



# Università degli Studi di Ferrara

## DOTTORATO DI RICERCA IN "SCIENZE BIOMEDICHE ENDOCRINOLOGICHE E NEUROFISIOLOGICHE"

CICLO XXII°

COORDINATORE Prof. Alessandro Martini

*Studi sperimentali sull'efficacia di interventi di Promozione di Attività Motoria e di Sostituzione Sensoriale nel recupero dei disordini della marcia e dell'equilibrio nelle patologie neurologiche croniche disabilitanti*

Settore Scientifico Disciplinare MED-26

**Dottorando**

Dott. Gino Granieri

**Tutore**

Prof. Ilaria Casetta

Anni 2006/2009

# INDICE

<b>INTRODUZIONE</b>	<b>pag. 1</b>
<b>ATTIVITA' MOTORIA ADATTATA NELLE PATOLOGIE-NEUROLOGICHE CRONICHE E DISABILITANTI</b>	<b>pag. 1</b>
Bibliografia	pag. 3
<b>PLASTICITA' CEREBRALE</b>	<b>pag. 4</b>
Bibliografia	pag. 26
<b>MORBO DI PARKINSON E SINDROMI PARKINSONIANE</b>	<b>pag. 30</b>
Bibliografia	pag. 46
<b>TECNICHE DI VALUTAZIONE NELLA MALATTIA DI PARKINSON</b>	<b>pag. 47</b>
<b>ACCELEROMETRO</b>	<b>pag. 49</b>
Bibliografia	pag. 56
UPDRS: Scala di Valutazione nel Morbo di Parkinson	pag. 57
<b>IL SISTEMA LIMBICO E SUO COINVOLGIMENTO NEL CONTROLLO MOTORIO</b>	<b>pag. 64</b>
Bibliografia	pag. 67
<b>STIMOLAZIONE Uditiva Ritmica e Musica nella Cura del Morbo di Parkinson e in Altre Malattie Neurologiche Disabilitanti</b>	<b>pag. 67</b>
Bibliografia	pag. 72
<b>LE ATASSIE E ALTRI DISTURBI DELL'EQUILIBRIO</b>	<b>pag. 73</b>
<b>TRATTAMENTO DELLE ATASSIE CON SOSTITUZIONE SENSORIALE: UTILIZZAZIONE DEL BRAINPORT</b>	<b>pag. 89</b>
Bibliografia	pag. 92

<b>Studio n. 1:</b> Utilizzazione di un Parametro di Accelerazione nella Valutazione delle Sindromi Parkinsoniane e delle Atassie	pag. 96
Bibliografia	pag. 108

<b>Studio n. 2:</b> Efficacia della Promozione Motoria con Stimolazione attraverso la musica in pazienti con Malattia di Parkinson	pag. 109
Bibliografia	pag. 121

<b>Studio n. 3:</b> Proposta di Riabilitazione delle Atassie mediante Sostituzione Sensoriale con metodica Brain Port	pag. 123
Bibliografia	pag. 131

<b>Studio n. 4:</b> Analisi del Cammino mediante Accelerometria applicata alla valutazione clinica di Pazienti affetti da Morbo di Parkinson sottoposti ad Attività Motoria	pag. 134
Bibliografia	pag. 138

# INTRODUZIONE

## **Attività Motoria Adattata nelle patologie neurologiche croniche e disabilitanti.**

La Promozione delle Attività Motorie a carattere educativo, adattativo, ludico e sportivo è finalizzata al mantenimento e al recupero delle capacità motorie e del benessere psicofisico ad esse correlato (*The Physical Fitness, 1997*). Sono questi gli obiettivi dei corsi di studi in Scienze Motorie che si prefiggono la preparazione di base nell'area delle Scienze motorie fornendo competenze relative alla comprensione, progettazione, conduzione e gestione di programmi di attività motoria (*American College, 2007*).

Gli studi inerenti la prevenzione e l'educazione motoria sono indirizzati alla preparazione di esperti in educazione dell'attività motoria del bambino e dell'adolescente, alla guida all'attività motoria dell'adulto e dell'anziano e all'educazione alle sport terapie in persone con ridotte funzionalità motorie per patologie neurologiche e tra queste per persone che manifestano ridotte capacità motorie per disordini neurologici. Attraverso progettazione, conduzione e gestione di attività motorie e sportive specifiche, gli studi di prevenzione e adattamento di attività motorie per persone fisicamente meno abili sono indirizzati all'acquisizione di competenze avanzate nell'ambito delle attività motorie cercando nuovi indirizzi per lo sviluppo di metodiche specifiche per il recupero e il miglioramento dell'efficienza fisica nelle diverse età e nelle diverse condizioni morbose.

Nell'ambito di queste tematiche specifiche negli indirizzi scientifici e didattici nei programmi di Scienze Motorie, le moderne ricerche sono indirizzate alla conoscenza di metodologie e tecniche appropriate per la valutazione funzionale dell'uomo con attenzione specifica alla tutela della sua salute e al mantenimento, quando funzionalmente meno abile, ad un benessere psicofisico che garantisca una qualità di vita in positivo.

Pertanto, la Promozione dell'Attività Motoria induce alle persone sane o con disabilità fisica processi di plasticità cerebrale, intendendo con questa definizione la capacità dell'encefalo di modificare l'assetto sinaptico in relazione a stimoli esterni (*Hajcak G., 2007*).

Obiettivo delle ricerche svolte nel triennio di dottorato è stato quello di progettare, condurre e valutare studi sull'efficacia di proposte di promozione motoria per le persone affette da disabilità di marca neurologica. In questo contesto sono state individuate diverse linee di ricerca condotte presso le sezioni di Otorinolaringoiatria-Audiologia e Neurologia del Dipartimento di Discipline Medico-Chirurgiche della Comunicazione e del Comportamento dell'Università di Ferrara.

Le ricerche condotte nell'ambito della promozione dell'attività motoria propongono attività che puntano non tanto alla disabilità specifica della malattia, compito questo della fisioterapia quanto piuttosto all'allenamento e allo sviluppo delle abilità della persona. Infatti la prospettiva è diversa, non si focalizza

l'attenzione sull'affrontare le alterazioni dei sistemi funzionali dovuti alla malattia, ma sul promuovere benessere psicofisico con metodiche "non convenzionali" che sono proprie delle competenze dei ricercatori in scienze motorie, indirizzati alla prevenzione e all'educazione motoria. Si tratta dunque di programmi di studio a carattere sociale e sanitario e non fisioterapico o riabilitativo. Gli studi mirano a ricercare nuove strategie affinché venga svolta attività motoria con obiettivi mirati al superamento e miglioramento dei deficit motori caratteristici di ogni patologia. Sulla base di queste premesse sono stati così sviluppati dei programmi di attività motoria basata sul coinvolgimento ludico ed emotivo, attraverso la musica, i giochi, la danza ed altre espressioni creative (*Demorest S.M. et al.,2009*). Tutte le attività sono state poste sotto screening medico e i risultati degli studi svolti sono stati molto incoraggianti, tanto da essere accolti con notevole interesse anche agli ultimi congressi nazionali della Società Italiana di Neurologia (*Granieri G.,2008*).

I programmi si basano sulla proposta di stimoli emotivi di varia natura indirizzati ad allenare e sviluppare capacità mentali e motorie che possono essere perse o non utilizzate a causa di malattia specifica del Sistema Nervoso Centrale e Periferico (*Gastaldo,2008*).

Nella pratica diverse ricerche vertevano su incontri individuali e di gruppo durante i quali i pazienti svolgevano attività motorie diverse a seconda del tipo di disturbo e del tipo di capacità che si voleva allenare. Queste attività venivano proposte ai pazienti dal dottorando di ricerca, promotore dell'attività motoria che aveva seguito uno specifico iter formativo mirato ad individuare strategie positive per sviluppare capacità motorie latenti (*Gastaldo, 2009*).

In tale contesto alle persone colpite da ipocinesia e ipertonica determinate da sindromi extrapiramidali parkinsoniane venivano proposte attività accompagnate da musica stimolante; le persone coinvolte nello studio venivano allenate per svolgere movimenti non suggeriti dal ricercatore/conduttore, bensì generati spontaneamente dalla propria interiorità. Questo approccio appare sensato quando si considerino le specifiche disabilità di queste patologie: viene infatti a mancare l'iniziativa motoria, per cui il paziente parkinsoniano tende a ridurre la velocità e la quantità di movimento globale; conseguentemente si riducono gli spostamenti e l'autonomia della persona. In questo ambito la musica diventa capace di stimolare il movimento nell'uomo e tale induzione si mantiene anche nella progressione della malattia. Utilizzando questo stimolo è quindi possibile allenare la persona allo svolgimento di movimenti che si generano in seguito ad una risposta emotiva interna e a svolgerli con una velocità adeguata.

Nelle persone con difficoltà di equilibrio e della marcia (malati di sclerosi multipla o di atassia a diversa origine) sono stati proposti giochi individuali o di gruppo in cui l'equilibrio e la velocità di spostamento sono elementi fondamentali. In questo caso gli studi di promozione di attività motoria miravano a valorizzare la spinta emotiva e il divertimento. Questi inducono le persone a muoversi e ad allenare le capacità motorie senza la necessità di esercizi specifici e ripetitivi che spesso vengono accantonati perché faticosi e noiosi e che mettono il paziente a confronto con la propria disabilità.

Da tenere in considerazione che, spesso, le persone affette da questi disordini atassici sono giovani e vivono la loro condizione negandola o limitando il più possibile le occasioni in cui possa emergere,

riducendo così ancor più lo svolgimento di attività motoria con il conseguente peggioramento delle loro prestazioni motorie.

In questo ambito il ricercatore impegnato nella ricerca dell'attività motoria adattata è capace di studiare metodologie diverse nelle quali vi sono elementi comuni che le caratterizzano, per aiutare i soggetti affetti da patologia a migliorare la loro qualità di vita e di conseguenza le loro prestazioni motorie.

Un altro punto fondamentale in questo settore di ricerca è, per quanto riguarda il paziente, l'assenza durante lo svolgimento delle attività di alcuno specifico obiettivo o risultato da raggiungere: miglioramento della capacità diventa non il punto fondamentale di ciò che si sta facendo ma una piacevole e automatica conseguenza.

Questo approccio permette di evitare sia l'ansia di non ottenere il risultato, sia i vissuti psicologici di depressione frequenti quando una persona con una specifica disabilità si trova a confrontarsi con i propri limiti. L'assenza di giudizio permette al paziente di sentirsi accettato e capito e facilita la sua adesione alla proposta motoria.

Gli studi svolti hanno coinvolto soggetti portatori di morbo di Parkinson e parkinsonismi, di sclerosi multipla, di atassia sensitiva e cerebellare; sono stati svolti studi pilota con malattia di Alzheimer, esiti di paralisi cerebrale infantile, sclerosi laterale amiotrofica e atassia nell'infanzia (Gastaldo, 2009).

Altro obiettivo di studi nel triennio di dottorato è stato quello di valutare il recupero funzionale dei disordini dell'equilibrio attraverso tecniche di sostituzione sensoriale adottate in pazienti portatori di atassia sensitiva, cerebellare e vestibolare. In queste ricerche, come pure negli studi di promozione motoria adattata, sono state adottate tecniche di valutazione dei risultati attraverso l'utilizzazione di tests clinici e strumentali. Tra questi è stato adottato quale strumento di valutazione della dinamica del cammino l'Accelerometro che valuta le prestazioni deambulatorie delle persone studiate.

## **BIBLIOGRAFIA**

-American College of Sports Medicine: ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. Seventh Edition, Lippencott William&William, NY, 2007.

-Demorest SM, Morrison SJ, Stambaugh LA, Beken M, Richards TL, Johnson C.: An fMRI investigation of the cultural specificity of music memory. Soc Cogn Affect Neurosci. 2009, Dec 24.

-Gastaldo E.: La Promozione dell'Attività Motoria in Neurologia. Esperienze a Ferrara. Corso di Perfezionamento Universitario di Promozione di Attività Motoria in Neurologia, Dipartimento di Discipline Medico-Chirurgiche della Comunicazione e del Comportamento, Sezione di Clinica Neurologica, Gruppo Promot, Unife, 2008-2009. Gastaldo E.: Le principali metodiche promozionali in Neurologia. Corso di Perfezionamento Universitario di Promozione di Attività Motoria in Neurologia, Dipartimento di Discipline Medico-Chirurgiche della Comunicazione e del Comportamento, Sezione di Clinica Neurologica, Gruppo Promot, Unife, 2009.

-Granieri G., Fazio P., Gastaldo E., Casetta I., Granieri E., Accelerometric gait analysis among patients withneurological impairment after an adapted motor activity, Neurol.Sci. supp vol 29 S36, 2008.

-Hajcak G., Molnar C., George M., Bolger K., Koola J., Nahas Z. – Emotion facilitates action. A transcranial magnetic stimulation study of motor cortex excitability during picture viewing. *Psychophysiology*, 44, 91-97, 2007.

-The Physical Fitness Specialist Certification Manual. The Cooper Institute for Aerobic Research, Dallas, Texas, revised 1997.

## PLASTICITA' CEREBRALE

Per plasticità cerebrale si intende la capacità dell'encefalo di modificarsi rispetto agli stimoli esterni.

Il primo ad utilizzare il termine plasticità fu lo psichiatra italiano Ernesto Lugaro nel 1906, a proposito della trasmissione sinaptica. Successivamente Ramon Y Cajal avanza l'ipotesi dell'esistenza della plasticità neuronale (1933). Sono gli studi di Donald Hebb intorno al 1950 che iniziano a parlare estesamente della plasticità: "Le connessioni corticali sono rafforzate e modellate dall'esperienza" (*Hebb 49*): *Use Dependent Plasticity of the Nervous System*.

Successivamente moltissimi studi hanno dimostrato come l'ambiente stimolante ha molteplici effetti sul cervello, incluso un aumento del numero delle connessioni cerebrali (*Bennet 64; Rosenzweig 66; Volkmar 72; Globus 73...*). Le capacità adattive delle unità neuronali in contesti di apprendimento associativo sono state postulate nel 1949 da Hebb: *quando un assone della cellula A (la cellula presinaptica) prende parte ripetitivamente nel processo di eccitamento della cellula B (la cellula postsinaptica), qualche cambiamento strutturale o metabolico subentra in una o entrambe le cellule in modo che l'efficienza di A, come cellula eccitatrice di B, aumenti.*

Un ulteriore contributo di Hebb alla teoria connessionista e alle neuro-scienze computazionali è stata quella di espandere la sua regola a gruppi di neuroni: eccitandosi insieme questi formano raggruppamenti cellulari associativi. Secondo il pensiero di Hebb l'attività cognitiva è determinata dall'attivazione sequenziale di questi insiemi.

### Postulato di Hebb

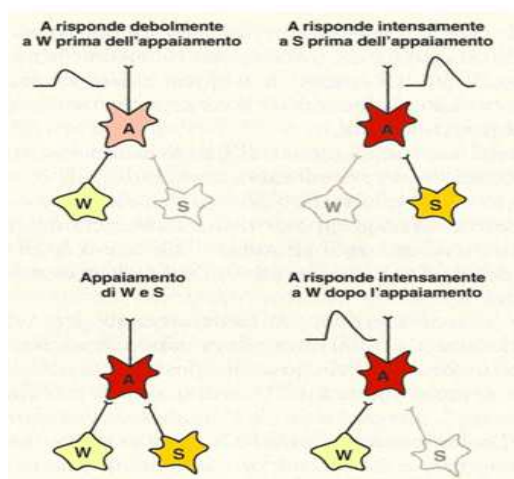
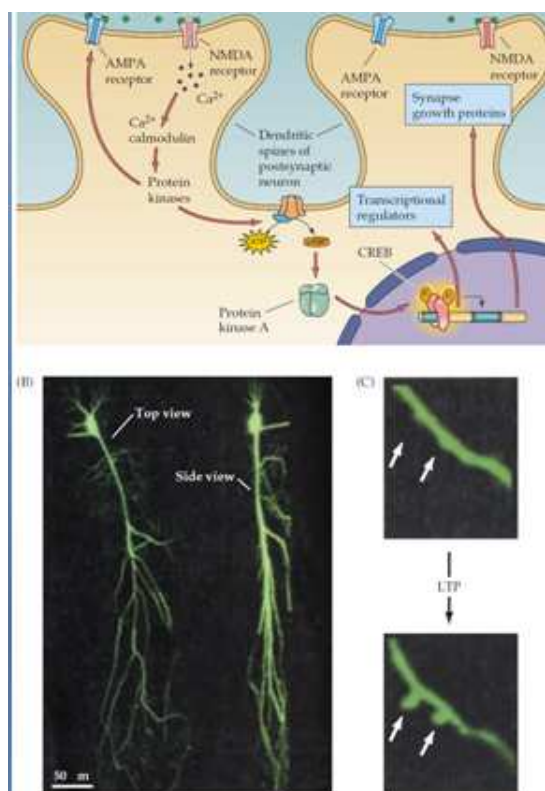


Figura 1

La contemporanea presenza di un potenziale d'azione sulla cellula pre-e post-sinaptica è necessaria per l'apprendimento. Le sinapsi che mettono in moto meccanismi associativi del tipo descritto dalla "learning hebbian rule" vengono tipicamente chiamate "sinapsi hebbiane". La presenza di queste all'interno del cervello umano è stata provata oltre venti anni dopo la postulazione di Hebb. Infatti, dopo 10 anni dalla pubblicazione del libro di Hebb, il postulato non era ancora stato dimostrato. Solo nei primi anni '60 il gruppo di Krech, Rosenzweig e Bennet evidenzia che il cervello può essere modificato dall'allenamento o da altre esperienze. Ed è stata inoltre ricondotta a varie e distinte manifestazioni di attività intellettuale legate all'apprendimento (*Bennett EL et al. 1996*).

Nel 1973 Bliss e Lomo hanno sperimentalmente osservato che applicando treni di stimoli ad alta frequenza in una qualsiasi delle vie afferenti all'ippocampo si genera un aumento dei potenziali postsinaptici eccitatori. Questo fenomeno fu chiamato Potenzamento a Lungo Termine (LTP: *Long-Term Potentiation*), del quale è stato registrato anche l'inverso, la Depressione a Lungo Termine (LTD: *Long-Term Depression*). È stato così dimostrato che le modificazioni durevoli della sinapsi sono alla base della memorizzazione e dell'apprendimento perché consentono l'immagazzinamento delle informazioni nell'encefalo (*Luscher, Nat Neurosci 00*). Sono coinvolti molti meccanismi molecolari e cellulari, differenti nelle differenti sinapsi. Il meccanismo dettagliato non è ancora chiaro, ma implica un aumento della eccitabilità dei dendriti dei neuroni (*Frick, Nat Neurosci 04*) ed una ipertrofia dei dendriti (*Monfils, Cereb Cortex 04*).

Recettori per il glutammato (NMDA) facilitano LTP, mentre recettori gaba (GABA-A) la inibiscono (*Hess 96*). Anche i recettori AMPA giocano un ruolo importante (*Ju, Nat Neurosci 04*).



