

Validità degli indici di stabilità del cammino nell'identificare le cadute ricorrenti e l'instabilità del tronco: in pazienti con Malattia di Parkinson

Laureando
Dott. Fabrizio Magnifica

Relatore
Prof. Mariano Serrao



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Validità degli indici di stabilità del cammino nell'identificare le cadute ricorrenti e l'instabilità del tronco: in pazienti con Malattia di Parkinson

Facoltà di Medicina e Odontoiatria
Dipartimento di Neuroscienze Umane
Dottorato in Neuroscienze Clinico-Sperimentale e Psichiatria

Fabrizio Magnifica
Matricola 938899

Relatore
Prof. M.Serrao

Correlatore
Dott. S.F. Castiglia

A.A. 2020-2021

INDICE

❖ Introduzione.....	7
<u>Capitolo 1- La Malattia di Parkinson.....</u>	<u>11</u>
▪ Definizione	11
▪ Epidemiologia.....	11
▪ Fisiopatologia ed Eziopatogenesi.....	14
▪ Classificazione	16
▪ Sintomatologia	18
▪ Diagnosi e Terapia	23
<u>Capitolo 2 – Il Cammino</u>	<u>28</u>
▪ Descrittori spaziali e temporali del cammino.....	28
▪ Biomeccanica della locomozione e ciclo del passo.....	29
▪ Spostamento e controllo del centro di massa del corpo.....	36
▪ Caratteristiche del cammino nel paziente con Malattia di Parkinson	39
▪ Le cadute nella Malattia di Parkinson	41
<u>Capitolo 3 – Metodiche di analisi di movimento.....</u>	<u>44</u>
▪ Sistemi di valutazione del movimento e analisi del movimento.....	44
▪ Analisi del cammino attraverso dispositivi tecnologici.....	45
▪ Analisi del movimento in laboratorio con sistemi optoelettrici.....	46
▪ Analisi del movimento mediante approccio di sistemi indossabili.....	47
▪ Valutazione dei parametri del cammino mediante G-Walk.....	50
▪ Acquisizione ed elaborazione dei dati.....	51

❖ Lo studio.....	54
❖ Materiale e metodi	56
▪ Popolazione e Parametri inclusione ed esclusione	56
▪ Strumentazione e Descrizione del compito	57
▪ Elaborazione dei dati del sensore inerziale	59
▪ Valutazione clinica	65
▪ Analisi statistica.....	66
❖ Risultati.....	68
❖ Discussione	73
❖ Conclusioni.....	80
❖ Bibliografia	81

INTRODUZIONE

La Malattia di Parkinson è una malattia con un complesso disordine neurologico. La prima descrizione dettagliata della malattia è stata prodotta quasi due secoli fa, ma la sua concettualizzazione continua ad evolversi. Fondamentalmente, è una malattia degenerativa con morte prematura di neuroni dopaminergici nella substantia nigra pars compacta (SNpc). La conseguente carenza di dopamina all'interno dei gangli della base porta a un disturbo del movimento caratterizzato da classici sintomi motori parkinsoniani. In precedenza, si pensava che la Malattia di Parkinson fosse causata principalmente da fattori ambientali, ma la ricerca sta rivelando che la malattia si sviluppa da un complicato gioco di genetica e ambiente (Kalia LV et al., 2015).

I dati epidemiologici sono sufficientemente precisi per la Malattia di Parkinson, l'incidenza media è di circa 20 nuovi casi/100.000 abitanti/anno, con un picco di insorgenza della malattia intorno ai 70-75 anni. La Malattia di Parkinson è una malattia a evoluzione progressiva che si arricchisce nel suo decorso di numerosi sintomi, al punto tale che oggi ne sono stati elencati oltre 45. L'esordio è spesso insidioso, interessa in genere solo un emisoma e comporta sintomi cardinali quali la bradicinesia, la rigidità muscolare, il tremore a riposo a 4-6 Hz e l'instabilità durante la deambulazione. Questi elementi inficiano notevolmente sulla qualità di vita e mettono a repentaglio l'autonomia e l'indipendenza del soggetto. La disabilità che la Malattia di Parkinson provoca, deve essere valutata in relazione ai bisogni del singolo paziente; è un fenomeno variabile che dipende da altre situazioni oggettive dell'ammalato: età, attività lavorativa, situazione economica e familiare, progetti ed ambizioni (Mutani R et al., 2012). È importante, quindi, provvedere alla valutazione di queste problematiche mediante l'utilizzo di scale cliniche e questionari che tendono però facilmente ad essere influenzati, spesso riportando valori non del tutto veritieri.

La “gait instability” o instabilità del cammino è considerata come una piaga delle patologie neurodegenerative, nonché elemento più disabilitante nel caso di condizioni come la Malattia di Parkinson. A tal proposito sono stati elaborati dei sistemi inerziali indossabili, Wearable sensors (Ws), divenuti molto popolari non solo nel campo medico-riabilitativo. Questi sistemi permettono un’analisi del cammino attraverso la rilevazione di parametri spazio-temporali. I dati raccolti si rivelano estremamente utili perché forniscono informazioni accurate e affidabili circa i comportamenti e le attitudini dei soggetti (Mukhopadhyay SC et al., 2015).

Negli ultimi anni le evidenze sulla “gait instability” sono aumentate; tra queste ci sono diversi studi eseguiti su pazienti affetti da Parkinson che confermano la sensibilità delle misurazioni effettuate con i sensori inerziali circa l’instabilità del cammino e le problematiche motorie (Pinto C et al., 2019; Horak FB et al., 2013).

Grazie ai sensori inerziali è possibile calcolare, quindi, degli indici di stabilità, a loro volta utili a esplorare un aspetto funzionale dell’andatura e delle problematiche motorie inerenti ad essa.

In quasi tutti gli studi, gli indici di stabilità dell'andatura sono stati studiati individualmente per identificare misure preventive per le cadute. Tuttavia, in termini generali, sarebbe ideale ottenere una serie di indici di stabilità del cammino per capire quali sono i più sensibili in termini di distinzione tra andature patologiche e neurotipiche, quali sono le più strettamente correlate alla gravità della malattia, quali aspetti di stabilità sono espressi da vari indici, che sono i più utili per la previsione delle cadute, e che sono i più responsivi ai trattamenti riabilitativi (Mirelam et al., 2019)

Da un punto di vista biomeccanico, la stabilità dell'andatura si riferisce alla capacità di mantenere la locomozione funzionale in presenza di piccoli disturbi cinematici o errori di controllo (Dingwell et al., 2000; England et al., 2007; Hamacher et al., 2011; Brujin et al., 2013). Sono state proposte una serie di misure biomeccaniche quantitative per valutare lo squilibrio dinamico dell'andatura del paziente Parkinsoniano (Siragy et al., 2018). Una delle misure più ampiamente esplorate è il coefficiente di

variazione (CV) dei parametri spazio-temporali (cioè tempo del passo e lunghezza del passo) (Frenkel et al., 2005; Baltadjieva et al., 2006; Auriel et al., 2006; Lotink et al., 2007). Altre misure riportate sono state derivate dai modelli accelerativi del tronco e includono il rapporto armonico (HR) (Latt et al., 2009; Lowry et al., 2009), il più grande esponente di Lyapunov (LLE) (Thumm et al. 2018) e il punteggio di jerk normalizzato (NJS) (Miller Koop et al., 2018; Palmerini et al., 2013). Un'altra misura derivata dall'accelerazione del tronco, l'analisi di quantificazione della recidiva (RQA), è stata segnalata per essere compromessa nei pazienti con vestibolo patia (Sylos Labini et al., 2012) e fornisce un approccio promettente allo studio delle fluttuazioni del centro di pressione nei caduti più anziani (Ramdani et al., 2013).

Sulla base della loro facilità d'uso e dell'economicità, i sensori indossabili sono ampiamente utilizzati per la valutazione clinica per ottenere misure più oggettive delle prestazioni di deambulazione (Zampogna et al., 2020; Brognara et al., 2019; Schlachetzki et al., 2017; Rovini et al., 2017; Maetzeler et al., 2013; Ramdhani et al., 2018). Sulla base del modello a pendolo invertito dell'andatura (Kuo et al., 2010), le unità di misura inerziale mobili (IMU), che incorporano accelerometri e giroscopi, sono in grado di catturare oggettivamente la capacità di controllare il baricentro del corpo mentre si sposta la base di appoggio, risultando in un strumento efficace per monitorare l'equilibrio dinamico durante l'andatura (Schlachetzki et al., 2017; Horak et al., 2013). Idealmente, utilizzando diverse IMU combinate per analizzare l'andatura di un soggetto, l'accuratezza complessiva dell'analisi migliorerebbe, ma questo guadagno sarebbe compensato dal carico di indossabilità. Al contrario, una singola IMU montata sulla zona lombare fornisce informazioni sensibili sull'andatura della Malattia di Parkinson e consente ai medici di monitorare l'andatura della Malattia di Parkinson anche in condizioni di vita libera (Czech et al., 2020). Le IMU forniscono direttamente misure di accelerazione del tronco e facilitano la registrazione dell'andatura del paziente per molti passaggi durante le

valutazioni cliniche di follow-up in strutture ambulatoriali, rendendole strumenti ideali per studiare la stabilità dell'andatura nella Malattia di Parkinson.

In questo studio, abbiamo misurato una serie di indici di stabilità dell'andatura in campioni di dati da pazienti affetti da Malattia di Parkinson che sono stati raccolti utilizzando un dispositivo indossabile con gli obiettivi di determinare l'accuratezza di ciascun indice in termini di rilevamento dell'instabilità dell'andatura in Malattia di Parkinson rispetto a soggetti sani (HS) escludendo gli effetti dell'età e della velocità dell'andatura tra i gruppi, valutando la capacità di ciascun indice identificato di caratterizzare l'andatura dei Malattia di Parkinson che cadono in modo ricorrente, rispetto ai Malattia di Parkinson che non cadono ripetutamente, e esplorando le correlazioni di ciascun indice con variabili cliniche e biomeccaniche. Le nostre principali ipotesi possono essere riassunte come segue: alcuni indici di stabilità dell'andatura possono avere una capacità sufficiente di discriminare tra Malattia di Parkinson e HS e possono essere correlati con le caratteristiche spazio-temporali e cinematiche dell'andatura della Malattia di Parkinson, indipendentemente dalla velocità dell'andatura.

1- LA MALATTIA DI PARKINSON

DEFINIZIONE

La Malattia di Parkinson (MP) è una malattia ad evoluzione progressiva a eziologia non definita (idiopatica) correlata a una degenerazione neuronale a carico della Substantia Nigra, Pars Compacta (SNpc), caratterizzata dai seguenti sintomi clinici cardinali: bradicinesia-acinesia, tremore, rigidità. Quando invece il quadro clinico è provocato da un fattore causale noto, viene definito come parkinsonismo secondario; sono inoltre presenti anche le cosiddette sindromi parkinsoniane (SP) atipiche su base degenerativa (Mutani R et al., 2012).

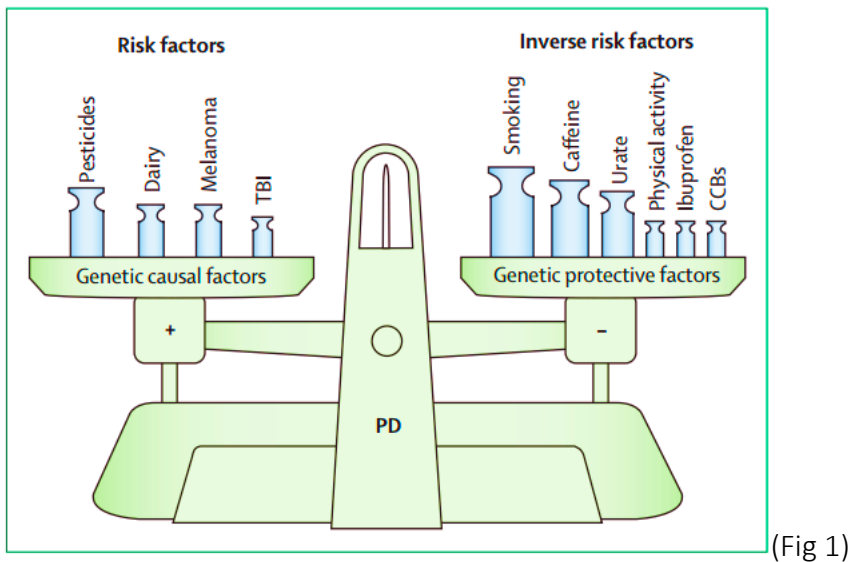
L'eponimo della malattia è derivato dal medico e politico inglese James Parkinson (1817), il quale ha descritto per primo in maniera unitaria molti dei sintomi della malattia coniando il termine paralisi agitante (shaking palsy). Le osservazioni cliniche di Parkinson sono state poi ampliate, alla fine del secolo scorso, da Trousseau, Charcot e Brissaud che hanno descritto in dettaglio tutte le caratteristiche cliniche di questa malattia (Meco G, 2004).

EPIDEMIOLOGIA

La prevalenza della Malattia di Parkinson è di circa lo 0,3% dell'intera popolazione. Relativamente rara prima dei 50 anni, la prevalenza aumenta fino all'1% nei soggetti sopra i 60 anni e al 4% nei soggetti sopra agli 80 anni. Anche l'incidenza è bassa prima dei 50 anni e raggiunge i valori più elevati nelle classi di età comprese tra i 70 e i 79 anni, con valori stimati pari a 8-18 casi per 100.000 persone/anno nella popolazione generale e a 120 casi per 100.000 persone/anno a 70 anni di età. In Italia si stima che vi siano attualmente circa 200.000 persone affette da Malattia di Parkinson. La Malattia di Parkinson, in circa il 90% dei casi, è considerata una malattia sporadica, ma nel restante

10%, soprattutto nelle forme ad esordio giovanile, è geneticamente determinata. Gli uomini sono colpiti dalla malattia con una maggiore, se pur minima, frequenza rispetto alle donne (rapporto 3:2). Tale diversità riflette sia differenze nei fattori di rischio (minore esposizione a fattori chimici ambientali, ridotta frequenza di traumi cerebrali) che differenze negli ormoni sessuali. È possibile che gli estrogeni esercitino un effetto protettivo sulla malattia e nelle donne la riduzione dei livelli di estrogeni (menopausa precoce, riduzione del numero di gravidanze, isterectomia) sembra essere un fattore di rischio per lo sviluppo della Malattia di Parkinson (Berardelli A et al., 2015).

Dal 2006, diversi studi longitudinali hanno valutato fattori ambientali o comportamentali che sembrano modificare il rischio di sviluppare la Malattia di Parkinson (Fig 1). Un aumento del rischio di Malattia di Parkinson è stato associato all'esposizione a pesticidi, consumo di latticini, storia di melanoma e lesioni cerebrali traumatiche, mentre un rischio ridotto è stato segnalato in associazione a fumo, consumo di caffeina, concentrazioni sieriche più elevate di urati, attività fisica, uso di ibuprofene e altri farmaci comuni (Ascherio A et al., 2016).



(Fig 1)

Con l'introduzione (fine anni Sessanta) della L-Dopa come trattamento terapeutico, la sopravvivenza dei pazienti affetti da Malattia di Parkinson è aumentata, anche se il tasso di mortalità rimane ancora di circa 1,6-2,9 volte più alto rispetto alla popolazione generale. La più frequente causa di morte nel paziente parkinsoniano è la broncopolmonite, conseguenza della ridotta mobilità del paziente e dei disturbi della deglutizione che caratterizzano le fasi molto avanzate della malattia (Berardelli A et al., 2015).

FISIOPATOLOGIA ED EZIOPATOGENESI

La lesione anatomo-patologica più caratteristica della Malattia di Parkinson è rappresentata dalla perdita delle cellule pigmentate della pars compacta della sostanza nera (SN), localizzate nel mesencefalo, le cui terminazioni nello striato liberano dopamina, e di altri nuclei pigmentati del tronco encefalico (locus coeruleus, nucleo del rafe). All'esame macroscopico si osserva il tipico pallore della SN e del locus coeruleus, mentre l'esame microscopico mostra una marcata deplezione dei neuroni nei nuclei pigmentati e una gliosi sostitutiva. In alcuni neuroni residui si osservano inclusioni citoplasmatiche eosinofile, caratterizzate da un denso nucleo centrale circondato da un alone palido, denominate corpi di Lewy, che rappresentano la caratteristica istopatologica principale della malattia. I corpi di Lewy sono composti da filamenti di α -sinucleina. La degenerazione interessa anche altri nuclei tronco-encefalici, i gangli della base e, in fase avanzata, anche la corteccia cerebrale (Berardelli A et al., 2015).

È stato ipotizzato che l'accumulo di α -sinucleina progredisca attraverso un modello stereotipato nel corso della Malattia di Parkinson. Braak e colleghi hanno proposto sei fasi, partendo dal sistema nervoso periferico per arrivare progressivamente a colpire il sistema nervoso centrale in direzione caudale-rostrale all'interno del cervello. Il modello Braak ha guadagnato consensi, in parte, perché la progressione temporale e spaziale proposta sembra spiegare il decorso clinico della Malattia di Parkinson.

<p>Stage 1 Peripheral nervous system (autonomic neurons), olfactory system (olfactory bulb, anterior olfactory nucleus), medulla (dorsal motor nuclei of vagal and glossopharyngeal nerves)</p> <p>Stage 2 Pons (locus ceruleus, magnocellular portions of reticular formation, posterior raphe nuclei), spinal cord grey matter</p> <p>Stage 3 Pons (pedunculopontine nucleus), midbrain (substantia nigra pars compacta), basal forebrain (magnocellular nuclei including nucleus basalis of Meynert), limbic system (central subnucleus of amygdala)</p> <p>Stage 4 Limbic system (accessory cortical and basolateral nuclei of amygdala, interstitial nucleus of stria terminalis, ventral claustrum), thalamus (intralaminar nuclei), temporal cortex (anteromedial temporal mesocortex, CA2 region of hippocampus)</p> <p>Stages 5 and 6 Multiple cortical regions (insular cortex, association cortical areas, primary cortical areas)</p>	(Fig.2)
--	----------

Nello specifico, le fasi 1 e 2 potrebbero corrispondere all'insorgenza di sintomi promotori, la fase 3 potrebbe indicare la presenza di caratteristici sintomi motori causati dalla carenza di dopamina nigrostriatale, e gli stadi 4-6 potrebbero rappresentare la comparsa di sintomi non motori tipici della malattia avanzata (Kalia LV et al., 2015).

Negli ultimi anni numerosi studi hanno dimostrato come l'accumulo di α -sinucleina e l'alterato avvolgimento di tale proteina causino la formazione di protofibrille tossiche per le cellule dopaminergiche. La riduzione della concentrazione della dopamina nel putamen è correlata alla gravità clinica dei sintomi motori della malattia. È necessario che vi sia una riduzione di almeno il 60-80% della concentrazione di dopamina putaminale (o una perdita di almeno il 60% dei neuroni dopaminergici nigrali) affinché la malattia si manifesti clinicamente (Berardelli A et al., 2015).

L'eziologia della Malattia di Parkinson è ancora oggi sconosciuta e varie ipotesi eziopatogenetiche sono state proposte: virale, genetica, esotossica ed endotossica. Solo quest'ultima pare confortata dai dati scientifici ottenuti negli ultimi anni (Mutani R et al., 2012).

Ipotesi virale. Nasce dalla comparsa, dopo la pandemia di encefalite letargica di Von Economo (1917), di un grande numero di casi di parkinsonismo. La non identificazione del virus responsabile di tale

affezione e la sua spontanea scomparsa dopo il 1935 ha fatto perdere peso a tale ipotesi eziopatogenetica. Attualmente non è stato dimostrato alcun agente infettivo in grado di provocare la Malattia di Parkinson nell'uomo e nell'animale.

Ipotesi genetica. L'approccio genetico molecolare ha permesso negli ultimi anni importanti progressi nella comprensione delle cause dei meccanismi di alcune forme di Malattia di Parkinson. Sono state infatti identificate alcune rare forme mendeliane di Malattia di Parkinson, e il gene difettoso è stato identificato in una forma a trasmissione dominante (α -synucleina) e in una forma recessiva (parkina). In queste forme una complessa interazione di fattori di tipo genetico e non-genetico è probabilmente alla base della malattia.

Ipotesi tossica ambientale. Tale ipotesi origina dall'osservazione che la Malattia di Parkinson può essere causata da sostanze chimiche presenti nell'ambiente. Un notevole impulso a questa ipotesi eziopatogenetica è venuto dall'osservazione di alcuni tossicodipendenti che assumevano eroina sintetica avente come contaminante l'MTPT (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina) e sviluppavano una sindrome parkinsoniana con lesioni anatomo-patologiche nigrali e con una buona risposta terapeutica alla L-DOPA. Il meccanismo di azione di questa sostanza neurotossica si esplica attraverso la sua trasformazione da parte dell'enzima cerebrale MAO-B (monoammino ossidasi di tipo B) in ione MPP⁺ (1-metil-4-fenilpiridinio) il quale passa nei mitocondri delle cellule nigrali e inibisce il Complesso I della catena respiratoria provocando la morte cellulare. Questa ipotesi eziopatogenetica può essere valida per una piccolissima percentuale di casi; la Malattia di Parkinson compare tuttavia con la stessa incidenza in popolazioni ove queste sostanze non vengono impiegate. Anche alcuni farmaci possono determinare sindromi parkinsoniane iatrogene interferendo o con i meccanismi di accumulo presinaptico della dopamina o bloccando i recettori dopaminergici postsinaptici. Tuttavia, la sintomatologia è di solito reversibile alla sospensione del trattamento, al contrario della degenerazione neuronale provocata dalla MPTP.

Ipotesi tossica endogena. È l'ipotesi eziopatogenetica che gode oggi i maggiori consensi. Si basa sul fatto che la normale ossidazione della dopamina tramite le MAO cerebrali produce perossido di idrogeno il quale, se non neutralizzato da enzimi riducenti, determina una perossidazione lipidica delle membrane cellulari con conseguente morte della cellula stessa. Nella Malattia di Parkinson il sistema antiossidante appare ridotto a livello nigro-striatale; inoltre, già da inizio secolo è noto che nella nigra dei parkinsoniani esiste una elevata quantità di Fe che può attivare una serie di reazioni che producono radicali liberi ossidanti, estremamente citotossici. Nel mesencefalo di soggetti parkinsoniani è stato inoltre rilevato un deficit del Complesso I della catena respiratoria mitocondriale, situazione questa che aumenterebbe ulteriormente la produzione di radicali liberi. In definitiva lo stress ossidativo a livello nigrale sembra essere il maggior responsabile della progressiva ed irreversibile degenerazione dei neuroni dopaminergici (R. Mutani et al., 2012).

