



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

XXIX CICLO DEL DOTTORATO DI RICERCA IN

NEUROSCIENZE E SCIENZE COGNITIVE

**STUDI SPERIMENTALI E PROTOCOLLO RIABILITATIVO
PER IL FREEZING DELLA MARCIA.
UN SINTOMO MULTICOMPONENZIALE
DELLA MALATTIA DI PARKINSON**

Settore scientifico-disciplinare: MPSI.02

**DOTTORANDA
SUSANNA MEZZAROBBA**

**COORDINATORE
PROF. TIZIANO AGOSTINI**

**SUPERVISORE DI TESI
PROF. PAOLO BERNARDIS**

ANNO ACCADEMICO 2015/2016

“... and when attempting to walk, William W — an engine-driver — remains for a time unable to start, his feet beating the ground rapidly as he marks time before setting off at a fair pace - the patient likening his condition to ‘the wheels of a locomotive failing to bite the rails when they are slippery with frost and making, in consequence, ineffective revolutions.’”

Thomas Buzzard MD
(London 1882)

PREFAZIONE	4
REVISIONE DELLA LETTERATURA.....	8
1. DISTURBI DEL CAMMINO	8
1.1. IL “FREEZING OF GAIT” NELLA MALATTIA DI PARKINSON	9
1.1.1. Un disturbo del cammino tra sintomi episodici e continui.....	13
1.1.2. Il freezing della marcia: un disturbo motorio di ordine “superiore”	15
1.1.2.1. Acinesia e Freezing: un’alterazione dell’azione “volontaria”?	16
1.2. IL FREEZING: UN PROBLEMA DEL CONTROLLO MOTORIO GENERALE ...	20
1.2.1. Disturbi “episodici” in compiti con gli arti inferiori	20
1.2.2. Disturbi “episodici” in compiti con gli arti superiori.....	22
1.2.3. Fenomeni di freezing della parola.....	26
1.2.4. Tipi diversi di freezing. Possono essere considerati lo stesso sintomo?	27
1.3. FREEZING E NEUROIMAGING	29
1.3.1. Meccanismi neurali del freezing della marcia: evidenze dal neuroimaging	29
1.3.2. Un modello neurale comune per spiegare il freezing della marcia.....	36
1.4. MODELLI PER UN’INTERPRETAZIONE PATOLOGICO-CLINICA DI UN SINTOMO EPISODICO	39
1.4.1. Freezing della marcia come sintomo “motorio”.....	40
1.4.1.1. Il <i>threshold model</i>	40
1.4.1.2. Alterato accoppiamento postura-movimento: il <i>decoupling model</i>	42
1.4.2. Freezing della marcia come sintomo “cognitivo”	44
1.4.2.1. De-automatizzazione del movimento e risorse cognitive a capacità limitata.....	44
1.4.2.2. Disturbi esecutivi frontali	46
1.4.2.3. Alterazioni percettive	50
1.5. CONCLUSIONI	52

PARTE SPERIMENTALE.....	55
2. ALTERAZIONI DEL CONTROLLO POSTURALE DURANTE IL MOVIMENTO DI ALZATA DALLA SEDIA PER INIZIARE IL CAMMINO, IN PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON E FREEZING DELLA MARCIA	55
2.1 Introduzione	55
2.2 Materiali e Metodi.....	59
2.3 Risultati	63
2.4 Discussione	69
3. STUDIO RANDOMIZZATO CONTROLLATO PER LA VALUTAZIONE DI UN PROTOCOLLO RIABILITATIVO BASATO SULL'ACTION OBSERVATION PER IL TRATTAMENTO DEI DISTURBI DEL CAMMINO IN PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON E FREEZING	73
3.1 Introduzione	73
3.2 Materiali e Metodi.....	78
3.3 Risultati	87
3.4 Discussione	93
4. IL RICONOSCIMENTO VISIVO DEL MOVIMENTO BIOLOGICO NEI PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON E FREEZING	100
4.1 Introduzione	100
4.2 Materiali e Metodi.....	107
4.3 Risultati	113
4.4 Discussione	116
BIBLIOGRAFIA	120

PREFAZIONE

La malattia di Parkinson (Mdp) è una patologia neurologica progressivamente ingravescente, caratterizzata da una deplezione dei neuroni dopaminergici della pars compacta della sostanza nera del mesencefalo ventrale e di altri nuclei pigmentati tronco encefalici. È una patologia complessa che compromette in modo importante la qualità di vita della persona, caratterizzata clinicamente non solo da alterazioni motorie (tremore ritmico a riposo, ipo/bradicinesia, rigidità plastica, instabilità posturale), ma anche da sintomi non motori, sia di tipo neuropsichiatrico (depressione, ansietà, disturbi cognitivi) che di tipo autonomico (disturbi urinari, ipotesione ortostatica, disfunzioni sessuali), che si possono manifestare sin dalle prime fasi di malattia. Nonostante i continui progressi in ambito biomedico la Mdp rimane ancor oggi una patologia cronica che comporta una progressiva e importante disabilità, non solo per la progressiva riduzione d'efficacia del trattamento farmacologico sintomatico dopamino-sostitutivo, ma anche per la presenza di sintomi (motori/ non motori) non responsivi alla manipolazione dopaminergica (vedi Box 1). Tra questi va compreso il *freezing* della marcia (*Freezing of Gait*, o semplicemente FoG), sintomo episodico estremamente invalidante della Mdp, di cui sembra costituire un sintomo indipendente. Il suo stretto legame con le cadute, determinate da blocchi motori imprevedibili, rende di fondamentale importanza la ricerca di nuove ipotesi interpretative del fenomeno, peraltro ancora poco noto nei suoi meccanismi neuro fisiopatologici e la messa a punto di approcci terapeutici più efficaci nel ridurre questo sintomo.

La tesi descrive il progetto di ricerca concluso in questi tre anni di dottorato che mi ha permesso di affrontare lo studio di alcuni aspetti del sintomo FoG nei pazienti con Mdp. Classicamente il FoG poteva apparire come sintomo solo “motorio”, forse come conseguenza dell'analisi di aspetti parziali del movimento (la presenza di rigidità, tremore, aspetti meccanicistici della funzione motoria come alterazione di forza e di direzione). Ora invece sono molte le osservazioni cliniche che suggeriscono come questo sintomo vada interpretato in relazione anche ad altri aspetti della regolazione dell'atto motorio, quali i vincoli ambientali, cognitivi ed emozionali che ne condizionano in maniera fondamentale la sua comparsa, e che di fatto lo caratterizzano.

Il progetto di ricerca ha avuto due obiettivi: i) indagare alcune caratteristiche motorie e cognitive peculiari del comportamento dei pazienti con Mdp che presentano il sintomo del

FoG, ii) testare un protocollo sperimentale atto alla riduzione degli episodi di FoG.

La presente Tesi è organizzata in quattro capitoli:

Il Capitolo 1 comprende una panoramica descrittiva del sintomo in tutti i suoi aspetti motori e cognitivi per specificare non solo la molteplicità delle caratteristiche della sua manifestazione, ma anche le ipotesi che al momento vengono proposte per tentare una spiegazione dei suoi meccanismi neuro-fisiopatologici, peraltro ancora non ben conosciuti. Viene descritta l'unicità di questo sintomo, che in questi ultimi anni sta dimostrando sempre più tutta la sua complessità cognitiva, prima ancora che motoria. Le ipotesi lo collocano all'interno dei disturbi del cammino di livello superiore. Non è solo un disturbo legato al cammino, come peraltro asserito fino a pochi anni fa, ma un alterato controllo del movimento che coinvolge tutti i gesti del comportamento motorio. Studi molto recenti hanno dimostrato infatti la presenza di *freezing* nel movimento degli arti superiori e inferiori, nella formulazione della parola e nella scrittura. Vengono infine presentati i modelli interpretativi del fenomeno FoG, sia motori che cognitivi, che attualmente rappresentano le possibili linee di ricerca per comprendere un fenomeno multi componenziale, attualmente ancora ben poco compreso.

Il Capitolo 2 introduce la parte sperimentale della tesi con il primo esperimento. L'obiettivo dello studio è stato quello di analizzare il FoG verificando una delle ipotesi interpretative proposte in letteratura, ovvero il FoG come manifestazione di una imprecisa pianificazione delle componenti posturali del movimento all'interno del gesto. I risultati di dati cinematici e cinetici hanno evidenziato che aumentando la complessità cognitiva e motoria del movimento richiesto, è possibile identificare alcuni parametri che caratterizzano i pazienti con FoG anche al di fuori della manifestazione episodica del sintomo, ottenendo in tal modo misure utili ad una valutazione oggettiva del comportamento motorio di questa specifica tipologia di paziente.

Nel Capitolo 3 viene presentato un protocollo sperimentale per il miglioramento del cammino e la riduzione del FoG in pazienti con MdP. Allo stato attuale la *best practice* riabilitativa per migliorare il fenomeno è rappresentata dall'uso di indici sensoriali esterni (*cues* visivi e uditivi) che permettono di passare da un movimento automatico gestito da vie fronto-striatali compromesse, ad un gesto motorio supervisionato, cognitivamente controllato, ancora possibile grazie a circuiti pre-fronto-striatali maggiormente integri. La dipendenza dal contesto e la non sempre facile praticabilità di questi riferimenti esterni per garantire la realizzazione del

movimento, ha reso necessario pensare a nuovi strumenti terapeutici per il recupero e il consolidamento del gesto motorio. L'ipotesi di lavoro è stata quella di migliorare il cammino e ridurre il FoG proponendo ai pazienti il ri-apprendimento di gesti motori corretti, con l'utilizzo di strategie imitative mediate dalla tecnica dell'*Action Observation*. Nel protocollo sperimentale, per facilitare il processo di apprendimento, è stata utilizzata una modalità di "*Action Observation*" multisensoriale con l'aggiunta di informazione sonora del gesto osservato (sonificazione). In questo modo, utilizzando una modalità di apprendimento multisensoriale, è stato ipotizzato di ottenere l'acquisizione di nuovi gesti motori con un minor carico cognitivo. L'uso di una stimolazione cross-modale visuo-acustica permette infatti di facilitare l'elaborazione e il recupero delle informazioni che giungono alla nostra mente grazie a meccanismi di integrazione multisensoriale e anche di compensare ridotte capacità di elaborazione. Nello studio sono state eseguite delle valutazioni neurologiche, neuropsicologiche e fisioterapiche, prima, dopo il trattamento e a due follow-up a uno e tre mesi dalla fine del trattamento per verificarne l'efficacia nel tempo.

Nel Capitolo 4 viene descritto il secondo studio sperimentale in cui è stata valutata la capacità di riconoscimento del movimento biologico nei pazienti con MdP e FoG. In studi recenti sono state riportate prime evidenze relative a difficoltà di percezione del movimento biologico nei pazienti con MdP, messa in relazione a compromissioni della parte posteriore del solco temporale superiore (STS) e della corteccia occipito-temporale laterale (LOTCL), aree coinvolte nei processi di percezione del movimento umano. Negli stessi studi è stato altresì dimostrato che i pazienti con MdP non migliorano l'accuratezza del riconoscimento del movimento quando osservano silhouette di persone sane che mimano un cammino con caratteristiche "parkinsoniane" ovvero analoghe al loro repertorio motorio, evidenziando l'assenza di quegli effetti di facilitazione al riconoscimento ben dimostrati nei partecipanti sani. In letteratura non ci sono inoltre evidenze di eventuali specifiche difficoltà nel riconoscimento del movimento biologico nel sottogruppo di pazienti con MdP e FoG. Nel nostro studio è stato quindi proposto a due gruppi di partecipanti, sani e con MdP e FoG, un compito di riconoscimento di movimento biologico in cui, per garantire i massimi effetti di facilitazione percettiva, sono state utilizzate, accanto alle silhouette ottenute con modelli di persone sane, quelle con pazienti con MdP e FoG. I risultati verranno discussi anche in relazione all'interesse terapeutico nel fornire indicazioni utili a migliorare le strategie di apprendimento imitativo utilizzate nell'*Action Observation*.

BOX 1: LA MALATTIA DI PARKINSON

La Malattia di Parkinson è un'alterazione neurodegenerativa progressivamente ingravescente che si manifesta con disordini che coinvolgono il comportamento motorio, cognitivo ed emozionale, dovuti principalmente alla mancanza di dopamina nello striato (nucleo caudato e putamen dei gangli basali), secondaria alla perdita di neuroni dopaminergici della sostanza nera pars compacta e di altri nuclei dell'area tegmentale ventrale. La caratteristica patognomica della malattia è la presenza di inclusioni intra-neurali (es. corpi di Lewy) contenenti principalmente α -synucleina. La patologia coinvolge le vie dopaminergiche, quelle noradrenergiche, colinergiche, serotoninergiche e altri sistemi neuro-trasmettoriali. La riduzione di dopamina nello striato si manifesta clinicamente con combinazioni di sintomi motori quali bradicinesia, rigidità, tremore, ipocinesia, acinesia e instabilità. Altri importanti segni e sintomi-non motori, quali depressione, ansia, disturbi cognitivi e disordini del sonno, fatica, disfunzioni autonome, dolore e iposmia sono sempre più spesso riconosciuti come componenti frequenti e importanti della patologia (Chaudhuri & Schapira, 2009) con un impatto significativo sulla qualità di vita e sulla percezione di malattia (Müller, Assmus, Herlofson, Larsen, & Tysnes, 2013). Il trattamento farmacologico sintomatico, dopamino-sostitutivo è rappresentato dall'uso della Levodopa e dei dopamino-agonisti. L'assenza di un trattamento causale e la presenza di sintomi dopamino-resistenti, come il FoG, hanno reso utile il ricorso, nelle diverse fasi di malattia, anche ad approcci terapeutici complementari di tipo non farmacologico/riabilitativo di cui è stata dimostrata l'efficacia nel garantire recupero e indipendenza funzionale, pur senza una chiara superiorità di un intervento rispetto ad un altro. Inoltre rimane ancora da dimostrare la loro efficacia nel tempo (Tomlinson et al. 2014).

REVISIONE DELLA LETTERATURA

1. DISTURBI DEL CAMMINO

Il cammino, ovvero la personale strategia di utilizzo delle abilità motorie che permettono la locomozione, è una funzione che ha un ruolo critico nel determinare la nostra capacità di adattamento all'ambiente. Camminare è un'abilità motoria acquisita, che garantisce la navigazione nell'ambiente e - anche se inizialmente è stata considerata per lo più un'azione automatica, resa possibile principalmente dalla regolazione di centri mesencefalici e spinali - studi recenti (Yogev-Seligmann, Hausdorff & Giladi, 2008) hanno sottolineato l'influenza dell'attenzione, delle funzioni esecutive e di altre competenze cognitive nella regolazione di questa complessa abilità. Gli incessanti progressi nelle neuroscienze e nuovi metodi di indagine hanno ormai consolidato delle conoscenze che identificano il cammino come un raffinato comportamento sensori motorio, pesantemente influenzato da competenze cognitive e da influenze affettive ed emozionali (Montero-Odasso, Verghese, Beauchet & Hausdorff, 2012). La complessità di questa funzione spiega la sensibilità anche al pur lieve danno neurologico, e perché un suo alterato controllo possa predire lo sviluppo di una demenza o di un parkinsonismo anche anni prima della sua diagnosi clinica (Giladi, Horak & Hausdorff, 2013).

La capacità di camminare in modo sicuro, efficace ed efficiente, essenziale per una vita indipendente, è il risultato di molteplici aspetti. Non a caso, la qualità del cammino e del controllo dell'equilibrio sono ritenuti non solo indicatori fondamentali per determinare la qualità di vita, ma anche parametri essenziali su cui misurare l'incidenza di morbilità e mortalità dell'individuo con il grande impatto sociale ed economico che ne consegue (Gómez-Esteban et al., 2007, Ellis et al., 2011). Il più noto corollario dei disordini del cammino è la caduta, con conseguente ridotta mobilità e perdita dell'indipendenza. In una recente *review*, il cammino autonomo e sicuro è stato identificato come il sintomo più significativo di qualità di vita tra i pazienti con MdP (Soh, Morris & McGinley, 2011). La paura di perdere la capacità a camminare o persino di stare in piedi diventa spesso il preoccupante compagno del progressivo invecchiamento ed è frequentemente la prima e più importante preoccupazione per la persona a cui viene diagnosticato un disturbo del movimento come un ictus, la MdP o altre condizioni di danno neurologico. È quindi facile comprendere perché questa funzione motoria sia continuo oggetto di studio e di indagine nei suoi aspetti fisiopatologici, clinici e terapeutici (Giladi et al., 2013).

1.1. IL “FREEZING OF GAIT” NELLA MALATTIA DI PARKINSON

Alcuni disturbi del cammino hanno la singolare caratteristica di essere di natura episodica e di manifestarsi solo in determinate circostanze. Il *freezing of gait*, inglesismo ormai invalso nella pratica clinica, che trova il suo corrispettivo nella definizione di crisi “acinetica”, è una delle più comuni anomalie dell'andatura episodica. È un problema ben noto e frequentemente osservato nella MdP, di cui sembra costituire un sintomo indipendente e spesso resistente alla terapia farmacologica. Il FoG è un sintomo unico, definito come brusca e repentina incapacità di iniziare movimenti ritmici e automatici, in particolare il cammino. I pazienti lo descrivono “come se i piedi rimanessero incollati al suolo con la conseguente impossibilità di eseguire il passo successivo.” Questo succede nonostante il paziente tenti di superare lo stato di forzata immobilità con evidente e importante sforzo, nella speranza di poter continuare la sua progressione in avanti. “... mi sforzo di spostare la gamba, ma è peggio, ... i piedi si incollano sempre di più ...” e ancora “... mi crescono le radici sotto i piedi.” Tale fenomeno può verificarsi all’inizio o nel corso della marcia, nell’attraversare passaggi stretti, nei cambiamenti di direzione o nell’avvicinarsi a una destinazione scelta (Amboni et al., 2015) ma anche quando il paziente sperimenta situazioni di stress, come essere in una stanza affollata o di fronte a una semplice situazione di impegno cognitivo-emozionale, come l’attraversare una strada trafficata o prendere l’autobus. Anche le semplici situazione di doppio compito, cognitivo-motorio, possono facilitare la comparsa di un episodio di *freezing* (Nutt et al., 2011a). La sua comparsa improvvisa determina paura e stress e questo lo rende un fenomeno estremamente invalidante per il paziente. Specifiche condizioni ambientali e alcuni compiti motori possono interferire in maniera positiva sul sintomo, limitando o bloccando del tutto la sua comparsa. Per il paziente, infatti, fare le scale non è mai un problema, probabilmente perché nel succedersi degli scalini ritrova il target visivo che garantisce ritmicità al suo procedere, e nella ritmicità imposta dalla pedalata la possibilità di condurre una bicicletta (Snijders, Toni, Ruzicka & Bloem, 2011b). Stati emotivi positivi e di eccitazione, ma anche semplici riferimenti uditivi esterni come il ritmo di un semplice metronomo o di un brano musicale, possono avere effetti sorprendenti nel far ritrovare al malato un cammino funzionale.

L’aspetto cruciale che lega tutte queste diverse condizioni che favoriscono o ne frenano la sua comparsa è la capacità di operare un adeguato controllo attenzionale. Tutte le condizioni che distraggono il paziente dal cammino facilitano la comparsa del FoG, mentre quelle che promuovono un aumento del focus attenzionale della prestazione motoria in atto, riescono a

contenerlo. Nei pazienti con MdP queste osservazioni cliniche sono coerenti con evidenze fisiopatologiche che sostengono una probabile iper-attivazione da parte dei network neurali ancora integri dell'azione motoria non automatica, definita da Redgrave nel 2010 *goal directed*, (regione associativa rostro mediale del nucleo caudato, area dorsolaterale prefrontale), per compensare la disfunzione striatale coinvolta nell'esecuzione del movimento automatico e ben conosciuto *habitual* (putamen, aree corticali sensorimotorie, area supplementare motoria) (Redgrave et al. 2010). Si può pertanto ipotizzare che la realizzazione del movimento sia possibile grazie ad un'attivazione neurale compensatoria da parte del circuito "cognitivo" proposto già da Alexander nel 1986, che vede coinvolto oltre al nucleo caudato e le aree prefrontali dorsolaterali, anche la corteccia parietale posteriore e l'area premotoria arcuata (Alexander, De Long & Strick, 1986).

Anche se in questi ultimi anni è senza dubbio aumentata la conoscenza del sintomo, sono ancora molte le domande senza risposta. Tra tutte va ancora capito se le condizioni che favoriscono o limitano la comparsa del FoG siano da considerarsi importanti indizi di una sua patogenesi o se piuttosto siano da ritenersi essi stessi già meccanismi di compensazione, utilizzati dal cervello per superare una disfunzione più fondamentale, causa prima, ancora non nota, del fenomeno (Nutt et al. 2011a). Il suo carattere episodico e il controllo attenzionale che i pazienti adottano quando sono consapevoli di essere sottoposti ad una valutazione, limita la possibilità di osservarlo e di poterlo studiare. La presenza di osservatori, infatti, può comportare un aumento dello stato di allerta per il manifestarsi di un potenziale effetto *Hawthorne* (Robles-García, et al. 2015) con un conseguente miglioramento della prestazione.

Il FoG è un fenomeno che dura di solito alcuni secondi, ma che occasionalmente può essere più lungo, anche di alcuni minuti, durante il quale il paziente prova una sensazione di completa immobilità. Non è mai un fenomeno continuo, anche se a volte potrebbe sembrare tale per il protrarsi del blocco e perché il paziente, a causa del susseguirsi di manifestazioni del sintomo, diventa incapace di generare una serie di passi sufficientemente a lungo per garantire un'utile spostamento nell'ambiente. (Nutt et al., 2011a)

Alcune importanti caratteristiche cliniche possono accompagnare o meno il manifestarsi del FoG quali: (1) incapacità del piede, dell'arto che deve avanzare, di lasciare il terreno o di scivolare sulla superficie di appoggio; (2) tremore alternato degli arti inferiori ad una frequenza di 3-8 Hz; (3) aumento della cadenza e diminuzione della lunghezza del passo che spesso pre-

cede il suo apparire; (4) sensazione soggettiva di piedi incollati al pavimento. Questa descrizione distingue in modo peculiare la condizione di *freezing* dalla festinazione (altro sintomo episodico caratteristico nella MdP); (5) condizione elicitata da eventi diversi, dipendente dal contesto e dal tipo di compito messo in atto e infine (6) il FoG può essere asimmetrico, iniziando più facilmente da uno stesso lato, di solito quello maggiormente colpito.

Se una o più di queste caratteristiche associate al FoG fossero comuni a tutte le sue manifestazioni, queste potrebbero fornire indizi importanti per la sua patogenesi. Il FoG potrebbe non essere considerato un fenomeno clinico unico, ma il significato funzionale di sindromi diverse a cui sottostanno meccanismi fisiopatologici differenti (Snijders, et al.2016). Oppure, in alternativa, queste diverse caratteristiche potrebbero aiutare nell'identificazione di diversi fenotipi della MdP. Seguendo tale ipotesi e sulla base delle combinazioni più frequenti delle sue manifestazioni cliniche, sono stati individuati tre diversi modelli di comportamento motorio attraverso i quali il FoG si manifesta: (i) il cosiddetto *trembling in place*: movimenti alternati di flessione-estensione alle ginocchia, simili al tremore; (ii) lo *shuffling forward*: movimento di trascinarsi dei passi con una forte propulsione del corpo in avanti; la forma di FoG che correla più frequentemente con cadute spesso rovinose (Moore, Peretz & Giladi, 2007; Kerr et al., 2010) e infine (iii) il blocco acinetico, situazione più rara, in cui il paziente non presenta alcun movimento né di arti inferiori né di tronco (Nutt et al. 2011a).

Infine rimane sempre aperta la questione se queste fenomenologie del sintomo siano il risultato di diversi livelli di gravità della MdP. A parziale supporto va detto che tipicamente questi episodi di *freezing* iniziano in modo insidioso per poi lentamente aumentare di intensità e frequenza con l'avanzare della malattia (Cucca et al., 2016).

Sebbene dimostri una maggior incidenza e prevalenza nelle fasi più avanzate di malattia (70 - 87%) (Bloem, Hausdorff, Visser & Giladi, 2004; Heremans et al., 2013b; Forsaa, Larsen, Wentzel-Larsen & Alves, 2015) il FoG è però qualcosa di più di un segno del progressivo peggioramento. In primo luogo perché il fatto che si verifichi in pazienti non ancora esposti a terapia con Levodopa (27%), apre la strada a nuove interpretazioni fisiopatologiche che coinvolgono i suoi meccanismi non dopaminergici (Giladi, 2008; Heremans et al., 2013b). In secondo luogo, perché il FoG sembra svilupparsi indipendentemente dai sintomi cardinali dei pazienti con MdP. Studi recenti in realtà mostrano una correlazione tra la presenza del FoG e altri sintomi assiali, in particolare l'instabilità posturale, ma si conferma la non correlazione con due dei sintomi cardinali della malattia, cioè, la bradicinesia e il tremore (Cucca et al.,

2016) a ulteriore conferma di una certa indipendenza del sintomo. Infine perché non è un sintomo sempre presente nei pazienti parkinsoniani, anche in fasi avanzate di malattia.

Un altro importante oggetto di studio è la relazione molto controversa tra FoG e terapia dopaminergica. È ben noto infatti come questo sintomo abbia solo parziale risoluzione con questo tipo di terapia ed è ancora oggetto di discussione capire se e come una specifica terapia sostitutiva della dopamina (es. anticolinergica) possa portare ad un ridotto rischio di FoG (Giladi, 2008). La differente risposta alla terapia dopaminergica ha permesso infatti di identificare: i) FoG che appare nello stato OFF (minima efficacia della terapia) e scompare nello stato ON (massima efficacia della terapia), (Trattamento FoG reattivo); ii) FoG presente sia in OFF che in ON (Trattamento FoG non responsivo); iii) FoG presente durante lo stato ON e assente nello stato OFF (FoG indotto dai farmaci), quest'ultima la forma più rara. La diversa risposta del FoG al farmaco dopaminergico e la chiamata in causa della Levodopa come possibile causa del fenomeno, pongono forti dubbi su una genesi del sintomo legata alle sole alterazioni dopaminergiche all'interno dei circuiti striatali.

Le specificità del quadro clinico di questi pazienti hanno permesso anche una nuova tassonomia, che individua i pazienti con MdP e FoG all'interno del sottotipo clinico dei pazienti con instabilità posturale e disordini della marcia (PIGD, *Postural Instability Gait Disorders*) con caratteristiche cliniche cognitivo-motorie che sembrerebbero peculiari rispetto a quelle dei pazienti con MdP, ma del sottotipo tremorigeno (TD, *Tremor Dominant*) (Kelly et al. (2015).

La ricerca dei meccanismi fisiopatologici del FoG si è orientata quindi su due distinti approcci metodologici. Da un lato, attraverso il confronto tra i due diversi fenotipi della MdP con e senza FoG, dall'altro analizzando le specifiche caratteristiche motorie, cognitive ed emozionali che descrivono il fenomeno (Nutt et al, 2011a; Nieuwboer & Giladi, 2013). Le numerose ricerche nell'ultimo decennio hanno quindi posto le basi per nuove interpretazioni del FoG, non solo come combinazione di deficit motori (Peterson, Plotnik, Hausdorff & Earhart, 2012), ma anche come conseguenza di specifiche alterazioni delle risorse cognitive, in particolare delle funzioni esecutive frontali (Vandenbossche et al, 2012a; Heremans, Nieuwboer & Vercruyse, 2013a).

1.1.1. Un disturbo del cammino tra sintomi episodici e continui

Il FoG è un disturbo del cammino di natura transitoria e imprevedibile, difficile da “catturare” e studiare nel suo spontaneo manifestarsi. Ma il cammino del paziente con MdP e FoG presenta comunque delle anomalie anche al di fuori degli episodi di blocco (Vercruyssen et al., 2014a). Per avere quindi un modello esaustivo delle alterazioni del pattern del cammino diventa necessario chiarire, (come proposto da Giladi et al., 2013), la distinzione tra alterazioni che influenzano costantemente il pattern deambulatorio e i fenomeni episodici (il FoG ne è senza dubbio il miglior esempio) che sono invece imprevedibili, questo al fine di comprenderne una possibile correlazione (Nutt et al., 2011a).

Sono ormai numerose le evidenze che confermano come i pazienti con MdP e FoG, presentino una deambulazione con peculiarità diverse da quella dei pazienti in cui il sintomo è assente, pur evidenziando anche i segni caratteristici della malattia (cammino più lento, passi più piccoli). Al di fuori del sintomo FoG, la loro marcia è caratterizzata da una maggior variabilità spazio temporale, con una elevata variabilità dei tempi del passo (*stride to stride variability*) (Hausdorff et al., 2003), con un mancato o disordinato coordinamento tra i due arti (Plotnik & Hausdorff, 2008) in termini di accuratezza e costanza delle fasi di passo tra arto dx e sin (Peterson et al. 2012) e con una riduzione e asimmetria di ampiezza della falcata (Chee, Murphy, Danoudis, Georgiou-Karistianis & Iansek et al., 2009). Infine secondo Iansek (2006) anche la *sequence effect* (graduale riduzione della lunghezza tra passi successivi) che caratterizza il cammino dei pazienti con MdP e che si manifesta come incapacità del sistema di controllare la variazione di lunghezza del passo in funzione dell’obiettivo da raggiungere, nei pazienti con FoG potrebbe culminare, molto più facilmente, in un episodio di *freezing* a causa di una sua combinazione con le altre alterazioni spazio temporali del passo (Iansek, et al. 2006).

Anche garantire la variabilità di traiettoria del cammino, come ad esempio compiere un cambio di direzione a 180°, rappresenta una grossa difficoltà per i pazienti con FoG. Se messi a confronto con pazienti con MdP senza FoG e individui sani, rispondono a questa richiesta con un aumento anomalo della cadenza e una tipica riduzione della lunghezza del passo (Spildooren et al., 2010). È interessante che questi disturbi “continui” presenti nel cammino dei pazienti con FoG non correlino con la gravità della malattia o all’asimmetria, ma con l’instabilità posturale, suggerendo un ruolo sinergico tra FoG e instabilità nella genesi delle cadute (Bloem et al., 2004, Kerr et al., 2010).

L’ipotesi di un’alterazione specifica nel controllo spazio temporale del cammino, al di

fuori degli episodi di *freezing*, è stata suffragata anche da studi che hanno manipolato sperimentalmente questi aspetti. I pazienti con FoG avrebbero una maggior difficoltà (rispetto ai pazienti senza *freezing*) ad aggiustare la lunghezza del loro passo, se sottoposti al ritmo veloce di un metronomo, con modifiche di cadenza e velocità (Moreau et al., 2008); allo stesso modo, imporre un passo di lunghezza molto corta induce in questi pazienti un'ulteriore e progressiva perdita di lunghezza del passo, e il manifestarsi della *sequence effect* che può culminare in un episodio di FoG (Iansek, et al. 2006).

Recenti studi (Nanhoe-Mahabier et al., 2013) hanno confermato che i pazienti con FoG manifestano maggiori difficoltà a camminare in condizioni di asimmetria forzata rispetto ai pazienti senza FoG. Nello studio che ha coinvolto 14 pazienti (7 FoG e 7 no FoG) è stato chiesto di camminare su di un *tapis roulant* con velocità diverse tra i due arti. Solo i pazienti con FoG non erano in grado di compensare l'asimmetria di passo, imposta esternamente, con una fisiologica riduzione del tempo del passo. La loro risposta era infatti caratterizzata da un aumento del ritmo e ancora di più dell'asimmetria temporale tra i due arti, per nulla funzionale al compito. In condizioni di OFF tutte queste difficoltà risultavano essere ancor più evidenti, suggerendo in questo caso un contributo del sistema dopaminergico all'insorgenza del fenomeno.

Per comprendere le relazioni con i disturbi "continui" del cammino sono stati indagate anche le caratteristiche prodromiche di un episodio di FoG, studiando gli eventi fisiologici che precedono o seguono immediatamente l'evento. È stata descritta la diminuzione incrementale della lunghezza dei tre passi che precedono il blocco, la progressiva riduzione dell'ampiezza articolare a livello degli arti inferiori, le alterazioni temporali del ciclo del passo, disturbi "continui" che però non si sono dimostrati necessariamente prodromici al *freezing*, perché presenti anche nel cammino festinante, evento presente nella MdP, caratterizzato da una sequenza di passi brevi e con cadenza elevata ma senza il caratteristico arresto del movimento (Nieuwboer et al., 2001; Chee et al., 2009).

L'analisi elettromiografica dei passi che precedono il fenomeno del FoG conferma invece la presenza di un'attività anomala che, ancora una volta, non può essere ricondotta ai tipici sintomi continui della MdP, come la rigidità e il tremore. Infatti, sebbene si manifesti un'attivazione con un'alta variabilità di pattern, l'attivazione reciproca tra i pattern di agonisti e antagonisti è nella maggior parte dei casi preservata; l'aspetto interessante è rappresentato da

un'alterazione temporale dei pattern di attivazione muscolare dei muscoli indagati (soleo e tibiale anteriore), anticipati rispetto le diverse fasi del passo (Nieuwboer et al., 2004).

Tutte queste anomalie continue ed episodiche del cammino di questi pazienti ne sottolineano la sua natura poliedrica e la semplice dicotomia tra disturbi continui ed episodici potrebbe non far emergere la complessità di una condizione determinata non dal coinvolgimento di un unico sistema neurale, ma dal coesistere di modificazioni sistemiche che coinvolgono in modo integrato più sistemi neurali (sensoriali, motori, cognitivi) rendendo quasi impossibile identificare il contributo di ognuno (Giladi et al., 2013).

1.1.2. Il freezing della marcia: un disturbo motorio di ordine “superiore”

Le poliedriche alterazioni che caratterizzano il fenomeno FoG possono essere ricondotte alla categoria di quei disturbi che già nel 1993 Nutt, Marsden e Thompson definivano come “Disordini del cammino di livello superiore” (*High Level Gait Disorder* - HLGD) per spiegare tutti quei disturbi dell'equilibrio e della deambulazione senza deficit di forza, di tono, di sensibilità e di coordinamento (Nutt, 2013).

Gli HLGD sono tutti quei disturbi caratterizzati da diverse combinazioni di disequilibrio e di locomozione compromessa che non possono essere attribuiti a una singola entità patologica o eziologica del Sistema Motorio centrale e/o periferico e con sintomi non sempre compresi nel classico esame neurologico. Con il termine HLGD vengono categorizzate non le alterazioni all'interno di un singolo ciclo del passo, ma le caratteristiche del cammino in toto, nei suoi aspetti di adattamento all'ambiente e al tipo di compito per cui questa strategia motoria viene utilizzata. C'è una moltitudine di termini utilizzati per queste tipologie di andatura (andatura aprassica, atassia frontale, *marche un petits pas* ...). Il FoG è uno di questi. Nutt (2013) propone una divisione degli HLGD in due macro categorie: disturbi della marcia “anteriori” (di natura frontale) e disturbi “posteriori” (di natura temporo-parieto-occipitale); categorizzazione che potrebbe essere spiegata da diverse implicazioni di natura fisiopatologica. Se i disturbi di natura posteriore comprendono alterazioni come la *pusher syndrome* caratterizzati da distorsioni di ordine spaziale e di alterazione della verticale soggettiva associati a lesioni parietali e talamiche, quelli di natura anteriore andrebbero ricompresi nel cosiddetto pattern frontale, caratterizzato da disfunzioni del *loop* motorio che vede coinvolti i gangli basali e le loro connessioni con le aree premotorie frontali, caratterizzato da instabilità, passo di lunghezza ridotta e FoG.

Questo pattern di cammino frontale è caratterizzato da un'alta variabilità delle sue manifestazioni, poiché dipendente dalle richieste ambientali, da fattori emozionali e dalle richieste del compito in atto. Anche stress e fatica possono avere un pesante effetto negativo sulla qualità della marcia in cui anche le strategie di controllo posturale possono essere assenti o del tutto inappropriate. Per completare il quadro clinico frontale possono intervenire la paura, un senso di debolezza muscolare (fatica centrale?) e disturbi cognitivi di tipo esecutivo frontale che riducono ulteriormente le possibilità del paziente di effettuare spostamenti anche di piccola portata, pur rimanendo assolutamente integra la capacità di generare il movimento (Nutt, 2013).

Fare una diagnosi di cammino alterato in questi pazienti può non presentare un problema, anche se può essere veramente difficile riuscire a distinguere quanto i diversi sistemi sensoriale, motorio, cognitivo ed emozionale contribuiscano al manifestarsi della sindrome. Ad aumentare poi il problema diagnostico, vi è la presenza delle alterazioni di natura cognitiva nella pianificazione ed esecuzione motoria con difficoltà a negoziare la qualità del proprio pattern motorio per renderlo adeguato alle richieste ambientali, un peggioramento della prestazione nelle condizioni di doppio compito, valutazioni molto spesso errate dei rischi legati alla propria prestazione e delle proprie reali abilità. Al contrario dei disturbi di cammino legati ad una compromissione più localizzata del sistema nervoso centrale (spastico, cerebellare, spinale...) gli HLGD devono essere considerati quindi il prodotto di una complessa alterazione nell'integrazione tra i diversi sistemi, non un disturbo localizzato, ma di natura funzionale. Ed è ormai noto come il FoG sia associato a peculiari alterazioni in processi cognitivi esecutivi frontali. La questione è se queste associazioni possano essere spiegate semplicemente dal fatto che entrambe le funzioni motoria ed esecutiva sono elaborate a livello frontale o se le funzioni esecutive frontali e il cammino condividano circuiti comuni (Nutt, 2013; Giladi et al., 2013).

1.1.2.1. **Acinesia e Freezing: un'alterazione dell'azione "volontaria"?**

Il cammino è il movimento che più di altri mostra caratteristiche di automaticità, eseguito in maniera routinaria, pre-programmata in relazione al compito e al contesto, con il sistema visivo che controlla costantemente la navigazione (Patla & Vickers, 1997). In alcune particolari circostanze però, il controllo può passare da automatico e routinario a supervisionato dal sistema dell'attenzione. Ne sono un esempio il cammino su di una superficie ghiacciata, attraversare una porta stretta o camminare in uno spazio con ostacoli o ancora, entrare in un ascensore. Ed è proprio in queste circostanze che il paziente con MdP è più incline ad evidenziare

fenomeni di freezing (Maruyama & Yanagisawa, 2006). Il FoG potrebbe quindi non essere l'espressione di un disturbo motorio che riguarda la sfera del movimento automatico e routinario, come da sempre teorizzato, ma un deficit di livello superiore legato ad un eccesso di carico attenzionale in situazioni di perturbazione ambientale. Riprendendo delle ipotesi formulate da Jahanshahi nel 1998, Maruyama ha proposto una lettura diversa del fenomeno *freezing*, non come un'alterazione dell'azione routinaria, ma come espressione della dissociazione tra azione intenzionale “*willed action*” (Jahanshahi, 1998)¹ e azione automatica o ideo-motoria per usare una definizione di William James (*Principles of Psychology*, 1890).² Mentre tutte le azioni sono volontarie, non tutte sono intenzionali. Un'azione automatica può infatti richiedere la nostra attenzione quando le condizioni iniziali si modificano diventando un atto supervisionato e quindi “*willed action*”. Ed è stato osservato che proprio queste circostanze sembrano facilitare il manifestarsi del fenomeno. L'ipotesi proposta dall'autore è un'interpretazione del sintomo FoG come una dissociazione tra l'azione supervisionata e l'azione automatica.

Strettamente correlati al concetto di azione supervisionata sono i processi di ordine superiore quali il Sistema Supervisore Attenzionale (Shallice, 1982) o nello specifico il sistema di monitoraggio (*Monitoring System*) dell'azione *goal directed* proposto da Mirabella in una sua recente *review* (2014). Questo sistema, costituito da un complesso network di strutture corticali, (Giro cingolato anteriore, ACC; Area supplementare motoria, SMA; pre SMA e corteccia fronto polare) e sottocorticali (Gangli basali, Striato ventrale) consente di selezionare, sulla base dei dati sensoriali disponibili, di comportamenti già conosciuti e di risultati già noti delle azioni, la migliore strategia motoria appropriata alle richieste di compito e di contesto. I compiti che rendono operativo il “*Monitoring System*” sono quelli che richiedono quindi pianificazione e presa di decisione, coinvolgono componenti di *problem solving*, contengono nuove sequenze di azione, sono valutati dannosi o tecnicamente complessi e infine, richiedono il superamento di risposte di tipo abituale. Le azioni supervisionate vedono quindi coinvolti i processi attenzionali, i processi di scelta e di controllo dell'azione.

¹ Nel testo verrà utilizzata la dizione “azione supervisionata” e non “azione volontaria” per enfatizzare che si intende quella azione non automatica o riflessa che richiede il supporto attivo di meccanismi attenzionali (Haggard 2008; Desmurget & Sirigu 2009).

² “... wherever movements follow unhesitatingly and immediately from the notion of it in the mind, we have *ideo-motor action*. We are aware of nothing between the conception and execution. In contrast, *willed acts* were considered to be those where an additional conscious element in the shape of a fiat, mandate or expressed consent is involved”. E inoltre: “*Effort of attention is thus the essential phenomenon of will...*” enfatizzando il ruolo centrale dell'attenzione nell'azione volontaria. William James. (1890, p. 502). *Principles of Psychology*

Sotto questo punto di vista, considerando il coinvolgimento delle strutture di ordine superiore, il FoG potrebbe essere inteso come un'alterazione dell'azione attenzionale (Maruyama et al., 2006), ben inserendosi tra i disturbi del cammino di ordine superiore (HLGD), di tipo frontale, proposti da Nutt (2013) e precedentemente descritti. Se questo principio viene applicato al FoG si potrebbe dire che quando un individuo che sta camminando decide di cambiare direzione o passare attraverso un passaggio stretto, modificando così uno stato (quello del cammino) automatico, il passaggio da un piano automatico ad uno supervisionato potrebbe non essere possibile, rendendo il cammino in una diversa direzione o attraverso una porta difficoltoso o addirittura impossibile. In queste circostanze, osserva Maruyama, vi è paradossalmente una consapevolezza e attenzione quasi eccessive a proseguire il cammino, ma qualsiasi tentativo di proseguire rimane senza risultato. Potrebbe sembrare che in tali situazioni di aumentato carico attenzionale venga a mancare la capacità di decidere come cambiare il piano d'azione poiché tutte le opzioni acquistano la stessa valenza comportamentale. È frequente la descrizione del paziente che riferisce “... mi sforzo di muovere le gambe per camminare... ma è peggio...” oppure “non so cosa fare.” L' “intenzione” di attivare un'azione supervisionata combinata con la necessità di adeguarla alle circostanze esterne (o anche a motivazioni interne) sembra bloccare il movimento. Quando si manifesta il sintomo il paziente non può proseguire per quanto cerchi di farlo e con il massimo sforzo. Ma se riesce ad iniziare, poi prosegue spesso senza sforzo... attivando quel movimento routinario descritto da Jahanshahi (1998). Analogo il fenomeno “della cinesia paradossa” in cui un paziente con un cammino profondamente alterato dagli episodi di FoG può mettersi a camminare o addirittura correre in situazioni di rischio, come ad esempio nel mezzo di un incendio. Questo suggerisce che i circuiti che regolano l'azione non sono alterati e che il problema è quello di trasformare l'azione automatica in azione supervisionata. La teoria di Jahanshahi dell' “azione intenzionale”, spiega bene alcune situazioni paradigmatiche che rappresentano il fenomeno FoG come *start hesitation*, *destination-hesitation* come pure il *freezing* al superamento di un ostacolo. Studi PET hanno evidenziato che nei parkinsoniani l'esecuzione di un'azione supervisionata è associata ad una riduzione di attivazione della SMA, della corteccia prefrontale dorsolaterale, del cingolo anteriore e del putamen.

In particolare in uno studio PET (Samuel et al.1997), in cui veniva richiesto a dei partecipanti un finger tapping sequenziale, è stato trovato che i pazienti parkinsoniani in condizioni di OFF, confrontati con dei partecipanti sani, mostravano un'iper-attivazione della corteccia parietale e frontale premotoria e una sotto-attivazione della SMA e della corteccia prefrontale.

Come evidenza quindi dell'esistenza di fenomeni di compensazione della disfunzione del *loop* motorio fronto-cortico-gangliare da parte di vie alternative cerebello-parieto-premotorie che sono implicate nel controllo dell'azione in presenza di *cues* esterni (Goldberg, 1985). L'osservazione clinica conferma che i pazienti non hanno altra scelta che dipendere da un movimento guidato da stimoli esterni come descritto da Martin già nel 1967.

La "cinesia paradossa" indotta da *cues* visivi, è spiegata da una diversa maggior attivazione nella corteccia premotoria laterale destra. Hanakawa e collaboratori (1999) in uno studio SPECT in cui i pazienti camminavano su un treadmill guidati da strisce trasversali oppure longitudinali al senso di marcia, ha mostrato che l'attivazione dell'area parietale posteriore e dei circuiti cerebellari era simile a quella di un gruppo di controllo, ma differiva in modo significativo nella corteccia premotoria laterale destra, dove invece si osservava una iper-attivazione. Ulteriori evidenze (Jenkins, 1992) suggeriscono che le alterazioni dei pattern dell'attività nelle aree fronto-mesiali e prefrontali e l'iperattività cerebellare che si evidenziano nei pazienti in condizioni di OFF farmacologico, diminuivano significativamente in condizioni di ON farmacologico, suggerendo un ruolo della dopamina nel generare l'"azione intenzionale". Comunque sembra difficile spiegare i diversi tipi di *freezing* con la teoria sul disordine dell'"azione intenzionale". Questa interpretazione potrebbe spiegare sicuramente il *freezing* all'inizio del cammino (*start hesitation*), ma è difficile spiegare gli altri tipi di *freezing* (in ON ad esempio) e le diverse condizioni di attivazione di un fenomeno multi-componenziale (Maruyama et al., 2006).

Un approccio orientato allo studio dei processi decisionali nella pianificazione del gesto può essere utile per superare l'idea di un disturbo legato solo alla prestazione motoria e per capire i meccanismi di controllo delle azioni supervisionate e la loro disgregazione, di cui il *freezing* potrebbe essere una paradigmatica espressione. I circuiti fronto-striatali giocano un ruolo indispensabile nell'implementare l'azione intenzionale in cui SMA, corteccia cingolata anteriore e corteccia dorsolaterale prefrontale sono le componenti corticali fondamentali, e talamo e gangli basali quelle sottocorticali. Molti processi potrebbero essere ugualmente coinvolti nel determinare il fenomeno FoG, dai processi di preparazione motoria, di controllo del suo corretto momento d'inizio e di risposta inhibitoria (SMA) a quelli di scelta nella risposta corretta da dare (corteccia prefrontale dorsolaterale) e di controllo dei suoi aspetti motivazionali (corteccia cingolata anteriore). L'azione intenzionale potrebbe diventare il filo conduttore

che lega non solo la cognizione, la motivazione e le funzioni motorie, ma anche i danni cognitivi, motivazionali e motori nei disordini associati, come il Parkinson di cui il FoG è una delle sue complesse espressioni.

1.2. IL FREEZING: UN PROBLEMA DEL CONTROLLO MOTORIO GENERALE

Nonostante il FoG sia conosciuto come tipico disturbo della marcia, sempre maggiori evidenze sottolineano la possibilità che questo sintomo sia in realtà espressione di un disturbo del controllo motorio ben più ampio. Già nel 1992 Giladi proponeva il termine di “blocchi motori” per definire questi fenomeni episodici di arresto del movimento nella MdP, indipendentemente dal tipo di azione motoria effettuata e dal tipo di effettore coinvolto. Nel 1999 Ziv e collaboratori riportavano fenomeni di blocco nel *finger tapping* in pazienti con MdP, mentre Nagasaki (1996) evidenziava fenomeni di festinazione nel movimento delle dita. Il dato interessante è che in entrambi gli studi, questi fenomeni correlavano positivamente con le alterazioni presenti nel cammino. In quegli anni Ackermann (1993) documentava anche la presenza di un *freezing* della parola in un paziente acinetico-rigido, dimostrando, durante un compito di diadococinesia orale (ripetizioni /ta/ a frequenza di 8-10 Hz), la progressiva riduzione dell’ampiezza articolatoria sino alla pronuncia del solo suono /a/. La situazione migliorava con frequenze inferiori (4-6 Hz).

L’indubbio valore che i blocchi motori hanno acquisito anche come possibili modelli per lo studio del fenomeno FoG, altrimenti difficile da analizzare viste le ovvie limitazioni di studio del cammino all’interno di uno scanner (Shine et al., 2013 a, b, c, d; Vercruyse et al, 2014 a, b), ha sicuramente favorito la ricerca in tale ambito.