**Figura 2**



Il meccanismo della LTP agisce anche attivando l'espressione genica di proteine che permettono la creazione di nuove spine dendritiche e quindi di nuove sinapsi, che renderanno il neurone ancora più sensibile agli stimoli

I circuiti neuronali ed il loro "guadagno" dipendono dalla quantità e dal tipo di recettori neurotrasmettitoriali presenti sull'albero dendritico ed in particolare dalle spine dendritiche, target post-sinaptici primari delle sinapsi glutamatergiche eccitatorie

### **Dalla sinapsi al circuito**

Oltre al rafforzamento dei contatti tra neuroni individuali, gli input sensoriali, le esperienze, l'allenamento e le stesse lesioni cerebrali modificano le aree di rappresentazione corticale o "mappe corticali" (*Jenkins 90*). La riorganizzazione delle mappe corticali avviene mediante: la plasticità sinaptica, il numero ed il turnover delle spine dendritiche nelle connessioni corticali orizzontali (*Buonomano 98; Hickmott 02*). Processi di plasticità e riorganizzazione delle mappe corticali avvengono nei tumori cerebrali (*Seitz 95*), nell'emisferectomia, nella SLA, e nella poliomielite di vecchia data e nell'amputazione (*Brasil-Neto 93*). Gli studi hanno anche dimostrato riorganizzazione di mappe corticali e plasticità uso-dipendente nell'acquisizione di abilità motorie (*Pascual-Leone 96; Pearce 00*), con l'aumento dell'attività motoria e del feedback sensitivo dalla mano (*Pascual-Leone 93; Nudo 96*), quale risultato di una stimolazione sensitiva a breve termine della mano (*Hamdy 98*). Infine, dopo fisioterapia e "constrained-induced movement therapy" in pazienti dopo stroke (*Liepert 98, 00, 01*). Questi studi non stabiliscono che la plasticità osservata correla con un miglioramento documentabile dopo terapia, ma mostrano comunque che modificazioni della organizzazione corticale possono accompagnare gli interventi terapeutici che aumentano la funzione motoria (*Hamdy 98*). I neurotrasmettitori rilasciati dai sistemi modulatori diffusi che originano in strutture sottocorticali e inviano lunghe proiezioni assionali alla corteccia possono modificare la soglia per la plasticità sinaptica attività-dipendente. I meccanismi molecolari della plasticità sono complessi e probabilmente variano nelle diverse regioni cerebrali (*Hickmott 02*).

L'**Abituazione** rappresenta una delle più semplici forme di plasticità già descritte da Sherrington. L'abituazione si evidenzia con un decremento della risposta a ripetuti stimoli positivi. Per quanto attiene il movimento, acquisizione di abilità motorie, ma non esercizi di allenamento per sviluppare la forza, inducono una riorganizzazione corticale (*Remple 01*). Gli esercizi inducono processi di angiogenesi ma non modificano la rappresentazione dei movimenti in corteccia (*Kleim 02*). La sinaptogenesi corticale e la riorganizzazione della mappa corticale avvengono durante la fase tardiva dell'acquisizione di abilità motorie e non nella precoce. La sinaptogenesi precede la riorganizzazione della mappa. È stato così proposto che queste modificazioni plastiche non contribuiscono alla acquisizione delle capacità motorie, ma ne rappresentano il consolidamento. (*Kleim 04*).

Una forma di plasticità recentemente scoperta è correlata alla trasformazione di stem-cells (cellule staminali) in organismi adulti in neuroni differenziati che migrano in aree cerebrali specifiche e vengono incorporate nelle reti neuronali (*Hochoer 02*).

L'ippocampo è l'area cerebrale maggiormente popolata da neuroni neoformati (*Gould 99*), ma la neurogenesi è stata dimostrata anche nella neocorteccia temporale a funzione mnesica (*Englund 02*).

L'incorporazione dei neuroni preformati nelle reti neuronali è basata sulla plasticità pre e post-sinaptica. La trasformazione delle stem cells in neuroni regolari è permessa da una serie di passaggi genetici: la differenziazione risulta dalla combinazione di geni espressi che connettono all'ambiente neuronale rispettando sia i trasmettitori presinaptici che i recettori postsinaptici.

Il processo di neurogenesi richiede la partecipazione di fattori neurotrofici cerebrali, la migrazione dei neuroni è guidata da molecole di adesione.

## **Tipi di plasticità**

Si distinguono diversi tipi di plasticità:

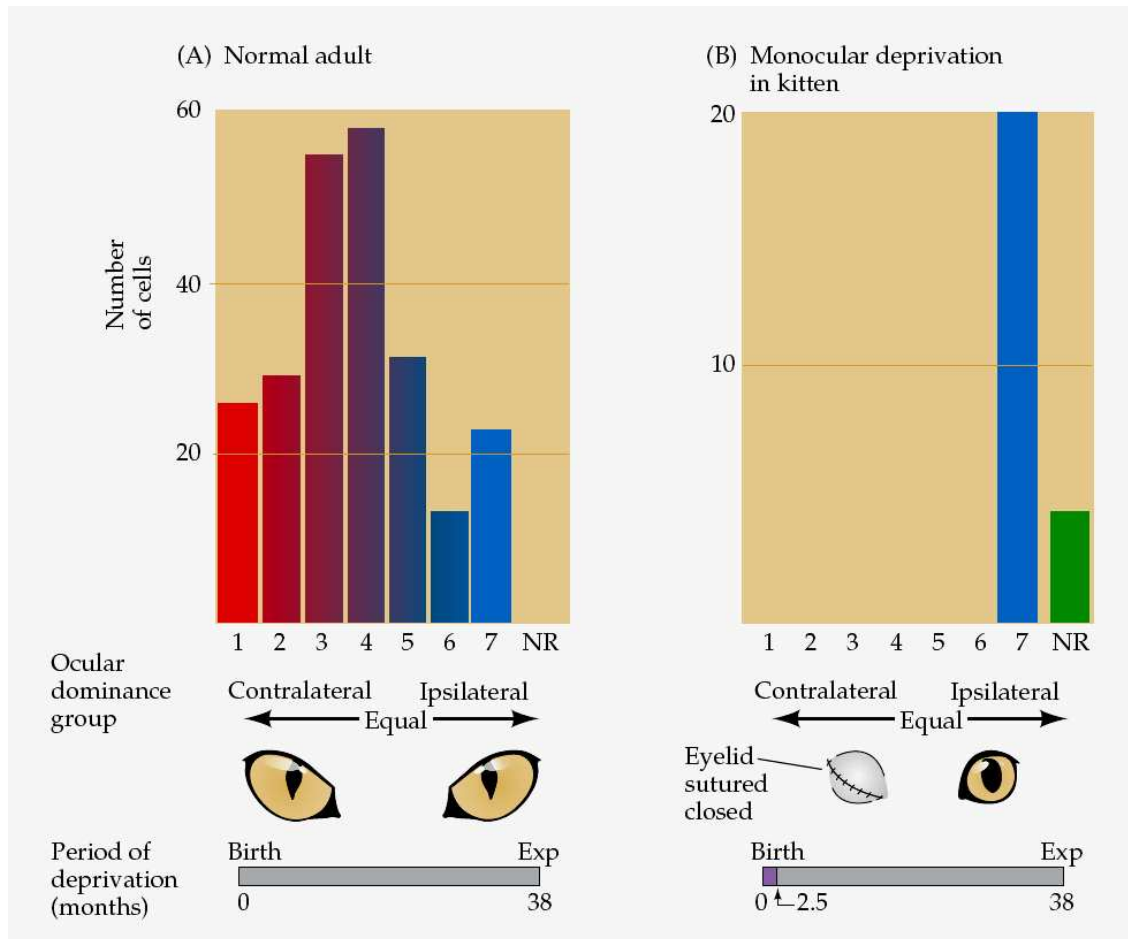
- Plasticità adattativa:
  - Modificazioni nella circuiteria neuronale che aumentano le abilità con l'allenamento o permettono al cervello di compensare danni o modificazioni degli inputs sensoriali
- Plasticità alterata:
  - Situazioni nelle quali disordini genetici o acquisiti alterano i meccanismi molecolari della plasticità
- Plasticità eccessiva:
  - Nello sviluppo cerebrale si può giungere alla disabilità attraverso la riorganizzazione di circuiti neuronali nuovi e maladattati, che causano malattie neurologiche come le epilessie parziali da sclerosi temporale o la distonia focale
- Plasticità diventa il "tallone d'Achille cerebrale":
  - Nelle situazioni in cui i meccanismi eccitatori necessari per la plasticità vengono ad essere eccessivi e creano così un danno neuronale eccitotossico (stato epilettico, SLA, altre malattie neurodegenerative?)

La manipolazione in età precoce (primi 21 giorni) e esperienze arricchenti successive prevengono i danni *stress-related* a carico dell'ippocampo nei ratti. Meaney 1991, misura: livelli di cortisolo basale e sotto stress, numero di neuroni ippocampali e di recettori per glucocorticoidi. La manipolazione aumenta la memoria spaziale, aumenta i recettori ippocampali per gli steroidi, permette un più rapido ritorno ai livelli di corticosterone basali dopo la risposta allo stress. Nel topo anziano manipolato da piccolo si trovano un livello minore di cortisolo e una minor perdita di neuroni ippocampali. Infine ratti sottoposti ad ambienti arricchiti mostrano modificazioni dei recettori per i glucocorticoidi a livello ippocampale (*Olsson 94*). Tali risultati sono congruenti con l'ipotesi che la manipolazione precoce e le esperienze arricchite in età adulta proteggano l'ippocampo dalla neurotossicità dei glucocorticoidi nell'invecchiamento.

Ciò significa che precoci esperienze sufficientemente ricche sono necessarie per far sviluppare caratteristiche cerebrali specie-specifiche e le potenzialità comportamentali. Inoltre i vantaggi di tali

modificazioni si mantengono nella vita adulta e nella vecchiaia e proteggono il sistema nervoso dagli insulti. Queste sono le conclusioni di molti esperimenti con diverse specie animali.

Quando invece si realizza l'**eliminazione di uno stimolo**? Hubel e Wiesel riportano (1962) che la chiusura di un occhio nei gatti neonati porta alla scomparsa di neuroni corticali capaci di rispondere alla stimolazione di quell'occhio dopo 2,5 mesi.



**Figura 3**

Hubel e Wiesel riportano anche che le alterazioni indotte dalla privazione di luce sulla corteccia accadono solo in periodi precoci della vita. Sebbene le capacità per queste modificazioni plastiche e per l'apprendimento sono presenti durante tutta la vita, gli effetti sono più rapidi e di maggior intensità quanto più è giovane l'animale.

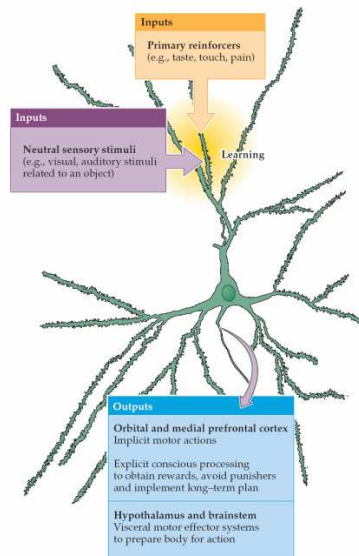
Il fatto che il cervello adulto rimanga plastico rispetto a particolari tipi di esperienze dipende dalla regione cerebrale stimolata, dal tipo di esperienza e forse da altre circostanze che possono aumentare o ridurre la plasticità (Rosenzweig 96).

## Memoria

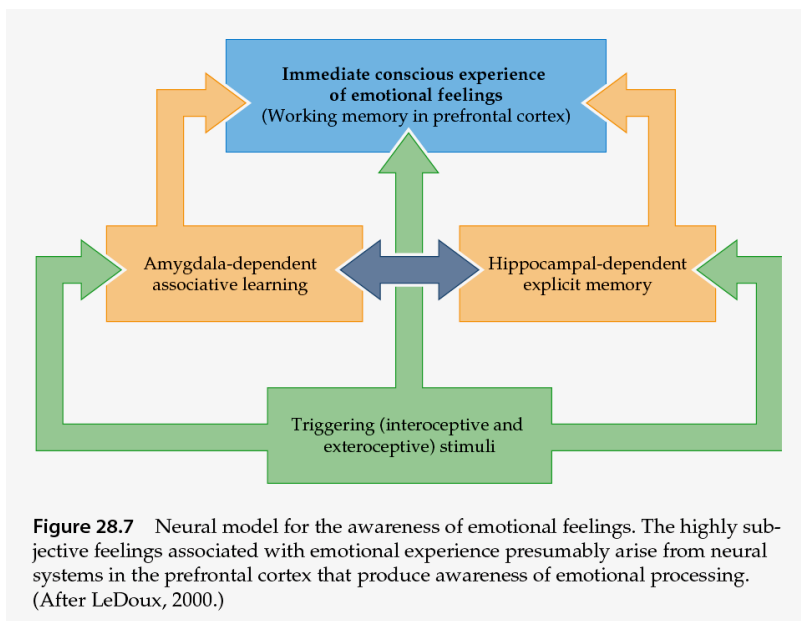
Per rendere permanenti le informazioni acquisite, l'ippocampo deve interagire con la corteccia cerebrale, dove sembrano fissarsi i ricordi. In tutto questo gioca un ruolo fondamentale la valenza emotiva del ricordo da fissare. Ogni informazione passa attraverso la formazione reticolare ed il lobo limbico prima di

raggiungere la corteccia. La formazione reticolare è una sorta di filtro che lascia passare solo le informazioni con qualche contenuto emotivo. Inoltre: le memorie vengono ristrutturare, non sono immutabili: vengono rivedute e corrette, in alcuni casi persino falsificate: il richiamo di un ricordo già fissato (consolidato) lo rende nuovamente suscettibile di modifiche.

**Figure 28.6** Model of associative learning in the amygdala relevant to emotional function. Most neutral sensory inputs are relayed to principal neurons in the amygdala by projections from "higher order" sensory processing areas that represent objects (e.g., faces). If these sensory inputs depolarize amygdalar neurons at the same time as inputs that represent other sensations with primary reinforcing value, then associative learning occurs by strengthening synaptic linkages between the previously neutral inputs and the neurons of the amygdala (see Chapter 24 for synaptic mechanisms of learning). The output of the amygdala then informs a variety of integrative centers responsible for the somatic and visceral motor expression of emotion, and for modifying behavior relevant to seeking rewards and avoiding punishment. (After Rolls, 1999.)

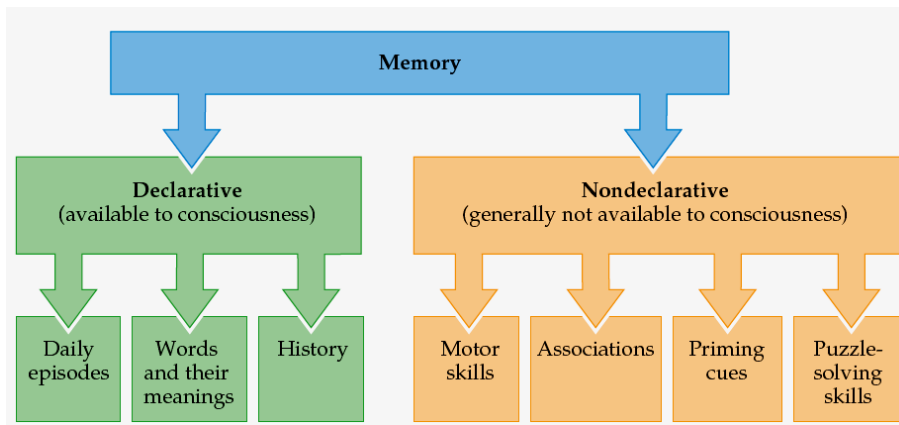


**Figura 4 (Rolls E.T.,1999)**



**Figure 28.7** Neural model for the awareness of emotional feelings. The highly subjective feelings associated with emotional experience presumably arise from neural systems in the prefrontal cortex that produce awareness of emotional processing. (After LeDoux, 2000.)

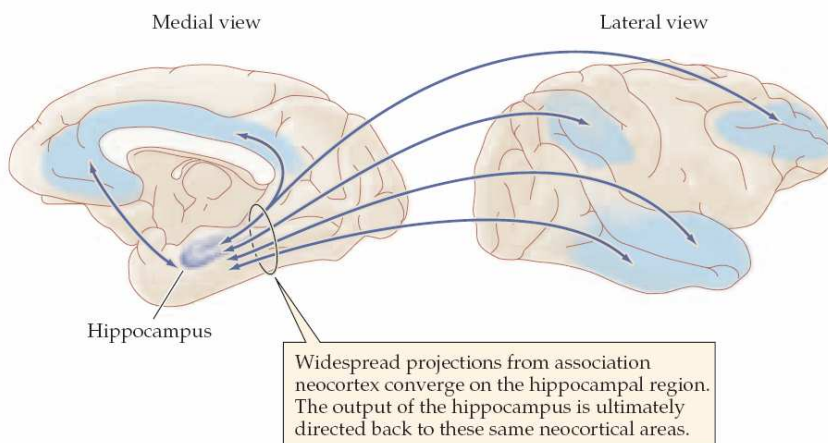
**Figura 5**



**Figura 5a**

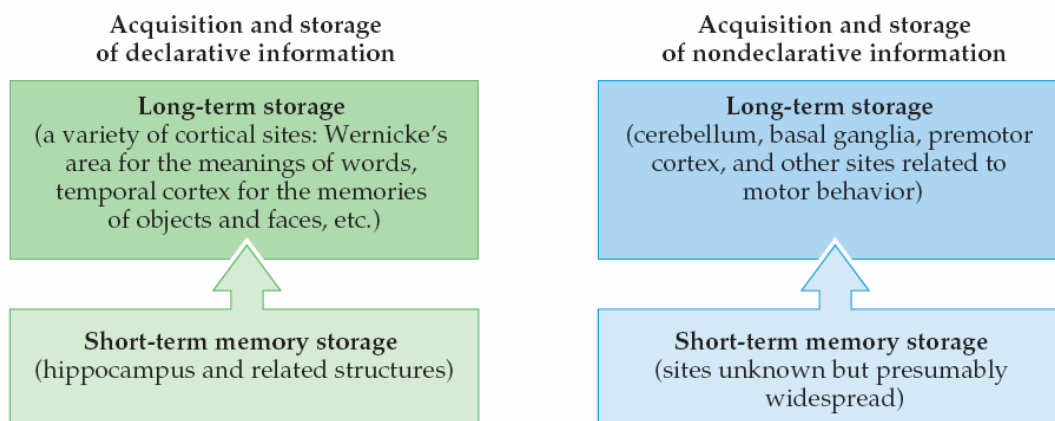
**Memoria dichiarativa**

**Connessioni tra ippocampo e altri siti corticali di memorizzazione nella scimmia**



**Figura 6**

**Memoria a breve e a lungo termine**



**Figura 7**

## Attivazione compensatoria

Durante la rievocazione l'attività cerebrale è confinata alla area prefrontale destra sia nel giovane che nell'anziano con poca memoria. Nell'anziano con buona memoria si riconoscono aree di attivazione in entrambe i lati (*Cabeza 02*).