CLASSIFICAZIONE

La Malattia di Parkinson viene classificata in base a diversi parametri, quali l'età di esordio, la rapidità del decorso, la prevalenza dell'acinesia o del tremore, la presenza di disturbi cognitivi o del tono dell'umore: tutti questi fattori influenzano in maniera determinante la prognosi (Meco G, 2004).

Si distinguono diverse forme cliniche della Malattia di Parkinson.(Fig.3)

Forma completa	Rigidità, bradicinesia, tremore
Forma ipercinetica	Prevale il tremore
Forma rigido-acinetica	Prevale la rigidità e la bradicinesia
Forma con instabilità posturale	Con gli altri sintomi è presente il disturbo dell'equilibrio
Forma complicata	Con importante interessamento vegetativo e/o con interessamento multisistemico, specie dell'oculomotricità
Forma con depressione	
Forma con demenza	Parkinson-Demenza complex

(Fig.3)

Il quadro clinico è classificato in stadi progressivi di disabilità (da I a IV) secondo la scala di Hoehn e Yahr e con scale specifiche quali la Unified Parkinson Disease Rating Scale (Mutani R et al., 2012).(fig.4)

Stadio 1: Malattia unilaterale. Stadio 2: Malattia bilaterale senza coinvolgimento dell'equilibrio. Stadio 3: Malattia da lieve a moderata, qualche instabilità posturale indipendente. Stadio 4: Malattia conclamata, ancora in grado di deambulare autonomamente. Stadio 5: Paziente costretto a letto o in sedia a rotelle.
--

(Fig.4)

SINTOMATOLOGIA

La Malattia di Parkinson è caratterizzata da un quadro clinico ad andamento lentamente evolutivo. I sintomi iniziali possono essere di modesta entità, talvolta, non immediatamente riconosciuti in quanto "aspecifici" o attribuiti alle normali alterazioni tipiche dell'invecchiamento. La progressione

clinica della Malattia di Parkinson è caratterizzata da una notevole variabilità interindividuale. Alcuni studi suggeriscono una progressione più lenta nei pazienti in cui prevale la componente tremorigena (forma ipercinetica) rispetto a quelli che presentano già in fase iniziale, disturbi della deambulazione o della postura (forma con predominanza di disturbi assiali). All'esordio, i sintomi e i segni motori si manifestano, nella maggior parte dei casi, in un solo lato del corpo, per poi diffondersi nel corso degli anni, nella porzione corporea controlaterale; un certo grado di asimmetria tra i due lati persiste, tuttavia, nel corso della malattia. La bradicinesia, la rigidità e il tremore rappresentano i principali sintomi motori della malattia (Berardelli A et al., 2015).

Bradi-acinesia. Secondo la semeiotica classica si definisce l'acinesia come difficoltà a iniziare il movimento e la bradicinesia come lentezza nel movimento (sono alterati la velocità, l'ampiezza e il ritmo dello stesso): in sostanza, acinesia e bradicinesia sono due aspetti di uno stesso fenomeno. La bradicinesia è evidente nell'esecuzione delle normali attività della vita quotidiana, nel rallentamento dell'andatura, nella riduzione dei movimenti pendolari degli arti superiori, nella riduzione dei movimenti globali degli arti, nell'esecuzione di movimenti complessi dell'arto superiore e nella modificazione della scrittura che diventa, progressivamente, sempre più piccola (micrografia). L'elemento caratteristico della bradicinesia della Malattia di Parkinson è la progressiva riduzione dell'ampiezza dei movimenti volontari (ad esempio movimenti ripetuti del dito indice sul pollice o di apertura e chiusura della mano per 30 secondi). A livello del distretto cranico, la bradicinesia si manifesta con riduzione della mimica facciale (ipomimia) e della frequenza di ammiccamento, limitazione dei movimenti oculari coniugati verso l'alto e dei movimenti di convergenza, modificazioni del tono della voce, che diventa ipofonica e monotona, ed eccesso di salivazione (scialorrea), conseguenza della ridotta frequenza degli atti spontanei della deglutizione.

Manifestazioni

tipiche dell'acinesia sono l'aumento del tempo richiesto per iniziare un movimento volontario (il paziente esita qualche secondo prima di iniziare a camminare) e il blocco motorio detto comunemente freezing. Questo fenomeno è caratterizzato da un'improvvisa e transitoria (dura in genere qualche secondo) incapacità a muoversi che coinvolge soprattutto gli arti inferiori, i quali rimangono incollati al terreno, all'inizio del passo e nel cambio di direzione o nel passaggio attraverso piccoli spazi.

Rigidità. Per "rigidità" o ipertonia plastica, s'intende l'aumento del tono muscolare degli arti e del capo rilevabile durante la mobilizzazione passiva. La rigidità si differenzia dall'ipertono "spastico", tipico delle patologie che interessano il primo motoneurone, per il coinvolgimento uniforme della muscolatura gravitaria e antigravitaria, per l'assenza di cambiamenti del tono muscolare al variare della velocità dei movimenti passivi e per la presenza del fenomeno della ruota dentata (cedimenti ritmici della rigidità percepiti come movimenti a scatto dell'articolazione). La rigidità può essere associata, nelle fasi avanzate della malattia, a deformità posturali, che coinvolgono prevalentemente il collo e il tronco, quali la camptocormia, caratterizzata da un'abnorme flessione della colonna toraco-lombare (oltre i 45°) che scompare quando il soggetto è disteso sul lettino o la sindrome di Pisa, caratterizzata invece da una marcata latero-deviazione del tronco.

Tremore. Il tremore tipico parkinsoniano si manifesta nelle fasi di riposo e ha una frequenza compresa tra i 4 e i 6 Hz. Se presente, è spesso uno dei primi sintomi avvertiti dal paziente, in particolare quando interessa la mano, ed è accentuato dalle emozioni; si attenua o scompare con il movimento volontario e durante il sonno. Il tremore parkinsoniano a riposo è caratterizzato da movimenti ripetuti di supinazione-pronazione della mano ("far pillole" o "contar monete"). Il tremore può coinvolgere anche le labbra, il mento e gli arti inferiori, ma non la voce e il capo. A volte può essere presente un tremore degli arti durante il mantenimento di una postura (tremore posturale). Nella Malattia di

Parkinson il tremore posturale, a volte, compare dopo alcuni secondi dall'assunzione della posizione a braccia estese (tremore riemergente).

Instabilità posturale. Le fasi più avanzate della malattia sono caratterizzate da instabilità posturale che viene esaminata clinicamente esercitando una brusca spinta all'indietro sulle spalle del paziente per valutare la normale risposta posturale (recupero dell'equilibrio in due passi o meno) o il deficit della stessa (recupero dell'equilibrio in due o più passi oppure totale assenza di risposta). L'instabilità posturale è la causa principale di cadute nei pazienti con Malattia di Parkinson avanzata (Berardelli A et al., 2015).

Anche se la Malattia di Parkinson è stata storicamente definita come un disturbo del movimento, i sintomi non motori sono un aspetto importante del quadro clinico. I sintomi non motori tendono a essere sottostimati da pazienti e sotto-studiati dai medici; tuttavia, se adeguatamente valutati, sono segnalati dalla maggior parte dei pazienti e hanno un maggiore impatto sulla qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) e alla disabilità. Alcuni sintomi, a cui si fa riferimento come "sintomi prodromici/premotori", potrebbero anche sorgere dieci anni prima della diagnosi e della comparsa di sintomi motori: iposmia, depressione, costipazione e disturbo del comportamento del sonno con movimento rapido degli occhi (RBD) sono i più riconosciuti, ma possono includere anche cambiamenti visivi, ansia e altri disturbi del sistema nervoso autonomo (Balestrino R et al., 2020).

L'iposmia, la funzione olfattiva ridotta, si verifica in circa il 90% dei casi di Malattia di Parkinson in fase iniziale, di solito è bilaterale e può precedere l'inizio dei sintomi motori correlati alla carenza della dopamina. La perdita di peso involontaria è un altro sintomo non motorio comune in questo tipo di pazienti, e sembra essere un processo continuo che inizia diversi anni prima della diagnosi. La prevalenza di malnutrizione nei pazienti con Malattia di Parkinson varia in letteratura a causa dei diversi strumenti di valutazione. Tuttavia, una recente revisione sistematica ha mostrato che la prevalenza della malnutrizione varia dallo 0 al 24% nei pazienti con Malattia di Parkinson, mentre il

rischio di malnutrizione in questi pazienti oscilla dal 3 al 60%. I pazienti con Malattia di Parkinson sembrano avere un rischio maggiore del 160% di sviluppare osteoporosi rispetto ai controlli sani, così come un'alta prevalenza di sarcopenia stimata intorno al 15% (De Rui M et al., 2020).

L'insonnia può presentarsi come un disturbo primario e può anche precedere l'insorgenza dei sintomi motori nella Malattia di Parkinson. Si sospetta che questo derivi dalla neurodegenerazione di vari centri sonno-veglia nel tronco cerebrale, come il locus coeruleus, nucleo del rafe e nucleo pedunculopontino. Sebbene l'80% dei pazienti con Malattia di Parkinson abbia disturbi del sonno, ben il 30% non ne discuterà con i fornitori di assistenza sanitaria. I disturbi del sonno possono derivare da sintomi motori e non motori notturni, inclusi tremore, distonia dolorosa e nicturia. Tutti questi disturbi possono potenzialmente portare a una riduzione della qualità del sonno, oltre a cambiamenti oggettivi sulla polisonnografia e riduzioni del tempo di sonno totale e del sonno (Zuzuàrregui JRP et al., 2020).

Nel decorso della Malattia di Parkinson frequentemente compare la depressione, che può colpire fino al 40% dei pazienti ed è caratterizzata da apatia, disinteresse e riduzione delle attività e dei rapporti sociali e anedonia, cioè la perdita di piacere e di interesse nello svolgimento delle comuni attività. I disturbi cognitivi, presenti in forma lieve in tutti i pazienti, possono progredire in almeno il 30-40% dei casi sino a un quadro di demenza (la demenza può essere osservata nel 70% dei pazienti con più di 80 anni). Frequenti sono i disturbi della minzione (aumento della frequenza minzionale, minzione imperiosa, nicturia, talvolta incontinenza), l'ipotensione ortostatica e l'impotenza erigendi nell'uomo (Berardelli A et al., 2015).

DIAGNOSI E TERAPIA

La comprensione generale della Malattia di Parkinson continua ad evolversi. L'attuale diagnosi si concentra su un approccio clinico-patologico, sebbene la conferma della patologia richieda un campione di tessuto post-mortem. Il 18% dei casi diagnosticati clinicamente con Malattia di Parkinson idiopatica presenta un altro disturbo (es. paralisi sopranucleare progressiva, morbo di Alzheimer, parkinsonismo vascolare). I sintomi cardinali per la diagnosi sono stati proposti nel 1988 in un articolo della Society Brain Bank (Fig 5), e da diversi decenni sono rimasti i criteri più utilizzati per la diagnosi. La diagnosi di Malattia di Parkinson si basa solitamente su una costellazione di sintomi motori, bradicinesia con almeno uno dei seguenti: rigidità degli arti, tremore a riposo o instabilità posturale/disturbi dell'andatura (Deeb W et al., 2019).

Step 1. Diagnosis of Parkinsonism	Step 2. Exclusion criteria for PD	Step 3. Supportive criteria for PD (≥3 required for definite diagnosis)
Bradykinesia ^(a) and ≥1 of the following: Muscular rigidity; 4–6 Hz rest tremor; Postural instability ^(b) .	Repeated strokes with stepwise progression Repeated head injury Definite encephalitis Oculogyric crises Use of neuroleptic or dopamine-depleting agents at onset of symptoms >1 affected relative Sustained remission Strictly unilateral features after 3 y Supranuclear gaze palsy Cerebellar signs Early severe disautonomy Early severe dementia with disturbances of memory, language or praxis Babinski sign Cerebral tumor or communicating hydrocephalus on neuroimaging Negative response to large doses of levodopa (malabsorption excluded) Exposure to known neurotoxin (e.g. MPTP)	Unilateral onset Rest tremor Progressive disorder Persistent asymmetry affecting side of onset most Excellent response (70–100%) to levodopa Severe levodopa-induced chorea Levodopa response for ≥5 y Clinical course of ≥10 y

PD: Parkinson's disease; MPTP: 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine; y: years; ^(a)Delayed onset of voluntary movement with increasing reduction of amplitude and speed of repetitive movements; ^(b)Unrelated to primary visual, cerebellar, vestibular or proprioceptive dysfunction.

(Fig.5)

Le neuro-immagini morfologiche (in particolare la RM) non mostrano aspetti specifici della malattia, tuttavia sono utili per escludere la presenza di alterazioni strutturali dovute a sofferenze vascolari, idrocefalo normoteso, tumori cerebrali ecc. È possibile che in futuro la RM ad alto campo possa dimostrare alterazioni morfologiche della substantia nigra in pazienti con Malattia di Parkinson. In alcune situazioni cliniche dubbie, ad esempio nel caso di un tremore atipico, può essere utile eseguire

una scintigrafia cerebrale (SPECT) con l'uso di marcatori della ricaptazione dopaminergica (DAT-Scan) per valutare l'integrità o l'alterazione del compartimento nigrostriatale. Studi recenti hanno inoltre dimostrato che la ecogenicità della substantia nigra misurata mediante doppler transcranico può essere utile nel differenziare soggetti normali da pazienti con Malattia di Parkinson o affetti da altre forme di parkinsonismo. Un completo inquadramento clinico può richiedere l'esecuzione di indagini strumentali per valutare le funzioni neuro-cognitive, cardiovascolari, urologiche (Berardelli A et al., 2015).

A tutt'oggi non esiste alcuna terapia che arresti definitivamente il corso della malattia perché il processo degenerativo impoverisce sempre di più il patrimonio neuronale della sostanza nera e degli altri nuclei grigi colpiti nella Malattia di Parkinson; comunque, è possibile contrastare efficacemente, anche per lunghi periodi, il peggioramento clinico con opportune terapie sintomatiche (Meco G et al., 2004).

Tre orientamenti terapeutici fondamentali hanno segnato le diverse epoche storiche della terapia sintomatica per la Malattia di Parkinson:

- Il primo, il più antico, impiega i farmaci anticolinergici naturali o sintetici e ha lo scopo di ridurre l'iperattività degli interneuroni facilitatori colinergici a livello striatale;
- Il secondo in ordine cronologico è il trattamento chirurgico stereotassico che mira ad interrompere i circuiti extrapiramidali attraverso cui fluiscono gli eccitamenti abnormi che generano i sintomi parkinsoniani;
- Il terzo tipo di trattamento è il più moderno ed efficace, e mira a colmare il deficit biochimico dopaminergico con la somministrazione di un precursore della dopamina, la LD, che ha la facoltà, al contrario di quest'ultima, di attraversare la barriera ematoencefalica.

Negli anni successivi alla diffusione della LD sono stati introdotti altri preparati di sintesi (agonisti dopaminergici) che agiscono direttamente sui recettori dopaminergici postsinaptici. Tutti gli agonisti

dopaminergici hanno, però, un'efficacia minore ed effetti collaterali maggiori rispetto alla LD, malgrado un profilo farmacocinetico più favorevole (Meco G et al., 2004).

Levodopa. La prima sintesi della Levodopa o L-Dopa risale al 1911, quando gli sforzi di Kazimierz Funk, un biochimico appassionato polacco, furono ripagati con l'identificazione di D, L-Dopa. L'enantiomero sinistro puro, L-Dopa, è stato isolato per la prima volta dalla pianta esotica di fagioli *Vicia faba* da Marcus Guggeneheim, un biochimico svizzero, che lo ha descritto come un composto inattivo nonostante il vomito violento che gli ha provato dopo aver provato una dose orale di 2,5 g su sé stesso, evidenziando uno dei più frequenti effetti avversi sistemici della L-Dopa (N. Tambasco et al., 2017). La L-Dopa è il precursore naturale della dopamina ed è in grado di oltrepassare la barriera ematoencefalica. La L-Dopa, somministrata per via orale, viene assorbita a livello intestinale, entra nel compartimento ematico, passa la barriera ematoencefalica, è captata dai terminali dopaminergici residui ancora efficienti e, quindi, trasformata in dopamina. L'assorbimento intestinale della L-Dopa può essere limitato dalla presenza nell'intestino di alte concentrazioni di altri aminoacidi, come accade, ad esempio, dopo un pasto ad elevato contenuto proteico. Gli effetti collaterali più frequenti del trattamento con L-Dopa sono di tipo gastro-intestinale (nausea, vomito), vegetativo (ipotensione posturale) e talvolta neuropsichiatrico (allucinazioni e fenomeni psicotici). Il trattamento cronico con L-Dopa può facilitare l'insorgenza di neuropatia periferica. La L-Dopa è molto efficace nel ridurre la bradicinesia e la rigidità, è meno efficace nel ridurre il tremore e non è in grado di modificare l'instabilità posturale. La L-Dopa può essere somministrata in casi avanzati di Malattia di Parkinson per via infusione intraduodenale tramite gastrostomia endoscopica percutanea (Berardelli A et al., 2015).

Nonostante abbia più di 60 anni, la L-Dopa rappresenta ancora il gold standard nel trattamento della Malattia di Parkinson. Trattamenti aggiuntivi sono stati sviluppati nell'ultimo mezzo secolo, eppure il

campo più promettente rimane l'ottimizzazione del profilo farmacocinetico della L-Dopa (Tambasco N et al., 2017).

Dopamino-agonisti. Sono farmaci che agiscono direttamente sui recettori dopaminergici pre e post-sinaptici. I Dopamino-agonisti, pur essendo meno efficaci della L-Dopa, sono utili sia in monoterapia durante le fasi iniziali di malattia, sia in associazione alla L-Dopa nelle fasi più avanzate. Gli effetti collaterali più frequenti sono: nausea, vomito, ipotensione ortostatica, eccessiva sonnolenza diurna, attacchi di sonno improvvisi, allucinazioni, psicosi e disturbo del controllo degli impulsi.

MAO-B inibitori. Le mono-ammino-ossidasi di tipo B inibiscono il metabolismo intracerebrale della dopamina aumentandone, pertanto, il tempo di permanenza nella sinapsi. I MAO-B inibitori sono adoperati sia nella fase iniziale del trattamento in monoterapia che in fase più avanzata, in associazione alla L-Dopa. Studi recenti indicano che i MAO-B inibitori potrebbero avere un ruolo nel modificare/rallentare il decorso della malattia. Sono farmaci ben tollerati.

La strategia terapeutica si basa sulla valutazione di diversi fattori, tra cui: l'età del paziente, il livello di disabilità, la presenza di comorbidità e il rischio di eventi avversi a lungo termine. Nei pazienti con età inferiore ai 60 anni, la terapia prevede in prima istanza l'uso dei DA-agonisti o dei MAO-B inibitori associati o meno a basse dosi di L-Dopa. Nella maggior parte dei casi, entro 3 anni dall'inizio del trattamento, per ottenere un miglior controllo dei sintomi motori, sarà necessario, comunque, aggiungere L-Dopa. Nel paziente anziano (>70 anni), in quello con comorbidità significative o nei casi in cui la disabilità funzionale sia elevata fin dall'inizio, la L-Dopa è considerata come farmaco di prima scelta (Berardelli A et al., 2015).

Terapia chirurgica. Il trattamento chirurgico della Malattia di Parkinson è stato quasi completamente abbandonato quando la L-Dopa è entrata nella pratica terapeutica. Attualmente la terapia chirurgica si basa sulla stimolazione elettrica del nucleo subtalamico e del nucleo palido con elettrodi in situ cronici, collegati a generatori periferici di impulsi elettrici (Deep Brain Stimulation, DBS). Questo tipo

di approccio, specie quello diretto al nucleo subtalamico, permette di ridurre il trattamento con L-Dopa e pare mantenere il suo effetto a lungo termine. È un trattamento chirurgicamente molto complesso, riservato a pazienti cronici non più rispondenti alla terapia farmacologica. Il meccanismo d'azione della DBS consiste nell'inibizione funzionale e reversibile dei neuroni del bersaglio prescelto con netta e persistente azione sulla rigidità, sulla bradicinesia, sul tremore e sulle discinesie (Mutani R et al., 2012).

2- IL CAMMINO

La deambulazione o cammino è una sequenza motoria, ciclica e ritmica, degli arti inferiori che determina uno spostamento in avanti del centro di gravità con lo scopo di traslare il corpo nello spazio. La camminata soddisfa il bisogno fondamentale dell'individuo di muoversi da un luogo all'altro ed è quindi una delle attività più comuni che le persone eseguono quotidianamente. L'osservazione della camminata fornisce informazioni sul risultato di un complesso insieme di interazioni "dietro le quinte" tra funzioni sensitive e motorie. Affinché una persona cammini, il sistema nervoso centrale deve generare azioni motorie appropriate dall'integrazione di input sensitivi visivi, propriocettivi e vestibolari (Neumann DA, 2019)

DESCRITTORI SPAZIALI E TEMPORALI DEL CAMMINO

Il ciclo della camminata inizia non appena il piede tocca il suolo. Poiché il contatto del piede avviene normalmente con il tallone, il punto 0% o l'inizio del ciclo della camminata viene spesso definito contatto del tallone o tocco del tallone. Il punto 100% o di completamento del ciclo della camminata si verifica non appena lo stesso piede torna a contatto con il terreno.

Una falcata (sinonimo di un ciclo della camminata) è la sequenza di eventi che si svolgono tra successivi contatti del tallone dello stesso piede. A confronto, un passo è la sequenza di eventi che si verificano all'interno di successivi contatti del tallone di piedi opposti. Un ciclo della camminata, quindi, ha due passi: uno di sinistra e uno di destra.

I descrittori spaziali più basilari della camminata includono la lunghezza di una falcata e la lunghezza del passo. La lunghezza della falcata è la distanza tra due contatti successivi del tallone dello stesso piede. La lunghezza del passo, al contrario, è la distanza tra i due successivi contatti del tallone dei due piedi differenti. Confrontare la lunghezza del passo di destra con quella del passo di sinistra può aiutare a valutare la simmetria della camminata tra gli arti inferiori. La larghezza del passo è la

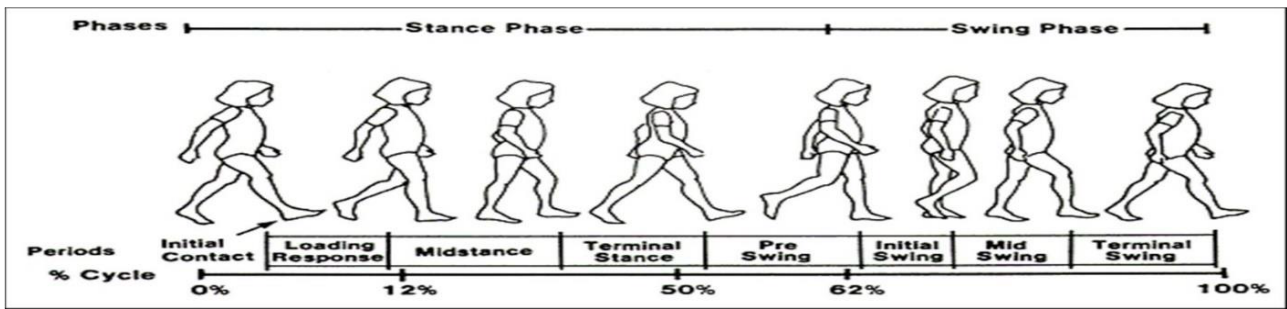
distanza laterale tra i centri del tallone di due contatti del piede consecutivi e si aggira mediamente 8 e 10 cm.