1.2.1. Disturbi “episodici” in compiti con gli arti inferiori

Anche la presenza di fenomeni di blocco del movimento degli arti inferiori, al di fuori della funzione del cammino, è un’ulteriore prova a sostegno di un’alterazione del controllo motorio che va al di là della supposta unicità del *freezing* agli arti inferiori. In alcuni recenti lavori (Vercruyse et al. 2014a) è stato infatti dimostrato che anche l’esecuzione di movimenti bilaterali alternati ritmici con gli arti inferiori, può favorire lo scatenamento del blocco motorio. E questo indipendentemente dalla posizione assunta durante il movimento, poiché i blocchi sono stati dimostrati in posizione supina (Vercruyse et al., 2012b), da seduti (Matar, Shine,

Naismith & Lewis 2013), in stazione eretta, e durante un cammino sul posto (Nantel, McDonald, Tan & Bronte-Stewart, 2012). Va inoltre sottolineato che i blocchi erano scatenati da movimenti che per la loro ritmicità e bilateralità avevano una chiara analogia con il movimento ciclico del cammino, facendo così intravedere interessanti nessi tra questi fenomeni e gli arresti del movimento durante la marcia. In tutti gli studi citati è stata dimostrata la loro maggior incidenza in pazienti con MdP e FoG (rispetto ai pazienti senza il sintomo), ma soprattutto la loro correlazione positiva con la gravità del *freezing* del cammino, misurata con il FoG-Questionnaire (Nantel et al., 2012; Vercruyssen et al., 2012b; Matar et al., 2013).

L'uso della realtà virtuale in uno degli studi citati (Matar et al., 2013) ha permesso di studiare il ruolo del carico cognitivo nel facilitare la comparsa del *freezing* degli arti, similmente a quanto avviene nel cammino. Il compito sperimentale richiedeva al partecipante con MdP con o senza FoG in condizione di ON, di stare seduto e di usare dei pedali che permettevano di simulare, grazie al movimento ritmico e alternato dei piedi, un cammino lungo un corridoio in un ambiente virtuale proiettato davanti a lui. Durante il cammino veniva manipolato sia il carico visuomotorio, con la richiesta di attraversamento di porte e passaggi stretti che comparivano lungo il corridoio riprodotto sullo schermo, che il carico più propriamente attenzionale con la richiesta di rispondere a comandi di stop o di proseguimento della marcia, segnalati con parole colorate in modo congruente o incongruente (STOP scritta in rosso o verde; VIA, scritta in verde o rosso). Gli episodi di blocco durante il compito erano definiti come aumento del tempo tra due "passi" riprodotti sullo schermo (quindi due pedalate), pari al doppio del tempo medio del loro passo. Per ogni paziente veniva calcolato sia il numero che la durata di ogni arresto e la durata totale dei blocchi. I dati hanno permesso di evidenziare un'interessante sovrapposizione tra le caratteristiche di questi blocchi con il *freezing* del cammino. Infatti, le situazioni a maggior carico cognitivo, come quelle in cui era necessaria una risoluzione di conflitti (situazioni incongruenti, es. STOP scritto in verde) e quelle in cui era necessario impegnare maggiori risorse di analisi visuo-spaziale (es. l'attraversamento delle porte scorrevoli), erano a maggior rischio di blocco del movimento ritmico degli arti inferiori usato per muovere i pedali e questo avveniva in particolare per i pazienti con FoG. Il numero delle manifestazioni di blocco motorio provocate da alcuni dei trigger utilizzati al compito di realtà virtuale (attraversamento di passaggi stretti e di porte scorrevoli), mostrava una discreta associazione ($r = 0.345$ e $r = 0.404$) con il punteggio all'item 3 del *Freezing of Gait Questionnaire* (FoG-Q), affidabile indicatore della condizione di FoG. Questi risultati sono stati parzialmente replicati in un altro compito di realtà virtuale (Shine et al., 2013a) però con pazienti in OFF

farmacologico. Anche in questo studio il numero di blocchi nel movimento alternato dei piedi era addirittura doppio nei pazienti con FoG rispetto a quelli senza FoG, facendo ipotizzare una genesi anche dopaminergica del fenomeno. Sempre nello stesso studio, anche la correlazione tra la durata degli episodi di blocco con il tempo di durata dei blocchi di FoG rilevata durante il test clinico Time up and Go (TUG)³ dimostra la presenza di substrati neurali comuni.

Nonostante le differenze dei pattern di movimento proposti, il fattore che emerge in modo costante in tutti i compiti proposti negli studi è rappresentato dall'alterato controllo del ritmo e dell'ampiezza di movimento, che correlava appunto con la frequenza degli episodi di *freezing* della marcia riportati dal paziente.

Per concludere, fatta eccezione per gli studi con l'uso della realtà virtuale (Matar et al. 2013; Shine et al., 2013a) che impiegavano un doppio compito anche con interferenze cognitive, gli episodi di blocco motorio agli arti inferiori comparivano già in condizioni di sola prestazione motoria, senza la presenza di chiari trigger esterni. Una condizione che potrebbe riproporre la lettura del fenomeno in termini di alterazioni dell'azione "intenzionale", e riproporre il ruolo dei processi decisionali nella comparsa degli episodi di blocco motorio (Vercruyse et al., 2014a).

1.2.2. Disturbi "episodici" in compiti con gli arti superiori

L'equivalente del FoG in azioni con gli arti superiori è stato invece osservato e studiato in compiti di coordinazione bimanuale come il *tapping* o movimenti bilaterali degli arti realizzati in fase e anti-fase. È ormai noto che gli episodi di *freezing* degli arti superiori sono, parimenti a quelli degli arti inferiori, correlati alle manifestazioni di FoG, indipendentemente dalla gravità della malattia o dalla presenza di disturbi cognitivi; la loro presenza nei pazienti con FoG raggiunge l'82% (Vercruyse et al. 2012b). Anche le caratteristiche cinematiche dei blocchi motori con gli arti superiori richiamano le caratteristiche del blocco del cammino e la loro gravità sembra correli con la gravità del FoG (Nutt et al., 2011a). I movimenti ad alta frequenza e la graduale riduzione in ampiezza della flessione di polso e dita durante compiti di *tapping*, sono caratteristiche che ben si sovrappongono a quanto avviene nel blocco motorio durante la

³ Time up and Go è un test che studia la mobilità e richiede competenze di equilibrio statico e dinamico. Indicato nelle Linee Guida Europee per la Fisioterapia per la Malattia di Parkinson come test per valutare la qualità del cammino.

marcia. Questo dato è l'ulteriore conferma di un disturbo motorio generale che colpisce il controllo spaziale e temporale di qualsiasi effettore motorio, anche di quelli non specificatamente legati al network locomotorio.

Il *freezing* degli arti superiori è stato identificato sia durante compiti unilaterali che bilaterali realizzati in condizione di OFF e di ON (Vercruyssen et al, 2014a). È stato inoltre dimostrato che gli episodi di blocco motorio degli arti superiori, analogamente a quanto avviene nel FoG, compaiono durante l'azione in corso e che il movimento continuo tra gli episodi di blocco mostra quelle alterazioni di tipo temporale (ridotta velocità e maggior durata del movimento e aumento dell'intervallo tra un movimento e l'altro) (Bronte-Stewart, Ding, Alexander, Zhou, & Moore, 2000; Almeida, Wishart & Lee, 2003) che ritroviamo anche nel cammino dei pazienti con FoG. A differenza del FoG però sono molto meno evidenti le manifestazioni di blocco all'inizio dell'azione motoria.

Similmente a quello degli arti inferiori, il blocco motorio agli arti superiori (definito *Freezing of Upper Limb* - FoUL), può essere scatenato da vincoli motori (es. movimenti in anti fase con i due arti, *tapping*), ma anche con l'aggiunta di un secondo compito cognitivo perturbante, come quello proposto nello studio di Almeida (2003). Nello studio si chiedeva di cambiare continuamente il movimento in corso passando da un pattern di coordinazione con i due arti simmetrico in fase, a uno asimmetrico in anti fase, a seguito di segnalazione acustica. In tutti i pazienti con MdP (con e senza FoG) la condizione di passaggio, da un movimento in fase a quello in anti-fase, era quella che scatenava più frequentemente episodi di blocco (53.9 % vs. 15.5%) rispetto alla condizione contraria. Anche il tempo di risposta, più lungo in tutti i compiti per i pazienti con MdP, rispetto ai partecipanti sani, evidenziava un significativo ritardo anche quando veniva chiesto di passare da un pattern in fase a quello in anti-fase (34% vs 17%). Lo studio conclude che le interruzioni di movimento erano maggiormente presenti quando il cambiamento richiesto prevedeva di passare da un movimento più semplice (quello in fase) a un movimento con una richiesta maggiore di controllo motorio (anti-fase).

La realtà virtuale è stata utilizzata anche per lo studio del FoUL. Nello studio di Naismith & Lewis (2010a) i partecipanti con MdP dovevano premere in modo alternato e ritmico due pulsanti, uno con la mano destra e uno con la sinistra per produrre un cammino lungo un corridoio virtuale dotato di porte scorrevoli di diversa larghezza che si aprivano poco prima del loro attraversamento. Al compito se ne aggiungeva un altro con la richiesta di rispondere a parole scritte con colori diversi (BLU, ROSSO E VERDE) che corrispondevano a comandi di

arresto e di proseguimento del cammino. Ad esempio se la parola BLU era scritta nello stesso colore (condizione di congruenza) dovevano proseguire, se la parola era scritta con un colore diverso si dovevano fermare (condizione di incongruenza). Il cammino che poteva riprendere solo dopo il segnale di via scritto in verde. Anche in questo studio i pazienti, pur in condizione ON, mostravano frequenti esitazioni nell'inizio del cammino (*start hesitation*) dopo un segnale di stop, ed episodi di *freezing* (blocco del movimento alternato delle mani) che correlavano con la gravità del sintomo FoG (rispettivamente $r = 0.59$ e $r = 0.58$). Anche in questo caso, il risultato suggeriva una probabile condivisione dei meccanismi neurali alla base dei due fenomeni.

Lo scatenamento del FoUL è anch'esso favorito dalla manipolazione dei parametri spaziali e temporali del gesto imponendo la massima velocità e la massima ampiezza, condizioni simili a quanto avviene nel FoG e nel blocco degli arti inferiori (Vercruyse et al. 2014a).

Nello studio di Sauermann e collaboratori (2005) è stato richiesto a 15 pazienti con MdP e a 6 partecipanti sani, di premere un pulsante utilizzando movimenti ripetitivi e ritmici dei pollici delle due mani. La presenza di blocchi acinetici ed esitazioni è emersa nel 2.5% di partecipanti e questo dato correlava con i punteggi agli item 24 e 25, relativi alla coordinazione degli arti, della scala di valutazione clinica UPDRS. In un altro studio (Nieuwboer et al., 2009c) è stato invece proposto un lavoro di scrittura (tracciare linee) bimanuale e alternata (in anti-fase), eseguita richiedendo due livelli di ampiezza della traccia (4 e 2 cm) e due velocità di esecuzione (confortevole e veloce). La maggioranza dei pazienti con FoG mostrava episodi di blocco del movimento definito come un periodo di assenza della ciclicità del movimento (durata maggiore di un 1 sec.) di una delle due mani o di entrambi, preceduto da una riduzione dell'ampiezza e un aumento o irregolarità della frequenza del movimento. La gravità di questi blocchi correlava con il punteggio ottenuto al FOGQ.

Recentemente la scrittura è diventata un interessante paradigma di studio del FoUL, poiché in analogia con il cammino, presenta continui cambi di direzione, traiettorie complesse di movimento e continui passaggi da un programma motorio all'altro, anche a seguito di cambiamenti di comportamento imposti dall'esterno. La scrittura quindi, intesa come produzione di tracce continue, ripropone, in analogia a quanto avviene per il FoG nel cammino, tutte le condizioni favorevoli al FoUL.

In uno studio recente (Heremans et al., 2015) è stata proposta a 34 pazienti con MdP (17 con e 17 senza FoG) una prova di scrittura (tracciato di linee continue) su di una tavoletta

grafica in cui veniva richiesto di scrivere alternativamente con tratti di piccola e grande ampiezza che potevano progressivamente aumentare o diminuire. (Figura 1)

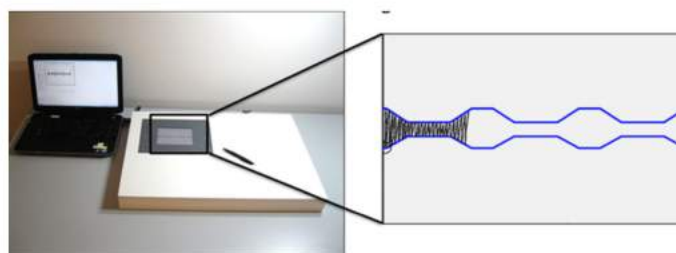


Figura 1: Set sperimentale a) e compito proposto ai partecipanti b). Il compito richiedeva scrittura continua con due ampiezze che gradualmente aumentavano e decrescevano (da 0.6 cm a 2 cm) (da Heremans et al., 2015)

I risultati dello studio hanno rilevato una maggior frequenza di FoUL (nel 50% dei pazienti con FoG) quando il soggetto doveva scrivere con ampiezza ridotta oppure quando il compito richiedeva di diminuire ulteriormente la grandezza della scrittura. Ancora una volta si dimostra, in analogia a quanto succede nel cammino, che imporre una riduzione di ampiezza del movimento facilita l'evocazione di una manifestazione di blocco probabilmente per la presenza di una *sequence effect* maggiormente alterata nei pazienti con MdP e FoG (Chee et al., 2009) a causa di una concomitante presenza di altre alterazioni spazio temporali.

Nel compito proposto i pazienti mostravano difficoltà a cambiare il programma motorio solo quando si prevedeva il passaggio dal disegno di un tratto più lungo a uno più corto, ma non al contrario. Tale difficoltà al cambiamento potrebbe essere quindi non solo di carattere motorio (altrimenti presente anche nel passaggio al tratto più ampio), ma una probabile incapacità a utilizzare maggiori risorse cognitive attenzionali (*set shifting*) necessarie nel passaggio da un tratto più ampio ad uno più corto. Passare da una situazione più automatica ad una maggiormente supervisionata (il disegno in uno spazio più limitato) potrebbe favorire il fenomeno del blocco. Il fatto che questo succeda con maggior frequenza nei soggetti con FoG è in accordo con quanto è stato dimostrato nel cammino, per cui un'aumentata richiesta di pianificazione dell'azione motoria con un'aumentata richiesta cognitiva, ha una un'influenza negativa diretta sul controllo del movimento (Knobl, Kielstra & Almeida, 2011). L'evidenza che l'88.5 % degli episodi di FoUL si scatenino durante la scrittura con tratti di ridotta ampiezza e in fase decrescente e quasi nessun episodio si manifesti con la scrittura di un tratto ampio e in fase crescente, supporta l'idea di una discreta sovrapposizione tra le alterazioni del controllo spazio temporale del movimento presente nel FoG e quelle presenti nel FoUL. Rimane ancora da capire quale possa essere la relazione tra micrografia, segno costante in tutti i pazienti con MdP, non solo

in coloro in cui è presente il FoG e la presenza di manifestazioni di FoUL.

Il fenomeno del FoUL, come pure i blocchi motori degli arti inferiori, non sono fenomeni presenti esclusivamente nei pazienti con FoG. In questo e in altri studi sono stati evidenziati fenomeni di FoUL anche in pazienti senza FoG, risultati che sembrano in controtendenza rispetto all'ipotesi di uno stesso deficit sistemico alla base di tutti i differenti tipi di *freezing*. Una spiegazione ipotizzata è che la gravità del *freezing* aumenti gradualmente con l'evoluzione della malattia coinvolgendo dapprima i distretti più distali, arti superiori e inferiori e solo successivamente anche quelli assiali, alterando funzioni più complesse come il cammino con la comparsa delle manifestazioni di FoG (Heremans et al., 2015).

A supporto di tale ipotesi, uno studio recente (Delval et al., 2016) ha dimostrato il valore predittivo per il FoG di queste manifestazioni di *freezing* degli arti superiori in pazienti testati nelle fasi iniziali di MdP in condizione di OFF. 30 pazienti con MdP sono stati sottoposti a prove con movimenti ripetitivi e in anti-fase con gli arti superiori e inferiori e a prove di produzione di sillabe, con frequenza da 1 a 7 Hz. Nessun paziente manifestava FoG. Alla prima valutazione erano presenti manifestazioni di *freezing* degli arti e della parola nel 6.5% delle prove e nel 43% dei pazienti con MdP e di festinazione nel 5.7% delle prove e nel 53% dei pazienti. Due anni dopo queste percentuali erano leggermente aumentate e due pazienti presentavano FoG.

Infine ci sono dimostrazioni (Barbe et al., 2014) che i fenomeni di FoUL pur presenti con maggior frequenza nel periodo di OFF, possono essere scatenati anche in ON, confermando, similmente a quanto accade per il FoG e i blocchi degli arti inferiori, le caratteristiche non solo dopaminergiche del fenomeno e l'indipendenza del fenomeno dagli altri sintomi della malattia.

1.2.3. Fenomeni di *freezing* della parola

Le manifestazioni di *freezing* descritte a livello dell'apparato fonatorio con episodi definiti "*freezing* della parola", confermano che si tratta di un disturbo generalizzato del controllo motorio. Il "*freezing* della parola" è una condizione in cui il paziente presenta un linguaggio caratterizzato da una fluenza interrotta, da ripetizioni, prolungamenti di sillabe e incapacità a riprodurre l'intero suono del fonema. In analogia con quanto osservato con gli arti superiori e inferiori per i movimenti ritmici, è stato recentemente dimostrato che la ripetizione di sillabe a

una frequenza casuale da 1 a 7 Hz (Delval et al., 2016) è una condizione scatenante. Il fenomeno si presenta con una certa frequenza nei pazienti con MdP nelle fasi intermedie di malattia, poiché è stato rilevato nel 44% dei pazienti con FoG e nel 13% dei pazienti senza FoG, valutati ad uno stadio II e III della scala Hoehn & Yahr (Vercruysse et al., 2012a). Già in uno studio del 2001, Giladi e colleghi (2001) rilevavano la presenza di disturbi della parola in pazienti con MdP, dimostrando in un'ampia coorte di 800 pazienti con MdP, una forte associazione tra la presenza di disturbi della parola e la presenza di FoG. Poiché entrambe le funzioni richiedono una programmazione motoria complessa la forte associazione tra i due fenomeni (FoG e *freezing* della parola) potrebbe essere spiegata da alterazioni dell'area supplementare motoria. Il disturbo, rilevato con l'item 5 della sezione II e l'item 1 della sezione III dell'UPDRS, era presente nel 1.9 % dei pazienti ed era associato a uno sviluppo progressivo del FoG. È interessante notare che i problemi di parola si manifestavano, in analogia al FoG, con ripetizione della prima sillaba della parola, con un linguaggio affrettato (festinante), pause e completi arresti che impedivano il proseguire della comunicazione orale. Accanto a questi aspetti motori erano presenti anche fenomeni che possono rappresentare gli aspetti più cognitivi del *freezing*, come l'anomia e quindi la difficoltà a trovare la parola corretta ed episodi di bradifrenia che possono parimenti causare blocchi temporanei del linguaggio (Vercruysse et al., 2014a).

Infine, sempre nella rassegna di Vercruysse, si segnala la difficoltà di studiare un fenomeno che è più difficile da definire rispetto ai blocchi motori degli arti, non solo per la co-presenza di disturbi dell'eloquio (festinazione orale e /o palilalia), ma anche per la mancanza di dati ottenibili con altri tipi di analisi (cinematica, spettrogramma).

1.2.4. Tipi diversi di freezing. Possono essere considerati lo stesso sintomo?

Le diverse manifestazioni di *freezing* pur con effettori diversi, possono essere considerati quindi il prodotto di un unico meccanismo alterato o sono espressione di modificazioni funzionali diverse? Gli studi mostrano che questi tre tipi di *freezing*, non legati solo alla marcia (arti superiori, inferiori e linguaggio), si manifestano più facilmente in risposta a vincoli motori, sia manipolando sperimentalmente i parametri spazio temporali del pattern motorio, sia in condizioni di carico cognitivo, oppure naturalmente quando viene richiesto di attivare e mantenere un pattern motorio sequenziale (Vercruysse et al., 2014a).

Non tutti i movimenti ripetitivi producono allo stesso modo il *freezing*. I movimenti di

piccola ampiezza facilitano la manifestazione del *freezing* e della festinazione come pure i movimenti bilaterali quando sono asimmetrici. Questo potrebbe spiegare perché in questi pazienti è mantenuta la capacità di andare in bicicletta o fare le scale, anche in caso di FoG severo, grazie al movimento simmetrico imposto dall'esterno (Snijders et al., 2011b). Anche nelle prove con gli arti superiori, similmente al cammino, si facilita la manifestazione del *freezing* in situazioni di doppio compito con un carico cognitivo aumentato e in condizioni dove viene richiesto di modificare continuamente la strategia di movimento. Questo non è stato verificato nel contesto del linguaggio. A differenza di quanto avviene nel FoG è meno frequente la comparsa del blocco motorio agli arti all'inizio del movimento (Vercruyse et al., 2014a).

L'associazione tra il FoG, FoUL e *freezing* del linguaggio sembra avere un buon numero di dimostrazioni, come ad esempio la condivisione di caratteristiche cinematiche comuni quali, la ridotta ampiezza del movimento, l'aumento della frequenza e l'aumentata variabilità degli atti motori. Sono condivise alterazioni dei parametri temporali, in termini di regolazione sequenziale del movimento, anche negli atti immediatamente precedenti il *freezing*, sia negli arti inferiori (Gilat et al., 2013) che in quelli superiori (Vercruyse et al., 2012b; Heremans et al., 2015). Infine, i *cues* esterni (visivi, uditivi, tattili...) sembrano migliorare le manifestazioni di blocco in tutti e tre questi ambiti.

Purtroppo, la forte evidenza di una co-presenza di *freezing* degli arti e manifestazioni del FoG nello stesso paziente, non dimostra in modo conclusivo che i diversi tipi di fenomeni di blocco siano ascrivibili ad uno stesso sintomo, anche perché non sono sempre chiare o assenti le associazioni tra la presenza del *freezing* a livello degli arti superiori e inferiori (Barbe et al., 2014). I risultati andrebbero interpretati con cautela viste le diverse metodologie di studio utilizzate che ne impediscono una comparazione diretta. Studi futuri potrebbero indagare questi diversi tipi di *freezing* degli arti all'interno dello stesso paziente al fine di utilizzare gli stessi paradigmi e gli stessi criteri oggettivi, come proposto, al momento, solo dallo studio di Vercruyse (2012b) e Barbe (2014). Infine andrebbero ulteriormente indagati gli effetti delle informazioni visive sui movimenti sia degli arti superiori che inferiori ove, a differenza di quanto avviene nel cammino, sono richieste differenti competenze di percezione visuo-spaziale.

1.3. FREEZING E NEUROIMAGING

Per garantire un pattern locomotorio adattato al contesto e al compito che deve essere realizzato, il controllo neurale del movimento coinvolge un ampio network di circuiti interconnessi attraverso i molteplici livelli del sistema nervoso da quello spinale, del tronco encefalico, dei gangli basali, del cervelletto, del talamo, a quello corticale (Takakusaki, 2013). (Figura 2)

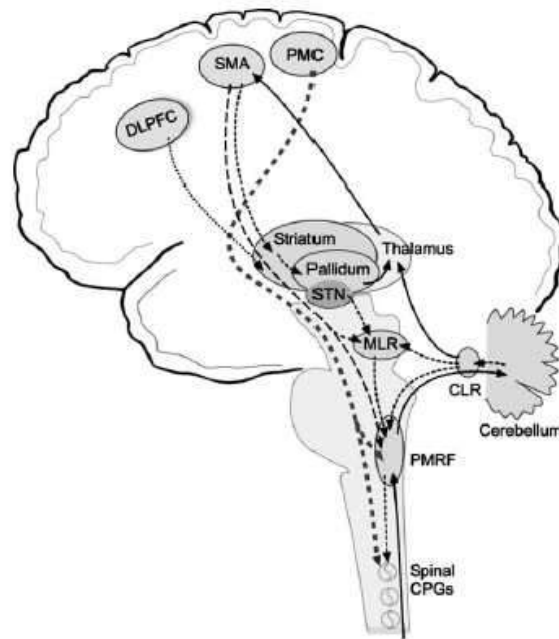


Figura 2 Centri neurali coinvolti nel controllo della locomozione umana individuati negli studi con tecniche di neuro-immagine. CLR – Regione locomotoria cerebellare, CPG - Central pattern generator, DLPFC – Corteccia Dorsolaterale prefrontale, PMC – Corteccia motoria primaria, PMRF – Formazione reticolare pontobulbare MLR Regione Locomotoria mesencefalica, SMA – Area supplementare motoria, STN – Nucleo subtalamico (da Nutt, Horak & Bloem, 2011b)

Sono quindi molte le disfunzioni possibili ai diversi livelli di questo sistema, che possono produrre pattern diversi di cammino ed equilibrio alterati.

Il fenomeno del FoG e le sue multiformi manifestazioni confermano questa complessità. Anche la sua natura episodica potrebbe essere intesa come una risposta a specifiche combinazioni di pattern neurali anomali che si succedono a livelli diversi del neurasse, suggerendo un'interpretazione del fenomeno come disordine di natura funzionale (Lewis & Shine, 2016).

1.3.1. Meccanismi neurali del freezing della marcia: evidenze dal neuroimaging

Negli ultimi anni le tecniche di *neuroimaging* hanno permesso di identificare nei pazienti

con FoG numerose e peculiari alterazioni strutturali e disconnessioni funzionali tra le aree sottocorticali e corticali che potrebbero spiegarne la fisiopatologia. Studi recenti (Lewis & Shine, 2016) hanno indicato come potenziali bersagli per la patologia del FoG il nucleo peduncolo pontino (PPN) e la regione mesencefalica locomotoria (MLR) del tronco encefalico. Queste regioni coordinano le loro attività per controllare complessi pattern spazio temporali spinali, ultimi responsabili del movimento in presenza di stimoli esterni. In particolare il PPN è il principale centro della regione mesencefalica per il controllo dell'inizio del cammino e la modulazione della postura. Nonostante studi combinati di risonanza magnetica funzionale (fMRI) e morfometria cerebrale (Voxel-based morphometry-VBM) abbiano trovato in una piccola porzione della MLR, una riduzione dei volumi della sostanza grigia nei pazienti con FoG, (Snijders et al., 2011a), la natura episodica e non continua del *freezing* rende improbabile pensare a una lesione in questi centri come causa del fenomeno. Il ruolo emergente delle metodiche di stimolazione a bassa frequenza (Deep Brain Stimulation-DBS) del PPN nel trattamento del FoG (Alam, Heissler, Schwabe & Krauss, 2012) sottolinea però che un danno a questo livello può dare comunque un importante contributo al manifestarsi del sintomo.

Anche la presenza di riorganizzazioni funzionali e strutturali all'interno del network neurale locomotorio dà rilievo all'ipotesi di un contributo delle strutture mesencefaliche alla comparsa del fenomeno *freezing*. In un recente lavoro (Fling et al., 2014) in pazienti con MdP con e senza FoG, è stata valutata l'entità della connettività (strutturale e funzionale) tra centri nodali del network, quali l'area supplementare motoria (SMA), il nucleo subtalamico del Luys (STN), la regione locomotoria mesencefalica (MLR) e la regione locomotoria cerebellare (CLR). Rispetto ai pazienti senza FoG e agli individui sani di controllo, quelli con FoG mostravano una maggior connettività bilaterale tra la SMA e la MLR e con la CLR di sinistra e quindi una diversa connettività tra i centri superiori responsabili dell'inizio del cammino e le strutture mesencefaliche. Questa riorganizzazione funzionale correlava positivamente con la gravità clinica del *freezing* e potrebbe essere interpretata come un tentativo per compensare la mancanza del controllo automatico del cammino (di livello inferiore) garantito dai gangli basali, dimostrata anche dalla perdita di connettività tra la SMA e il STN.

La diminuita connettività tra il PPN e il cervelletto, peraltro già dimostrata in lavori precedenti con tecniche di Diffusion Tensor Imaging (DTI), (Fling et al., 2013), potrebbe far ipotizzare anche una diminuzione del ruolo compensatorio del cervelletto, chiamato a garantire una pari prestazione motoria attraverso una modulazione delle componenti temporali del cammino (Wu

& Hallet, 2013). A sostenere questa ipotesi anche uno studio recente (Wang et al., 2016) che ha confermato, utilizzando tecniche di rs-fMRI e DTI, la ridotta connettività del network che vede coinvolto il PPN e le sue connessioni cortico-ponto-cerebellari nei pazienti con MdP e FoG.

L'idea di un forte ruolo integrativo del PPN nella modulazione del cammino e che le alterazioni a questo livello e nelle strutture ad esso collegate siano alla base della patogenesi del FoG, sarebbe sostenuta anche da un'alterata connettività funzionale con le aree temporali visive, il giro temporale inferiore (ITG) e medio (MTG), coinvolte nelle vie "del cosa" (*ventral stream*) e con la presenza di alterazioni assionali diffuse nelle vie neurali che proiettano alle regioni corticali motorie, sensoriali e cognitive, presenti in modo peculiare nei soggetti con MdP e FoG (Wang et al., 2016).

Anche studi di fMRI (Snijders et al., 2011a) hanno dimostrato nei pazienti con MdP e FoG peculiari alterazioni funzionali a livello del network neurale locomotorio con un coinvolgimento delle strutture mesencefaliche del PPN e della MLR. L'autore, durante una sessione fMRI, ha chiesto a 12 pazienti con FoG, 12 senza FoG e 21 partecipanti sani di immaginare di camminare lungo un tragitto (corridoio) che era stato mostrato in precedenza. Il paradigma utilizzato sfruttava la sovrapposizione, già ampiamente dimostrata, di attivazione neurale prodotta dal movimento immaginato e da quello eseguito realmente. I dati mostravano che, durante il processo di immaginazione del cammino lungo il corridoio, erano presenti pattern di attivazione diversi rispetto ai soggetti senza FoG. In particolare era presente un significativo aumento del segnale BOLD della MLR e del PPN, mentre vi era una ridotta attivazione della SMA, della parte caudale dell'area cingolata e delle regioni parietali posteriori. Questo pattern di attivazioni aumentava con la gravità dei parametri clinici (gravità del FoG e durata della malattia), a ulteriore conferma di un quadro peculiare per i soggetti con FoG.

Diverse invece erano le attivazioni neurali durante l'episodio del blocco motorio, che è stato possibile studiare grazie a un diverso protocollo di studio fMRI (Shine et al., 2013b). In questo caso è stato chiesto a 18 pazienti con FoG di navigare (con una prospettiva in prima persona) lungo un corridoio virtuale. La progressione nell'ambiente di realtà virtuale era permessa dall'uso di due pedali fissati alla base dello scanner che venivano abbassati in modo alternato dal piede dx e sn del paziente, ad un ritmo che riproduceva quello del suo cammino normale (~2 – 4 Hz). Le variazioni dell'ambiente virtuale (richiesta di attraversare delle porte) hanno favorito lo scatenarsi di fenomeni di blocco motorio, durante i quali è stato possibile

osservare non solo una riduzione di attivazione della corteccia prefrontale dorsolaterale, della SMA, del nucleo caudato bilateralmente e del talamo, ma anche un'importante diminuzione dell'attività della MLR (quasi con lo stesso valore assoluto massimo trovato nel precedente lavoro di Snijders del 2011), evidenziando riorganizzazioni funzionali compensatorie all'interno del network locomotorio. Anche in questo studio il pattern dei dati correlava con la gravità del FoG rilevato clinicamente.

La presenza di fenomeni di blocco motorio anche a livello degli arti superiori ha permesso lo studio del *freezing* con protocolli fMRI in cui è stato chiesto a pazienti con e senza FoG un movimento bimanuale ripetitivo di flesso-estensione dell'indice (Vercruyssen et al., 2014b). Già durante il movimento regolare continuo del dito i 16 soggetti con FoG mostravano una ridotta attività nelle regioni corticali premotorie dorsali, nell'area motoria e in quella prefrontale dorsolaterale destra. A livello sottocorticale si evidenziava, in particolare, un'attività aumentata a livello del nucleo subtalamico del Luys (STN) bilateralmente, del putamen e del globo pallido. Durante l'episodio di blocco motorio i soggetti con FoG mostravano un'aumentata attivazione a livello fronto-parietale e una ridotta attivazione a livello del pallido bilateralmente e del putamen.

Negli studi fMRI prima presentati, le differenze di attivazioni neurali funzionali rilevate durante la condizione di movimento continuo e durante il manifestarsi del blocco motorio, hanno permesso di dare vigore all'ipotesi dell'esistenza di fenomeni di *compensazione funzionale dinamica* tra i diversi network neurali che coinvolgono strutture corticali e sottocorticali (Snijders et al., 2016).

Infatti, se durante il movimento continuo nei pazienti con FoG si evidenziava una riduzione dell'attività corticale (SMA, PFC), compensata da un aumento dell'attività sottocorticale (MLR per gli arti inferiori e STN per le mani); durante l'episodio di blocco si registrava la presenza di una forte diminuzione dell'attività sottocorticale (MLR e STN), fatto che potrebbe rappresentare l'interruzione di quel meccanismo compensatorio funzionale tra queste strutture, che infine si esprime con la manifestazione del *freezing* (Figura 3).

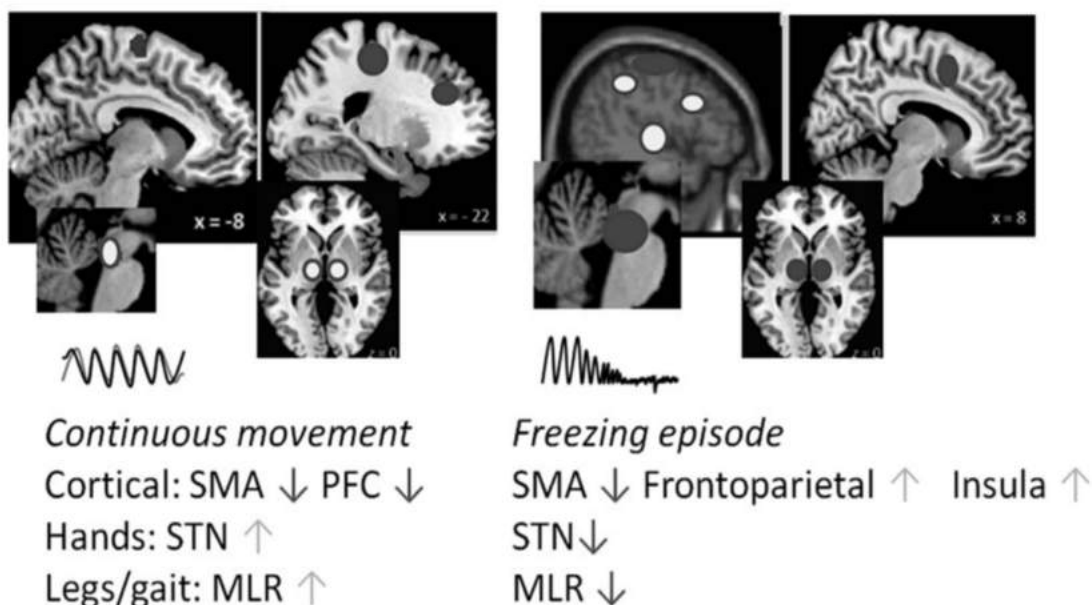


Figura 3 Evidenze neurali del FoG basate relative ai dati degli studi fMRI di Snijders (2011) Vercruyse (2014b) e Shine, 2013 b e c) Durante il movimento ripetitivo e continuo di mani e piedi o durante processi di immaginazione del cammino, l'attività corticale nell'area supplementare motoria (SMA) e nelle aree della corteccia prefrontale (PFC) sono ridotte, mentre è aumentata nel nucleo subtalamico (STN) per i movimenti delle mani e nella regione locomotoria mesencefalica (MLR) per i movimenti delle gambe e nell'immaginazione del cammino. Durante un episodio di FoG l'attivazione della SMA continua a essere ridotta, ma lo sono, in questa condizione, anche le aree sottocorticali. Le aree corticali fronto-parietali e l'insula mostrano un aumento di attivazione. (da Snijders et al., 2016)

Pertanto il FoG potrebbe essere espressione di una non sufficiente compensazione alle alterazioni delle attività corticali da parte delle strutture sottocorticali, ad esse funzionalmente connesse. Anche l'aumentata connettività tra SMA e MLR (che correla positivamente con la gravità del freezing) potrebbe essere espressione di una compensazione indispensabile, già nelle prime fasi di malattia, per la pianificazione e l'esecuzione del cammino. Compensazione che però verrebbe meno in tutte quelle situazioni di movimento più "impegnative" che richiedono un più preciso controllo dei parametri spazio-temporali del passo, come ad esempio all'inizio del cammino o in un cambio di direzione, situazioni note per scatenare il FoG.

Anche un danno specifico dei gangli della base potrebbe essere una possibile causa del FoG, perché, viste le ricche connessioni dello striato con ampie regioni della corteccia, sarebbe in grado di spiegare le diverse cause scatenanti il fenomeno (cognitive, emozionali, motorie). Ma risposte contrastanti del FoG alla terapia dopaminergica e alcune evidenze che chiamano addirittura in causa la terapia dopaminergica nella genesi del fenomeno, rendono improbabile una sua spiegazione con le sole alterazioni dopaminergiche all'interno del circuito striatale. (Lewis & Shine, 2016). Numerose sono le evidenze che sostengono un coinvolgimento delle componenti corticali nella genesi del fenomeno *freezing*. Considerando il ruolo della SMA

nella regolazione di complesse sequenze di movimento e la sua ridotta attivazione in pazienti con MdP (Shine et al., 2013b e c; Snijders et al., 2011a; Fling et al., 2013; Tessitore et al., 2012), è stato ipotizzato un suo coinvolgimento nella genesi del FoG, anche se, poiché non ci sono chiare dimostrazioni di lesioni strutturali, è normale pensare che il danno sia di natura funzionale. In un altro studio con fMRI utilizzando sempre un paradigma di realtà virtuale, è stato valutato il cammino in differenti condizioni di carico cognitivo (Shine et al., 2013c). Solo nei pazienti con FoG le variazioni del segnale BOLD evidenziavano, una ridotta attivazione di specifiche regioni corticali e sottocorticali di aree di controllo cognitivo. Il compito proposto a 14 pazienti con FoG e 15 senza FoG, prevedeva un cammino in condizione di realtà virtuale (attivato come nello studio fMRI precedentemente descritto) con istruzioni (STOP e WALK) presentate sullo schermo da parole in cui l'informazione verbale e visiva (colore dei caratteri) della parola era congruente (*cues* dirette: parola STOP scritta in rosso, WALK in verde). La difficoltà del compito è stata aumentata con un carico cognitivo addizionale con “*cues* indirette” sia per l'inizio che lo stop del cammino. Se venivano presentate parole congruenti (es. blu scritto in blu) stava a significare che quello era il segnale di via, al contrario la situazione incongruente (la parola rosso scritta in verde) doveva essere intesa come segnale di stop.

Nonostante un chiaro coinvolgimento della corteccia dorsolaterale frontale durante il doppio compito, i pazienti con FoG mostravano una ridotta attivazione nell'area pre-SMA, nell'insula anteriore bilateralmente e nello striato ventrale bilaterale, riconosciuti come nodi principali del network cognitivo implicato nella valutazione ed esecuzione di compiti di *decision making* e nell'elaborazione on line delle informazioni (Shine et al., 2013c). In particolare l'area pre-SMA, coinvolta in molti aspetti del comportamento motorio (messa in sequenza e aggiornamento del programma motorio, inibizione della risposta, *set switching*) garantisce un controllo inibitorio sul STN esercitando, attraverso la via iper-diretta, un ruolo sulla regolazione inibitoria dei gangli basali sulle strutture tronco encefaliche. Una riduzione di segnale BOLD nella pre-SMA potrebbe quindi riflettere un mancato controllo inibitorio sul nucleo subtalamico, con un effetto *priming* delle componenti corticali su un possibile episodio di *freezing*.

Uno studio recente (Maidan et al., 2015) ha evidenziato anche un possibile coinvolgimento dell'area orbito-frontale (area 10 di Broadman) nella genesi del fenomeno. Utilizzando metodiche di spettroscopia funzionale nel vicino infrarosso (fNIRS) è stata evidenziata un'aumentata attivazione nell'area 10 di Broadman prima e durante l'episodio di *freezing*, scatenato

durante un compito di cammino su un tragitto a forma di otto che includeva più cambi di direzione. Il coinvolgimento di quest'area in numerose funzioni esecutive associate con il multitasking e la pianificazione motoria ha portato a supporre un ruolo anche delle funzioni esecutive delle aree prefrontali nella genesi del fenomeno.

Pur essendo noto da tempo che il FoG si manifesta in condizioni di cambiamento dell'input sensoriale, come l'attraversamento di una porta o di uno spazio stretto, solo recentemente è stato proposto un deficit di tipo visuo-spaziale o un'alterata integrazione sensorimotoria, come cause del *freezing* (Lewis & Shine, 2016). A sostegno di un'ipotesi di disturbo percettivo visivo, studi morfologici (Kostic et al., 2012) hanno mostrato in soggetti con MdP e FoG, pattern di atrofia corticale in aree specificatamente legate alle funzioni visuo-spaziali come il giro inferiore frontale di sinistra, il giro precentrale e il giro parietale inferiore. Più recentemente è stata dimostrata atrofia corticale anche a livello del lobo parietale inferiore e nel giro angolare (Herman, Rosenberg-Katz, Jacob, Giladi & Hausdorff, 2014). Non è ancora chiaro se queste alterazioni possano essere dovute ad un'alterazione a livello parietale che controlla la complessa integrazione tra segnali sensoriali e motori o a livello delle strutture sottocorticali dei gangli basali, talamo, cervelletto, che ne controllano l'elaborazione ad un livello più automatico (Lewis & Shine, 2016). Altri studi hanno riportato una ipo-perfusione a livello della corteccia cingolata anteriore, nella corteccia visiva primaria e nella corteccia parietale posteriore, area di integrazione di informazioni propriocettive e sensoriali, con un maggior coinvolgimento nell'emisfero di destra. Alcuni Autori (Bartels & Leenders, 2008) hanno infine suggerito che il FoG possa essere la conseguenza di un alterato funzionamento dei circuiti premotori laterali dell'emisfero di destra e in linea con queste ipotesi è stato rilevato, anche a livello clinico, che i pazienti in cui l'esordio della MdP è a livello della parte sinistra del corpo, hanno un rischio maggiore di sviluppare FoG (Giladi et al., 2001). Infine coerentemente con l'ipotesi di un ruolo delle aree di integrazione sensori-motoria nella genesi del fenomeno FoG, Lyoo e collaboratori (2007) hanno evidenziato che un ipo-metabolismo a livello delle aree di integrazione multisensoriale parietali e temporali, riscontrato in soggetti con FoG, interferiva negativamente con l'efficacia terapeutica della stimolazione con DBS a livello del STN.

In conclusione le evidenze mostrano che all'origine del sintomo ci sarebbero diverse alterazioni di network corticali e sottocorticali e che è inverosimile ricercare una sola lesione focale quale causa patogenetica del fenomeno. Le evidenze fin qui disponibili infatti, sono concordi nel sottolineare che un importante aspetto della fisiopatologia del FoG è la sua natura

funzionale, espressione di un'estesa alterazione del sistema neurale che permette di regolare il comportamento motorio sulla base dei cambiamenti dinamici che le sfide ambientali pongono. Da qui la necessità di trovare un modello di funzionamento unitario di tutte le componenti neurali coinvolte.

1.3.2. Un modello neurale comune per spiegare il freezing della marcia

Il primo modello neurale, proposto da (Lewis & Barker, 2009), parte da un passaggio chiave nel definire il FoG e cioè che il suo comportamento può essere provocato da fattori cognitivi, sensorimotori ed emozionali, in apparenza diversi tra loro, ma potenzialmente tutti in grado di scatenare processi di risposta alterata nel paziente con MdP.

I gangli della base operano attraverso diverse vie neurali parallele e segregate (Alexander et al., 1986) e consentono un'integrazione di informazioni da un'ampia gamma di input da diverse aree corticali e sottocorticali. Questi network, tra loro concorrenti e complementari, permettono, grazie alle strutture di output striatali, una stretta regolazione tra funzioni cognitive, motorie e limbiche.

L'attivazione delle strutture di output dei gangli della base (GPi e SNr) permette una regolazione dell'inibizione dei nuclei del tronco encefalico e del talamo che controllano il cammino (Takakusaki, 2013), per cui qualsiasi circuito neurale che aumenti la scarica di questi nuclei potrebbe essere implicato nel fenomeno *freezing*. È ben noto che i nuclei striatali garantiscono un controllo inibitorio su GPi e SNr (Nambu, 2004), per cui un'ipoattività entro lo striato potrebbe tradursi in un aumento del flusso inibitorio dai gangli basali alle strutture del tronco encefalico.

Nei pazienti con MdP la perdita di dopamina striatale, unitamente ad una alterazione dei nuclei di output delle diverse vie neurali (putamen, caudato, nucleo accumbens) che può generare fenomeni di *cross talk* tra diversi input concorrenti, porterebbe a un mancato controllo inibitorio su GPi e SNr. L'eccessiva inibizione dei nuclei del talamo e del PPN che ne consegue, porterebbe allo scatenamento del FoG. (Figura 4) Un sovraccarico cognitivo o sensorimotorio, unitamente alla ridotta disponibilità di dopamina nigro-striatale, provocherebbe tale ipo-attivazione della via diretta e un'iper-attivazione di quella indiretta. Un improvviso decremento di attività striatale può quindi condurre al *freezing* e spiegare anche l'importanza dell'integrità della SMA nella sua genesi, considerando il suo ruolo eccitatorio sul nucleo caudato

dello striato (Lewis & Barker, 2009).