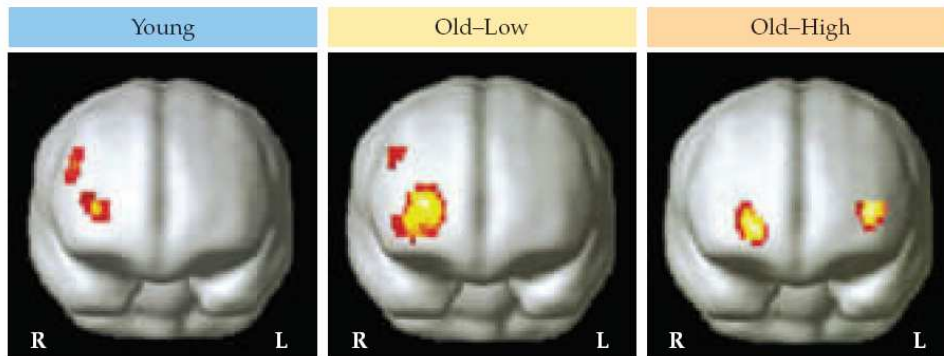
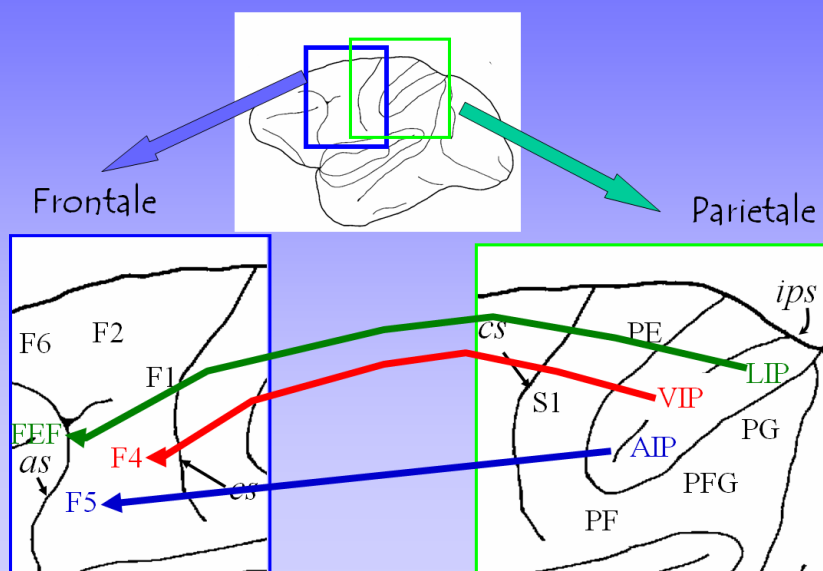


Figura 8

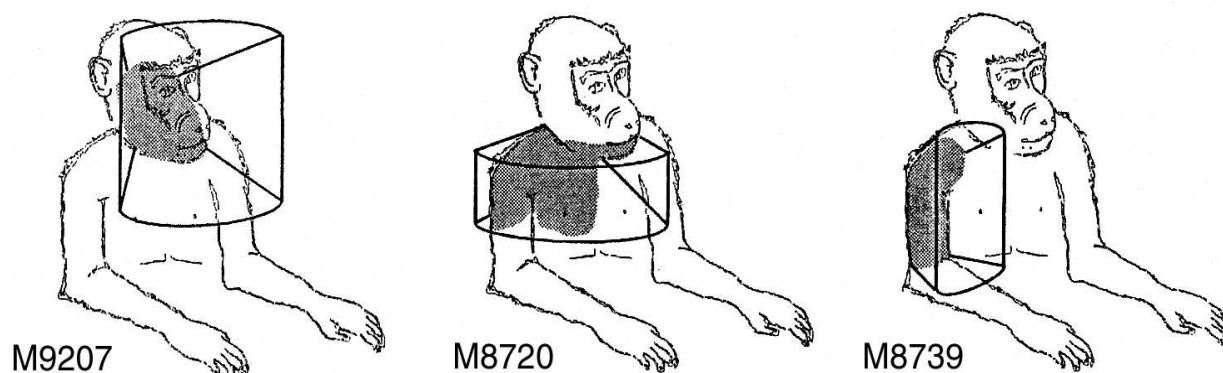
## Apprendimento

L'apprendimento: è un gioco, che nasce dalla curiosità e dà piacere svolgere. Secondo Mario Lodi è un processo psichico che consente una modificazione durevole del comportamento per effetto dell'esperienza. Si distinguono Apprendimento associativo (o semplice), ovvero le cose apprese sono connessioni tra stimoli e risposte. Per tale definizione ci si riferisce agli studi sul condizionamento classico studiato da Pavlov nel secolo scorso negli anni Trenta e alla definizione del condizionamento operante: l'azione non è una risposta allo stimolo, ma un'operazione compiuta in vista di uno scopo: è detto "apprendimento per prove ed errori". Apprendimento cognitivo (o complesso). Coinvolge funzioni psichiche superiori come la percezione e l'intelligenza e permette la formulazione di concetti e previsioni. La soluzione e l'apprendimento non avvengono per prove ed errori: osservando le azioni degli altri, memorizzando la rappresentazione del comportamento ed il suo esito e sulla base di precedenti esperienze si può prevedere l'esito del comportamento di cui non si ha ancora una diretta esperienza. Oggi questi enunciati vengono ulteriormente confortati dalle ricerche sui *mirror neurons*: neuroni prettamente motori in realtà mostrano di attivarsi anche a seguito di stimoli sensoriali o visivi che potrebbero rappresentare elementi interferenti o interagenti con quello specifico movimento (*Rizzolatti G. et al, 2009*).

Alla separazione anatomica corrisponde una separazione funzionale  
 ciascuna area parietale ha proprietà funzionali specifiche e  
 utilizza l'informazione sensoriale per azioni motorie specifiche



**Figura 9**



**Figura 10 (Craighero L., Gennaio 2010)**

### **Imitation learning**

L'apprendimento per imitazione è stato ed è oggetto di studi antichi e recenti (Buccino G, et al. 2004). Sono stati condotti studi fMRI per analizzare l'attivazione corticale durante condizione di imitazione (Osservazione di una azione, Pausa, Esecuzione della azione, Riposo) e condizioni controllo (Osservazione senza richiesta motoria, Osservazione seguita da una azione non correlata, Esecuzione libera della azione). Il network corticale che si attiva durante l'osservazione per imitare è lo stesso di quello attivato durante osservazione senza richiesta. La differenza è in termini di intensità di attivazione, maggiore nella prima conduzione. Le aree coinvolte sono: il lobulo parietale inferiore, la parte dorsale di PMv, la parte opercolare di IFG. Nella situazione dell'osservazione per imitare si attivano anche: lobulo

parietale superiore, aree mesiali anteriori, giro frontale medio. L'attivazione durante la pausa nella condizione di imitazione coinvolge gli stessi circuiti di quelli durante l'osservazione, ma con alcune differenze: si osserva infatti l'aumento della attività nel lobulo parietale superiore, attivazione di PMd e un importante aumento della attività della corteccia frontale media (area 46). Le aree coinvolte nella formazione di nuovi pattern motori coincidono con le aree mirror neuron. La potenzialità di acquisire nuove conoscenze è chiamata intelligenza generale.

Si possono distinguere due forme di intelligenza: Intelligenza fluida e Intelligenza cristallizzata (Carroll,1993; Cattell, 1987). L'intelligenza fluida opera nelle situazioni nuove ed è responsabile della acquisizione di nuove informazioni. Raggiunge il suo massimo intorno ai 25 anni e poi gradualmente si riduce. L'intelligenza cristallizzata è un sistema di fatti e concetti ottenuti durante l'educazione e le esperienze di vita. Aumenta gradualmente con l'età. I meccanismi neuronali delle due forme sono distinti: la cristallizzata ha estensione e sviluppo del lobo temporale: memoria a lungo termine, la fluida nelle strutture limbiche con nuovi neuroni ipocampali che contribuiscono a orientare i riflessi e la attenzione volontaria (Svarnik 01) e nella corteccia prefrontale, producendo formazione contatti sinaptici tra neuroni percettivi e unità di memoria dichiarativa. L'intelligenza fluida è il mezzo con cui la cristallizzata può aumentare. "In early education of children, teaching efforts are mainly centered on the development of crystallized intelligence, which is easily controlled. On the other hand, fluid intelligence is left on its own. The reason for this is the absence of means effectively stimulating fluid intelligence (Svarnik 01)".

### **Motor skill acquisition (acquisizione di schemi motori)**

Per acquisizione di abilità motorie si intende quel processo attraverso cui un movimento (o una sequenza di movimenti) possono essere svolti senza sforzo dopo essere stati ripetuti (Doyon e Benali, 2002). Questo processo di apprendimento avviene attraverso alcune fasi distinte. Le fasi di apprendimento sono:(Doyon and Ungerleider,2002)

Fast early learning stage: In una singola sessione di allenamento si hanno notevoli miglioramenti delle performances. Vi sono interazioni funzionali tra Cortico Striatale (CS) e Cortico Cerebellare (CC) systems. Questi sistemi possiedono una specificità di azione, ma in parte sono capaci di compensarsi.

Slow later stage: Ulteriori miglioramenti sono possibili con molte sessioni di allenamento.

Consolidation stage: Miglioramento spontaneo delle performances che avviene con una latenza di più di 6 ore dalla prima sessione di allenamento, senza ulteriore allenamento. Perché avvenga è necessario che eventuali interferenze provenienti da task competitivi non si creino all'interno del periodo critico (entro 4-6 ore dalla prima sessione).

Il cervelletto è cruciale per "consolidation of a motor adaptation skill". Il corpo striato svolge un ruolo fondamentale per "consolidation of a motor sequence". Per la fase di automatic stage è essenziale il sonno. Inoltre, nella fase di acquisizione di schemi motori automatici (Automatic stage), il

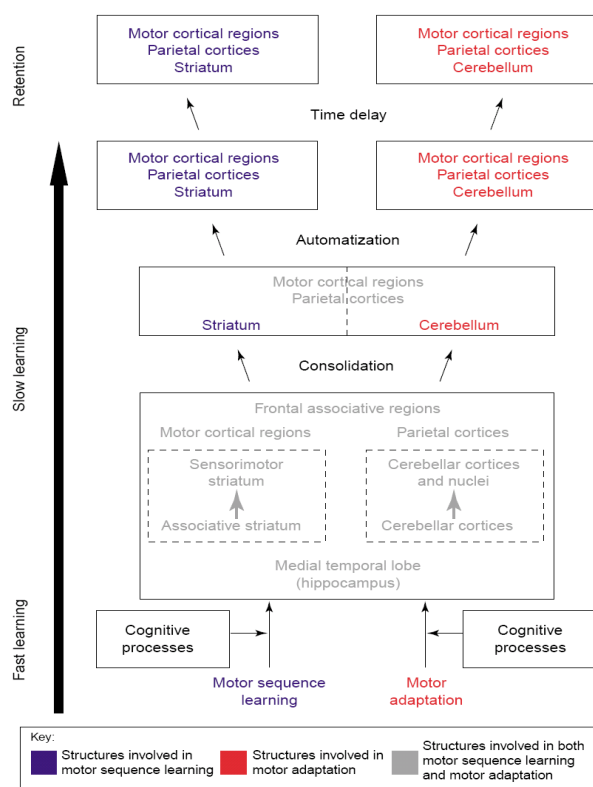


comportamento motorio richiede solo minime risorse cognitive, è resistente alle interferenze, non risente dell'effetto "tempo".

In fase, Retention stage di ritenzione di schemi, l'abilità motoria può essere svolta in modo ottimale anche dopo un lungo periodo senza ulteriore allenamento. In questa fase si osserva una riduzione della attività a livello cerebellare bilateralmente, del nucleo caudato di sinistra, e di alcune altre regioni, suggerendo che le performances automatiche siano supportate da una rete motoria più efficiente.

La plasticità esperienza-dipendente durante un adattamento motorio è caratterizzata da un transitorio e generalizzato aumento della attività in una grande rete di strutture cerebrali, compresi, come già accennato, i sistemi CS e CC, è seguita poi da una graduale riduzione nel numero di connessioni di questa rete e dal mantenimento dei collegamenti funzionali solo nel sistema CC: cioè le interazioni fra CS e CC sono indispensabili all'inizio del processo di adattamento motorio, ma il sistema CC è poi sufficiente per mantenere il nuovo comportamento motorio.

**Fasi di apprendimento secondo Doyon e Benali, 2002**



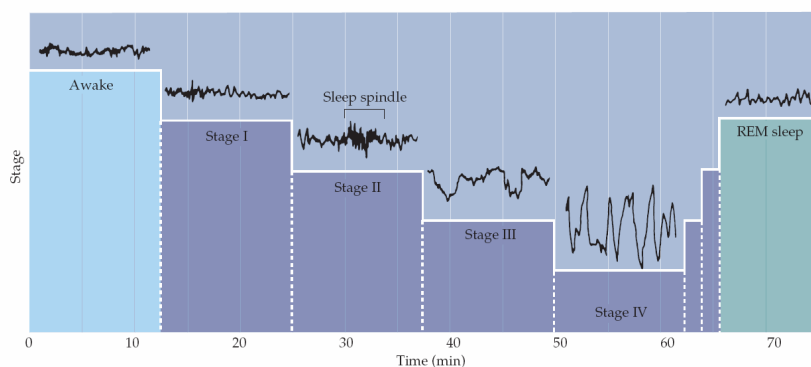
**Figura 11**

Nel 2005 Doyon ha segnalato che per la formazione delle tracce mnesiche motorie sono cruciali le interazioni tra sistemi cortico-striatali, cortico-cerebellari e limbico (ippocampo e cortecce correlate quali le mediali temporali) (Doyon J, 2005). Le tracce mnesiche vengono consolidate e mantenute nel tempo in un sottosistema specializzato, in base al tipo di comportamento di abilità motoria (sequenza motoria versus adattamento motorio) attraverso un allenamento ripetuto.

Esistono meccanismi di Adattamento delle strutture cerebrali coinvolte: ad esempio pazienti con morbo di Parkinson necessitano di un volume di cervelletto maggiore (PET study) per raggiungere performances normali in un *trial and error sequence learning task*, suggerendo che il sistema CC è capace di compensare il malfunzionamento del sistema CS (*Mentis 03*). Uno studio comparativo tra Chorea di Huntington e pazienti con degenerazione cerebellare dimostra tra CC e CS il ruolo complementare: lo striato contribuisce all'abilità di correggere i nostri movimenti continuativi durante la loro esecuzione, mentre il cervelletto partecipa alla capacità di modificare il modello interno necessario per adattare il movimento sulla base di un meccanismo di feed-back nei trials successivi (*Smith, 2004*).

## Sonno e apprendimento motorio

Il consolidamento di un esercizio appreso di sequenze motorie con un dito è sonno dipendente (*Karni Nature 95*). L'apprendimento implicito di una sequenza grammaticale riattiva durante il sonno REM le stesse regioni cerebrali attivate durante il processo di acquisizione (*Maquet 00*); la riattivazione *sleep-dependent* è specifica dell'apprendimento di "*artificial grammar task*" e non alla mera esposizione di altri paradigmi visuomotori di base (*Peigneux 03*).



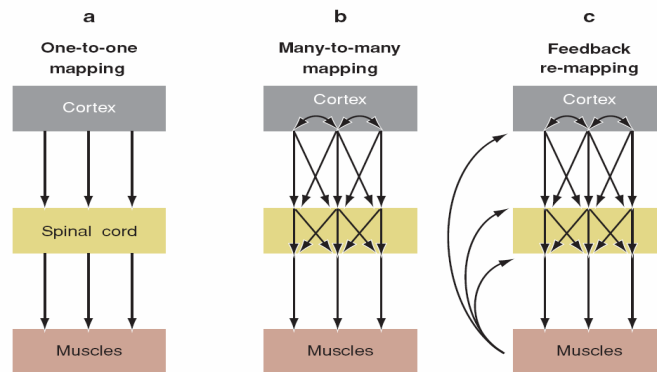
**Figura 12**

## Apprendimento, Memoria e Gangli della Base

In base agli studi di Packard e Knowlton (*Packard MG et al,2002*), le funzioni comportamentali dei gangli della base non sono esclusivamente motorie. Varie evidenze indicano un ruolo nell'apprendimento e nella memoria, in particolare per lo striato dorsale. Una ipotesi è che queste regioni medino una forma di apprendimento in cui una associazione stimolo - risposta viene acquisita. Evidenze sperimentali suggeriscono che durante l'apprendimento i gangli della base e il sistema della memoria del lobo temporale mediale siano attivati simultaneamente e che in alcune situazioni di apprendimento vi siano interferenze competitive tra questi due sistemi.

## Organizzazione di Funzioni Comportamentali e Cognitive nella Corteccia Motoria e nelle aree frontali

La mappa corticale motoria può modificarsi con l'esperienza (*Sanes 00*). Quello che è meno conosciuto è il fatto che la mappa può modificarsi istantaneamente in base al feedback dagli arti superiori e inferiori (*Graziano04, Kakei 99, Lemon 95, Rho 99, Sanes 92*).



**Figure 8**  
Three schematic wiring diagrams for the connectivity of cortex, spinal cord, and muscles. *A*: Traditional view of a one-to-one map in which the spinal cord acts as a relay. *B*: More complex view of a many-to-many map in which divergent connections and lateral connections allow each neuron in cortex to affect many muscles and each muscle to be affected by many cortical neurons. *C*: Architecture in which feedback from muscles and joints can change the specific mapping from cortical neurons to muscles. This feedback architecture allows for the control of a greater range of higher-order movement parameters.

**Figura 13**

Sebbene fosse noto fin dall'epoca di Broca che bambini con lesioni corticali raramente hanno una afasia durevole, fino agli studi di Kennard non vi era alcuna prova sperimentale che “precoce è meglio” (*Kolb e al, 2004*). Nel 1949 Kennard studia lesioni corticali motorie su scimmie giovani ed adulte e trova che le alterazioni comportamentali tra le scimmie giovani sono molto meno severe rispetto a quelle nelle scimmie adulte. Questi risultati portano l'autore a ipotizzare una modificazione nella organizzazione corticale nelle scimmie giovani, che conduce al recupero. In particolare ipotizza che se alcune sinapsi sono rimosse dall'insulto, altre ne vengono formate in combinazioni meno usuali e che è possibile che i fattori che facilitano l'organizzazione corticale nei giovani sono gli stessi attraverso cui si riorganizza la corteccia dopo un insulto cerebrale di varia natura (*Kennard 49*). D'altra parte vi sono punti di vista differenti, secondo cui una lesione precoce può essere peggiore, o almeno non migliore, di una lesione in un adulto (*Goldman PS, 1974*) Hebb stesso nel 1949 per esempio trova che bambini con lesione dei lobi frontali durante lo sviluppo mostrano esiti peggiori di adulti con la stessa alterazione, specie per quanto riguarda il loro comportamento sociale. Goldman (*1974*) dimostra che l'apparente vantaggio funzionale di una lesione precoce è influenzato da molti fattori tra cui l'età, la natura delle misura comportamentali e la sede della lesione nei lobi frontali.

Gli studi sulla plasticità cerebrale dunque indicano che il cervello si modifica continuamente ed è importante “what we do and what we think”. Un cervello sano può formare nuovi dendriti, spine e sinapsi durante tutta la vita pur se è necessario attivare un maggior numero di circuiti neuronali per compiti specifici rispetto a quando eravamo giovani. Gli effetti di lesioni cerebrali sono oggetto di diversi studi di applicazione dei dati relativi al ruolo della plasticità, e gli attuali dati clinici e neurofisiologici

indicano che la possibilità di stimolare la plasticità cerebrale dopo una lesione è maggiore di quanto in precedenza si pensasse.