Il descrittore temporale essenziale della camminata è la cadenza, il numero di passi al minuto, anche chiamata ritmo del passo. La velocità di camminata combina misurazioni sia spaziali che temporali fornendo informazioni sulla distanza percorsa in un dato intervallo di tempo. Le unità di misura sono in genere metri al secondo (m/s) o miglia all'ora (mph). La velocità può essere calcolata misurando il tempo necessario per coprire una determinata distanza o la distanza percorsa in un dato periodo di tempo o moltiplicando la cadenza per la lunghezza del passo. La velocità della camminata varia notevolmente tra gli individui in base a fattori quali l'età e le caratteristiche fisiche (ad esempio altezza e peso). Tra tutte le misurazioni spaziali e temporali della camminata, la velocità può essere la misura migliore e più funzionale della capacità di camminata di un individuo (Neumann DA et al., 2019).

BIOMECCANICA DELLA LOCOMOZIONE E CICLO DEL PASSO

Per descrivere gli eventi che si verificano durante il ciclo della camminata è consuetudine suddividerlo da 0% a 100%. Come affermato in precedenza, il contatto del tallone o del piede con il terreno è considerato l'inizio del ciclo della camminata (0%) e il successivo contatto con il terreno effettuato dallo stesso piede è considerato la fine del ciclo della camminata (100%).

La sequenza motoria che permette la deambulazione è denominata "ciclo del cammino". Questo è a sua volta dato dalla ripetizione sequenziale del "ciclo del passo" (gait cycle).



(Fig.6)

Il ciclo del passo (o semplicemente “passo”) è l’unità funzionale del cammino ed è l’intervallo di tempo tra due contatti iniziali successivi dello stesso piede (stride) (Neumann DA, 2019).

Il ciclo del passo si articola in due fasi (Fig 6):

Fase di appoggio (stance): identifica il periodo durante il quale vi è il contatto del piede con il suolo. Sia l’inizio che la fine dell’appoggio comprendono un contatto bilaterale (doppio appoggio); nella parte intermedia il contatto è di un solo piede (singolo appoggio). Rappresenta circa il 60% del ciclo del passo e si articola in cinque sequenze:

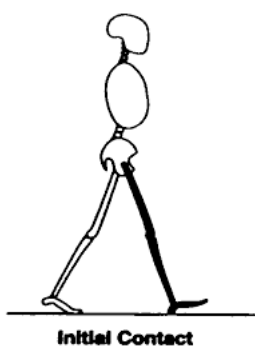
1. Contatto del tallone (initial contact): il tallone del piede proiettato in avanti entra in contatto con il suolo.
2. Risposta al carico (loading response): è il primo periodo di doppio appoggio.
3. Appoggio intermedio (mid stance): inizia con lo stacco del piede controlaterale e termina quando il piede è completamente appoggiato al suolo.
4. Appoggio terminale (terminal stance): inizia con il sollevamento del tallone e continua finché l’altro piede appoggia al suolo.
5. Preoscillazione (preswing): è il secondo periodo di doppio appoggio. Va dal contatto iniziale dell’arto controlaterale al distacco delle dita omolaterali.

Fase di oscillazione (swing): identifica il periodo in cui il piede si trova sollevato per l'avanzamento dell'arto. L'oscillazione inizia quando il piede si distacca dal suolo, rappresenta circa il 40% del ciclo del passo e si articola in tre sequenze:

1. Oscillazione iniziale (initial swing): inizia con il sollevamento del piede dal terreno e termina quando l'arto oscillante è parallelo al piede in appoggio.
2. Oscillazione intermedia (mid swing): inizia quando l'arto oscillante è opposto all'Arto in appoggio e termina quando il primo avanza e la tibia corrispondente risulta verticale.
3. Oscillazione terminale (terminal swing): inizia con la tibia verticale e termina quando il piede prende contatto con il terreno. L'avanzamento è completo quando la gamba si trova davanti alla coscia.

STANCE

Initial contact. È una fase brevissima che va dallo 0 al 2% del ciclo del passo. Il piede è proiettato in avanti e tocca il suolo solamente con il tallone. L'anca è flessa, il ginocchio è esteso, la tibiotarsica è dorsi-flessa fino alla posizione neutra, o leggermente planti-flessa, se il controllo muscolare risulta inadeguato.



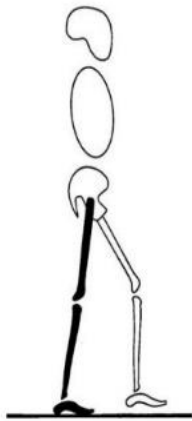
Loading response. Coinvolge circa il 10% del ciclo del passo. È il periodo iniziale di doppio appoggio. Inizia con il contatto iniziale al suolo e continua finché l'altro piede viene sollevato per l'oscillazione. Gli obiettivi di questa fase sono:

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

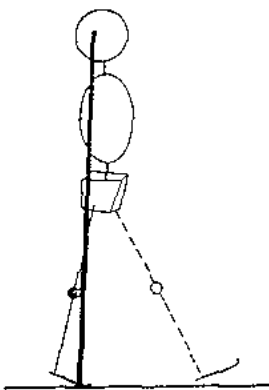
Il peso del corpo è trasferito sull'arto che avanza, grazie anche al lieve momento estensorio che si genera a livello dell'anca. Utilizzando il rotolamento del calcagno (heel rocker), il ginocchio è flesso per assorbire l'impatto, flessione limitata dal generarsi di un momento estensorio, altrettanto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



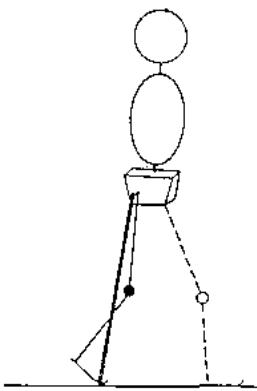
Mid stance. Si estende dal 10% al 30% del ciclo del passo. Comprende la prima metà dell'appoggio singolo. Inizia quando il piede controlaterale è sollevato (termina la fase del doppio supporto) e continua finché il peso del corpo risulta allineato sull'avampiede. Anca e ginocchio appaiono estesi, mentre la tibiotarsica, grazie alla sua dorsi-flessione, consente all'arto controlaterale di avanzare oltre il piede in appoggio (rotazione sulla tibiotarsica-ankle rocker). 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 planti-flessorio, che si oppone all'eccessiva dorsi-flessione.



Terminal stance. 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). 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 e la caviglia genera un momento planti-flessorio per finalità propulsive. Il centro di gravità si abbassa.



Pre-swing. 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 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, cui si associa un incremento della flessione di ginocchio e una riduzione dell'estensione dell'anca.



SWING

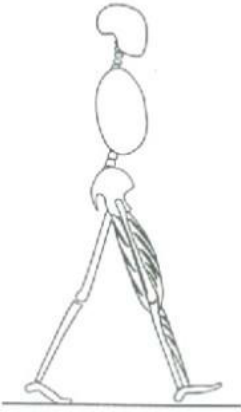
Initial swing. Si estende dal 60 al 73% del ciclo del passo. Inizia con il sollevamento del piede dal terreno e termina quando l'arto oscillante è parallelo a quello in appoggio. Comporta lo spostamento in avanti dell'arto inferiore subito dopo il distacco dal suolo, grazie alla flessione di anca e ginocchio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



Mid swing. 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 e un'estensione, in risposta alla gravità, del ginocchio, mentre la tibiotarsica continua la flessione dorsale fino alla posizione neutra.



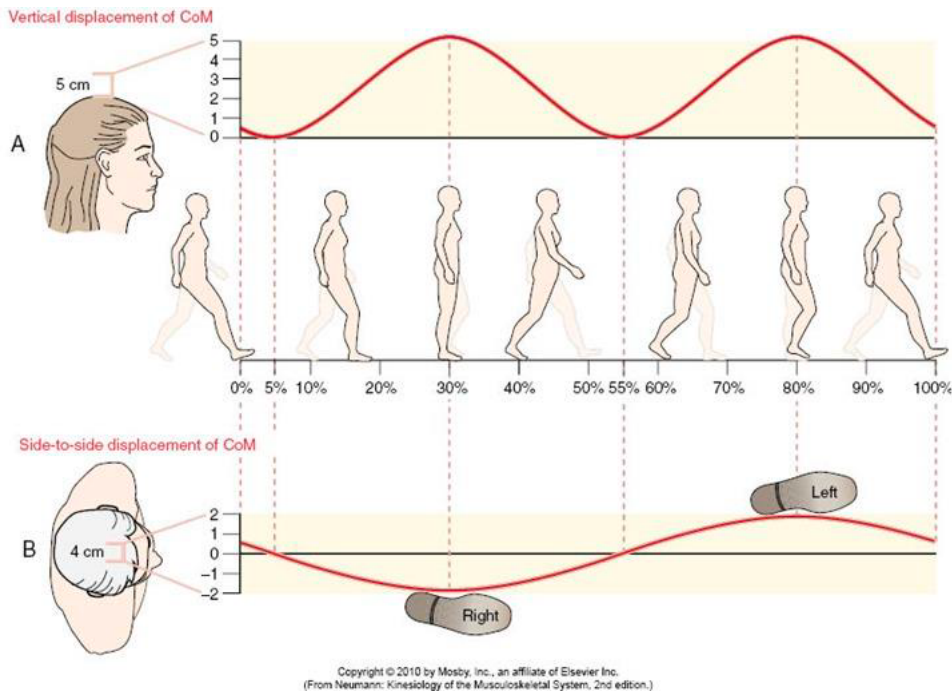
Terminal swing. Copre l'ultimo intervallo del ciclo del passo (87%-100%). Si ha la continuazione del movimento progressivo dell'arto ed il completamento dell'estensione del ginocchio e della dorsiflessione della caviglia in preparazione al successivo contatto con il suolo. L'anca mantiene la sua iniziale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



SPOSTAMENTO E CONTROLLO DEL CENTRO DI MASSA DEL CORPO

Camminare può essere definito come una serie di perdite e recuperi di equilibrio. Per evitare una caduta, il recupero momentaneo dell'equilibrio si ottiene spostando il piede in avanti in una nuova posizione. Una volta avviata la camminata, lo slancio in avanti del corpo porta il centro di massa (CdM) del corpo oltre la nuova posizione del piede, e ciò richiede un passo in avanti con l'altro piede. La posizione viene quindi raggiunta dalle ricollocazioni successive ed alternate dei piedi. La transizione regolare e controllata tra la perdita e il recupero dell'equilibrio continua finché si desidera effettuare uno spostamento in avanti del corpo. La camminata si interrompe quando il posizionamento del piede arresta la spinta in avanti del corpo e l'equilibrio viene riguadagnato sulla base statica del supporto.

Lo spostamento più rilevante del corpo durante la camminata è in avanti. Sovrapposti a questo spostamento in avanti, tuttavia, vi sono due schemi di movimento sinusoidali che corrispondono al movimento del CdM nelle direzioni verticale e laterale.

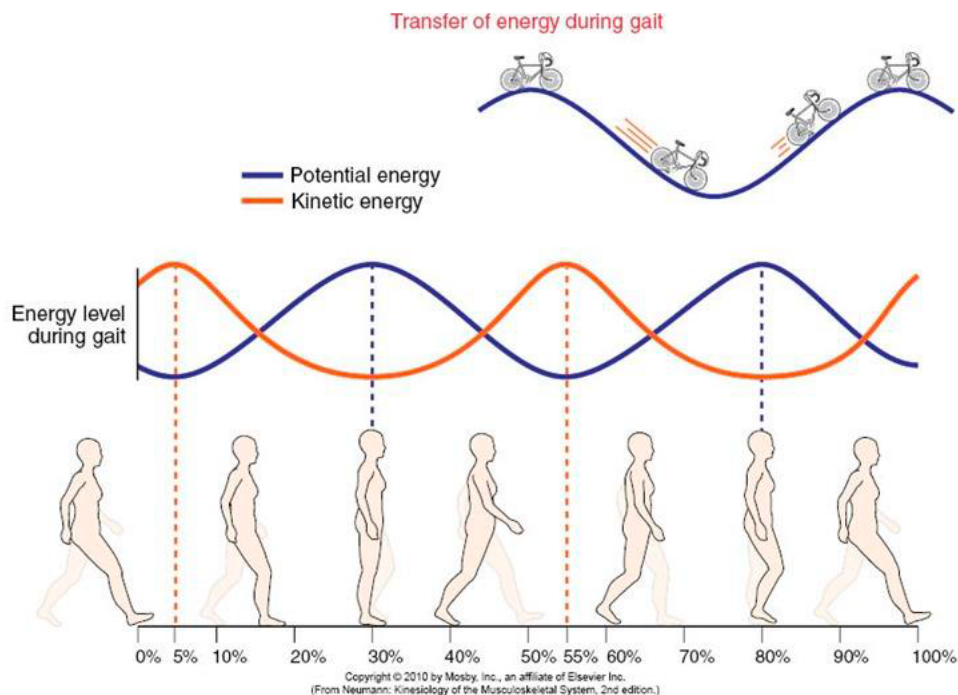


(fig.7)

Nella direzione verticale il CdM oscilla descrivendo due onde sinusoidali per ciclo della camminata. L'altezza minima del CdM si verifica nel punto medio di entrambi i periodi di sostegno a doppio appoggio (5% e 55% del ciclo della camminata). L'altezza massima del CdM si verifica nel punto medio di entrambi i periodi di sostegno a singolo appoggio (30% e 80% del ciclo della camminata). Durante la camminata (Fig.7) il CdM viene alternativamente spostato dall'arto inferiore di destra a quello di sinistra, creando un unico schema sinusoidale in direzione laterale (da destra a sinistra) per ciclo della camminata. L'entità dello spostamento laterale aumenta quando l'individuo ha una base di supporto più ampia durante la camminata (cioè camminando con i piedi più distanti) e diminuisce con una base di appoggio più stretta (cioè camminando con i piedi più vicini).

Anche se la camminata sembra avvenire ad una velocità di avanzamento costante, il corpo accelera e rallenta leggermente ad ogni passo. L'energia cinetica del corpo durante la deambulazione è una funzione diretta della sua velocità, è minima durante il pieno appoggio (30% e 80% del ciclo della camminata) e massima durante il sostegno a doppio appoggio (5% e 55% del ciclo della camminata). L'energia cinetica è completata dall'energia potenziale. Durante la camminata l'energia potenziale massima viene raggiunta quando il CdM raggiunge i suoi punti più alti (30% e 80% del ciclo della

camminata). L'energia potenziale minima del corpo viene raggiunta durante il sostegno a doppio appoggio (5% e 55% del ciclo della camminata), quando il CdM del corpo è al suo punto più basso. In una rappresentazione grafica dei cambiamenti di energia cinetica e potenziale durante la camminata si osserva subito una relazione tra le curve. (Fig.8)



(Fig.8)

Sebbene il trasferimento ciclico tra energia cinetica e potenziale riduca al minimo il costo metabolico della deambulazione, questo processo da solo non è sufficiente per sostenere la deambulazione a velocità costante. Camminare richiede quindi una partecipazione attiva della muscolatura degli arti inferiori e, di conseguenza, un dispendio energetico. I muscoli degli arti inferiori devono generare forza per aiutare la propulsione del corpo durante la fase di appoggio e aiutare con l'avanzamento dell'arto inferiore durante la fase di oscillazione (Neumann DA et al., 2019).

La deambulazione coinvolge il corpo nella sua interezza e si associa a:

- Movimenti del tronco: torsione ed inclinazione; oscillazione sul piano frontale; spostamento sul piano sagittale (lungo la direzione del cammino).

- Movimenti degli arti superiori: oscillazioni sul piano sagittale, sincrone con gli arti inferiori ma di senso inverso; spostamento sul piano sagittale (lungo la direzione del cammino).
- Movimenti della testa: oscillazione sul piano frontale; spostamento sul piano sagittale (lungo la direzione del cammino).

CARATTERISTICHE DEL CAMMINO NEL PAZIENTE CON MALATTIA DI PARKINSON

Nel paziente con morbo di Parkinson la deambulazione è alterata in maniera caratteristica: vi è una riduzione di ampiezza dei movimenti pendolari delle braccia durante la marcia (questo è uno dei segni di più facile individuazione in fase precoce), l'inizio del cammino è lento ed il ritmo dei passi ridotto; quando il paziente si muove marcia a piccoli passi, trascinando gli arti. Dopo alcuni anni di malattia si può osservare anche la comparsa del fenomeno dell'acinesia paradossa o freezing. Questo consiste nella difficoltà a iniziare la marcia e a cambiare repentinamente la direzione; risulta particolarmente difficile il passaggio in punti stretti e anche all'arrivo a destinazione (il paziente si blocca prima di giungere alla sedia o al letto). Il paziente riferisce di sentire i piedi come "incollati" al terreno: il fenomeno è improvviso e sempre transitorio, ma può giungere a determinare il blocco completo della deambulazione (Meco G et al., 2004).

Il congelamento dell'andatura (FOG) è definito come "un'incapacità episodica di generare passi efficaci in assenza di qualsiasi causa nota diversa dal parkinsonismo o dai disturbi dell'andatura di alto livello". La durata di FOG è generalmente di un paio di secondi. Occasionalmente, può durare più di 30 secondi, arrivando fino a pochi minuti. L'andatura può essere limitata con passi estremamente brevi o, in alcuni casi, il paziente può essere completamente incapace di muoversi in qualsiasi direzione. Una percentuale significativa di pazienti con la Malattia di Parkinson può manifestare FOG e, per coloro che lo fanno, è uno dei sintomi più invalidanti. Il riconoscimento precoce è importante

in quanto FOG è correlato a un rischio di caduta più elevato e ad una prognosi peggiore (Cucca A et al., 2016).

Talora, invece, una volta in marcia, il cammino diviene inarrestabile per una liberazione paradossale degli automatismi del cammino: questo è il fenomeno dell'ipercinesia paradossale, che compare in genere in concomitanza di particolari stati affettivo-emotivi.

I disturbi della marcia sono quelli che determinano in maniera più evidente la disabilità funzionale del paziente parkinsoniano, e non sono sempre in relazione diretta con la bradicinesia agli arti superiori. Infatti, vi sono pazienti con una marcata lentezza dei movimenti, ma in cui l'equilibrio e la capacità di iniziare a camminare e di girarsi sono conservate, e a contrario pazienti in cui la marcia è molto alterata malgrado una buona conservazione della motilità fine agli arti (Meco G et al., 2004).

I disturbi della deambulazione nella Malattia di Parkinson possono anche essere influenzati dalle emozioni della persona. Sebbene l'andatura umana fosse storicamente considerata come un compito automatico, ora è chiaro che l'emozione e la cognizione contribuiscono al controllo motorio della deambulazione in condizioni di salute e di malattia. Il contributo di queste funzioni non motorie alla locomozione è particolarmente evidente in situazioni di deambulazione complesse. Le caratteristiche della deambulazione variano a seconda degli stati emotivi. Ad esempio, una diminuzione della velocità di deambulazione, del pendolarismo delle braccia e dei movimenti verticali della testa possono essere associate a tristezza e depressione (Avanzino L et al., 2018).

LE CADUTE NELLA MALATTIA DI PARKINSON

La molteplicità dei sintomi e caratteristiche patologiche precedentemente descritti rappresentano un concreto substrato per il problema delle cadute. Con il termine caduta si intende un improvviso, non intenzionale e inaspettato spostamento verso il basso dalla posizione ortostatica o clinostatica. Siamo abituati da sempre ad associare l'evento "caduta" alle persone anziane per le quali sono il

risultato di interazioni tra fattori intrinseci, quali il fisiologico invecchiamento e le varie malattie ed i fattori estrinseci e ambientali. Tra i fattori intrinseci anche la componente psicologica della paura di cadere ha un peso notevole, si perde la sicurezza anche nel condurre le attività più semplici. Subentra una insoddisfazione personale e una influenza negativa sul tono dell'umore con comparsa di fasi depressive. Tra i fattori causali estrinseci sono di particolare importanza l'assunzione di farmaci, in quanto soggetti che ne fanno uso cadono più spesso. Il fattore ambientale può essere causa diretta o facilitante. Spesso gli eventi di caduta si verificano durante attività quotidiane come camminare, salire le scale; nel 70% dei casi avvengono proprio a casa (Senin U et al., 2010).

Le cadute rappresentano un problema significativo per le persone con Malattia di Parkinson idiopatica, con il 60% delle persone affette che cade ogni anno. Le conseguenze delle cadute sono significative, includono una ridotta qualità della vita, ospedalizzazione, fratture e conseguente aumento della mortalità. Sono stati adottati numerosi approcci per quantificare l'andatura e la sua relazione alle cadute in persone con Malattia di Parkinson e possono essere sostanzialmente separati in due tipi:

- scale di valutazione clinica.
- biomeccanica quantitativa le misure.

Le scale di valutazione clinica, come la BESTest, la valutazione dell'andatura di Tinetti e il Dynamic Gait Index, tipicamente incorporano la valutazione di più compiti (es. valutazione soggettiva dell'equilibrio durante l'alzarsi da una sedia, in piedi e mentre si cammina). Il punteggio totale viene quindi calcolato in base alle prestazioni di queste componenti, in tutte le attività. In quanto tali, sono un utile strumento clinico per valutare i limiti di un individuo e il suo rischio di cadere, ma non permettono di identificare i meccanismi specifici associati alle cadute.

In alternativa, misure biomeccaniche quantitative, come la larghezza del gradino o cadenza, rappresentano componenti della prestazione della camminata che potrebbero non fornire solo

un'indicazione del rischio di caduta di un individuo, ma anche evidenziare le specifiche caratteristiche modificabili dell'andatura che possono essere mirate con interventi per ridurre il rischio di cadute future. Con l'avvento di piccoli dispositivi di misurazione wireless come l'unità di misurazione inerziale (IMU), la valutazione della biomeccanica quantitativa è ora diventata più fattibile in ambito clinico.