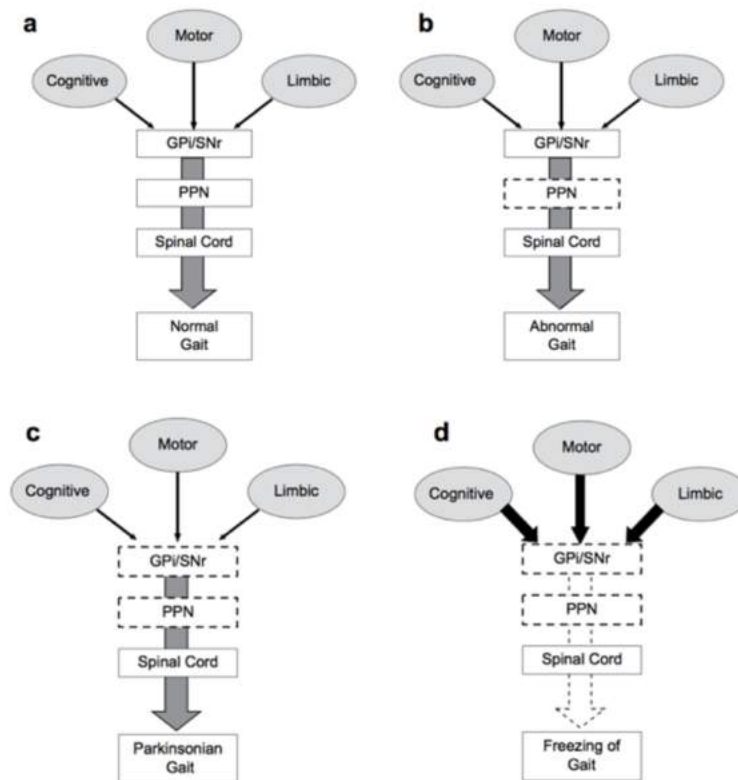


Figura 4 a) In condizioni normali l'attivazione neurale della corteccia facilita il PPN per permettere il cammino normale. b) Qualsiasi patologia che coinvolga il PPN altera il cammino indipendentemente dalla alterazione dopaminergica. c) Nella MdP la perdita di dopamina porta a un aumento dell'attività del GPi/SNr che inibisce il PPN provocando il cammino parkinsoniano. d) La convergenza anatomica e l'integrazione funzionale di circuiti segregati motori, cognitivi, limbici sul GPi/SNr può portare a una eccessiva inibizione parossistica del PPN in situazioni di sovraccarico informativo. GPi= Globo Pallido Interno PPN= Nucleo peduncolo pontino (da Lewis & Baker, 2009)

Recentemente è stato proposto un aggiornamento di questo modello neurale (Lewis & Shine, 2016). È noto che il FoG sia scatenato da situazioni motorie, cognitive, emozionali diverse. Alterazioni nel trattamento delle diverse informazioni cognitive, emozionali e motorie, non analizzate in modo appropriato nelle diverse vie neurali concorrenti, potrebbero generare situazioni di “conflitto” nella fase di risposta e portare anche ad un' aumentata attività nella via iper-diretta. Questa via collega la pre-SMA e altre aree corticali frontali (Haynes & Haber, 2013) con il STN, il cui ruolo, in condizioni fisiologiche, è quello di modulare l'inibizione della risposta motoria per il tempo necessario a garantirne una più appropriata. Nella MdP, la mancata modulazione della via iper-diretta da parte delle strutture corticali frontali e pre SMA e quindi l'eccitazione del SNT, attiverebbe un'ulteriore azione inibitoria sul PPN/MLR e quindi un possibile episodio di FoG (Lewis & Shine, 2016). (Figura 5)

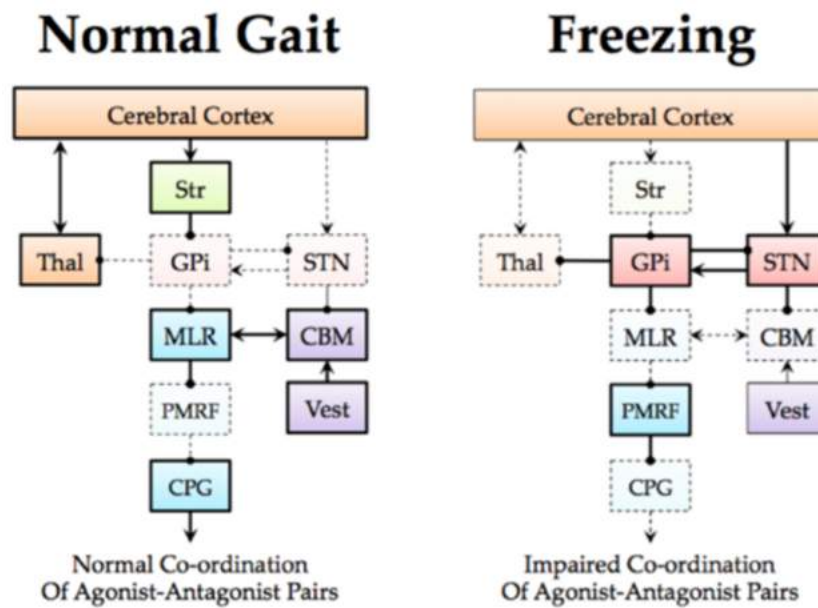


Figura 5 Confronto tra cammino normale e *freezing*. Durante il *freezing* (a dx) il sistema cortico-striatale e corticospinale provocano un aumento della stimolazione inibitoria sulle strutture tronco encefaliche per una ridotta attivazione dello striato (Str.) e una iper-attivazione del Nucleo subtalamico (STN). CBM = cervelletto, CPG = Central Pattern Generator, GPi= Globo Pallido Interno, MLR= Regione locomotoria mesencefalica, PMRF= formazione reticolare ponto bulbare, Thal= Talamo, Vest= nuclei vestibolari, frecce = azione eccitatoria, cerchio= azione inibitoria (da Lewis & Shine 2016)

È interessante notare che il meccanismo proposto dagli Autori suggerisce che il *freezing* sia dovuto a una situazione di sovraccarico per un conflitto tra processi, indipendentemente dalla alterazione di un singolo sistema che potrebbe primariamente creare il conflitto (Lewis & Shine, 2016). Pertanto questo ipotetico modello potrebbe non solo spiegare manifestazioni di *freezing* scatenate da stimoli diversi (di natura cognitiva, emozionale e sensori motoria), ma anche l'efficacia dei cues nel migliorare la prestazione motoria. Infatti una migliorata pianificazione dell'azione, secondaria ad un movimento guidato in maniera più esplicita o la ripetizione dell'input visivo/uditivo (garantito dai cues), favorirebbe una riduzione del conflitto tra input presente in particolare nei pazienti con FoG (Shine, Moustafa, Matar, Frank & Lewis, 2013e; Vandenbossche et al., 2012a) e quindi una riduzione del FoG visto il maggior affidamento sulle vie dell'azione goal directed. Il modello proposto da Lewis e Shine potrebbe aiutare a spiegare anche il FoG in tutte le situazioni di doppio compito, in cui la necessità di coordinare tra loro il lavoro contemporaneo di sistemi diversi (motori /cognitivi), rende indispensabile attivare compiti automatici. Studi recenti hanno sottolineato un ruolo importante del cervelletto nel garantire l'attivazione automatica di comportamenti già appresi (Balster & Ramnani, 2011). In questo studio è stata infatti dimostrata, in 19 soggetti sani, l'importante attiva-

zione del cervelletto (lobulo semilunare superiore) durante il processo di progressiva automatizzazione di un compito di apprendimento per condizionamento (abbinamento di figure e movimenti delle dita prestabiliti).

Secondo Lewis e Shine, (2016) l'aumento di un input eccitatorio dal STN che raggiunge la corteccia cerebellare attraverso i nuclei pontini, porterebbe ad una probabile cascata di input inibitori anche sui nuclei cerebellari profondi, le principali strutture di output del cervelletto. Questo comporterebbe il mancato compenso adattativo di queste strutture e favorire l'ulteriore incapacità a utilizzare riposte automatiche favorendo la manifestazione acinetica.

Secondo questo modello neurale, il *freezing* con le sue poliedriche caratteristiche, si manifesterebbe attraverso una via finale comune rappresentata dall'inibizione dei centri tronco encefalici della locomozione, per cui è lecito pensare che non ci siano differenti sottotipi di *freezing*, ma piuttosto che differenti alterazioni corticali (cognitive, motorie, emozionali) possano causare una predisposizione alla sua manifestazione. Comprendere meglio quali siano le situazioni che portano all'aumentato conflitto neurale potrebbe aiutare a chiarire i suoi meccanismi neuro-fisiopatologici.

1.4. MODELLI PER UN'INTERPRETAZIONE PATOLOGICO-CLINICA DI UN SINTOMO EPISODICO

La fenomenologia di questo disturbo episodico e la sua imprevedibilità sono da lungo tempo oggetto di studio, nonostante ciò, sono ancora molte le direzioni di studio e di ricerca sul fenomeno FoG, la cui eterogeneità di manifestazioni può essere spiegata solo da una multidimensionalità di aspetti cognitivi motori e limbici, non mutuamente esclusivi. Il modello neurale proposto da Lewis e Shine (2016) spiega come circuiti neurali complementari e concorrenti (motori, cognitivi e limbici) possano parimenti contribuire alle manifestazioni di *freezing*, scatenato da stimoli diversi, sensori-motori, di natura cognitiva ed emozionale. Ma è una questione ancora aperta capire se il *freezing* debba essere considerato come fenomeno unico, sul quale convergono differenti alterazioni corticali, oppure ci siano molteplici fenomeni sostenuti da meccanismi fisiopatologici differenti.

Recentemente è stata proposta una sistematizzazione delle conoscenze sul fenomeno FoG all'interno di quattro modelli esplicativi dei diversi tipi di *freezing* presenti nella pratica clinica. I meccanismi potenziali che potrebbero spiegare il fenomeno sono stati descritti sia

all'interno di modelli che si riferiscono alle alterate componenti "motorie" del comportamento alla base del FoG, sia a quelle cognitive, come mancanza o ridotta attivazione delle riserve cognitive nel processo di pianificazione del gesto motorio. Ipotesi non ancora mutualmente esclusive, poiché è ancora poco chiaro come i fattori individuati possano influenzare i meccanismi alla base del FoG, se questi possano influire in maniera variabile sulle diverse situazioni di scatenamento (inizio del cammino o attraversamento di passaggi stretti o cammino in mezzo alla folla, ad esempio), e quale sia il significato dei diversi 'tipi' di FoG (*trembling in place, shuffling forward, akinesia*).

1.4.1. Freezing della marcia come sintomo "motorio"

1.4.1.1. Il *threshold model*

Secondo questo modello il *freezing* si può manifestare nel momento in cui aspetti del cammino già deficitari, come la simmetria del passo, la lunghezza o il ritmo del cammino, lo diventino ancora di più, vanificando tutte le possibilità di compenso che il sistema, per il principio dell'equivalenza motoria, mette in atto.

Riprendendo un'ipotesi di ricerca di Plotnik e Hausdorff del 2008, è stata proposta l'idea (Nutt et al., 2011a; Plotnik, Giladi & Hausdorff, 2012; Nieuwboer & Giladi, 2013; Heremans et al., 2013a) che una patogenesi del FoG debba essere ricercata nel progressivo decadimento della coordinazione del movimento dei singoli effettori motori, sia in termini spaziali (ampiezza), che temporali (ritmo), sino al raggiungimento di un livello soglia che determinerebbe l'instabilità critica del sistema. Se questo livello viene oltrepassato, si verrebbe a determinare il blocco. Questo è quanto potrebbe succedere nei pazienti con FoG. Le alterazioni continue presenti nel loro cammino, con mancata simmetria, alterata coordinazione tra i passi dei due arti e infine ritmo aumentato, maggiori rispetto ai pazienti senza *freezing*, andrebbero incontro a un più veloce e inarrestabile decadimento fino al blocco del movimento. A questo proposito Chee e colleghi (2009) hanno dimostrato che la lunghezza del passo completo (*stride*) è un importante indicatore del manifestarsi del FoG, poiché una sua riduzione può facilmente innescare il già descritto *sequence effect*, proposto da Ianssek (2006).

Questo modello verrebbe confermato anche dallo scatenamento di blocchi con altri effettori motori (arti superiori, arti inferiori) quando il movimento viene manipolato nelle sue caratteristiche spaziali o in quelle temporali, imponendo una ridotta ampiezza o richiedendo

un'elevata frequenza. (Vercruyse et al., 2012 b).

Il modello può spiegare anche il FoG nei cambi di direzione in cui è necessaria una coordinazione bilaterale asimmetrica degli arti per definire lunghezze diverse del passo. In uno studio (Spildooren et al., 2010) sono stati messi a confronto 14 pazienti con MdP e FoG e 14 senza FoG, chiedendo di compiere dei cambi di direzione a 180 e 360° in condizioni di singolo e doppio compito. È interessante notare che gli episodi di FoG si manifestavano maggiormente quando aumentavano le richieste di coordinazione e asimmetria tra i due arti e quindi nel cambio di direzione a 360°,

Anche se queste evidenze confermano la relazione tra l'episodicità del FoG e le alterazioni continue del pattern del cammino di questi pazienti, rimane da chiarire se l'eziologia del fenomeno sia determinata dalla mancata regolazione temporale del passo (Chong, Lee, Morgan & Wakade, 2015) o piuttosto da problemi di mancata coordinazione nel movimento degli arti. Il ruolo migliorativo dei *cues* uditivi sul pattern del movimento, in particolare durante il cambio di direzione, permette di sostenere la prima ipotesi, visto il loro ruolo nel sostenere il ritmo dell'esecuzione del pattern motorio. Mentre non è stata confermata la prima ipotesi. Recenti evidenze (Danoudis, Iansek & Simpson, 2012) hanno dimostrato che pur essendo presenti alterazioni di coordinazione bilaterale e di simmetria durante il cammino nei pazienti con FoG, queste non sono in grado di predire in modo significativo la presenza del fenomeno.

Anche i recenti studi di Chong (2015) sostengono l'ipotesi del FoG come epifenomeno di un progressivo decadimento dei parametri del cammino. Infatti in un gruppo di 17 pazienti con MdP è stato dimostrato che la riduzione di durata del primo passo, eseguito con e senza la facilitazione di *cues* visivi, permetteva di predire lo svilupparsi del FoG. I pazienti con una minor durata del primo passo avevano dimostrato di avere avuto un rischio 13 volte superiore di sviluppare *freezing* (Odds Ratio = 13.3, 95% CI = 1.1–167) entro i due anni successivi dello studio. Infatti avevano sviluppato il FoG ben 8 dei 9 pazienti che avevano mostrato una riduzione di durata del primo passo e solo 3 degli 8 partecipanti che non avevano manifestato riduzioni.

Va detto chiaramente che tutte le misure spaziali e temporali utilizzate per descrivere il cammino sono tra loro interdipendenti, per cui i risultati degli studi ben si adattano al modello proposto (Plotnik et al., 2012). Difficoltà simultanee e intercorrenti nell'adeguare i parametri spaziali e temporali del movimento in aggiunta a variabili indipendenti, come l'asimmetria e

la mancata coordinazione tra i due arti, sono elementi primari per raggiungere la soglia di attivazione del FoG. Un intervento su questi aspetti potrebbe limitarne la comparsa. Va infine sottolineato che questo livello soglia non debba essere interpretato come manifestazione clinica di fatica, mancando qualsiasi correlazione tra questo sintomo e la presenza delle alterazioni motorie che conducono al FoG, come dimostrato in un recente studio di rTMS (Kang et al., 2010).

1.4.1.2. **Alterato accoppiamento postura-movimento: il *decoupling model***

Disturbi dell'equilibrio, cadute e FoG sono fenomeni strettamente interconnessi per varie ragioni; sono presenti più facilmente in fasi avanzate di malattia, entrambi non rispondono o rispondono poco alla terapia dopaminergica e non da ultimo, evidenze suggeriscono la possibilità di una interconnessione tra FoG e cadute (Bloem et al., 2004). Pertanto il rischio di caduta fortemente intrinseco al fenomeno FoG ha fatto ipotizzare che un'alterazione del controllo posturale possa contribuire in qualche modo alla manifestazione del fenomeno *freezing*.

In particolare è stata avanzata l'ipotesi che un mancato o impreciso accoppiamento tra la fase posturale di preparazione del gesto e quella relativa all'esecuzione dell'atto motorio, il passo, possa determinare il FoG. A questo proposito, uno studio sulla fase di inizio del cammino, condizione paradigmatica nell'identificare l'accoppiamento tra fase di preparazione posturale e inizio del passo, ha dimostrato nei pazienti con FoG, un aumentato tempo di doppio appoggio (Okada, Fukumoto, Takatori, Nagino & Hiraoka, 2011).

Jacobs e collaboratori (2009) furono i primi a dimostrare sperimentalmente la presenza di aggiustamenti posturali multipli alterati in un episodio di FoG, provocato dalle perturbazioni di una piattaforma mobile utilizzata per elicitarne un passo di protezione automatico. Contrariamente ai partecipanti senza deficit neurologici i pazienti con FoG manifestavano aggiustamenti posturali anticipatori multipli (APA) non funzionali, che potevano essere ricondotti a una manifestazione di *freezing*. Era presente anche un movimento oscillatorio delle ginocchia. Il ripetuto ciclo di carico e scarico degli arti inferiori, manifestazione di una fase preparatoria incapace di scaricare correttamente il peso su di un solo arto, era accompagnato chiaramente da un ritardo o addirittura dalla mancanza di generazione del passo. Il fatto che questo fenomeno fosse osservato durante l'attivazione di una risposta automatica evidenziava il mancato accoppiamento tra un processo inconscio (la preparazione posturale) e quello di esecuzione del passo che potrebbe giustificare la sensazione descritta dai pazienti di "piedi incollati a terra". È stata

quindi proposta l'ipotesi che il FoG potrebbe essere caratterizzato da un mancato accoppiamento tra la fase di preparazione "posturale" del gesto, gli aggiustamenti posturali (APA) e la sua realizzazione, ovvero il *decoupling model*. Un legame tra alterazioni dell'equilibrio e disaccoppiamento tra preparazione posturale e movimento potrebbe essere una probabile causa del FoG (Nieuwboer & Giladi, 2013), pur rimanendo FoG e instabilità posturale due sintomi indipendenti. Evidenze per un alterato contributo della componente posturale alla genesi del FoG sono state fornite anche da uno studio più recente che mostra la presenza di alterate strategie di de-rotazione tra capo e tronco durante la rotazione del tronco in stazione eretta in condizione di OFF (Spildooren et al., 2013). Il mancato accoppiamento tra capo e tronco, nel senso di un'alterata sequenzialità del movimento nel cambio di direzione, è evidente sin dall'inizio del movimento e diventa decisamente più marcato nelle prove in cui compare il FoG. Fenomeno che peraltro si manifesta non all'inizio della rotazione, ma nel momento centrale o alla fine del movimento. Non è ancora chiaro se questo sia un indicatore di alterata risposta posturale che scatena il FoG oppure un fenomeno di compenso ad una situazione di instabilità già all'inizio di un movimento rotatorio, che deve garantire la massima mobilità e contemporaneamente stabilità su di un arto.

Va detto che l'instabilità è un sintomo comune e ben distinto dal FoG nei pazienti con MdP anche se è stato dimostrato che entrambi condividono la resistenza alla terapia dopaminergica. Alcune evidenze potrebbero però rafforzare l'ipotesi che i pazienti con FoG abbiano dei deficit posturali specifici, non generalizzabili ai pazienti con MdP e instabilità. Ne è una parziale dimostrazione il lavoro di Nantel & Bronte-Stewart (2014) in cui è stato dimostrato che durante il cammino sul posto (*step in place*, SIP), la riduzione dell'ampiezza di sollevamento dell'arto inferiore e un trasferimento non efficace del peso tra i due arti correlava in modo altamente significativo con la presenza di episodi di FoG e non migliorava con l'assunzione della terapia dopaminergica. Ridotti movimenti assiali potrebbero rendere difficile lo spostamento laterale del centro di gravità e di conseguenza impedire la generazione del passo. In pazienti con FoG sono già state dimostrate anche difficoltà a spostare in diverse direzioni il proprio centro di gravità (Vervoort et al., 2013). Nello studio, infatti, veniva richiesto ai pazienti con e senza FoG, posizionati su una piattaforma di forza, di spostare un cursore, che appariva su uno schermo, con movimenti del bacino in laterale e antero-posteriore, senza muovere i piedi e altre parti del corpo. Mentre le risposte posturali in condizioni statiche, pur in diverse condizioni di manipolazione sensoriale, risultavano simili a quelle dei pazienti parkinsoniani senza FoG, quando veniva richiesto di realizzare cambiamenti di direzione del peso,

in particolare in senso antero-posteriore, le risposte erano più alterate (traiettorie non rettilinee) nei pazienti con FoG. Recentemente (Vervoort et al., 2016) nei pazienti con FoG sono state dimostrate anche specifiche alterazioni del controllo posturale dinamico e di quello anticipatorio, misurate con test clinici⁴, che hanno permesso di definire un quadro posturale diverso rispetto ai pazienti con MdP ma senza FoG, indipendentemente dalla manifestazione del sintomo. Comunque rimane ancora molto da capire in merito a quali possano essere le caratteristiche di controllo posturale che possano identificare i pazienti con e senza FoG.

1.4.2. Freezing della marcia come sintomo “cognitivo”

1.4.2.1. De-automatizzazione del movimento e risorse cognitive a capacità limitata

Quando apprendiamo un’abilità motoria questa diventa automatica e possiamo eseguirla con un minor controllo attenzionale. Il cammino acquisito in periodo pre-verbale, è l’esempio paradigmatico dell’apprendimento implicito di una competenza motoria. È ormai noto che l’apprendimento implicito e l’esecuzione di movimenti automatici è specificatamente alterata nel paziente con MdP e potrebbe esserlo ancor di più nel paziente con FoG (Vandenbossche et al., 2013). Secondo Nutt (2011a) il problema della mancata automaticità potrebbe spiegare perché il FoG è spesso presente quando viene eseguito un altro compito, ad esempio, parlare quando si cambia direzione di cammino (Spildooreen et al., 2010). L’inizio del cammino sarebbe attivato da una motivazione “interna” e perciò generato dall’attivazione del *loop* motorio fronto-striatale (gangli basali – SMA), attivo per i movimenti auto-iniziati / automatici. Il FoG sarebbe il risultato dalla mancata attivazione di questo loop motorio. Il cammino però può essere ugualmente garantito da un’attività compensatoria delle vie cervelletto-premotorie dorsali, da un’aumentata attività del centro locomotore mesencefalico (Snijders et al., 2011; Nutt et al., 2011a) e dal sistema dell’azione “*goal directed*” (Redgrave et al., 2010). La perdita di automaticità e la conseguente attivazione dei sistemi di compenso, spiegherebbe perché i pazienti beneficiano così tanto dall’uso di stimoli visivi e uditivi esterni, come guida al loro movimento.

In recenti lavori Vandenbossche (2012) suggerisce un’ipotesi cognitiva all’origine degli episodi di FoG, per cui i pazienti con FoG mostrerebbero difficoltà nell’usufruire di questo

⁴ Il Mini Best test (Godi et al., 2013) è un test di valutazione che consente di differenziare e valutare l’equilibrio in 6 sistemi sottostanti: biomeccanici; limiti di stabilità; risposte posturali; aggiustamenti posturali anticipatori; orientamento sensoriale; equilibrio dinamico.

sistema di pianificazione volontaria/ *goal directed* dell'azione indispensabile per oltrepassare il sistema fronto striatale alterato. La perdita di automaticità comporterebbe una sollecitazione massiva di risorse cognitive, con un'attivazione neurale che si sposta da ambiti sottocorticali alle aree corticali, come previsto dal processo di compensazione. L'esito della mancata compensazione potrebbe essere rappresentato dalla manifestazione di FoG.

Un carico di lavoro eccessivo in una situazione di progressivo decadimento di alcuni processi cognitivi e di funzioni esecutive (Amboni, Cozzolino, Longo, Picillo, & Barone, 2008), potrebbe essere insufficiente a compensare il deficit, con conseguente origine dei fenomeni di FoG. I processi di controllo esecutivi frontali garantiscono infatti sia il mantenimento che la stabilità dell'obiettivo dell'azione nella memoria di lavoro, la flessibilità per un loro continuo aggiornamento e l'inibizione delle risposte non desiderate e non funzionali al compito (Miyake, Friedman, Emerson, Witzki, & Howerter, 2000). Se questo avviene senza che vi sia la necessità di attivazione controllata del sistema esecutivo, si parla di automaticità (Vandenbossche et al., 2012).

La prova principe dell'ipotesi della "mancata automaticità" è l'efficacia dei *cues* quali indici esterni che guidano il movimento, efficacia che si esplica anche in traiettorie complesse di movimento e nelle attività della vita quotidiana, mostrando il loro importante effetto di *priming*. Le alterazioni sia nei processi automatici che di controllo sono cruciali nel definire il FoG e la loro specifica interazione potrebbe risultare un interessante ipotesi di lavoro in ricerche future. Nel modello proposto da Vandenbossche (2012) si ipotizza che il fenomeno del *freezing* sia quindi il risultato di questo fragile equilibrio tra i processi automatici e cognitivi esecutivi dell'azione. (Figura 6)

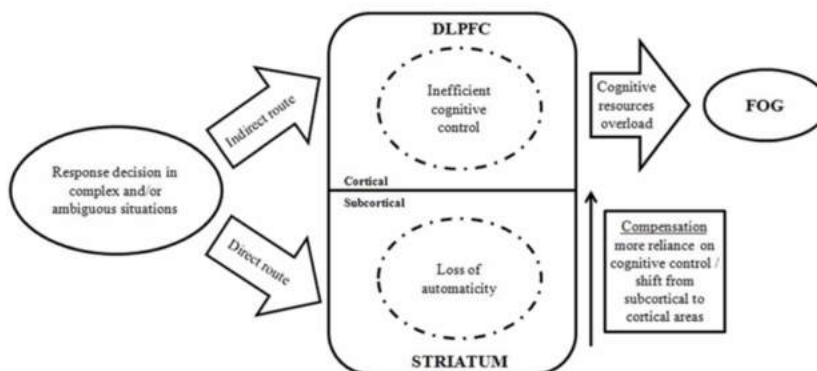


Figura 6 Il modello dimostra la relazione diretta tra disfunzioni delle vie automatiche e quelle controllate attentivamente, nella genesi del FoG. DLPFC= corteccia dorsolaterale pre frontale (da Vandenbossche et al., 2012)

Due le vie utili alla costruzione dell'azione: 1) una via diretta che permette processi automatici regolata dalle vie gangliari; 2) una via indiretta attraverso la quale è possibile una risposta controllata delle strutture esecutive frontali. Quando entrambe i processi risultano alterati e le risorse cognitive diventano insufficienti per controllare la situazione, si determina un conseguente sovraccarico e la possibilità che si manifesti il FoG aumenta.

È ormai noto che entrambi i processi (automatici e controllati) possono risultare alterati nei pazienti con MdP (Koerts, Leendersa & Brouwera, 2009). La questione che rimane da chiarire è capire se la riduzione di risorse cognitive sia effetto indiretto della perdita di quelle automatiche di controllo dell'azione o se invece entrambi i processi possano essere da subito alterati. L'interazione tra questi processi potrebbe essere determinante per comprendere il sintomo. Affrontare situazioni complesse come cambiare direzione mentre si parla, potrebbe richiedere una sequenza di processi sia automatici che controllati, con la necessità di un'efficiente allocazione di risorse cognitive per la realizzazione dell'azione.

Realizzare un'azione in maniera automatica significa garantire anche risorse cognitive per l'esecuzione di azioni complesse. Quando ciò non avviene, l'aumentato carico cognitivo che ne consegue e l'attivazione di fenomeni di compensazione da parte di processi cognitivi alterati (Vandenbossche et al., 2012), può portare al blocco motorio.

1.4.2.2. **Disturbi esecutivi frontali**

Sempre maggiori evidenze descrivono un quadro cognitivo peculiare nei pazienti con Malattia di Parkinson e FoG, caratterizzato dalla presenza di alterazioni in specifici domini delle funzioni esecutive, che si ritiene abbiano un ruolo causale nelle manifestazioni del FoG. Le capacità attenzionali, di inibizione di risposte non desiderate, di modificazione della strategia di risposta (set-shifting), di pianificazione del movimento, ed altre abilità visuo-spaziali sono tutte funzioni esecutive che possono essere alterate in maniera diversa in tutti i pazienti con MdP e addirittura essere associate ad instabilità e rischio di cadute (Mak, Wong, & Pang, 2014). Ma dei tre domini delle funzioni esecutive descritte da Miyake e colleghi (2000) (*shifting*, inibizione e *updating*) le abilità di "*shifting*" e di inibizione risultano essere quelle maggiormente coinvolte nel quadro delle alterazioni cognitive dei pazienti con MdP e FoG (Peterson, King, Cohen & Horak, 2016) (Figura 7). La misurazione delle capacità di set-shifting in condizioni di costrizione temporale, come avviene per esempio nel *Trail making test* (parte A

e B), risultano essere specificatamente correlate alla manifestazione di FoG (maggiormente la parte B), come dimostrato già nei lavori di Naismith (2010).

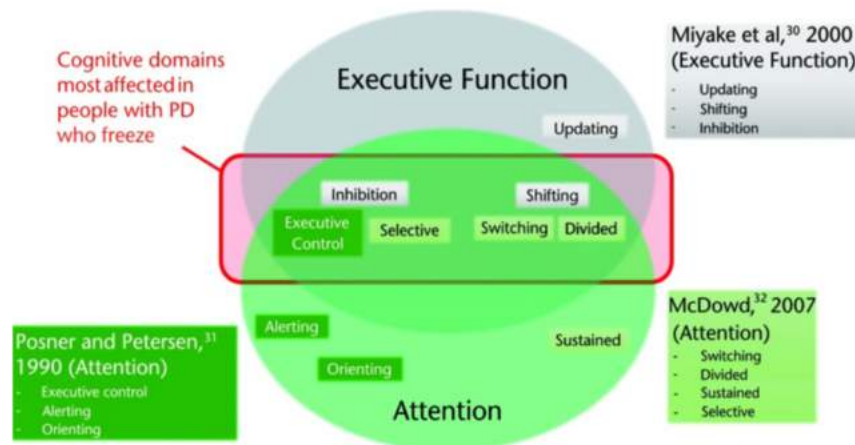


Figura 7 Sovrapposizione tra i modelli teorici delle funzioni esecutive e dell'attenzione. I domini di ogni modello sono raggruppati per rilevarne le similitudini (es. inibizione, controllo esecutivo e attenzione selettiva). Il settore delimitato con la linea rossa (inibizione e switching) evidenzia i domini cognitivi maggiormente alterati nei pazienti con Mdp e FoG. (da Peterson et al., 2016)

Similmente anche le capacità di inibizione di risposte automatiche, misurata con il test di Stroop, sono state correlate al FoG ed è proprio in questi pazienti che si dimostra un declino più veloce rispetto a pazienti senza FoG (Cohen et al., 2014). Anche lo studio, già citato, di Matar e colleghi (2013) aveva proposto un'associazione tra le capacità di inibizione di risposte automatiche e gli eventi di *freezing*. Usando modalità di realtà virtuale, i ricercatori avevano valutato in pazienti con e senza FoG anche i tempi di latenza di attivazione del primo passo (misura strettamente legata alla manifestazione di FoG) in seguito alla presentazione di parole come via o stop, sfruttando l'effetto Stroop. I risultati evidenziavano che gli stimoli incongruenti aumentavano il ritardo nell'attivazione del passo in modo significativamente maggiore nei pazienti con FoG rispetto a quelli senza, dimostrando come un carico attenzionale possa facilitare la manifestazione del FoG.

A sostegno dell'ipotesi di un'alterazione attenzionale nella genesi del *freezing*, uno studio recente (Stefanova et al., 2014), ha dimostrato che il disturbo esecutivo di *set-shifting* dei pazienti con FoG sarebbe determinato, in particolare, da una notevole suscettibilità alla distrazione oltre che alla tendenza ad un comportamento perseverativo. L'ipotesi attenzionale viene sostenuta anche dalla Vandebossche (2012) che dimostra come i pazienti con *freezing* rispetto a quelli senza, abbiano una ridotta capacità di attenzione selettiva con una maggior incapacità

a sopprimere le risposte non desiderate; questo indipendentemente dalla condizione di efficacia farmacologica (ON e OFF), suggerendo una compromissione di vie anche non dopaminergiche. Nello studio i pazienti con FoG non mostravano alcuna differenza con i partecipanti sani e i pazienti senza FoG nelle altre componenti dell'attenzione (vigilanza e focus attenzionale) (Petersen, & Posner, 2012) ma una significativa maggior difficoltà nelle situazioni di conflitto attenzionale con una ridotta capacità di inibire risposte automatiche non utili, misurata all'ANT (*Attention Network Task*)⁵

Un'ipotesi complementare a quella attenzionale e ad essa parzialmente sovrapponibile, sostiene il ruolo delle alterazioni delle capacità esecutive di inibizione come causa del FoG. La dimostrazione di una specifica alterazione nelle componenti di attivazione e di de-attivazione del processo inibitorio è stata proposta nel lavoro di Cohen (2014) in cui tre gruppi di partecipanti (Pd-FoG, PD-NoFoG e Sani) sono stati sottoposti ad una batteria di test neuropsicologici per misurare le loro abilità nelle tre sotto-componenti esecutive frontali di Miyake (inibizione, *shifting e updating*). I pazienti con FoG erano chiaramente identificabili nella loro incapacità e lentezza, non solo nelle risposte in condizioni di conflitto, ma anche in una tendenza a esitare nella risposta, al punto da perdere la possibilità di fornirla, secondo le modalità previste nel test Go/No-Go⁶. È stato segnalato un deficit non solo nel controllo inibitorio di uno stimolo, ma anche nella capacità di realizzare una risposta dopo un'inibizione. Non erano peraltro presenti deficit significativi nelle prove di *switching* motorio o di aggiornamento della memoria di lavoro. Il numero di risposte non date o non corrette correlava con la gravità del FoG. Tali difficoltà offrono quindi una spiegazione aggiuntiva all'episodio di FoG che verrebbe inteso come incapacità del paziente ad inibire l'azione in corso e una volta inibita, a rilasciare per attivare il programma motorio successivo. Lo stesso Cohen sostiene che durante il cammino, ad esempio, il sollevamento del piede che avanzerà dovrà essere ritardato fino a quando non sarà sistemato il peso sull'altro piede, ma non più a lungo. Una mancata inibizione, ma anche un suo prolungamento, potrebbe determinare il caratteristico l'episodio di *freezing*.

Nello studio di Bisset (2015) con tre gruppi di partecipanti con MdP (con FoG, senza

⁵ Attentional Network Test (ANT) (Eriksen & Eriksen, 1974), detto anche flanker test per via della sua caratteristica principale, in base alla quale lo stimolo target centrale è affiancato da altri stimoli fuorvianti. L'ANT è un test standardizzato per misurare le tre componenti del processo attentivo in generale: l'allerta; l'orientamento; il conflitto (Posner & Peterson, 1990).

⁶ Go/No-Go compiti cognitivi che prevedono una condizione in cui si deve rispondere ed una in cui si deve omettere la risposta, per quest'ultima condizione sono cruciali i processi esecutivi di inibizione.

FoG) e un gruppo di partecipanti sani era previsto un compito di inibizione del movimento a seguito della comparsa improvvisa su schermo di un segnale di stop a cui seguiva quella di richiesta di inizio di movimento secondo il paradigma *stop-signal paradigm*⁷. I pazienti con FoG mostravano non solo un significativo ritardo di risposta (latenza di risposta aumentata al segnale di stop-SSRT), maggiore rispetto ai pazienti senza *freezing*, ma non erano nemmeno in grado di beneficiare di un segnale che anticipava la risposta inibitoria che avrebbero dovuto dare. Questo a supporto di una maggiore difficoltà di un controllo inibitorio frontale sull'azione sia di tipo reattivo, ma anche di tipo proattivo, come possibile causa (o concausa?) della manifestazione dell'episodio di blocco motorio. Questi risultati potrebbero essere in accordo con il modello neurale del FoG proposto da Lewis e Shine che postulano una disfunzione della via iper-diretta fronto-striatale (pre SMA-STN) coinvolta nella risposta inibitoria.

In uno studio recente (Georgiades et al., 2016) non solo sono stati confermati i dati del lavoro di Bisset ma è stato dimostrato che in condizioni di maggior carico cognitivo questa incapacità di inibizione dell'azione risulta ulteriormente compromessa nei pazienti con MdP e FoG. Infatti venivano dati comandi di via e stop usando l'effetto Stroop, per cui la stessa parola BLU scritta in blu (colore congruente) era un segnale di via, mentre se era scritta in un altro colore (incongruente) era un segnale di stop. In questa condizione sperimentale i tempi di latenza all'inibizione dell'azione erano significativamente più alti rispetto ai pazienti senza *freezing* e ai partecipanti sani. Interessante notare che poiché le modalità di fermata erano assolutamente simili tra pazienti senza *freezing* e partecipanti sani nelle due condizioni con e senza carico cognitivo, si confermava la presenza di queste alterazioni nelle capacità di inibizione solo nei pazienti con FoG.

Da ultimo sono molte le osservazioni nella pratica clinica, che descrivono le varie situazioni in cui appare il *freezing*, che sottolineano la diversa modalità di utilizzo dell'attenzione nel manifestarsi del FoG. Infatti se da un lato la focalizzazione dell'attenzione permette un miglioramento del pattern motorio (come nell'uso dei *cues*), con una modulazione supervisionata del passo, dall'altro la situazione di doppio compito (in cui aumenta il carico attenzionale) peggiora in modo importante la prestazione (Peterson et al., 2016). Il FoG è stato infatti asso-

⁷ Lo *Stop Signal paradigm* fa riferimento all'inibizione al segnale di stop (stop signal inhibition), cioè a quel particolare tipo di inibizione che prevede un'azione volontaria da parte del partecipante volta ad arrestare una risposta dominante già avviata (Logan, Van Zandt, Verbruggen & Wagenmakers 2014).

ciato ad un deficit di attenzione divisa, abilità normalmente testata proprio nelle prove di doppio compito particolarmente compromesse nei pazienti con FoG. In questi pazienti è stata dimostrata anche una incapacità di orientare prioritariamente l'attenzione sul proprio cammino *posture first strategy*, mentre eseguono un compito (cognitivo o motorio) addizionale, come invece avviene nei soggetti senza *freezing* e nei sani. In particolare nei pazienti con *freezing* l'attenzione al movimento diventerebbe sempre secondaria (*posture second strategy*) mentre il compito cognitivo resterebbe sempre prioritario, con conseguente peggioramento della marcia (Bloem, Grimbergen, van Dijk & Munneke, 2006). Inoltre rendere prioritario il compito cognitivo, in una situazione di risorse cognitive ridotte, potrebbe favorire ulteriormente il manifestarsi del fenomeno. Di solito la spiegazione per queste difficoltà nei pazienti con MDP è che azioni prima automatiche, resesi meno disponibili a causa delle alterazioni dei circuiti ganglio basali, possono essere generate grazie all'utilizzo di componenti cognitive del Sistema Supervisore Attenzionale (Raz & Buhle, 2006). Sebbene i pazienti con FoG sembrano avere le stesse risorse dei pazienti senza FoG nell'allocare l'attenzione in ogni singolo task, pare ci sia una differenza nella distribuzione delle stesse (attenzione divisa). Una caratteristica peculiare dei processi attenzionali nei soggetti con FoG sembra essere la difficoltà nell'elaborazione nello stesso tempo di più stimoli, correlata a un'alterata funzione del SAS o ad un sovraccarico cognitivo nell'elaborazione in parallelo di più stimoli (Tard et al., 2015). Secondo l'autore, se da un lato focalizzare l'attenzione permette di modulare la lunghezza del passo dall'altro, condizioni di attenzione divisa su più compiti, lo peggiora, rendendo a volte inefficace anche il cue.

1.4.2.3. Alterazioni percettive

Il fatto che limiti e vincoli ambientali come un passaggio stretto o una porta possano facilitare il manifestarsi del FoG, ha supportato l'ipotesi che la sua origine possa essere ricercata anche nei disturbi di elaborazione percettiva utile alla navigazione nell'ambiente (Almeida & Lebold, 2010). Va detto che la percezione di vincoli ambientali durante il cammino ne comporta sempre un normale rallentamento che sarà sempre proporzionale alle caratteristiche dell'ostacolo. Ad esempio nel caso di un attraversamento della porta, la riduzione di velocità dipenderà dalla sua larghezza e altezza (Higuchi, Cinelli, Greig & Patla, 2006). Questo avviene anche con i pazienti con FoG che manifestano però comportamenti assai poco funzionali, con modifiche nella velocità e lunghezza del passo non adeguate al compito. Questo ha suggerito l'ipotesi di possibili alterazioni percettive visuo-motorie responsabili delle risposte esagerate agli stimoli visivi rilevanti per l'azione. Questo potrebbe spiegare l'aumentato manifestarsi del fenomeno (Cowie, Limousin, Peters, Hariz, & Day, 2012). Avvicinarsi ad un ostacolo, ad una

porta o a un passaggio stretto in generale potrebbe essere o uno stimolo distraente che riduce l'attenzione sull'atto locomotorio scatenando il FoG, oppure semplicemente il vedere la porta potrebbe non garantire l'attivazione automatica dell'atto locomotorio adeguato al suo superamento, poiché dipendente da input dopaminergici alterati. È interessante sottolineare che l'ipotesi di un disturbo visuo-percettivo non trova ancora però considerazioni conclusive.

In un lavoro di Lord e collaboratori (2012) sono stati messi a confronto 27 pazienti con MdP e FoG e 27 senza FoG in un compito visuo-spaziale di stima e di accoppiamento di angoli (versione modificata del *Benton's Judgment of Line Orientation test*) e in un compito visuo-percettivo di riconoscimento di un oggetto. I pazienti con FoG hanno evidenziato deficit nelle funzioni visuo-spaziali in termini di ridotta accuratezza e aumentato tempo di esecuzione dei compiti. Di conseguenza è stato suggerito che un FoG evocato dall'attraversamento di una porta, oppure da un cue, potrebbe essere ricondotto ad un disturbo percettivo ed avere la sua base neuro fisiopatologica nella disfunzione dei processi della via dorsale occipito-parietale (*dorsal stream*). Sempre il lavoro di Matar e colleghi (2013) dimostrava che camminare in una situazione di realtà virtuale con vincoli ambientali rappresentati da porte di varia grandezza, rappresenta una condizione problematica, in particolare per i pazienti con FoG.

Di contro è interessante notare che uno studio precedente aveva evidenziato che questi stessi pazienti erano però in grado di predire con correttezza la larghezza di una porta, esattamente come i pazienti senza *freezing*, anche se non erano però in grado di predire se e come il loro cammino sarebbe stato influenzato dalla riduzione di larghezza del passaggio che stavano stimando, ipotizzando una dissociazione tra *dorsal and ventral stream* (Cohen, Chao, Nutt & Horak, 2011).

Si potrebbe pensare quindi che il *freezing* nell'avvicinamento e attraversamento di una porta potrebbe essere dovuto a difficoltà di integrazione e di elaborazione delle informazioni visuo-spaziali durante l'esecuzione dell'azione; il che potrebbe trovare conferme anche nei segni di atrofia delle regioni corticali posteriori e nella ridotta connettività del network visivo (*dorsal stream*-occipito parietale). Da ricordare anche gli studi morfologici già citati di Kostic (2012) che hanno mostrato in pazienti con MdP e FoG, pattern di atrofia corticale in aree specificamente legate alle funzioni visuo-spaziali, come il giro inferiore frontale di sinistra, il giro precentrale e il giro parietale inferiore e più recentemente, l'atrofia corticale anche a livello del lobo parietale inferiore e nel giro angolare (Herman, Rosenberg-Katz, Jacob, Giladi & Hausdorff, 2014).

Recenti evidenze hanno inoltre sottolineano la presenza di maggiori alterazioni propriocettive nei pazienti con FoG rispetto ai pazienti che non sperimentano questo sintomo (Ehgoetz-Martens, Pieruccini-Faria, & Almeida, 2013) che correlano positivamente con il fenomeno. Si è ipotizzato che nei pazienti con *freezing* l'estrema dipendenza dalla visione sia necessaria per compensare un insufficiente feedback propriocettivo degli arti. Se fosse questo il caso e quindi la visione fosse indispensabile a compensare il deficit somestesico, i segnali visivi (*cues*) avrebbero il compito di aiutare a identificare e contenere il deficit di ampiezza del passo altrimenti non identificabile *on line* con il canale somestesico/propriocettivo. Sulla base di questi presupposti quando un paziente con FoG deve valutare la sua distanza dalla porta (o dall'ostacolo) che sta raggiungendo, il suo giudizio percettivo spaziale, che deve essere necessariamente integrato *on line* dalla percezione somestesica, in questo caso alterata, sarà a sua volta non adeguato. Infatti ne consegue una mancata coerenza informativa e la necessità per il sistema di ricalibrare i due canali informativi prima di continuare il movimento, dando luogo al blocco motorio. Il cue potrebbe garantire il maggior campionamento delle informazioni propriocettive (Beck, Ehgoetz Martens & Almeida, 2015).

A supporto di queste ipotesi, recenti ricerche hanno mostrato che quando le informazioni visive del corpo in movimento vengono rimosse, i pazienti con FoG hanno più episodi di *freezing* rispetto a quando possono camminare guardando il loro movimento (Ehgoetz-Martens et al., 2013) suggerendo che in assenza di visione degli arti inferiori, si possa interrompere la pianificazione *on line* del gesto.

Sia l'ipotesi cognitiva precedentemente analizzata che l'ipotesi di un disturbo percettivo possono essere prospettive efficaci per capire perché i riferimenti visivi esterni siano delle utili strategie per superare il FoG. Chi supporta il modello cognitivo può sostenere che i *cues* permettono di indirizzare l'attenzione per garantire la pianificazione di ogni passo, mentre un'interpretazione del FoG come espressione di alterati processi percettivi spiega l'efficacia dei *cues* in termini di verifica visiva dei parametri spaziali di ogni passo.

1.5. CONCLUSIONI

Il FoG è un fenomeno molto eterogeneo e le diversità delle sue manifestazioni lasciano supporre la possibilità che vi siano più tipi di *freezing*, espressioni di gradi diversi di coinvolgimento dei diversi sistemi neurali. Le recenti linee di ricerca considerano il sintomo non più in maniera monolitica, ma in relazione ai diversi comportamenti motori e cognitivi attraverso cui questo si manifesta e in termini di contraddittoria risposta alla terapia dopaminergica. Le

diverse ipotesi che attualmente vengono proposte per spiegare il fenomeno esprimono in primo luogo la difficoltà a ricondurre ad un unico riferimento interpretativo modalità di espressione del sintomo spesso molto differenti. L'idea di un fenomeno come via finale comune sul quale convergono le diverse alterazioni dei circuiti corticali che predispongono al FoG sembra poter meglio spiegare il coesistere di diversi trigger per uno stesso fenomeno. Al momento i modelli di comportamento del FoG non devono essere intesi come entità separate perché solo la loro integrazione può spiegare la sua varietà di manifestazioni. Infatti sono sempre maggiori i dati comportamentali e neuropsicologici che estendono il coinvolgimento dei gangli della base, attraverso i complessi sistemi proiettivi di cui fanno parte ai più alti gradi della cognitivtà e dell'emotività. Si potrebbe pensare che le diverse manifestazioni del sintomo siano meglio spiegate da alcuni modelli piuttosto che da altri anche se in realtà più interpretazioni possono coesistere e non essere mutamente esclusive. Ad esempio il modello cosiddetto cognitivo, che spiega il *freezing* come incapacità del paziente ad utilizzare le risorse esecutive frontali per realizzare l'azione motoria, potrebbe meglio spiegare le manifestazioni di acinesia e di *start hesitation*. Alcune osservazioni cliniche del comportamento di pazienti con *freezing* durante la manifestazione del sintomo come: "... un senso di vuoto, sono confuso, non riesco a pensare a niente, non so... non va tanto di muovermi ma è peggio..." potrebbero chiarire la situazione di difficoltà a selezionare un gesto motorio utile a rispondere alle richieste del compito. Altri pazienti però nella stessa situazione riferiscono "... non so con quale gamba partire... non si stacca" oppure "io provo a muovermi, ma non va..." segnalando difficoltà che potrebbero essere ricondotte a un'incapacità ad accoppiare adeguati aggiustamenti posturali anticipatori (APA) con il programma motorio del passo (modello del decoupling), con conseguenti effetti negativi di instabilità. Questa incapacità potrebbe però essere letta anche in termini cognitivi di mancata inibizione di movimenti non utili (al di fuori degli APA) con la conseguente incapacità a rilasciare il successivo programma motorio (il passo). Infine "... cerco di muovermi ma è peggio" potrebbe rappresentare una situazione in cui un'aumentata supervisione e un'aumentato carico cognitivo potrebbe rendere non possibile l'attivazione di un'azione "goal directed".

La manifestazione del FoG durante un cambio di direzione potrebbe essere meglio spiegata dai modelli cosiddetti "motori" per cui il sintomo è sia l'epifenomeno di un aumento incrementale di anomalie durante compiti motori via via più complessi, ma anche espressione di una imprecisa programmazione posturale che la stessa complessità del compito potrebbe indurre. Entrambi i modelli potrebbero coesistere rinforzandosi reciprocamente, e nessuno dei modelli potrebbe spiegare da solo un fenomeno, le cui risposte comportamentali vedono gli

aspetti motori e cognitivi altamente integrati.

Si potrebbe anche ipotizzare che i modelli che spiegano le alterazioni motorie alla base del *freezing* altro non sono che l'aspetto fenomenico delle difficoltà cognitive presenti in questi pazienti, espressione di alterazioni del movimento di livello superiore. Il *freezing* è per questo anche un importante paradigma di studio. E inoltre, si potrebbe considerare il *freezing* in ON il significato funzionale di una sindrome specifica, presente solo in alcuni pazienti con MdP e non semplicemente un suo sintomo? La mancata o ridotta risposta alla dopamina e la sua correlazione con altri sintomi non motori dopamino-resistenti come le alterazioni del sonno, i disturbi cognitivi e la depressione potrebbero essere alcuni importanti indicatori della sua indipendenza dalla MdP.

Sebbene nella pratica potrebbe essere difficile distinguere esattamente quali siano i processi cognitivi e motori coinvolti, è utile, da un punto di vista metodologico, utilizzare questi modelli non solo per indagare loro possibili predizioni, ma anche per indagare le caratteristiche delle diverse manipolazioni sperimentali che ne possono derivare per migliorare o modificare il rischio di FoG.

PARTE SPERIMENTALE

2. ALTERAZIONI DEL CONTROLLO POSTURALE DURANTE IL MOVIMENTO DI ALZATA DALLA SEDIA PER INIZIARE IL CAMMINO, IN PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON E FREEZING DELLA MARCIA

2.1 Introduzione

Il FoG è uno dei sintomi più stressanti per il paziente con MdP; con la sua caratteristica manifestazione di blocco motorio, improvviso ed episodico, all'inizio o durante il cammino, spesso provoca serie minacce per la stabilità del paziente e riduce in modo importante la qualità di vita del paziente. Pur essendo strettamente connesso al pericolo di caduta, è ancora poco chiaro se vi sia un nesso tra FoG e alterazioni del controllo posturale e pur essendo oggetto di studio il mancato accoppiamento tra postura e movimento quale possibile genesi del FoG, il *decoupling model*⁸ proposto da Nutt (2011), sono ancora discordanti e mutuamente esclusivi i dati relativi ad una relazione tra questi sintomi.

Il FoG è provocato da diverse situazioni di compito e di contesto, ma un dato che accomuna alcune delle sue manifestazioni è la sua comparsa in condizioni che richiedono un maggior impegno nel controllo posturale, come le transizioni di stato dinamiche (es. l'inizio del cammino o il girarsi per un cambio di traiettoria). All'inizio del cammino, infatti, il controllo posturale garantisce il passaggio da uno stato di quiete ad uno di moto con uno spostamento del centro di massa (COM) su un arto e in avanti, mentre l'altro arto inizia il primo passo. Questo rende indispensabile un controllo dinamico dell'equilibrio che si evidenzia ancor di più nel girarsi per effettuare un cambio di traiettoria, poiché ad una base d'appoggio ridotta va unita anche la necessità di realizzare un passo asimmetrico (Schlenstedt et al., 2016).