I progressi che si ottengono tramite neuroriabilitazione e promozione di attività motoria adattata sono promettenti (*Johansson 04*). Non si può prevenire la vecchiaia, ma lo stile di vita adottato può influenzare l'invecchiamento. Che l'ambiente e le nostre attività influenzino la nostra vita è cosa nota; si comincia oggi a comprendere perché e come avvengono alcune trasformazioni strutturali o funzionali nel cervello e si cominciano ad intravedere diverse applicazioni in diversi campi.

Sviluppo infantile: Bimbi cresciuti nei primi 18 mesi in ambienti poveri mostrano deficit cognitivi non reversibili.

Invecchiamento: Le persone che continuano ad apprendere mantengono alti livelli di performances: professori di 60 anni mostrano le stesse abilità in test di apprendimento e di memoria rilevate tra i colleghi di 30 (*Swaab 91*).

Attività stimolanti contribuiscono a mantenere la salute e lo stato mentale: ricerca su 5000 adulti seguiti per 35 anni ha evidenziato 3 fattori che riducono il rischio di declino cognitivo (*Schaie 94*).

-Vivere in ambienti favorevoli (elevato stato socio-economico, mantenimento di famiglia intatta).

-Coinvolgimento in attività complesse e intellettualmente stimolanti (abitudine alle letture, seguire eventi culturali, partecipazione ad associazioni culturali e professionali...).

-Essere sposati con persone con elevato status cognitivo.

### **Brain: Use it or lose it (Cervello: usarlo o perderlo)**

Nell'adulto e nell'anziano per quanto riguarda il cervello si può asserire quanto ha detto lo stesso Swaab (*1991*). Inoltre, va ribadito che le esperienze, specie quelle precoci, gettano le basi per il successivo uso e mantenimento del cervello e della abilità (*Rosenzweig 96*).

### **Plasticità Cerebrale e recupero danni cerebrali**

Dopo una lesione cerebrale si osserva spesso un qualche recupero funzionale anche in assenza di riabilitazione formale. Una riabilitazione precoce o tardiva determina un maggiore recupero funzionale. Nei pazienti con esiti di traumatismi cerebrali l'iniziale recupero funzionale è seguito da un lento continuo recupero per alcuni anni. Pazienti sottoposti a terapia fisica ed occupazionale precoce presentano un miglior recupero rispetto ai pazienti nei quali la terapia è stata ritardata di alcuni mesi (*Finger S, Stein DG 1982*). I pazienti più giovani presentano il miglior recupero funzionale (*Teuber HL 1975*).

Numerosi studi hanno evidenziato i substrati neuronali che sottendono le modificazioni plastiche che avvengono con il *training*: grande incremento della rappresentazione corticale delle aree dei polpastrelli delle dita nelle scimmie in seguito ad un *training* di esplorazione tattile (*Jenkins W et al 1990*) o a manipolazioni ambientali o lesioni dei nervi periferici (*Kaas JH 1991*).

Nell'uomo è stata rilevata espansione della corteccia motoria della rappresentazione delle dita nei pianisti e della corteccia sensomotrice nei ciechi lettori in braille (*Pascal-Leon A. Torres F 1993*).

Come già indicato, la plasticità cerebrale include Abituazione, Apprendimento e Memoria e Recupero post-lesionale. Queste variabili influenzano i processi di plasticità a seguito di lesioni cerebrali.

L'Abituazione rappresenta una delle più semplici forme di plasticità già descritte da Sherrington, ed è evidenziabile con un decremento della risposta a ripetuti stimoli positivi. Modificazioni a breve termine nel rilascio di neurotrasmettitori e nella sensibilità dei recettori post sinaptici sottendono una diminuzione della risposta a specifici stimoli ripetuti. L'abituazione è clinicamente applicata in riabilitazione per diminuire la risposta neurale agli stimoli (es: nei disordini vestibolari, nelle disestesie cutanee a stimoli tattili). Apprendimento e Memoria implicano *modificazioni persistenti* e nel lungo termine nella forza e tipologia di connessione sinaptica. In particolare nell'apprendimento motorio all'inizio si evidenzia l'attivazione di diffuse ed ampie aree cerebrali che si riducono di numero ed ampiezza con la ripetizione del compito. Le modificazioni a lungo termine includono la sintesi di nuove proteine e la crescita di nuove connessioni sinaptiche ed esitano in una risposta mantenuta e in una memoria di specifici stimoli ripetuti. Per quanto riguarda il Recupero Cellulare Post-lesionale giocano un ruolo fondamentale le sinapsi neurali e la cosiddetta "volume transmission". Il ruolo delle sinapsi nella trasmissione delle informazioni nel cervello è stata scoperta oltre un secolo fa. Esistono evidenze che meno della metà della comunicazione fra cellule è fornita dalle sinapsi, la rimanente trasmissione non sinaptica, extrasinaptica, viene generalmente definita "volume transmission". Con questa definizione viene indicata la diffusione di neurotrasmettitori tramite i fluidi extracellulari che determina l'attivazione di recettori extrasinaptici posti a distanza dai siti del rilascio. La trasmissione extrasinaptica può rappresentare l'aspetto principale del sistema noradrenergico e giocare un ruolo rilevante nel recupero dopo una lesione cerebrale (*Bach-y-Rita P. 1993, 1994, Vizi ES 2000, Agnati LF et al 2000*). Un modello basato sulla trasmissione dell'informazione nel cervello per via sinaptica ed extrasinaptica può avere una notevole importanza nella riorganizzazione funzionale che segue ad un danno cerebrale. Molte funzioni possono essere prodotte dalla combinazione dei due tipi di trasmissione.

### **Plasticità cerebrale e possibili spiegazioni del recupero post-stroke.**

Oggi sono molteplici le ricerche che cercano di chiarire le dinamiche che sottendono il recupero funzionale post-stroke:

#### a) Disinibizione di sinapsi e aree silenti: UNMASKING

L'Unmasking (smascheramento) facilita l'accesso di fibre verso connessioni sinaptiche silenti (Wall PD 1977). Le vie nervose non funzionanti diventano attive dopo la lesione di una via dominante: si tratta di disinibizione o ipersensibilità da denervazione (Wall PD 1980). Altra possibilità di unmasking si realizza in aree cerebrali equipotenti con la zona lesionata. Inoltre la disinibizione di sinapsi si realizza provocando processi di facilitazione di fibre piramidali o extrapiramidali ipsilaterali (Bach-y-Rita 1981).

b) Formazione di nuove connessioni sinaptiche: SPROUTING (rigenerazione)

È stata dimostrata l'estensione dei dendriti come meccanismi di compensazione per la perdita di neuroni con l'invecchiamento (*Buell S. e Colemann P. 1979*).

c) Sviluppo di una nuova modalità d'inibizione

Si ritiene che si realizzi un recupero di funzioni selettive e di movimenti coordinati.

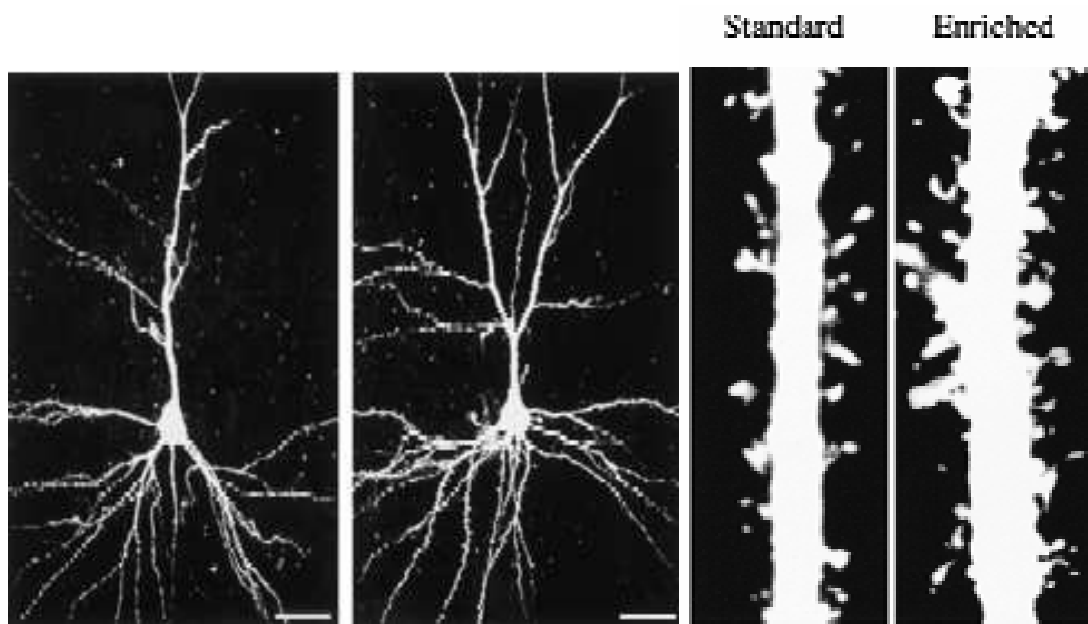
### **Influenze ambientali**

Socializzazione, stimoli adeguati ed esperienze finalizzate sono variabili importantissime nei processi di plasticità cerebrale che favoriscono il recupero funzionale dopo ictus (*Chow KL and Stewart DL 1972*).

## **Basi Teoriche della Plasticità Cerebrale nel recupero post-stroke**

<b>Time Course</b>	<b>Qualità del Recupero</b>	<b>Meccanismi Teorici del Recupero</b>
<b>Giorni</b>	<b>Ripresa della funzione normale</b>	<b>Risoluzione dell'edema e dello spasmo arterioso</b>
<b>Settimane</b>	<b>Ripresa della funzione normale</b>	<b>Risoluzione della diaschisi, unmasking sinaptico</b>
<b>Mesi</b>	<b>Ripresa vicina alla precedente qualità funzionale</b>	<b>Apprendimento di strategie alternative, transfer emisferico, sprouting dei neuroni integri, modulazione delle sinapsi preesistenti, ipersensibilità da denervazione.</b>
<b>Mesi - Anni</b>	<b>Recupero di una funzione alterata</b>	<b>Riorganizzazione dei sistemi funzionali, unmasking di vie nervose silenti e/o di cellule equipotenti, sprouting di assoni integri</b>

**Tabella 1**



**Figura 14**

Ischemia indotta da legatura dell'arteria cerebrale media: (a sinistra) diramazioni dendritiche di neuroni di cellule piramidali della corteccia somatosensoriale in ratti che vivono in ambiente standard e ratti trasferiti in ambiente arricchito per tre settimane. (a destra): Spine dendritiche degli stessi neuroni corticali (*Johansson BB e Balichenko PV 2002*).

**Valutazione dell'utilità della attività motoria ripetitiva sulla plasticità delle aree motorie corticali.**

Gli studi sulle attività motorie ripetitive sulla plasticità corticale nelle aree motorie (*Plautz EJ, Milliken GW and Nudo RJ, 2000*) sono stati condotti progettando un task tale da determinare un utilizzo ripetitivo di un limitato numero di movimenti dell'arto (proiezione e retrazione) in assenza dell'apprendimento di specifiche abilità motorie ma caratterizzati dalla attività motoria ripetitiva.

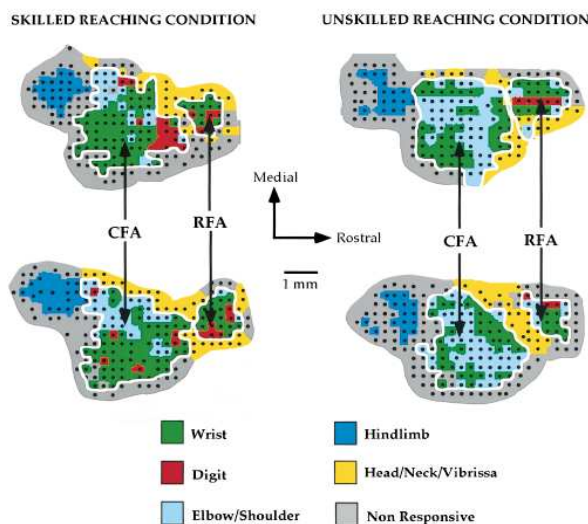


**Figura 15**

È stato successivamente fatto un confronto dell'area di rappresentazione del movimento eseguito in fase pre-training e post-training: si è evidenziata l'assenza di modificazioni dell'area corticale di rappresentazione dei movimenti distali dell'arto superiore correlati al task motorio. Ovvero, la sola attività motoria ripetitiva non è in grado di produrre una riorganizzazione funzionale delle aree corticali. L'acquisizione di compiti motori o il loro apprendimento è un prerequisito per determinare una plasticità della rappresentazione dell'area corticale interessata. L'acquisizione di abilità motorie o apprendimento motorio è un prerequisito essenziale, per guidare le modificazioni plastiche delle rappresentazioni nella corteccia motoria (Plautz *et al* 2000).

L'apprendimento di abilità motorie agli arti anteriori è associato alla riorganizzazione della rappresentazione dei movimenti degli arti anteriori nella corteccia motoria dei ratti (Remple MS *et al* 2001). In particolare, comportamenti motori ripetitivi possono produrre modificazioni della rappresentazione dell'arto nella corteccia motoria (Kleim, Barbay & Nudo, 1998; Nudo *et al.*, 1996; Nudo, Plautz & Milliken, 1997).

Esistono evidenze scientifiche della concordanza tra plasticità funzionale e plasticità strutturale nell'ambito delle stesse regioni corticali ed è oggi acquisito che la formazione di sinapsi può giocare un ruolo importante nel supportare i cambiamenti nella funzione corticale secondaria ad apprendimento. È stato dimostrato un aumento significativo di sinapsi per neurone nei soli ratti sottoposti a training per lo sviluppo di attività di presa con gli arti anteriori, rispetto ai controlli, e solo nelle aree dove si è rilevata espansione corticale, ovvero le aree di rappresentazione dei movimenti del polso e delle dita (Kleim JA 2002).

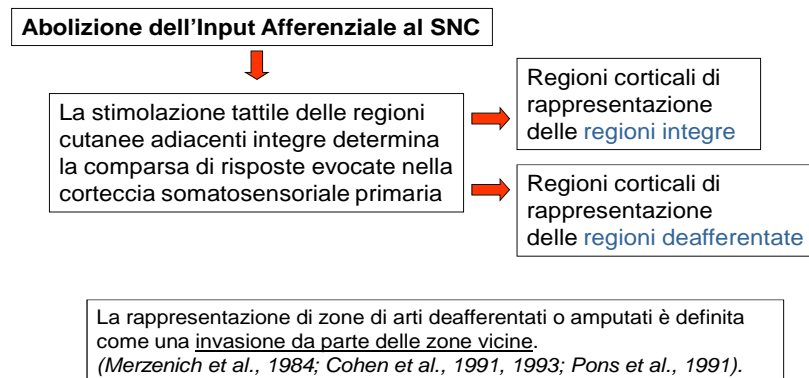


**Figura 16**

*Riorganizzazione della rappresentazione motoria dopo training di abilità della funzione di presa. L'esercizio di apprendimento di una precisa abilità motoria determina un incremento dell'area corticale di rappresentazione del polso e delle dita e un decremento della rappresentazione della spalla e del gomito. Lo stesso risultato non si osserva nell'animale che esegue il movimento di reaching senza abilità (Kleim, 2002).*



La riorganizzazione corticale dopo abolizione di input afferenziale al Sistema Nervoso rappresenta la cosiddetta “invasione da parte delle aree vicine”, probabilmente determinata da meccanismi di unmasking di connessioni neurali silenti.



Il fenomeno si può osservare dopo ore o minuti dalla deafferentazione

**Nell'animale** (Doetsch et al., 1996; Dinse et al., 1997; Faggin et al., 1997; Barbay et al., 1999)

**Nell'uomo** (Brasil-Neto et al., 1992; Rossini et al., 1994; Tinazzi et al., 1997).

Una spiegazione possibile di tale “invasione” nella fase acuta è data da un meccanismo di **unmasking** di connessioni neurali silenti.

## Figura 17

Aree della corteccia somatosensoriale e motoria primarie presentano una massiva riorganizzazione corticale dopo:

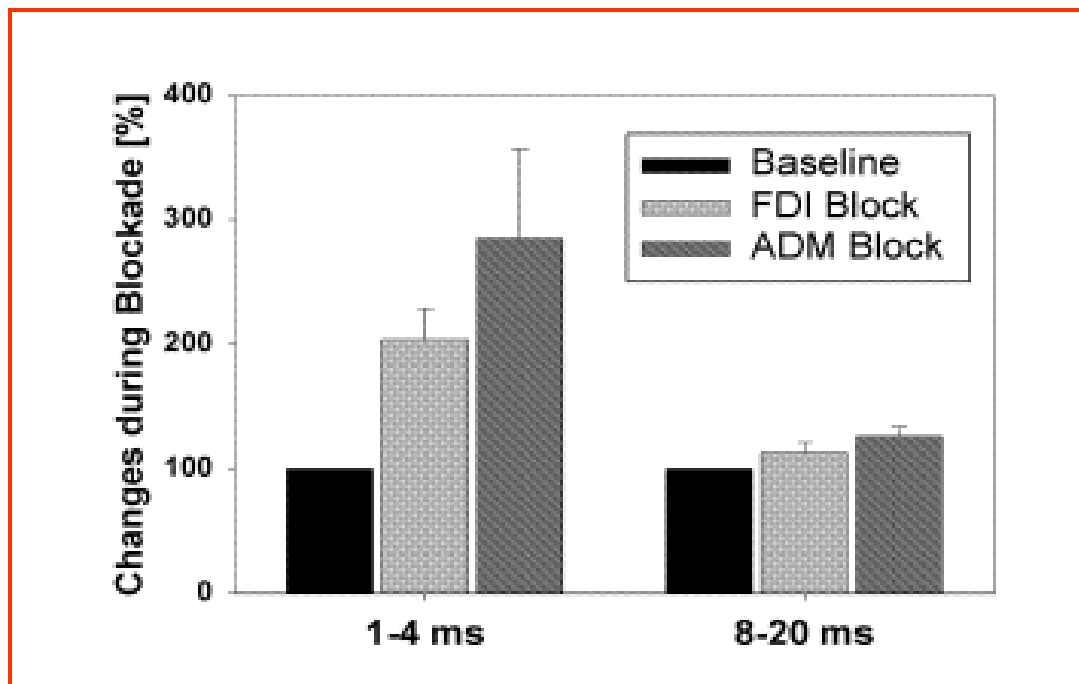
- Amputazione dell'arto superiore, dell'avambraccio o delle dita,
- Anestesia,
- Ischemia,
- Neurectomie
- Protesizzazioni

È importante determinare se il blocco nervoso periferico determini un rapido rimaneggiamento delle influenze inibitorie che normalmente mantengono l'integrità dei confini delle aree di rappresentazione corticale nell'uomo.

### Studi di Neurofisiologia nell'analisi della Plasticità Cerebrale.

#### Modificazioni della Eccitabilità Corticale dopo Blocco Anestetico del nervo Mediano e del nervo Radiale

Diverse ricerche utilizzando metodiche di Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS) mediante Potenziali Evocati Motori (MEP) hanno dato ulteriore dimostrazione e conferma del ruolo della Plasticità cerebrale nel recupero delle lesioni corticali.