Sono state identificate differenze in alcuni parametri spaziotemporali e cinematici caratteristici della deambulazione tra persone con Malattia di Parkinson che cadono e quelli che non lo fanno. I fattori che sono stati identificati sono:

- Caratteristiche spazio-temporali: ridotta velocità di camminata, cadenza inferiore, passo e lunghezza del passo più brevi.
- Caratteristiche cinematiche: maggiore movimento mediolaterale della testa e del bacino.

Questa prova può aiutare a identificare le persone a più alto rischio di cadute future, e le caratteristiche cinematiche possono rappresentare adeguati obiettivi di intervento per ridurre il rischio di cadute future (Creaby M et al., 2018).

Le cadute nella Malattia di Parkinson, come detto in precedenza, sono il risultato di una complessa interazione di più fattori, molti dei quali non sono stati ancora identificati. Questa complessità è intensificata dall'ampia gamma della terminologia utilizzata nella ricerca sulla prevenzione delle cadute. I fattori di rischio aiutano i medici a stratificare i pazienti secondo il rischio di caduta complessivo. Le cadute ricorrenti possono provocare una depressione reattiva per la quale sono prescritti antidepressivi e altri farmaci con proprietà sedative che aggravano il rischio di cadute. Distinguere una caduta dovuta a cause intrinseche, come una breve perdita di coscienza (cadute sincopali), da altre cause intrinseche (ed estrinseche) è cruciale per stabilire la giusta diagnosi e trattamento.

Prove recenti indicano un ruolo chiave delle caratteristiche non motorie. Tra loro, il ruolo dell'attenzione è fondamentale in quanto possono verificarsi cadute nelle prime fasi della Malattia di Parkinson sotto alta richiesta intenzionale, in particolare per chi cade fuori casa.

Nelle fasi iniziali della malattia, le cadute sono relativamente poco frequenti, con una debole associazione tra cadute e attività. Nel tempo, le cadute aumentano man mano che gli individui rimangono attivi di fronte al calo del controllo posturale e andatura, rafforzando il rapporto tra cadute e attività. Infine, le persone diventano più sedentarie con una concomitante riduzione di cadute. Gli interventi per affrontare il rischio di caduta dovrebbero quindi prendere questa relazione in considerazione.

Circa il 70% delle cadute si verifica come risultato di cause intrinseche come rotazione, errato spostamento del peso e avanzamento impreciso; le caratteristiche sono associate anche al congelamento dell'andatura (FOG). Sebbene contribuiscano molti altri fattori, i deficit di andatura e controllo posturale sono fondamentali per ridurre il rischio di caduta e in quanto tali forniscono indizi per la gestione delle cadute. Una storia positiva di precedenti cadute rappresenta un paradosso nella prevenzione delle cadute e il punto di partenza per prevenire o ritardare l'inizio delle cadute (Fasano A et al., 2017).

3- METODICHE DI ANALISI DI MOVIMENTO

SISTEMI DI VALUTAZIONE DEL CAMMINO

Le manifestazioni patologiche tipiche della Malattia di Parkinson (bradicinesia, rigidità e ridotta ampiezza e automaticità del movimento) influenzano i modelli di andatura di questi pazienti. I pazienti hanno una velocità di deambulazione e lunghezza del passo ridotte, maggiore rigidità assiale

e compromissione della ritmicità. I problemi di deambulazione peggiorano man mano che la malattia progredisce e influenzano notevolmente l'indipendenza e la qualità della vita. L'attuale comprensione dei disturbi dell'andatura in pazienti con Malattia di Parkinson si basa principalmente su studi trasversali che non forniscono approfondimenti riguardo ai cambiamenti individuali dell'andatura associati alla progressione della malattia. Il raro uso della valutazione quantitativa dell'andatura nell'esame clinico di routine e la scarsa comprensione dei meccanismi sottostanti limita l'uso delle misure dell'andatura come risultati praticabili per valutare la progressione della malattia e gli effetti del trattamento.

L'approccio alla valutazione dell'andatura si è evoluto da pochi elementi nella Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), la scala di valutazione più comunemente utilizzata per i sintomi della Malattia di Parkinson, a più dettagliate valutazioni osservazionali e quantitative dei diversi aspetti dell'andatura associati a limitazioni funzionali. Molte scale osservazionali (ad esempio, Dynamic Gait Indice) e test basati sulle prestazioni (ad esempio, Timed Up e Go Test) sono stati convalidati e utilizzati nella clinica per fornire informazioni su caratteristiche motorie lorde come passi strascicati lenti e brevi. Tuttavia, questi test non sono ottimali perché sono influenzati dai bias del tester e misurano solo metriche dell'andatura relativamente semplici (cioè, la velocità). Ad esempio, il Timed Up and Go Test è basato sulla misurazione delle prestazioni della mobilità funzionale e fornisce informazioni su transizioni, andatura e rischio di caduta. Tuttavia, il suo uso clinico è limitato a punteggi limite temporizzati che non forniscono informazioni sul modello o sulla qualità del movimento. Sebbene questo e altri simili test clinici sono più informativi dell'UPDRS, non sono specifici per il Parkinson e hanno una bassa sensibilità, che limita la loro utilità nel valutare la progressione della malattia o la risposta al trattamento (Mirelman A et al., 2019).

Per questo motivo si è cercato di affiancare a questi sistemi di valutazione delle strumentazioni, anche tecnologiche, che potessero in qualche modo andare a ridurre gli inevitabili errori, gli interventi del terapeuta e limitare le distrazioni dell'ambiente.

ANALISI DEL CAMMINO ATTRAVERSO L'UTILIZZO DI DISPOSITIVI TECNOLOGICI

Partendo dal presupposto che c'è una vasta letteratura circa l'utilizzo di sensori di movimento nel campo dell'attività fisica della popolazione in generale, bisogna però sottolineare che vi è un corpo di evidenze nettamente più ristretto per quanto riguarda la disabilità, come nel caso della Malattia di Parkinson.

Oggi, tra i principali metodi di analisi del movimento, abbiamo: analisi del movimento in laboratorio con sistemi optoelettronici 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.

Il progresso tecnologico, quindi, ha permesso la nascita e lo sviluppo di dispositivi che garantiscono una valutazione oggettiva dei diversi parametri del cammino, ottenendo misure più efficienti e fornendo più informazioni utili al terapeuta e al paziente. Classifichiamo i dispositivi tecnologici in sistemi non indossabili e indossabili (Muro-de-la-Herran, García-Zapirain, & Méndez-Zorrilla et al., 2014). La frontiera dei dispositivi tecnologici di valutazione con sistemi optoelettronici, ma ancor di più con sistemi inerziali indossabili, da molti anni, ha il monopolio nel campo dell'attività fisica e negli studi l'analisi del movimento in pazienti con patologie neurologiche assume ancor di più un ruolo di notevole rilevanza in molteplici ambiti applicativi, in particolare dal punto di vista clinico. Le procedure di valutazione quantitativa del movimento possono consentire allo specialista di affinare le capacità diagnostiche relative a patologie che comportino alterazioni delle caratteristiche di

movimento, rispetto a una situazione di normalità. Inoltre, possono consentire la programmazione di specifici interventi riabilitativi mirati al recupero delle limitazioni funzionali, connesse ad una determinata patologia. Risulta quindi fondamentale disporre di tecniche innovative e strumentazioni all'avanguardia che permettano di descrivere, quantificare e valutare il movimento, al fine di cogliere ogni sfaccettatura di questo a livello delle singole articolazioni, ma soprattutto di superare il limite più grande della semplice osservazione: la soggettività (Sparaco M et al., 2018).

Andiamo ora a vedere le applicazioni di questi due metodi soffermandoci soprattutto sulla metodica con sensori indossabili, essendo quella prescelta in questo studio di tesi.

ANALISI DEL CAMMINO ATTRAVERSO DISPOSITIVI OPTOELETTRICI

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; 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 e grandezze angolari, procedendo 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 sofisticazione, sia per quanto riguarda gli aspetti relativi ai singoli componenti hardware del sistema, che al software di elaborazione.

ANALISI DI MOVIMENTO MEDIANTE L'APPROCCIO DI SISTEMI INERZIALI INDOSSABILI

I sensori indossabili o più comunemente conosciuti in inglese con il termine "Wearable Sensors" appartengono alla famiglia della tecnologia indossabile che ha avuto importanti sviluppi in molteplici campi applicativi tra cui quello medico/riabilitativo/ sportivo. I WS consistono in piccoli strumenti che vengono disposti in diverse parti del corpo in base alle caratteristiche insite allo strumento. Tre sono gli elementi da tenere in considerazione: (Mukhopadhyay SC et al., 2015):

- Un hardware con il rilevatore e raccolta dati per raccogliere i parametri fisiologici e del movimento.
- La comunicazione tra hardware e software per inoltrare i dati.
- Tecniche per estrarre i dati utili da poter analizzare per ottenere le informazioni rilevanti.

Per capire il funzionamento di un qualsiasi sistema di monitoraggio possiamo prendere in esame una linea guida che vale sempre. Ci sono diversi sensori in base alle condizioni e situazioni; questi rilevano i dati grezzi che vengono raccolti in un processore, infine i dati analizzati vengono mostrati. Questa sequenza logica è tipica di tutti i WS, anche quelli che si usano nelle attività sportive. In base alla complessità del sistema ci saranno passaggi aggiuntivi che permettono di trasmettere, elaborare e presentare i dati in software dedicati (Mukhopadhyay SC, 2015; Bradshaw MJ et al., 2017).

In ambito medico-riabilitativo, i sensori indossabili hanno applicazioni sia diagnostiche sia nel monitoraggio di un vasto numero di patologie neurologiche, cardiovascolari, polmonari, convulsioni, ipertensioni, asma. Inoltre, possono essere utilizzati anche nell'assistenza e prevenzione delle cadute e per aiutare a massimizzare l'indipendenza del soggetto e la partecipazione sociale. Tra i vantaggi di questi strumenti vi è la possibilità di monitorare a lungo termine lo stato di salute, dati fisiologici e di movimento del paziente senza la necessaria presenza di spazi sul dispendio energetico circa i soggetti sani (Sparaco M et al., 2018).

particolari per il funzionamento e, il più delle volte, forniscono nell'immediato le misure di esito (Patel S et al., 2012).

Tra gli infiniti campi di applicazione prestiamo maggiore attenzione alla analisi del movimento e rilevazione dei disordini del cammino. I sensori di misura inerziali sono tra i più usati per l'analisi del cammino e rappresentano una alternativa portatile, flessibile e sicuramente più economica e ci permettono la rilevazione dei parametri spaziotemporali del cammino, il range di movimento, il numero di metri percorsi, di passi eseguiti e la velocità del cammino. Garantiscono, quindi, l'opportunità di avere un monitoraggio proiettato anche a lungo termine con degli outcome oggettivabili (Vienne-Jumeau A et al., 2019). Tra gli svantaggi da considerare vi è la "barriera tecnologica" e "barriera culturale" dovute al fatto che, non sempre, si ottiene la completa aderenza del paziente e può capitare di dover interrompere la rilevazione o il monitoraggio per problemi legati a batteria o difficoltà di connessione (Bradshaw MJ et al., 2017). L'impropria disposizione del sensore è un potenziale fattore di contaminazione dei dati e la continua evoluzione tecnologica degli accelerometri ha creato come una sfida tra i ricercatori e quindi ci possono essere modelli che non corrispondono quando vengono messi a confronto (Muro-de-la-Herran A et al., 2014). I sensori inerziali ottengono dati oggettivi di velocità, accelerazione, orientamento e forza gravitazionale usando la combinazione di giroscopi, accelerometri e occasionalmente anche di magnetometri (Kieseier BC et al., 2012).

- 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. 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 della accelerazione di Coriolis e

l'ampiezza di tale vibrazione è proporzionale alla velocità angolare applicata (Muro-de-la-Herran A et al., 2014).

- 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 a una molla e un sistema in grado di misurare la forza applicata alla molla e di risalire 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; 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: se 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.

VALUTAZIONE DEI PARAMETRI DEL CAMMINO MEDIANTE G-WALK

Il sistema utilizzato in questo lavoro di tesi è il sensore BTS G-WALK che è un sensore inerziale connesso via Bluetooth ad un computer e permette l'esecuzione di una analisi funzionale del cammino, attraverso la valutazione di parametri spazio-temporali come la durata della prova, la cadenza passi, la velocità, la lunghezza del passo, la %lunghezza passo, la durata del ciclo del passo, la durata della fase di appoggio, la fase di volo, il doppio supporto, il singolo supporto e il numero di passi valutati; vengono ancora presi in considerazione anche parametri riguardanti la cinematica della pelvi come: la rotazione Antero-posteriore, l'angolo di anti-retroversione e l'inclinazione. Il sensore viene posizionato in vita al paziente (altezza di L5) con una apposita cintura che non altera o influenza il gesto motorio garantendo piena libertà al paziente di muoversi nello spazio. (fig. 9)



(Fig.9)

ACQUISIZIONE E ELABORAZIONE DEI DATI

All'apertura del software compare una finestra composta da tre schermate in cui l'operatore va ad inserire i dati antropometrici del paziente, essenziali per il calcolo dei parametri spaziali del cammino: peso, altezza e n di scarpe. Ci sono anche altri campi da completare come nome, cognome, data di nascita. Una volta inserito il paziente nell'archivio si procede con la scelta del protocollo che si intende far eseguire al soggetto; a questo punto sarà necessario accendere l'apparecchiatura e attivare il Bluetooth. Una volta che il sensore è collegato si clicca su "Start ", in modo da verificare il corretto funzionamento, dopodiché si inizia la registrazione cliccando sul pulsante "Start masterizzazione". Terminato il percorso si clicca su "Stop" e poi si salva. Per avere una adeguata rilevazione del segnale bisogna iniziare la registrazione qualche secondo prima del movimento e interromperla non appena termina l'esercizio. Con questa tecnologia il clinico è in grado di valutare la marcia e la stabilità posturale del soggetto nel cammino, di seguire nel tempo il paziente e attuare un follow up più preciso ed oggettivabile. È una metodica quindi estremamente utile per tutte quelle patologie dove il cammino, la stabilità posturale e il sistema motorio sono compromessi.

Elaborazione dei dati

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

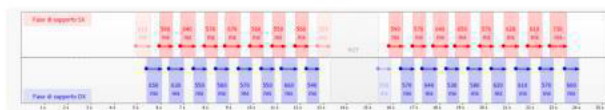
PAZIENTE:
INDIRIZZO: - - -
DATA DI NASCITA: - - - **PESO:** 55 Kg **ALTEZZA:** 160 cm **N°SCARPE:**
OCCUPAZIONE: **MEDICO:** **PATOLOGIA:**
TELEFONO: **CELLULARE:** **POSTA ELETTRONICA:**

Cammino

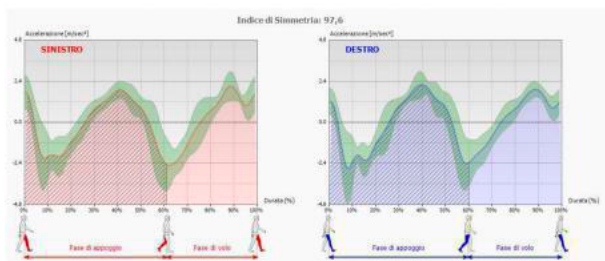
Parametri Spazio-Temporali	Valore	Intervallo Normalità	Unità di misura
Durata della prova	25,3		sec
Cadenza Passi	121,1	117,6 - 138,0	passi/min
Velocità	1,26	1,09 - 1,48	m/s
Lunghezza del Passo	1,26	1,09 - 1,30	m
% Lugh.Passo/Altezza	78,6	78,6 - 90,8	%

Parametri Spazio-Temporali	Valore Medio SX	Valore Medio DX	Intervallo Normalità	Unità di misura
Durata Ciclo del Passo	0,99	1,00	0,87 - 1,14	sec
Lunghezza emipasso	48,7	51,3	49,3 - 50,7	% Lugh.Passo
Durata fase di appoggio	61,2	59,6	58,5 - 64,3	% Ciclo Passo
Durata fase di volo	38,8	40,4	35,6 - 41,5	% Ciclo Passo
Durata del Doppio Appoggio	10,4	10,3	8,7 - 13,8	% Ciclo Passo
Durata del Singolo Appoggio	40,8	38,6	35,6 - 41,5	% Ciclo Passo
Passi velutati	15	14		num

Fasi di appoggio



Ciclo del Passo



(Fig.10)

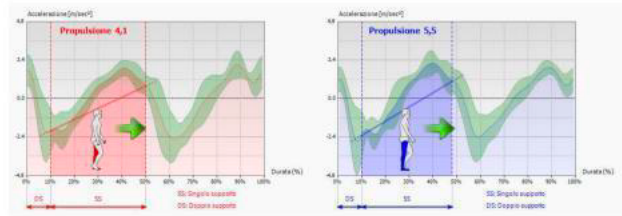
Esempio di Report con i parametri della prova del cammino (prima parte) (Fig.10)

PAZIENTE:
INDIRIZZO: - -
DATA DI NASCITA: - - - -
OCCUPAZIONE: - - - -
TELEFONO: - - - -

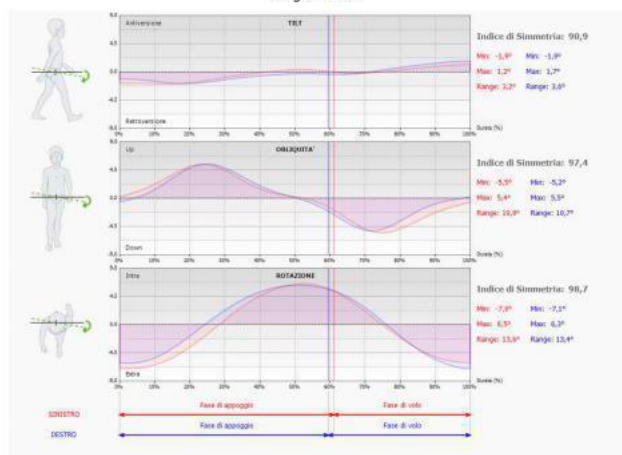
PESO: 55 Kg **ALTEZZA:** 160 cm **N°SCARPE:**
MEDICO: - - - - **PATOLOGIA:**
CELLULARE: - - - - **POSTA ELETTRONICA:**

Cammino

Fase di singolo supporto



Angoli Bacino



(Fig.11)

Esempio di report con i parametri della prova di cammino (seconda parte) (Fig.11)

LO STUDIO

Lo studio “ Ability of a Set of Trunk Inertial Indexes of Gait to Identify Gait Instability and Recurrent Falls in Parkinson’s Disease”, Castiglia S.F. et Al., 2021, pubblicato in rivista Sensors, ha avuto come obiettivi primari valutare la capacità, attraverso i 16 indici di deambulazione, di identificare l'instabilità dell'andatura e le cadute ricorrenti nei soggetti affetti da Malattia di Parkinson, indipendentemente dall’età e dalla velocità dell'andatura, e di indagare la loro correlazione con variabili cliniche e cinematiche. I modelli di accelerazione del tronco sono stati acquisiti durante l'andatura di 55 soggetti affetti da patologia e 55 soggetti sani abbinati per età e velocità. Sono stati calcolati per ciascun partecipante:

- l’Harmonic Ratio (HR)
- Recurrence Quantitative Analysis (RQA_{det})
- Il coefficiente di variazione del passo (CV)
- Normalized Jerk Score (NJS)
- Il massimo esponente di Lyapunov (λ_{max})

Un valore inferiore a 1.50 nell'HR in direzione antero-posteriore è risultato in grado di discriminare i soggetti affetti da Malattia di Parkinson allo stadio 3, scala di valutazione Hoehn e Yahr (HY), versus soggetti sani, con una probabilità del 67%, e tra soggetti affetti da malattia di Parkinson HY 3 e soggetti a stadi HY inferiori con una probabilità del 73%.

Lo stesso valore ha discriminato i soggetti patologici con storia di cadute ricorrenti (<5 nell’ultimo anno) rispetto ai soggetti patologici con minor cadute con un 77% di probabilità.

Inoltre, l’HR nella direzione antero-posteriore è risultata correlata all'obliquità pelvica e la rotazione.

RQA_{det} nella direzione antero-posteriore è risultata in grado di discriminare tra pazienti e soggetti

sani con una probabilità del 67%, indipendentemente dallo stadio HY, ed ha mostrato correlazioni con la durata e la cadenza del passo.

Pertanto è stato osservato che sia HR che RQA_{det} nella direzione antero-posteriore possono essere entrambi utilizzati come marker di instabilità dell'andatura indipendenti dall'età e dalla velocità.

MATERIALI E METODI

POPOLAZIONE E PARAMETRI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE

Abbiamo raccolto campioni di dati da 62 soggetti con diagnosi di PD idiopatico (20 femmine e 42 maschi, di età $73 \pm 6,60$ anni) che sono STATI RECLUTATI presso "ICOT" di Latina, e la "Fondazione IRCCS Mondino" a Pavia. I criteri di inclusione sono stati definiti come segue:

- diagnosi di PD idiopatico secondo i criteri della UK Bank (Hughes et al., 1992)
- soggetti ad una stadiazione di disabilità Hoehn e Yahr (HY) da 1 a 3 (Hoehn et al., 1967)
- capacità di camminare autonomamente per almeno 8 m lungo un percorso di laboratorio senza mostrare il freezing dell'andatura e la capacità di eseguire ripetute prove di deambulazione con almeno 10 passi consecutivi (Kroneberg et al., 2019)
- un programma farmacologico stabile e abituato al loro attuale uso di farmaci per almeno due settimane.

I criteri di esclusione sono stati definiti come segue:

- deficit cognitivi (definiti come punteggi inferiori a 26 al Mini-Mental State Examination)(Folstein et al., 1975)
- depressione moderata o grave (definita come punteggi maggiori di 17 sul Beck Depression Inventory) (Beck et al., 1961)
- malattie ortopediche e/o altre malattie che influenzano l'andatura, come altre malattie neurologiche, osteoartrite clinicamente definita (Goodarzi et al., 2016) o sostituzione totale dell'articolazione dell'anca. In particolare, sono stati esclusi i soggetti che riferivano dolore alle articolazioni dell'anca o del ginocchio e ridotto range di movimento sulla rotazione interna dell'anca, flessione dell'anca e alterazioni anatomiche visibili delle articolazioni (Damen et al., 2019).

Per i confronti di gruppo, è stato reclutato un gruppo di 55 soggetti sani (HS) (di età compresa tra $61,40 \pm 11,98$ anni). Ogni HS ha ripetuto i test due volte: una volta camminando a una velocità auto selezionata e una volta camminando a una velocità diretta più lenta.