Il sistema di controllo posturale richiede numerosi meccanismi per allineare il corpo rispetto alla gravità, alla base d'appoggio e con l'ambiente visivo circostante e ha come obiettivo la stabilità del COM all'interno della base di appoggio. Diverse sono le funzioni del sistema posturale, rappresentate dal controllo dell'equilibrio quando si è fermi (*postural sway*), dalle risposte posturali a feedback, dagli aggiustamenti posturali anticipatori (APA) in preparazione a un movimento volontario e infine dal controllo dinamico dell'equilibrio durante il movimento

⁸ Si fa riferimento a uno dei modelli interpretativi del fenomeno FoG già presentati a pag. 43

(Schoneburg, Mancini, Horak & Nutt, 2013). Sono numerosi gli studi che hanno indagato questi meccanismi nella MdP in generale, ma ancora pochi e con risultati a volte contraddittori, quelli nello specifico ambito del paziente con FoG. I dati permettono comunque di individuare alcune caratteristiche distintive in questo sottogruppo di pazienti. In particolare i pazienti con FoG mostrerebbero una minor capacità nel controllare le oscillazioni del centro di pressione (COP) in posizione eretta statica (*postural sway*) (Nantel & Bronte-Stewart, 2014; Pelykh, Klein, Botzel, Kosutzka & Ilmberger, 2015) rispetto ai pazienti senza FoG, con una significativa correlazione, nello studio di Nantel, tra la gravità del FoG, osservato clinicamente, l'aumento degli spostamenti antero-posteriori (AP) del COP e la sua velocità medio laterale. Va detto che i risultati di entrambi gli studi vanno interpretati con cautela, poiché i due gruppi di pazienti (con e senza FoG) differivano in modo significativo in merito alla durata della malattia e la sua gravità (Vervoort et al., 2016). Discordi invece i risultati emersi in uno studio più recente (Schlenstedt et al., 2016) che ha analizzato il controllo del COP in stazione eretta nei pazienti con e senza freezing. Pur avendo dimostrato un maggior spostamento posteriore del COP solo nei pazienti con FoG (rispetto ai pazienti senza FoG e ai partecipanti sani), che ha fatto ipotizzare un rapporto di causalità tra un suo successivo ridotto avanzamento all'inizio del cammino e la manifestazione del FoG, non sono emerse differenze tra i due gruppi negli altri parametri considerati (lunghezza della traiettoria, velocità del COP ed entropia). Questi dati supportano quanto precedentemente rilevato nello studio di Vervoort e collaboratori (2013) ove non sono emerse differenze nella programmazione del controllo posturale in stazione eretta tra pazienti con e senza FoG, anche durante le manipolazioni sensoriali utilizzate nello studio e con risposte posturali appropriate alle perturbazioni esterne. Nello stesso lavoro sono stati studiati però anche altri aspetti del comportamento posturale che hanno fornito risultati diversi. In particolare l'analisi degli aggiustamenti posturali anticipatori (APA) durante un paradigma di spostamento volontario laterale e antero posteriore del peso, sempre in stazione eretta, ha invece dimostrato la peculiare difficoltà nei pazienti con FoG, rispetto a quelli senza, nel controllarne la direzione. Le alterazioni negli APA nei pazienti con FoG sono state riportate in diversi studi (Jacobs, Nutt, Carlson-Kuhta, Stephens & Horak, 2009; Nantel, Solages, & Bronte-Stewart, 2011). Jacob nel 2009 osservando un aumento patologico degli APA durante il *trembling in place*, che può precedere il fenomeno del FoG, fu il primo a sostenere una sua genesi nel mancato accoppiamento tra postura e movimento, ipotesi patogenetica proposta poi da Nutt (2011) come *decoupling model*. Studi più recenti (Delval et al., 2014) hanno corroborato questa ipotesi evidenziando in pazienti con FoG un inizio del cammino con APA ridotti (minor spostamento posteriore del COP) e più lenti. È stato altresì dimostrata la presenza di

APA multipli, come descritti da Jacobs (2009), che potrebbero caratterizzare la fase del *trembling in place*, ma anche la loro assenza che potrebbe caratterizzare clinicamente il FoG nella sua manifestazione di acinesia “pura”. Questi dati non hanno trovato però conferma in uno studio successivo (Plate, Klein, Pelykh, Singh & Bötzel, 2016) in cui è stato analizzato l’inizio del cammino con passi auto-generati e a seguito di un segnale esterno. Gli APA non erano sostanzialmente differenti tra pazienti con e senza freezing. Nello studio si rilevava, inoltre, che anche il primo passo attivato a seguito di un cue visivo, pur con caratteristiche diverse di quello auto-generato, era comunque simile tra pazienti con e senza freezing. Questo ha portato a sostenere che gli APA erano ridotti e più lenti a causa dello stato bradicinetico e che il freezing non può essere spiegato da una riduzione degli APA. Al momento anche gli studi relativi all’analisi delle competenze posturali dinamiche non hanno fornito dati conclusivi su possibili differenze tra pazienti con e senza FoG. Non è chiara la relazione tra APA e terapia dopaminergica. Alcuni dati di letteratura riportano il miglioramento degli APA in condizione di ON (Burleigh-Jacobs, Horak, Nutt & Obeso, 1997) altri, più recenti, sottolineano l’assenza di differenze significative tra la condizione ON e OFF nell’attivazione degli APA nella preparazione ed esecuzione del passo in pazienti con MdP con e senza FoG (Schlenstedt, Mancini, Horak & Peterson, 2017)

L’analisi dettagliata di un pattern posturale dinamico più complesso come il cambio di direzione durante il cammino (compito di inversione completa della direzione senza episodi di freezing) (Bengevoord et al., 2016), non ha permesso di rilevare sostanziali differenze tra il controllo posturale dei pazienti con e senza FoG. È importante però rilevare che nello studio, i pazienti con FoG, a differenza di quelli senza FoG, mostravano un aumento significativo del tempo di spostamento del COM proprio nel primo quadrante dell’inversione e una riduzione della larghezza del passo negli ultimi due, che hanno fatto ipotizzare la presenza di maggiori difficoltà di modifica del programma motorio, dovendosi adattare alla situazione asimmetrica del cambio di direzione.

Una relazione tra il sintomo freezing e difficoltà peculiari nel controllo posturale dinamico, è stata recentemente messa in evidenza nello studio di Vervoort (2016). È stato infatti dimostrato che il test clinico Mini BESTest (Godi et al., 2013) è sensibile non solo nell’individuare le minori competenze di controllo posturale dinamico nei pazienti con freezing rispetto ai pazienti senza freezing, ma che un loro peggioramento a 12 mesi si associava alla comparsa del FoG, confermando un’associazione tra la competenza posturale dinamica misurata con il

Mini BESTest e il FoG, già proposta in un precedente studio (Duncan et al., 2015). La scala del Mini BESTest dell'equilibrio dinamico comprende infatti la valutazione della stabilità nel girarsi, il superamento di ostacoli, l'inizio del cammino in condizione di doppio compito, anche a partire dalla posizione seduta. In questi ultimi dati di letteratura manca però una caratterizzazione con misure di laboratorio dei deficit di controllo posturale dinamico peculiari dei pazienti con FoG.

Sebbene numerosi studi abbiano indagato sulle diverse componenti dell'instabilità posturale connesse al FoG, a oggi non vi è alcun consenso su quali parti di questo processo multi-componenziale siano maggiormente affette in questa tipologia di pazienti. Considerando i dati recenti, ma non conclusivi, relativi a un controllo posturale dinamico maggiormente deficitario nei pazienti con freezing, si potrebbe ipotizzare che aumentando la complessità del compito motorio e quindi la richiesta di un controllo dell'equilibrio in più transizioni dinamiche, si possa meglio differenziare il quadro delle competenze posturali tra i pazienti con e senza freezing, anche al di fuori della manifestazione del sintomo.

Ci si propone quindi di indagare, con l'utilizzo di misure di laboratorio cinematiche e cinetiche, le abilità posturali (APA) nei pazienti con e senza freezing, messi a confronto con partecipanti di un gruppo di controllo sani, durante l'esecuzione di tre compiti motori: il cammino, l'inizio del cammino e l'alzata dalla sedia per camminare. Questi tre compiti sono caratterizzati da tre livelli di difficoltà crescente nel mantenere l'equilibrio e non a caso situazioni note in cui può insorgere il freezing. In particolare l'alzarsi per camminare, il compito più difficile, presenta due componenti differenti, l'alzata dalla sedia e l'inizio del cammino che si fondono attorno al momento di stacco del peso dalla sedia, momento essenziale per sfruttare le componenti inerziali di entrambi gli atti motori (Buckley, Pitsikoulis, & Hass, 2008). Nel compito di alzarsi dalla sedia per camminare, la fase preparatoria è fortemente correlata con la fase di realizzazione del primo passo e richiede un importante cambio del programma motorio mentre viene mantenuto l'equilibrio.

Pertanto lo studio si propone di analizzare le strategie posturali messe in atto dai pazienti e dai partecipanti sani di fronte alle progressive difficoltà di pianificazione posturale richieste nei tre compiti considerati con l'obiettivo di valutare eventuali differenziazioni di comportamento specifiche dei pazienti con MdP e FoG, indicazioni utili per possibili strategie riabilitative atte a migliorare o modificare il rischio di FoG.

2.2 Materiali e Metodi

Partecipanti

Sono stati arruolati 24 pazienti con diagnosi di Malattia di Parkinson, secondo i criteri della UK Brain Bank (Hughes, Daniel, Kilford & Lees, 1992) provenienti dall'ambulatorio per i Disordini del Movimento della Clinica neurologica dell'Università di Trieste. I pazienti dovevano presentare una stadiazione di malattia tra 1 e 3 della Scala di Hoehn e Yahr, una terapia farmacologica stabile da circa 1 mese e buone condizioni cognitive, misurate al MMSE, con punteggio ≥ 24 . I criteri di esclusione erano l'assenza di altre alterazioni neurologiche e ortopediche che potessero limitare il cammino autonomo, la presenza di DBS o di pompa ad infusione di Duodopa. I pazienti sono stati classificati come pazienti con Freezing se il loro punteggio all'item 3 del Freezing of Gait Questionnaire (FOG-Q) (Giladi et al., 2000), era ≥ 1 . I pazienti sono stati quindi divisi in due gruppi di 12 pazienti con FoG e 12 senza.

Tutti i pazienti sono stati valutati nella fase "ON", un'ora dopo aver assunto la terapia farmacologica usuale. Al momento del test non mostravano discinesie o altri tipi di movimenti involontari.

Il gruppo di controllo era costituito da 12 partecipanti sani, ovvero senza disturbi neurologici od ortopedici, comparabili per età e indice di massa corporea (*body mass index*-BMI).

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Università di Trieste (Università di Trieste; Nr. 70/2016). Tutti i partecipanti hanno dato il loro consenso informato alla partecipazione allo studio.

Disegno sperimentale

Tutti i partecipanti sono stati sottoposti a valutazione clinica per verificare durata e gravità della malattia. In particolare per la valutazione dei sintomi motori è stata usata la Unified Parkinson Disease Rating Scale parte III (UPDRS-III) (Goetz et al., 2008), mentre per la valutazione della motilità e dell'equilibrio sono state usate rispettivamente la Modified Parkinson's Activity scale (MPAS) (Keus, Nieuwboer, Bloem, Borm & Munneke, 2009) e la Berg Balance Scale (Berg, Wood-Dauphinee, Williams & Maki, 1992). Per tutti i partecipanti è stato calcolato l'indice di massa corporea (BMI).

A tutti i partecipanti allo studio è stata proposta l'esecuzione di tre compiti: cammino

alla velocità preferita (*walk*, W); inizio del cammino (*gait initiation*, GI); alzarsi da una sedia per camminare (*sit to walk*, STW). Tutti i compiti richiesti sono stati eseguiti a piedi nudi, lungo una pedana di 10 m circondata da 7 telecamere a infrarossi (Qualisys System Cameras Oqus + 5, 4MP, 180 fps) in grado di rilevare la posizione e il movimento di 25 marker riflettenti posti sul corpo dei partecipanti secondo il modello modificato di Helen Heyes (Leardini et al., 2007). I dati sono stati quindi elaborati con software dedicato Qualisys Track Manager (versione 2.7). A metà del percorso, in posizione centrale e longitudinale rispetto alla pedana, erano posizionate due pedane di forza (AMTI) per la rilevazione dei dati cinetici.

Nel compito di Walk i partecipanti percorrevano il tragitto lungo la pedana (10m x 1,3m) alla velocità preferita. Venivano acquisiti solo i due passi compiuti quando il partecipante calpestava le due pedane di forza poste al centro del camminamento, in senso longitudinale.

Durante il compito di GI i partecipanti erano fermi in stazione eretta con entrambi i piedi al centro della prima pedana. Dopo due secondi, al segnale di via dato dall'operatore, iniziavano a camminare compiendo il primo passo calpestando la seconda pedana posta davanti alla prima, ma spostata a sinistra di 25cm.

Da ultimo, nel STW, i partecipanti erano seduti (con l'anca flessa di 100°) su di una panca senza braccioli e schienali, posta davanti alla prima delle due pedane. Entrambi i piedi del partecipante erano appoggiati in modo confortevole sulla pedana di forza. Al segnale di via dell'operatore, il partecipante doveva alzarsi e camminare (senza soluzione di continuità) fino alla fine del camminamento, compiendo il primo passo sulla seconda pedana. Per evitare possibili differenze nel movimento di alzata dalla sedia causate dall'uso delle mani, è stato chiesto ai pazienti di appoggiarle ai fianchi. Tutte le prove sono state realizzate alla velocità scelta dal paziente.

Durante la prova di GI e di STW, i pazienti dovevano iniziare il primo passo con il piede sinistro a causa del posizionamento della seconda pedana spostato leggermente verso sinistra.

Tutti e tre i compiti sono stati eseguiti in condizioni di singolo e doppio compito. Nella condizione di doppio compito si richiedeva ai partecipanti di enumerare al contrario i giorni della settimana durante l'esecuzione del compito motorio. È stato scelto un compito verbale e non motorio per evitare interferenze dirette con il compito motorio.

I tre compiti (Walk, GI, STW) e le due condizioni (singolo e doppio compito) sono state

assegnate ai partecipanti in modo casuale. Prima dell'inizio dell'acquisizione dei dati, a tutti i partecipanti è stato chiesto di fare alcune prove per acquisire familiarità con i compiti.

Analisi dei dati

Sono stati identificati degli indici specifici per caratterizzare il controllo posturale in ogni fase del movimento all'interno dei tre compiti motori. In ogni fase dei tre compiti è stata calcolata la posizione del Centro di Massa (COM)⁹, del Centro di Pressione (COP)¹⁰ e i dati spazio temporali relativi al passo. Nel compito di W sono stati ricavati i valori durante la fase di appoggio monopodalico sia sull'arto di destra che di sinistra. Queste fasi erano delimitate da due istanti: l'attacco del tallone a terra (inizio della fase di carico) e il sollevamento della punta del piede controlaterale (fase intermedia di carico). Nel compito di GI è stata analizzata l'escursione del COP prima dell'inizio del passo, le fasi di sbilanciamento (*imbalance phase*), di scarico (*unloading phase*) e durante la fase del passo (*stepping phase*) (Carpinella et al., 2007). Sono stati quindi codificati 5 eventi denominati con le lettere A, B, C, D, E. (Figura 1)

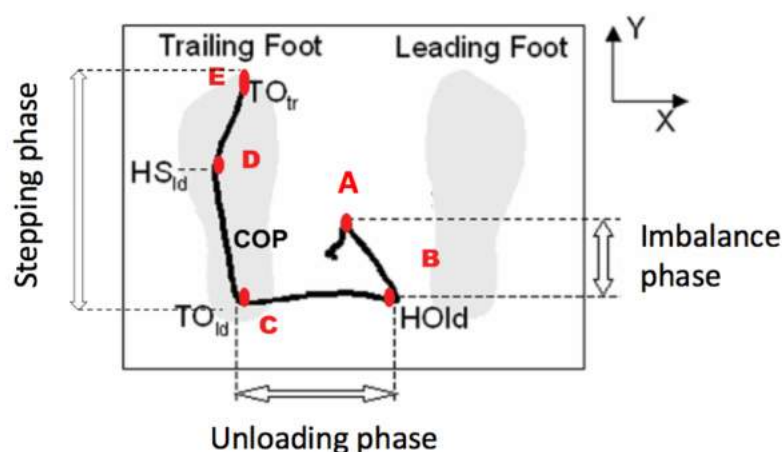


Figura 1 Spostamento del COP durante l'inizio del primo passo con l'arto destro. Abbreviazioni: leading foot, arto guida che avanza per primo; trailing foot, arto a seguire; TO_{tr} (Toe off), sollevamento della punta del piede dell'arto a seguire; TO_{ld} (Toe off) sollevamento della punta del piede dell'arto guida; HS_{ld} (heel strike) attacco del tallone al suolo dell'arto guida; HO_{ld} (Heel off) sollevamento del tallone dell'arto guida. (Modificata da Carpinella et al., 2007)

Durante la fase di *imbalance*, quando il COP si sposta verso l'arto che inizierà il passo, sono stati calcolati i parametri relativi all'istante del massimo spostamento in avanti del COP

⁹ Il Centro di Massa corporea o baricentro è il punto geometrico corrispondente al valor medio della distribuzione della massa del sistema nello spazio. Non è un punto anatomico fisso e la sua posizione varia al variare di come sono distribuite le masse associate a ciascun segmento corporeo.

¹⁰ Il Centro di Pressione è il centroide delle pressioni applicate sotto la base di appoggio. È la posizione del punto di applicazione della risultante delle forze scambiate tra la base di appoggio ed il mondo esterno e nel caso di un corpo fermo rispetto ad un sistema di riferimento inerziale il centro di gravità coincide con centro di pressione.

(inizio dell'APA, evento A) e all'istante dello stacco del tallone dell'arto (*heel off*) che per primo avanzerà (evento B) con uno spostamento posteriore del COP. Durante la fase di *unloading*, quando il COP si sposta verso il piede in carico, è stato misurato l'istante in cui il piede che avanza si stacca completamente (*toe off*) (evento C), determinando lo scarico completo del peso sull'arto controlaterale. Per la fase del passo sono stati identificati l'evento D, momento in cui si verifica il contatto al suolo del tallone del primo piede che realizza il primo passo e il successivo stacco del piede controlaterale (evento E) per identificare l'inizio del secondo passo.

Nel compito di alzarsi dalla sedia per camminare, secondo quanto proposto da Buckley (2008) sono state identificate 4 fasi: T1- flessione (*Flexion*), T2- estensione (*Extension*), T3- scarico (*Unloading*), T4- carico (*Stance*), all'interno delle quali sono stati identificati precisi eventi per il calcolo dei valori di COM e di COP. Nella prima fase è stato calcolato il valore del COP all'inizio e al momento dello stacco del bacino dalla sedia (*seat off*), mentre nella seconda, il picco di velocità verticale del COM. Nelle due fasi rimanenti è stata calcolata la posizione del COM e COP all'istante dello stacco del tallone (*heel off*) e del successivo sollevamento della punta del piede del primo arto in avanzamento (*toe off leading foot*), per indicare l'inizio del primo passo e all'istante di sollevamento della punta del secondo arto (*toe off trailing foot*), per indicare l'inizio del secondo passo.

Analisi statistica

Per indagare eventuali differenze posturali in ogni compito, tra i tre gruppi di partecipanti, sono stati utilizzati i dati tridimensionali (x, y, z) delle posizioni del COM e del COP. Per prima cosa, l'analisi statistica ha inteso quantificare possibili differenze nella pianificazione del controllo posturale tra i tre gruppi e secondariamente descriverne con precisione la loro natura all'interno di ogni gruppo. Le potenziali differenze nel controllo dell'equilibrio tra i 3 gruppi sono state verificate con la *Linear Discriminant Analysis* (LDA), un algoritmo utilizzato, al fine di identificare dei criteri multidimensionali di classificazione delle unità sperimentali che meglio colgono le differenze tra i gruppi considerati. Nel caso specifico, la LDA è stata utilizzata per vedere se e quale dei tre compiti discriminasse meglio tra i tre gruppi, in base agli indici cinematici e cinetici raccolti, identificando i migliori criteri di classificazione e valutandone la loro prestazione (Lee, Roan, Smith & Lockhart, 2009) come input per l'algoritmo di classificazione sono stati utilizzati gli indici cinetici e cinematici rilevati nei tre compiti efficaci nella discriminazione di coppie di gruppi ($p < 0.05$ in t-test ripetuti). Per evitare

problemi di multicollinearità si sono estratte le prime 3 (o 4) Componenti Principali che spiegavano il 75% (84%) della varianza totale degli indici precedentemente selezionati. La LDA è stata quindi implementata dividendo i partecipanti dei tre gruppi in due sottogruppi: uno di *training* (75% del totale) per allenare l'algoritmo, facendogli apprendere il criterio multidimensionale di classificazione tra i gruppi, e uno di *testing* (il 25% dei partecipanti) per valutare la capacità classificatoria dei criteri precedentemente stabiliti dall'algoritmo. In particolare l'accuratezza classificatoria dell'algoritmo nei tre compiti motori è stata valutata generando tutte le possibili combinazioni dei sottogruppi *training/testing* a partire dai dati originali e calcolando l'accuratezza media.

L'analisi descrittiva delle differenze tra i gruppi nei tre compiti motori si è basata sulle tracce tridimensionali degli indici posturali di COM e COP riassumibili dalla misura scalare Varianza Generalizzata (GV), direttamente proporzionale all'estensione dell'ellisse di previsione con un livello di confidenza del 95% che racchiude i dati (es. vedi figura 3 A e tabella 2). L'analisi inferenziale sulla varianza generalizzata tra i tre gruppi, all'interno di ogni compito è stata condotta utilizzando il test Chi-quadrato del rapporto di verosimiglianza (Anderson, 2003).

2.3 Risultati

Nella tabella 1 sono presentati i dati demografici e clinici dei tre gruppi di partecipanti allo studio.

	PD + FoG	PD - FoG	Controlli	<i>p-value</i>
Numerosità	12 (8M, 4F)	12 (7M, 5F)	12 (6F, 6M)	
Età	70.3 ± 8.9	68 ± 12	67.4 ± 8.7	n.s
Durata di malattia (a)	9.3 ± 5.3	6 ± 4	–	n.s
MMSE	27.8 ± 2.1	29 ± 2	–	n.s
H&Y	1.7 ± 0.5	1.5 ± 0.4	–	n.s
UPDRS III	13 ± 4.9	12 ± 7	–	n.s
BBS	52.3 ± 3.9	53.1 ± 3.3	–	n.s
MPAS	57.5 ± 6.2	60 ± 4.3	–	n.s
BMI	25 ± 3.2	23.7 ± 3	24.9 ± 3.9	n.s

Tabella 1 Dati demografici e clinici dei soggetti dei tre gruppi. Valori di Media e deviazione standard. Tutti i gruppi erano omogenei al t-test. Abbreviazioni: PD, pazienti con MdP; MMSE, Mini Mental State Examination; H&Y, Scala di Hoehn and Yahr; UPDRS, Unified Parkinson Disease Rating Scale (parte III); BBS, Berg Balance Scale; MPAS Modified Parkinson's Activity Scale; BMI, Indice di Massa Corporea; ns, non significativo.

I due gruppi di pazienti con MdP con e senza FoG e i partecipanti di controllo sono risultati omogenei per tutti i parametri considerati (Tabella1).

La figura 2 mostra i valori medi di discriminazione tra i tre gruppi prodotti dall'algoritmo della

LDA. Sono presentati i risultati di due analisi con l’LDA, la prima basata su un addestramento con le prime tre componenti principali e la seconda basata su un addestramento con le prime quattro componenti principali. Entrambi gli algoritmi (con 3 o 4 componenti principali) mostrano che il compito STW produce delle soluzioni di discriminazione tra coppie di gruppi (pazienti con e senza FoG e partecipanti sani) con i valori maggiori.

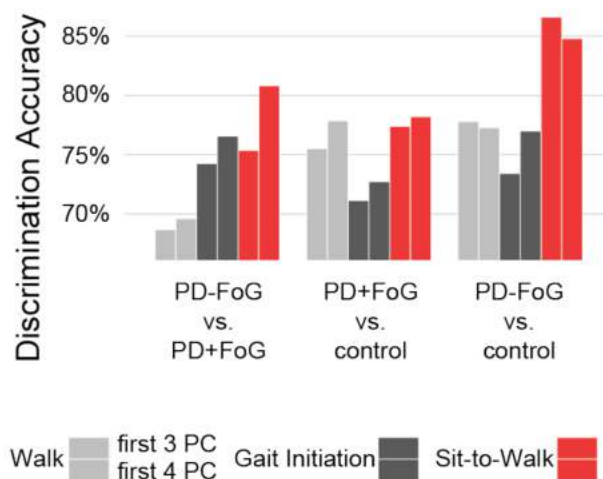


Figura 2 Valori medi di percentuale di accuratezza di discriminazione tra i gruppi prodotte dall’algoritmo della LDA, allenato con i tre compiti proposti (W, GI, STW). Due algoritmi LDA, allenati con le prime 3 Componenti principali e con le prime 4 componenti principali. Il compito di STW produce la percentuale maggiore di discriminazione tra gruppi.

	COM				COP				COM & COP	
	Major axe extension (m)				Major axe extension (m)					
	PD+ FoG	PD- FoG	Controlli	Log LRT(χ^2)	PD+ FoG	PD- FoG	Controlli	Log LRT(χ^2)	Log LRT(χ^2)	
Walk	1.263	1.323		3.91	0.152	0.132		4.24	4.6	
	1.263		1.348	15.83*	0.152		0.139	2.14	3.5	
		1.323	1.348	12.40		0.132	0.139	1.88	2.44	
Walk + CT	1.237	1.309		8.48	0.175	0.131		7.10	7.82	
	1.237		1.352	9.70	0.175		0.168	1.75	2.69	
		1.309	1.352	6.69		0.131	0.168	8.12	9.42	
GI	0.398	0.487		4.71	0.127	0.128		11.44	6.42	
	0.398		0.469	19.92***	0.127		0.148	26.31***	13.30 *	
		0.487	0.469	9.05*		0.128	0.148	8.58	5.8	
GI + CT	0.378	0.491		10.79*	0.118	0.144		16.53*	9.61	
	0.378		0.460	16.00**	0.118		0.147	32.85***	14.97 *	
		0.491	0.460	4.17		0.144	0.147	5.52	3.38	
STW	0.690	0.757		6.60	0.130	0.106		19.51**	15.97 *	
	0.690		0.732	58.98***	0.130		0.120	41.46***	63.67 ***	
		0.757	0.732	40.47***		0.106	0.120	27.57***	45.53 ***	
STW+ CT	0.656	0.770		4.14	0.124	0.102		24.46***	18.49 **	
	0.656		0.703	43.93***	0.124		0.108	38.14***	63.73 ***	
		0.770	0.703	41.75***		0.102	0.108	27.51***	48.21 ***	

Tabella 2 Valori di estensione (m) dell’asse maggiore dell’ellissoide di contorno e indice statistico Chi-Quadrato del Logaritmo del rapporto di verosimiglianza (log-Likelihood Ratio Test, log LRT) nei confronti inter-gruppi nei tre compiti. I dati sono compresi nell’intervallo di confidenza al 95%. Abbreviazioni: CT, Cognitive Task (*p<0.05**p<0.01***p<0.001)

Nella tabella 2 sono presentati i valori dell'estensione del semiasse maggiore (direttamente proporzionale alla varianza generalizzata su cui si fonda il test Chi-Quadrato), per tutti i compiti nelle due condizioni (compito singolo e con carico cognitivo), per tutti i dati COM e COP assieme e separatamente, nei tre gruppi.

Nel compito di Walk, sia in condizioni di singolo che di doppio compito il confronto tra pazienti con MdP, con e senza freezing e partecipanti sani, ha evidenziato l'assenza di differenze di gruppo nei valori di COP e COM. L'unico dato che mostra una differenza significativa è la riduzione dello spostamento del COM ($\text{Log_LRT}(\chi^2) = 15.83$; $p=0.01474$) dei pazienti con FoG rispetto ai partecipanti sani di controllo.

Sono invece risultate significative le differenze tra pazienti con e senza FoG nella prova di GI con compito cognitivo sia nei valori di COM ($\text{Log_LRT}(\chi^2) = 10.79$; $p=0.01294$) che di COP ($\text{Log_LRT}(\chi^2) = 16.53$; $p=0.01117$). Sempre nello stesso compito si evidenziano anche differenze significative del comportamento del COM ($\text{Log_LRT}(\chi^2) = 16.00$; $p= 0.00114$) e del COP ($\text{Log_LRT}(\chi^2) = 32.85$; $p=<0.0001$) dei pazienti con MdP e FoG rispetto ai partecipanti sani. Nel compito di GI senza doppio compito risultano significative solo le differenze tra i pazienti con FoG e i partecipanti sani, sia per i valori di COM ($\text{Log_LRT}(\chi^2) = 19.92$; $p=0.00018$) che di COP ($\text{Log_LRT}(\chi^2) = 26.3$; $p=0.00019$) e solo per i valori di COM ($\text{Log_LRT}(\chi^2) = 9.5$; $p=0.02869$) nel confronto tra pazienti con MdP e partecipanti sani.

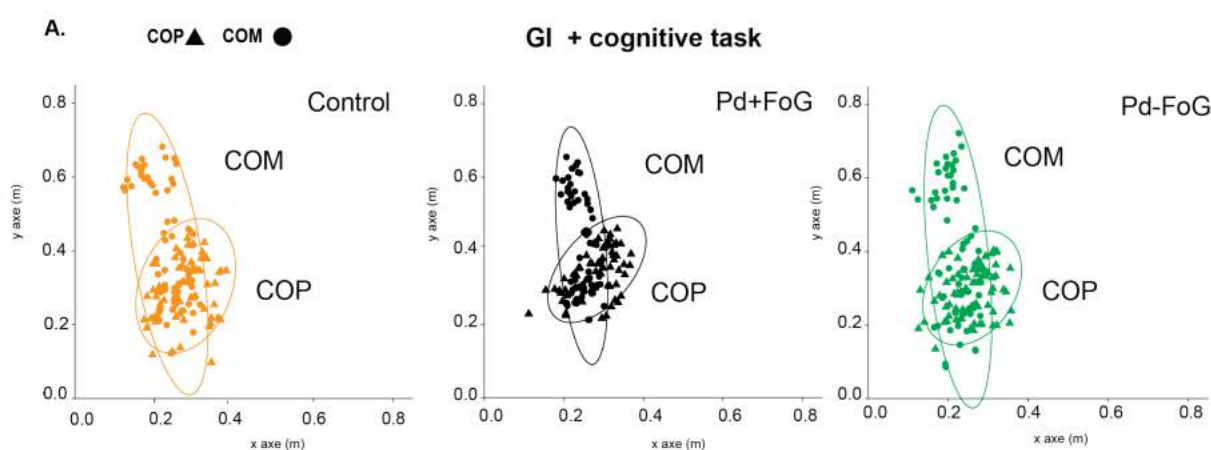


Figura 3A Pattern di distribuzione spaziale dei valori di COM e COP nel compito GI **con compito cognitivo**. Le ellissi rappresentano i valori di COP e COM nell'intervallo di confidenza al 95%.

La figura 3A mostra la distribuzione spaziale dei valori di COM e COP nella prova di GI con compito cognitivo con comportamenti differenti tra pazienti con e senza FoG e i parteci-

panti sani. È infatti evidente una dispersione più ridotta sia del COP rispetto al COM, nei pazienti con FoG rispetto a quella degli altri gruppi. La discriminabilità tra i gruppi è più evidente se viene analizzato il COP.

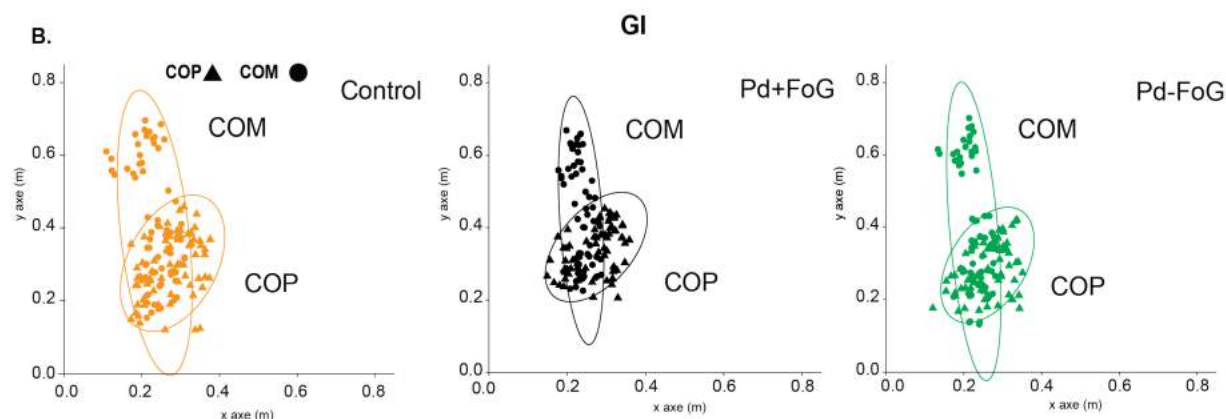


Figura 3B Pattern di distribuzione spaziale dei valori di COM e COP nel compito GI. Le ellissi rappresentano i valori di COP e COM individuando una superficie di confidenza al 95%,

Nella prova di GI senza compito cognitivo sono invece emerse differenze di dispersione solo tra pazienti con e senza FoG e i partecipanti sani (Figura 3B).

Sempre nella tabella 2 si evidenzia come le differenze tra i pazienti con e senza freezing siano risultate significative in modo ancor più rilevante nel compito di STW. I dati evidenziano infatti valori significativamente diversi per il COP, tra i due gruppi di pazienti, in entrambi i compiti di STW, con compito cognitivo ($\text{Log_LRT}(\chi^2) = 24.46$; $p=0.00043$) e senza compito cognitivo ($\text{Log_LRT}(\chi^2) = 19.51$; $p= 0.00339$).

Nel confronto tra i pazienti con FoG e i partecipanti sani, sono risultati significativamente differenti i valori di COM ($\text{Log_LRT}(\chi^2) = 58.98$; $p=0$) e COP ($\text{Log_LRT}(\chi^2) = 41.46$; $p=0$) nel solo compito motorio di STW, ma anche quando al compito di STW è stato aggiunto il carico cognitivo (COM $\text{Log_LRT}(\chi^2) = 43.93$; $p=0$) (COP $\text{Log_LRT}(\chi^2) = 38.14$; $p=0$).

Le differenze dei valori di COM e COP sono risultate significative anche nel confronto tra i pazienti con MdP senza FoG e i partecipanti sani nel solo compito motorio COM ($\text{Log_LRT}(\chi^2) = 40.47$; $p=0$) e COP ($\text{Log_LRT}(\chi^2) = 27.57$; $p= 0.00011$) e nel doppio compito COM ($\text{Log_LRT}(\chi^2)= 41.75$; $p=0$) e COP ($\text{Log_LRT}(\chi^2)=27.51$; $p=0.00012$).

Sit to walk + Sit to walk + CT

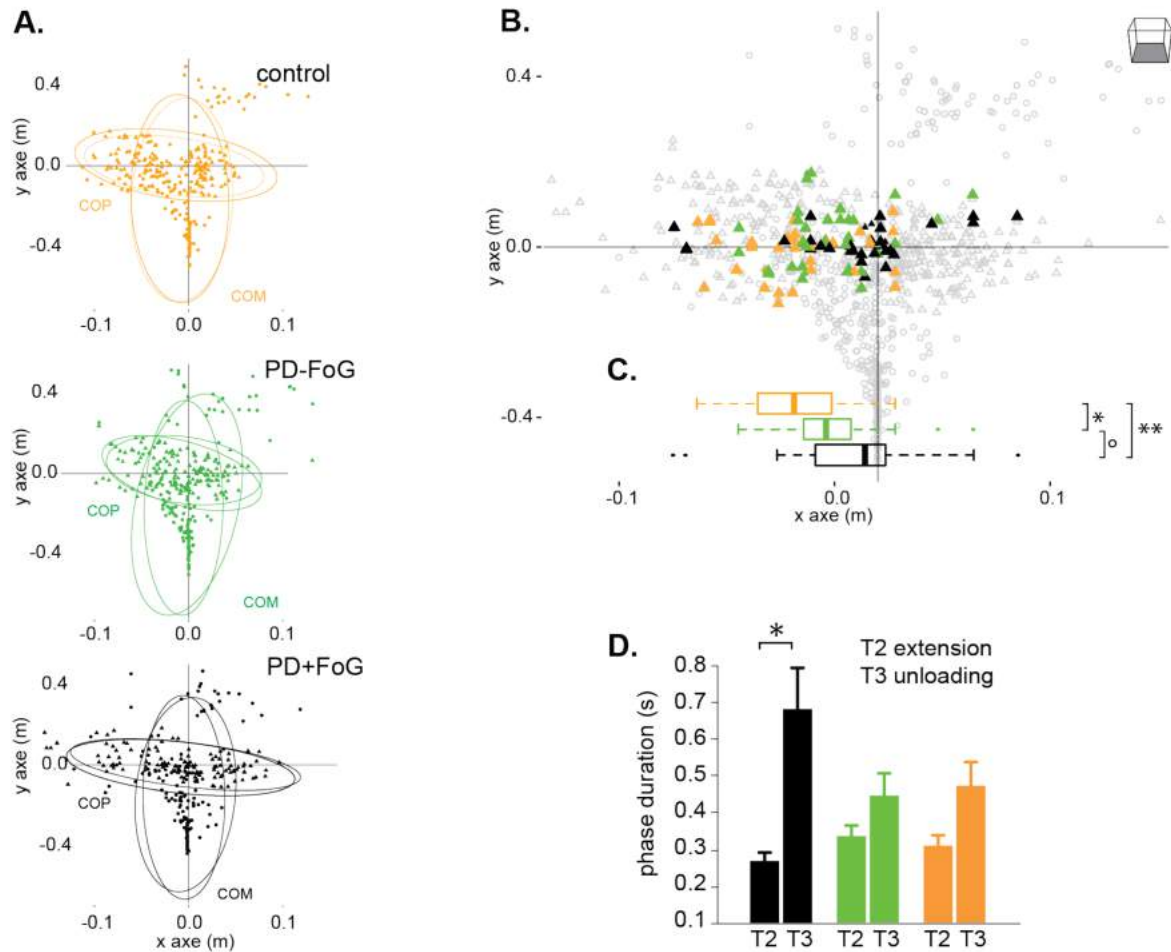


Figura 4 Differenti distribuzioni sui due piani x e y delle posizioni di COP e COM nel compito di STW con e senza carico cognitivo nei tre gruppi. L'estensione della variabilità spaziale è rappresentata dalle ellissi che individuano una superficie di confidenza al 95% (A). Differenza nella distribuzione del COP tra i tre gruppi nella transizione dalla fase T2 *extension* alla fase T3 *unloading* misurata all'istante dell'heel-off leading foot (B). Box-plot relativo alla distribuzione dei valori di COP nei tre gruppi nello stesso evento (Wilcoxon-Mann-Whitney Z: ** p = 0.005; * = 0.03; ° = 0.077) (C) Confronto tra il picco di velocità verticale nella fase di estensione T2 *extension* e nella fase di scarico T3 *unloading* durante il compito STW nei tre gruppi di partecipanti. (Friedman χ_1^2 : * = 0.02) (D).

Nella figura 4A sono evidenziati i pattern di distribuzione spaziale del COM e COP per il compito di STW, sia nella condizione di singolo che di doppio compito. In particolare la discriminabilità tra i gruppi sembra essere maggiore se analizzato il COP piuttosto che il COM come rappresentato in figura 4A (ellissi orizzontali) in cui si evidenzia qualitativamente come le dispersioni differiscano nei tre gruppi considerati.

Le componenti del COP nel compito STW nei tre gruppi sono differenti nella transizione dalla fase T2 di *extension* alla T3 di *unloading* che segna l'inizio del cammino (figura 4C) misurata all'istante dell'alzata del tallone dell'arto che per primo avanzerà (*heel off leading foot*). Le differenze sono significative (Kruskal-Wallis $\chi_2^2 = 10.260$; p = 0.006) e mostrano un

comportamento dei pazienti con Mdp e FoG che, rispetto ai pazienti con Mdp senza FoG e i partecipanti sani, mantiene il COP più centrale e non correttamente spostato verso l'arto che avanzerà. Inoltre è stato evidenziato che il tempo necessario per passare dalla fase di “*extension*” T2 e quindi dell'alzarsi in piedi a quella di *unloading* T3 e quindi dell'inizio del cammino, è significativamente diverso nei pazienti con FoG rispetto a quanto avviene negli altri gruppi di pazienti senza FoG e nei partecipanti sani (Friedman $\chi^2_1 = 5.261$; $p = 0.02$) (Figura 4D)

Non sono emerse sostanziali differenze significative nei parametri spazio temporali del passo considerati (lunghezza, velocità e ampiezza) tra i due gruppi di pazienti con e senza FoG (Tabella 3). Il dato più evidente è una riduzione di lunghezza del passo presente sia nel compito di inizio del cammino che in quello di alzarsi dalla sedia per camminare in situazione di doppio compito. Significative le differenze nell'ampiezza del passo tra i partecipanti sani e i pazienti con e senza FoG nel compito di alzata dalla sedia e all'inizio del cammino con carico cognitivo.

	Lunghezza del passo				Velocità del passo				Larghezza del passo			
	PD+FoG	PD-FoG	Control	p	PD+ FoG	PD-FoG	Control	p	PD+ FoG	PD-FoG	Control	p
Walk	0.548		0.591	0.072	1.027		1.023	ns	0.059		0.089	ns
		0.588	0.591	ns	ns	1.060	1.023	ns		0.059	0.089	ns
Walk + CT	0.548	0.588		0.081	1.027	1.060		ns				ns
	0.560		0.592	ns	0.852		0.928	ns	0.101		0.090	ns
GI		0.576	0.592	ns		0.908	0.928	ns		0.067	0.090	ns
	0.560	0.576		ns	0.852	0.908		ns	0.101	0.067		ns
GI + CT	0.414		0.462	ns	0.205		0.185	ns	0.136		0.171	0.073
		0.522	0.462	ns		0.226	0.185	0.076		0.135	0.171	0.081
STW	0.408	0.522		0,035	0.205	0.226		ns	0.136	0.135		ns
	0.402		0.474	0.096	0.149		0.180	ns	0.156		0.202	0.059
STW + CT		0.463	0.474	ns		0.246	0.180	ns		0.134	0.202	0.017
	0.402	0.463		ns	0.149	0.246		0.058	0.156	0.134		ns
STW + CT	0.508		0.524	ns	0.443		0.473	ns	0.155		0.182	0.050
		0.540	0.524	ns		0.471	0.473	ns		0.148	0.182	0.030
STW + CT	0.508	0.540		ns	0.443	0.471		ns	0.155	0.148		ns
	0.469		0.515	0.060	0.411		0.465	ns	0.160		0.189	0.055
STW + CT		0.515	0.515	ns		0.436	0.465	ns		0.160	0.189	0.046
	0.469	0.515		0.046	0.411	0.436		ns	0.160	0.160		ns

Tabella 3 Valori medi di lunghezza (m) velocità (m/s) e ampiezza (m) del passo nei tre compiti nei tre gruppi di soggetti, nella condizione di singolo e doppio compito. Abbreviazioni CC, Compito cognitivo.

2.4 Discussione

I risultati dello studio mostrano che il STW è il compito motorio che permette una distinzione tra tutti e tre i gruppi di partecipanti considerati e cioè non solo tra i pazienti con MdP, con e senza FoG e i partecipanti sani, ma anche tra i due gruppi di pazienti. Il risultato principale emerso dallo studio sono le differenze di gruppo emerse nella distribuzione spaziale delle traiettorie COM e in modo ancor più significativo, del COP, in un compito che richiede un importante livello di controllo posturale dinamico. Queste differenze sono state interpretate come differenti strategie messe in atto dai pazienti e dai partecipanti sani per garantire una stabilità ottimale.

Nel compito di STW il confronto della forma e della distribuzione spaziale delle traiettorie del COP e COM sul piano trasversale (Figura 4A) mostrano che nei pazienti senza FoG la distribuzione del COM e COP è racchiusa in una area più piccola rispetto ai partecipanti sani e ai pazienti con FoG. È stato ipotizzato che la riduzione dell'area in cui si distribuiscono le traiettorie sia probabilmente dovuta a una diminuzione della variabilità del movimento e a una diminuzione dei gradi di libertà non presente nei pazienti con MdP e FoG (Pelykh et al., 2015) che mostrano invece un controllo posturale caratterizzato da spostamenti più ampi. Nei pazienti senza FoG la riduzione della dispersione del COP suggerisce che i pazienti potrebbero aver bisogno di migliorare il controllo del centro di massa e del centro di pressione quando iniziano il movimento. Questo è in accordo con studi precedenti che riportano come il paziente con Parkinson renda prioritario il controllo posturale sulla propulsione nei compiti che prevedano transizioni posturali dinamiche (Vallabhajosula, Buckley, Tillman & Hass, 2013). Strategia che in questo compito non sembra presente nel paziente con FoG. Le traiettorie dei pazienti con FoG sono disposte su una superficie maggiore, in senso medio laterale, rispetto a quella dei partecipanti sani e dei pazienti senza FoG, facendo presupporre una maggior instabilità posturale, come dimostrato in studi precedenti con partecipanti anziani sani e con MdP con e senza FoG (Beaulne-Séguin & Nantel, 2016).

Un'analisi qualitativa del movimento di alzata nel compito di STW mostra che la distribuzione delle posizioni del COP (Figura 4A ellissi orizzontali) nei partecipanti sani è spostata verso l'arto che avanzerà e lo stesso pattern è presente nei pazienti senza FoG, anche se l'area di distribuzione delle traiettorie è più piccola. Nei pazienti con FoG si evidenzia invece una distribuzione del COP che non si direziona verso l'arto che avanzerà, ma rimane in una posizione più centrale tra i due arti, ove è evidente la sua maggior dispersione sia nella condizione

di solo compito motorio che con l'aggiunta del carico cognitivo (nella figura considerate assieme). Questo stesso comportamento è ancor più evidente se viene analizzata la traiettoria del COP all'inizio della fase di scarico (T3) misurata all'*heel-off* del piede che avanzerà che precede la fase finale del compito di STW, in cui si realizza il primo passo (Figura 4B). I dati relativi al COP nell'istante del sollevamento del tallone dell'arto in procinto di avanzare confermano la nostra interpretazione (Figura 4C): la posizione del COP nei pazienti con FoG è centrale, mentre questa è correttamente spostata verso l'arto che avanzerà sia nei pazienti senza FoG che, in modo ancor più evidente, nei partecipanti sani del gruppo di controllo. Inoltre sempre nel compito di STW si evidenzia che il COP dei pazienti con FoG si muove più lentamente durante tutta la fase di scarico rispetto alla precedente fase di estensione mostrando probabilmente l'incapacità a unire in modo fluido le diverse componenti del compito, l'alzarsi e l'iniziare a camminare. Queste differenze spaziali e temporali nel controllo del COP potrebbero essere attribuite a una maggior alterazione nel controllo posturale nei pazienti con FoG.

Le peculiari difficoltà di questi pazienti con MdP e FoG nel controllo della direzione del carico potrebbero corroborare quanto già emerso in un precedente lavoro (Vervoort et al., 2013) in cui sono state evidenziate maggiori difficoltà nel garantire, già nel contesto di un compito statico (stazione eretta), una corretta direzione della traiettoria di carico. Studi di Nantel (2011) avevano dimostrato anche un'alta correlazione tra la gravità del FoG e la difficoltà nel trasferimento di carico in direzione medio-laterale durante il cammino da fermo. Le diverse modalità di pianificazione motoria nel STW nei due gruppi di pazienti hanno quindi permesso una miglior discriminazione di un profilo posturale specifico nei pazienti con FoG, non identificabile con le prove di equilibrio richieste in un test clinico, ove i pazienti dei due gruppi erano risultati omogenei. Va detto che un limite dello studio potrebbe essere l'aver utilizzato della scala di valutazione clinica di Berg (Berg et al., 1992) usato frequentemente nella pratica clinica e segnalato dalle *European Physiotherapy Guideline for Parkinson's Disease* (2014), di cui recenti evidenze però (Duncan et al., 2015) segnalano la minor capacità di identificare possibili differenze di controllo posturale tra pazienti con e senza FoG, poiché non considera le competenze di stabilità in compiti dinamici.