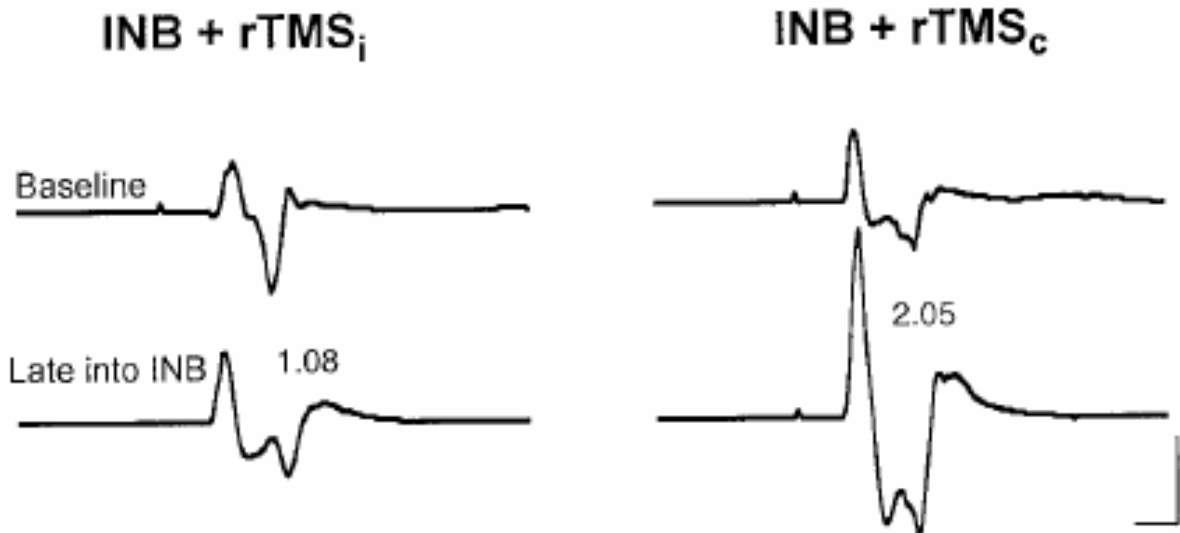


**Figura 18**

Sono state osservate modificazioni del MEP ottenuto con doppio stimolo e compatibili con una disinibizione corticale (variazioni ottenute con brevi intervalli di interstimolo) in assenza di facilitazione significativa (MEP ottenuto con intervalli di interstimolo maggiori) della corteccia motoria per i due muscoli innervati dal nervo Ulnare integro vedi figura... (Weiss T et al. 2004).

La Disinibizione della corteccia somatosensoriale primaria può rappresentare una potenziale spiegazione per comprendere il meccanismo coinvolto nella riorganizzazione corticale osservata nel sistema somatosensoriale dopo la rimozione di input afferenti.

Una spiegazione possibile della diffusione di D5 e del labbro inferiore nella rappresentazione corticale delle dita deafferentate deriva dal fenomeno di unmasking (*smascheramento*) di connessioni neurali silenti (Merzenich et al., 1984; Sanes & Donoghue, 1997, 2000). In accordo con osservazioni sull'animale il meccanismo più probabile nell'unmasking è un fenomeno di disinibizione. Con tale disinibizione, le proiezioni silenti talamo-corticali possono divenire pienamente funzionanti determinando un incremento delle dimensioni dei campi recettivi. Ma è possibile modulare la riorganizzazione corticale indotta dalla deafferentazione?

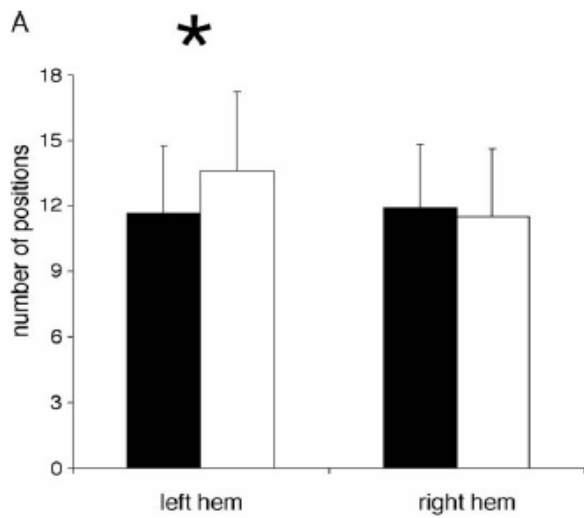


**Figura 19**

La figura dimostra il MEP registrato dal muscolo Bicipite-Brachiale baseline e dopo 50 minuti di deafferentazione della mano da blocco ischemico applicato all'avambraccio. Si rileva la rTMS alla frequenza di stimolazione di 0.1 Hz e intensità di stimolazione del 20% sopra la soglia motoria somministrato sulla corteccia motoria ipsilaterale (*rTMS<sub>i</sub>*) o controlaterale (*rTMS<sub>c</sub>*) all'arto ischemico (Ziemann *et al.*, 1998). Le modificazioni plastiche indotte dalla deafferentazione possono essere “modulate” dalla stimolazione diretta della corteccia, che può essere utilizzata per facilitare la stessa plasticità quando questa ha un interesse. Tale modulazione della plasticità corticale, effettuata con interventi non invasivi, può essere utilizzata per facilitare la plasticità stessa quando questa può determinare un effetto positivo, o per sopprimerla quando essa ha un effetto negativo. In pazienti con lesioni emisferiche nell'emisfero non affetto l'inibizione intracorticale (ICI) è significativamente ridotta in tutti i pazienti. Manganotti e coll. (Manganotti P. *et al.*, 2004) hanno dimostrato che pazienti con un buon recupero motorio a distanza di 30 giorni da un ictus presentano la persistenza di una abnorme disinibizione nell'emisfero affetto, ma una ritorno alla normale inibizione intracorticale nell'emisfero non affetto. Pazienti con recupero motorio povero presentano la persistenza di una abnorme disinibizione in entrambi gli emisferi. Gli autori hanno concluso che una disinibizione si manifesta in entrambi i lati dopo lo stroke nelle fasi di acuzie. Il fenomeno di disinibizione motoria anche dal lato sano è correlato al recupero motorio.

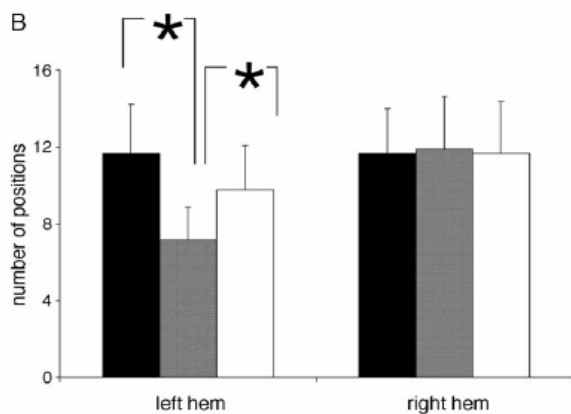
Diversi studi sulla Plasticità Cerebrale indicano che a seguito di Attività Motoria si realizzano modificazioni dell'eccitabilità cerebrale. Liepert e coll. (Liepert J. *et al.*, 2004) dopo aver determinato blocco anestetico delle aree cutanee soprastanti al muscolo primo Interosseo Dorsale destro, eseguono TMS (Stimolazione Magnetica Transcranica) per determinare l'Inibizione IntraCorticale (ICI) e la Facilitazione IntraCorticale (ICF) del muscolo I Interosseo Dorsale (FDI) da entrambi i lati. Propongono

poi l'esercizio che consiste in Adduzioni ritmiche dell'Indice destro (frequenza: 0.333 Hz) per 30 minuti. Si effettuano TMS misurazioni prima e dopo il task motorio.



**Figura 20**

### Area motoria del I° Interosseo prima e dopo esercizio



**Figura 21**

### Area motoria del I° Interosseo prima, dopo anestesia e dopo esercizio

Gli autori dimostrano l'esistenza di un aumento dell'output motorio del muscolo interosseo dorsale e una riduzione dell'Inibizione IntraCorticale dopo l'esercizio, dimostrando dunque l'efficacia dell'attività motoria sui processi della plasticità cerebrale.

I processi di plasticità cerebrale dunque consentono in diverse condizioni morbose che determinano disabilità motoria e cognitiva la possibilità di recupero funzionale attraverso esercizio ma anche motivazione, induzione a processi emotivi coinvolgenti, stimoli che suscitino interesse e favoriscano in definitiva i programmi di attività motoria adattata analizzati nelle ricerche svolte durante questo periodo di dottorato.

## BIBLIOGRAFIA

- Agnati LF, Zoli M, Ferrari R, Di Paola L, Torri C, Fuxe K, Zini I; Evidence for the existence of pulses of dopamine in the extracellular space of the rat striatum. *Prog Brain Res.* 2000;125:303-8.
- Bach y Rita P Central nervous system lesions: sprouting and unmasking in rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil.* 1981 Sep;62(9):413-7.
- Bach-y-Rita P Neurotransmission in the brain by diffusion through the extracellular fluid: a review. *Neuroreport.* 1993 Apr;4(4):343-50. Review.
- Bach-y-Rita P Possible role of receptor plasticity and of nonsynaptic diffusion neurotransmission (NDN) in shoulder-hand and autonomic dysreflexia syndromes. *Scand J Rehabil Med.* 1994 Mar;26(1):33-5. No abstract available.
- Bennett EL, Diamond MC, Krech D, Rosenzweig MR Chemical and anatomical plasticity of brain. 1964. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1996 Fall;8(4):459-70.
- Brasil-Neto JP, Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Cammarota A, Cohen LG, Hallett M - Postexercise depression of motor evoked potentials: a measure of central nervous system fatigue. *Exp Brain Res.* 1993;93(1):181-4.
- Buccino G, Vogt S, Ritzl A, Fink GR, Zilles K, Freund HJ, Rizzolatti G Neural circuits underlying imitation learning of hand actions: an event-related fMRI study *Neuron.* 2004 Apr 22;42(2):323-34
- Buonomano DV, Merzenich MM Cortical plasticity: from synapses to maps. *Annu Rev Neurosci.* 1998;21:149-86.
- Cabeza R, Dolcos F, Graham R, Nyberg L, Similarities and differences in the neural correlates of episodic memory retrieval and working memory. *Neuroimage.* 2002 Jun;16(2):317-30.
- Carroll, J B 1993 *Human Cognitive Abilities* Cambridge University Press, Cambridge
- Cattell, R. B. (1987). *Intelligence: Its structure, growth, and action.* New York: Elsevier Science Pub. Co
- Chow KL, Stewart DL Reversal of structural and functional effects of long-term visual deprivation in cats. *Exp Neurol.* 1972 Mar;34(3):409-33.
- Craighero L. :Fisiologia del Sistema Nervoso, in *Promozione dell'Attività Motoria in Neurologia.* Corso universitario: (Gastaldo E.: *La Promozione dell'Attività Motoria in Neurologia.* Esperienze a Ferrara. . Corso di Perfezionamento Universitario di Promozione di Attività Motoria in Neurologia, Dipartimento di Discipline Medico-Chirurgiche della Comunicazione e del Comportamento, Sezione di Clinica Neurologica, Gruppo Promot, Unife, 2008-2009. Gastaldo E.: *Le principali metodiche promozionali in Neurologia.* Corso di Perfezionamento Universitario di Promozione di Attività Motoria in Neurologia, Dipartimento di Discipline Medico-Chirurgiche della Comunicazione e del Comportamento, Sezione di Clinica Neurologica, Gruppo Promot, Unife, 2009) gennaio 2010
- D.O. Hebb: *The Organization of Behavior,* Wiley: New York; 1949
- Doyon J, Benali H Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Curr Opin Neurobiol.* 2005 Apr;15(2):161-7. Review.
- Doyon J, Song AW, Karni A, Lalonde F, Adams MM, Ungerleider LG Experience-dependent changes in cerebellar contributions to motor sequence learning. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Jan 22;99(2):1017-22.
- Englund U, Bjorklund A, Wictorin K, Lindvall O, Kokaia M. Grafted neural stem cells develop into functional pyramidal neurons and integrate into host cortical circuitry. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Dec 24;99(26):17089-94. Epub 2002 Dec 5.
- Liepert J, Weiss T, Meissner W, Steinrücke K, Weiller C Exercise-induced changes of motor excitability with and without sensory block. *Brain Res.* 2004 Apr 2;1003(1-2):68-76.

- Finger, Stanley, Reflections on the possible maladaptive consequences of injury-induced reorganization. *By Neuropsychology*. Vol 3(1), Jan 1989, 41-47.
- Globus GG, Phoebus EC, Humphries J, Boyd R, Sharp R Ultradian rhythms in human telemetered gross motor activity. *Aerosp Med*. 1973 Aug;44(8):882-7.
- Goldman PS, Crawford HT, Stokes LP, Galkin TW, Rosvold HE. Sex-dependent behavioral effects of cerebral cortical lesions in the developing rhesus monkey. *Science*. 1974 Nov 8;186(4163):540-2.
- Gould D Wound management and pain control. *Nurs Stand*. 1999 Oct 27-Nov 2;14(6):47-54; quiz 55. Review.
- Graziano MS, Cooke DF, Taylor CS, Moore T Distribution of hand location in monkeys during spontaneous behavior. *Exp Brain Res*. 2004 Mar;155(1):30-6. E pub 2003 Nov 8.
- Hamdy S, Rothwell JC Gut feelings about recovery after stroke: the organization and reorganization of human swallowing motor cortex. *Trends Neurosci*. 1998 Jul;21(7):278-82. Review.
- Hamdy S, Rothwell JC, Aziz Q, Singh KD, Thompson DG Long-term reorganization of human motor cortex driven by short-term sensory stimulation. *Nat Neurosci*. 1998 May;1(1):64-8.
- Hebb, D. O. The effects of early experience on problem solving at maturity. *Am. Psychol*. 2, 306-307 (1947).
- D.O. Hebb: *The Organization of Behavior*, Wiley: New York; 1949
- Hess G, Donoghue JP. Long-term depression of horizontal connections in rat motor cortex. *Eur J Neurosci*. 1996 Apr;8(4):658-65
- Hickmott PW, Merzenich MM Local circuit properties underlying cortical reorganization. *J Neurophysiol*. 2002 Sep;88(3):1288-301.
- Hocher B, Godes M, Olivier J, Weil J, Eschenhagen T, Slowinski T, Neumayer HH, Bauer C, Paul M, Pinto YM Inhibition of left ventricular fibrosis by tranilast in rats with renovascular hypertension. *J Hypertens*. 2002 Apr;20(4):745-51.
- Hubel DH, Wiesel TNJ Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *Physiol*. 1962 Jan;160:106-54..
- Jenkins WM, Merzenich MM, Ochs MT, Allard T, Guíc-Robles E Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. *J Neurophysiol*. 1990 Jan;63(1):82-104.
- Jenkins WM, Merzenich MM, Recanzone G Neocortical representational dynamics in adult primates: implications for neuropsychology. *Neuropsychologia*. 1990;28(6):573-84. Review.
- Ju W, Morishita W, Tsui J, Gaietta G, Deerinck TJ, Adams SR, Garner CC, Tsien RY, Ellisman MH, Malenka RC-*Nat Neurosci*. Activity-dependent regulation of dendritic synthesis and trafficking of AMPA receptors. 2004 Mar;7(3):244-53. Epub 2004 Feb 8.
- Kleim JA, Barbay S, Nudo RJ *J Neurophysiol*. 1998 Dec;80(6):3321-5. Functional reorganization of the rat motor cortex following motor skill learning. Department of Molecular and Integrative Physiology and The Center on Aging, University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas 66160, USA.
- Kaas JH Plasticity of sensory and motor maps in adult mammals, *Annu Rev Neurosci*. 1991;14:137-67. Review.
- Kakei S, Hoffman DS, Strick PL. Muscle and movement representations in the primary motor cortex. *Science*. 1999 Sep 24;285(5436):2136-9.
- Karni A, Meyer G, Jezzard P, Adams MM, Turner R, Ungerleider LG. Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature*. 1995 Sep 14;377(6545):155-8.
- Kennard MA. The value of the electroencephalogram as an index of generalized cortical activity. *Confin Neurol*. 1949;9(3-4):193-205.

- Kleim JA, Barbay S, Cooper NR, Hogg TM, Reidel CN, Remple MS, Nudo RJ Motor learning-dependent synaptogenesis is localized to functionally reorganized motor cortex..*Neurobiol Learn Mem.* 2002 Jan;77(1):63-77.
- Kleim JA, Cooper NR, VandenBerg PM Exercise induces angiogenesis but does not alter movement representations within rat motor cortex..*Brain Res.* 2002 Apr 26;934(1):1-6.
- Kleim JA, Hogg TM, VandenBerg PM, Cooper NR, Bruneau R, Remple M Cortical synaptogenesis and motor map reorganization occur during late, but not early, phase of motor skill learning..*J Neurosci.* 2004 Jan 21;24(3):628-33.
- Koehler PJ The correspondence between Bernard Brouwer and John Fulton *Hist Neurosci.* 2003 Mar;12(1):56-69. (1930-1940).
- Kolb B, Pellis S, Robinson TE. Plasticity and functions of the orbital frontal cortex. *Brain Cogn.* 2004 Jun;55(1):104-15. Review.
- Lemon RN, Johansson RS, Westling G Corticospinal control during reach, grasp, and precision lift in man..*J Neurosci.* 1995 Sep;15(9):6145-56.
- Liepert J, Miltner WH, Bauder H, Sommer M, Dettmers C, Taub E, Weiller C Motor cortex plasticity during constraint-induced movement therapy in stroke patients..*Neurosci Lett.* 1998 Jun 26;250(1):5-8.
- Liepert J, Weiss T, Meissner W, Steinrücke K, Weiller C., Exercise-induced changes of motor excitability with and without sensory block. *Brain Res.* 2004 Apr 2;1003(1-2):68-76.
- Lüscher C, Nicoll RA, Malenka RC, Muller D Synaptic plasticity and dynamic modulation of the postsynaptic membrane.. *Nat Neurosci.* 2000 Jun;3(6):545-50.
- Manganotti P, Patuzzo S, Cortese F, Palermo A, Smania N, Fiaschi A. Motor disinhibition in affected and unaffected hemisphere in the early period of recovery after stroke. *Clin Neurophysiol.* 2002 Jun;113(6):936-43.
- Maquet P, Laureys S, Peigneux P, Fuchs S, Petiau C, Phillips C, Aerts J, Del Fiore G, Degueldre C, Meulemans T, Luxen A, Franck G, Van Der Linden M, Smith C, Cleeremans A Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep..*Nat Neurosci.* 2000 Aug;3(8):831-6.
- Meaney MJ, Viau V, Bhatnagar S, Betito K, Iny LJ, O'Donnell D, Mitchell JB Cellular mechanisms underlying the development and expression of individual differences in the hypothalamic-pituitary-adrenal stress response..*J Steroid Biochem Mol Biol.* 1991 Aug;39(2):265-74. Review.
- Mentis MJ, Dhawan V, Nakamura T, Ghilardi MF, Feigin A, Edwards C, Ghez C, Eidelberg D Enhancement of brain activation during trial-and-error sequence learning in early PD..*Neurology.* 2003 Feb 25;60(4):612-9.
- Merzenich MM, Nelson RJ, Stryker MP, Cynader MS, Schoppmann A, Zook JM Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys..*J Comp Neurol.* 1984 Apr 20;224(4):591-605.
- Monfils MH, VandenBerg PM, Kleim JA, Teskey GC -Long-term potentiation induces expanded movement representations and dendritic hypertrophy in layer V of rat sensorimotor neocortex. *Cereb Cortex.* 2004 May;14(5):586-93. Epub 2004 Mar 28
- Nudo RJ, Milliken GW Reorganization of movement representations in primary motor cortex following focal ischemic infarcts in adult squirrel monkeys..*J Neurophysiol.* 1996 May;75(5):2144-9.
- Olsson T, Mohammed AH, Donaldson LF, Henriksson BG, Seckl JR. Glucocorticoid receptor and NGFI-A gene expression are induced in the hippocampus after environmental enrichment in adult rats. *Brain Res Mol Brain Res.* 1994 Jun;23(4):349-53.
- Packard MG, Knowlton BJ Learning and memory functions of the Basal Ganglia..*Annu Rev Neurosci.* 2002;25:563-93. Epub 2002 Mar 27. Review.