È stato ottenuto il consenso informato da tutti i partecipanti in conformità con la Dichiarazione di Helsinki ed è stata ottenuta l'approvazione del comitato etico locale (CE Lazio2, numero di protocollo: 0053667/2021).

STRUMENTAZIONE E DESCRIZIONE DEL COMPITO

Per acquisire i dati è stato utilizzato un sensore inerziale (BTS GWALK, BTS, Milano, Italia) fissato ad una cintura ergonomica posta intorno al bacino a livello della vertebra L5 e collegato a un laptop tramite Bluetooth. Questo sensore è dotato di accelerometro triassiale (16 bit/assi), magnetometro triassiale (13 bit) e giroscopio triassiale (16 bit/assi). Le accelerazioni lineari del tronco e le velocità angolari del tronco nelle direzioni antero-posteriore (AP), mediolaterale (ML) e verticale (V) sono state misurate a una frequenza di campionamento di 100 Hz (Figura 12).

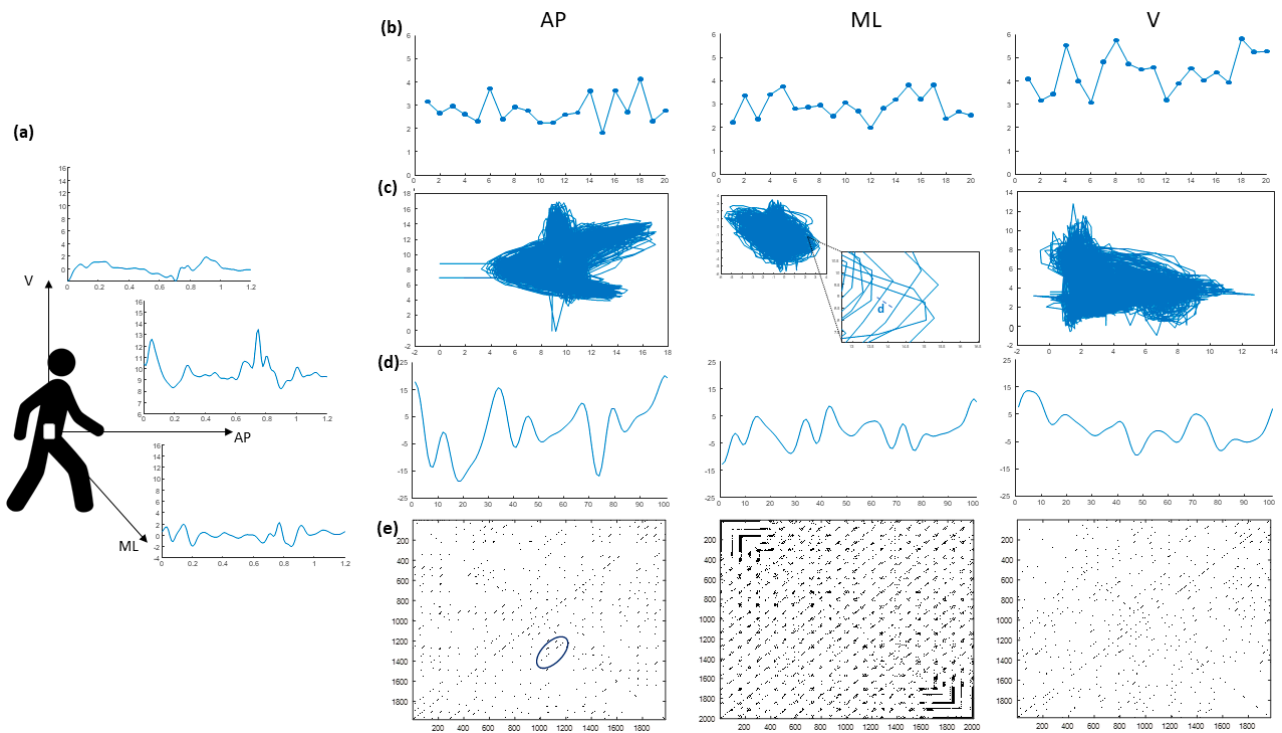


Figura (12) Rappresentazione grafica degli indici di stabilità del cammino derivati dalle accelerazioni di un soggetto sono rappresentativo: (a) ampiezze dei segnali di accelerazione filtrati in direzione antero-posteriore (AP), medio-laterale (ML) e verticale (V) in funzione di i dati dell'intervallo di tempo; (b) Valori del Rapporto Armonico per ciascuno dei 20 passi considerati; (c) Ricostruzione dello stato spaziale in 2D dell'accelerazione e delle sue copie ritardate (ritardo temporale di 12 campioni di dati). Viene evidenziata la distanza (d) di due traiettorie vicine in un campione una tantum, necessaria per calcolare l'esponente di Lyapunov; (d) rappresentazione dei jerk durante l'intero ciclo del passo; (e) matrice di ricorrenza. Sulla base della percentuale dei punti ricorrenti nella struttura della linea diagonale parallela alla diagonale principale (cioè i punti cerchiati di blu), è stato calcolato l' RQA_{det} .

Per familiarizzare con la procedura sperimentale, ai partecipanti è stato chiesto di camminare a terra lungo un percorso predeterminato prima della sessione sperimentale. Sia i patologici che i soggetti sani sono stati invitati a camminare a una velocità auto selezionata lungo un corridoio (circa 3 m di larghezza e 30 m di lunghezza). Per evitare l'influenza della velocità dell'andatura su altri parametri dell'andatura e raccogliere un campione più ampio possibile per effettuare il matching tra soggetti affetti da patologia di Parkinson (PD) e soggetti sani (HS), a questi ultimi è stato anche chiesto di camminare a una velocità più lenta (Serrao et al., 2019; Rinaldi et al., 2017; Mari et al., 201; Cofrè et

al., 2011). Poiché la locomozione naturale era l'obiettivo principale di questo studio, sono state fornite solo istruzioni generali e qualitative, lasciando i soggetti liberi di scegliere il proprio livello di velocità senza interferire con il ritmo attraverso segnali sensoriali esterni.

ELABORAZIONE DEI DATI DEL SENSORE INERZIALE

Il protocollo "Walk+" del software G-STUDIO (G-STUDIO, BTS, Milano, Italia) è stato utilizzato per rilevare schemi di accelerazione del tronco, i momenti di appoggio del tallone destro e sinistro, stacco, parametri spazio-temporali e cinematica del bacino. Sono stati calcolati HR, RQA, CV, NJS e il massimo esponente di Lyapunov (LLE) (Figura 1) utilizzando MATLAB (MATLAB 7.4.0, MATHWORKS, Natick, MA, USA).

- *Harmonic Ratio (HR)*

L'HR (Smidt et al., 1974) fornisce un'indicazione dei modelli di accelerazione, fluidità e ritmo dell'andatura. Maggiore è il valore della HR, più fluido è il modello di camminata.

Un modello di andatura stabile e ritmico dovrebbe essere caratterizzato da multipli di due modelli di accelerazione all'interno di un dato passo. Segnali di accelerazione irregolari durante una prova a piedi riflettono schemi di andatura instabili e dovrebbero essere caratterizzati da schemi di accelerazione che non si ripetono in multipli di due, con conseguente accelerazioni fuori fase. Il contenuto armonico dei segnali di accelerazione del tronco è stato analizzato in AP (HR_{AP}), ML (HR_{ML}), e V (HR_V) utilizzando la frequenza del passo come componente di frequenza principale. Poiché la maggior parte della potenza in una cadenza normale si verifica al di sotto di 10 Hz, sono state calcolate 20 armoniche per ciascun soggetto in base alla durata del passo. Una trasformata discreta di Fourier è stata utilizzata per scomporre le accelerazioni del tronco di ciascuna falcata in forme

d'onda sinusoidali individuali. In un modello di andatura stabile e regolare, i segnali di accelerazione nelle direzioni AP e V si ripetono in multipli di due durante un singolo passo. Pertanto, HR_{AP} e HR_V sono stati calcolati come rapporto tra la somma delle ampiezze delle prime 10 armoniche pari divisa per la somma delle ampiezze delle prime 10 armoniche dispari. HR_{ML} è stato calcolato come la somma delle ampiezze delle armoniche dispari divisa per la somma delle ampiezze delle armoniche pari. È stato utilizzato un filtro passa-alto con un cutoff di 20 Hz per eliminare i segnali di rumore e i valori HR sono stati calcolati come segue (Losa et al., 2016):

1) Per le direzioni VT e AP:

$$HR = \frac{\sum_{i=1}^{10} A_{2i}}{\sum_{i=1}^{10} A_{2i-1}}$$

2) Per la Direzione ML:

$$HR = \frac{\sum_{i=1}^{10} A_{2i-1}}{\sum_{i=1}^{10} A_{2i}}$$

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

Valori più alti di HR rappresentano un modello di camminata più regolare.

- *Recurrence quantitative analysis (RQA)*

L'RQA è una tecnica non lineare che può fornire informazioni utili sui modelli e le strutture della dinamica del sistema. Fornisce una caratterizzazione di una varietà di caratteristiche di una data serie temporale, inclusa la quantificazione delle strutture deterministiche e della non stazionarietà, basata sulla costruzione di grafici di ricorrenza. Una descrizione dettagliata del calcolo dell'RQA è stata fornita da Webber et al. (1994). I dati di accelerazione e velocità angolare sono incorporati in dimensioni "m" utilizzando copie "m" della serie temporale originale, in cui ogni copia viene spostata nel tempo di multipli interi di campioni "τ". La dimensione di immersione "m" è il primo parametro di ricorrenza ed è stimata utilizzando il metodo del vicino più prossimo (Kennel et al., 202), che confronta le distanze tra traiettorie vicine a dimensioni successivamente maggiori. I "falsi vicini" si verificano quando le traiettorie si sovrappongono nelle dimensioni inferiori ma si distinguono per dimensione $m + 1$. All'aumentare di i , la percentuale totale di falsi vicini diminuisce e m viene scelto laddove questa percentuale si avvicina a 0. L'analisi dei falsi vicini è stata eseguita utilizzando i valori di $R_{tol} = 17$ e $A_{tol} = 2$ (Dingwell et al., 2000; Sylos et al., 2012; Riva et al., 2014; Wallot et al., 2018; Toebe et al., 2012). Abbiamo considerato una dimensione di inclusione massima di 10 (intervallo: 2–10) e $m = 5$ è stata considerata la dimensione di inclusione ottimale. Qui, "τ" rappresenta il secondo parametro di ricorrenza ed è selezionato per ridurre al minimo l'interazione tra i punti nella serie temporale misurata. Due metodi comuni per selezionare un ritardo appropriato sono trovare il primo minimo nella funzione di autocorrelazione (lineare) o nella funzione di mutua informazione (non lineare) della serie temporale continua. È stato calcolato dal primo minimo della funzione di informazione reciproca media (AMI) (Fraser et al., 1986), che valuta la quantità condivisa di informazioni in bit tra due set di dati in un intervallo di ritardi temporali. Scegliendo il primo minimo della funzione AMI, vengono fornite coordinate di ritardo adiacenti con un minimo di ridondanza. In questo studio è stato

valutato un intervallo di compreso tra 7 e 18. Il ritardo temporale calcolato dal primo minimo dell'AMI considerato ottimale era di 10 campioni (Riva et al., 2014;Webber et al., 1994;Wallot et al., 2018;Toebe et al., 2012).

Viene quindi calcolata una matrice di distanza calcolando le distanze euclidee tra tutti i vettori incorporati. Viene calcolata una matrice di ricorrenza selezionando una soglia (raggio) del 10% della distanza massima, dove tutte le celle con valori inferiori a tale soglia vengono identificate come punti ricorrenti. Le variabili RQA vengono utilizzate per quantificare la struttura della matrice di ricorrenza. La ricorrenza percentuale (RQA_{rec}) può essere calcolata per comprendere la frequenza con cui una traiettoria visita posizioni simili nello spazio degli stati (indipendente dal tempo) e viene calcolata come percentuale di punti ricorrenti nella matrice di ricorrenza. Determinismo percentuale (RQA_{det}) può essere calcolato per capire quanto spesso una traiettoria rivisita ripetutamente posizioni simili nello spazio degli stati (tempo dipendenti) ed è quantificato come la percentuale di punti ricorrenti nelle strutture di linee diagonali (almeno quattro punti consecutivi di lunghezza) parallele alla diagonale principale. Pertanto, RQA_{rec} quantifica il numero di punti potenzialmente ricorrenti, in cui solo una parte di questi punti ricorre periodicamente ed è correlata alla prevedibilità del sistema dinamico target. Più alti sono i valori RQA_{rec} e RQA_{det} , maggiore è la prevedibilità del sistema (Sylos et al., 2012).

- *Coefficient of variation (CV)*

Per calcolare il CV della lunghezza del passo, questa è stata stimata utilizzando i movimenti di salita e discesa del tronco, come proposto da Zijlstra and Hof (Zijlstra & Hof et al., 2003). Nell'ipotesi di un tipo di cammino a compasso, i movimenti del centro di massa (Com) del corpo nel piano sagittale seguono una traiettoria circolare durante ogni singola fase di sostegno. In questo modello a pendolo rovesciato, le variazioni in altezza del Com dipendono dalla lunghezza del passo (Zijlstra & Hof et al., 1997). Pertanto, quando si conoscono variazioni di altezza, la lunghezza del passo può essere prevista in base alle caratteristiche geometriche come segue:

$$\text{-Lunghezza del passo} = 2\sqrt{2lh - h^2}$$

In questa equazione, h è uguale alla variazione in altezza del Com ed è uguale alla lunghezza del pendolo. Le variazioni della posizione verticale sono state calcolate mediante una doppia integrazione dell'accelerazione verticale. Per evitare la deriva dell'integrazione, i dati di posizione sono stati filtrati con filtri passa-alto (filtro Butterworth del quarto ordine a zero scorie a 0.1 Hz). L'ampiezza delle variazioni nella posizione verticale (h) è stata determinata come la differenza tra la posizione più alta e quella più bassa durante un ciclo del passo. La lunghezza della gamba è stata considerata come lunghezza del pendolo. Per ciascun soggetto, dopo aver stimato le lunghezze dei passi per sette passi successivi, è stata calcolata la lunghezza media dei passi. Infine, il CV della lunghezza del passo è stato calcolato secondo la seguente formula

$$CV = 100 \cdot \frac{SD}{\text{mean}}$$

Dove la media è la lunghezza media del passo e SD è la deviazione standard su tutta la lunghezza del passo, per ciascun soggetto (Serrao et al.,2012). Il CV è una misura della variabilità di un insieme di dati, più il CV è vicino allo zero, meno variabili sono i dati.

- *Smoothness o fluidità del cammino (NJS)*

L'NJS misura la velocità di variazione normalizzata nel tempo del segnale di accelerazione durante il passo (Miller et al.,2018;Palmerini et al., 2013). I dati di accelerazione sono stati prima filtrati passa-banda utilizzando un filtro Butterworth di quarto ordine a ritardo zero con una frequenza di taglio di 20 Hz. Abbiamo quindi calcolato il NJS dalla durata tra ogni contatto del piede applicando la seguente formula:

$$NJS = \sqrt{\frac{1}{2} \cdot \frac{T^5}{D^2} \cdot \int J^2 dt}$$

dove h_{si} è il tempo del colpo di tacco e a è l'accelerazione. Il passaggio successivo consiste nel filtraggio passa-banda dell'NJS utilizzando un filtro Butterworth a ritardo zero del quarto ordine con una frequenza di taglio di 5 Hz. Più alto è il NJS, maggiore è la fluidità dell'andatura.

- *Massimo esponente di Lyapunov (λ_{max})*

Il Massimo Esponente di Lyapunov caratterizza il comportamento di un sistema dinamico. Quantifica la stabilità dell'andatura come il tasso logaritmico medio di divergenza in seguito a perturbazioni infinitesimali. Un Lyapunov minore di zero rappresenta il tasso di convergenza della traiettoria del sistema alla traiettoria più vicina, mentre un Lyapunov maggiore di zero rappresenta il tasso di

divergenza. Quando le traiettorie convergono, si considera che il sistema osservato abbia stabilità dinamica locale, mentre la divergenza indica instabilità dinamica locale. La procedura descritta da (Van Schooten et al.2014) è stato utilizzato per stimare il Lyapunov nel nostro studio. Per evitare la perdita di fluttuazioni e non linearità spazio-temporali, non è stato applicato alcun filtraggio alle accelerazioni triassiali e le accelerazioni sono state normalizzate nel tempo per ottenere 100 data points per passo, escludendo così gli effetti della durata temporale della serie di dati sulle misure di stabilità dinamica. La stabilità dinamica locale è stata calcolata per ciascuna accelerazione triassiale del tronco durante le falcate considerate in ciascuna prova. Abbiamo valutato il massimo esponente di Lyapunov per serie temporali brevi (λ_{max}) per ogni falcata in base alle accelerazioni AP, ML e V del tronco. Il valore λ_{max} è stato determinato secondo l'algoritmo di Rosenstein per le serie temporali brevi utilizzando il toolbox MATLAB Lyaprosen per l'analisi delle serie temporali non lineari. Uno spazio degli stati multidimensionale, le cui dimensioni sono state determinate utilizzando il classico metodo globale del falso vicino più vicino, è stato ricostruito dai dati di serie temporali unidimensionali registrati giustapponendo i dati originali e le copie ritardate (il ritardo temporale è stato determinato in base al primo minimo della funzione di mutua informazione media) per valutare le perturbazioni dinamiche (Chini et al., 2017). Valori bassi di questo indice indicano dinamiche del tronco più stabili e valori alti indicano dinamiche del tronco meno stabili.

VALUTAZIONE CLINICA

La gravità del morbo di Parkinson è stata valutata utilizzando il sistema di stadiazione della malattia HY e la sezione di esame motorio della Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS-III) (Goetz et al., 2008). Le scale cliniche sono state somministrate da un valutatore ignaro dei rapporti sull'indice di stabilità. Per identificare le persone che cadono tra le persone con Malattia di Parkinson ai

partecipanti è stato anche chiesto di segnalare il numero di cadute che hanno sperimentato nell'ultimo anno.

ANALISI STATISTICA

È stato calcolato un campione di 62 soggetti (31 con Malattia di Parkinson e 31 Soggetti Sani) per identificare gli indici di stabilità dell'andatura con una buona capacità (area sotto la curva della caratteristica operativa del ricevitore (ROC) ($AUC \geq 0,70$) per discriminare tra patologici con sani con una significatività del 95% e livello con 80% di potenza sotto l'ipotesi nulla di $AUC \leq 0,50$.

Sulla base dell'assunzione di un alto tasso di abbandono come risultato del numero di passi registrati richiesti per essere inclusi nell'analisi e nelle procedure di abbinamento, abbiamo inizialmente reclutato 117 partecipanti.

È stata implementata una procedura di corrispondenza dei dati ottimale uno a uno utilizzando il metodo della differenza del punteggio di propensione per abbinare i soggetti patologici con i sani (Yao et al., 2017). Abbiamo escluso 21 dei 110 sani registrati sulla base di un numero insufficiente di passi registrati. Pertanto, 89 registrazione di soggetti sani sono stati utilizzati per la procedura di abbinamento. I punteggi di propensione sono stati calcolati per ciascun sottogruppo HY attraverso l'analisi di regressione logistica utilizzando l'età (Nemanich et al., 2013; Noh et al., 2020) e la velocità (Cole et al., 2017; Lindemann et al., 2020; Huijben et al., 2018; Craig et al., 2019), come covariate. Analisi univariata della varianza (ANOVA) con l'analisi post-hoc di Dunnett (Lee et al., 2018) è stato eseguito per verificare l'efficacia delle procedure di corrispondenza per età e velocità tra patologici in ogni fase HY e sani abbinato (HS_{abbinato}).

Dopo aver verificato la normalità delle distribuzioni e l'omoschedasticità delle varianze utilizzando rispettivamente il test di Shapiro-Wilk per tutte le variabili e il test di Levene, è stata eseguita l'ANOVA univariata con l'analisi post-hoc di Bonferroni e il test H di Kruskal-Wallis con l'analisi post-hoc di Dunn per identificare le differenze negli indici di stabilità dell'andatura tra patologici e HS_{abbinato}, nonché tra gli stadi HY all'interno del patologico.

Per valutare la capacità degli indici identificati di discriminare tra Pazienti Parkinsoniani e soggetti HS_{abbinato}, caratterizzare l'andatura della malattia di Parkinson secondo gli stadi HY e caratterizzare l'andatura dei fallers ricorrenti, sono state tracciate le curve ROC e sono state calcolate le AUC con la presenza di PD, HY stadi e un numero riportato di cadute ≥ 5 come ancoraggi (Paul et al., 2014; Allen et al., 2013; Thomas et al., 2010), rispettivamente.

Valori di AUC maggiori di 0,60 con un limite inferiore dell'intervallo di confidenza maggiore di 0,50 sono stati considerati per una capacità discriminativa complessiva sufficiente (Carter et al., 2016).

I punti di cutoff ottimali (OCP) per ciascun indice discriminativo sono stati calcolati come i punti sulle curve ROC che massimizzano la somma dei valori di sensibilità (Se) e specificità (Sp). Anche i rapporti di verosimiglianza positivi e negativi (LR+ e LR-) sono stati calcolati e trasformati in probabilità post-test utilizzando il nomogramma di Fagan per analizzare la probabilità di essere correttamente classificati da un dato indice all'OCP (Kallner et al., 2018). Poiché la prevalenza di soggetti che cadono in maniera ricorrente nel nostro campione era bassa, per migliorare la generalizzabilità dei nostri risultati, è stata utilizzata la prevalenza del 39% dei soggetti che cadono in maniera ricorrente nella popolazione generale con Malattia di Parkinson (Allen et al., 2013; Fasano et al., 2017) precedentemente riportata per calcolare le probabilità post-test per l'identificazione di cadute ricorrenti (Eusebi et al., 2013).

Rimuovendo gli effetti dell'età e della velocità dell'andatura sono stati calcolati i coefficienti di correlazione parziale (r) per identificare le correlazioni tra gli indici identificati e i punteggi UPDRS-III, la storia delle cadute e i parametri spazio-temporali e cinematici.

Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando IBM SPSS ver. 27 e NCSS 2019.