Nella prova di GI non sono invece emerse sostanziali differenze tra pazienti con e senza freezing nella distribuzione qualitativa in termini di superficie e direzione di COM e COP in tutte le fasi del compito considerate congiuntamente e separatamente. Questo a supporto di

quanto recentemente dimostrato da Plate (2016) nel cui studio non sono emerse differenze sostanziali di comportamento posturale nell'inizio del cammino in due gruppi di pazienti con e senza FoG e in particolare nella fase di aggiustamento posturale anticipatorio, preparatorio all'esecuzione del primo passo. Nel nostro studio le differenze tra i due gruppi di pazienti emergono solo quando al compito di GI viene aggiunto un carico cognitivo, la cui elaborazione sembra provocare una diversa regolazione dell'equilibrio posturale nei pazienti con FoG, rispetto ai pazienti senza *freezing* e i partecipanti sani. Si evidenzia infatti la diminuzione della dispersione delle traiettorie del COM e del COP e quindi una riduzione del movimento. Questo comportamento potrebbe essere spiegato con la stessa strategia adattativa utilizzata dai pazienti senza *freezing*, precedentemente descritta, nel compito più complesso di STW, utile a garantire un maggior controllo del COP e del COM. Questi risultati corroborano quanto già dimostrato nello studio precedente (Beaulne-Séguin & Nantel, 2016) in cui una maggior restrizione della traiettoria e della velocità del COP nel compito di inizio del cammino dei pazienti con *freezing* rispetto a quelli senza, è stata interpretata come strategia per migliorare la stabilità in una situazione di maggior richiesta di controllo posturale. Nello studio però, a differenza di quanto emerso dai nostri dati, le differenze tra pazienti con e senza FoG si evidenziavano sia nella condizione di maggior carico cognitivo (risposta a informazioni visive incongruenti) che nel solo compito motorio (informazioni congruenti).

Non è facile spiegare i differenti risultati emersi nel nostro lavoro nel compito GI senza carico cognitivo. Una differenza potrebbe essere identificata nella diversa tipologia di compito prevista. Nel nostro studio il movimento veniva iniziato a seguito di un comando verbale sempre uguale (segnale di via dell'operatore), mentre nello studio citato le istruzioni mostrate al partecipante prevedevano due possibilità (segnale di via o stop) in due condizioni, congruenti (via scritto in verde e stop in rosso) o incongruenti (via in rosso e stop in verde). I partecipanti dovevano rispondere solo alle istruzioni scritte in verde (via in verde e stop in verde). Si ipotizza quindi che nello studio di Beaulne-Séguin & Nantel (2016) nella prova con l'istruzione congruente, un carico cognitivo maggiore di quello richiesto dal nostro studio abbia portato a una riduzione dello spostamento e della velocità del COP, maggiore nei pazienti con FoG, rispetto a quelli senza.

Infine si confermano dati di letteratura in merito alla ridotta lunghezza del passo presente nei pazienti con FoG rispetto a quelli senza FoG che nel nostro studio sono evidenti sia nel compito di GI che in quello di STW.

Si ipotizza pertanto che solamente l'uso di un compito motorio dinamico che richieda una più complessa pianificazione posturale, permetta di indagare meglio le eventuali componenti dell'instabilità posturale connesse con il fenomeno del *freezing*. La *Linear Discriminant Analysis* conferma che il compito di STW è quello che discrimina meglio tra i tre gruppi (Figura 2) e questo dato sembra particolarmente importante perché sostiene la nostra interpretazione con l'uso di tutti i dati ottenuti e non con una pre-selezione di alcuni indici.

In base ai risultati ottenuti riteniamo che questa sia una dimostrazione, con dati di laboratorio, della presenza di peculiari difficoltà di controllo posturale nelle complesse fasi di transizione dinamica di un compito motorio (STW) nei pazienti con FoG, riconducibili a risultati analoghi ottenuti con un test clinico (MiniBESTest) come recentemente proposto nello studio di Vervoort (2016). Aumentare la complessità delle sequenze degli atti motori ha permesso di identificare differenze nella pianificazione del controllo posturale e quindi nella capacità di passare da un compito motorio a quello successivo, risultate maggiormente alterate nei pazienti con MdP e FoG. Del resto sono ormai note le difficoltà nelle funzioni esecutive di questi pazienti, anche nelle capacità di pianificazione e di *switching* tra un atto motorio e l'altro (Peterson et al., 2016). Infine è interessante notare che un gradiente progressivo di crescente complessità nel solo compito motorio di STW ha permesso una significativa differenziazione tra i pazienti con e senza FoG e che l'aggiunta di un compito cognitivo non ha aggiunto ulteriori informazioni per un probabile effetto soffitto.

Da un punto di vista clinico il STW è un gesto frequente nella vita quotidiana. Fornire ai pazienti, in un contesto riabilitativo, specifiche strategie di alzata dalla sedia per camminare potrebbe essere un utile strumento per superare un comportamento del COP e del COM alterato, evitando situazioni che potrebbero essere prodromiche all'episodio di *freezing*, facilmente presente in questa azione motoria. Questo studio suggerisce la necessità di spostare COM e COP lateralmente verso l'arto che avanzerà e successivamente verso quello in carico già alla fine della fase di alzata dalla sedia per garantire le situazioni ottimali per fare il primo passo, controllando così gli episodi di FoG

3. STUDIO RANDOMIZZATO CONTROLLATO PER LA VALUTAZIONE DI UN PROTOCOLLO RIABILITATIVO BASATO SULL’ACTION OBSERVATION PER IL TRATTAMENTO DEI DISTURBI DEL CAMMINO IN PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON E FREEZING

3.1 Introduzione

La Malattia di Parkinson (MdP) è una complessa patologia neurodegenerativa che si manifesta clinicamente con una combinazione di sintomi motori e non motori responsabili di una grave limitazione dell’autonomia personale di questi pazienti, anche perché solo parzialmente controllati dal trattamento farmacologico.

Il FoG è un sintomo paradigmatico di questo complesso quadro clinico, tipicamente definito per le sue caratteristiche motorie, ma attualmente spiegato anche nelle sue componenti cognitive. Le risposte contrastanti del FoG alla terapia dopaminergica ed alcune evidenze, che chiamano addirittura in causa la terapia dopaminergica nella genesi del fenomeno, hanno pertanto reso necessario il ricorso ad approcci terapeutici anche non farmacologici per ridurre o modificarne la comparsa e garantire così strategie di cammino efficace; questi rientrano nel più ampio capitolo della riabilitazione nella MdP.

Numerose evidenze ormai sottolineano l’importante ruolo “compensatorio” delle funzioni cognitive nel garantire l’esecuzione del movimento e il suo ri-apprendimento nel paziente con MdP e con MdP e *freezing*. L’utilizzo delle vie neurali dell’azione motoria finalizzata, supervisionata o “*goal-directed*”, maggiormente preservate, permette infatti di bypassare i circuiti fronto-striatali del movimento automatico o “*habitual*”, in cui è coinvolto lo striato sensorimotorio, più compromessi dalla riduzione di dopamina. Wu e Hallet (2013) hanno evidenziato che il cervelletto e le aree associative premotorie e prefrontali con le loro connessioni parietali, sono maggiormente attive nei pazienti con Parkinson rispetto ai sani, a indicare una situazione di compensazione neurale della via striatale alterata, che vede anche il coinvolgimento del circuito rostro dorsale dello striato, ancora relativamente conservato in questi pazienti (Redgrave et al., 2010).

Considerando che non solo le vie automatiche, ma anche quelle volontarie potrebbero essere compromesse e in modo più accentuato proprio nei soggetti con FoG (Vandenbossche et al., 2012), una forma di compensazione cognitiva potrebbe essere difficile o addirittura non

possibile. Sempre Vandenberg e collaboratori ben sottolineano che passare a processi controllati di controllo del movimento (controllo esecutivo) è possibile solo quando questo è compatibile con le riserve cognitive disponibili, per evitare possibili fenomeni di sovraccarico a carico della *working memory*.

Alcuni dati poi dimostrerebbero addirittura effetti negativi prodotti dalla dopamina sulle funzioni cognitive nei pazienti con malattia di Parkinson. Infatti, mentre il farmaco dopaminergico migliora chiaramente molti sintomi motori, allo stesso tempo sembrerebbe ostacolare l'apprendimento di movimenti sequenziali e alcune funzioni cognitive specifiche. (Cools, Barker, Sahakian, & Robbins, 2001; Kwak, Müller, Bohnen, Dayalu, & Seidler, 2012; Duthoo et al., 2013). Questo effetto a prima vista contraddittorio, viene spiegato con l'ipotesi di un'overdose di dopamina nelle zone ancora relativamente poco colpite. Infatti mentre la medicazione dopaminergica riporterebbe livelli adeguati di dopamina nei territori dorsali dello striato (putamen), allo stesso tempo si troverebbe in una situazione di overdose lo striato ventrale, ancora relativamente risparmiato e i territori ad esso connessi della corteccia frontale (Colzato et al., 2012). La relazione tra livelli di dopamina e prestazioni cognitive seguirebbe un andamento a U rovesciata, per cui sia livelli insufficienti che eccessivi di dopamina potrebbero avere un effetto negativo sulle funzioni cognitive (Cools & D'Esposito, 2011).

Da qui la necessità di indirizzare il paziente (in particolare quello con *freezing*) verso percorsi di ri-apprendimento motorio che non richiedano grossi carichi cognitivi.

L'uso di segnali (*cues*) sensoriali esterni è una prassi ormai consolidata nel trattamento riabilitativo della MdP con FoG, poiché permette di trasformare il movimento automatico in un'azione maggiormente controllata, più efficiente per il paziente, che possa sfruttare l'attivazione di vie motorie alternative integre (visuo-cerebello-reticolo-spinali). Tuttavia è stato dimostrato che le strategie che usano i *cues* per garantire un cammino, con un passo di ampiezza e cadenza corretta, determinano non solo un'importante dipendenza dal contesto ambientale, specialmente con il progredire della malattia (Nieuwboer, Rochester, Muncks & Swinnen, 2009b), ma potrebbero anche essere impraticabili nella vita quotidiana. Al contrario un uso intensivo e ripetitivo di *cues* acustici ritmici in un programma di allenamento volto a garantire un cammino ritmico più coordinato e con un passo di maggior lunghezza, sembra aver garantito l'apprendimento di questi nuovi pattern motori, poiché poi riproducibili anche senza l'uso dei *cues* (Plotnik et al., 2014). Alla valutazione clinica, anche a un mese di distanza dalla fine del trattamento, era evidente una riduzione degli episodi di *freezing*, ma i pochi risultati relativi a

miglioramenti nelle situazioni della vita quotidiana, rendono però necessarie ulteriori verifiche. Il “*gold standard*” per il recupero di corrette strategie di movimento utili a ridurre le alterazioni del cammino e gli episodi di *freezing*, è quindi ancora difficile da identificare, anche per le sue peculiari caratteristiche cognitivo-motorie che lo collocano tra i disturbi del cammino di livello corticale superiore.

In questo contesto clinico sono stati proposti recentemente nuovi e promettenti strumenti terapeutici mirati al recupero del gesto motorio (Abbruzzese, Avanzino, Marchese & Pelosin, 2015). Questi approcci, basati sul recupero di una corretta rappresentazione mentale del movimento (*Motor Imagery* MI, *Action Observation* AO) (Poliakoff, 2013), potrebbero rappresentare una diversa modalità per facilitare un processo di ri-apprendimento di strategie motorie corrette e nel contempo evitare fenomeni di dipendenza da cue poiché fondate sull’utilizzo di vie neurali del controllo volontario dell’azione.

Attualmente, tra le due metodiche, l’Action Observation Therapy (AOT) sembra avere le maggiori evidenze di efficacia nel costruire la traccia di memoria motoria nel processo di apprendimento di nuove azioni (Gatti, 2013), essendo utilizzata ormai da alcuni anni per facilitare il recupero motorio anche in altre patologie neurologiche (Sgandurra et al., 2011). Del resto l’idea di un apprendimento attraverso l’osservazione trova i suoi fondamenti già nella teoria dell’apprendimento sociale e del *modeling* proposto da Bandura già nel 1977. La successiva scoperta del sistema mirror, presente nelle aree frontali, premotorie e parietali, ha permesso di dare nuovo sostegno all’idea di un apprendimento imitativo postulando (Rizzolatti, Fogassi & Gallese, 2001) che durante l’osservazione di un movimento, le rappresentazioni motorie dell’azione osservata si riattivano nel nostro sistema motorio con una sorta di “risonanza” che faciliterà sia il riconoscimento, che la successiva esecuzione della stessa azione vista, per un effetto di *priming* visuo-motorio (Gillmeister, Catmur, Liepelt, Brass & Heyes, 2008). Basandosi sulle proprietà del sistema mirror, l’AOT prevede l’osservazione delle azioni/gesti motori e la successiva esecuzione degli stessi, al fine di migliorare la prestazione motoria. Si tratta di processi di imitazione di carattere immediato e non riflessivi, che a loro volta attiverebbero processi di apprendimento motorio (formazione di nuove memorie motorie) grazie a fenomeni di riconoscimento e di comprensione degli schemi motori e di valutazione degli effetti delle azioni osservate (Byrne, 2003; Stefan et al., 2005; Iacoboni & Mazziotta, 2007). L’AO condivide con la MI, la simulazione dell’azione motoria, la “replica” interna del movimento che l’osservatore fa rispettivamente mentre osserva e immagina, utile ad aumentare

le tracce neurali dell'azione motoria stessa e il suo apprendimento. A differenza della MI però l'AO viene evocata per mezzo di uno stimolo visivo esterno che nei pazienti con MdP potrebbe facilitare maggiormente la sua elaborazione e memorizzazione. Inoltre, il sistema mirror, fortemente attivato nella AO, fornirebbe una maggior quantità di informazioni preparatorie, rispetto alla MI, per la successiva esecuzione del movimento, riducendo così il carico cognitivo di elaborazione dell'azione (Gonzales-Rosa et al., 2015). Infine l'attività del sistema mirror può essere efficacemente modulata e potenziata dall'intenzione a imitare, con l'introduzione di strategie di apprendimento più esplicite (Zentgraf, Munzert, Bischoff & Newman-Norlund, 2011). Ad oggi, l'efficacia della AOT per il recupero di nuove strategie di cammino e riduzione del FoG nei pazienti con MdP non dà ancora risultati conclusivi (Caligiore, Mustile, Spalletta & Baldassarre, 2017). La sua efficacia è sicuramente testimoniata dal lavoro di Pelosin (2010), i cui risultati positivi riguardano la sola riduzione del sintomo FoG, pur a un 1 mese dalla fine del trattamento e da Agosta (2017) che utilizzando gli stessi stimoli del lavoro di Pelosin ha evidenziato un miglioramento dei parametri legati al cammino alla fine del trattamento, ma non ha replicato gli effetti sul FoG a un mese. Va sottolineato comunque che mentre nello studio di Pelosin i pazienti dei due gruppi prima della somministrazione del protocollo sperimentale e di quello di controllo, venivano sottoposti ad un intervento riabilitativo di tipo "tradizionale" che potrebbe rendere forse difficile isolare completamente gli effetti della AOT. Invece, nel lavoro di Agosta i pazienti erano sottoposti al solo trattamento di AOT. I risultati ottenuti, sicuramente interessanti, lasciano quindi aperti ancora molti quesiti.

Innanzitutto l'efficacia di questa modalità di apprendimento (con trattamento AOT) potrebbe venir ridotta da problemi di natura percettiva (ad esempio di tipo visuo-spaziale) che sembrano influenzare in modo particolare il comportamento motorio di questi pazienti e forse essere alla genesi dello stesso fenomeno FoG, come ipotizzato dal "*Perceptual Model*" (Heremans et al., 2013). Un possibile sovraccarico cognitivo quindi potrebbe ridurre di molto l'efficacia dello strumento. Va inoltre segnalata anche la possibilità di un ridotto effetto di *priming* visuo-motorio sull'esecuzione del movimento osservato quando i pazienti con Malattia di Parkinson osservano il movimento di soggetti/modelli sani. È stato infatti dimostrato che il paziente con Parkinson quando guarda un suo simile compiere un movimento di *reaching* lo imita con un movimento più veloce e di minor durata, rispetto a quando osserva lo stesso movimento fatto da una persona senza MdP (Castiello, Ansuini, Bulgheroni, Scaravilli & Nicoletti, 2009). Un aspetto che potrebbe ulteriormente interferire sull'efficacia dello strumento terapeutico.

Ricorrere all'utilizzo di stimoli di natura multisensoriale potrebbe essere un mezzo efficace per facilitare il processo percettivo (Shams & Seitz, 2008) messo in atto durante l'AOT al fine di facilitare il recupero del gesto motorio. Ben noti sono i benefici effetti della stimolazione multisensoriale, cruciale per estrarre informazioni che non potrebbero essere individuate con una stimolazione uni-sensoriale. Il possibile effetto dell'*enhancement* multisensoriale è un aumento della probabilità di percepire un segnale e di iniziare una risposta motoria verso quest'ultimo. L'esposizione a stimoli multisensoriali può migliorare le capacità di memorizzazione dello stimolo (Lehmann & Murray, 2005). Infatti la rappresentazione dell'informazione in formati diversi (ad es.: visivo e uditivo), purché tra loro coerenti, può ridurre il carico cognitivo nel processo di apprendimento, con un immagazzinamento più facile in memoria a breve termine (Kriegstein, & Giraud, 2006). Evidenze di efficacia nell'utilizzo degli stimoli multisensoriali audio-visivi sono state proposte in un recente studio con fMRI (Schmitz et al., 2013) in cui si è dimostrato che se ad uno stimolo visivo viene aggiunto uno stimolo sonoro sincrono, ottenuto con un processo di sonificazione (vedi più sotto) (Effenberg, Fehse & Weber, 2011), le capacità percettive dell'osservatore nel giudicare le diverse velocità dell'azione che stava vedendo (un soggetto che stava nuotando) miglioravano significativamente. Inoltre si osservava una significativa maggior attivazione corticale delle aree classiche del sistema *mirror* e dell'area del Solco Temporale Superiore (STS), importante regione di integrazione multisensoriale ad esso intimamente connessa e identificata anche nel suo ruolo di riconoscimento del movimento biologico. La sonificazione è un processo in cui vengono elaborati dati, in questo caso di movimento, trasformandoli in suono con un processo computazionale di trasformazione acustica delle variazioni temporali di alcuni indici cinematici (ad esempio la velocità di un effetto) del movimento che viene osservato (Effenberg, Fehse, Schmitz, Krueger & Mechling, 2016).

In tal modo una caratteristica cruciale del movimento diventa un'ulteriore informazione acustica, a disposizione in tempo reale, per integrare e potenziare il feedback visivo e propriocettivo generato dall'azione osservata. Le informazioni uditive elaborate in modo sincrono al movimento da subito possono essere così integrate dall'osservatore nella sua rappresentazione sensori-motoria (modello interno) dell'azione, generata dall'osservazione, aumentando l'efficacia di un suo apprendimento implicito.

È stato recentemente dimostrato (Young, Rodger & Craig, 2014) che nei pazienti con MdP l'ascolto di una traccia sonora prodotta da una camminata su un terreno ghiaioso (suono

biologico), produceva un importante effetto di *priming* audio-motorio sul cammino che stavano effettuando. Similmente, un gruppo di partecipanti sani era in grado di replicare in tempo reale non solo le variazioni di cadenza, ma anche quelle di lunghezza del passo indicate dallo stimolo sonoro che stavano ascoltando. Questo ha permesso una diminuzione significativa nella variabilità di lunghezza dei passi e un conseguente aumento della regolarità della camminata. Risultati simili, anche se meno efficaci, sono stati ottenuti con la traccia sonificata del movimento, acquisita trasformando in traccia acustica i dati dinamici ottenuti dalla camminata su una pedana di forza ricoperta da ghiaia.

In una prospettiva multisensoriale l'AOT potrebbe quindi beneficiare dell'aggiunta di una componente uditiva (suono prodotto dall'azione). L'informazione uditiva potrebbe integrare l'informazione visiva e facilitare la percezione e il riconoscimento del movimento nei suoi aspetti spaziali e temporali, riducendo l'intervallo temporale tra la codifica sensoriale e la formazione del comando motorio (Bell, Meredith, Van Opstal & Munoz, 2005). Pertanto questo approccio potrebbe proporsi come importante facilitazione per il ri-apprendimento di uno schema motorio corretto, in particolare nei pazienti con MdP e FoG in cui sono proprio tali componenti a essere prioritariamente alterate e in cui si ipotizzano anche modificazioni di tipo visuo-percettivo (Davidsdottir Cronin-Golomb & Lee, 2005). Infine, dato che i pazienti Parkinsoniani evidenziano carenti risorse cognitivo-attentionali, il processo di apprendimento motorio potrebbe ulteriormente beneficiare di un approccio multisensoriale per ridurre ulteriormente il carico cognitivo nell'apprendimento di nuove strategie di movimento.

Nel nostro studio abbiamo voluto quindi fare una valutazione dell'efficacia di due diverse modalità di apprendimento degli stessi gesti motori, attraverso l'uso di strategie attentionali veicolate dai *cues* e all'interno di processi di AO che abbiamo ritenuto utile potenziare con stimoli multisensoriali, per favorire i processi di acquisizione e consolidamento di nuove memorie motorie per un cammino più corretto, con una riduzione dei fenomeni di *freezing*.

3.2 Materiali e Metodi

Lo studio è stato condotto nel periodo aprile 2015/dicembre 2016 e ha permesso l'arruolamento di 22 pazienti, comparabili per età, sesso e gravità della sintomatologia parkinsoniana, afferenti all'Ambulatorio per la Malattia di Parkinson e i Disturbi del Movimento della S.C. Clinica Neurologica (Ospedale di Cattinara) dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Integrata

di Trieste. Tutti i pazienti rispondevano ai seguenti criteri:

Criteri di inclusione

- Malattia di Parkinson probabile secondo i criteri dell'UK Brain Bank (Hughes, Daniel, Kilford & Lees, 1992);
- Stadio di malattia, secondo la scala di Hoehn e Yahr ≤ 3.0 ;
- Presenza di *Freezing* della marcia con punteggio = 1 al quesito 1 del New *Freezing of Gait* Questionnaire (NFoGQ) (Nieuwboer et al., 2009a);
- Beck Depression Scale ≤ 16 (Beck et al., 1996);
- Assenza di comorbidità che controindichino lo svolgimento di attività fisica;
- Terapia dopaminergica stabile da almeno due mesi;

Criteri di esclusione

- Demenza: MMSE ≤ 24 ;
- Pregresso ictus, mielopatie clinicamente evidenti, neuropatie;
- Comorbidità ortopediche che impediscano il cammino autonomo;
- Presenza di DBS;
- Patologie psichiatriche gravi negli ultimi sei mesi;
- aver partecipato a trattamenti riabilitativi nei 2 mesi precedenti;

In accordo con l'analisi di potenza a priori, abbiamo arruolato in ciascun gruppo un campione di 11 pazienti, che sono stati sottoposti a valutazione clinica e inviati all'Ambulatorio di Fisioterapia dove si è proceduto alla valutazione clinica e neuropsicologica preliminare (baseline).

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico Unico Regionale – FVG Prot. N 4456 del 05/02/2015. Tutti i partecipanti hanno dato il loro consenso informato prima di entrare nello studio.

Disegno dello studio

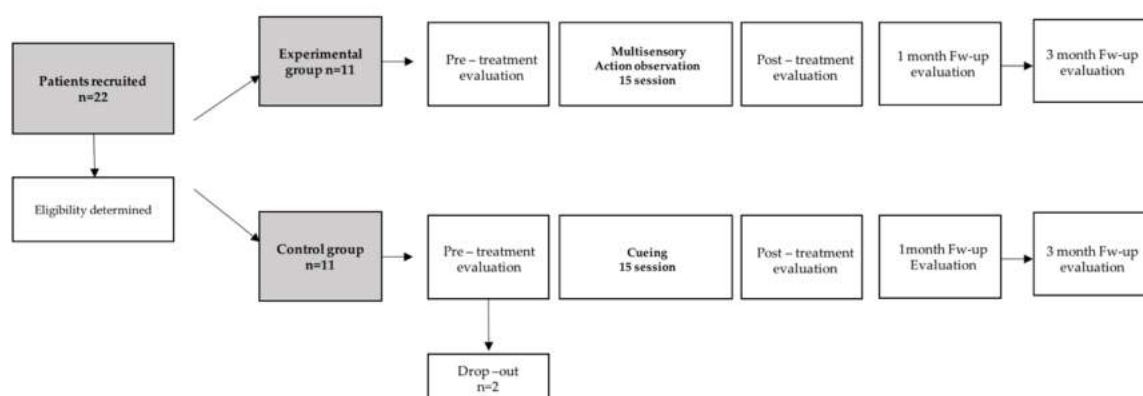


Figura 1 Disegno dello studio

Valutazione medica clinica (in condizione di ON farmacologico)

Funzioni della vita quotidiana: UPRDS II

Funzione motoria: UPDRS III

(Unified Parkinson's Disease Rating Scale) (Goetz et al., 2008)

Valutazione fisioterapica (in condizione di ON farmacologico)

Freezing: NFoGQ (Nieuwboer et al., 2009)

Clinical assessment of *freezing* (Snijders, Haaxma, Hagen, Munneke, & Bloem A, 2012)

Equilibrio: Berg Balance Scale (Berg et al., 1992)

Mobilità: Modified Parkinson's Activity scale (PAS) (Keus et al., 2009)

TUG (Timed up and go) (Podsiadlo & Richardson, 1991)

Qualità di vita: Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) (Peto, Jenkinson & Fitzpatrick 1998)

Tutte le prove sono state videoregistrate per facilitare l'analisi *off-line* dei dati.

Valutazione neuropsicologica

Ai pazienti di entrambi i gruppi è stata somministrata una batteria di test neuropsicologici che escludesse tempi e pattern di realizzazione motoria protratti, al fine di evitare un possibile *bias* confondente determinato dalla possibile rigidità e bradicinesia, comuni a tutti i pazienti

parkinsoniani esaminati. Sono state valutate le principali funzioni cognitive utili all'apprendimento di nuove abilità motorie: funzioni esecutive, capacità attentive e visuo spaziali:

- Montreal Cognitive Assessment (MoCa) (Nasreddine et al., 2005)
- Digit Span - Span di Cifre (Orsini et al., 1987)
- Test Corsi (De Renzi & Nichelli, 1975)
- Test di Stroop (Barbarotto et al., 1998)
- Memoria di Prosa: Raccontino di Babcock (rievocazione differita dopo 20')
- Test Di Attenzione Visiva (Matrici Attentive) (Della Sala, Laiacona, Spinnler & Ubezio, 1992)
- Frontal Assessment Battery (FAB) (Iavarone et al., 2004)
- Trail Making Test parte A e B (Giovagnoli et al., 1996)
- Torre di Londra (versione breve) (Krikorian et al., 1994)
- Matrici colorate di Raven CPM 36.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinica neurologica e fisioterapia alla baseline (T0), a fine trattamento (T1); dopo un mese (T2); e dopo 3 mesi (T3) per verificare l'efficacia di un apprendimento a lungo termine. Le valutazioni neuropsicologiche sono state effettuate solo alla baseline e a fine trattamento per una verifica di un eventuale decadimento cognitivo.

Trattamento riabilitativo

L'obiettivo del training riabilitativo è stato quello di proporre il ri-apprendimento di tre abilità motorie essenziali per un cammino adeguato al compito e al contesto, alterate nel paziente con FoG:

- 1) costruzione dei parametri spaziali (direzione e lunghezza) e temporali (cadenza) del passo
- 2) trasferimento del carico (aggiustamenti posturali anticipatori)
- 3) coordinazione bilaterale tra i due arti.

Abbiamo scelto otto gesti motori che prevedevano l'utilizzo di tutte e tre le abilità. Inoltre i gesti erano caratterizzati da sequenze che richiedevano pianificazioni del movimento via via

più complesse. In particolare:

- Trasferimento del carico in stazione eretta lungo il piano laterale e sul piano sagittale e successiva esecuzione del primo passo. In tal modo si sono voluti riproporre, in maniera controllata, gli aggiustamenti posturali corretti che anticipano l'esecuzione del passo.
- Inizio del cammino con riproduzione di lunghezze diverse del passo. Viene verificata la capacità di utilizzare gli aggiustamenti posturali dell'esercizio precedente per iniziare passi di lunghezza diversa.
- Cambio di direzione durante la marcia. La sequenza di transizione prevede di produrre un trasferimento di peso sull'arto inferiore interno, rispetto alla direzione della rotazione e nello stesso tempo la codifica di un passo di lunghezze diverse nella stessa direzione con l'arto inferiore esterno.
- Superamento dell'ostacolo. Produzione di passi simmetrici e con una stessa lunghezza, nella fase di avvicinamento e in quella di superamento dell'ostacolo, con un coordinamento bilaterale tra i due arti. Si voleva mettere a verifica la capacità di prevedere e quindi pianificare la corretta traiettoria di cammino in avvicinamento ad un ostacolo.
- Attraversamento spazi stretti (porta). Pianificazione della fase di avvicinamento e di attraversamento di uno spazio stretto, senza modifica della traiettoria e della simmetria del passo.
- Cammino con diverse lunghezze e cadenze del passo mantenuti costanti lungo tutta la traiettoria, grazie alla coordinazione bilaterale tra i due arti.
- Alzata dalla sedia per camminare. Programmazione di una sequenza complessa, con più transizioni di stato. Attivazione di più aggiustamenti posturali anticipatori per trasferire il carico dalla posizione seduta all'arto portante all'inizio del cammino senza soluzione di continuità.

Poiché i gesti scelti corrispondono a situazioni in cui compare comunemente l'episodio di *freezing*, l'obiettivo era anche quello di sottoporre i pazienti, in modo indiretto, ad un allenamento "condizionante" utile a riconoscere e superare l'episodio di *freezing*.

Stimoli

I filmati utilizzati con il metodo dell'AOT, erano costituiti dalla registrazione video, da una prospettiva laterale e antero-laterale, della prestazione di due attori, senza deficit neurologici ed ortopedici di sesso maschile e femminile, durante l'esecuzione degli otto diversi gesti motori e in tre movimenti test. In ogni video clip della durata di 1'30" era presente un tipo solo di gesto motorio eseguito alternativamente dai due modelli, registrati nelle due prospettive per un totale di 16 variazioni dello stesso gesto. Il montaggio dei filmati è stato eseguito con l'ausilio del software Final Cut Pro X. I video sono stati proiettati su uno schermo di dimensioni 2,50 x 2 m posto davanti al soggetto con un proiettore Sony Video Capture 6.0b. Ogni filmato era accoppiato ad una traccia sonora (stimolo uditivo), ottenuta con la procedura di sonificazione, fornita in modalità stereo, proveniente da dietro lo schermo. Il processo di sonificazione degli otto gesti motori e dei tre movimenti test è stato effettuato in parte presso il Laboratorio di Analisi del Movimento del Corso di Laurea in Fisioterapia, trasformando una sequenza di dati cinematici, registrati durante l'esecuzione del gesto motorio da parte del modello, in una traccia sonora multicanale.

Il flusso di dati cinematici è stato ottenuto registrando, dopo il settaggio e la calibrazione del volume di acquisizione (9x2m), lo spostamento di 4 marker riflettenti (diametro 18mm) posti sul modello a livello delle spine iliache anteriori superiori (2), per identificare i movimenti per bacino nel trasferimento di carico e dei malleoli esterni (2) per codificare il movimento dell'arto inferiore nell'esecuzione del passo. I dati cinematici sono stati registrati con un sistema di 7 telecamere (Qualisys System Cameras Oqus + 5, 4MP, 180 fps), elaborati con il software dedicato Qualisys Track Manager e successivamente trasformati in variazioni acustiche con il software di sonificazione sviluppato all'università di Bonn, prof. Bjorn Krüger, per permettere una mappatura del movimento eseguito in caratteristiche acustiche. In particolare sono stati calcolati e quindi utilizzati i dati di velocità istantanea ottenuti (a ogni frame), per modulare la frequenza e l'ampiezza del segnale acustico in modo continuo. Sono state quindi ottenute 12 tracce audio (3x2x2) per ogni gesto motorio e 2 tracce audio per ognuno dei tre movimenti test, che sono state assemblate in maniera sincrona con il corrispondente segnale visivo.



Figura 2 Esempi di video clip proposti ai soggetti. L'osservazione del movimento era accompagnata anche dalla sua traccia sonora. In questi due esempi la traccia sonora è stata ottenuta trasformando in variazioni acustiche la velocità di spostamento dei due marker posizionati sulle spine iliache antero-superiori del modello.

Programma

Al momento dell'arruolamento i pazienti sono stati assegnati in modo randomizzato al gruppo sperimentale denominato Action Observation (AO) e al gruppo di controllo denominato (CUE) attraverso una procedura nascosta con i numeri di allocazione tenuti in busta chiusa e aperta da un ricercatore non coinvolto nello studio. La lista di assegnazione era generata attraverso una numerazione random fatta al computer. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a 15 sedute della durata di un'ora, due volte alla settimana (in condizione di ON farmacologico, 1ora circa dopo l'assunzione del farmaco), per un periodo di due mesi circa.

Per garantire lo stesso carico di lavoro nei due gruppi gli stessi otto gesti motori, sono stati re-insegnati con le stesse sequenze, utilizzando modalità di apprendimento imitativo nel gruppo sperimentale e con facilitazioni di tipo attenzionale nel gruppo di controllo.

1. Gruppo sperimentale – Protocollo Action Observation e Sonificazione

Al paziente veniva data l'istruzione di osservare attentamente il video-clip (es. vedi Figura 2) in cui era riprodotto uno degli otto gesti con il suono che esso produce, seguita poi dalla richiesta della sua esecuzione. La presentazione dello stimolo è stata fatta in modalità esplicita per cui da subito, prima di far vedere il video, è stata focalizzata l'attenzione del paziente sugli aspetti critici del movimento che dovevano essere poi imitati. Per permettere un'osservazione da più prospettive e facilitare l'apprendimento, nel video clip il movimento veniva proposto alternativamente da una prospettiva laterale e anteriore, sia dal modello di sesso maschile che femminile. Si richiedeva un'osservazione imitativa non analitica, secondo i principi del *modeling* (Caroll & Bandura, 1985).

Veniva quindi presentato lo stimolo (1min e 30 sec.) a cui doveva seguire, in modalità *off-line* (senza vedere il video), l'esecuzione del movimento da parte del soggetto. Per facilitare il processo di modellamento il soggetto veniva aiutato nel processo di riproduzione del gesto.

In ogni seduta venivano proposti tutti gli stimoli, secondo una progressione che privilegiava all'inizio le sequenze motorie più semplici. Se il paziente era in grado di ripetere correttamente il movimento veniva proposta successivamente una modalità di imitazione *on-line* per mettere a verifica la sua esecuzione in condizioni di maggior carico attenzionale (il paziente doveva guardare il modello e contemporaneamente eseguire il movimento).

2. Gruppo di controllo – Protocollo standard

Il paziente veniva istruito sul gesto motorio che doveva compiere utilizzando riferimenti visivi (strisce colorate sul pavimento) per facilitare la spazialità del gesto e uditivi (metronomo e richiami sonori) per facilitare la sua temporalità. Venivano inoltre utilizzati richiami tattili per orientare l'attenzione del paziente sul movimento da eseguire. Lo stesso movimento veniva riproposto variando la tipologia di *cue* utilizzata. Veniva quindi richiesta l'esecuzione. Per facilitare l'acquisizione del gesto il soggetto veniva aiutato nella riproduzione del gesto. Successivamente veniva richiesta l'esecuzione del movimento senza l'uso del *cue*.

Analisi dei dati

Le valutazioni sono state eseguite secondo la flow-chart dello studio. Tutti gli sperimentatori (neurologo, fisioterapista, psicologo) che hanno valutato i pazienti prima e dopo il trattamento, non erano a conoscenza della tipologia di programma riabilitativo seguito e non sono stati coinvolti nel trattamento terapeutico del paziente.

Le variabili dipendenti che sono state calcolate per le analisi statistiche sono le seguenti: numero e durata degli episodi di FoG (misurati con una scala Likert nel NFOG-Q), scale mediche cliniche e funzionali che valutano la situazione clinica e la prestazione motoria e prestazioni ai test neuropsicologici. La scala PDQ39 è stata analizzata sia in maniera complessiva che nei suoi 8 sub-item (Mobilità, Vita quotidiana, Benessere emotivo, Stigma, Sostegno sociale, Cognitività, Comunicazione, Disturbi fisici). Per tutte le variabili analizzate è stato verificato il requisito di normalità per poter utilizzare un'analisi della varianza. Quelle variabili che non soddisfano il requisito di normalità sono state trattate con una trasformazione logaritmica. Il livello di significatività α , corretto per i test multipli con il metodo di Bonferroni, è stato scelto pari a 0,05. Per valutare l'efficacia dei due protocolli riabilitativi nel tempo e tra loro, è stata utilizzata un'analisi della varianza per misure ripetute con i seguenti fattori:

- tra i gruppi:
 - Tipologia di trattamento: 2 livelli; Action Observation vs. Cue
 - Genere: 2 livelli; questo fattore è l'unico che non è stato possibile controllare sperimentalmente e pertanto viene inserito nell'analisi per verificarne gli effetti.
- entro i gruppi:
 - momento della valutazione: 4 livelli (Baseline-T0, T1, T2 T3).

Per valutare l'effetto netto di ogni singolo trattamento nei 4 momenti della valutazione (dopo il trattamento, a un mese e a tre mesi dalla fine dello stesso) si è deciso di condurre una seconda analisi della varianza a misure ripetute per ognuno dei due gruppi, in cui è stato valutato solo il fattore tempo.

3.3 Risultati

La valutazione alla baseline ha raccolto i dati di 22 pazienti, mentre la valutazione effettuata al termine del periodo di sperimentazione previsto ha coinvolto 20 pazienti.

I dati relativi ai pazienti mancanti sono quelli di due partecipanti di sesso maschile (77 e 78 anni) che a causa di un improvviso peggioramento delle loro condizioni cliniche, non legato alla MdP, non hanno potuto esser sottoposti a valutazioni successive alla baseline. 11 pazienti del gruppo sperimentale e 9 del gruppo di controllo hanno quindi completato il programma riabilitativo di 8 settimane e sono stati sottoposti a tutte le valutazioni previste (dopo il trattamento, a un mese e a tre mesi dalla fine dello stesso). Nella tabella 1 la sinossi delle caratteristiche demografiche e cliniche dei due gruppi di pazienti che hanno completato lo studio, alla baseline, prima dell'inizio del trattamento (T0).

	Gruppo AO n=11		Gruppo CUE n=9		p-value
	Media	DS	Media	DS	
Età	73.9	(±5.6)	72.0	(±6.2)	0.479 ^a
Durata malattia	11.2	(±3.3)	10.2	(±4.4)	0.579 ^a
MMSE	27.4	(±1.9)	26.6	(±1.1)	0.969 ^a
BDI	8.5	(±6.1)	7.0	(±6.0)	0.618 ^a
HY	2.4	(±0.5)	2.3	(±0.7)	0.965 ^b
LEDD	972.5	(±253.2)	983.2	(±379.6)	0.909 ^a
UPDRS II	16.7	(±6.2)	17.1	(±6.9)	0.879 ^a
UPDRS III	33.8	(±8.5)	32.7	(±14.7)	0.819 ^a
N-FOGQ	18.0	(±4.8)	16.8	(±8.3)	0.732 ^a
MPAS	54.4	(±6.2)	50.1	(±9.8)	0.423 ^a
BERG	47.7	(±4.4)	47.7	(±3.6)	0.969 ^a
6MWT	279.8	(±97.8)	303.1	(±46.7)	0.270 ^a
TUG	1303.7	(±394.9)	1301.2	(±645.5)	0.494 ^a
S_PDQ39	52.82	(±27.9)	53.9	(±29.4)	0.969 ^b
S_PDQ39 (Mobilità)	48.2	(±23.2)	37.8	(±26.4)	0.361 ^b
S_PDQ39 (Vita Quotidiana)	34.8	(±22.5)	30.1	(±18.4)	0.819 ^b
S_PDQ39 (Benessere Emotivo)	25.8	(±21.8)	33.8	(±21.3)	0.302 ^b
S_PDQ39 (Stigma)	22.7	(±23.3)	20.8	(±20.5)	0.847 ^b
S_PDQ39 (Sostegno Sociale)	3.0	(±6.7)	17.6	(±22.6)	0.060 ^b
S_PDQ39 (Cognitività)	24.4	(±15.7)	32.6	(±20.7)	0.370 ^b
S_PDQ39 (Comunicazione)	26.5	(±20.4)	30.6	(±22.0)	0.487 ^b
S_PDQ39 (Disturbi fisici)	34.1	(±21.7)	30.6	(±17.7)	0.877 ^b

Tabella 1 Sinossi delle caratteristiche cliniche e demografiche dei due gruppi di pazienti. Abbreviazioni: SD, deviazione standard; MMSE, Mini Mental State Examination; BDI, Indice di Massa corporea; HY, Scala di Hoehn e Yahr; LED, Levodopa equivalent dose, NFOGQ, New *Freezing* of Gait Questionnaire; MPAS, Modified Parkinson Activity Scale; BERG, Balance Scale; 6MTW, Six Minutes Walking Test; TUG, Time up and Go; S_PDQ39 Summary Parkinson Disease Questionnaire 39 item, MOBIL, Mobilità; VITQUO, Vita Quotidiana; BENEM, Benessere Emotivo; SOSSOC, Sostegno Sociale; COGNIT, Cognitività; COMUN, Comunicazione; DISTFIS, Disturbi fisici; a, t-test; b, Mann Whitney.

Al momento T0 (baseline) i due gruppi non mostravano differenze significative per nessuna delle variabili cliniche considerate, *freezing* N-FOGQ, mobilità (TUG, 6MWT, MPAS, BBS), e QoL (PDQ-39). I pazienti di entrambi i gruppi erano nella stessa condizione intermedia di malattia e presentavano un FoG solo parzialmente responsivo alla terapia.

Anche il profilo cognitivo (Tabella 2), misurato sulle principali funzioni cognitive che sono state ritenute utili al processo di apprendimento, dimostra una omogeneità tra i pazienti dei due gruppi. Il punteggio medio al MoCA del gruppo Cue risulta lievemente al di sotto del punteggio di 26 che dati di letteratura definiscono il *cut-off* per definire l'assenza di problemi cognitivi. Va detto però che il *cut-off* per il *Mild Cognitive Impairment* è di 23, quindi un punteggio ben lontano da quello ottenuto dal gruppo cue.

Valutazione T(0)	Gruppo AO n=11		Gruppo CUE n=9		<i>p-value</i>
	Media	DS	Media	DS	
MoCA	26.34	2.91	25.82	2.31	0.664
Digit Span	5.08	1.26	4.93	0.87	0.749
Span di Cubi	4.86	0.70	4.39	0.85	0.202
Memoria di Prosa: rievocazione Imm.	5.28	1.87	3.92	2.48	0.194
Memoria di Prosa: rievocazione Diff.	5.22	2.21	3.72	2.74	0.205
Memoria di Prosa: Oblio	0.12	0.32	0.20	0.38	0.618
Matrici Attentive	41.31	8.78	33.79	13.14	0.164
Test di Stroop: Interf. Tempo	25.11	14.69	54.49	45.06	0.091
Test di Stroop: Intertf. Errori	2.08	2.45	3.19	3.56	0.442
TMT B-A	85.42	95.31	158.65	103.07	0.120
FAB	16.77	0.83	16.31	1.64	0.459
SLTT	18.03	1.46	19.53	6.79	0.532
Matrici Progressive Colore	30.30	4.62	26.77	6.62	0.197

Tabella 2 Valori medi e deviazione standard dei punteggi grezzi corretti per età e scolarità ottenuti dai due gruppi nei test cognitivi alla baseline. Abbreviazioni. TMT B-A, Trail Making test parte B – parte A, FAB, Frontal Assessment Battery; SLTT, Test della Torre di Londra semplificato, MoCA Montreal Cognitive Assessment

Nella tabella 3 sono riportati i valori descrittivi delle distribuzioni delle variabili dipendenti cliniche considerate per le analisi statistiche. Tre di queste variabili (TUG e i sub-item, Stigma e Sostegno Sociale) mostravano dei valori di asimmetria e curtosi (*skewness, kurtosis*) che erano marcatamente diversi da 0 e pertanto è stata applicata una trasformazione logaritmica.

	n	media	ds	mediana	min	max	range	skew-ness	kur-tosis	ES
UPDRS II	80	15.22	7.09	13.5	5	31	26	0.6	-0.7	0.79
UPDRS III	80	27.31	12.56	26	5	54	49	0.28	-0.79	1.4
NFOG-Q	80	13.88	6.58	12.5	3	28	25	0.55	-0.71	0.74
MPAS	80	56.45	7.79	58	26	64	38	-1.45	2.48	0.87
BERG	80	50.1	4.38	51	38	56	18	-0.89	0.36	0.49
6MWT	80	308.94	76.78	313.5	135.5	553.1	417.6	0.59	1.24	8.58
TUG	80	1166.4	632.75	1009.5	581	5221	4640	3.68	19.17	70.74
S-PDQ39 (Mobilità)	80	41.89	23.96	39.5	5	103	98	0.46	-0.56	2.68
S-PDQ39 (Vita Quotidiana)	80	33.3	21.86	32.5	0	92.5	92.5	0.58	-0.15	2.44
S-PDQ39 (Beness. Emotivo)	80	29.12	20.99	25	0	79.17	79.17	0.55	-0.52	2.35
S-PDQ39 (Stigma)	80	18.41	23.75	12.5	0	100	100	1.76	2.72	2.66
S-PDQ39 (Sostegno Sociale)	80	8.31	16.83	0	0	93.75	93.75	2.77	8.7	1.88
S-PDQ39 (Cognitività)	80	23.57	22.68	16.67	0	68.75	68.75	0.47	-1.27	2.54
S-PDQ39 (Comunicazione)	80	26.59	20.99	25	0	75	75	0.51	-0.63	2.35
S-PDQ39 (Disturbi Fisici)	80	30	19.92	33.33	0	75	75	0.19	-0.57	2.23
S-PDQ39	80	42.9	24.3	40.5	0	117	117	0.76	0.56	2.72

Tabella 3 Valori descrittivi delle distribuzioni delle variabili dipendenti cliniche considerate per le analisi statistiche.

Nella tabella 4 sono riportati i risultati della prima ANOVA con i fattori principali Genere, Gruppo e Tempo e per l'interazione dei fattori Gruppo x Tempo. Tutte le altre interazioni non erano significative e pertanto non sono state riportate. La variabile Genere è stata introdotta perché precedentemente non messa a verifica nei criteri di reclutamento.

I risultati dell'analisi della varianza *between group* (gruppo AO e CUE) evidenziano un effetto principale del fattore Tempo solo per il gruppo AO e interazioni significative dei fattori Gruppo x Tempo nelle variabili clinico/funzionali relative all'UPDRS II e III, al NFOG-Q, BERG, 6MWT. Sono risultate significative anche le interazioni dei fattori Gruppo x Tempo ai sub-item di S-PDQ39 (Mobilità) e S-PDQ39 (Vita quotidiana).

Vista la significatività dell'interazione dei fattori Gruppo x Tempo si è voluto valutare quale fosse l'effetto del trattamento in ogni gruppo nei tempi di valutazione previsti, effettuando un'analisi della varianza *within group* (Tabella 5) per ognuno dei due gruppi.

	<i>Genere</i>		<i>Gruppo</i>		<i>Tempo</i>		<i>Interazione (Gruppo x Tempo)</i>	
	F value (1,16)	<i>p-value</i>	F value (1,16)	<i>p-value</i>	F value (3,48)	<i>p-value</i>	F value (3,48)	<i>p-value</i>
UPDRS II	0.040	0.844	2.621	0.125	1.830	0.154	2.904	0.044
UPDRS III	0.069	0.796	2.714	0.119	8.099	0.000	4.874	0.005
NFOG-Q	0.367	0.553	2.356	0.144	23.960	0.000	12.487	0.000
MPAS	2.009	0.176	4.020	0.062	10.277	0.000	0.827	0.486
BERG	0.015	0.905	3.205	0.092	11.838	0.000	4.202	0.010
6MWT	0.039	0.846	0.117	0.737	5.409	0.003	3.110	0.035
TUG	1.725	0.208	0.736	0.404	2.046	0.120	0.911	0.443
S-PDQ39 (Mobilità)	2.347	0.145	1.475	0.242	1.209	0.317	6.480	0.001
S-PDQ39 (Vita Quotidiana)	0.833	0.375	2.038	0.173	1.753	0.169	5.003	0.004
S-PDQ39 (Benessere Emotivo)	0.599	0.450	4.059	0.061	1.902	0.142	0.738	0.534
S-PDQ39 (Stigma)	1.303	0.271	0.268	0.612	4.858	0.005	0.441	0.725
S-PDQ39 (Sostegno Sociale)	4.678	0.046	2.066	0.170	0.902	0.447	1.253	0.301
S-PDQ39 (Cognitività)	0.942	0.346	2.335	0.146	12.840	0.000	0.614	0.610
S-PDQ39 (Comunicazione)	3.300	0.088	0.596	0.451	0.809	0.495	0.802	0.499
S-PDQ39 (Disturbi Fisici)	2.794	0.114	0.705	0.414	1.221	0.312	0.621	0.605
S-PDQ39	3.807	0.069	3.295	0.088	9.264	0.000	2.510	0.070

Tabella 4 Valori di analisi della varianza con ANOVA con fattori principali Genere, Gruppo e Tempo.