- Pascual-Leone A, Peris M, Tormos JM, Pascual AP, Catalá MD Reorganization of human cortical motor output maps following traumatic forearm amputation..Neuroreport. 1996 Sep 2;7(13):2068-70.
- Pascual-Leone A., Torres F. (1993) Plasticity of the sensorimotor cortex representation
- Pavlov, I. P. (1927). Conditioned Reflexes: An Investigation of the Physiological Activity of the Cerebral Cortex. Translated and Edited by G. V. Anrep. London: Oxford University
- Pearce AJ, Thickbroom GW, Byrnes ML, Mastaglia FL Functional reorganisation of the corticomotor projection to the hand in skilled racquet players..Exp Brain Res. 2000 Jan;130(2):238-43.
- Peigneux P, Laureys S, Fuchs S, Destrebecqz A, Collette F, Delbeuck X, Phillips C, Aerts J, Del Fiore G, Degueldre C, Luxen A, Cleeremans A, Maquet P Learned material content and acquisition level modulate cerebral reactivation during posttraining rapid-eye-movements sleep..Neuroimage. 2003 Sep;20(1):125-34.
- Plautz EJ, Milliken GW, Nudo RJ Effects of repetitive motor training on movement representations in adult squirrel monkeys: role of use versus learning..Neurobiol Learn Mem. 2000 Jul;74(1):27-55.
- Remple MS, Bruneau RM, VandenBerg PM, Goertzen C, Kleim JA Sensitivity of cortical movement representations to motor experience: evidence that skill learning but not strength training induces cortical reorganization..Behav Brain Res. 2001 Sep 14;123(2):133-41.
- Rho MJ, Lavoie S, Drew T Effects of red nucleus microstimulation on the locomotor pattern and timing in the intact cat: a comparison with the motor cortex.
- Rizzolatti G., Fabbri-Destro M., Cattaneo L.: Mirror neurons and their clinical relevance. Nat Clin Pract Neurol, 5,24-34,2009.
- Rolls E.T. The brain and the emotional, Oxford University press 1999
- Rosenzweig MR Aspects of the search for neural mechanisms of memory..Annu Rev Psychol. 1996;47:1-32. Review.
- Rosenzweig MR, Bennett EL Psychobiology of plasticity: effects of training and experience on brain and behavior..Behav Brain Res. 1996 Jun;78(1):57-65. Review.
- Rosenzweig MR. Environmental complexity, cerebral change, and behavior. Am Psychol. 1966 Apr;21(4):321-32..
- Sanes JN, Donoghue JP. Plasticity and primary motor cortex. Annu Rev Neurosci. 2000;23:393-415
- Sanes JN, Donoghue JP Static and dynamic organization of motor cortex..Adv Neurol. 1997;73:277-96. Review.
- Sanes JN, Wang J, Donoghue JP Immediate and delayed changes of rat motor cortical output representation with new forelimb configurations..Cereb Cortex. 1992 Mar-Apr;2(2):141-52.
- Schaie KW The course of adult intellectual development..Am Psychol. 1994 Apr;49(4):304-13.
- Seitz RJ, Huang Y, Knorr U, Tellmann L, Herzog H, Freund HJ Large-scale plasticity of the human motor cortex..Neuroreport. 1995 Mar 27;6(5):742-4.
- SJ Buell and PD Coleman, Dendritic growth in the aged human brain and failure of growth in senile dementia Science, Vol 206, Issue 4420, 854-856 Copyright © 1979 by American Association for the Advancement of Science.
- Svarnik OE, Anokhin KV, Aleksandrov IuI. Institute of Psychology, Russian Academy of Sciences, Anokhin Institute of Normal Physiology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow.
- Swaab DF Brain aging and Alzheimer's disease, "wear and tear" versus "use it or lose it"..Neurobiol Aging. 1991 Jul-Aug;12(4):317-24. Review.
- Teuber HL Recovery of function after brain injury in man..Ciba Found Symp. 1975;(34):159-90.



- Ulf Ziemann, Brian Corwell, and Leonardo G. Cohen Modulation of Plasticity in Human Motor Cortex after Forearm Ischemic Nerve, Block Human Cortical Physiology Unit, National Institutes of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20892
- Vizi ES Role of high-affinity receptors and membrane transporters in nonsynaptic communication and drug action in the central nervous system., Pharmacol Rev. 2000 Mar;52(1):63-89. Review.
- Volkmar FR, Greenough WT -Rearing complexity affects branching of dendrites in the visual cortex of the rat.- Sanes JN Motor cortex rules for learning and memory..Curr Biol. 2000 Jun 29;10(13):R495-7.
- Wall PD The presence of ineffective synapses and the circumstances which unmask them..Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1977 Apr 26;278(961):361-72.
- Wall PD The role of substantia gelatinosa as a gate control..Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis. 1980;58:205-31. Review.
- Weiss T, Miltner WH, Liepert J, Meissner W, Taub E Rapid functional plasticity in the primary somatomotor cortex and perceptual changes after nerve block. Eur J Neurosci. 2004 Dec;20(12):3413-23.
- Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova. Distribution of behaviorally specialized neurons and expression of the c-fos transcription factor in the rat cerebral cortex during learning 2001 Nov-Dec;51(6):758-61.
- Ziemann et al. · Modulation of Plasticity in Human Motor Cortex, J. Neurosci., 1998

## **Morbo di Parkinson e sindromi parkinsoniane**

### **CENNI STORICI**

Nel 1817 James Parkinson, medico inglese vissuto fra il XVIII e il XIX secolo, fu il primo a pubblicare una accurata descrizione della malattia in un libro dal titolo *An Essay on Shaking Palsy*. Esaminando alcuni pazienti che presentavano tremori a riposo, postura flessa, passo strisciante e retroulsione, Parkinson constatò che i sintomi peggioravano progressivamente sino al decesso per complicanze dovute all'immobilità. Dato che il tremore era presente quando gli arti erano a riposo, egli definì la malattia "paralisi agitante", riferendo il termine paralisi alla scarsità del movimento e agitante al tremore.

Sebbene Parkinson non avesse individuato le anomalie del tono muscolare, le alterazioni cognitive, la rigidità e la bradicinesia, la descrizione che egli fece della malattia e che riportiamo in traduzione qui di seguito è estremamente accurata e valida ancor oggi:

*“Movimento tremulo involontario, con diminuita forza muscolare nelle parti non in movimento e, anche quando sostenuto, con una propensione a piegare il tronco in avanti e a passare dal camminare al correre, mentre la sensibilità e l'intelligenza rimangono intatte. [...] Le dita non possono essere disposte nella direzione voluta, né rivolte con sicurezza ad una qualsivoglia giuntura decisa. Preso in questo vortice tormentoso il paziente ricorre al camminare, ma con il progredire della malattia la propensione a piegarsi in avanti diventa invincibile.”*

La sua ipotesi patogenetica consisteva in un iperafflusso di sangue nel midollo cervicale e la terapia proposta in salassi e vescicolazioni.

Prima di lui, tuttavia, altri autori avevano variamente descritto i sintomi tipici del Parkinson. Già nel “papiro di Ebers” (XVII dinastia, 1552 a.C.), ad esempio, insieme alla prima comparsa della parola “cervello”, si parla anche di “tremite delle dita”, mentre scrive riguardo al “tremor dei nervi” Aulo Cornelio Celso nel I secolo d.C.

L’illustre Galeno distingue nel II secolo d.C. due tipi di tremore, palmos e tromos e parla di “σκελοτύρβη” nel significato letterale di “paralisi delle gambe”, termine ripreso poi dai medici del Seicento con un’accezione più ampia. Nel 1768, Boissier de Sauvages descrive per la prima volta il “*disturbo paralitico dell’andatura caratterizzato da fretta*” con il nome di *scelotyrbe festinans* distinguendone ben cinque forme tra cui le due forme nosografiche principali: la *scelotyrbe corea Viti* (la corea di Sydenham) e la *scelotyrbe festinans*, dal latino festinare, che Gaubius (1705-1780), quasi un secolo prima di Parkinson, aveva così descritto: “*Avvengono casi in cui i muscoli, debitamente eccitati dagli impulsi della volontà, precorrono, con agilità non richiesta e con un impeto impossibile a reprimersi, la mente restia.*”. Il termine greco per questo sintomo fu ripreso nel 1873 da Trousseau che insieme a Charcot ampliò le osservazioni cliniche descrivendo la rigidità, la particolare andatura “festinante” e il progressivo rallentamento nella esecuzione dei movimenti ripetitivi.

Fu proprio nel 1887 Charcot a dare alla malattia il nome col quale la conosciamo (1890). Egli aggiunse alla descrizione originale di Parkinson altri sintomi: la rigidità muscolare, la micrografia, l’ipomimia, le alterazioni sensoriali e fornì inoltre una descrizione più chiara di molti sintomi, in particolare del tremore e delle alterazioni dei riflessi posturali.

A differenza del suo collega, Charcot non identifica alcuna lesione organica specifica, ritenendo si tratti di una nevrosi scatenata da eventi psichicamente traumatici, un’ipotesi non avvalorata dagli studi dei clinici che lo seguirono.

Dopo di lui nel 1895 E. Brissaud studia gli aspetti oculari della malattia di Parkinson, descrive in dettaglio le alterazioni della parola e alcuni sintomi psichici.

W. R. Gowers completa la descrizione clinica della malattia, studiandone specialmente il tremore.

Nel 1912 F. Lewy identifica le inclusioni nel citoplasma neuronale che da lui prendono il nome.

Nel 1919 C. Tretiakov e von Economo giunsero, per vie diverse, a riscontrare gravi danni a carico della substantia nigra in molti soggetti morti di encefalite letargica che avevano manifestato gravi sintomi parkinsoniani. L’anno dopo in Inghilterra Greenfield ad altri anatomopatologi dimostrarono danni simili in pazienti con la malattia di Parkinson. Sempre nello stesso anno Oscar e Cecile Vogt ipotizzarono che si sarebbe potuto trovare una cura specifica per la malattia identificando e somministrando l’elemento chimico mancante.

Nel 1925 Wilson aggiunge al quadro sintomatico della malattia l’acinesia e con le parole riportate qui di seguito manifesta il suo scetticismo riguardo alla possibilità di compensare il danno neuronale con il substrato chimico mancante: “*la paralisi agitante sembra al momento la malattia incurabile per*

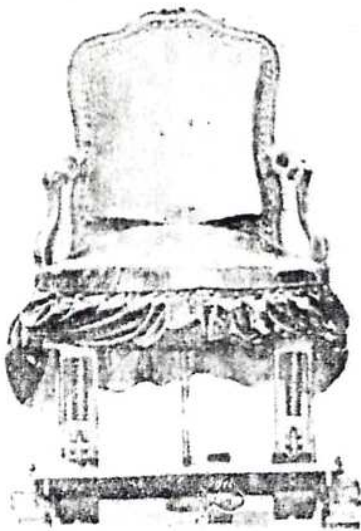
*eccellenza; l'antidoto alla 'morte locale' di sistemi di cellule e fibre sarebbe cosa tanto fantomatica quanto l'elisir di lunga vita. E' peggio che inutile dare al parkinsoniano qualsiasi genere di tonico nervoso per stimolare le sue cellule in disfacimento; si dovrebbe piuttosto cercare un qualche tipo di nutrimento prontamente assimilabile, nella speranza di poter fornire dall'esterno ciò che la cellula non può ottenere dall'interno".*

Nel primo dopoguerra, in seguito ad una grande pandemia di encefalite letargica, i cui sopravvissuti presentavano manifestazioni parkinsoniane, Cohort teorizza come tutta la malattia di Parkinson fosse causata dall'encefalite e che la malattia sarebbe perciò scomparsa negli anni '80 (*www.memory.edu-Historical Perspectives of Medical Discoveries Student Presentations*)

Tra il 1960 e il 1961 H. Ehringer e O. Hornykiewicz (1960) a Vienna, A. Barbeau a Montreal, separatamente dimostrano l'esistenza di una notevole riduzione del contenuto di dopamina e del suo catabolita acido omovanillico (HVA) nel corpo striato in casi di malattia di Parkinson.

Nel 1962 W. Birkmayer, O. Hornykiewicz e A. Barbeau scoprono contemporaneamente l'efficacia della L-Dopa per via ev e per os, provando a somministrarla ai pazienti con risultati incoraggianti ma non conclusivi.

Le terapie del passato erano state caratterizzate da un lungo elenco di rimedi tra cui: Sali di metalli pesanti, purganti, fave del calabra, cicuta, segalecornuta, stricnina, lecitina, fosforo, misure narcotiche (cannabis, oppio, arsenico), estratti ghiandolari (paratiroide, tiroide, ipofisi), terapie fisiche (poltrona sussultante, casco vibrante, bagno tiepido, massaggi, applicazioni fredde, elettroterapia).



**Figura 1: Poltrona sussultante ("Fauteuil trepidante") del Professor Charcot, nell'ospedale della Salpêtrière, Parigi, usata per trattare i pazienti 100 anni fa**

Era stato proprio da uno di questi rimedi, che Torquato Torquati, un farmacologo di Sassari, tra il 1912-1913, incuriosito dalla colorazione nerastra che compare nelle fave qualche giorno dopo la raccolta, estrasse una sostanza contenente azoto che rispondeva ai reattivi per la pirocatechina. Nei laboratori farmaceutici Roche di Basilea, Markus Guggenheim, stava studiando da tempo le "amine proteinogene", sostanze che non derivano da proteine, ma da composti biologici più semplici, come gli aminoacidi.

Incuriosito dai dati di Torquati, ne replicò il lavoro e riuscì ad identificare per primo la L-Dopa. ([www.parkinsonitalia.it](http://www.parkinsonitalia.it))

Infine nel 1967, dopo altri anni di ardue ricerche, Cotzias, definito da alcuni pazienti “il messia chimico (*Sacks*)” in quanto apriva prospettive inaspettate di cura per i malati di Parkinson, in un noto lavoro, introduceva il trattamento con L-Dopa per os a dosi elevate, anche se con notevoli effetti collaterali (*Cotzias et al., 1967;1969*) suscitando fortissima e immediata eco nel mondo della neurologia.

Grazie alle osservazioni cliniche di tutti questi autori, e di altri non citati, abbiamo oggi una descrizione della malattia che, a quasi due secoli dalla sua elaborazione, richiede pochissime aggiunte.

Il percorso conoscitivo successivo riguardo alla malattia ha avuto come obiettivo quello di identificare le cause per poterne definire il trattamento. Sono stati utilizzati a tal fine diversi approcci, quello clinico ed anatomopatologico in un primo tempo e, successivamente, quello biochimico e farmacologico. Ciascuno di essi mirava all'interpretazione dei seguenti aspetti della malattia: interessamento selettivo di alcune persone in seno alla popolazione, età d'insorgenza abbastanza tardiva ed evoluzione progressiva, selettività del danno cellulare. Tali prerequisiti fanno riferimento in prima istanza alle caratteristiche epidemiologiche della Malattia di Parkinson.

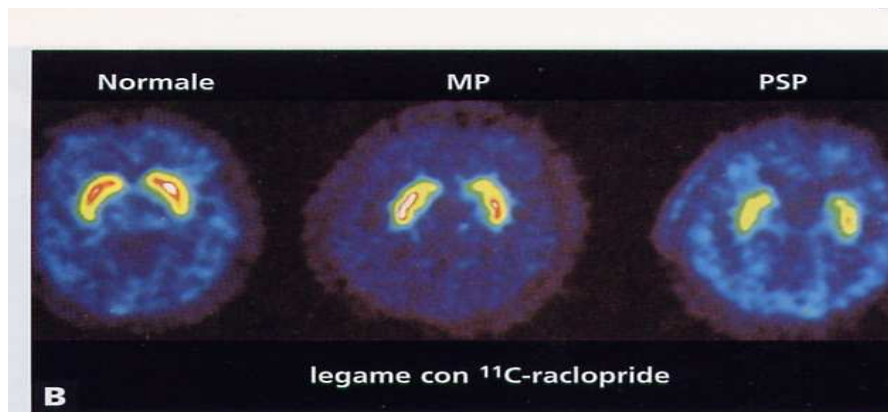
### **Caratteristiche epidemiologiche**

E' la malattia neurologica degenerativa più diffusa dopo la malattia di Alzheimer e una delle principali cause di invalidità neurologica negli individui di età superiore ai 60 anni.

La prevalenza della malattia di Parkinson nei paesi industrializzati è stimata intorno allo 0,3% della popolazione globale e circa intorno al 1% della popolazione oltre i 60 anni (*Rajput AH, 1992; de Rijk MC, 2000*). In Italia la prevalenza varia tra i 95 e 199/100.000 nei diversi studi (*Granieri et al.,1990; Chiò et al., 1998*), con una crescita progressiva al di sopra dei 50 anni. Si può ritenere che attualmente siano presenti in Italia circa 100.000 parkinsoniani. Si calcola che ogni anno compaia un nuovo caso ogni 4000 abitanti e, se riferito a soggetti che hanno superato i 50 anni d'età, un nuovo caso ogni 1000.

Tutte le etnie si possono ammalare, la frequenza della malattia diminuisce, però, in Cina e in Africa rispetto alle nazioni occidentali. Non esisterebbero differenze significative di prevalenza nei due sessi, sebbene alcuni studi indichino una lieve prevalenza maschile (*Baldereschi M, 2000; Lai BC, 2003*). L'età più colpita è tra l'inizio e la metà dei 60 anni (*Inzelberg R, 2002*); relativamente rari (circa il 5-10%) sono i casi colpiti prima dei 40 anni (*Golbe LI, 1991*).

La storia naturale della malattia individua una fase presintomatica ed una sintomatica. Quest'ultima corrisponde all'evoluzione progressiva dell'handicap motorio descritta in cinque stadi di invalidità crescente da Hoehn e Yahr nel 1967 (*Hoehn et al.1967*). La prima invece è un concetto apparso più di recente, in particolare con il contributo degli studi PET, che, sulla base del deficit di captazione striatale di fluorodopa in soggetti asintomatici e con estrapolazione da valutazioni longitudinali, ha stimato la durata media di tale fase a circa sette anni, durante i quali si verificherebbe l'accelerazione del processo fisiologico di degenerazione dei neuroni dopaminergici.