RISULTATI

Risultati della procedura di Abbinamento

Dopo la procedura di abbinamento, nella nostra analisi sono state incluse 55 prove di deambulazione di soggetti patologici e 55 prove di deambulazione abbinate per età e velocità da 30 soggetti sani (HS abbinate). Il gruppo finale di pazienti con Malattia di Parkinson (PD) era composto da 16 femmine e 39 maschi con diagnosi di PD $8,20 \pm 5,37$ anni e di età compresa tra $71,17 \pm 4,74$ anni. Dodici soggetti sono stati valutati allo stadio HY = 1 di disabilità, 19 soggetti allo stadio HY = 2 e 24 allo stadio HY = 3. Il punteggio medio UPDRS-III era $39,48 \pm 16,91$. Diciannove soggetti (34,4%) avevano subito almeno una caduta nell'anno precedente con una media di $1,63 \pm 4,54$ cadute. Sette soggetti (12,7%) hanno riportato più di cinque cadute negli ultimi sei mesi e sono stati classificati come soggetti che cadono ricorrenti (Paul et al., 2014). La velocità media dell'andatura dei pazienti patologici inclusa era di $0,76 \pm 0,23$ m/s. La finale HS abbinata al gruppo era costituita da 55 prove di cammino da un campione di 30 soggetti (15 femmine e 15 maschi di età $70,11 \pm 5,62$ anni). Diciotto delle 55 prove abbinate ai sani sono state registrate a velocità autoselezionate ($0,93 \pm 0,38$ m/s) e 37 sono state registrate a velocità ridotta ($0,65 \pm 0,17$ m/s). La velocità media del gruppo finale dei sani abbinato era $0,77 \pm 0,25$ m/s.

Non sono state identificate differenze complessive significative tra le medie del gruppo per età ($F(3, 105) = 2,81; p = 0,29$) o velocità dell'andatura ($F(3, 106) = 2,49; p = 0,06$) dopo la procedura di abbinamento. L'analisi post-hoc non ha rivelato differenze significative per età (HY=1 vs. HS: $p = 1,00$; HY = 2 vs. HS: $p = 1,00$; HY = 3 vs. HS: $p = 0,09$; HY = 1 vs. HY = 2: $p = 1,00$; HY = 1 vs. HY = 3: $p = 0,11$; HY = 2 vs. HY = 3: $p = 0,25$) e velocità del passo (HY=1 vs. HS: $p = 1,00$; HY = 2 contro SA: $p = 1,00$; HY = 3 contro SA: $p = 0,29$; HY = 1 contro HY = 2: $p = 1,00$; HY = 1 contro HY = 3: $p = 0,12$; HY = 2 vs. HY = 3: $p = 0,21$) tra i sottogruppi dello stadio HY e HS, né tra i sottogruppi HY.

Risultati di capacità discriminanti

All'analisi ANOVA sono stati rilevati effetti significativi del gruppo su HR_{AP} ($H = 9,48, p = 0,024$), HR_{ML} ($H = 10,24, p = 0,017$), HR_V ($H = 14,30, p = 0,003$), RQA_{det} in direzione AP (RQA_{detAP}) ($H = 8,27, p = 0,041$) e CV ($H = 10,41, p = 0,015$) sono stati identificati (figura 13, Tabella 1).

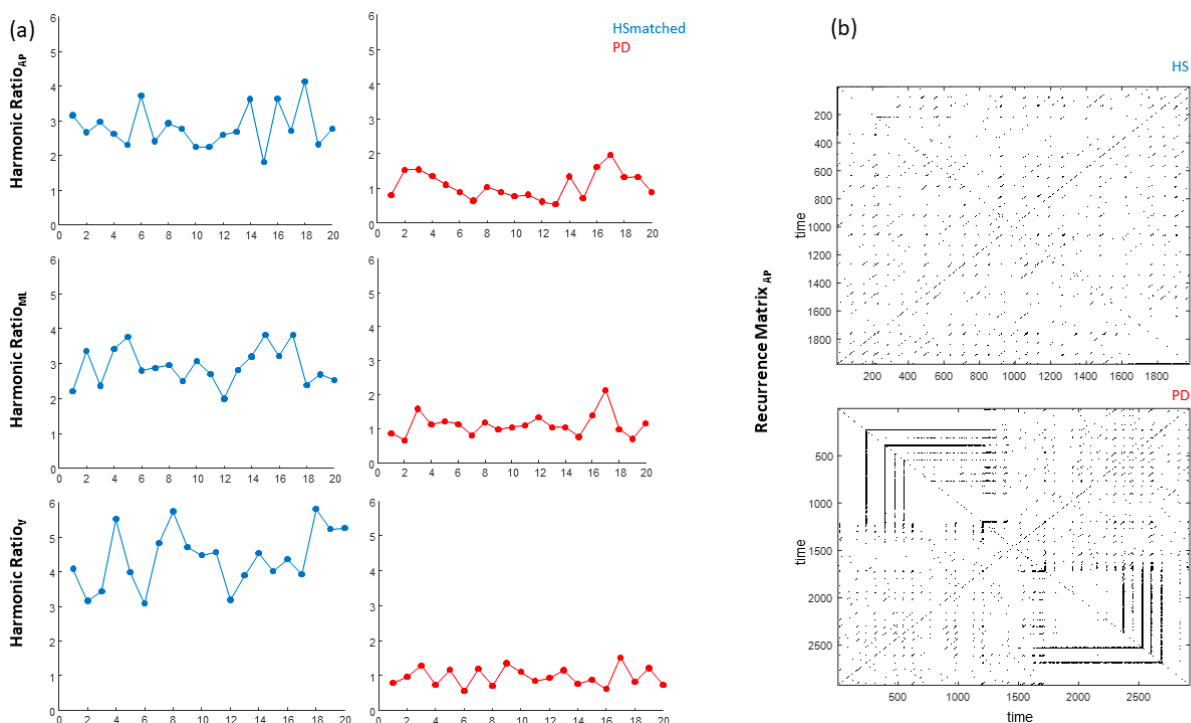


Figura 13. (a) Rappresentazione grafica dei rapporti armonici nelle direzioni antero-posteriore, medio-laterale e verticale di un soggetto sano rappresentativo di pari età e velocità (blu) e di un soggetto con PD allo stadio di Hoehn e Yahr = 3 (rosso); (b) matrici di ricorrenza nella direzione antero-posteriore degli stessi soggetti rappresentativi.

Tabella 1. Confronto degli indici di stabilità dell'andatura tra soggetti con PD e HS_{matched}.

	HY 1 Mean (SD)	HY 2 Mean (SD)	HY 3 Mean (SD)	HS _{matched} Mean (SD)
HRAP	2.00 (0.55)	1.94 (0.51)	1.65 (0.34) * #	2.08 (0.67)
HRML	1.82 (0.49)	1.84 (0.48)	1.63 (0.37) *	1.97 (0.51)
HRV	1.93 (0.53)	1.86 (0.41)	1.64 (0.37) *	2.05 (0.50)
RQA _{recAP}	3.13 (2.04)	4.21 (2.91)	4.35 (4.10)	5.24 (3.54)
RQA _{recML}	4.43 (4.83)	3.80 (4.08)	2.53 (3.77)	3.86 (3.31)
RQA _{recV}	4.73 (5.50)	3.44 (4.65)	5.38 (7.62)	2.76 (2.25)
RQA _{detAP}	23.20 (15.94) *	30.23 (17.89) *	28.37 (22.74) *	41.75 (27.07)
RQA _{detML}	31.09 (26.35)	33.93 (26.27)	22.63 (25.10)	34.93 (25.38)
RQA _{detV}	27.17 (28.83)	20.61 (20.05)	25.40 (23.67)	23.78 (16.04)
CV	39.36 (17.85)	35.56 (16.94)	40.92 (18.30) *	28.72 (14.08)
NJSAP	2261.67 (1387.79)	4157.58 (3465.20)	4061.89 (2839.03)	3512.49 (3047.39)
NJSML	1169.38 (959.77)	1518.38 (1115.65)	1622.29 (1217.89)	1558.43 (1221.20)
NJSV	1127.09 (808.44)	1526.17 (1166.67)	1591.34 (1925.34)	1656.37 (1169.45)
LLEAP	0.53 (0.26)	0.49 (0.20)	0.60 (0.23)	0.53 (0.26)
LLEML	0.64 (0.23)	0.58 (0.18)	0.63 (0.20)	0.54 (0.28)

* differenze significative tra soggetti con PD e HS_{matched}; #, differenze significative tra i soggetti con PD a HY 1,2 e HY 3; sistema di classificazione della stadiazione della malattia di HY, Hoehn e Yahr; FC, rapporto armonico; RQA_{rec}, analisi quantificazione ricorrenza, ricorrenza percentuale; RQA_{det}, analisi di quantificazione della ricorrenza, determinismo percentuale; CV, coefficiente di variazione della lunghezza del passo; NJS, punteggio Jerk normalizzato; LLE, il massimo esponente di Lyapunov.

L'analisi post-hoc ha rivelato differenze significative nell'HR AP tra pazienti con Parkinson (PD) allo stadio HY = 3 e HS abbinato (p = 0,003), tra PDi a HY = 3 e HY = 1 (p = 0,043) e tra PD a HY = 3 e HY = 2 (p = 0,032). È stata identificata una differenza significativa nell'HR ML tra PD a HY = 3 e HS abbinato (p = 0,001). Differenze significative sono state identificate in HR V tra PD a HY = 3 e HS abbinate, (p = 0,000) , e tra PD a HY = 3 e HY = 2 (p = 0,037). Sono state identificate differenze significative nella RQA_{detAP} tra PD in tutti gli stadi HY e HS abbinato (HY = 1, p = 0,015; HY = 2, p = 0,041 e HY = 3, p = 0,039). È stata identificata una differenza significativa nel CV tra PD a HY = 3 e HS abbinato (p = 0,004) (Tabella 1).

È stata identificata una buona capacità (AUC > 0,70) di discriminare tra PD a HY = 3 e HS abbinato per HR_{AP}, HR_{ML}, HR_V, CV (Tabella 2, Figura 14 e Figura 15). Una capacità moderata (AUC = 0,65) di discriminare tra soggetti affetti da Malattia di Parkinson a HY = (1, 2, 3) e HS abbinato è stata identificata

per RQA_{detAP} (Tabella 2, Figura 4). Valori $HR_{AP} \leq 1,50$ PD identificata a $HY = 3$ con 67% di probabilità, valori $HR_{ML} \leq 1,58$ PD identificata a $HY = 3$ con 54% di probabilità, valori $HR_V \leq 1,74$ PD identificata a $HY = 3$ con 57% probabilità e C_V valori $\geq 38,06$ hanno identificato PD a $HY = 3$ con una probabilità del 58%. I valori di $RQA_{detAP} \leq 38,85$ hanno identificato i soggetti affetti con Malattia di Parkinson con una probabilità del 67%, indipendentemente dallo stadio HY .

Tabella 2. Curva ROC e risultati dell'analisi di cutoff.

Gait Index	Subjects	AUC (95% CI)	OCP	Se (95% CI)	Sp (95% CI)	LR+	LR-	PTP+	PTP-
HR_{AP}	$HY = 3$ vs. $HS_{matched}$	0.71 (0.56–0.81)	≤ 1.50	0.42 (0.22–0.63)	0.91 (0.80–0.97)	4.58	0.64	67%	22%
	$HY = 3$ vs. $HY = 1.2$	0.70 (0.53–0.80)	≤ 1.50	0.46 (0.25–0.67)	0.87 (0.70–0.96)	3.55	0.62	73%	32%
	recurrent fallers (≥ 5)	0.80 (0.52–0.92)	≤ 1.50	0.85 (0.42–0.98)	0.83 (0.70–0.92)	5.14	0.17	77%	10%
HR_{ML}	$HY = 3$ vs. $HS_{matched}$	0.72 (0.56–0.82)	≤ 1.58	0.58 (0.36–0.78)	0.78 (0.65–0.88)	2.67	0.53	54%	19%
HR_V	$HY = 3$ vs. $HS_{matched}$	0.76 (0.61–0.86)	≤ 1.74	0.71 (0.49–0.87)	0.76 (0.63–0.87)	3.00	0.38	57%	14%
RQA_{detAP}	All subjects with PD vs. $HS_{matched}$	0.65 (0.53–0.75)	≤ 38.85	0.74 (0.61–0.85)	0.63 (0.49–0.76)	2.05	0.40	67%	29%
CV	$HY = 3$ vs. $HS_{matched}$	0.72 (0.57–0.82)	≥ 38.06	0.58 (0.36–0.78)	0.81 (0.69–0.91)	3.21	0.51	58%	18%

AUC, area sotto la curva ROC; OCP, punto di taglio ottimale; Se, sensibilità; P, specificità; LR+, rapporto di verosimiglianza positivo; LR-, negativo rapporto di verosimiglianza; PTP+, probabilità post-test positiva; PTP-, probabilità post-test negativa; FC, rapporto armonico; RQA_{detAP} , ricorrenza analisi di quantificazione, determinismo percentuale in direzione antero-posteriore; CV, coefficiente di variazione. della lunghezza del passo.

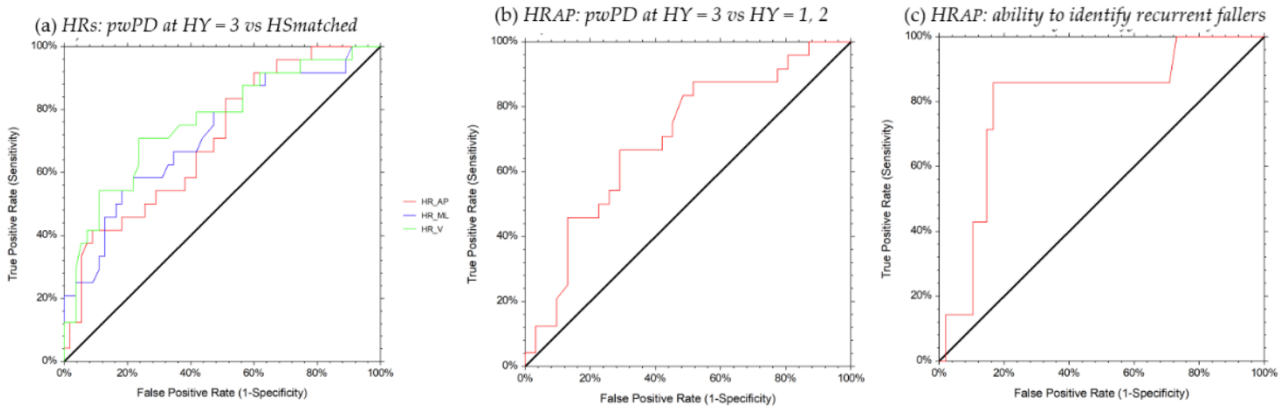


Figura 14. Curve ROC per gli HR nell'identificazione di pwPD rispetto a HSmatched, pwPD a HY = 3 da HY più lieve e ricorrente fallaci. La linea rossa rappresenta l'HRAP, la linea blu l'HRML e la linea verde l'HRV. fallaci. La linea rossa rappresenta l'HRAP, la linea blu l'HRML e la linea verde l'HRV.

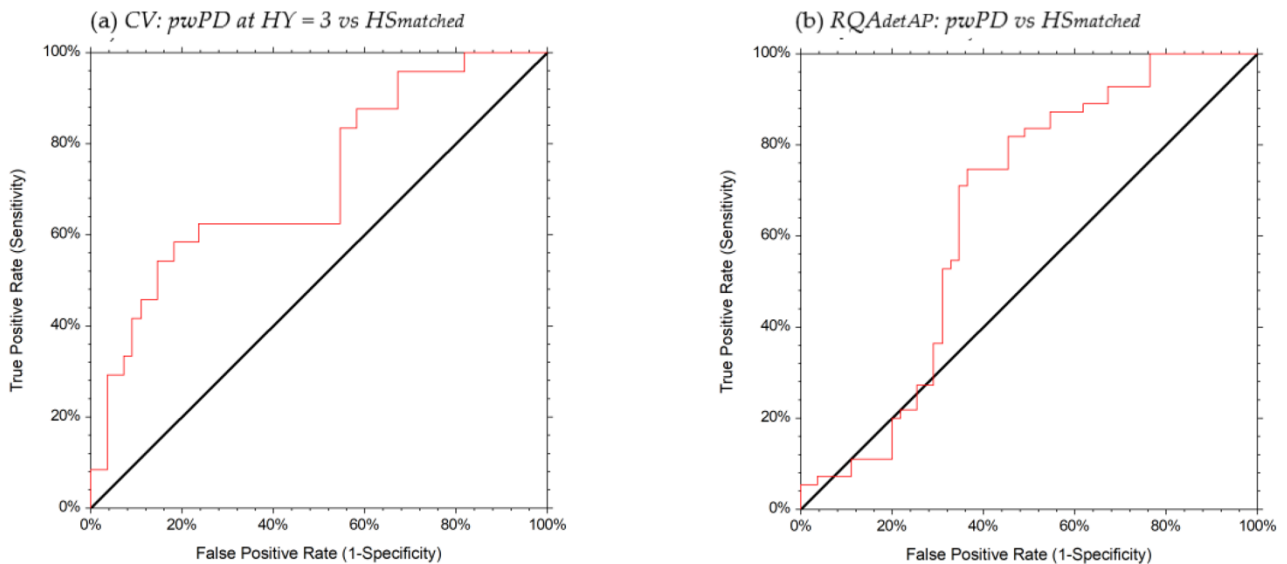


Figura 15. Curve ROC del CV (a) e RQAdetAP (b) nel discriminare pwPD da HSmatched.

HR_{AP} ha mostrato una buona capacità di discriminare tra PD a HY = 3 e HY = (1, 2) (AUC = 0,70) (Tabella 2, Figura 14). Valori di HR_{AP} ≤ 1,50 PD discriminati a HY = 3 da soggetti a stadi HY inferiori con il 73% di probabilità. Inoltre, HR_{AP} ha mostrato una forte capacità di identificare i fallers ricorrenti (AUC = 0,80) (Tabella 2, Figura 14). I valori HR_{AP} ≤ 1,50 hanno identificato i fallimenti frequenti con una probabilità del 77%.

Risultati dell'analisi di Correlazione Parziale

Dopo aver rimosso gli effetti della velocità dell'andatura e dell'età, HR_{AP} era correlata negativamente con la storia delle cadute ($r = -0,45$, $p = 0,004$) e correlata positivamente con l'obliquità pelvica ($r = 0,37$, $p = 0,024$) e la rotazione pelvica ($r = 0,31$, $p = 0,040$). RQA_{detAP} era correlato negativamente con la cadenza dell'andatura ($r = -0,35$, $p = 0,031$) e correlato positivamente con il tempo del passo ($r = 0,36$, $p = 0,030$) e il punteggio UPDRS III ($r = 0,385$, $p = 0,004$). HR_{ML} , HR_V e CV non hanno mostrato correlazioni con le caratteristiche cliniche o la cinematica dell'andatura.

DISCUSSIONE

L'obiettivo principale di questo studio era determinare la capacità di 16 indici di stabilità dell'andatura derivati dai segnali di accelerazione del tronco di differenziare tra pazienti con patologia Parkinson e soggetti sani. Escludendo gli effetti dell'età e della velocità dell'andatura, abbiamo scoperto che gli HR calcolati per i tre piani spaziali (AP, ML e V) e la lunghezza del passo CV erano in grado di discriminare tra PD a stadi moderati di progressione della malattia (HY = 3) e HS con probabilità del 67%, 54%, 57% e 58%, rispettivamente. HR_{AP} è stato anche in grado di discriminare tra soggetti affetti da Malattia di Parkinson allo stadio di disabilità moderata (HY = 3) e PD a stadi di disabilità inferiori con il 73% di probabilità. Inoltre, HR_{AP} ha mostrato una buona capacità di caratterizzare l'andatura dei caduti ricorrenti con una probabilità del 77%. RQA_{detAP} è stato in grado di discriminare tra soggetti affetti da Malattia di Parkinson e soggetti sani appaiati, indipendentemente dal punteggio HY, con una probabilità del 67%. Nel complesso, questi risultati sono in linea con quelli di studi precedenti che riportavano che la PD mostra interruzioni nella ritmicità dell'accelerazione pelvica (Latt et al., 2009- Lowry et al., 2009) e una divergenza dalla tipica ricorrenza quasi periodica dell'andatura dipendente dal tempo (Afsar et al., 2018), in particolare in direzione AP.

La FC è un indice di deambulazione che quantifica l'uniformità dei modelli di accelerazione del tronco nelle tre direzioni spaziali durante l'andatura ed è definita come la capacità di sincronizzare i cambiamenti nella meccanica del tronco con quelli degli arti inferiori (Siragy et al., 2018). In questo studio, la capacità di controllare il tronco in modo fluido durante l'andatura è risultata alterata nella PD a HY = 3. In particolare, è stato riscontrato che la FC nella direzione AP è correlata con una diminuzione della mobilità pelvica. Inoltre, abbiamo scoperto che HR_{AP} nei soggetti affetti da malattia di Parkinson è differenziato in base agli stadi della malattia ed è stato correlato con la storia delle cadute, esibendo una forte capacità di identificare le cadute ricorrenti. Considerando la progressione della malattia di Parkinson, lo stadio HY 3 classifica i soggetti con malattia di Parkinson con lieve coinvolgimento bilaterale e assiale e instabilità posturale iniziale. Pertanto, HR_{AP} può riflettere l'aspetto di instabilità posturale che porta a cadute ed è correlato alla rigidità assiale. In questo studio, non abbiamo potuto misurare direttamente la cinematica del tronco basata sulla localizzazione dell'unità di misura inerziale. Pertanto, le informazioni relative alla cinematica del tronco inferiore sono state dedotte dalla cinematica pelvica (Brognara et al., 2019). In particolare, i coefficienti di correlazione hanno rivelato che HR_{AP} era inferiore nei soggetti con obliquità pelvica inferiore e rotazione pelvica. Le alterazioni nella rotazione del tronco e nella cinematica pelvica sono state costantemente descritte come caratteristiche dei soggetti con malattia di Parkinson (Serrao et al., 2019; Varrecchia et al., 2021; Creaby et al., 2018). Sulla base dei nostri risultati, possiamo sostenere che la rigidità della rotazione del tronco riflessa dalla rotazione pelvica e dall'obliquità pelvica porta ad alterazioni nella levigatezza del tronco AP durante l'andatura. Questo deficit nel controllo AP del tronco può essere considerato un marker di instabilità posturale indipendente dall'età e dalla velocità del passo, come confermato dalla nostra analisi di correlazione parziale con una storia di cadute. Sebbene abbiamo determinato che l'HR nelle direzioni ML e V può differenziare tra i soggetti con malattia di Parkinson a HY = 3 e soggetti sani appaiati, il basso potere discriminante (<60%) di queste

variabili per identificare correttamente la PD e la loro mancanza di correlazioni con le caratteristiche cliniche li squalificano come indicatori accurati di instabilità dell'andatura nei soggetti con malattia di Parkinson. Questi risultati sono in linea con ricerche precedenti (Latt et al., 2009; Lowry et al., 2009) che valutavano la capacità di HR_{ML} e HR_V di differenziare tra soggetti con malattia e soggetti sani, ma rivelano una perdita nel loro valore informativo quando si regola la velocità dell'andatura. Inoltre, non abbiamo trovato alcuna correlazione tra HR_{ML} o HR_V e una storia di cadute. Al contrario, Cole et al., 2017 hanno identificato differenze significative nei valori di FC in tutti i piani tra soggetti con malattia di Parkinson e soggetti sani di pari età, nonché una forte associazione tra i valori di FC dei caduti ricorrenti e la velocità dell'andatura. Tuttavia, nel loro studio, i gruppi sperimentali non sono stati abbinati alla velocità dell'andatura. Pertanto, i confronti diretti con i nostri risultati sono difficili. L'obiettivo di questo studio era determinare la capacità discriminativa dei valori di FC indipendentemente dalla velocità dell'andatura. Pertanto, i nostri risultati indicano che HR_{ML} e HR_V non possono essere considerati marker indipendenti di rischio di caduta.