Nella tabella 5 sono riportati i risultati della seconda analisi della varianza all'interno di ogni gruppo terapeutico (AO e CUE); solo per l'analisi del gruppo AO vengono riportati anche i valori di *p* dei tre confronti tra i 4 momenti di rilevazione delle variabili. I risultati nel gruppo CUE hanno mostrato solo un effetto principale del fattore Tempo per i sub-item di vita quotidiana e cognitività del PDQ39 e un valore di tendenza ($p=0,063$) per il sub-item mobilità.

	Gruppo CUE n=9		Gruppo AO n=11		T0-T1	T0-T2	T0-T3
	<i>Tempo</i>		<i>Tempo</i>				
	F value (3,24)	<i>p-value</i>	F value (3,30)	<i>p-value</i>	<i>p-value</i>	<i>p-value</i>	<i>p-value</i>
UPDRS II	0.592	0.626	3.989	0.017	0.026	0.027	0.045
UPDRS III	0.141	0.934	14.580	0.000	0.001	0.001	0.000
NFOG-Q	0.462	0.711	37.950	0.000	0.000	0.000	0.001
MPAS	2.082	0.129	19.280	0.000	0.001	0.000	0.001
BERG	1.004	0.408	18.160	0.000	0.001	0.002	0.009
6MWT	1.627	0.209	7.818	0.001	0.002	0.014	0.094
TUG	0.891	0.460	12.180	0.000	0.003	0.000	0.001
S-PDQ39 (Mobilità)	2.772	0.063	5.138	0.005	0.306	0.010	0.152
S-PDQ39 (Vita Quotidiana)	4.494	0.012	1.921	0.147	0.595	0.044	0.932
S-PDQ39 (Benessere Emotivo)	1.991	0.142	0.587	0.628	2.849	0.787	1.788
S-PDQ39 (Stigma)	2.697	0.068	2.484	0.080	0.003	0.000	0.019
S-PDQ39 (Sostegno Sociale)	1.419	0.262	0.601	0.619	0.340	0.002	2.627
S-PDQ39 (Cognitività)	3.395	0.034	9.331	0.000	1.931	0.399	0.003
S-PDQ39 (Comunicazione)	1.490	0.243	0.372	0.774	2.701	0.864	1.962
S-PDQ39 (Disturbi Fisici)	0.430	0.734	0.990	0.411	1.627	0.125	1.121
S-PDQ39	2.386	0.094	10.930	0.000	0.204	0.013	0.008

Tabella 5 Valori di analisi della varianza (ANOVA) con fattori principali Gruppo e Tempo all'interno di ogni Gruppo terapeutico (AO e CUE)

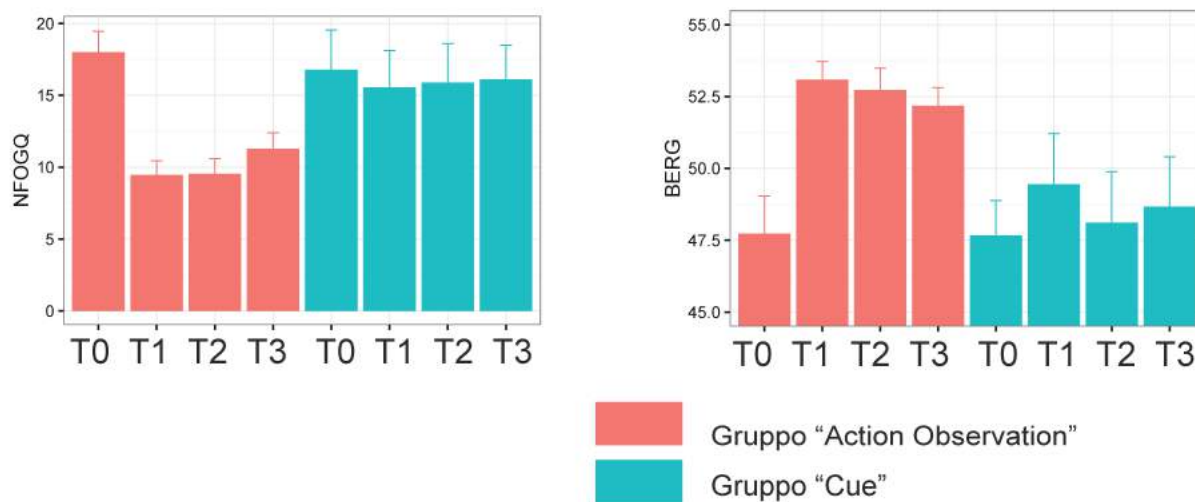


Figura 3 Punteggio medio (+ES) di quantificazione del FoG, rilevato al NFOG-Q e di equilibrio rilevato al BERG, alla fine del trattamento e ai due follow-up dopo un mese e tre mesi nel gruppo sperimentale (Action Observation e di controllo CUE) per i quali l'analisi della varianza (Gruppo x Tempo) ha evidenziato un miglioramento significativo nel gruppo sperimentale (AO).

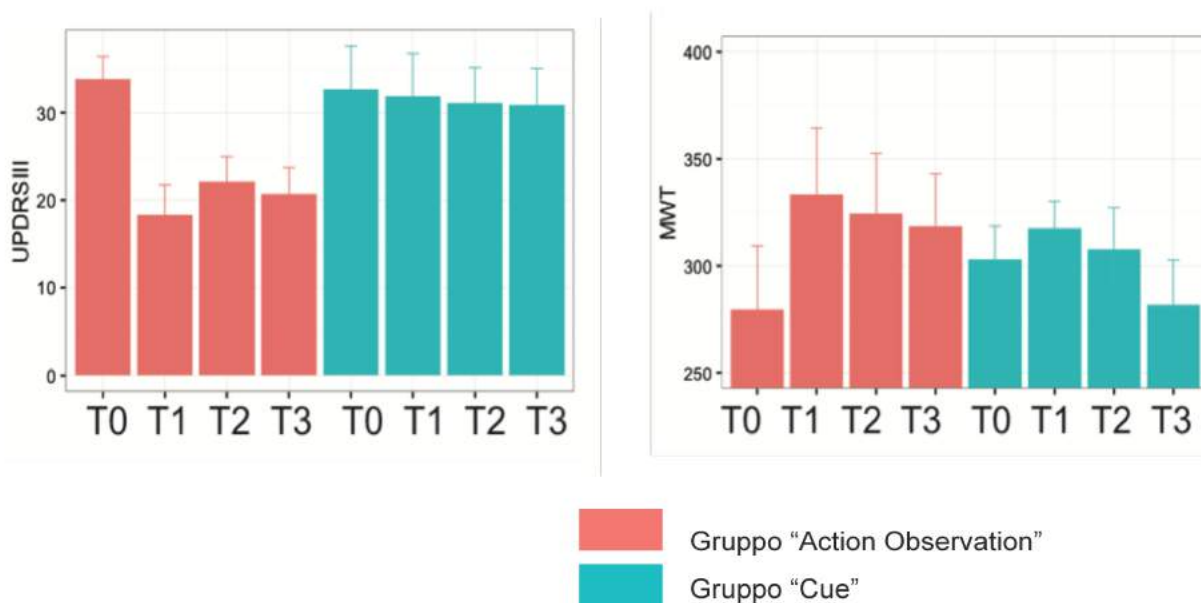


Figura 4 Punteggio medio (+ ES) rilevato ai test di mobilità dell'UPDRSIII e del 6-MWT, alla fine del trattamento e ai due follow-up dopo un mese e tre mesi nel gruppo sperimentale (Action Observation e di controllo CUE) per i quali l'analisi della varianza (Gruppo x Tempo) ha evidenziato un miglioramento significativo nel gruppo sperimentale (AO).

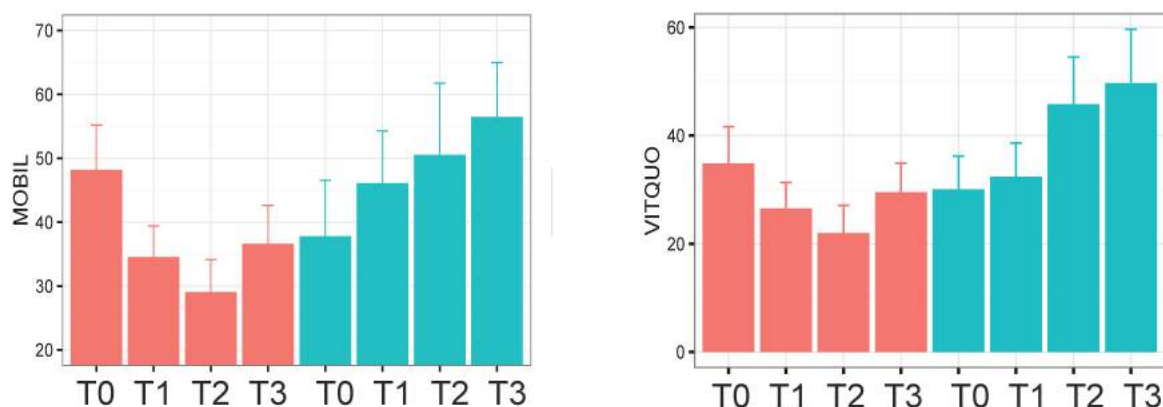


Figura 5 Punteggio medio (+ES) rilevato nei due sub-item di Mobilità (MOBIL) e di Vita Quotidiana (VITQUO) del Questionario PDQ39 alla fine del trattamento e ai due follow-up dopo un mese e tre mesi, nel gruppo sperimentale (Action Observation) e di controllo CUE, per i quali l'analisi della varianza (Gruppo x Tempo) ha evidenziato un miglioramento significativo nel gruppo sperimentale (AO).

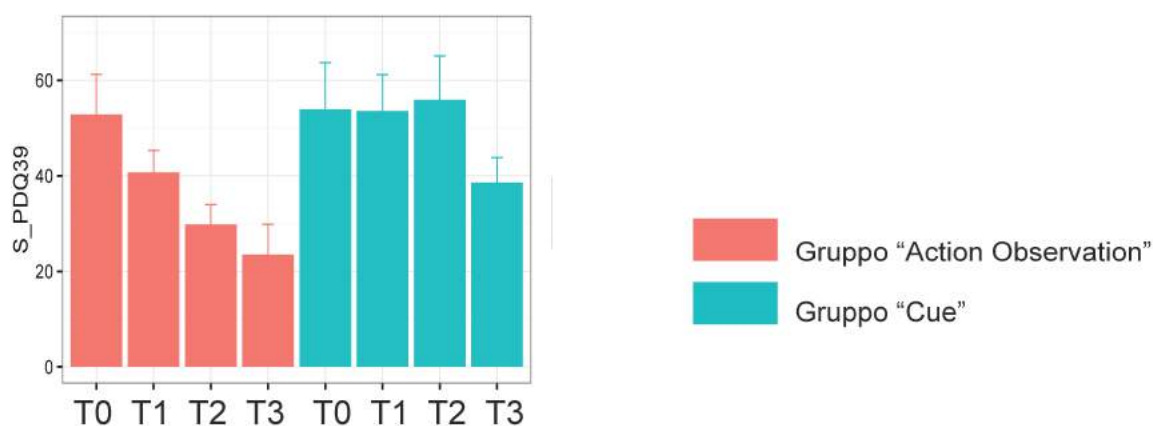


Figura 6 Punteggio medio (+ES) totale rilevato al PDQ39 (S-PDQ39) per il quale l'analisi della varianza ha evidenziato valori di tendenza alla significatività ($p=0,07$)

I valori rilevati nei test neuropsicologici non mostrano differenze tra gruppi alla fine del trattamento. Il quadro cognitivo dei due gruppi non mostra differenze.

Valutazione (T2)	Gruppo AO n=11		Gruppo CUE n=9		p-value
	Media	DS	Media	DS	
MoCA	26.16	2.32	24.25	2.26	0.0797
Digit Span	4.95	1.01	4.35	1.11	0.2499
Span di Cubi	4.66	0.64	4.94	1.61	0.6280
Memoria di Prosa: rievocazione Imm.	5.66	1.80	4.22	2.53	0.1710
Memoria di Prosa: rievocazione Diff.	5.46	2.11	3.96	3.29	0.2558
Memoria di Prosa: Oblio	0.24	0.43	0.34	0.51	0.6532
Matrici Attentive	41.01	8.83	29.94	15.46	0.0802
Test di Stroop: Interf. Tempo	33.38	18.33	53.55	34.88	0.1441
Test di Stroop: Intertf. Errori	2.72	2.60	3.80	3.60	0.4650
TMT B-A	78.55	89.60	120.65	87.08	0.3029
FAB	16.97	1.02	15.66	2.40	0.1572
SLTT	18.63	0.23	18.07	1.46	0.2853
Matrici Progressive Colore	30.01	4.94	26.20	7.10	0.2167

Tabella 6 Valori medi e deviazione standard dei punteggi grezzi ottenuti dai due gruppi alla fine del trattamento

Nella tabella 7 sono riportate le differenze dei punteggi medi post vs pre. Non si evidenzia alcuna differenza significativa nei due gruppi evidenziando una condizione cognitiva senza variazioni.

	PRE vs POST <i>p-value</i>	
	Gruppo AO n=11	Gruppo CUE n=9
MoCA	0.88	0.16
Digit Span	0.79	0.26
Span di Cubi	0.49	0.38
Memoria di Prosa: rievocazione Imm.	0.63	0.81
Memoria di Prosa: rievocazione Diff.	0.79	0.87
Memoria di Prosa: Oblio	0.47	0.53
Matrici Attentive	0.94	0.58
Test di Stroop: Interf. Tempo	0.26	0.96
Test di Stroop: Intertf. Errori	0.56	0.72
TMT B-A	0.86	0.41
FAB	0.62	0.52
SLTT	0.20	0.55
Matrici Progressive Colore	0.89	0.87

Tabella 7 Valori di significatività al t-test delle differenze dei punteggi medi tra la baseline e la fine del trattamento

3.4 Discussione

I risultati di questo studio hanno evidenziato che solo il percorso riabilitativo con l'utilizzo dell'Action Observation multisensoriale ha permesso una migliore ri-organizzazione del movimento e una riduzione dei fenomeni di *freezing*.

I pazienti che hanno beneficiato del protocollo sperimentale hanno evidenziato una maggior riduzione del fenomeno del *freezing* in ON, sia come numero di episodi che di durata rilevati al NFOGQ, sia dopo la fine del trattamento, che nei successivi due *follow up* a uno e a tre mesi di distanza, evidenziando un mantenimento nel tempo degli effetti positivi del trattamento. Risultati superiori rispetto a quanto ottenuto in studi precedenti con l'uso della AOT, (Pelosin et al., 2010, Agosta et al., 2017) ove il mantenimento della riduzione del *freezing* è stato valutato fino a un mese dalla fine del trattamento.

Nel nostro studio l'efficacia dell'uso della AOT nel migliorare il cammino di questi pazienti è stata provata anche dal contemporaneo miglioramento nella valutazione clinica delle componenti di controllo motorio (UPDRS-III), dei parametri di mobilità misurati al 6MWT e infine nelle componenti di equilibrio posturale (BERG), anche in questo caso mantenuti nel

lungo periodo considerato. È interessante notare che il miglioramento di parametri di mobilità e di equilibrio era emerso anche nello studio di Agosta, dove la riduzione del *freezing* era significativa alla fine del trattamento.

Un'associazione quindi, tra riduzione del *freezing* e miglioramento dei parametri del controllo posturale che potrebbe suggerire la presenza di peculiari strategie alterate in pazienti con FoG, come del resto ipotizzata in recenti lavori (Vervoort et al., 2016; Schlenstedt et al., 2016). In particolare nello studio di Vervoort è stata dimostrata non solo la presenza di ridotti aggiustamenti posturali anticipatori e un ridotto controllo posturale dinamico, maggiore nei pazienti con FoG rispetto a quelli con Mdp senza il sintomo, ma anche una forte associazione, nei pazienti con Mdp, tra un peggioramento del controllo posturale e l'inizio delle manifestazioni di FoG.

L'ipotesi che insegnare strategie motorie corrette permetta di prevenire e superare il FoG è stato il razionale dell'intervento riabilitativo proposto in questo studio. Pur essendo il FoG un disturbo di natura episodica sono oramai note le alterazioni presenti in maniera continua nel cammino di questi soggetti, sia in termini di mancata simmetria del passo e ritmicità alterata (Hausdorff et al., 2003; Nieuwboer et al., 2001) che di coordinazione bilaterale tra i due arti (Plotnik & Hausdorff, 2008), evidenze che hanno sostenuto l'ipotesi che il FoG sia l'epifenomeno di una progressiva disorganizzazione del cammino (Plotnik et al., 2012). Pertanto, interromperne il suo progressivo deterioramento, potrebbe ridurre la predisposizione alla manifestazione del fenomeno, aprendo la possibilità di una finestra terapeutica nella quale questo sintomo può essere migliorato. I risultati ottenuti potrebbero supportare questa ipotesi.

Il mantenimento del miglioramento nel lungo periodo può far supporre iniziali effetti di apprendimento che hanno permesso probabilmente una generalizzazione dei benefici alla vita di tutti i giorni, come rilevato nel PDQ39 e che solo il protocollo sperimentale con l'utilizzo dell'AO multisensoriale ha favorito in modo significativo.

Non ci sono stati invece miglioramenti significativi nel gruppo a cui è stato proposto un percorso di ri-apprendimento dei gesti con l'uso di strategie attraverso una diretta interazione con l'ambiente, attuata con il solo movimento guidato da un feedback esterocettivo, il *cue*, ritenuto ancor oggi un *goal standard* per modificare il comportamento motorio dei pazienti con Mdp. I cambiamenti avvenuti infatti non raggiungono livelli di significatività anche se nei va-

lori di mobilità e attività della vita quotidiana misurati al questionario PDQ39, i risultati mostrano valori di tendenza, che un campione più ampio potrebbe portare alla significatività.

La mancanza di effetti significativi infatti potrebbe essere attribuita in primo luogo alla bassa numerosità del campione. Inoltre considerando che ai partecipanti di entrambi i gruppi sono stati insegnati gli stessi gesti motori e nonostante il protocollo prevedesse alla fine anche la ripetizione del movimento senza *cue*, una probabile dipendenza residua potrebbe essere la causa della mancata generalizzazione degli effetti. Infine l'uso di *cues* anche visivi, i cui risultati di efficacia sono ancora contraddittori per i soggetti con MdP e FoG (Nieuwboer et al., 2009b), potrebbero non aver permesso un percorso di apprendimento efficace

Infine la mancanza di risultati significativi nel gruppo di controllo, a differenza di quanto dimostrato nello studio di Agosta (2017) in cui anche i pazienti che non usavano l'AO avevano mostrato miglioramenti alla fine del trattamento, potrebbe essere attribuita anche alle caratteristiche demografiche e cliniche del gruppo del nostro studio, con un'età e uno stadio di malattia più avanzati rispetto a quelli dello studio di Agosta.

I risultati di questo studio hanno evidenziato invece l'efficacia dell'AO con stimoli multisensoriali nel garantire un recupero di memorie motorie per un cammino più corretto. Il nostro protocollo era basato sull'accoppiamento dell'informazione visiva e uditiva. Una maniera diversa di implementare l'informazione rispetto ad Agosta (2017) in cui l'accoppiamento visivo-uditivo era presente, ma con il suono ritmico di un metronomo.

La capacità del sistema cognitivo non solo di riconoscere l'azione osservata, durante l'AO, ma anche di inferire proprietà spazio-temporali specifiche del movimento e addirittura le sue componenti dinamiche utili poi all'apprendimento di nuove abilità, è stata del resto già dimostrata (Mattar & Grabbe, 2005; Williams & Gribble, 2012).

L'aggiunta dello stimolo uditivo, rappresentato dalla sonificazione può aver garantito un'importante facilitazione a questo processo di inferenza, garantendo sia nella fase di codifica che di elaborazione, una maggior accuratezza dell'informazione utile al processo di *modeling* (Carol & Bandura, 1985) e quindi di apprendimento imitativo proposto dalla AOT. L'uso della sola sonificazione del movimento del resto è già stata utilizzata, proprio nei pazienti con MdP, per fornire un *cue* uditivo utile alla costruzione del passo, dimostrandosi ben più efficace del metronomo (utilizzato negli studi precedenti con AOT), nel fornire informazioni non solo temporali, ma anche spaziali del cammino (Young et al., 2014, 2016). L'efficacia dello stimolo

audio visivo aveva avuto già conferme in partecipanti sani (Schmitz et al., 2013) come importante stimolo multisensoriale per migliorare l'accuratezza nella codifica delle informazioni spazio temporali del movimento, però solo nella condizione di stimoli (visivo e uditivo) congruenti e sincroni. In diversi esperimenti di percezione multisensoriale (ad esempio vedi Shams, 2008) è stato infatti dimostrato che un'informazione, che entra nel sistema attraverso più canali, aiuta ad aggirare le eventuali capacità limitate di elaborazione di un singolo canale, nel nostro caso quello visivo. Questo potrebbe rappresentare un'importante facilitazione nel paziente con MdP in cui sono state dimostrate, difficoltà di percezione del movimento biologico, anche se con risultati non conclusivi (Jaywant, Roy, Shiffrar & Cronin-Golomb, 2016b). Ipotizziamo pertanto che un processo di elaborazione multimodale audio-visivo possa aver ridotto il carico cognitivo nel processo di elaborazione delle informazioni, più facilmente memorizzate a blocchi in memoria a breve termine e usati poi per costruire rappresentazioni nella memoria a lungo termine.

Lo stimolo audio visivo con la sonificazione avrebbe aiutato il paziente a codificare aspetti del movimento che sono deficitari, come ad esempio la velocità, non direttamente visibili nel video, ma disponibili per essere codificati, nell'informazione uditiva. In tal modo le informazioni non devono essere inferite o stimate, ma sono direttamente disponibili attraverso il canale uditivo, riducendo così il carico cognitivo del paziente durante il processo imitativo. Tale condizione diventa importante per il paziente con FoG, in cui la dimostrata presenza di alterazioni esecutive frontali e visuo-spaziali, riduce la riserva cognitiva necessaria per adottare strategie compensatorie.

La combinazione tra AO e successiva esecuzione del movimento osservato, come del resto già previsto negli studi precedenti di AOT nei pazienti con MdP (Pelosin et al., 2010; Buccino et al., 2011; Agosta et al., 2017) ha facilitato l'apprendimento imitativo con positivi effetti sulla ritenzione delle informazioni.

A livello comportamentale i benefici effetti della AO seguita dal movimento, erano del resto già stati dimostrati (Vogt & Thomaschke, 2007), come pure la necessità che il movimento sia attivato contemporaneamente o immediatamente dopo, poiché una distanza temporale tra i due eventi, l'osservazione del movimento e la sua successiva esecuzione, potrebbero far svanire il consolidamento degli effetti della AO (Zhang et al., 2011). È stato proposto (Bisio et al. 2015) che gli effetti positivi sulla "ritenzione" di nuove rappresentazioni motorie possano essere il risultato di una continua comparazione implicita tra l'azione osservata e quella realmente

eseguita. L'ipotesi del *direct matching* (Zentgraf, Munzert, Bischoff & Newman-Norlund, 2011) per cui, durante l'AO, il sistema motorio dell'osservatore attua un continuo processo di simulazione motoria, comparando il proprio repertorio di azioni con l'azione osservata di altri, potrebbe spiegare questa ipotesi. Pertanto un immediato confronto a livello corticale tra le due rappresentazioni sensorimotorie quella visiva prodotta con l'osservazione del movimento e quella somato-sensoriale dell'azione realmente eseguita, potrebbe essere più efficace nell'indurre fenomeni di plasticità corticale nel sistema motorio. In un recente studio (Jaywant et al., 2016a) è stato dimostrato come l'uso della sola AO non porti a miglioramenti nel pattern del cammino di pazienti con MdP, sostenendo anche la necessità di strategie maggiormente esplicite (attenzionali) per favorire il processo di apprendimento imitativo e la riproduzione del movimento.

Accanto all'effetto di facilitazione implicita del priming visuomotorio ("imitazione automatica") (Vogt, Di Rienzo, Collet, Collins & Guillot, 2013) secondo cui il network AO può essere attivato senza che l'osservatore intenda replicare il movimento, in questo studio è stata usata un'imitazione "volontaria". È stata infatti richiesta la replica intenzionale dell'azione osservata. Facilitazione che non è stata segnalata negli studi precedenti (Pelosin et al., 2010, Buccino et al., 2011, Agosta et al., 2017) ma che è stata ritenuta utile per rinforzare il processo di *modeling* che si attiva in un apprendimento imitativo. Anche se l'AO attiva in modo automatico il network neurale del sistema mirror, è stato dimostrato infatti, che fattori come l'attenzione (Gowen, Bradshaw, Galpin, Lawrence & Poliakoff, 2010) e l'intenzione (Buccino et al., 2004) possono influenzare il priming visuomotorio e l'attivazione sensorimotoria con una modulazione *top down* (Gowen & Poliakoff, 2012). È stato dimostrato che istruire i partecipanti prima dell'osservazione, migliora l'accuratezza dell'imitazione e che questo effetto è maggiore per i parametri del movimento su cui è stata diretta l'attenzione del soggetto (Bek, Poliakoff, Marshall, Trueman & Gowen, 2016; Andrieux & Proteau, 2016). Nel nostro studio le istruzioni erano sempre rivolte a focalizzare l'attenzione su tre aspetti critici del movimento: il trasferimento del carico monopodalico, la lunghezza e temporalità del passo, la coordinazione bilaterale. La manipolazione attenzionale dipendeva dall'aspetto che si rendeva necessario enfatizzare nelle istruzioni del compito. Il miglioramento delle competenze motorie ottenute nel nostro studio, potrebbero supportare il dimostrato effetto dei processi attenzionali sulla AO e quindi sull'accuratezza della seguente esecuzione (Roberts, Bennett, Elliott & Hayes, 2014).

Quindi facilitare l'imitazione può aver avuto importanti implicazioni per i nostri pazienti

considerando la possibilità che questa abilità possa risultare compromessa, come dimostrato in un recente lavoro (Bonivento, Rumiati, Biasutti & Humphreys, 2013). Anche l'utilizzo di video-clip con persone sane potrebbe aver ridotto l'efficacia del *priming* visuo-motorio dell'AOT del nostro studio. È stato infatti dimostrato che i pazienti con Parkinson mostrano una maggior velocità e minor durata del movimento se fatto in seguito all'osservazione di un video con una persona con MdP, rispetto allo stesso movimento fatto in seguito all'osservazione del video fatto da una persona sana (Castiello et al., 2009).

Sebbene le istruzioni verbali sembrano migliorare l'accuratezza dell'AO, i meccanismi che stanno alla base di questi effetti non sono chiari, per cui sono state proposte diverse spiegazioni. Le istruzioni fornite potrebbero migliorare i processi di elaborazione visiva dello stimolo che si sta osservando, oppure facilitare l'attivazione di processi di immaginazione motoria (MI), soprattutto di tipo visivo (Bek et al., 2016). In entrambi i casi (AO e MI), l'aumentata eccitabilità corticale, già dimostrata in individui sani (Mouthon, Ruffieux, Walchli, Keller & Taube, 2015), potrebbe aiutare i pazienti con MdP ad affrontare le alterazioni in termini di preparazione del movimento (potenziale di prontezza) che sembrano positivamente correlare con l'acinesia (Hiraoka, Notani, Iwata, Minamida & Abe, 2010).

Il mantenimento dei risultati anche dopo tre mesi dalla fine del trattamento ci permette di postulare effetti di consolidamento di nuove memorie motorie, già dimostrate, in studi con follow-up più brevi, in pazienti con Malattia di Parkinson e FoG (Pelosin et al., 2010). Inoltre, poiché questi gesti motori miravano a migliorare in modo specifico il deterioramento motorio che precede il *freezing*, è lecito supporre che si sia creato anche una sorta di condizionamento implicito tra l'episodio di FoG e l'utilizzo di un pattern motorio corretto ottenuto grazie alla AO. Nel corso degli esercizi ripetuti il paziente potrebbe aver sviluppato una rappresentazione corretta dell'azione e delle sue conseguenze sensoriali che gli hanno permesso di operare un controllo on line sull'azione stessa. Pertanto, se durante il cammino il sistema sensori-motorio valuta che le condizioni di movimento in corso possano portare a un episodio di FOG, verrebbe attivata implicitamente una risposta più adeguata per la situazione e il fenomeno verrebbe evitato o perlomeno reso di minor durata. È interessante, a questo proposito, riportare anche il racconto di due pazienti del gruppo sperimentale. Hanno infatti riferito di essere in grado di attivare delle forme di auto istruzione per il superamento del blocco acinetico rilevando e correggendo la disorganizzazione del movimento. "... cammino piano... sento i passetti già al

mattino... e penso al tallone che va avanti... se vado in avanti so quando fermarmi... che abitualmente precede il fenomeno del freezing. Interessante infine quanto riferito da un paziente durante il trattamento “se c’è tanta gente... copio i passi di mia moglie ... cammino come lei... è più facile”.

Il fatto che i pazienti con FoG abbiano mantenuto un miglioramento della loro prestazione nel cammino dopo l’intervento riabilitativo è promettente, perché indica la possibilità che si siano instaurati fenomeni di neuro-plasticità. Tali fenomeni di neuro-plasticità dovuti all’esercizio sono stati del resto già identificati da Petzinger e collaboratori (2013) come cambiamenti nell’eccitabilità corticale anche nella MdP. Noi abbiamo verificato gli effetti di un programma non intensivo durante un periodo di otto settimane che comunque non è un periodo lungo per un apprendimento motorio, ma ha permesso di avere la garanzia, considerando anche le valutazioni follow-up previste, di avere un periodo di osservazione senza variabili confondenti dovute ad eventuali modificazioni della terapia farmacologica. Sviluppi futuri potrebbero essere rappresentati anche dallo studio di programmi di utilizzo della AOT a domicilio auto-somministrati e con la sola supervisione del terapeuta, considerando l’accessibilità dello strumento, sia in termini di costi che di utilizzo.

4. IL RICONOSCIMENTO VISIVO DEL MOVIMENTO BIOLOGICO NEI PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON E FREEZING

4.1 Introduzione

La percezione delle azioni umane dipende da molteplici fonti di informazione che coinvolgono processi di natura sensoriale, motoria ed emozionale. Il movimento biologico diventa un fondamentale mediatore utile a comprendere le azioni, l'identità, la personalità, lo stato emozionale e gli intenti comunicativi degli altri. Una percezione accurata delle intenzioni degli altri è infatti essenziale per un successo relazionale in un ambiente sociale.

Già più di 40 anni fa Gunnar Johansson (1973) dimostrava che un osservatore poteva facilmente identificare le azioni di un altro individuo, anche se queste erano rese riconoscibili solamente da pochi punti luminosi su un corpo altrimenti reso invisibile, la cosiddetta “*point light display technique*” (tecnica dei punti-luce). (Figura 1)

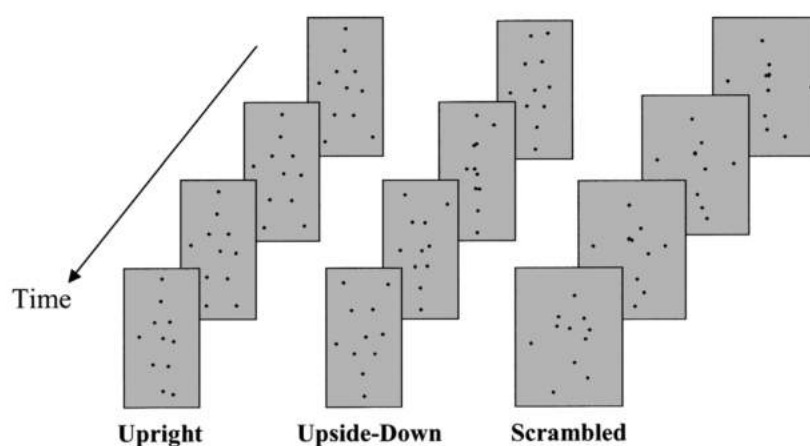


Figura 1 Illustrazioni dei PLW originali utilizzati da Johansson nel 1973. 11 punti luce che delineavano la figura umana vista in piedi (figure di destra e sinistra) o capovolta (figure centrali). La procedura utilizzata nelle figure rappresentate nell'ultima fila a destra (*scrambled*) elimina il riferimento direzionale disponibile nella forma globale della figura (da Bosbach, Prinz 2004 modificata)

Una decina di punti luminosi posti sulle principali articolazioni sono sufficienti perché un essere umano riesca, al buio, ad avere una immagine precisa di un individuo in movimento; può persino distinguerne il sesso e altri dettagli come l'identità e l'umore (Kozlowski & Cutting, 1977). Questi stimoli così costruiti vengono chiamati *point light walkers* (PLW) o anche, più semplicemente, stimoli con movimento biologico. Si possono inoltre giudicare le implicazioni emozionali di un'azione motoria sia guardando un PLW che ripropone l'intero corpo, ma anche il solo movimento di un arto (Blake & Shiffrar, 2007). Le informazioni contenute nel

movimento biologico sono infatti in grado di fornire al sistema visivo tutta l'informazione necessaria per ricostruire l'immagine, anche nelle sue parti non visibili. Il sistema visivo è infatti in grado di identificare le peculiari relazioni spazio-temporali del movimento e sfrutta queste inferenze per una predizione dei parametri mancanti (Jokisch & Troje, 2003).

Ma ciò che forse sorprende maggiormente è la rapidità con cui i partecipanti possono estrarre tali informazioni essendo in grado di percepire chiaramente la figura umana anche quando lo stimolo viene presentato per una brevissima durata (meno di un decimo di secondo) come pure la capacità di identificarlo quando viene in parte mascherato (Cutting & Proffitt, 1981; Blake & Shiffrar, 2007; Jaywant et al., 2016b). Infatti anche in condizioni impoverite o potenzialmente ambigue la percezione della figura umana è straordinariamente solida, per cui chi osserva può riconoscere una figura umana anche quando la luminosità dei punti è offuscata, oppure quando il PLW è inserito in una matrice di altri punti in movimento, di gran lunga più numerosi di quelli che definiscono la figura umana (Blake & Shiffrar, 2007). Chiaramente il riconoscimento dell'azione umana è più efficace quando la matrice di punti luminosi che la definiscono vengono situati in corrispondenza delle articolazioni principali, pur essendo possibile l'identificazione anche nella condizione in cui i marker sono posizionati lungo l'arto (Bertenthal & Pinto, 1994). Diventa invece più difficile il riconoscimento se vengono manipolate le relazioni temporali tra i punti luminosi (Blake & Shiffrar, 2007). Un'altra interessante caratteristica, distintiva della percezione del movimento umano, è la vulnerabilità alla sua inversione: se il PLW viene invertito diventa difficile percepire l'azione, essendo stato dimostrato da Troje (2003) che l'osservatore opera il riconoscimento, non sulle coordinate dell'ambiente, ma sulle sue coordinate egocentriche, in particolare quelle relative al capo. Nemmeno il sapere in anticipo che la figura sarà vista in modo invertito aiuta il riconoscimento, vista la difficoltà a ruotare mentalmente le immagini invertite di un movimento biologico, come dimostrato in un lavoro di Pavlova e Sokolov (2000). Il sistema visivo è quindi in grado di ricostruire la forma umana pur avendo a disposizione poche e apparentemente frammentarie informazioni, ed è ancora più abile nel farlo quando la forma è in movimento.

Un aspetto interessante dell'effetto scoperto da Johansson è la capacità del nostro sistema visivo di inferire la dinamica dell'azione attraverso una valutazione accurata dei suoi aspetti cinematici (velocità, traiettoria e accelerazione), possibilità che ha suggerito anche un utilizzo applicativo di questa tecnica in vari sport, con la messa a punto di training finalizzati al miglioramento del processo di percezione-azione (Shim, Carlton & Kim, 2005).

Sicuramente l'analisi visiva del movimento è vincolata dalla struttura gerarchica del corpo umano (la sequenza ordinata di punti dalla testa ai piedi). Numerose linee di ricerca hanno sottolineato l'importanza della forma del corpo nel processo di riconoscimento. Innanzitutto la presentazione di un'azione in due *frames* sequenziali è sufficiente per percepirne il suo svolgersi, anche se le due immagini successive, in quanto statiche, contengono un numero minimo di informazioni sul movimento (Chatterjee, Freyd & Maggie Shiffrar, 1996). Nel lavoro di Beintema e Lappe (2002) è stata proposta una variante della classica sagoma umana con punti luminosi che modificavano continuamente e in modo non prevedibile, la loro posizione lungo gli arti. Queste manipolazioni non alteravano lo specifico della figura umana, ma rendevano invece impossibile l'identificazione del movimento che i punti volevano specificare. Ciò nonostante l'osservatore poteva giudicare con ragionevole certezza la direzione (destra o sinistra) verso la quale la figura umana stava camminando. I risultati di questi studi sono stati spiegati con un modello di *template matching* che ispirandosi alle idee dei Gestaltisti, presuppone che nel cervello esistano delle sagome precostituite della figura umana (*template*) con le quali viene confrontato, *frame* dopo *frame*, il pattern di stimoli osservati. Se questo confronto (attuato in sostanza tramite una specie di sovrapposizione tra i due pattern) dà esito positivo, allora il pattern di ingresso viene riconosciuto come identico alle sagome e di conseguenza collocato in una certa classe, permettendo il riconoscimento della figura umana (Lange, Georg & Lappe, 2006). Quindi il movimento umano verrebbe riconosciuto dall'insieme delle posture del corpo indicate via via dagli stimoli luminosi. (Figura 2)



Figura 2 a) La forma di una figura umana contiene caratteristiche globali (illustrato dalla forma scura) e locali (illustrati dai punti rossi). b) La percezione della figura che cammina è data dall'integrazione della forma globale nel tempo (differenti figure ombreggiate) o c) dall'integrazione dei segnali di movimento della figura. (da Lange et al., 2006)

Possiamo quindi considerare la percezione indipendentemente dall'azione e viceversa? Sino a qualche anno fa la corrente di pensiero dominante prevedeva l'esistenza di due fenomeni relativamente indipendenti tra loro. In quest'ottica la percezione visiva era un processo passivo

di acquisizione degli stimoli (input), mentre la produzione motoria era un processo di risposta (output). Tra questi vi era uno stadio di elaborazione che avveniva ad un livello gerarchicamente superiore. Numerosi studi hanno dimostrato invece che l'analisi visiva e quindi il riconoscimento del movimento umano dipenderebbe in modo importante non solo dalla forma della figura, ma anche dal suo movimento, che in tal modo giocherebbe un ruolo fondamentale nel percepire l'azione umana (Blake & Shiffrar, 2007).

L'idea che la percezione dell'azione richiami sia la sua rappresentazione sensoriale che la sua codifica motoria, perché azione già sperimentata, è stata teorizzata nella Teoria della codifica degli eventi, (*Theory of Event Coding*, TEC) (Hommel et al., 2001). Secondo questa teoria i processi di percezione e azione operano attraverso un unico meccanismo di rappresentazione. Gli eventi esterni sarebbero rappresentati internamente attraverso una coincidenza di processi percettivi e di produzione motoria. Percezione e azione costituiscono un processo interdipendente, quasi unitario, che integra funzionalmente gli eventi "da percepire e da produrre". Secondo questa prospettiva la percezione è un processo di raccolta attiva di informazioni grazie anche all'azione e l'azione motoria ha bisogno di essere guidata costantemente da informazioni sensoriali per interagire con l'ambiente (Figura 3).

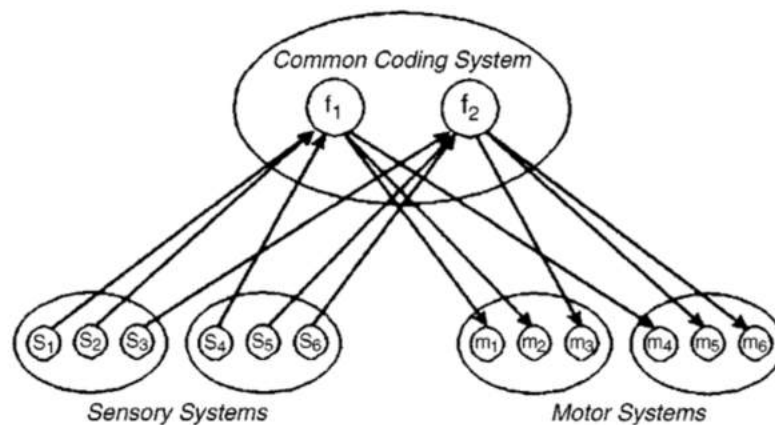


Figura 3 Schema proposto da Hommel (2001). L'evento è un insieme di informazioni relativi agli stimoli acquisiti e alle azioni da pianificare. Le informazioni degli eventi sono codificate e conservate in un unico sistema di rappresentazione comune (Common Coding System) condivisa tra i processi percettivi e quelli di pianificazione del movimento. Le caratteristiche (S1, S2, S4...S6 ..., M1, M2...) sono qualità associate agli eventi e codificate in modo separato e indipendente tra loro.

Sappiamo che la nostra abilità a percepire le azioni di altri dipende dall'esperienza che abbiamo accumulato negli anni nel pianificare ed eseguire proprio le azioni che ora stiamo osservando. Secondo queste teorie le rappresentazioni sensoriali utilizzate durante la perce-

zione dell'azione si sovrappongono alla rappresentazione del movimento, usato durante la pianificazione dell'azione. Se l'azione e la percezione condividono quindi le stesse rappresentazioni, allora le attività dell'osservatore, dovrebbero influenzare la sua percezione delle attività degli altri. Infatti un osservatore è in grado di individuare con maggior precisione il movimento di un arto quando sta compiendo lui stesso quel movimento (Reed & Farah, 1995) e allo stesso modo l'abilità di un osservatore di discriminare la velocità di cammino di una silhouette con punti luminosi dipende dal suo punto di vista. Sarà migliore se cammina, rispetto allo stare fermo in piedi (Jacobs & Shiffrar 2005). Pertanto compiere la stessa azione che si osserva ne influenza la sua percezione.

Un secondo gruppo di evidenze sostiene l'ipotesi che se l'esperienza motoria condiziona la percettibilità visiva per il movimento umano, allora un osservatore dovrebbe dimostrare il massimo della sensitività per le azioni a lui familiari e una ridotta sensitività per quelle non familiari. Numerose sono le conferme in tal senso (Blake & Shiffrar, 2007). In uno studio di Knoblich e Flach (2001), per esempio, sono stati fatti dei video in cui i partecipanti lanciavano delle frecce su di un tabellone. Dopo una settimana agli stessi protagonisti dei video venivano fatte vedere delle brevi sequenze di filmati in cui si vedeva un braccio che lanciava una freccia, fermato nel momento esatto in cui questa veniva rilasciata. I partecipanti erano in grado di dire dove la freccia avrebbe colpito con un'accuratezza più alta, se venivano mostrate le sequenze di tiro che loro stessi avevano fatto. Vanno in questo senso anche gli studi di Calvo-Merino (2005) in cui è stata evidenziata una maggior attivazione del sistema mirror (corteccia premotoria, solco intra-parietale, lobo parietale superiore di destra e solco temporale superiore), quando danzatori esperti vedevano i movimenti che conoscevano meglio suggerendo in tal modo che per comprendere l'azione viene fatto un processo di simulazione motoria, integrando le azioni osservate di altri con il repertorio personale di abilità motorie. Pertanto l'apprendimento motorio influenza la percezione visiva di un comportamento motorio appreso. Infine un altro aspetto molto interessante, anche per le suggestioni operative che lascia intravedere sul ruolo di priming del movimento sulla percezione, è che le persone possono migliorare la loro abilità a discriminare azioni non usuali semplicemente ripetendole e questo succede anche quando il soggetto ripete l'azione a occhi chiusi. (Casile & Giese 2006)

Secondo Blake e Shiffrar (2007) una terza categoria di evidenze, che sostiene questo legame tra azione e percezione, si fonda su studi con pazienti che presentano alterazioni propriocettive e/o del comportamento motorio. In uno studio di Bosbach e collaboratori (2005) è

stata valutata la capacità di percepire il movimento in due pazienti con neuropatia sensitiva, una condizione che si manifesta con alterazioni di grado diverso sia a livello della sensibilità superficiale (es. cutanea, termica) ma anche di quella profonda, propriocettiva (es. senso di posizione, di pressione, di movimento). Diversamente dai partecipanti sani, entrambi i pazienti avevano difficoltà a riconoscere, nella silhouette che stavano osservando, la sorpresa nel sollevare un peso non valutato correttamente. Quindi le alterazioni presenti nel loro repertorio motorio rendeva difficile la percezione del movimento attraverso le sole componenti cinematiche.

Questo e altri risultati sostengono quindi l'idea che l'osservatore simuli spontaneamente nel suo sistema motorio l'azione che egli sta osservando (Blakemore & Decety 2001) e c'è ragione di credere che questa simulazione avvenga a livello implicito. Pertanto se il sistema motorio è parte del sistema di percezione del movimento, le alterazioni del sistema motorio dovrebbero portare ad una percezione alterata del movimento umano. Infatti sono già state dimostrate difficoltà a percepire i movimenti umani che non erano più in grado di fare, sia in pazienti emiplegici (Serino et al., 2010) che con lesione spinale (Arrighi, Cartocci & Burr, 2011).

Studi recenti (Jaywant et al., 2016b; Kloeters et al., 2017) segnalano difficoltà di riconoscimento del movimento biologico anche nei soggetti con Malattia di Parkinson, pur con risultati ancora non conclusivi. In particolare, i risultati dello studio di Kloetser (2017) hanno dimostrato che un gruppo di pazienti con MdP aveva una ridotta capacità di riconoscere il movimento naturale, rispetto ad un gruppo di partecipanti sani; differenza ancora più evidente per le azioni transitive, *goal directed*, che richiedono ancor più una precisa programmazione del sistema motorio (Rizzolatti, Cattaneo, Fabbri-Destro, & Rozzi, 2014), rispetto a quelle intransitive. Tali risultati troverebbero la loro giustificazione nel repertorio motorio ridotto di questi pazienti, che determinerebbe a sua volta una riduzione del numero delle rappresentazioni visuo-motorie e con esse anche della sensibilità nel percepire il movimento. Dati interessanti anche se non decisivi, poiché le difficoltà di riconoscimento del movimento naturale erano risultate significativamente inferiori ai partecipanti sani, in una sola delle tre categorie di stimoli proposti nello studio.

Se ipotizziamo però che la percezione dipenda dal proprio bagaglio motorio allora i pazienti con MdP dello studio di Kloetser (2017) avrebbero dovuto dimostrare anche una maggior difficoltà nella percezione del cammino, quando la silhouette presentata camminava con velocità maggiori e pertanto differenti da quella depositata nel loro repertorio motorio. I risultati

non hanno però dimostrato alcun effetto di *compatibilità* tra schema motorio posseduto e osservato, con la difficoltà a percepire il movimento biologico che valeva indistintamente per tutte le condizioni di velocità, anche per quelle in cui la velocità dello stimolo era compatibile con quella dell'osservatore parkinsoniano.

Stesse conclusioni erano emerse anche nello studio di Jaywant (2016) in cui i pazienti con MdP dimostravano capacità di riconoscimento del movimento biologico ridotte rispetto ai partecipanti sani – anche se solo in condizioni di visione non ottimale – e anche in questo caso nessun effetto di compatibilità. Nell'esperimento ai pazienti veniva richiesto il riconoscimento del movimento umano con stimoli PLW che camminavano in due direzioni, con 3 diverse velocità e in due modalità; cammino normale e cammino tipico Parkinsoniano mimato da un stesso attore. Gli stimoli erano presentati in quattro modalità: (1) modalità di base con il PLW classico; (2) una condizione “*mask*” ottenuta con l'aggiunta di distrattori, prodotti duplicando il numero dei punti che componevano il PLW e disponendoli poi in zona prossimale, ma non vicina al punto originale; (3) una condizione “*scrambled*”, ottenuta randomizzando la posizione dei punti luce sulle diverse parti del corpo. E una condizione “*scrambled + mask*”. Rispetto alla aspettativa di compatibilità tra schema motorio e movimento osservato, i risultati mostravano che nei pazienti non c'era una maggior capacità di riconoscimento in quelle condizioni in cui gli stimoli erano più simili alle loro caratteristiche del movimento (velocità lenta e modo di camminare parkinsoniano). Per garantire una corretta valutazione dell'eventuale effetto di compatibilità, Jaywant aveva fatto anche una precisa valutazione cinematica delle abilità motorie dei pazienti che osservavano. Sebbene il gruppo di pazienti con MdP mostrasse una ridotta lunghezza del passo e una velocità ridotta non è stata trovata alcuna associazione tra queste difficoltà del cammino e una migliore capacità di percepire il movimento biologico. Questo dato depone contro l'ipotesi di una condivisione di una stessa rappresentazione da parte dei processi di percezione e quelli di azione. Purtroppo un limite dichiarato dagli stessi autori dello studio era l'utilizzo di filmati realizzati con attori, pur esperti nel riconoscere la malattia e non con pazienti con MdP. I risultati di questi due lavori sorprendono poiché non confermano quanto invece emerso negli altri due lavori con pazienti con danno neurologico (pazienti con emiplegia e paraplegia) rispettivamente di Serino (2010) e Arrighi (2011).