**Figura 2:**

**Perdita di recettori D2 nel n. caudato e nel putamen in pazienti con PSP;**

**Normale quantità di recettori nel MP, tranne una modesta riduzione nel Putamen posteriore evidenziabile con fluoro-Dopa.**

### **Fisiopatologia**

L'alterazione anatomopatologica macroscopica fondamentale della malattia di Parkinson è la perdita di neuroni pigmentati nella *pars compacta* della *substantia nigra* con la presenza, a livello microscopico, di corpi inclusi chiamati "corpi di Lewy", nei neuroni superstiti. La perdita neuronale interessa anche il globo pallido e il putamen. La malattia di Parkinson e i parkinsonismi divengono clinicamente apprezzabili solo quando viene perduto approssimativamente il 70-80% delle cellule dopaminergiche. Questa perdita cellulare ha come conseguenza una ridotta proiezione dopaminergica al putamen e dunque una disfunzione dei gangli della base. L'effetto finale è una riduzione dell'eccitazione della corteccia motoria da parte del talamo. Nella malattia di Parkinson le proiezioni dopaminergiche al nucleo caudato, l'area tegmentale ventrale e il sistema limbico sono interessati in maniera minore. Anche altre aree non-dopaminergiche del cervello sono colpite, ma con minore gravità. Queste aree includono il *locus coeruleus* (noradrenergico), il nucleo di Meynert (acetilcolinergico) e i nuclei del rafe (serotoninergici). Le vie nervose non-dopaminergiche potrebbero essere responsabili dei sintomi non motori tra cui la depressione, la disautonomia e gli episodi di "congelamento" (*freezing*).

### **Eziologia**

Nella maggioranza dei casi di sindromi parkinsoniane non è possibile identificare alcuna causa ambientale o genetica, né alcun fattore di rischio, si definisce perciò *sconosciuta*. Con ogni probabilità sono implicati sia fattori genetici, sia ambientali. In questi casi la malattia può essere multifattoriale, cioè più elementi esterni influiscono su un substrato genetico probabilmente suscettibile.

## Clinica

I più comuni sintomi di presentazione della malattia sono: tremore a riposo, rigidità, ipocinesia, con esordio asimmetrico (*Hoehn e Yahr, 1967*).

L'intera gamma di sintomi inoltre comprende: ipomimia, ipofonia, micrografia, postura anteroflessa, andatura a piccoli passi, "start hesitation", freezing. L'instabilità posturale, le allucinazioni non correlate alla terapia, il decadimento mentale, la paralisi dello sguardo verticale, la disautonomia, i movimenti involontari atipici sono sintomi atipici che non compaiono precocemente.

Comuni sono anche i disturbi del sonno che hanno diverse cause tra cui: rigidità notturna, nicturia, depressione, sindrome delle gambe senza riposo, disordini del comportamento nel sonno REM (*Calne, 1992*).

Altri disturbi sono: riduzione dell'olfatto, di cui spesso il paziente non si accorge, disturbi sensitivi soggettivi (parestesie e disestesie), affaticabilità.

Riguardo alla sfera cognitiva, caratteristici sono la bradifrenia (rallentamento ideativo) e i deficit di tipo frontale sottocorticale (turbe delle funzioni esecutive).

La malattia progredisce in genere lentamente con diffusione controlaterale e ha una drammatica risposta alla L-Dopa, specie nelle fasi iniziali della malattia.

### Segni cardinali

Il **tremore** nella malattia di Parkinson presenta caratteristiche distintive. E' un tremore presente essenzialmente a riposo, con una frequenza di 3-5 Hz. E' il primo sintomo nel 70% dei pazienti, il tremore è asimmetrico all'inizio della malattia aggravato da stati ansiosi, attività motoria controlaterale e deambulazione. Il tremore del piede a riposo è molto meno comune di quello della mano come segno di presentazione. È un tremore ritmico, ridotto dal movimento e scompare nel sonno; interessa le mani in modo asimmetrico, le labbra o la lingua. Nella mano si manifesta con movimenti di flesso-estensione o adduzione-abduzione delle dita (tipo "contar monete"), raramente interessa il capo e interferisce poco con i movimenti volontari anche quando è particolarmente vistoso.

Può essere presente anche un tremore posturale o intenzionale di frequenza ed ampiezza variabile, prossimale o distale. Il tremore, quando compare, rimane generalmente prevalente nella sede iniziale. E' un sintomo spiacevole per il paziente poiché visibile, ma lo compromette emotivamente meno di altre manifestazioni della malattia.

La **bradicinesia** è il sintomo più disabilitante all'inizio della malattia. Essa è l'incapacità di svolgere rapidamente e facilmente le più comuni attività motorie volontarie. Letteralmente significa lentezza di esecuzione del movimento; la povertà di movimento è espressa dai termini **ipocinesia** e **acinesia**. I termini bradicinesia, ipocinesia, acinesia descrivono adeguatamente il grado di compromissione del movimento in assenza di alterazioni della forza e della coordinazione. Inizialmente si manifestano con difficoltà delle attività fini come chiudere un bottone o scrivere. Successivamente tutte le attività della vita quotidiana hanno una esecuzione ritardata fino a volte all'arresto totale. Il pasto viene consumato, per esempio, nel triplo del tempo necessario. I movimenti ripetitivi sono ridotti di ampiezza e velocità ed è

difficile eseguire movimenti sequenziali e simultanei; i passi si riducono di ampiezza e la marcia diventa lenta.

La deambulazione si può arrestare fino all'arresto totale e al "congelamento" (freezing"). La povertà dei movimenti provocata dalla acinesia e dalla bradicinesia si evidenzia in una ampia gamma di attività motorie riflesse che normalmente vengono compiute inconsciamente. L'ammiccamento periodico, i movimenti della mimica facciale, le sincinesie degli arti superiori durante la marcia, lo spostamento del peso in piedi e da seduti, sono tutti compromessi e raramente eseguiti senza sforzo volontario. Questo spiega perché il paziente parkinsoniano vive uno stato di tensione costante per poter eseguire volontariamente azioni normalmente automatiche. I meccanismi della acinesia hanno un ruolo importante anche nei disturbi della voce con perdita della prosodia (melodicità) del linguaggio che diventa monotono, talora con ripetizioni di sillabe (palilalia) e nei disturbi della andatura che diventa strascicata, difficile da iniziare, mantenere o modificare nel ritmo delle braccia. Per quanto riguarda la scrittura con il progredire della acinesia, i pazienti parkinsoniani perdono la capacità motoria continua necessaria per la scrittura in corsivo.

Un'altra caratteristica della bradicinesia è il carattere intermittente: i pazienti possono improvvisamente eseguire movimenti rapidi partendo da una condizione di blocco acinetico, ("reazione cinetica paradossa").

Altri effetti della bradi-ipocinesia sono: la ipofonia, la scialorrea, la perdita della gestualità di accompagnamento e il rallentamento delle saccadi (movimenti oculari rapidi verso uno stimolo visivo).

La **rigidità** è l'aumentata resistenza durante il movimento passivo dei segmenti corporei che è uniforme per tutta la estensione del movimento. Può avere caratteristica a ruota dentata anche senza tremore, ma di solito è più pronunciata nell'arto con maggiore tremore.

La rigidità è aumentata dall'attività motoria controlaterale e durante lo svolgimento di attività mentale. Nelle fasi iniziali può essere modesta e limitata a pochi gruppi muscolari, ma inevitabilmente si diffonde fino ad interessare più aree del corpo. Nelle fasi precoci, quando non è facilmente evocata dal movimento passivo di un arto, può essere scatenata facendo compiere al paziente movimenti attivi sincinetici con l'arto controlaterale. La rigidità contribuisce alla lentezza e alla riduzione di ampiezza dei movimenti che caratterizzano la malattia di Parkinson. Essa è causa della sensazione di ipostenia muscolare descritta da molti pazienti.

La rigidità è stata presa in considerazione anche come causa delle caratteristiche alterazioni posturali agli arti e al tronco. La contrazione forzata sostenuta dai muscoli rigidi può indurre tali anomalie; tuttavia la loro precoce comparsa nel parkinsonismo, quando la rigidità è scarsamente dimostrabile, indica che si tratta di anomalie indipendenti. Sembra infatti dimostrato che alla base delle anomalie posturali ci sia lo squilibrio striatale.

## Altri sintomi motori



Figura 3: *Ritratto di Anziano di Stanis Dessy*

Alterazioni della postura tipiche sono: testa china, tronco anteflesso (camptocormia), di solito controlateralmente all'iniziale interessamento degli arti, postura del piede in equinovarismo. Anche la mano assume una posizione di deviazione ulnare con flessione delle dita: "mano striatale".

Spalle abbassate, braccia flesse al gomito con le mani poste davanti al corpo e le ginocchia che assumono una postura in flessione sono tra le anomalie posturali meno gravi all'esordio della malattia. La instabilità posturale, dovuta a compromissione dei riflessi posturali, compare nelle fasi avanzate della malattia, con conseguente facilità a cadere specie in seguito a cambi direzionali, e tendenza alla festinazione. La deambulazione in fase avanzata è caratterizzata da difficoltà a cominciare la marcia, che viene eseguita con passi di piccola lunghezza e strisciati, estrema difficoltà nei cambi di direzione, freezing, festinazione, facilità alle cadute. Le anomalie della deambulazione sono il risultato della combinazione di acinesia, rigidità e turbe posturali.

Il freezing, o blocco motorio, consiste nell'incapacità ad iniziare o proseguire il movimento, di fronte ad improvvisi cambiamenti ambientali come quando si è costretti a cambiare direzione, a passare attraverso una porta o uno spazio stretto, ecc. (Giladi, 2001). Controversi sono ancora i meccanismi fisiopatologici di questo fenomeno. Un recente studio (Hausdorff, 2003) che osservava le modificazioni del cammino immediatamente precedenti l'episodio di freezing, ha rilevato che questo è dovuto alla incapacità di fare passi di lunghezza adeguata e di mantenere la ritmicità nel cammino, e all'aumentata variabilità del passo. Per le sue peculiarità, per gli effetti sulla qualità di vita dei pazienti e per i possibili meccanismi fisiopatogenetici alcuni autori ritengono che questo sintomo debba essere aggiunto ai tre sintomi motori "cardinali" (rigidità, tremore e bradicinesia) per la diagnosi clinica.



La festinazione è un disturbo del cammino che si verifica poiché il paziente sposta il suo baricentro in avanti a causa della flessione involontaria del tronco; per mantenere il baricentro all'interno della base d'appoggio, salvaguardare l'equilibrio e prevenire le cadute, i pazienti aumentano la velocità del cammino facendo passi piccoli e rapidi fino a sostituire la "corsa" al cammino. Come per il freezing non si conoscono con certezza i meccanismi fisiopatogenetici: si è ipotizzato un deficit dei meccanismi di controllo motorio di fronte a compiti motori complessi e automatici (fenomeni osservati anche in funzioni come la scrittura e il linguaggio) e inoltre un disturbo nella generazione del ritmo interno (McIntosh, 1997; Morris, 2001).

### **Altri sintomi non motori**

Stipsi, disordini vescicali, ipoosmia, "vertigini" ortostatiche, dolori, crampi e parestesie, disturbi del sonno, deflessione del tono dell'umore, ipotensione ortostatica, declino cognitivo accompagnano il decorso della malattia, talora addirittura anticipando i sintomi motori (Walters, 2005).

### **Diagnosi**

La diagnosi definitiva di malattia di Parkinson è autoptica. La diagnosi pre-mortem è essenzialmente clinica e si articola su diversi livelli di probabilità che tengono conto sia della presenza dei segni cardinali e della risposta alla L-Dopa, sia dell'assenza di segni suggestivi di altre diagnosi (Gelb et al., 1999).

## **Terapia**

### **Terapie fisiche**

#### **Studi a confronto e tecniche**

Prima della introduzione della L-Dopa, alla fine del 1960, la fisioterapia era considerata una componente importante del trattamento. Negli anni '70, con la maggiore disponibilità della L-Dopa, molti hanno creduto che si fosse trovata una cura per la malattia, portando ad una riduzione di interesse per i trattamenti "alternativi" come la fisioterapia. L'interesse per questo approccio viene riscoperto in questi ultimi anni proprio in conseguenza della evidenza che la efficacia della L-Dopa non dura indefinitamente e che con il suo uso esteso può causare effetti collaterali che possono anche superare i sintomi della malattia stessa.

La fisioterapia, e in particolare l'approccio multidisciplinare, può migliorare le abilità dei pazienti con Morbo di Parkinson in aggiunta alla terapia farmacologica (Hildick-Smith, 1987); il successo del trattamento del parkinsoniano dipende, quindi, anche dalla capacità e volontà del medico di fornire un programma terapeutico globale.

Il concetto, condiviso da molti, è che l'esercizio per gli individui con Morbo di Parkinson sia una necessità, importante ed efficace per mantenere l'autonomia tanto quanto il trattamento farmacologico.

Inoltre l'attività fisica sembra anche essere protettiva nei confronti dello sviluppo della malattia. In uno studio condotto per verificare come l'attività fisica sia associata con un più basso rischio di Morbo di Parkinson (*Chen, 2005*), Chen e coll hanno seguito un numero elevatissimo di soggetti (48.574 uomini e 77.254 donne) che hanno fornito informazioni sulla loro consuetudine con l'attività fisica dal 1986 o fin dalla giovane età. Durante il follow-up, un totale di 254 uomini e 135 donne hanno contratto la malattia di Parkinson. Gli uomini che erano più attivi fisicamente all'inizio dello studio, dimezzavano il rischio di ammalarsi rispetto a quelli in assoluto meno attivi nel gruppo. Inoltre coloro che indicavano di aver svolto attività fisica sin dall'inizio dell'età adulta il rischio di ammalarsi diminuiva ulteriormente fino al 60%. Sulla linea di questo studio è stata poi effettuata una ricerca presso il St.Jude Children's Research Hospital che ha mostrato come un programma di esercizio fisico continuo nel topo ha bloccato la morte delle cellule nervose nella sostanza nera indotta dalla iniezione dell'MPTP nel topo stesso. Probabilmente l'effetto protettivo dell'esercizio sarebbe dovuto all'aumento della produzione di fattore di crescita, il fattore neurotrofico delle cellule gliali nel cervello (*www.sciencedayly.com, releases 2004*).

Anche Wade e colleghi, in uno dei più vasti studi randomizzati sui trattamenti non farmacologici del Morbo di Parkinson hanno verificato i benefici di un programma di riabilitazione multidisciplinare su più di un centinaio di pazienti parkinsoniani, benefici evidenti soprattutto per quanto attiene la durata dei miglioramenti ottenuti/mantenuti nei mesi successivi (*Wade, 2002*).

Nella malattia di Parkinson, l'obiettivo della fisioterapia è di ottimizzare la abilità funzionale e di minimizzare le complicanze secondarie.

Il termine "fisioterapia" comprende diverse tecniche di trattamento largamente incentrate su esercizi attivi e rieducazione alla mobilità all'interno di un contesto di supporto per l'intera persona.

## **Terapia fisica**

La terapia fisica, da intraprendere il più precocemente possibile, si pone come obiettivo di conservare e incrementare il livello di attività fisica, ridurre rigidità e bradicinesia facilitando la elasticità del movimento, ottimizzare la dinamica del cammino, la coordinazione motoria e l'equilibrio, nonché incrementare l'indipendenza e la funzionalità residua. L'impostazione di un corretto programma riabilitativo avviene solo dopo un attento esame clinico fisiatrico che possa quantificare l'autonomia residua del paziente con l'utilizzo di scale di valutazione

La prassi riabilitativa per le principali manifestazioni extrapiramidali (*Megna, 1992*) deve prendere in considerazione i disturbi così contraddistinti:

somatomotori

autonomici

neuropsicologici e psichici

della integrazione plurisensoriale

## **Disturbi somatomotori**

I disturbi somatomotori includono disturbi della cinesi per difetto (ipoacinesia, bradicinesia) della cinesi per eccesso (ipercinesie coreiche, balliche e miocloniche, tremori, tic), del tono muscolare (distonie statiche come il rigor parkinsoniano o l'ipotono coreico e le distonie dinamiche).

La neuroriabilitazione in questi disturbi mira a sollecitare una ripetuta esecuzione del gesto per favorirne la automatizzazione e attenuare le valenze emotive che derivano dalla necessità di un continuo controllo volontario del movimento. Essa deve proporre strategie di movimento quali esercizi finalizzati per migliorare motivazione ed iniziativa psicomotoria.

Particolare importanza ha la rieducazione alla deambulazione sia in avanti che con aggiramento di ostacoli, che dovrà essere preceduta da esercizi volti a correggere l'atteggiamento camptocormico. A questo scopo occorre abituare il paziente allo "start" in vario modo per inserire nella fase di avvio del movimento una componente volontaria per il controllo degli automatismi alterati (*Morris, 1996*).

Per la amimia vengono utilizzati esercizi davanti allo specchio, esercizi di mobilitazione dello sguardo a tutto campo e con rapidità crescente; successivamente mobilitazione del capo per tutte le reazioni di raddrizzamento sia a partenza visiva che labirintica; inoltre simulazione davanti allo specchio di vari sentimenti come pianto, riso, tristezza, ecc.

I disturbi della cinesi "per eccesso", specie il tremore, sembrano invece poco sensibili al trattamento riabilitativo e si tentano esercizi di stabilizzazione ritmica che impegnano alternativamente muscoli agonisti e antagonisti.

## **Disordini autonomici**

Interessano il riabilitatore i disturbi che coinvolgono:

l'apparato cardiovascolare

l'apparato respiratorio

l'apparato uro-genitale

l'apparato termoregolatore

La **ipotensione ortostatica**, frequentemente indotta dalla terapia farmacologia e spesso post-prandiale, viene trattata dal punto di vista neuroriabilitativo con:

esercizi al tilt-table per migliorare l'adattabilità vascolare

utilizzo di calze elastiche o gonfiabili

indicazioni che riguardano la vita quotidiana come:

pasti leggeri e frazionati per ridurre l'eccessivo furto di sangue sistemico verso l'apparato digerente ed evitare le sincopi post-prandiali;

educazione al passaggio graduale dal clino all'ortostatismo;

il dormire con molti cuscini dietro capo e tronco per favorire l'attivazione del sistema renina-angiotensina a causa del minor afflusso di sangue nelle arterie renali, attenuando così gli effetti della variazione clinor-orto.

Le **difficoltà respiratorie**, che sono dovute alla ipocinesi dei muscoli respiratori, alla rigidità in flessione del rachide cervicale, alla camptocormia, alla ipocinesi dei muscoli respiratori e alla frequente cifosi dorso-lombare, sono trattate con ginnastiche respiratorie individualizzate, che hanno come obiettivo la coordinazione diaframmatico-toracica e l'espansibilità toracica con miglioramento degli indici di funzionalità respiratoria.

Per quanto riguarda le **turbe minzionali**, di cui si è già detto, correggere la dinamica minzionale e ottenere una continenza essenziale ai fini di una adeguata qualità di vita.

Spesso nei pazienti parkinsoniani è anche compromessa, in fase avanzata, la termoregolazione, il cui cattivo funzionamento può causare ipertermie maligne. Per questo il neuroriabilitatore deve porre attenzione a far eseguire la fisiochinesiterapia in ambienti freschi.