RQA_{det} è un indice che esprime la prevedibilità delle traiettorie di accelerazione durante l'andatura. Rappresenta la frequenza con cui le accelerazioni del tronco di un soggetto rivisitano luoghi simili nei tre piani spaziali durante la loro andatura. Studi precedenti (Afsar et al., 2018- Pham et al., 2018) hanno dimostrato che RQA_{det} è l'indice RQA più conveniente per separare oggettivamente la PD dall'HS. Di conseguenza, abbiamo identificato valori di RQA_{det} inferiori nella direzione AP in PD rispetto a HS appaiati, indipendentemente dallo stadio di disabilità. Pertanto, possiamo sostenere che la PD mostra interruzioni nella ricorrenza quasi periodica delle loro andature nelle prime fasi della malattia, che riflette le prime alterazioni temporali dell'andatura sperimentate dalla PD (Djuric-Joviviv et al., 2017). Questa considerazione è ulteriormente rafforzata dalla correlazione che abbiamo identificato tra RQA_{detAP} e parametri temporali dell'andatura, come cadenza e durata del passo. Fin dalle prime fasi del PD, il PD mostra lunghezze del passo e tempi di falcata più brevi con una cadenza

aumentata (Serrao et al., 2019 ;Kwon et al., 2017) come parte del modello di andatura anormale che si deteriora progressivamente in festinazione (Mirelman et al., 2019) . La ridotta prevedibilità delle accelerazioni del tronco AP può riflettere l'instabilità sistemica causata da modelli di andatura temporale alterati. Pertanto, RQA_{detAP} può essere considerato come un indicatore temporale della stabilità dell'andatura che può identificare la PD indipendentemente dalla velocità dell'andatura. Inoltre, RQA_{detAP} era l'unico indice correlato con gli aspetti motori del PD misurati utilizzando i punteggi UPDRS-III. Considerando la varietà di sintomi motori diversi dalla compromissione dell'andatura valutati dai punteggi UPDRS-III, è ragionevole una mancanza di correlazione con le misure orientate all'andatura (Mancini et al., 2012). Pertanto, la correlazione positiva tra RQA_{detAP} e UPDRS-III può riflettere la sua capacità di catturare la compromissione dell'andatura oltre ad altri sintomi come ridotta destrezza della mano, mimica facciale o postura alterata.

La lunghezza del passo CV è una misura della variabilità spaziale dell'andatura. Differenze significative nella lunghezza del passo CV tra PD e HS sono state osservate da altri ricercatori (Siragy et al., 2018;Noh et al., 2020;Bovonsunthonchai et al., 2014). Queste alterazioni sono state attribuite a comportamenti compensatori basati sulla riduzione dell'oscillazione delle braccia o ad espressioni di problemi in termini di regolazione dell'ampiezza della lunghezza del passo durante la deambulazione (Mak et al., 2013). Per quanto riguarda gli HR, abbiamo riscontrato alterazioni specifiche nella lunghezza del passo CV solo in PD con $HY = 3$. Questo risultato è in linea con i risultati di studi precedenti che non hanno osservato alterazioni CV della lunghezza del passo in soggetti a stadi di malattia più lievi (Bovonsunthonchai et al., 2014). Ipotizziamo che in termini di HR, le alterazioni CV si verificano in concomitanza con la progressione del coinvolgimento bilaterale e assiale. Tuttavia, la bassa probabilità di discriminare correttamente PD (58%) al valore di cutoff e la mancanza di correlazioni con variabili cliniche e parametri spazio-temporali dell'andatura non consentono di considerare questo indice come un marker di stabilità dell'andatura indipendente dalla velocità.

Studi precedenti hanno riportato (Palmerini et al., 2013; Warabi et al., 2020) valori di NJS significativamente più bassi nelle direzioni ML e V nella PD rispetto all'HS di pari età. Queste differenze sono state interpretate come un riflesso della bradicinesia correlata alla malattia di Parkinson, che è parallela a una velocità dell'andatura inferiore (Warabi et al., 2020) e a movimenti di oscillazione delle braccia ridotti (Zampier et al., 2018). Inoltre, è stato riportato che il NJS nelle direzioni ML e V è responsivo ai farmaci dopaminergici in soggetti con velocità di deambulazione migliorata. In questo studio, non abbiamo identificato differenze nella NJS tra PD e HS abbinato per età e velocità, indicando che NJS è un marker di una perdita generale di complessità del sistema di controllo motorio che dipende dalla velocità dell'andatura.

Abbiamo anche identificato differenze tra i gruppi nel LLE. Al contrario, altri studi hanno riportato differenze di gruppo significative tra PD e HS e tra camminare a velocità auto-selezionate e camminare a doppio compito (Fino et al., 2018) in termini di LLE. Questi risultati contrastanti possono essere attribuiti a diverse procedure di corrispondenza e condizioni di test. In uno di questi studi (Fino et al., 2018), non è stata eseguita alcuna corrispondenza di velocità tra PD e HS perché erano focalizzati sull'osservazione dei cambiamenti nella stabilità dinamica locale indotti da condizioni di doppio compito, che non corrisponde al nostro obiettivo. Un altro studio (Peterson et al., 2020) hanno osservato differenze quando si cammina a velocità confortevoli tra PD e HS non abbinati, nonché un aumento dell'instabilità dinamica locale quando si accelera l'andatura di PD per abbinare la velocità dell'andatura HS. Dato che gli obiettivi degli studi sopra menzionati erano diversi, combinare le loro interpretazioni con i nostri risultati può suggerire che l'andatura della PD è caratterizzata da instabilità dinamica, ma che LLE è dipendente dalla velocità.

Uno dei principali punti di forza di questo studio è che abbiamo studiato la capacità discriminativa degli indici target come strumenti diagnostici indipendenti escludendo l'influenza di una delle caratteristiche dell'andatura che differenzia la PD dall'HS alla stessa età, vale a dire la velocità

dell'andatura. Pertanto, combinati con i risultati di probabilità post-test, i valori di AUC relativamente bassi che abbiamo osservato possono suggerire che gli indici identificati non possono essere utilizzati come marker diagnostici per il morbo di Parkinson. Tuttavia, questi indici possono rappresentare strumenti utili per valutare sottili alterazioni dell'andatura che le osservazioni cliniche non possono rilevare. Inoltre, i nostri risultati hanno dimostrato che HR_{AP} è un marker di alterazione dell'andatura che può potenzialmente identificare i caduti ricorrenti. Le cadute a un ritmo di più di una all'anno sono frequentemente riportate dagli anziani (Allen et al., 2013). La capacità di rilevare cadute ricorrenti rappresenta una caratteristica chiave che un indice di stabilità dell'andatura dovrebbe affrontare perché può identificare sottili alterazioni che portano a cadute nella PD rispetto all'HS. Tuttavia, questi risultati devono essere interpretati con cautela. In questo studio, abbiamo studiato solo i modelli di andatura durante lo stato stazionario. Nella PD, la maggior parte delle cadute si verifica durante le transizioni come la svolta o durante l'esecuzione di compiti cognitivi concomitanti (Fasano et al., 2017). Abbiamo tentato di superare questa limitazione utilizzando un numero elevato di cadute segnalate (maggiore di cinque) come ancora per discriminare i falliti ricorrenti. Pertanto, si può affermare che HR_{AP} è in grado di caratterizzare l'andatura dei caduti ricorrenti tra i soggetti più disabili, anche durante l'analisi del cammino lineare senza compiti aggiuntivi. Indipendentemente da ciò, la prevalenza dei falliti nel nostro campione era inferiore a quella nella popolazione generale con PD, che può essere attribuita ai nostri criteri di inclusione. Poiché molti predittori di cadute, come deficit cognitivi, congelamento dell'andatura, depressione e condizioni ortopediche e periferiche, sono stati considerati come criteri di esclusione, ciò potrebbe aver portato a una minore prevalenza di potenziali cadute, che potrebbe influenzare il calcolo del post-test probabilità (Eusebi et al., 2013). Abbiamo compensato questa limitazione utilizzando la prevalenza riportata del 39% di soggetti che smettono di cadere ricorrenti nella popolazione PD generale nei nostri calcoli delle probabilità post-test, aumentando così la generalizzabilità dei nostri risultati a campioni più grandi. Un altro limite di

questo studio è la storia retrospettiva delle cadute auto-riferita, che potrebbe aver portato a ricordare il bias. Pertanto, ulteriori studi longitudinali che indagano sulla capacità di HR AP prevedere le cadute durante l'andatura e si dovrebbero svolgere compiti più complessi. Degni di nota, altri indici di stabilità dell'andatura derivati dall'accelerazione, come le misure di entropia o la diagonale più lunga massima nell'analisi di quantificazione della ricorrenza, che non abbiamo preso in considerazione in questo studio, possono essere calcolati per valutare l'instabilità dell'andatura umana. Tuttavia, poiché questi indici dipendono fortemente dal numero di falcate consecutive registrate, sono necessari altri studi che coinvolgono registrazioni di serie dell'andatura a lungo termine per analizzare la loro capacità di caratterizzare l'instabilità dell'andatura della PD.

CONCLUSIONI

In conclusione, i risultati di questo studio hanno dimostrato che HR_{AP} e RQA_{detAP} sono marker di instabilità dell'andatura indipendenti dall'età e dalla velocità in soggetti con malattia di Parkinson. Sia HR_{AP} che RQA_{detAP} sono in grado di discriminare i soggetti con malattia di Parkinson dai soggetti sani abbinato per età e velocità dell'andatura. L' HR_{AP} è alterato nei soggetti a $HY = 3$, correlato con alterazioni nei movimenti pelvici, e sono in grado di caratterizzare l'instabilità dell'andatura nei soggetti con cadute ricorrenti. La RQA_{detAP} cattura le alterazioni temporali precoci dell'andatura nei soggetti affetti da malattia di Parkinson ma non è in grado di caratterizzare l'andatura dei caduti. Data la facilità d'uso e il costo relativamente basso dei sensori di movimento inerziale, questi indici potrebbero fornire utili informazioni cliniche sull'instabilità dell'andatura o sulle alterazioni del ritmo dei soggetti con malattia di Parkinson che non sono direttamente osservabili attraverso valutazioni cliniche di routine. Ulteriori studi dovrebbero essere condotti per valutare la loro capacità di prevedere cadute future, identificare alterazioni durante compiti di deambulazione più impegnativi e la loro risposta ai trattamenti farmacologici e/o riabilitativi.

BIBIOGRAFIA

- Af,sar, Ö. Recurrence Quantification Analysis on Gait Reaction Forces of Elderly Adults for Determination of Pathological States. *Celal Bayar Univ. Fen Bilim. Derg.* 2018, 14, 309–314.
- 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.* 2018, 8.
- Alen, N.E.; Schwarzel, A.K.; Canning, C.G. Recurrent falls in parkinson's disease: A systematic review. *Parkinsons Dis.* 2013, 2013, 906274.
- Altman, R.; Alarcón, G.; Appelrouth, D.; Bloch, D.; Borenstein, D.; Brandt, K.; Brown, C.; Cooke, T.D.; Daniel, W.; Feldman, D.; et al., The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum.* 1991, 34, 505–514.
- Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol.* 2016 Nov;15(12):1257-1272. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30230-7. Epub 2016 Oct 11. PMID: 27751556.
- Auriel, E.; Hausdorff, J.M.; Herman, T.; Simon, E.S.; Giladi, N. Effects of methylphenidate on cognitive function and gait in patients with Parkinson's disease: A pilot study. *Clin. Neuropharmacol.* 2006, 29, 15–17.
- Avanzino L, Lagravinese G, Abbruzzese G, Pelosin E. Relationships between gait and emotion in Parkinson's disease: A narrative review. *Gait Posture.* 2018 Sep;65:57-64. doi: 10.1016/j.gaitpost.2018.06.171. Epub 2018 Jun 28. PMID: 30558947.
- Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *Eur J Neurol.* 2020 Jan;27(1):27-42. doi: 10.1111/ene.14108. Epub 2019 Nov 27. PMID: 31631455.
- Baltadjieva, R.; Giladi, N.; Gruendlinger, L.; Peretz, C.; Hausdorff, J.M. Marked alterations in the gait timing and rhythmicity of patients with de novo Parkinson's disease. *Eur. J. Neurosci.* 2006, 24, 1815–1820
- Beck, A.T.; Ward, C.H.; Mendelson, M.; Mock, J.; Erbaugh, J. An Inventory for Measuring Depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 1961,4, 561–571.
- Berardelli A, Cruccu G. *La Neurologia della Sapienza*. Esculapio. 2015. Seconda edizione.
- Bhidayasiri R, Tarsy D, *Movement Disorders: A Video Atlas*, Current Clinical Neurology, DOI 10.1007/978-1-60327-426-5_2, © Springer Science+Business Media New York 2012
- Bloem, B.R.; Marinus, J.; Almeida, Q.; Dibble, L.; Nieuwboer, A.; Post, B.; Ruzicka, E.; Goetz, C.; Stebbins, G.; Martinez-Martin, P.; et al., Measurement instruments to assess posture, gait, and balance in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov. Disord.* 2016, 31, 1342–1355.
- Bovonsunthonchai, S.; Vachalathiti, R.; Pisarnpong, A.; Khobhun, F.; Hiengkaew, V. Spatiotemporal Gait Parameters for Patients with Parkinson's Disease Compared with Normal Individuals. *Physiother. Res. Int.* 2014, 19, 158–165.
- Bradshaw, M. J., Farrow, S., Motl, R. W., & Chitnis, T. (2017). Wearable biosensors to monitor disability in multiple sclerosis. *Neurology: Clinical Practice*, 7(4), 354–362. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000382>
- Brogna, L.; Palumbo, P.; Grimm, B.; Palmerini, L. Assessing Gait in Parkinson's Disease Using Wearable Motion Sensors: A Systematic Review. *Diseases* 2019, 7, 18. *Sensors* 2021, 21, 3449 15 of 17
- Bruijn, S. M. (2013). Assessing the stability of human locomotion: a review of current measures. *J R Soc Interface.*

- Bruijn, S. M., Dieën, J. H. Van, Meijer, O. G., & Beek, P. J. (2009). Statistical precision and sensitivity of measures of dynamic gait stability. *178*, 327–333. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2008.12.015>
- Bruijn, S.M.; Meijer, O.G.; Beek, P.J.; Van Dieën, J.H. Assessing the stability of human locomotion: A review of current measures. *J.R. Soc. Interface* 2013, *10*, 20120999
- Calabrò RS, Naro A, Filoni S, Pullia M, Billeri L, Tomasello P, Portaro S, Di Lorenzo G, Tomaino C, Bramanti P. Walking to your right music: a randomized controlled trial on the novel use of treadmill plus music in Parkinson's disease. *J Neuroeng Rehabil.* 2019 Jun 7;*16*(1):68. doi: 10.1186/s12984-019-0533-9. PMID: 31174570; PMCID: PMC6555981.
- Cameron, M. H., & Nilsagard, Y. (2018). Balance, gait, and falls in multiple sclerosis. In *Handbook of Clinical Neurology* (1st ed., Vol. 159). <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63916-5.00015->
- Carter, J.V.; Pan, J.; Rai, S.N.; Galandiuk, S. ROC-ing along: Evaluation and interpretation of receiver operating characteristic curves. *Surgery* 2016, *159*, 1638–1645. 83.
- Cherubini A, Mecocci P, Senin U. *Paziente anziano, paziente geriatrico e medicina della complessità. Fondamenti di gerontologia e geriatria.* Edises. 2010. Terza edizione.
- Chini, G.; Ranavolo, A.; Draicchio, F.; Casali, C.; Conte, C.; Martino, G.; Leonardi, L.; Padua, L.; Coppola, G.; Pierelli, F.; et al., Local Stability of the Trunk in Patients with Degenerative Cerebellar Ataxia During Walking. *Cerebellum* 2017, *16*, 26–33.
- Chio' A, Durelli L, Lopiano L, Mauro A, Mutani R. *Il Bergamini di Neurologia.* Raffaello Cortina Editore. 2012. Terza edizione.
- Cofré, L.E.; Lythgo, N.; Morgan, D.; Galea, M.P. Aging modifies joint power and work when gait speeds are matched. *Gait Posture* 2011, *33*, 484–489.
- Cole, M.H.; Silburn, P.A.; Wood, J.M.; Worringham, C.J.; Kerr, G.K. Falls in Parkinson's disease: Kinematic evidence for impaired head and trunk control. *Mov. Disord.* 2010, *25*, 2369–2378.
- Cole, M.H.; Sweeney, M.; Conway, Z.J.; Blackmore, T.; Silburn, P.A. Imposed Faster and Slower Walking Speeds Influence Gait Stability Differently in Parkinson Falls. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2017, *98*, 639–648. [CrossRef] [PubMed] Fukuchi, C.A.; Fukuchi, R.K.; Duarte, M. Effects of walking speed on gait biomechanics in healthy participants: A systematic review and meta-analysis. *Syst. Rev.* 2019, *8*, 153.
- Craig, J.J.; Bruetsch, A.P.; Huisinga, J.M. Coordination of trunk and foot acceleration during gait is affected by walking velocity and fall history in elderly adults. *Aging Clin. Exp. Res.* 2019, *31*, 943–950.
- Creaby MW, Cole MH. Gait characteristics and falls in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018 Dec;*57*:1-8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.07.008. Epub 2018 Jul 17. PMID: 30041848.
- Creaby, M.W.; Cole, M.H. Gait characteristics and falls in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Park. Relat. Disord.* 2018, *57*, 1–8.
- Cucca A, Biagioni MC, Fleisher JE, Agarwal S, Son A, Kumar P, Brys M, Di Rocco A. Freezing of gait in Parkinson's disease: from pathophysiology to emerging therapies. *Neurodegener Dis Manag.* 2016 Oct;*6*(5):431-46. doi: 10.2217/nmt-2016-0018. Epub 2016 Sep 7. PMID: 27599588.
- Damen, J.; Van Rijn, R.M.; Emans, P.J.; Hilberdink, W.K.H.A.; Wesseling, J.; Oei, E.H.G.; Bierma-Zeinstra, S.M.A. Prevalence and development of hip and knee osteoarthritis according to American College of Rheumatology criteria in the CHECK cohort. *BreastCancer Res.* 2019, *21*.

- De Rui M, Inelmen EM, Trevisan C, Pigozzo S, Manzato E, Sergi G. Parkinson's disease and the non-motor symptoms: hyposmia, weight loss, osteosarcopenia. *Aging Clin Exp Res.* 2020 Jul;32(7):1211-1218. doi: 10.1007/s40520-020-01470-x. Epub 2020 Jan 27. PMID: 31989535.
- Deeb W, Nozile-Firth K, Okun MS. Parkinson's disease: Diagnosis and appreciation of comorbidities. *Handb Clin Neurol.* 2019;167:257-277. doi: 10.1016/B978-0-12-804766-8.00014-5. PMID: 31753136.
- Dingwell JB, C. J. (2000). Nonlinear time series analysis of normal and pathological human walking. *Chaos.*
- Dingwell JB, M. L. . (2006). Kinematic variability and local dynamic stability of upper body motion when walking at different speeds. *Biomedich.*
- Dingwell, J.B.; Cusumano, J.P. Nonlinear time series analysis of normal and pathological human walking. *Chaos* 2000, 10, 848–863.[CrossRef] [PubMed]England, S.A.; Granata, K.P. The influence of gait speed on local dynamic stability of walking. *Gait Posture* 2007, 25, 172–178.
- Djurić-Jovičić, M.; Belić, M.; Stanković, I.; Radovanović, S.; Kostić, V.S. Selection of gait parameters for differential diagnostics of patients with de novo Parkinson's disease. *Neurol. Res.* 2017, 39, 853–861.
- Domingos J, Keus SHJ, Dean J, de Vries NM, Ferreira JJ, Bloem BR. The European Physiotherapy Guideline for Parkinson's Disease: Implications for Neurologists. *J Parkinsons Dis.* 2018;8(4):499-502. doi: 10.3233/JPD-181383. PMID: 30149464.
- England SA, Granata KP. The influence of gait speed on local dynamic stability of walking. *Gait Posture.* 2007 Feb;25(2):172-8. doi: 10.1016/j.gaitpost.2006.03.003. Epub 2006 Apr 18. PMID: 16621565; PMCID: PMC1785331.
- Espay, A.J.; Bonato, P.; Nahab, F.B.; Maetzler, W.; Dean, J.M.; Klucken, J.; Eskofier, B.M.; Merola, A.; Horak, F.; Lang, A.E.; et al., Technology in Parkinson's disease: Challenges and opportunities. *Mov. Disord.* 2016, 31, 1272–1282. *Sensors* 2021, 21, 3449 14 of 17
- Espay, A.J.; Hausdorff, J.M.; Sánchez-Ferro, Á.; Klucken, J.; Merola, A.; Bonato, P.; Paul, S.S.; Horak, F.B.; Vizcarra, J.A.; Mestre, T.A.; et al., A roadmap for implementation of patient-centered digital outcome measures in Parkinson's disease obtained using mobile health technologies. *Mov. Disord.* 2019, 34, 657–663.
- Eusebi, P. Diagnostic accuracy measures. *Cerebrovasc. Dis.* 2013, 36, 267–272.
- Fasano A, Canning CG, Hausdorff JM, Lord S, Rochester L. Falls in Parkinson's disease: A complex and evolving picture. *Mov Disord.* 2017 Nov;32(11):1524-1536. doi: 10.1002/mds.27195. Epub 2017 Oct 25. PMID: 29067726.
- Fasano, A.; Canning, C.G.; Hausdorff, J.M.; Lord, S.; Rochester, L. Falls in Parkinson's disease: A complex and evolving picture. *Mov. Disord.* 2017, 32, 1524–1536
- FB Horak, M. M. (2013). Objective biomarkers of balance and gait for Parkinson's disease using body-worn sensors. *Movement Disorders.* <https://doi.org/28:1554-51>
- Ferrazzoli D, Ortelli P, Cucca A, Bakdounes L, Canesi M, Volpe D. Motor-cognitive approach and aerobic training: a synergism for rehabilitative intervention in Parkinson's disease. *Neurodegener Dis Manag.* 2020 Feb;10(1):41-55. doi: 10.2217/nmt-2019-0025. Epub 2020 Feb 10. PMID: 32039653.
- Fino, P.C.; Mancini, M.; Curtze, C.; Nutt, J.G.; Horak, F.B. Gait stability has phase-dependent dual-task costs in Parkinson's disease. *Front. Neurol.* 2018, 9, 373.