Una possibile spiegazione alternativa del deficit di percezione del movimento biologico, dove il deficit sembra indipendente dalle caratteristiche del cammino e non appare legato alle difficoltà di simulazione *embodied* (reso possibile dall'attivazione delle aree premotorie e del

sistema dei neuroni *mirror*) delle azioni al di fuori del repertorio motorio dell'osservatore, potrebbe essere quella che imputa il deficit di percezione ad un'alterazione del circuito visivo cortico striatale che connette la coda del caudato alla corteccia extra-striatale visiva che include anche la regione del Solco Temporale Superiore (STS), area di integrazione delle informazioni di forma e movimento.

L'obiettivo del nostro studio è stato quindi quello di esplorare esaustivamente il processo di riconoscimento del movimento biologico in questa categoria di pazienti e in particolare in quella dei pazienti con MdP e FoG, considerando che le alterazioni di natura visuo-percettiva già dimostrate, potrebbero ulteriormente inficiare il processo di riconoscimento e far emergere difficoltà anche in tale ambito. Le abilità di questi pazienti sono state messe a confronto con quelle dei pazienti con MdP senza FoG e con partecipanti sani.

L'obiettivo principale dello studio è stato quello di verificare l'effetto di compatibilità con l'uso di stimoli visivi che riportassero anche il cammino di pazienti con MdP e FoG, per facilitare in modo ancora più efficace l'effetto di simulazione e quindi l'attivazione del sistema *mirror*.

4.2 Materiali e Metodi

Partecipanti

Sono stati arruolati 33 pazienti con diagnosi di Malattia di Parkinson, secondo i criteri della UK Brain Bank (Hughes, Daniel, Kilford & Lees, 1992), provenienti dall'ambulatorio per i Disordini del Movimento della Clinica neurologica dell'Università di Trieste e dall'ambulatorio distrettuale della locale Azienda Sanitaria Universitaria Integrata. I pazienti reclutati avevano una stadiazione di malattia tra 1 e 3 della Scala di Hoehn e Yahr. I criteri di esclusione erano l'assenza di altre alterazioni neurologiche e ortopediche che potessero limitare il cammino autonomo, presenza di DBS e di disturbi psichiatrici. I pazienti sono stati classificati come pazienti con *Freezing* se il loro punteggio era = 1 al quesito 1 del New *Freezing* of Gait Questionnaire (NFoGQ) (Nieuwboer et al., 2009). I pazienti sono stati quindi divisi in due gruppi di 20 pazienti con FoG (10M,10F) e 13 senza FoG (5M, 8F). Tutti i pazienti sono stati valutati nella fase "ON", circa un'ora dopo aver assunto il farmaco. Oltre al gruppo dei pazienti, è stato reclutato un gruppo di controllo costituito da 24 partecipanti sani (12M,12F), senza disturbi neurologici od ortopedici. Tutti i pazienti con MdP e i partecipanti sani sono risultati comparabili per età e scolarità e con uguale proporzione tra maschi e femmine.

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Università di Trieste (Università di Trieste; Nr. 70/2016). Tutti i partecipanti hanno dato il loro consenso informato alla partecipazione allo studio.

Disegno sperimentale

Tutti i partecipanti con MdP sono stati sottoposti a valutazione clinica con l'utilizzo della UPDRS-III (Goetz et al., 2008) e la scala di Hoehn e Yahr per definire la gravità della malattia e le abilità motorie. Eventuali situazioni di demenza sono state verificate con l'utilizzo del test di valutazione dell'efficienza cognitiva MoCA (Nasreddine et al., 2005), mentre la condizione di benessere emotivo è stata valutata con la Geriatric Depression Scale (GDS) (Sheikh & Yesavage, 1986).

Tutti i partecipanti sono stati sottoposti ad una valutazione della sensibilità al movimento di basso livello tramite la somministrazione di un test di "Random Dots Kinematograms" in cui veniva richiesta l'individuazione di un movimento coerente verso una di due direzioni (destra o sinistra). Questa valutazione preliminare ci ha permesso di escludere partecipanti che non fossero sensibili alla presenza di tale movimento e quindi di escludere che eventuali differenze nei risultati potessero essere determinate da differenti capacità di percezione del movimento di basso livello nei due gruppi di partecipanti.

Stimoli

Random dots kinematograms (RDK). Per valutare i prerequisiti di base utili al riconoscimento del movimento biologico, tutti i partecipanti sono stati sottoposti ad una valutazione preliminare della percezione di movimento di basso livello con un compito classico di *Random-dot kinematogram* (Figura 4). In questo compito è stata valutata la capacità di distinguere il movimento coerente di una percentuale variabile di punti verso destra o verso sinistra.



Figura 4 Esempio di schermata nel compito di *Random-dot kinematogram*

La percentuale di rumore è stata fissata nella proporzione del 51.2, 25.6, 12.8, 6.4, e 3.2%, mentre in uno stimolo erano presenti solo punti rumore (%). Per ognuna delle 6 proporzioni segnale/rumore sono stati creati 3 stimoli ripetuti in maniera casuale due volte all'interno del compito (6 condizioni x 3 x 2). Ogni stimolo aveva la durata di 4s.

Point light Walkers (PLW) La percezione del movimento biologico è stata valutata usando dei video in cui 13 punti erano stati sistemati su di un modello in movimento di una persona che cammina (Figura 5).

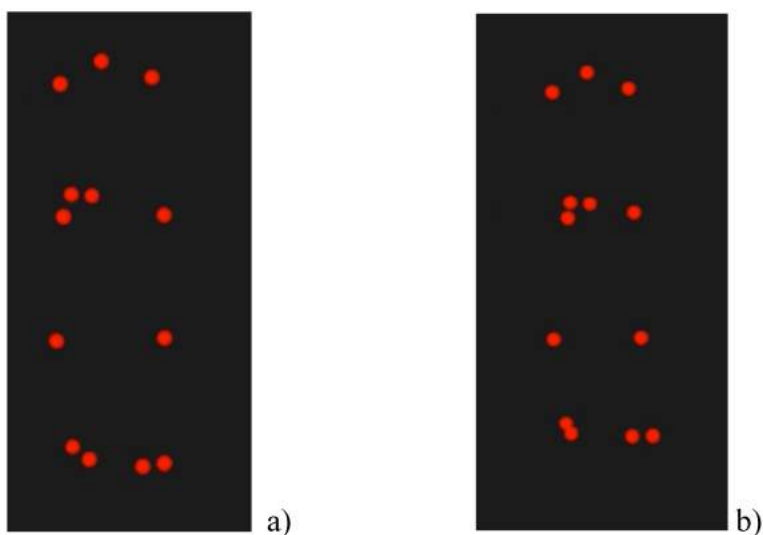


Figura 5 Stimoli che utilizzano il PWL. Viene riprodotto il cammino della persona umana attraverso l'utilizzo di marker posizionati in corrispondenza di specifici punti del corpo. Per costruire gli stimoli è stato utilizzato il cammino di persone sane a) e con MdP con *Freezing* b).

Gli stimoli riproducevano il cammino di persone senza alterazioni neurologiche e ortopediche e di pazienti con MdP con *freezing*, sia di sesso maschile che femminile. Questi modelli sono stati creati dalle registrazioni effettuate con un sistema di *motion tracking* su un

diverso gruppo di volontari. I marker sono stati posizionati in corrispondenza delle maggiori articolazioni (C7, acromion, spina iliaca antero-superiore, spina iliaca postero superiore, tuberosità tibiale, malleolo esterno e 2° metatarso). La registrazione del movimento è stata poi tagliata in sequenze della durata da 2 a 3s in cui erano visibili due cicli completi di cammino (4 passi). Il cammino avveniva sempre nella stessa direzione da sinistra vs destra ed era presentato sempre secondo lo stesso punto di vista antero-laterale. Il numero totale di stimoli era 60: 15 di maschi (6 maschi registravano 2 video e 1 maschio ne registrava 3) e 15 di femmine (6 femmine registravano 2 video e 1 femmina ne registrava 3) sani (senza deficit neurologici e ortopedici) e 15 di maschi (6 maschi registravano 2 video e 1 maschio ne registrava 3) e 15 di femmine (6 femmine registravano 2 video e 1 femmina ne registrava 3) con MdP e *Freezing*.

Abbiamo quindi valutato se le differenze tra stimoli con PLW di maschi (M) e di femmine (F), in termini di informazione presente all'interno dello stimolo, fossero sufficienti alla discriminazione del genere e non fossero diverse nei due gruppi di pazienti con MdP e *freezing* e partecipanti sani. Questo problema è stato affrontato in maniera esaustiva in letteratura (Pollick, Kay, Heim & Stringer, 2005). Secondo il modello teorico di Cutting e collaboratori (1981), un modo di determinare la differenza tra M e F nello stimolo PLW è quella di calcolare la posizione del “*centre of moment*” (Figura 6). Nel modello di figura umana questo indice di genere è espresso dal rapporto tra la distanza tra le spalle, e la somma delle distanze tra le spalle e quella tra le anche. Le differenze di genere nelle distanze tra spalle e anche (spalle leggermente più larghe e anche più strette negli individui di sesso maschile, il contrario per quelli di sesso femminile) determinano valori diversi del “*centre of moment*”, maggiori nei maschi (superiori a 0.50) rispetto alle femmine (inferiori a 0.50). Cutting dimostra che le variazioni di questo indice da 0.02 a 0.08 in un modello di PLW, determina un aumento del giudizio di mascolinità dal 20 all'80%. (Pollick et al., 2005) (Figura 6). Questo indice sebbene sia un ottimo predittore del genere non è l'unico. Oltre a questo indice “statico” che enfatizza la forma del corpo determinata dalle dimensioni di spalle e bacino è stato proposto un indice “dinamico”, che analizza l'oscillazione laterale del bacino e delle spalle, enfatizzando le differenze di movimento (Mather, Murdoch, 1994). Per un'analisi della silhouette in visione laterale è usato anche l'angolo del ginocchio formato da due rette a partenza dalla rotula, una verso la spina iliaca antero superiore e l'altra verso la tuberosità tibiale (Q-angle).

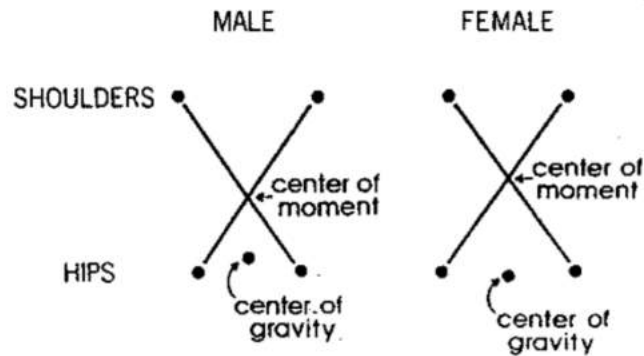


Figura 6 Rappresentazione schematica del tronco di un soggetto di sesso maschile e femminile. In generale i maschi hanno le spalle leggermente più larghe e le anche più strette delle femmine. Il “*centre of moment*” è il punto del tronco attorno al quale tutti i movimenti, in tutte le parti del corpo, hanno una relazione regolare e simmetrica. L’intersezione delle diagonali del tronco è il centro del momento. Da notare che questo punto non è il centro di gravità. (da Cutting et al. 1981)

Nel nostro caso abbiamo verificato questo indice con una ANOVA con i fattori Gruppo (malati vs sani) e Genere (Maschi vs femmine) e i risultati indicano che l’informazione presente negli stimoli era diversa per i PLW di maschi rispetto a i PLW di femmine ($F(1,54) = 20.390$, $p < 0.001$), ma non tra i gruppi di pazienti e quelli di persone senza deficit neurologici e ortopedici.

Per valutare l’efficacia degli stimoli di PLW preparati, è stata fatta una prova preliminare di riconoscimento con un campione di 52 studenti, di cui 23 maschi (età media, 24 a) e 29 femmine (età media 22 a). L’obiettivo era quello di verificare la percentuale media di riconoscimento del genere (M e F) presente negli stimoli proposti e di confrontarlo con i dati della letteratura. La percentuale di riconoscimento medio nei partecipanti di sesso maschile è stata del 69.4% e nelle partecipanti di sesso femminile del 69.7%. Tali percentuali erano in linea con quanto riportato in letteratura (71%, IC 50 - 86%) in merito alle stime di sensibilità attese per il riconoscimento di genere nei PLW che vengono presentati in visione obliqua antero laterale, come nel nostro caso (Pollick et al., 2005). Infine, i dati del pre-test hanno permesso una verifica sulla capacità dei singoli stimoli PLW di fornire informazioni sul genere della silhouette. L’analisi della percentuale di riconoscimento per singolo stimolo, ne ha portato all’esclusione di 4, la cui percentuale era inferiore al 50% (31.5%, 41.4%, 46.9%, 48.1%).

Procedura

Tutti i compiti venivano svolti in una stanza ampia e silenziosa mostrando gli stimoli su uno schermo dalle dimensioni di 2,50 x 2 metri, ponendo l’osservatore seduto in modo confortevole ad una distanza di 2 metri. La risoluzione dell’immagine era 1024 X 1768 *pixels*. Per la presentazione degli stimoli è stato utilizzato il software PsyScope X B77 versione 1.1. Durante

il compito sono state previste delle pause, anche su richiesta del partecipante.

La sequenza di somministrazione delle prove prevedeva l'inizio con il compito di rilevazione della sensibilità al movimento di basso livello, a cui seguiva la valutazione cognitiva con il MoCA, il compito di percezione del movimento biologico, l'UPDRS parte III e la GDS. Le risposte dei partecipanti venivano date a voce e lo sperimentatore le registrava, questo per facilitare i pazienti evitando l'ulteriore compito di utilizzo della tastiera del computer per dare la risposta. Le istruzioni venivano presentate sullo schermo all'inizio di ogni prova sperimentale. Le prove dei due compiti sperimentali erano presentate divise in due blocchi separati da una pausa e randomizzate al loro interno. Il compito di valutazione del movimento di basso livello prevedeva che l'osservatore discriminasse tra il movimento coerente verso destra o sinistra, mentre nel compito con gli stimoli PLW, l'osservatore doveva dire se la silhouette era quella di un maschio oppure di una femmina. Agli osservatori non veniva detto che le silhouette erano di due popolazioni differenti (parkinsoniani e persone senza disturbi neurologici ed ortopedici). Prima di ognuno dei due compiti sperimentali venivano somministrati alcuni stimoli di familiarizzazione. Tutta la sequenza di prove finiva entro l'ora e mezza.

Analisi dei dati

Per analizzare le capacità di discriminazione dei partecipanti è stata utilizzata la teoria della detezione del segnale. Per ognuna delle sei condizioni sperimentali abbiamo calcolato la percentuale di HIT e di Falsi Allarmi (FA). Una risposta veniva calcolata come successo (HIT) se la risposta identificava un soggetto femmina come femmina e un falso allarme quando la risposta identificava un soggetto maschio come femmina. Le percentuali di HIT e FA sono state usate per calcolare il *d-prime* (indice di sensibilità). Le differenze di sensibilità per il riconoscimento tra Gruppi sono stati analizzati con l'analisi della varianza, con i fattori: Gruppo (pazienti con MdP vs. sani) e Genere (M vs. F) come variabili *between-group*; e con il fattore tipo di PLW (cammino con caratteristiche proprie della MdP e *freezing* cammino normale) come variabile *within-group*.

Le analisi sono state condotte in due tempi, per prima cosa abbiamo analizzato il gruppo di pazienti con *freezing* (10F, 10M) e quello dei partecipanti senza deficit neurologici ed ortopedici (12F, 12M); successivamente abbiamo ripetuto la stessa analisi allargando il gruppo dei pazienti anche a quelli con Malattia di Parkinson ma senza *freezing* (5F, 8M), per aumentare il campione e la potenza delle analisi.

4.3 Risultati

Nella tabella 1 sono presentati i dati demografici e clinici dei tre gruppi di partecipanti, pazienti con e senza *freezing* e il gruppo di controllo. I gruppi sono risultati omogeni per età e scolarità. È emersa una differenza nei punteggi relativi al livello cognitivo e al benessere emotivo. Il punteggio al MoCa del gruppo di pazienti con *freezing*, pur inferiore rispetto ai pazienti senza *freezing* e ai partecipanti sani, si attesta attorno al valore di 26, *cut-off* che definisce l'assenza di problemi cognitivi.

Variabili	PD+FoG	PD-FoG	Controlli	<i>p-value</i>	
				PD+FoG vs Cont.	PD- FoG vs Cont.
Numerosità	n=20	n=13	n=24		
Età	73.6 (±7.7)	69.2(±9.4)	70(±6.3)	ns	ns
Scolarità	11.9 (±5)	11.3 (±3.7)	10 (±3.1)	ns	ns
M:F	10:10	8:5	12:12		
H&Y	2.4 (±0.5)	1.9(±0.7)			
UPDRS	25.6(±10.2)	22.8 (±13.2)			
MoCA	26(±1.7)	28 (±2.8)	28 (±1.9)	<0.01	ns
GDS	3.5(±2.7)	3.8 (±2.1)	2 (±1.9)	0.02	0.01

Tabella 1 Caratteristiche demografiche e cliniche dei gruppi. Abbreviazioni; H&Y, Hoehn e Yahr, UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating scale; MoCA Montreal Cognitive Assessment, GDS Geriatric Depression Scale, ns = non significativo

Tutti e due i gruppi, pazienti con Mdp (con e senza *freezing*) e sani, non differivano nelle capacità di riconoscimento visivo di movimento di basso livello.

Infatti come si può vedere dalla figura 7 i maschi di entrambi i gruppi superano la soglia del 50%, nell'intervallo tra 12.8% e 25.6%, mentre le femmine di entrambi i gruppi nell'intervallo precedente (6.4% - 12.8%).

Pertanto si può escludere che ci siano differenze nelle capacità di riconoscimento visivo di movimento di basso livello tra i due gruppi.

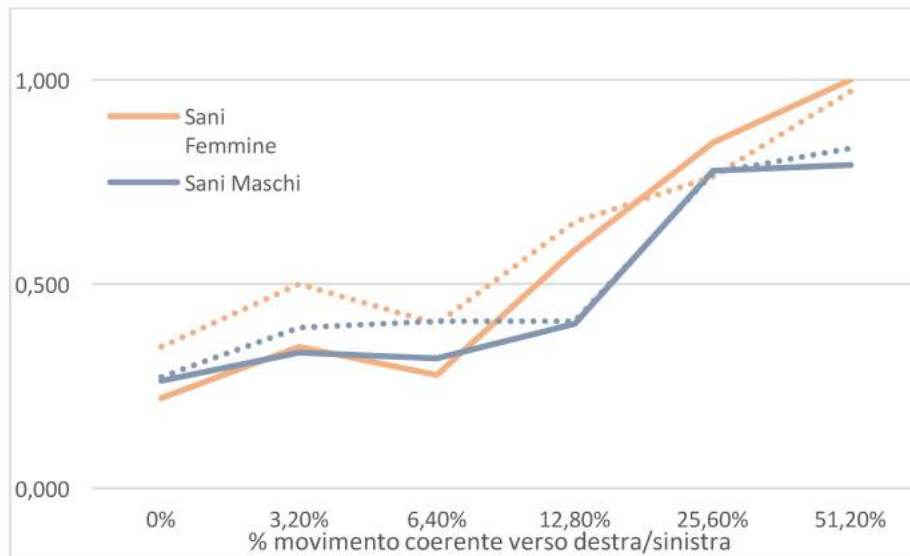


Figura 7 Proporzion di risposte corrette nel riconoscimento nel compito di RDK. I maschi di entrambi i gruppi superano la soglia del 50% nell'intervallo tra 12.8% e 25.6%, mentre le femmine di entrambi i gruppi la superano nell'intervallo precedente (6.4% - 12.8%).

I risultati dell'analisi della varianza (Figura 8) sulla sensibilità nel gruppo di controllo e in quello di pazienti con MdP e *freezing* hanno evidenziato solamente un effetto principale della variabile tipo di PLW ($F_{1,42} = 11.04, p = 0.001$), i valori medi di sensibilità per i video con PLW di pazienti erano pari 0.45, mentre quelli per i video con PLW di attori sani erano pari a 0.84.

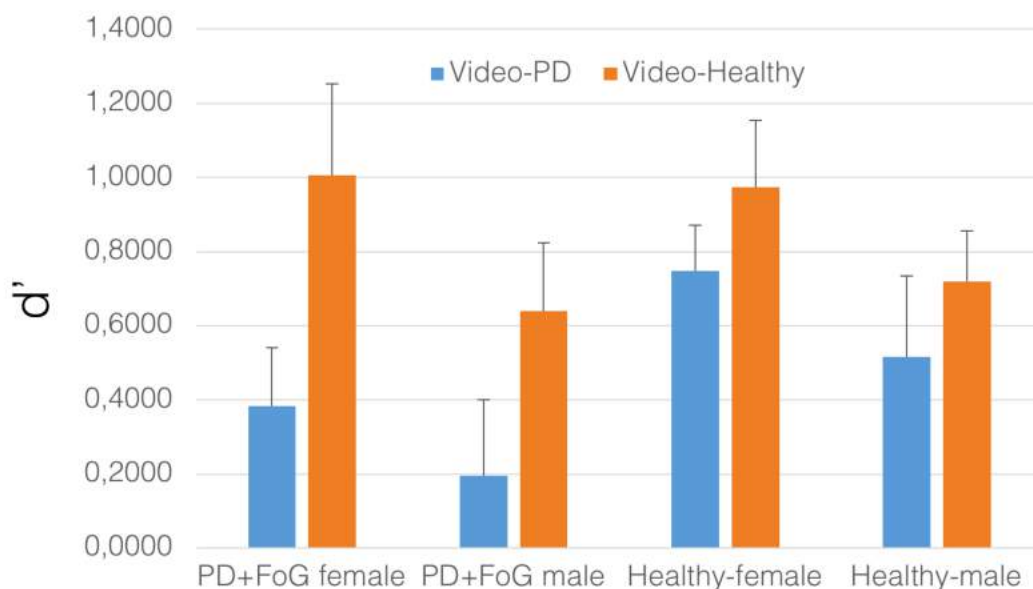


Figura 8 Valori di sensibilità (d' -prime) nel riconoscimento del genere in stimoli di PLW di persone con MdP e *freezing* e partecipanti sani. L'analisi della varianza ha evidenziato solo un effetto principale sulla variabile del tipo di PWL (di attori sani / con MdP e FoG). Le barre sono relative ai valori di Errore Standard.

Una seconda analisi della varianza (Figura 9) con il gruppo allargato di pazienti con MdP con e senza *freezing*, ha dato gli stessi risultati: effetto significativo della variabile tipo di PLW (attori sani / pazienti con MdP e FoG) ($F_{1,55} = 11.01$, $p = 0.001$), con valori medi di sensibilità per i video con PLW di pazienti erano pari 0.45, mentre quelli per i video con PLW di attori sani erano pari a 0.79.

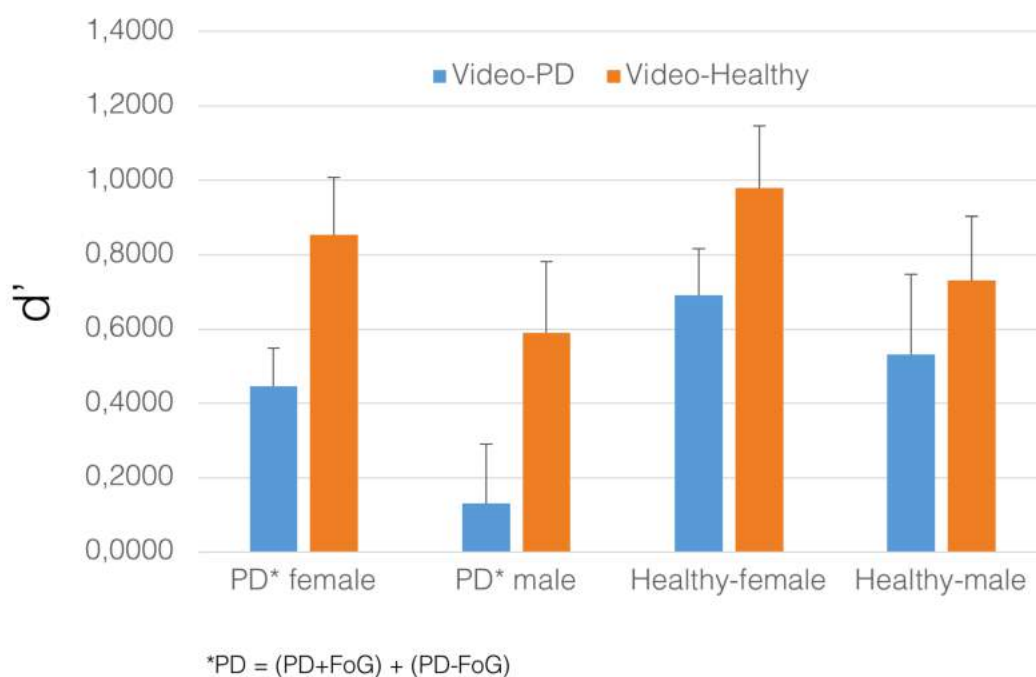
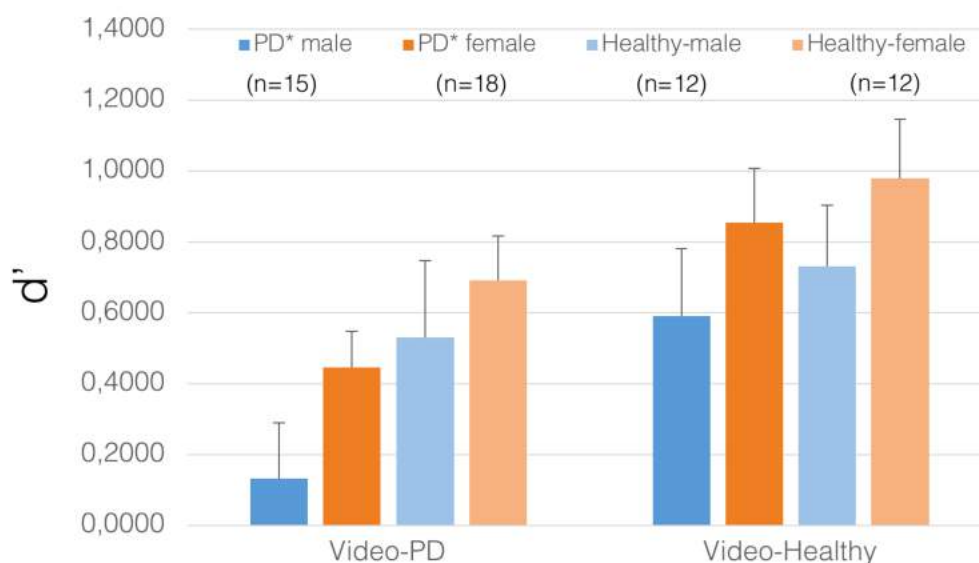


Figura 9 Valori di sensibilità (d') nel riconoscimento del genere in stimoli di PLW (attori sani e pazienti) del gruppo allargato di pazienti e partecipanti sani. L'analisi della varianza ha evidenziato solo un effetto principale sulla variabile del tipo di PWL (di attori sani / con MdP e FoG). PD (Parkinson's Disease)

In una seconda analisi (Figura 10) il fattore Genere faceva segnare valori molto vicini alla significatività ($F_{1,55} = 3.55$, $p = 0.065$), mostrando dei valori di sensibilità sensibilmente superiori per i partecipanti di sesso femminile (0.74 vs. 0.49).



$$*PD = (PD+FoG) + (PD-FoG)$$

Figura 10 L'analisi della varianza con il gruppo allargato di pazienti ha mostrato valori vicini alla significatività per il fattore genere mostrando una sensibilità al riconoscimento maggiore nelle partecipanti di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile.

4.4 Discussione

L'obiettivo principale di questo studio era quello di valutare la capacità di riconoscere il movimento umano in pazienti con MdP e *freezing* e in partecipanti sani. È stato proposto un compito in cui veniva chiesto di discriminare il genere (maschile/femminile) in due tipi di cammino, normale e di pazienti con MdP e *freezing*, presentati in maniera *covert* (l'osservatore non era a conoscenza di questa variabile).

I risultati hanno evidenziato che entrambi i gruppi mostrano un livello di riconoscimento significativamente più basso nella condizione di cammino di tipo parkinsoniano, rispetto a quella di cammino normale. I valori di sensibilità (*d-prime*) dei partecipanti maschi e femmine, appartenenti ad entrambi i gruppi, erano comparabili e senza differenze significative.

I risultati di questo studio mostrano quindi che i pazienti con MdP e *freezing* non presentano differenze significative di percezione del movimento biologico, essendo in grado di distinguere il sesso maschile e femminile in modo non diverso dai partecipanti sani di pari età e scolarità. L'inserimento del gruppo di pazienti con MdP, ma senza *freezing*, ha mostrato valori sovrapponibili confermando, nel nostro campione, assenza di differenze significative tra gruppi in termini di riconoscimento del genere nel movimento umano. Le uniche differenze tra i gruppi di pazienti e i partecipanti sani, lievi in termini di abilità cognitive e più marcate in

termini di benessere emotivo, sembrano non aver influito sulla prestazione richiesta.

Pertanto questi risultati non ci permettono di confermare quanto emerso in studi precedenti (Jaywant et al., 2016b; Kloeters et al., 2017) in cui la capacità di riconoscimento dei pazienti con MdP era più bassa rispetto ai partecipanti sani, anche se dimostrata in condizioni di compito diverso e meno impegnativo, come dimostrato dai livelli di *d'prime*. Infatti nello studio di Jaywant i valori di sensibilità delle diverse condizioni di riconoscimento non sono mai inferiori a 1.5 (valori sino a 4.5 nelle condizioni di riconoscimento senza l'utilizzo di rumore) e in quello di Kloeters con valori in quasi tutte le prove mai inferiori a 1.5. Si attestano tra 0.5 e 1 in una sola delle tre condizioni testate, in cui peraltro non sono emerse differenze significative di riconoscimento del movimento biologico tra pazienti e partecipanti sani.

Considerando i risultati emersi al pre-test che avevano dimostrato la capacità degli stimoli di fornire sufficienti informazioni di genere con percentuali di riconoscimento in linea con quanto riportato in letteratura, si può ipotizzare che il compito proposto nello studio sia risultato più complesso per tutto il campione, con difficoltà intrinseche al compito e non legate alla condizione di malattia.

Si potrebbe supporre che la condizione di malattia espressa da metà degli stimoli di PLW proposti, di cui tutti i partecipanti non erano a conoscenza, abbia mascherato alcuni fattori caratteristici che identificano le differenze di genere nel movimento, rendendo molto più difficile il riconoscimento del genere dei PLW.

Dati di letteratura, (Pollick et al., 2005) dimostrano infatti che i possibili fattori relativi alla struttura e al movimento umano che potrebbero essere usati come validi indicatori di genere, sono numerosi e riguardano sia la forma che il movimento. Le differenze fisiche di genere sono proprietà mediate sia da riferimenti visivi statici relativi alla forma (dimensioni spalle, bacino, angolo di valgismo del ginocchio) che al movimento (movimenti del bacino, lunghezza, cadenza, velocità del passo). Pertanto le dimostrate modificazioni spazio temporali del cammino, la minor mobilità del tronco nei pazienti con MdP e *freezing* e la variabilità insita tra i diversi pazienti utilizzati durante la registrazione dei PLW, potrebbero aver reso difficile l'identificazione negli stimoli di un numero sufficiente di indicatori per garantire la discriminazione di genere. Tutto questo anche se per i PLW è stata usata una visione antero-laterale che fornisce la percentuale più alta di riconoscimento di genere.

Una situazione per certi aspetti analoga a quanto descritto nello studio di Wöllner & Deconinck (2013) in cui è stato dimostrato che gli osservatori non erano in grado di distinguere il sesso maschile o femminile di una sagoma con punti luminosi, che effettuava un gesto di conduzione d'orchestra, quando a farlo era un direttore molto esperto; mentre erano in grado di farlo se osservavano figure statiche e il cammino della stessa sagoma o il gesto di un conduttore meno esperto. Pur in una condizione molto diversa e non patologica, il dato interessante era che, se il movimento osservato era un movimento diverso da quelli comunemente noti, non era più informativo per il riconoscimento del genere maschile / femminile della sagoma.

Situazione che potremmo ricondurre a quella del nostro studio, in cui venivano presentati all'osservatore anche stimoli con il cammino di pazienti con MdP, pertanto di cammino modificato nelle sue componenti spazio temporali. I dati dello studio di Wollner sono stati discussi dagli autori come difficoltà dell'osservatore a entrare in sintonia con quegli stessi indicatori visivi per il riconoscimento di genere, morfologici e di movimento, che sono stati pur utilizzati per riconoscere il genere nel cammino e nelle figure statiche. È stato del resto dimostrato (Pollack, Lestou, Ryu & Cho, 2002) che il sistema visivo può implicitamente negligere o non rilevare l'informazione disponibile per il riconoscimento di genere. Sempre nel lavoro di Wollner l'abilità motoria modificherebbe l'esecuzione del gesto motorio, spostandolo maggiormente verso un gesto tecnicamente corretto, ma perdendo le caratteristiche di genere del movimento involontario, ancora presenti nei conduttori meno esperti. La malattia, modificando il gesto motorio, potrebbe aver agito con meccanismi analoghi sulle possibilità di riconoscimento.

I risultati nel nostro studio non evidenziano peraltro un effetto di *priming* motorio sul riconoscimento del genere nei pazienti. Infatti non abbiamo trovato alcun effetto atteso di compatibilità nei pazienti con MdP e *freezing*, che non hanno migliorato la loro capacità di riconoscimento del genere guardando gli stimoli di PLW di pazienti con la stessa alterazione motoria. Dati che confermano, in questo caso, quanto emerso in particolare negli studi di Jaywant (2016) ma anche di Kloeters (2017) in cui non era stato individuato alcun effetto facilitatorio nel riconoscimento del movimento umano da parte di pazienti con MdP, guardando stimoli con cammino di tipo parkinsoniano nel primo caso e di cammino con caratteristiche di maggior lentezza (simile al cammino parkinsoniano), nel secondo caso.

I dati ottenuti sono strumentali anche alla possibilità di utilizzo dell'Action Observation nella Malattia di Parkinson. Considerando i dati di letteratura secondo cui i pazienti con MdP possano avere difficoltà nel riconoscimento del movimento biologico, ci si è interrogati sulla

possibilità che tale difficoltà potesse ridurre l'effetto di priming visuo motorio dell'Action Observation, strumento utilizzato in ambito terapeutico riabilitativo per facilitare, attraverso stimoli visivi di movimento biologico, il ri-apprendimento di nuovi schemi motori. I dati ottenuti, per quanto preliminari e non conclusivi, poiché necessitano di ulteriori verifiche aumentando la numerosità del campione, potrebbero al momento sostenerne la praticabilità nei soggetti con MdP.

BIBLIOGRAFIA

- Abbruzzese, G., Avanzino, L., Marchese, R., & Pelosin, E. (2015). Action Observation and Motor Imagery: Innovative Cognitive Tools in the Rehabilitation of Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease*, 2015, 124214. <http://doi.org/10.1155/2015/124214>
- Agosta, F., Gatti, R., Sarasso, E., Volontè, M. A., Canu, E., Meani, A., et al. (2017). Brain plasticity in Parkinson's disease with freezing of gait induced by action observation training. *Journal of Neurology*, 264(1), 88–101. <http://doi.org/10.1007/s00415-016-8309-7>
- Ackermann, H., Gröne, B.F., Hoch G., Schönle P.W. (1993) Speech Freezing in Parkinson's Disease: A Kinematic Analysis of Orofacial Movements by Means of Electromagnetic Articulography. *Folia Phoniatica et Logopaedica*, 45, 84–89
<http://doi.org/10.1159/000266222>
- Alam, M., Heissler, H. E., Schwabe, K., & Krauss, J. K. (2012). Deep brain stimulation of the pedunculopontine tegmental nucleus modulates neuronal hyperactivity and enhanced beta oscillatory activity of the subthalamic nucleus in the rat 6-hydroxydopamine model. *Experimental Neurology*, 233(1), 233–242. <http://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.10.006>
- Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 9, 357–381. <http://doi.org/10.1146/annurev.ne.09.030186.002041>
- Almeida, Q. J., & Lebold, C. A. (2010). Freezing of gait in Parkinson's disease: a perceptual cause for a motor impairment? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 81(5), 513–518. <http://doi.org/10.1136/jnnp.2008.160580>
- Almeida, Q. J., Wishart, L. R., & Lee, T. D. (2003). Disruptive influences of a cued voluntary shift on coordinated movement in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 41(4), 442–452. [http://doi.org/10.1016/s0028-3932\(02\)00155-0](http://doi.org/10.1016/s0028-3932(02)00155-0)
- Amboni, M., Cozzolino, A., Longo, K., Picillo, M., & Barone, P. (2008). Freezing of gait and executive functions in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23(3), 395–400. <http://doi.org/10.1002/mds.21850>
- Amboni, M., Barone, P., Picillo, M., Cozzolino, A., Longo, K., Erro, R., & Iavarone, A. (2010). A two-year follow-up study of executive dysfunctions in parkinsonian patients with freezing of gait at on-state. *Movement Disorders*, 25(6), 800–802.
<http://doi.org/10.1002/mds.23033>

- Amboni, M., Stocchi, F., Abbruzzese, G., Morgante, L., Onofri, M., Ruggieri, S., et al. (2015). Prevalence and associated features of self-reported freezing of gait in Parkinson disease: The DEEP FOG study. *Parkinsonism and Related Disorders*, *21*(6), 644–649. <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.03.028>
- Andrieux, M., & Proteau, L. (2016). Observational Learning: Tell Beginners What They Are about to Watch and They Will Learn Better. *Frontiers in Psychology*, *7*, 51. <http://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00051>
- Anderson T.W. (2003) An Introduction to Multivariate Statistical Analysis, 3rd ed., Wiley, New York.
- Arrighi, R., Cartocci, G., & Burr, D. (2011). Reduced perceptual sensitivity for biological motion in paraplegia patients. *Current Biology: CB*, *21*(22), R910–1. <http://doi.org/10.1016/j.cub.2011.09.048>
- Balsters, J. H., & Ramnani, N. (2011). Cerebellar plasticity and the automation of first-order rules. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, *31*(6), 2305–2312. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4358-10.2011>
- Barbarotto, R., Laiacina, M., Frosio, R., Vecchio, M., Farinato, A., & Capitani, E. (1998). A normative study on visual reaction times and two Stroop colour-word tests. *Italian Journal of Neurological Sciences*, *19*(3), 161–170.
- Barbe, M. T., Amarell, M., Snijders, A. H., Florin, E., Quatuor, E.-L., Schönau, E., et al. (2014). Gait and upper limb variability in Parkinson's disease patients with and without freezing of gait. *Journal of Neurology*, *261*(2), 330–342. <http://doi.org/10.1007/s00415-013-7199-1>
- Bartels, A. L., & Leenders, K. L. (2008). Brain imaging in patients with freezing of gait. *Movement Disorders*, *23 Suppl 2*, S461–7. <http://doi.org/10.1002/mds.21912>
- Beaulne-Séguin, Z., & Nantel, J. (2016). Conflicting and non-conflicting visual cues lead to error in gait initiation and gait inhibition in individuals with freezing of gait. *Gait & Posture*, *49*, 443–447. <http://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2016.08.002>
- Beck, A.T., Steer, R.A., & Brown, G.K. (1996). Manual for the Beck Depression Inventory-II. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Beck, E. N., Ehgoetz Martens, K. A., & Almeida, Q. J. (2015). Freezing of Gait in Parkinson's Disease: An Overload Problem? *PLoS ONE*, *10*(12), 1-28 <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0144986>
- Beintema, J. A., & Lappe, M. (2002). Perception of biological motion without local image

- motion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(8), 5661–5663. <http://doi.org/10.1073/pnas.082483699>
- Bek, J., Poliakoff, E., Marshall, H., Trueman, S., & Gowen, E. (2016a). Enhancing voluntary imitation through attention and motor imagery. *Experimental Brain Research*, 234(7), 1819–1828. <http://doi.org/10.1007/s00221-016-4570-3>
- Bek, J., Webb, J., Gowen, E., Vogt, S., Crawford, T. J., Sullivan, M. S., & Poliakoff, E. (2016b). Patients' Views on a Combined Action Observation and Motor Imagery Intervention for Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease*, 2016, 7047910–8. <http://doi.org/10.1155/2016/7047910>
- Bell, A. H., Meredith, M. A., Van Opstal, A. J., & Munoz, D. P. (2005). Crossmodal integration in the primate superior colliculus underlying the preparation and initiation of saccadic eye movements. *Journal of Neurophysiology*, 93(6), 3659–3673. <http://doi.org/10.1152/jn.01214.2004>
- Bengevoord, A., Vervoort, G., Spildooren, J., Heremans, E., Vandenberghe, W., Bloem, B. R., & Nieuwboer, A. (2016). Center of mass trajectories during turning in patients with Parkinson's disease with and without freezing of gait. *Gait & Posture*, 43, 54–59. <http://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2015.10.021>
- Berg, K. O., Wood-Dauphinee, S. L., Williams, J. I., & Maki, B. (1992). Measuring Balance in the Elderly: Validation of an Instrument. *Canadian Journal of Public Health / Revue Canadienne De Sante'e Publique*, 83. <http://doi.org/10.2307/41990843>
- Bertenthal, B. I., & Pinto, J. (1994). Global processing of biological motions. *Psychological Science*. <http://doi.org/10.1111/j.1467-9280.1994.tb00504.x>
- Bisio, A., Avanzino, L., Gueugneau, N., Pozzo, T., Ruggeri, P., & Bove, M. (2015). Observing and perceiving: A combined approach to induce plasticity in human motor cortex. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 126(6), 1212–1220. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.08.024>
- Bissett, P. G., Logan, G. D., van Wouwe, N. C., Tolleson, C. M., Phibbs, F. T., Claassen, D. O., & Wylie, S. A. (2015). Generalized motor inhibitory deficit in Parkinson's disease patients who freeze. *Journal of Neural Transmission*, 122(12), 1693–1701. <http://doi.org/10.1007/s00702-015-1454-9>
- Blake, R., & Shiffrar, M. (2007). Perception of human motion. *Annual Review of Psychology*, 58, 47–73. <http://doi.org/10.1146/annurev.psych.57.102904.190152>
- Blakemore, S. J., & Decety, J. (2001). From the perception of action to the understanding of intention. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(8), 561–567. <http://doi.org/10.1038/35086023>

- Bloem, B. R., Hausdorff, J. M., Visser, J. E., & Giladi, N. (2004). Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena. *Movement Disorders, 19*(8), 871–884. <http://doi.org/10.1002/mds.20115>
- Bloem, B. R., Grimbergen, Y. A. M., van Dijk, J. G., & Munneke, M. (2006). The “posture second” strategy: a review of wrong priorities in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences, 248*(1-2), 196–204. <http://doi.org/10.1016/j.jns.2006.05.010>
- Bonivento, C., Rumiati, R. I., Biasutti, E., & Humphreys, G. W. (2013). The role of the basal ganglia in action imitation: neuropsychological evidence from Parkinson's disease patients. *Experimental Brain Research, 224*(2), 211–220. <http://doi.org/10.1007/s00221-012-3300-8>
- Bosbach, S., Prinz, W., & Kerzel, D. (2004). A Simon effect with stationary moving stimuli. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance, 30*(1), 39–55. <http://doi.org/10.1037/0096-1523.30.1.39>
- Bosbach, S., Cole, J., Prinz, W., & Knoblich, G. (2005). Inferring another's expectation from action: the role of peripheral sensation. *Nature Neuroscience, 8*(10), 1295–1297. <http://doi.org/10.1038/nn1535>
- Bronte-Stewart, H. M., Ding, L., Alexander, C., Zhou, Y., & Moore, G. P. (2000). Quantitative digitography (QDG): a sensitive measure of digital motor control in idiopathic Parkinson's disease. *Movement Disorders, 15*(1), 36–47. [http://doi.org/10.1002/1531-8257\(200001\)](http://doi.org/10.1002/1531-8257(200001)15(1)<36::AID-MD1001>3.0.CO;2-1)
- Buccino, G., Vogt, S., Ritzl, A., Fink, G. R., Zilles, K., Freund, H.-J., & Rizzolatti, G. (2004). Neural circuits underlying imitation learning of hand actions: an event-related fMRI study. *Neuron, 42*(2), 323–334. [http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273\(04\)00181-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273(04)00181-3)
- Buccino, G., Gatti, R., Giusti, M. C., Negrotti, A., Rossi, A., Calzetti, S., & Cappa, S. F. (2011). Action observation treatment improves autonomy in daily activities in Parkinson's disease patients: results from a pilot study. *Movement Disorders, 26*(10), 1963–1964. <http://doi.org/10.1002/mds.23745>
- Buckley, T. A., Pitsikoulis, C., & Hass, C. J. (2008). Dynamic postural stability during sit-to-walk transitions in Parkinson disease patients. *Movement Disorders, 23*(9), 1274–1280. <http://doi.org/10.1002/mds.22079>
- Burleigh-Jacobs, A., Horak, F. B., Nutt, J. G., & Obeso, J. A. (1997). Step initiation in Parkinson's disease: influence of levodopa and external sensory triggers. *Movement Disorders, 12*(2), 206–215. <http://doi.org/10.1002/mds.870120211>
- Byrne, R. W. (2003). Imitation as behaviour parsing. *Philosophical Transactions of the Royal Society B, 358*(1322), 101–110. <http://doi.org/10.1098/rstb.2002.1287>

- Society B: Biological Sciences*, 358(1431), 529–536.
<http://doi.org/10.1098/rstb.2002.1219>
- Caligiore, D., Mustile, M., Spalletta, G., & Baldassarre, G. (2017). Action observation and motor imagery for rehabilitation in Parkinson's disease: A systematic review and an integrative hypothesis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 72, 210–222.
<http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.11.005>
- Calvo-Merino, B., Glaser, D. E., Grèzes, J., Passingham, R. E., & Haggard, P. (2005). Action observation and acquired motor skills: an fMRI study with expert dancers. *Cerebral Cortex*, 15(8), 1243–1249. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhi007>
- Carpinella, I., Crenna, P., Calabrese, E., Rabuffetti, M., Mazzoleni, P., Nemni, R., & Ferrarin, M. (2007). Locomotor function in the early stage of Parkinson's disease. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 15(4), 543–551.
<http://doi.org/10.1109/TNSRE.2007.908933>
- Carroll, W. R., & Bandura, A. (1985). Role of timing of visual monitoring and motor rehearsal in observational learning of action patterns. *Journal of Motor Behavior*, 17(3), 269–281.
- Casile, A., & Giese, M. A. (2006). Nonvisual motor training influences biological motion perception. *Current Biology: CB*, 16(1), 69–74. <http://doi.org/10.1016/j.cub.2005.10.071>
- Castiello, U., Ansuini, C., Bulgheroni, M., Scaravilli, T., & Nicoletti, R. (2009). Visuomotor priming effects in Parkinson's disease patients depend on the match between the observed and the executed action. *Neuropsychologia*, 47(3), 835–842. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.12.016>
- Chatterjee, S. H., Freyd, J. J., & Shiffrar, M. (1996). Configural processing in the perception of apparent biological motion. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 22(4), 916–929.
- Chee, R., Murphy, A., Danoudis, M., Georgiou-Karistianis, N., & Iansek, R. (2009). Gait freezing in Parkinson's disease and the stride length sequence effect interaction. *Brain*, 132(Pt 8), 2151–2160. <http://doi.org/10.1093/brain/awp053>
- Chong, R. K., Lee, K. H., Morgan, J., & Wakade, C. (2015). Duration of step initiation predicts freezing in Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 132(2), 105–110. <http://doi.org/10.1111/ane.12361>
- Cohen, R. G., Chao, A., Nutt, J. G., & Horak, F. B. (2011). Freezing of gait is associated with a mismatch between motor imagery and motor execution in narrow doorways, not with failure to judge doorway passability. *Neuropsychologia*, 49(14), 3981–3988.