- Fitzgerald, G.K.; Hinman, R.S.; Zeni, J.; Risberg, M.A.; Snyder-Mackler, L.; Bennell, K.L. OARSI Clinical Trials Recommendations: Design and conduct of clinical trials of rehabilitation interventions for osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartil.* 2015, 23, 803–814.
- Fletzer DA, Saraceni VM. *L'esercizio in Medicina Riabilitativa*. Piccin. 2008
- Folstein, M.F.; Folstein, S.E.; McHugh, P.R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 1975, 12, 189–198
- Fraser AM. (1986). Independent coordinates for strange attractors from mutual information. *Phys Rev.*
- Fraser, A.M.; Swinney, H.L. Independent coordinates for strange attractors from mutual information. *Phys. Rev. A* 1986, 33, 1134–1140.
- Goetz, C.G.; Tilley, B.C.; Shaftman, S.R.; Stebbins, G.T.; Fahn, S.; Martinez-Martin, P.; Poewe, W.; Sampaio, C.; Stern, M.B.; Dodel, R.; et al., Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Mov. Disord.* 2008, 23, 2129–2170.
- Goodarzi, Z.; Mrklas, K.J.; Roberts, D.J.; Jette, N.; Pringsheim, T.; Holroyd-Leduc, J. Detecting depression in Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2016, 87, 426–437.
- Hamacher, D.; Singh, N.B.; Van Dieën, J.H.; Heller, M.O.; Taylor, W.R. Kinematic measures for assessing gait stability in elderly individuals: A systematic review. *J. R. Soc. Interface* 2011, 8, 1682–1698.
- Herman, T.; Giladi, N.; Gruendlinger, L.; Hausdorff, J.M. Six Weeks of Intensive Treadmill Training Improves Gait and Quality of Life in Patients with Parkinson's Disease: A Pilot Study. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2007, 88, 1154–1158.
- Hogan. (2009). Sensitivity of smoothness measures to movement duration, amplitude, and arrests. *Mot. Behav.*
- Horak, F.B.; Mancini, M. Objective biomarkers of balance and gait for Parkinson's disease using body-worn sensors. *Mov. Disord.* 2013, 28, 1544–1551. [CrossRef] Czech, M.; Demanuele, C.; Erb, M.K.; Ramos, V.; Zhang, H.; Ho, B.; Patel, S. The impact of reducing the number of wearable devices on measuring gait in parkinson disease: Noninterventional exploratory study. *JMIR Rehabil. Assist. Technol.* 2020, 7.
- Hughes, A.J.; Daniel, S.E.; Kilford, L.; Lees, A.J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinicopathological study of 100 cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1992, 55, 181–184. [PubMed] Hoehn, M.M.; Yahr, M.D. Parkinsonism: Onset, progression, and mortality. *Neurology* 1967, 17, 427–442.
- Huijben, B.; van Schooten, K.S.; van Dieën, J.H.; Pijnappels, M. The effect of walking speed on quality of gait in older adults. *Gait Posture* 2018, 65, 112–116.
- Iosa, M.; Picerno, P.; Paolucci, S.; Morone, G. Wearable inertial sensors for human movement analysis. *Expert Rev. Med. Devices* 2016, 13, 641–659.
- Jacobs, J.V.; Horak, F.B.; Tran, V.K.; Nutt, J.G. Multiple balance tests improve the assessment of postural stability in subjects with Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2006, 77, 322–326.
- Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet.* 2015 Aug 29;386(9996):896-912. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3. Epub 2015 Apr 19. PMID: 25904081.
- Kalner, A. Bayes' theorem, the roc diagram and reference values: Definition and use in clinical diagnosis. *Biochem. Med.* 2018, 28.

- Kalron, A., Dvir, Z., Frid, L., & Achiron, A. (2013). Quantifying Gait Impairment Using an Instrumented Treadmill in People with Multiple Sclerosis. *ISRN Neurology*, 2013(2009), 1–6. <https://doi.org/10.1155/2013/867575>
- Kang HG, D. J. (2006). Intra-session reliability of local dynamic stability of walking.
- Kang, & Gross. (2016). The effect of emotion on movement smoothness during gait in healthy young adults. *Biomedich.*
- Kennel MB. (1992). Determining embedding dimension for phase-space reconstruction using a geometrical construction. *Phis Rev.*
- Kennel, M.B.; Abarbanel, H.D.I. False neighbors and false strands: A reliable minimum embedding dimension algorithm. *Phys.Rev. E Stat. Phys. Plasmas Fluids Relat. Interdiscip. Top.* 2002, 66.
- Kieseier, B. C., & Pozzilli, C. (2012). Assessing walking disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 18(7), 914–924. <https://doi.org/10.1177/1352458512444498>
- Kroneberg, D.; Elshehabi, M.; Meyer, A.C.; Otte, K.; Doss, S.; Paul, F.; Nussbaum, S.; Berg, D.; Kühn, A.A.; Maetzler, W.; et al., Less is more—Estimation of the number of strides required to assess gait variability in spatially confined settings. *Front. Aging Neurosci.* 2019, 11, 435.
- Kwon, K.Y.; Lee, H.M.; Kang, S.H.; Pyo, S.J.; Kim, H.J.; Koh, S.B. Recuperation of slow walking in de novo Parkinson’s disease is more closely associated with increased cadence, rather than with expanded stride length. *Gait Posture* 2017, 58, 1–6.
- Latt, M.D.; Menz, H.B.; Fung, V.S.; Lord, S.R. Acceleration patterns of the head and pelvis during gait in older people with Parkinson’s disease: A comparison of fallers and nonfallers. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2009, 64, 700–706.
- Lee, S.; Lee, D.K. What is the proper way to apply the multiple comparison test? *Korean J. Anesthesiol.* 2018, 71, 353–360.
- Lindemann, U. Spatiotemporal gait analysis of older persons in clinical practice and research: Which parameters are relevant? *Z.Gerontol. Geriatr.* 2020, 53, 171–178.
- Lowry, K.A.; Smiley-Oyen, A.L.; Carrel, A.J.; Kerr, J.P. Walking stability using harmonic ratios in Parkinson’s disease. *Mov. Disord.* 2009, 24, 261–267
- Maetzler, W.; Domingos, J.; Srujijes, K.; Ferreira, J.J.; Bloem, B.R. Quantitative wearable sensors for objective assessment of Parkinson’s disease. *Mov. Disord.* 2013, 28, 1628–1637.
- Mak, M.K.Y. Reduced step length, not step length variability is central to gait hypokinesia in people with Parkinson’s disease. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2013, 115, 587–590.
- Mancini, M.; Carlson-Kuhta, P.; Zampieri, C.; Nutt, J.G.; Chiari, L.; Horak, F.B. Postural sway as a marker of progression in
- Mari, S.; Serrao, M.; Casali, C.; Conte, C.; Martino, G.; Ranavolo, A.; Coppola, G.; Draicchio, F.; Padua, L.; Sandrini, G.; et al., Lower limb antagonist muscle co-activation and its relationship with gait parameters in cerebellar ataxia. *Cerebellum* 2014, 13, 226–236.
- measures of fall risk. *Brain Sci.* 2021, 11, 320.
- Meco G. *Elementi di neurologia per fisioterapisti.* ARACNE. 2004. Seconda edizione.
- Michael T, R. (1993a). A practical method for calculating largest Lyapunov exponents from small data set. *Physica D: Nonlinear Phenomena.*
- Michael T, R. (1993b). A practical method for calculating largest Lyapunov exponents from small data sets. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 65(1–2), 117–134. [https://doi.org/10.1016/0167-2789\(93\)9009](https://doi.org/10.1016/0167-2789(93)9009)

- Miller Koop, M.; Ozinga, S.J.; Rosenfeldt, A.B.; Alberts, J.L. Quantifying turning behavior and gait in Parkinson's disease using mobile technology. *IBRO Rep.* 2018, 5, 10–16.
- Mirelman A, Bonato P, Camicioli R, Ellis TD, Giladi N, Hamilton JL, Hass CJ, Hausdorff JM, Pelosin E, Almeida QJ. Gait impairments in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2019 Jul;18(7):697-708. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30044-4. Epub 2019 Apr 8. PMID: 30975519.
- Mirelman, A.; Bonato, P.; Camicioli, R.; Ellis, T.D.; Giladi, N.; Hamilton, J.L.; Hass, C.J.; Hausdorff, J.M.; Pelosin, E.; Almeida, Q.J. Gait impairments in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2019, 18, 697–708.
- Monari G. *Riequilibrio Modulare Progressivo.* Edi-Ermes. 2013. Seconda edizione.
- Mukhopadhyay, S. C. (2015). Wearable sensors for human activity monitoring: A review. *IEEE Sensors Journal*, 15(3), 1321–1330. <https://doi.org/10.1109/JSEN.2014.2370945>
- Muro-de-la-Herran, A., García-Zapirain, B., & Méndez-Zorrilla, A. (2014). Gait analysis methods: An overview of wearable and non-wearable systems, highlighting clinical applications. *Sensors (Switzerland)*, 14(2), 3362–3394. <https://doi.org/10.3390/s140203362>
- Nemanich, S.T.; Duncan, R.P.; Dibble, L.E.; Cavanaugh, J.T.; Ellis, T.D.; Ford, M.P.; Foreman, K.B.; Earhart, G.M. Predictors of gait speeds and the relationship of gait speeds to falls in men and women with parkinson disease. *Parkinsons Dis.* 2013, 2013.
- Neumann D.A. *Chinesiologia del sistema muscoloscheletrico. Fondamenti per la riabilitazione.* Piccin. 2019. Prima edizione.
- Noh, B.; Youm, C.; Lee, M.; Cheon, S.M. Gait characteristics in individuals with Parkinson's disease during 1-minute treadmill walking. *PeerJ* 2020, 2020.
- 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.* 2013, 21, 664–673.
- Parkinson's disease: A pilot longitudinal study. *Gait Posture* 2012, 36, 471–476.
- 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.* 2017, 53, 84–89.
- Patel, S., Park, H., Bonato, P., Chan, L., & Rodgers, M. (2012). A review of wearable sensors and systems with application in rehabilitation. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 9(1), 21.
- Paul, S.S.; Alen, N.E.; Sherrington, C.; Heller, G.; Fung, V.S.C.; Close, J.C.T.; Lord, S.R.; Canning, C.G. Risk factors for frequent falls in people with Parkinson's disease. *J. Parkinsons Dis.* 2014, 4, 699–703.
- Pernecky, R.; Wagenpfeil, S.; Komossa, K.; Grimmer, T.; Diehl, J.; Kurz, A. Mapping scores onto stages: Mini-mental state examination and clinical dementia rating. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 2006, 14, 139–144.
- Peterson, D.S.; Mancini, M.; Fino, P.C.; Horak, F.; Smulders, K. Speeding Up Gait in Parkinson's Disease. *J. Parkinsons Dis.* 2020,10, 245–253.
- Pham, T.D. Pattern analysis of computer keystroke time series in healthy control and early-stage Parkinson's disease subjects using fuzzy recurrence and scalable recurrence network features. *J. Neurosci. Methods* 2018, 307, 194–202. *Sensors* 2021, 21, 3449 17 of 17
- Pinto, C., Schuch, C. P., Balbinot, G., Salazar, A. P., Hennig, E. M., Kleiner, A. F. R., & Pagnussat, A. S. (2019). Movement smoothness during a functional mobility task in subjects with Parkinson's disease and freezing of gait – an

- analysis using inertial measurement units. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 16(1), 1–14.
<https://doi.org/10.1186/s12984-019-0579-8>
- Plotnik, M.; Giladi, N.; Hausdorff, J.M. A new measure for quantifying the bilateral coordination of human gait: Effects of aging and Parkinson's disease. *Exp. Brain Res.* 2007, 181, 561–570.
- Ramdani, S.; Talon, G.; Bernard, P.L.; Blain, H. Recurrence quantification analysis of human postural fluctuations in older fallers and non-fallers. *Ann. Biomed. Eng.* 2013, 41, 1713–1725.
- Ramdhani, R.A.; Khojandi, A.; Shylo, O.; Kopell, B.H. Optimizing clinical assessments in Parkinson's disease through the use of wearable sensors and data driven modeling. *Front. Comput. Neurosci.* 2018, 12, 72. . Kuo, A.D.; Donelan, J.M. Dynamic principles of gait and their clinical implications. *Phys. Ther.* 2010, 90, 157–174.
- Reynard, F.; Vuadens, P., Deriaz, O., & Terrier, P. (2014). Could local dynamic stability serve as an early predictor of falls in patients with moderate neurological gait disorders? A reliability and comparison study in healthy individuals and in patients with paresis of the lower extremities. *PLoS ONE*, 9(6).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100550>
- Rinaldi, M.; Ranavolo, A.; Conforto, S.; Martino, G.; Draicchio, F.; Conte, C.; Varrecchia, T.; Bini, F.; Casali, C.; Pierelli, F.; et al., Increased lower limb muscle coactivation reduces gait performance and increases metabolic cost in patients with hereditary spastic paraparesis. *Clin. Biomech.* 2017, 48, 63–72.
- Riva, F.; Bisi, M.C.; Stagni, R. Gait variability and stability measures: Minimum number of strides and within-session reliability. *Comput. Biol. Med.* 2014, 50, 9–13.
- Rovini, E.; Maremmani, C.; Cavallo, F. How wearable sensors can support parkinson's disease diagnosis and treatment: A systematic review. *Front. Neurosci.* 2017, 11, 555.
- Sangarapillai, K.; Norman, B.M.; Almeida, Q.J. Rehabilitation of falls in parkinson's disease: Self-perception vs. objective. Schlachetzki, J.C.M.; Barth, J.; Marxreiter, F.; Gossler, J.; Kohl, Z.; Reinfelder, S.; Gassner, H.; Aminian, K.; Eskofier, B.M.; Winkler, J.; et al., Wearable sensors objectively measure gait parameters in Parkinson's disease. *PLoS ONE* 2017, 12, e0183989.
- Serrao M, Pierelli F, Sinibaldi E, Chini G, Castiglia SF, Priori M, Gimma D, Sellitto G, Ranavolo A, Conte C, Bartolo M, Monari G. Progressive Modular Rebalancing System and Visual Cueing for Gait Rehabilitation in Parkinson's Disease: A Pilot, Randomized, Controlled Trial With Crossover. *Front Neurol.* 2019 Aug 29;10:902. doi: 10.3389/fneur.2019.00902. PMID: 31543859; PMCID: PMC6730596.
- Serrao, M. (2012). Gait pattern in inherited cerebellar ataxias. *Cerebellum*. <https://doi.org/10.1007/s12311-011-0296-8>.
- Serrao, M.; Chini, G.; Caramanico, G.; Bartolo, M.; Castiglia, S.F.; Ranavolo, A.; Conte, C.; Venditto, T.; Coppola, G.; Di Lorenzo, C.; et al., Prediction of responsiveness of gait variables to rehabilitation training in Parkinson's disease. *Front. Neurol.* 2019, 10, 826.
- Serrao, M.; Pierelli, F.; Ranavolo, A.; Draicchio, F.; Conte, C.; Don, R.; Di Fabio, R.; Leroose, M.; Padua, L.; Sandrini, G.; et al., Gait pattern in inherited cerebellar ataxias. *Cerebellum* 2012, 11, 194–211.
- Siragy, T.; Nantel, J. Quantifying Dynamic Balance in Young, Elderly and Parkinson's Individuals: A Systematic Review. *Front. Aging Neurosci.* 2018, 10, 387. [CrossRef] [PubMed] Frenkel-Toledo, S.; Giladi, N.; Peretz, C.; Herman, T.; Gruendlinger, L.; Hausdorff, J.M. Effect of gait speed on gait rhythmicity in Parkinson's disease: Variability of stride time and swing time respond differently. *J. Neuroeng. Rehabil.* 2005, 2.

- Skorvanek M, Martinez-Martin P, Kovacs N, Zezula I, Rodriguez-Violante M, Corvol JC, Taba P, Seppi K, Levin O, Schrag A, Aviles-Olmos I, Alvarez-Sanchez M, Arakaki T, Aschermann Z, Benchetrit E, Benoit C, Bergareche-Yarza A, Cervantes-Arriaga A, Chade A, Cormier F, Datieva V, Galagher DA, Garretto N, Gdovinova Z, Gershanik O, Grofik M, Han V, Kadastik-Eerme L, Kurtis MM, Mangone G, Martinez-Castrillo JC, Mendoza-Rodriguez A, Minar M, Moore HP, Muldmaa M, Mueller C, Pinter B, Poewe W, Ralman K, Reiter E, Rodriguez-Blazquez C, Singer C, Valkovic P, Goetz CG, Stebbins GT. Relationship between the MDS-UPDRS and Quality of Life: A large multicenter study of 3206 patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018 Jul;52:83-89. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.03.027. Epub 2018 Mar 28. PMID: 29625875.
- Smidt, G.L. Methods of studying gait. *Phys. Ther.* 1974, 54, 13–17.
- Sparaco, M., Lavorgna, L., Conforti, R., Tedeschi, G., & Bonavita, S. (2018). The Role of Wearable Devices in Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis International*, 2018, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2018/7627643>
- Sylos Labini, F.; Meli, A.; Ivanenko, Y.P.; Tufarelli, D. Recurrence quantification analysis of gait in normal and hypovestibular subjects. *Gait Posture* 2012, 35, 48–55.
- Tambasco N, Romoli M, Calabresi P. Levodopa in Parkinson's Disease: Current Status and Future Developments. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(8):1239-1252. doi: 10.2174/1570159X15666170510143821. PMID: 28494719; PMCID: PMC6187751.
- Thomas, A.A.; Rogers, J.M.; Amick, M.M.; Friedman, J.H. Fals and the fals efficacy scale in Parkinson's disease. *J. Neurol*. 2010,257, 1124–1128.
- Thumm, P.C.; Maidan, I.; Brozgol, M.; Shustak, S.; Gazit, E.; Shema Shiratzki, S.; Bernad-Elazari, H.; Beck, Y.; Giladi, N.; Hausdorff, J.M.; et al., Treadmill walking reduces pre-frontal activation in patients with Parkinson's disease. *Gait Posture* 2018, 62, 384–387.
- Toebes MJ, Hoozemans MJ, Furrer R, D. J. (2012). Local dynamic stability and variability of gait are associated with fall history in elderly subjects. *Gait and Posture*.
- Toebes, M.J.P.; Hoozemans, M.J.M.; Furrer, R.; Dekker, J.; Van Dieën, J.H. Local dynamic stability and variability of gait are associated with fall history in elderly subjects. *Gait Posture* 2012, 36, 527–531.
- Van Schooten KS, S. L. (2014). Sensitivity of trunk variability and stability measures to balance impairments induced by galvanic vestibular stimulation during gait. *Gait and Posture*.
- Van Schooten, K.S.; Rispens, S.M.; Elders, P.J.M.; van Dieën, J.H.; Pijnappels, M. Toward ambulatory balance assessment: Estimating variability and stability from short bouts of gait. *Gait Posture* 2014, 39, 695–699.
- Varrecchia, T.; Castiglia, S.F.; Ranavolo, A.; Conte, C.; Tatarelli, A.; Coppola, G.; Di Lorenzo, C.; Draicchio, F.; Pierelli, F.; Serrao, M. An artificial neural network approach to detect presence and severity of Parkinson's disease via gait parameters. *PLoS ONE* 2021,16, e0244396.
- Vienne-Jumeau, A., Quijoux, F., Vidal, P. P., & Ricard, D. (2019). Value of gait analysis for measuring disease severity using inertial sensors in patients with multiple sclerosis: Protocol for a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*, 8(1), 1–5. <https://doi.org/10.1186/s13643-018-0918-z>
- Walot, 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*. 2018, 9, 1679.
- Warabi, T.; Furuyama, H.; Kato, M. Gait bradykinesia: Difficulty in switching posture/gait measured by the anatomical y-axis vector of the sole in Parkinson's disease. *Exp. Brain Res*. 2020, 238, 139–151.

- Webber Jr. (1994). Dynamical assesment of physiological systems and states using recurrence plot strategies. *App Phisiol.*
- Webber, C.L.; Zbilut, J.P. Dynamical assessment of physiological systems and states using recurrence plot strategies. *J. Appl.Physiol.* 1994, 76, 965–973. *Sensors* 2021, 21, 3449 16 of 17
- Winser, S.J.; Kannan, P.; Bello, U.M.; Whitney, S.L. Measures of balance and fals risk prediction in people with Parkinson’sdisease: A systematic review of psychometric properties. *Clin. Rehabil.* 2019, 33, 1949–1962.
- Yao, X.I.; Wang, X.; Speicher, P.J.; Hwang, E.S.; Cheng, P.; Harpole, D.H.; Berry, M.F.; Schrag, D.; Pang, H.H. Reporting and Guidelines in Propensity Score Analysis: A Systematic Review of Cancer and Cancer Surgical Studies. *J. Natl. Cancer Inst.* 2017,109, djw323.
- Zampier, V.C.; Vitória, R.; Beretta, V.S.; Jaimes, D.A.R.; Orcioli-Silva, D.; Santos, P.C.R.; Gobbi, L.T.B. Gait bradykinesia and hypometria decrease as arm swing frequency and amplitude increase. *Neurosci. Lett.* 2018, 687, 248–252.
- Zampogna, A.; Mileti, I.; Palermo, E.; Celletti, C.; Paoloni, M.; Manoni, A.; Mazzetta, I.; Costa, G.D.; Pérez-López, C.; Camerota, F.; et al., Fifteen years of wireless sensors for balance assessment in neurological disorders. *Sensors* 2020, 20, 3247.
- Zijlstra, & Hof. (1997). Displacement of the pelvis during human walking: experimental data and model predictions. *Gait Posture.*
- Zijlstra, W. Assessment of spatio-temporal parameters during unconstrained walking. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2004, 92, 39–44.
- Zijlstra. (2003). Assessment of spatio-temporal gait parameters from trunk acceleration during human walking. *Gait Posture.*
- Zuzúárregui JRP, During EH. Sleep Issues in Parkinson's Disease and Their Management. *Neurotherapeutics.* 2020 Oct 7. doi: 10.1007/s13311-020-00938-y. Epub ahead of print. PMID: 33029723.