- <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.10.014>
- Cohen, R. G., Klein, K. A., Nomura, M., Fleming, M., Mancini, M., Giladi, N., et al. (2014). Inhibition, executive function, and freezing of gait. *Journal of Parkinson's Disease*, 4(1), 111–122. <http://doi.org/10.3233/JPD-130221>
- Colzato, L. S., van Wouwe, N. C., Hommel, B., Zmigrod, S., Ridderinkhof, K. R., & Wylie, S. A. (2012). Dopaminergic modulation of the updating of stimulus-response episodes in Parkinson's disease. *Behavioural Brain Research*, 228(1), 82–86. <http://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.11.034>
- Cools, R., Barker, R. A., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2001). Enhanced or Impaired Cognitive Function in Parkinson's Disease as a Function of Dopaminergic Medication and Task Demands. *Cerebral Cortex*, 11(12), 1136–1143. <http://doi.org/10.1093/cercor/11.12.1136>
- Cools, R., & D'Esposito, M. (2011). Inverted-U-shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control. *Biological Psychiatry*, 69(12), e113–25. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.03.028>
- Cowie, D., Limousin, P., Peters, A., & Day, B. L. (2010). Insights into the neural control of locomotion from walking through doorways in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 48(9), 2750–2757. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.05.022>
- Cowie, D., Limousin, P., Peters, A., Hariz, M., & Day, B. L. (2012). Doorway-provoked freezing of gait in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 27(4), 492–499. <http://doi.org/10.1002/mds.23990>
- Cucca, A., Biagioni, M. C., Fleisher, J. E., Agarwal, S., Son, A., Kumar, P., et al. (2016). Freezing of gait in Parkinson's disease: from pathophysiology to emerging therapies. *Neurodegenerative Disease Management*, 6(5), 431–446. <http://doi.org/10.2217/nmt-2016-0018>
- Cutting, J. E., & Proffitt, D. R. (1981). Gait perception as an example of how we may perceive events. *Intersensory Perception and Sensory Integration*, 249–273. http://doi.org/10.1007/978-1-4615-9197-9_8
- Danoudis, M., Ianssek, R., & Simpson, P. (2012). Freezing of gait in Parkinson's disease: further insights into pathophysiological mechanisms. *Parkinsonism and Related Disorders*, 18(5), 543–547. <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.02.005>
- Davidson, S., Cronin-Golomb, A., & Lee, A. (2005). Visual and spatial symptoms in Parkinson's disease. *Vision Research*, 45(10), 1285–1296. <http://doi.org/10.1016/j.visionres.2004.11.006>

- Della Sala, S., Laiacona, M., Spinnler, H., & Ubezio, C. (1992). A cancellation test: its reliability in assessing attentional deficits in Alzheimer's disease. *Psychological Medicine*, 22(4), 885–901.
- De Renzi, E., & Nichelli, P. (1975). Verbal and non-verbal short-term memory impairment following hemispheric damage. *Cortex*, 11(4), 341–354. [http://doi.org/10.1016/s0010-9452\(75\)80026-8](http://doi.org/10.1016/s0010-9452(75)80026-8)
- Delval, A., Moreau, C., Bleuse, S., Tard, C., Ryckewaert, G., Devos, D., & Defebvre, L. (2014). Auditory cueing of gait initiation in Parkinson's disease patients with freezing of gait. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 125(8), 1675–1681. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.12.101>
- Delval, A., Rambour, M., Tard, C., Dujardin, K., Devos, D., Bleuse, S., et al. (2016). Freezing/festination during motor tasks in early-stage Parkinson's disease: A prospective study. *Movement Disorders*, 31(12), 1837–1845. <http://doi.org/10.1002/mds.26762>
- Desmurget, M., & Sirigu, A. (2009). A parietal-premotor network for movement intention and motor awareness. *Trends in Cognitive Sciences*, 13(10), 411–419. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2009.08.001>
- Dujardin, K., Degreef, J. F., Rogelet, P., & Defebvre, L. (1999). Impairment of the supervisory attentional system in early untreated patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 246(9), 783–788. <http://doi.org/10.1007/s004150050455>
- Duncan, R. P., Leddy, A. L., Cavanaugh, J. T., Dibble, L. E., Ellis, T. D., Ford, M. P., et al. (2015). Balance differences in people with Parkinson disease with and without freezing of gait. *Gait & Posture*, 42(3), 306–309. <http://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2015.06.007>
- Duthoo, W., Braem, S., Houtman, F., Schoupe, N., Santens, P., & Notebaert, W. (2013). Dopaminergic medication counteracts conflict adaptation in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 27(5), 556–561. <http://doi.org/10.1037/a0033377>
- Effenberg, A., Fehse, U., & Weber, A. (2011). Movement Sonification: Audiovisual benefits on motor learning. *BIO Web of Conferences*, 1, 00022. <http://doi.org/10.1051/bio-conf/20110100022>
- Effenberg, A. O., Fehse, U., Schmitz, G., Krueger, B., & Mechling, H. (2016). Movement Sonification: Effects on Motor Learning beyond Rhythmic Adjustments. *Frontiers in Neuroscience*, 10, 219. <http://doi.org/10.3389/fnins.2016.00219>
- Ehgoetz Martens, K. A., Pieruccini-Faria, F., & Almeida, Q. J. (2013). Could sensory mechanisms be a core factor that underlies freezing of gait in Parkinson's disease? *PLoS ONE*,

- 8(5), e62602. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0062602>
- Ellis, T., Cavanaugh, J. T., Earhart, G. M., Ford, M. P., Foreman, K. B., & Dibble, L. E. (2011). Which measures of physical function and motor impairment best predict quality of life in Parkinson's disease? *Parkinsonism and Related Disorders*, *17*(9), 693–697. <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.07.004>
- Eriksen, B. A., & Eriksen, C. W. (1974). Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a non search task. *Perception & Psychophysics*, *16*(1), 143–149. <http://doi.org/10.3758/BF03203267>
- European Physiotherapy Guideline for Parkinson's Disease (2014) scaricabili da <http://www.parkinsonnet.info/guidelines>
- Factor, S. A., Steenland, N. K., Higgins, D. S., Molho, E. S., Kay, D. M., Montimurro, J., et al. (2011). Postural instability/gait disturbance in Parkinson's disease has distinct subtypes: an exploratory analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *82*(5), 564–568. <http://doi.org/10.1136/jnnp.2010.222042>
- Fasano, A., Herman, T., Tessitore, A., Strafella, A. P., & Bohnen, N. I. (2015). Neuroimaging of Freezing of Gait. *Journal of Parkinson's Disease*, *5*(2), 241–254. <http://doi.org/10.3233/JPD-150536>
- Fling, B. W., Cohen, R. G., Mancini, M., Nutt, J. G., Fair, D. A., & Horak, F. B. (2013). Asymmetric pedunculopontine network connectivity in parkinsonian patients with freezing of gait. *Brain*, *136*(Pt 8), 2405–2418. <http://doi.org/10.1093/brain/awt172>
- Fling, B. W., Cohen, R. G., Mancini, M., Carpenter, S. D., Fair, D. A., Nutt, J. G., & Horak, F. B. (2014). Functional reorganization of the locomotor network in Parkinson patients with freezing of gait. *PLoS ONE*, *9*(6), e100291. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0100291>
- Forsaa, E. B., Larsen, J. P., Wentzel-Larsen, T., & Alves, G. (2015). A 12-year population-based study of freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, *21*(3), 254–258. <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.12.020>
- Gatti, R., Tettamanti, A., Gough, P. M., Riboldi, E., Marinoni, L., & Buccino, G. (2013). Action observation versus motor imagery in learning a complex motor task: a short review of literature and a kinematics study. *Neuroscience Letters*, *540*, 37–42. <http://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.11.039>
- Georgiades, M. J., Gilat, M., Ehgoetz Martens, K. A., Walton, C. C., Bissett, P. G., Shine, J. M., & Lewis, S. J. G. (2016). Investigating motor initiation and inhibition deficits in pa-

- tients with Parkinson's disease and freezing of gait using a virtual reality paradigm. *Neuroscience*, 337, 153–162. <http://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.09.019>
- Giladi, N., McMahon, D., Przedborski, S., Flaster, E., Guillory, S., Kostic, V., Fahn, S., (1992). Motor blocks in Parkinson's disease. *Neurology* 42, 333–339.
- Giladi, N., Shabtai, H., Simon, E., Biran, S., Tal, J., & Korczyn, A. (2000). Construction of freezing of gait questionnaire for patients with Parkinsonism. *Parkinsonism and Related Disorders*, 6(3), 165–170.
- Giladi, N., McDermott, M. P., Fahn, S., Przedborski, S., Jankovic, J., Stern, M., et al. (2001). Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology*, 56(12), 1712–1721.
- Giladi, N. (2008). Medical treatment of freezing of gait. *Movement Disorders*, 23 Suppl 2, S482–8. <http://doi.org/10.1002/mds.21914>
- Giladi, N., Horak, F. B., & Hausdorff, J. M. (2013). Classification of gait disturbances: distinguishing between continuous and episodic changes. *Movement Disorders*, 28(11), 1469–1473. <http://doi.org/10.1002/mds.25672>
- Gilat, M., Shine, J. M., Bolitho, S. J., Matar, E., Kamsma, Y. P. T., Naismith, S. L., & Lewis, S. J. G. (2013). Variability of Stepping during a Virtual Reality Paradigm in Parkinson's Disease Patients with and without Freezing of Gait. *PLoS ONE*, 8(6), e66718. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0066718>
- Gillmeister, H., Catmur, C., Liepelt, R., Brass, M., & Heyes, C. (2008). Experience-based priming of body parts: a study of action imitation. *Brain Research*, 1217, 157–170. <http://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.12.076>
- Giovagnoli, A. R., Del Pesce, M., Mascheroni, S., Simoncelli, M., Laiacona, M., & Capitani, E. (1996). Trail making test: normative values from 287 normal adult controls. *Italian Journal of Neurological Sciences*, 17(4), 305–309.
- Godi, M., Franchignoni, F., Caligari, M., Giordano, A., Turcato, A. M., & Nardone, A. (2013). Comparison of reliability, validity, and responsiveness of the mini-BESTest and Berg Balance Scale in patients with balance disorders. *Physical Therapy*, 93(2), 158–167. <http://doi.org/10.2522/ptj.20120171>
- Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., et al. (2008). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders*, 23(15), 2129–2170. <http://doi.org/10.1002/mds.22340>

- Goldberg, G. (1985). Supplementary motor area structure and function: Review and hypotheses. *Behavioral and Brain Sciences*, 8(04), 567.
<http://doi.org/10.1017/s0140525x00045167>
- Gómez-Esteban, J. C., Zarranz, J. J., Lezcano, E., Tijero, B., Luna, A., Velasco, F., et al. (2007). Influence of motor symptoms upon the quality of life of patients with Parkinson's disease. *European Neurology*, 57(3), 161–165. <http://doi.org/10.1159/000098468>
- Gonzalez-Rosa, J. J., Natali, F., Tettamanti, A., Cursi, M., Velikova, S., Comi, G., et al. (2015). Action observation and motor imagery in performance of complex movements: evidence from EEG and kinematics analysis. *Behavioural Brain Research*, 281, 290–300. <http://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.12.016>
- Gowen, E., Bradshaw, C., Galpin, A., Lawrence, A., & Poliakoff, E. (2010). Exploring visuo-motor priming following biological and non-biological stimuli. *Brain and Cognition*, 74(3), 288–297. <http://doi.org/10.1016/j.bandc.2010.08.010>
- Gowen, E., & Poliakoff, E. (2012). How does visuomotor priming differ for biological and non-biological stimuli? A review of the evidence. *Psychologische Forschung*, 76(4), 407–420. <http://doi.org/10.1007/s00426-011-0389-5>
- Haggard, P. (2008). Human volition: towards a neuroscience of will. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(12), 934–946. <http://doi.org/10.1038/nrn2497>
- Hanakawa, T., Katsumi, Y., Fukuyama, H., & Honda, M. (1999). Mechanisms underlying gait disturbance in Parkinson's disease. *Brain*, 122(7), 1271–1282.
<http://doi.org/10.1093/brain/122.7.1271>
- Hausdorff, J M, Schaafsma, J. D., Balash, Y., Bartels, A. L., Gurevich, T., & Giladi, N. (2003). Impaired regulation of stride variability in Parkinson's disease subjects with freezing of gait. *Experimental Brain Research*, 149(2), 187–194.
<http://doi.org/10.1007/s00221-002-1354-8>
- Haynes, W. I. A., & Haber, S. N. (2013). The organization of prefrontal-subthalamic inputs in primates provides an anatomical substrate for both functional specificity and integration: implications for Basal Ganglia models and deep brain stimulation. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 33(11), 4804–4814.
<http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4674-12.2013>
- Heremans, E., Nieuwboer, A., & Vercruyse, S. (2013a). Freezing of gait in Parkinson's disease: where are we now? *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 13(6), 350.
<http://doi.org/10.1007/s11910-013-0350-7>
- Heremans, E., Nieuwboer, A., Spildooren, J., Vandenbossche, J., Deroost, N., Soetens, E., et

- al. (2013b). Cognitive aspects of freezing of gait in Parkinson's disease: a challenge for rehabilitation. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, *120*(4), 543–557. <http://doi.org/10.1007/s00702-012-0964-y>
- Heremans, E., Nackaerts, E., Vervoort, G., Vercruyse, S., Broeder, S., Strouwen, C., et al. (2015). Amplitude Manipulation Evokes Upper Limb Freezing during Handwriting in Patients with Parkinson's Disease with Freezing of Gait. *PLoS ONE*, *10*(11), e0142874. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0142874>
- Heremans, E., Nackaerts, E., Vervoort, G., Broeder, S., Swinnen, S. P., & Nieuwboer, A. (2016). Impaired Retention of Motor Learning of Writing Skills in Patients with Parkinson's Disease with Freezing of Gait. *PLoS ONE*, *11*(2), e0148933. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0148933>
- Herman, T., Rosenberg-Katz, K., Jacob, Y., Giladi, N., & Hausdorff, J. M. (2014). Gray matter atrophy and freezing of gait in Parkinson's disease: Is the evidence black-on-white? *Movement Disorders*, *29*(1), 134–139. <http://doi.org/10.1002/mds.25697>
- Higuchi, T., Cinelli, M. E., Greig, M. A., & Patla, A. E. (2006). Locomotion through apertures when wider space for locomotion is necessary: adaptation to artificially altered bodily states. *Experimental Brain Research*, *175*(1), 50–59. <http://doi.org/10.1007/s00221-006-0525-4>
- Hiraoka, K., Notani, M., Iwata, A., Minamida, F., & Abe, K. (2010). Premovement facilitation of corticospinal excitability in patients with Parkinson's disease. *The International Journal of Neuroscience*, *120*(2), 104–109. <http://doi.org/10.3109/00207450903411141>
- Hommel, B., Müsseler, J., Aschersleben, G., & Prinz, W. (2001). The Theory of Event Coding (TEC): A framework for perception and action planning. *Behavioral and Brain Sciences*, *24*(05), 849–878. <http://doi.org/10.1017/s0140525x01000103>
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *55*(3), 181–184.
- Iacoboni, M., & Mazziotta, J. C. (2007). Mirror neuron system: basic findings and clinical applications. *Annals of Neurology*, *62*(3), 213–218. <http://doi.org/10.1002/ana.21198>
- Iansek, R., Huxham, F., & McGinley, J. (2006). The sequence effect and gait festination in Parkinson disease: contributors to freezing of gait? *Movement Disorders*, *21*(9), 1419–1424. <http://doi.org/10.1002/mds.20998>
- Iavarone, A., Ronga, B., Pellegrino, L., Loré, E., Vitaliano, S., Galeone, F., & Carlomagno, S. (2004). The Frontal Assessment Battery (FAB): normative data from an Italian sample

- and performances of patients with Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Functional Neurology*, 19(3), 191–195.
- Jacobs, A., & Shiffrar, M. (2005). Walking perception by walking observers. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 31(1), 157–169. <http://doi.org/10.1037/0096-1523.31.1.157>
- Jacobs, J. V., Nutt, J. G., Carlson-Kuhta, P., Stephens, M., & Horak, F. B. (2009). Knee trembling during freezing of gait represents multiple anticipatory postural adjustments. *Experimental Neurology*, 215(2), 334–341. <http://doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.10.019>
- Jahanshahi, M. (1998). Willed action and its impairments. *Cognitive Neuropsychology*, 15(6-8), 483–533. <http://doi.org/10.1080/026432998381005>
- Jaywant, A., Ellis, T. D., Roy, S., Lin, C.-C., Neargarder, S., & Cronin-Golomb, A. (2016a). Randomized Controlled Trial of a Home-Based Action Observation Intervention to Improve Walking in Parkinson Disease. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 97(5), 665–673. <http://doi.org/10.1016/j.apmr.2015.12.029>
- Jaywant, A., Shiffrar, M., Roy, S., & Cronin-Golomb, A. (2016b). Impaired perception of biological motion in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 30(6), 720–730. <http://doi.org/10.1037/neu0000276>
- Jenkins, I. H., Fernandez, W., Playford, E. D., Lees, A. J., Frackowiak, R. S., Passingham, R. E., & Brooks, D. J. (1992). Impaired activation of the supplementary motor area in Parkinson's disease is reversed when akinesia is treated with apomorphine. *Annals of Neurology*, 32(6), 749–757. <http://doi.org/10.1002/ana.410320608>
- Jokisch, D., & Troje, N. F. (2003). Biological motion as a cue for the perception of size. *Journal of Vision*, 3(4), 252–264. <http://doi.org/10.1167/3.4.1>
- Kang, S. Y., Wasaka, T., Shamim, E. A., Auh, S., Ueki, Y., Lopez, G. J., et al. (2010). Characteristics of the sequence effect in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 25(13), 2148–2155. <http://doi.org/10.1002/mds.23251>
- Kelly, V. E., Johnson, C. O., McGough, E. L., Shumway-Cook, A., Horak, F. B., Chung, K. A., et al. (2015). Association of cognitive domains with postural instability/gait disturbance in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 21(7), 692–697. <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.04.002>
- Kerr, G. K., Worringham, C. J., Cole, M. H., Lacherez, P. F., Wood, J. M., & Silburn, P. A. (2010). Predictors of future falls in Parkinson disease. *Neurology*, 75(2), 116–124. <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e7b688>

- Keus, S. H. J., Nieuwboer, A., Bloem, B. R., Borm, G. F., & Munneke, M. (2009). Clinimetric analyses of the Modified Parkinson Activity Scale. *Parkinsonism and Related Disorders*, *15*(4), 263–269. <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.06.003>
- Kloeters, S., Hartmann, C. J., Pundmann, V. D., Schnitzler, A., Südmeyer, M., & Lange, J. (2017). Impaired perception of human movements in Parkinson's disease. *Behavioural Brain Research*, *317*, 88–94. <http://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.09.009>
- Knobl, P., Kielstra, L., & Almeida, Q. (2012). The relationship between motor planning and freezing of gait in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *83*(1), 98–101. <http://doi.org/10.1136/jnnp-2011-300869>
- Knoblich, G., & Flach, R. (2001). Predicting the effects of actions: interactions of perception and action. *Psychological Science*, *12*(6), 467–472. <http://doi.org/10.1111/1467-9280.00387>
- Koerts, J., Leenders, K. L., & Brouwer, W. H. (2009). Cognitive dysfunction in non-demented Parkinson's disease patients: controlled and automatic behavior. *Cortex*, *45*(8), 922–929. <http://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.02.014>
- Kostic, V. S., Agosta, F., Pievani, M., Stefanova, E., Jecmenica-Lukic, M., Scarale, A., et al. (2012). Pattern of brain tissue loss associated with freezing of gait in Parkinson disease. *Neurology*, *78*(6), 409–416. <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318245d23c>
- Kozlowski, L. T., & Cutting, J. E. (1977). Recognizing the sex of a walker from a dynamic point-light display. *Perception & Psychophysics*, *21*(6), 575–580. <http://doi.org/10.3758/bf03198740>
- Kriegstein, von, K., & Giraud, A.-L. (2006). Implicit multisensory associations influence voice recognition. *PLoS Biology*, *4*(10), e326. <http://doi.org/10.1371/journal.pbio.0040326>
- Krikorian, R., Bartok, J., & Gay, N. (1994). Tower of London procedure: a standard method and developmental data. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *16*(6), 840–850. <http://doi.org/10.1080/01688639408402697>
- Kwak, Y., Müller, M. L. T. M., Bohnen, N. I., Dayalu, P., & Seidler, R. D. (2012). l-DOPA changes ventral striatum recruitment during motor sequence learning in Parkinson's disease. *Behavioural Brain Research*, *230*(1), 116–124. <http://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.02.006>
- Lange, J., Georg, K., & Lappe, M. (2006). Visual perception of biological motion by form: a template-matching analysis. *Journal of Vision*, *6*(8), 836–849. <http://doi.org/10.1167/6.8.6>

- Leardini A., Sawacha Z., Paolini G., Inghosso S., Natio R., Benedetti M.G. (2007) A new anatomically based protocol for gait analysis in children, *Gait & Posture*, 26, 560–571. doi:10.1016/j.gaitpost.2006.12.018.
- Lee, M., Roan, M., Smith, B., & Lockhart, T. E. (2009). Gait analysis to classify external load conditions using linear discriminant analysis. *Human Movement Science*, 28(2), 226–235. <http://doi.org/10.1016/j.humov.2008.10.008>
- Lehmann, S., & Murray, M. M. (2005). The role of multisensory memories in unisensory object discrimination. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 24(2), 326–334. <http://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2005.02.005>
- Lewis, S. J. G., & Barker, R. A. (2009). A pathophysiological model of freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 15(5), 333–338. <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.08.006>
- Lewis, S. J. G., & Shine, J. M. (2016). The Next Step: A Common Neural Mechanism for Freezing of Gait. *The Neuroscientist: a Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, 22(1), 72–82. <http://doi.org/10.1177/1073858414559101>
- Logan, G. D., Van Zandt, T., Verbruggen, F., & Wagenmakers, E.-J. (2014). On the ability to inhibit thought and action: general and special theories of an act of control. *Physiological Reviews*. <http://doi.org/10.1037/a0035230.supp>
- Lord, S., Archibald, N., Mosimann, U., Burn, D., & Rochester, L. (2012). Dorsal rather than ventral visual pathways discriminate freezing status in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 18(10), 1094–1096. <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.05.016>
- Lyoo, C. H., Aalto, S., Rinne, J. O., Lee, K. O., Oh, S. H., Chang, J. W., & Lee, M. S. (2007). Different cerebral cortical areas influence the effect of subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian motor deficits and freezing of gait. *Movement Disorders*, 22(15), 2176–2182. <http://doi.org/10.1002/mds.21609>
- Maidan, I., Bernad-Elazari, H., Gazit, E., Giladi, N., Hausdorff, J. M., & Mirelman, A. (2015). Changes in oxygenated hemoglobin link freezing of gait to frontal activation in patients with Parkinson disease: an fNIRS study of transient motor-cognitive failures. *Journal of Neurology*, 262(4), 899–908. <http://doi.org/10.1007/s00415-015-7650-6>
- Mak, M. K., Wong, A., & Pang, M. Y. (2014). Impaired executive function can predict recurrent falls in Parkinson's disease. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 95(12), 2390–2395. <http://doi.org/10.1016/j.apmr.2014.08.006>
- Maruyama, T., & Yanagisawa, N. (2006). Cognitive impact on freezing of gait in Parkinson's

- disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 12, S77–S82.
<http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2006.05.024>
- Matar, E., Shine, J. M., Naismith, S. L., & Lewis, S. J. G. (2013). Using virtual reality to explore the role of conflict resolution and environmental salience in freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 19(11), 937–942.
<http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.06.002>
- Mattar, A. A. G., & Gribble, P. L. (2005). Motor learning by observing. *Neuron*, 46(1), 153–160. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.02.009>
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “Frontal Lobe” tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49–100.
<http://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>
- Mirabella, G. (2014). Should I stay or should I go? Conceptual underpinnings of goal-directed actions. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 8(105), e55.
<http://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00206>
- Montero-Odasso, M., Verghese, J., Beauchet, O., & Hausdorff, J. M. (2012). Gait and cognition: a complementary approach to understanding brain function and the risk of falling. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(11), 2127–2136.
<http://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04209.x>
- Moore, O., Peretz, C., & Giladi, N. (2007). Freezing of gait affects quality of life of peoples with Parkinson's disease beyond its relationships with mobility and gait. *Movement Disorders*, 22(15), 2192–2195. <http://doi.org/10.1002/mds.21659>
- Moreau, C., Defebvre, L., Bleuse, S., Blatt, J. L., Duhamel, A., Bloem, B. R., et al. (2008). Externally provoked freezing of gait in open runways in advanced Parkinson's disease results from motor and mental collapse. *Journal of Neural Transmission*, 115(10), 1431–1436. <http://doi.org/10.1007/s00702-008-0099-3>
- Mouthon, A., Ruffieux, J., Wälchli, M., Keller, M., & Taube, W. (2015). Task-dependent changes of corticospinal excitability during observation and motor imagery of balance tasks. *Neuroscience*, 303, 535–543. <http://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.07.031>
- Müller, B., Assmus, J., Herlofson, K., Larsen, J. P., & Tysnes, O.-B. (2013). Importance of motor vs. non-motor symptoms for health-related quality of life in early Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 19(11), 1027–1032.
<http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.07.010>
- Nagasaki, H., Itoh, H., Hashizume, K., Furuna, T., Maruyama, H., & Kinugasa, T. (1996).

- Walking patterns and finger rhythm of older adults. *Perceptual and Motor Skills*, 82(2), 435–447. <http://doi.org/10.2466/pms.1996.82.2.435>
- Naismith, S. L., & Lewis, S. J. G. (2010a). A novel paradigm for modelling freezing of gait in Parkinson's disease. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 17(8), 984–987. <http://doi.org/10.1016/j.jocn.2009.12.006>
- Naismith, S. L., Shine, J. M., & Lewis, S. J. G. (2010b). The specific contributions of set-shifting to freezing of gait in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 25(8), 1000–1004. <http://doi.org/10.1002/mds.23005>
- Nambu, A. (2004). A new dynamic model of the cortico-basal ganglia loop. *Progress in Brain Research*, 143, 461–466. [http://doi.org/10.1016/S0079-6123\(03\)43043-4](http://doi.org/10.1016/S0079-6123(03)43043-4)
- Nanhoe-Mahabier, W., Snijders, A. H., Delval, A., Weerdesteyn, V., Duysens, J., Overeem, S., & Bloem, B. R. (2013). Split-belt locomotion in Parkinson's disease with and without freezing of gait. *Neuroscience*, 236, 110–116. <http://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.01.038>
- Nantel, J., de Solages, C., & Bronte-Stewart, H. (2011). Repetitive stepping in place identifies and measures freezing episodes in subjects with Parkinson's disease. *Gait & Posture*, 34(3), 329–333. <http://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2011.05.020>
- Nantel, J., McDonald, J. C., Tan, S., & Bronte-Stewart, H. (2012). Deficits in visuospatial processing contribute to quantitative measures of freezing of gait in Parkinson's disease. *Neuroscience*, 221, 151–156. <http://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.07.007>
- Nantel, J., & Bronte-Stewart, H. (2014). The effect of medication and the role of postural instability in different components of freezing of gait (FOG). *Parkinsonism and Related Disorders*, 20(4), 447–451. <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.01.017>
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., et al. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695–699. <http://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- Nieuwboer, A., Dom, R., De Weerd, W., Desloovere, K., Fieuws, S., & Broens-Kaucsik, E. (2001). Abnormalities of the spatiotemporal characteristics of gait at the onset of freezing in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 16(6), 1066–1075. <http://doi.org/10.1002/mds.1206>
- Nieuwboer, A., Dom, R., De Weerd, W., Desloovere, K., Janssens, L., & Stijn, V. (2004). Electromyographic profiles of gait prior to onset of freezing episodes in patients with

- Parkinson's disease. *Brain*, 127(Pt 7), 1650–1660. <http://doi.org/10.1093/brain/awh189>
- Nieuwboer, A., Rochester, L., Herman, T., Vandenberghe, W., Emil, G. E., Thomaes, T., & Giladi, N. (2009a). Reliability of the new freezing of gait questionnaire: agreement between patients with Parkinson's disease and their carers. *Gait & Posture*, 30(4), 459–463. <http://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2009.07.108>
- Nieuwboer, A., Rochester, L., Müncks, L., & Swinnen, S. P. (2009b). Motor learning in Parkinson's disease: limitations and potential for rehabilitation. *Parkinsonism and Related Disorders*, 15, S53–S58. [http://doi.org/10.1016/s1353-8020\(09\)70781-3](http://doi.org/10.1016/s1353-8020(09)70781-3)
- Nieuwboer, A., Vercruyssen, S., Feys, P., Levin, O., Spildooren, J., & Swinnen, S. (2009c). Upper limb movement interruptions are correlated to freezing of gait in Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience*, 29(7), 1422–1430. <http://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06681.x>
- Nieuwboer, A., & Giladi, N. (2013). Characterizing freezing of gait in Parkinson's disease: models of an episodic phenomenon. *Movement Disorders*, 28(11), 1509–1519. <http://doi.org/10.1002/mds.25683>
- Nutt, J. G., Bloem, B. R., Giladi, N., Hallett, M., Horak, F. B., & Nieuwboer, A. (2011a). Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon. *The Lancet Neurology*, 10(8), 734–744. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70143-0](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70143-0)
- Nutt, J. G., Horak, F. B., & Bloem, B. R. (2011b). Milestones in gait, balance, and falling. *Movement Disorders*, 26(6), 1166–1174. <http://doi.org/10.1002/mds.23588>
- Nutt, J. G. (2013). Higher-level gait disorders: an open frontier. *Movement Disorders*, 28(11), 1560–1565. <http://doi.org/10.1002/mds.25673>
- Okada, Y., Fukumoto, T., Takatori, K., Nagino, K., & Hiraoka, K. (2011). Variable initial swing side and prolonged double limb support represent abnormalities of the first three steps of gait initiation in patients with Parkinson's disease with freezing of gait. *Frontiers in Neurology*, 2, 85. <http://doi.org/10.3389/fneur.2011.00085>
- Orsini, A., Grossi, D., Capitani, E., Laiacina, M., Papagno, C., & Vallar, G. (1987). Verbal and spatial immediate memory span: Normative data from 1355 adults and 1112 children. *The Italian Journal of Neurological Sciences*, 8(6), 537–548. <http://doi.org/10.1007/bf02333660>
- Patla, A. E., & Vickers, J. N. (1997). Where and when do we look as we approach and step over an obstacle in the travel path? *Neuroreport*, 8(17), 3661–3665. <http://doi.org/10.1097/00001756-199712010-00002>
- Pavlova, M., & Sokolov, A. (2000). Orientation specificity in biological motion perception.

- Perception & Psychophysics*, 62(5), 889–899. PMID: 10997036
- Pelosin, E., Avanzino, L., Bove, M., Stramesi, P., Nieuwboer, A., & Abbruzzese, G. (2010). Action observation improves freezing of gait in patients with Parkinson's disease. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 24(8), 746–752.
<http://doi.org/10.1177/1545968310368685>
- Pelykh, O., Klein, A.-M., Bötzel, K., Kosutzka, Z., & Ilmberger, J. (2015). Dynamics of postural control in Parkinson patients with and without symptoms of freezing of gait. *Gait & Posture*, 42(3), 246–250. <http://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2014.09.021>
- Petersen, S. E., & Posner, M. I. (2012). The Attention System of the Human Brain: 20 Years After. *Annual Review of Neuroscience*, 35(1), 73–89. <http://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150525>
- Peterson, D. S., Plotnik, M., Hausdorff, J. M., & Earhart, G. M. (2012). Evidence for a relationship between bilateral coordination during complex gait tasks and freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 18(9), 1022–1026.
<http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.05.019>
- Peterson, D. S., King, L. A., Cohen, R. G., & Horak, F. B. (2016). Cognitive Contributions to Freezing of Gait in Parkinson Disease: Implications for Physical Rehabilitation. *Physical Therapy*, 96(5), 659–670. <http://doi.org/10.2522/ptj.20140603>
- Peto, V., Jenkinson, C., & Fitzpatrick, R. (1998). PDQ-39: a review of the development, validation and application of a Parkinson's disease quality of life questionnaire and its associated measures. *Journal of Neurology*, 245(1), S10–S14.
<http://doi.org/10.1007/PL00007730>
- Petzinger, G. M., Fisher, B. E., McEwen, S., & Beeler, J. A. (2013). Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 12(7), 716–726. [http://doi.org/10.1016/s1474-4422\(13\)70123-6](http://doi.org/10.1016/s1474-4422(13)70123-6)
- Plate, A., Klein, K., Pelykh, O., Singh, A., & Bötzel, K. (2016). Anticipatory postural adjustments are unaffected by age and are not absent in patients with the freezing of gait phenomenon. *Experimental Brain Research*, 234(9), 2609–2618.
<http://doi.org/10.1007/s00221-016-4665-x>
- Plotnik, M., & Hausdorff, J. M. (2008). The role of gait rhythmicity and bilateral coordination of stepping in the pathophysiology of freezing of gait in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23 Suppl 2, S444–50. <http://doi.org/10.1002/mds.21984>
- Plotnik, M., Giladi, N., & Hausdorff, J. M. (2012). Is freezing of gait in Parkinson's disease a result of multiple gait impairments? Implications for treatment. *Parkinson's Disease*,

- 2012, 459321. <http://doi.org/10.1155/2012/459321>
- Plotnik, M., Shema, S., Dorfman, M., Gazit, E., Brozgol, M., Giladi, N., & Hausdorff, J. M. (2014). A motor learning-based intervention to ameliorate freezing of gait in subjects with Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, *261*(7), 1329–1339. <http://doi.org/10.1007/s00415-014-7347-2>
- Podsiadlo, D., & Richardson, S. (1991). The timed “Up & Go”: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *Journal of the American Geriatrics Society*, *39*(2), 142–148. <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x>
- Poliakoff, E. (2013). Representation of action in Parkinson's disease: imagining, observing, and naming actions. *Journal of Neuropsychology*, *7*(2), 241–254. <http://doi.org/10.1111/jnp.12005>
- Pollick, F. E., Lestou, V., Ryu, J., & Cho, S.-B. (2002). Estimating the efficiency of recognizing gender and affect from biological motion. *Vision Research*, *42*(20), 2345–2355.
- Pollick, F. E., Kay, J. W., Heim, K., & Stringer, R. (2005). Gender recognition from point-light walkers. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *31*(6), 1247–1265. <http://doi.org/10.1037/0096-1523.31.6.1247>
- Raz, A., & Buhle, J. (2006). Typologies of attentional networks. *Nature Reviews Neuroscience*, *7*(5), 367–379. <http://doi.org/10.1038/nrn1903>
- Redgrave, P., Rodriguez, M., Smith, Y., Rodriguez-Oroz, M. C., Lehericy, S., Bergman, H., et al. (2010). Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: implications for Parkinson's disease. *Nature Reviews Neuroscience*, *11*(11), 760–772. <http://doi.org/10.1038/nrn2915>
- Reed, C. L., & Farah, M. J. (1995). The psychological reality of the body schema: A test with normal participants. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *21*(2), 334–343. <http://doi.org/10.1037//0096-1523.21.2.334>
- Rizzolatti, G., Fogassi, L., & Gallese, V. (2001). Neurophysiological mechanisms underlying the understanding and imitation of action. *Nature Reviews Neuroscience*, *2*(9), 661–670. <http://doi.org/10.1038/35090060>
- Rizzolatti, G., Cattaneo, L., Fabbri-Destro, M., & Rozzi, S. (2014). Cortical mechanisms underlying the organization of goal-directed actions and mirror neuron-based action understanding. *Physiological Reviews*, *94*(2), 655–706. <http://doi.org/10.1152/physrev.00009.2013>
- Roberts, J. W., Bennett, S. J., Elliott, D., & Hayes, S. J. (2014). Top-down and bottom-up processes during observation: implications for motor learning. *European Journal of Sport*

- Science*, 14 Suppl 1, S250–6. <http://doi.org/10.1080/17461391.2012.686063>
- Robles-García, V., Corral-Bergantiños, Y., Espinosa, N., Jácome, M. A., García-Sancho, C., Cudeiro, J., & Arias, P. (2015). Spatiotemporal Gait Patterns During Overt and Covert Evaluation in Patients with Parkinson's Disease and Healthy Subjects: Is There a Hawthorne Effect? *Journal of Applied Biomechanics*, 31(3), 189–194. <http://doi.org/10.1123/jab.2013-0319>
- Samuel, M. (1997). Evidence for lateral premotor and parietal overactivity in Parkinson's disease during sequential and bimanual movements. A PET study. *Brain*, 120(6), 963–976. <http://doi.org/10.1093/brain/120.6.963>
- Sauermann, S., Standhardt, H., Gerschlager, W., Lanmüller, H., & Alesch, F. (2005). Kinematic evaluation in Parkinson's disease using a hand-held position transducer and computerized signal analysis. *Acta Neurochirurgica*, 147(9), 939–45– discussion 945. <http://doi.org/10.1007/s00701-005-0569-4>
- Schlenstedt, C., Muthuraman, M., Witt, K., Weisser, B., Fasano, A., & Deuschl, G. (2016). Postural control and freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 24, 107–112. <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.12.011>
- Schlenstedt, C., Mancini, M., Horak, F., & Peterson, D. (2017). Anticipatory Postural Adjustment During Self-Initiated, Cued and Compensatory Stepping in Healthy Elderly and Patients with Parkinson's Disease. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. <http://doi.org/10.1016/j.apmr.2017.01.023>
- Schmitz, G., Mohammadi, B., Hammer, A., Heldmann, M., Samii, A., Münte, T. F., & Effenberg, A. O. (2013). Observation of sonified movements engages a basal ganglia fronto-cortical network. *BMC Neuroscience*, 14(1), 32. <http://doi.org/10.1186/1471-2202-14-32>
- Schoneburg, B., Mancini, M., Horak, F., & Nutt, J. G. (2013). Framework for understanding balance dysfunction in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 28(11), 1474–1482. <http://doi.org/10.1002/mds.25613>
- Serino, A., De Filippo, L., Casavecchia, C., Coccia, M., Shiffrar, M., & Làdavas, E. (2010). Lesions to the motor system affect action perception. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(3), 413–426. <http://doi.org/10.1162/jocn.2009.21206>
- Sgandurra, G., Ferrari, A., Cossu, G., Guzzetta, A., Biagi, L., Tosetti, M., et al. (2011). Upper limb children action-observation training (UP-CAT): a randomised controlled trial in hemiplegic cerebral palsy. *BMC Neurology*, 11(1), 80. <http://doi.org/10.1186/1471-2377-11-80>
- Shallice, T. (1982). Specific Impairments of Planning. *Philosophical Transactions of the*

- Royal Society B: Biological Sciences*, 298(1089), 199–209.
<http://doi.org/10.1098/rstb.1982.0082>
- Shams, L., & Seitz, A. R. (2008). Benefits of multisensory learning. *Trends in Cognitive Sciences*, 12(11), 411–417. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2008.07.006>
- Sheikh, J. I., & Yesavage, J. A. (1986). Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version. *Clinical Gerontologist*, 5, 165–173.
- Shim, J., Carlton, L. G., & Kim, J. (2004). Estimation of lifted weight and produced effort through perception of point-light display. *Perception*, 33(3), 277–291.
<http://doi.org/10.1068/p3434>
- Shine, J. M., Matar, E., Bolitho, S. J., Dilda, V., Morris, T. R., Naismith, S. L., et al. (2013a). Modeling freezing of gait in Parkinson's disease with a virtual reality paradigm. *Gait & Posture*, 38(1), 104–108. <http://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2012.10.026>
- Shine, J. M., Matar, E., Ward, P. B., Bolitho, S. J., Gilat, M., Pearson, M., et al. (2013b). Exploring the cortical and subcortical functional magnetic resonance imaging changes associated with freezing in Parkinson's disease. *Brain*, 136(Pt 4), 1204–1215.
<http://doi.org/10.1093/brain/awt049>
- Shine, J. M., Matar, E., Ward, P. B., Bolitho, S. J., Pearson, M., Naismith, S. L., & Lewis, S. J. G. (2013c). Differential Neural Activation Patterns in Patients with Parkinson's Disease and Freezing of Gait in Response to Concurrent Cognitive and Motor Load. *PLoS ONE*, 8(1), e52602–7. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0052602>
- Shine, J. M., Matar, E., Ward, P. B., Frank, M. J., Moustafa, A. A., Pearson, M., et al. (2013d). Freezing of gait in Parkinson's disease is associated with functional decoupling between the cognitive control network and the basal ganglia. *Brain*, 136(Pt 12), 3671–3681. <http://doi.org/10.1093/brain/awt272>
- Shine, J. M., Moustafa, A. A., Matar, E., Frank, M. J., & Lewis, S. J. G. (2013e). The role of frontostriatal impairment in freezing of gait in Parkinson's disease. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 7, 61. <http://doi.org/10.3389/fnsys.2013.00061>
- Snijders, A. H., Leunissen, I., Bakker, M., Overeem, S., Helmich, R. C., Bloem, B. R., & Toni, I. (2011a). Gait-related cerebral alterations in patients with Parkinson's disease with freezing of gait. *Brain*, 134(Pt 1), 59–72. <http://doi.org/10.1093/brain/awq324>
- Snijders, A. H., Toni, I., Ruzicka, E., & Bloem, B. R. (2011b). Bicycling breaks the ice for freezers of gait. *Movement Disorders*, 26(3), 367–371. <http://doi.org/10.1002/mds.23530>
- Snijders, A. H., Haaxma, C. A., Hagen, Y. J., Munneke, M., & Bloem, B. R. (2012). Freezer

- or non-freezer: clinical assessment of freezing of gait. *Parkinsonism and Related Disorders*, 18(2), 149–154. <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.09.006>
- Snijders, A. H., Takakusaki, K., Debu, B., Lozano, A. M., Krishna, V., Fasano, A., et al. (2016). Physiology of freezing of gait. *Annals of Neurology*, 80(5), 644–659. <http://doi.org/10.1002/ana.24778>
- Soh, S.-E., Morris, M. E., & McGinley, J. L. (2011). Determinants of health-related quality of life in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism and Related Disorders*, 17(1), 1–9. <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2010.08.012>
- Spildooren, J., Vercruysse, S., Desloovere, K., Vandenberghe, W., Kerckhofs, E., & Nieuwboer, A. (2010). Freezing of gait in Parkinson's disease: the impact of dual-tasking and turning. *Movement Disorders*, 25(15), 2563–2570. <http://doi.org/10.1002/mds.23327>
- Spildooren, J., Vercruysse, S., Heremans, E., Galna, B., Vandebossche, J., Desloovere, K., et al. (2013). Head-pelvis coupling is increased during turning in patients with Parkinson's disease and freezing of gait. *Movement Disorders*, 28(5), 619–625. <http://doi.org/10.1002/mds.25285>
- Stefan, K., Cohen, L. G., Duque, J., Mazzocchio, R., Celnik, P., Sawaki, L., et al. (2005). Formation of a motor memory by action observation. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 25(41), 9339–9346. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2282-05.2005>
- Stefanova, E., Ječmenica Lukić, M., Žiropadja, L., Marković, V., Stojković, T., Tomić, A., et al. (2014). Attentional set-shifting in Parkinson's disease patients with freezing of gait-acquisition and discrimination set learning deficits at the background? *Journal of the International Neuropsychological Society*, 20(9), 929–936. <http://doi.org/10.1017/S1355617714000769>
- Takakusaki, K. (2013). Neurophysiology of gait: from the spinal cord to the frontal lobe. *Movement Disorders*, 28(11), 1483–1491. <http://doi.org/10.1002/mds.25669>
- Tard, C., Dujardin, K., Bourriez, J.-L., Destée, A., Derambure, P., Defebvre, L., & Delval, A. (2014). Attention modulates step initiation postural adjustments in Parkinson freezers. *Parkinsonism and Related Disorders*, 20(3), 284–289. <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.11.016>
- Tessitore, A., Amboni, M., Cirillo, G., Corbo, D., Picillo, M., Russo, A., et al. (2012). Regional gray matter atrophy in patients with Parkinson disease and freezing of gait. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 33(9), 1804–1809. <http://doi.org/10.3174/ajnr.A3066>

- Tomlinson, C. L., Herd, C. P., Clarke, C. E., Meek, C., Patel, S., Stowe, R., et al. (2014). Physiotherapy for Parkinson's disease: a comparison of techniques. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6), CD002815. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD002815.pub2>
- Troje, N. F. (2003). Reference frames for orientation anisotropies in face recognition and biological-motion perception. *Perception*, 32(2), 201–210. <http://doi.org/10.1068/p3392>
- Vallabhajosula, S., Buckley, T. A., Tillman, M. D., & Hass, C. J. (2013). Age and Parkinson's disease related kinematic alterations during multi-directional gait initiation. *Gait & Posture*, 37(2), 280–286. <http://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2012.07.018>
- Vandenbossche, J., Deroost, N., Soetens, E., Coomans, D., Spildooren, J., Vercruyse, S., et al. (2012). Freezing of gait in Parkinson's disease: disturbances in automaticity and control. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6, 356. <http://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00356>
- Vandenbossche, J., Deroost, N., Soetens, E., Coomans, D., Spildooren, J., Vercruyse, S., et al. (2013). Impaired implicit sequence learning in Parkinson's disease patients with freezing of gait. *Neuropsychology*, 27(1), 28–36. <http://doi.org/10.1037/a0031278>
- Vercruyse, S., Devos, H., Munks, L., Spildooren, J., Vandenbossche, J., Vandenberghe, W., et al. (2012a). Explaining freezing of gait in Parkinson's disease: motor and cognitive determinants. *Movement Disorders*, 27(13), 1644–1651. <http://doi.org/10.1002/mds.25183>
- Vercruyse, S., Spildooren, J., Heremans, E., Vandenbossche, J., Levin, O., Wenderoth, N., et al. (2012b). Freezing in Parkinson's disease: a spatiotemporal motor disorder beyond gait. *Movement Disorders*, 27(2), 254–263. <http://doi.org/10.1002/mds.24015>
- Vercruyse, S., Gilat, M., Shine, J. M., Heremans, E., Lewis, S., & Nieuwboer, A. (2014a). Freezing beyond gait in Parkinson's disease: a review of current neurobehavioral evidence. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 43, 213–227. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.04.010>
- Vercruyse, S., Spildooren, J., Heremans, E., Wenderoth, N., Swinnen, S. P., Vandenberghe, W., & Nieuwboer, A. (2014b). The neural correlates of upper limb motor blocks in Parkinson's disease and their relation to freezing of gait. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 24(12), 3154–3166. <http://doi.org/10.1093/cercor/bht170>
- Vervoort, G., Nackaerts, E., Mohammadi, F., Heremans, E., Verschueren, S., Nieuwboer, A., & Vercruyse, S. (2013). Which Aspects of Postural Control Differentiate between Patients with Parkinson's Disease with and without Freezing of Gait? *Parkinson's Disease*, 2013, 971480. <http://doi.org/10.1155/2013/971480>

- Vervoort, G., Bengevoord, A., Strouwen, C., Bekkers, E. M. J., Heremans, E., Vandenberghe, W., & Nieuwboer, A. (2016). Progression of postural control and gait deficits in Parkinson's disease and freezing of gait: A longitudinal study. *Parkinsonism and Related Disorders*, *28*, 73–79. <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.04.029>
- Vogt, S., & Thomaschke, R. (2007). From visuo-motor interactions to imitation learning: behavioural and brain imaging studies. *Journal of Sports Sciences*, *25*(5), 497–517. <http://doi.org/10.1080/02640410600946779>
- Vogt, S., Di Rienzo, F., Collet, C., Collins, A., & Guillot, A. (2013). Multiple roles of motor imagery during action observation. *Frontiers in Human Neuroscience*, *25* (7), 807. <http://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00807>
- Wang, M., Jiang, S., Yuan, Y., Zhang, L., Ding, J., Wang, J., et al. (2016). Alterations of functional and structural connectivity of freezing of gait in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, *263*(8), 1583–1592. <http://doi.org/10.1007/s00415-016-8174-4>
- Williams, A., & Gribble, P. L. (2012). Observed effector-independent motor learning by observing. *Journal of Neurophysiology*, *107*(6), 1564–1570. <http://doi.org/10.1152/jn.00748.2011>
- Wöllner, C., & Deconinck, F. J. A. (2013). Gender recognition depends on type of movement and motor skill. Analyzing and perceiving biological motion in musical and nonmusical tasks. *Acta Psychologica*, *143*(1), 79–87. <http://doi.org/10.1016/j.actpsy.2013.02.012>
- Wu, T., & Hallett, M. (2013). The cerebellum in Parkinson's disease. *Brain*, *136*(Pt 3), 696–709. <http://doi.org/10.1093/brain/aws360>
- Yogev-Seligmann, G., Hausdorff, J. M., & Giladi, N. (2008). The role of executive function and attention in gait. *Movement Disorders*, *23*(3), 329–342. <http://doi.org/10.1002/mds.21720>
- Young, W. R., Rodger, M. W. M., & Craig, C. M. (2014). Auditory observation of stepping actions can cue both spatial and temporal components of gait in Parkinson's disease patients. *Neuropsychologia*, *57*, 140–153. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.03.009>
- Young, W. R., Shreve, L., Quinn, E. J., Craig, C., & Bronte-Stewart, H. (2016). Auditory cueing in Parkinson's patients with freezing of gait. What matters most: Action-relevance or cue-continuity? *Neuropsychologia*, *87*, 54–62. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.04.034>
- Zentgraf, K., Munzert, J., Bischoff, M., & Newman-Norlund, R. D. (2011). Simulation dur-

ing observation of human actions--theories, empirical studies, applications. *Vision Research*, 51(8), 827–835. <http://doi.org/10.1016/j.visres.2011.01.007>

Zhang, X., de Beukelaar, T. T., Possel, J., Olaerts, M., Swinnen, S. P., Woolley, D. G., & Wenderoth, N. (2011). Movement observation improves early consolidation of motor memory. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 31(32), 11515–11520. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6759-10.2011>

Ziv, I., Avraham, M., Debby, R., Zoldan, J., Djaldetti, R., & Melamed, E. (1999). Early-occurrence of manual motor blocks in Parkinson's disease: a quantitative assessment. *Acta Neurologica Scandinavica*, 99(2), 106–111.