### **Turbe neuropsicologiche e psichiche**

I disturbi più frequenti appartenenti a questa categoria, rilevati negli ultimi anni con rilievi neuropsicologici e neuropatologici sono:

disturbi della integrazione plurisensoriale e dello schema corporeo;

disturbi dell'orientamento topografico e aprassia costruttiva, con caratteristiche non ben specificate;

disturbi delle performance e memoria visuo-spaziale, correlate alla bradicinesia.

Fanno parte di questi disturbi anche quelli della parola e del linguaggio trattati specificamente dal logopedista e già accennati altrove.

La rieducazione dei **disturbi topografici** e dello schema corporeo prevede la identificazione delle coordinate visuo-spaziali rispetto al paziente (avanti, vicino, lontano, sopra, sotto, ecc); la identificazione delle coordinate spaziali rispetto al terapeuta; la rilevazione assoluta e relativa di distanze e profondità.

La rieducazione dei disturbi **visuo-percettivi e prassico-costruttivi** consiste invece nella identificazione di immagini con poche informazioni o senza repere visivo pertinente; identificazione di immagini discontinue o parcellari; identificazione di immagini viste da un angolo di presentazione insolito; rieducazione dei disturbi prassico-costruttivi con particolare riferimento al rispetto di caratteristiche spaziali come grandezza e profondità.

## **Turbe dell'integrazione sensoriale.**

Tale approccio si basa sulla importanza che le afferenze sensitive hanno nel controllo delle attività motorie finalizzate e in particolare nel morbo di Parkinson dove i nuclei della base sembrano avere un ruolo importante nell'integrazione delle afferenze sensitivo-sensoriali.

Queste turbe vengono trattate dal punto di vista riabilitativo attraverso la stimolazione propriocettiva, tattile, visiva e acustica

Viene qui di seguito illustrata la stimolazione visiva, mentre per quella uditiva si rimanda al capitolo sulla musica poiché entrambe, pongono le basi per il presente lavoro sperimentale.

**Stimolazione visiva.** Si tratta di una tecnica utilizzata fin dal 1967, soprattutto per la regolazione della lunghezza del passo, per esempio eseguendo esercizi di marcia su un pavimento su cui siano state poste strisce colorate e opportunamente distanziate facilitando la esecuzione di passi sempre più lunghi. (*Azulay 1999*). Si danno al paziente indicazioni di camminare oltre ogni segnale così da raggiungere la lunghezza del passo desiderata per ogni passo. E' interessante notare come solo alcuni stimoli sono chiaramente efficaci nel migliorare l'andatura. Le linee trasversali funzionano, mentre non funzionano quelle a zig zag o parallele. Inoltre le linee devono essere separate da una giusta distanza e da un colore che contrasti con il pavimento per poter raggiungere i risultati migliori.

Alcuni di questi studi hanno scoperto che i pazienti mantenevano un effetto prolungato positivo anche dopo la rimozione degli stimoli. Ciò indica che un certo grado di allenamento ha avuto luogo, anche con una breve esposizione agli stimoli. (*Bagley, 1991; Morris, Jansek, 1996*) Gli stimoli visivi si sono inoltre rivelati utili per alleviare gli episodi di blocco (*Dietz, 1990; Nieuwboer, 1997*).

I meccanismi che stanno alla base di questi risultati non sono ancora chiari. Una possibilità è che gli stimoli visivi aiutano a colmare il deficit dello schema motorio, accrescendolo e compensandolo con informazioni visive sulla giusta lunghezza del passo. Un'altra teoria è che gli stimoli visivi aiutano in quanto focalizzano l'attenzione sull'andatura. (*Morris 1996*)

Una volta che il paziente si sta concentrando sul camminare, non si tratta più di un compito automatico che si sta eseguendo attraverso i nuclei otticostriati deficitari. Questa teoria è confermata dalle scoperte di Morris e coll (1996) che hanno valutato gli effetti degli stimoli visivi e degli stimoli all'attenzione, vale a dire la visualizzazione della giusta lunghezza del passo. Essi hanno notato che le due strategie producono sul camminare effetti simili. Analogamente stimoli simili e dell'attenzione agivano allo stesso modo per migliorare la micrografia nella Morbo di Parkinson (*Scandalis, 2001*).

## **Terapia occupazionale**

La terapia occupazionale, nell'ambito del programma riabilitativo della malattia di Parkinson, si occupa di valutare il paziente nella sua attività quotidiana in modo da suggerire strategie che possano permettergli

di essere il più possibile autosufficiente, nonché di adattare l'ambiente in cui vive al progredire della malattia.

Ha come scopo la facilitazione dei movimenti attivi, massimizzare l'indipendenza e la sicurezza, migliorare l'immagine corporea, l'autostima e il funzionamento psicosociale. Per raggiungere questi obiettivi si avvale di ausili personalizzati e di ortesi, cioè di strumenti che aiutano la persona ad essere completamente o parzialmente autonoma in casa. Gli ausili riguardano tutti gli ambiti della vita quotidiana, dall'igiene personale all'abbigliamento, dall'arredamento dei vari spazi domestici all'alimentazione.

Questi ausili vanno opportunamente valutati in base alle esigenze del paziente poiché implicano notevoli costi. Altri strumenti sono i programmi di esercizi domiciliari.

L'efficacia di questo tipo di terapia nei pazienti con Morbo di Parkinson è documentata da numerosi studi, come quello di Gauthier dal quale risulta che i benefici ottenuti (una diminuzione significativa della bradicinesia e uno spiccato miglioramento del benessere psicologico e della qualità della vita) permangono da 6 mesi ad 1 anno dalla fine del trattamento (*Gauthier 1987*).

### **Riabilitazione vocale**

Anche la riabilitazione dei disturbi periferici del linguaggio, dall'articolazione verbale e dalla fonazione, è un completamento necessario della terapia farmacologica e fisioterapica nei pazienti parkinsoniani. I disturbi della fonazione sono presenti in alta percentuale in questi pazienti specie nelle fasi relativamente avanzate della malattia, peggiorando molto con le discinesie, sebbene in alcuni casi compaiono anche tra i primi sintomi. Il linguaggio, inteso in questo contesto come pensiero tradotto in attività motoria, è il risultato di una complessa organizzazione dinamica degli atti motori che si esplicano attraverso diversi gruppi di muscoli: respiratori, mimici e della lingua, faringei e laringei. I disturbi del linguaggio nella malattia di Parkinson sono caratterizzati da voce flebile con parole esplosive e veloci alternati a periodi di silenzio, perdita di inflessione e respirazione alterata.

La terapia farmacologica, in alcuni casi, migliora sensibilmente la fonazione, ma non è in grado da sola di risolvere questi problemi che, è importante sottolinearlo, possono anche essere determinanti per il mantenimento di una attività lavorativa. Da qui la necessità di intervenire con un mirato programma riabilitativo possibilmente precoce. I training specifici (*Raming, 1995*) proposti prendono in considerazione:

- esercizi di rilassamento muscolare, di respirazione, di fonazione;
- esercizi per la deglutizione e le prassie bucco-facciali
- esercizi per l'articolazione, di prosodia e ritmo
- vocalizzazioni prolungate, e ritmate.

## **Idrokinesiterapia**

La idrokinesiterapia sembra essere un'ottima scelta di tipo riabilitativo. L'acqua, infatti, è un mezzo estremamente ricco di effetti fisiologici legati alla immersione e all'esercizio in acqua del corpo umano. L'idrokinesiterapia può avere effetti positivi in termini di recupero funzionale su una patologia neurologica così complessa come la malattia di Parkinson:

- riduzione della forza peso,
- modulazione del tono dei muscoli assiali e delle risposte antigravitarie,
- riduzione delle sinergie di compenso patologico,
- riduzione delle afferenze propriocettive per insufficiente stimolazione dei gravicettori.
- rilassamento,
- effetto massaggiante sulla muscolatura con azione eutrofica e rilassante,
- facilitazione delle manovre di svincolo tra tronco superiore e inferiore,
- potenziamento e allenamento muscolare,
- effetto psicogeno euforizzante per le proprietà ludiche che può offrire l'acqua e per il miglioramento delle possibilità motorie che il paziente percepisce.

Su tutta questa serie di informazioni e su molte altre, sono nati i presupposti teorico- scientifici per l'utilizzo dell'acqua nel Morbo di Parkinson.

Studi sulla fisiologia umana in acqua hanno evidenziato come vi siano, in questo mezzo, mutamenti della posizione del corpo con conseguente difficoltà dell'orientamento del corpo in rapporto allo spazio e perdita delle reazioni posturali. Alcuni autori hanno dimostrato che, in assenza di gravità o microgravità, vi sono delle modificazioni del controllo posturale statico con un arretramento del centro di massa che permangono per molti giorni per poi ritornare alla configurazione tipicamente terrestre (*Volpe, 2005*).

## **Psicoterapia di sostegno**

In un approccio multidisciplinare per una cura ottimale del paziente parkinsoniano non si può non tener conto degli aspetti psicologici. Infatti pochi pazienti, di fronte ad una diagnosi di parkinsonismo, hanno una reazione di accettazione tranquilla. L'essere informati di essere affetti da questa malattia evoca solitamente un quadro di invalidità completa e di restrizione su una sedia a rotelle o a letto. E' bene tener presente che lo stato ansioso-depressivo presente nelle fasi iniziali contribuisce alla invalidità non meno che i sintomi parkinsoniani.

Sul contenimento di questi aspetti un grosso ruolo spetta allo stesso neurologo o al medico di base prima ancora di un consulto specialistico (psicologo, psichiatra, specialisti di counselling). Già il primo colloquio può essere determinante per dissipare paure di "pazzia" ed ereditarietà, per porre enfasi sul decorso lentamente progressivo della malattia e che alle fasi progressive si alternano fasi di stazionarietà. Differenze sulla percezione dell'impatto della malattia sul loro stato funzionale esistono tra pazienti

giovani e meno giovani. I pazienti più giovani risentono maggiormente della disabilità fisica, del ritiro sociale e lavorativo e della rottura degli equilibri familiari (*Schrag, 2003*), mentre i più anziani sono più attenti alla situazione familiare, alla capacità di svolgere le attività di vita quotidiana e influenzati positivamente dalla presenza di forti figure di caregiver.

Per questi motivi è fondamentale tentare di mantenere il paziente come essere sociale per evitare che tenda a ritirarsi dalla vita di relazione proprio in seguito al cambiamento del suo aspetto esteriore.

## **Dieta e riabilitazione della deglutizione**

Una corretta alimentazione risulta necessaria a completamento di un trattamento globale del paziente parkinsoniano sia per ottimizzare l'efficacia farmacologica, sia per prevenire l'insorgenza di complicanze legate ad alcuni problemi dovuti alla malattia come la scialorrea e i disturbi della deglutizione.

Uno dei rischi a cui i pazienti possono andare incontro soprattutto nelle fasi avanzate della malattia è la malnutrizione, rischio legato alla insorgenza delle discinesie, alla difficoltà di masticazione e deglutizione, all'incremento delle necessità metaboliche. Inoltre contribuiscono a questa possibilità anche le restrizioni dietetiche terapia-correlate e gli effetti collaterali dei farmaci come anoressia, nausea, vomito, costipazione e insorgenza di depressione e demenza.

La L-Dopa è un aminoacido neutro. Dopo somministrazione orale viene assorbito entro pochi minuti nel tratto prossimale del tenue, tramite un sistema di trasporto saturabile mediato da un carrier. Il suo assorbimento è ritardato dal cibo, soprattutto proteico, e dall'aumento della acidità gastrica. Per questi motivi una dieta ad hoc per i malati che assumono questo farmaco sembra essere una necessità.

Anche la stipsi, sintomo comune nella malattia di Parkinson, deve essere oggetto di attenzioni dietetiche. Essa è dovuta ad un rallentamento generale della attività motoria, ma anche alla assunzione della terapia farmacologica (quasi tutti i farmaci antiparkinsoniani presentano questo effetto indesiderato).

Riassumendo quanto detto, le raccomandazioni dietetiche consistono in:

- dieta bilanciata con inclusione di tutti i principi alimentari
- apporto calorico sufficiente per mantenere il peso-forma
- adeguato apporto di liquidi e fibre per prevenire la costipazione
- riduzione della assunzione proteica (da concentrare a cena)
- adeguato apporto di VIT-D e Calcio (per prevenire l'osteoporosi)

La riabilitazione della deglutizione, basata sui disturbi di questa funzione e con la individuazione dei falsi percorsi alimentari, comporta una fase di consulenza alimentare:

- preparazione di cibi soffici,
- sapori pronunciati,
- composti semisolidi,
- bocconi ben masticati,



- ingeriti lentamente,
- frequente deglutizione della saliva

ed una fase di apprendimento di esercizi e posture di protezione:

- esercizi di riabilitazione muscolare espiratoria per aumentare l'efficienza della deglutizione
- posizione seduta e testa in anteroflessione al momento della deglutizione
- adeguata istruzione dei caregivers alla manovra di Heimlich terapia con tossina botulinica.

## BIBLIOGRAFIA

-Baldereschi M, Di Carlo A, Rocca WA, et al. Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men. *Neurology* 2000; 55: 1358-63.

-CalneDB, SnowBJ, Lee C. Criteria for diagnosing Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1992; 32(suppl):S125-27.

- Chen H.; Physical Activity and the risk of Parkinson Disease, *Neurology*, 2005;64:664-880.

- Cotzias C.G. Modification of parkinsonism-chronic treatment with L-Dopa. *N.Engl.J.Med*, 1969;280:337-345

-Dietz M, Goetz C, Stebbins G. Evaluation of a modified inverted walking stick as a treatment for Parkinsonian freezing episodes. *Mov Disord* 1990; 5:243-241.

-Gauthier L, Dalziel S, Gauthier S. The benefits of group occupational therapy for patients with Parkinson's disease. *Am J occup Ther* 1987; 41:360-365.

- Gelb D.J., Oliver E., Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Arch Neurol*, 1999; 56:33-39.

-Giladi N, Balash Y, Hausdorff J. Gait disturbances in Parkinson's disease. Mapping the progress of Alzheimer's and Parkinson's disease. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2001.

-Golbe LI. Young-onset Parkinson's disease: a clinical review. *Neurology* 1991; 41: 16S-73.

- Granieri E., Rosati G., Manuale di Neuroepidemiologia clinica, La Nuova Italia Scientifica, 1° edizione, 1990; 183-209.

-Hausdorff J, Cudkowicz M, Firtion R, Wei J, Goldberg A. Gait variability and basal ganglia disorders: stride-to-stride variations of gait cycle timing in Parkinson's disease and Huntington's disease. *Mov Disord* 1991; 13:428-437.

- Hildick-Smith m. Has rehabilitation a role in the treatment of Parkinson's disease. In: Clifford-Rose F., Editor(s). *Parkinson's disease. Clinical abd Neurology*, 1967; 17:427-442.

-Hoehn M.M., Yahr M.D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 1967;17:427-442.

-Inzelberg R, Schechtman E, Paleacu D. Onset age of Parkinson disease. *Am F Med Genet* 2002; 111: 459-60.

-Mc Intosh G, Thaut M, Rice R, Miller R. Stride frequency modulation in parkinsonian gait using rhythmic auditory stimulation. *Ann Neurol* 1994;36:316.

- Megna G., Monitillo V.: La riabilitazione del paziente affetto da lesioni del Sistema Extrapiramidale (SE). In: Valobra G.N.: trattato di medicina fisica e riabilitazione. UTET. Torino, 1992.

- Morris ME, Huxham F, McGinley J, Dodd K, Iansek R. The biomechanics and motor control of gait in Parkinson disease. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2001 Jul;16(6):459-70. Review.

-Morris ME, Iansek R, Matya TA, Summers JJ. Stride length regulation in Parkinson's disease. Normalization strategies and under-lying mechanisms. *Brain* 1996; 119:551-568.

- Morris ME, Matyas TA, Ianssek R, Summers JJ. Temporal stability of gait in Parkinson's disease. *Phys Ther* 1996; 76:763-777.
- Nieuwboer A, Feys P, De Weerd W, Dom R. Is using a cue the clue to the treatment of freezing in Parkinson's disease? *Physiother Res Int* 1991; 2:125-132.
- Rajput AH, Frequency and cause of Parkinson's disease. *Can F Neurol Sci* 1992; 19 (1 suppl): 103-07.
- Ramig LO, Countryman S, Thompson LL, Horii Y. Comparison of two forms of intensive speech treatment for Parkinson disease. *J Speech Hear Res.* 1995 Dec;38(6):1232-51.
- Sacks O. *Risvegli, Adelphi, Milano IV ed 2005*
- Scandalis TA, Bosak A, Berliner JC, Heiman LL, Wells MR. Resistance training and gait function in patients with Parkinson's disease. *Am J Phys Med* 2001; 80:38-43.
- Schrag A, Hovris A, Morley D, Quinn N, Jahanshahi M. Young- versus older-onset Parkinson's disease: impact of disease and psychosocial consequences. *Mov Disord.* 2003 Nov;18(11):1250-6.
- Volpe D., Saccavini M. Does water improve gait in Parkinson's disease? *Mov.Dis.*2005;20:910-97.
- Wade D., Gate H., Owen C., Trend P., Grossmith G., Kaye J. Multidisciplinary rehabilitation for people with Parkinson's disease: a randomised controlled study. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002;74:158-62.
- [www.emory.edu](http://www.emory.edu)-Historical Perspectives of Medical Discoveries Student Presentations
- [www.parkinsonitalia.it](http://www.parkinsonitalia.it)

## **TECNICHE DI VALUTAZIONE NELLA MALATTIA DI PARKINSON**

La generalità degli studi sulle andature patologiche nel settore delle malattie neurologiche disabilitanti si è avvalsa fino agli anni Novanta di valutazioni cliniche e di scale di osservazione correlate a parametri dedotti dall'osservazione clinica stessa. Tuttavia la sola valutazione clinica delle condizioni di disabilità del cammino del paziente non sempre può essere un parametro significativamente preciso dei valori reali della condizione della persona, le misurazioni non possono essere apprezzate in maniera quantitativa, come le variazioni di accelerazione dei vari segmenti, la lunghezza del passo, l'attivazione del preciso distretto muscolare, etc.

Una corretta osservazione longitudinale della persona affetta da Malattia di Parkinson necessita di strumenti di valutazione atti a stabilire parametri specifici di disabilità e loro variazioni nel tempo sia a seguito del decorso progressivo della malattia, sia in relazione a interventi farmacologici, fisiokinesiterapici o di adattamento attraverso programmi di promozione di attività motoria adattata. Sono disponibili scale di valutazione soggettive e obiettive.

## **Valutazione clinica soggettiva**

Le scale di valutazione per la malattia di Parkinson possono focalizzare specificamente su impairment, disability o handicap, o su una combinazione di questi tre livelli. Nel tempo è stato sviluppato un grande numero di scale di valutazione. Nel 1987 è stata introdotta la UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) che attualmente è la più utilizzata (vedi allegato a UPDRS)

È stata inoltre sviluppata la SPES (Short Parkinson Evaluation Scale) per superare alcuni svantaggi della UPDRS (*Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS); 52 Marinus et al,2003*), non ultimo quello della praticità e rapidità nel somministrare il test al paziente. Nel 2002 è stata pubblicata una review di confronto tra tutte le scale cliniche di valutazione della malattia di Parkinson (*Ramaker et al, 2002*). Le conclusioni sono state che:

1. Esiste una grande differenza tra i diversi operatori nella valutazione di bradicinesia, tremore e rigidità;
2. Gli elementi considerati rappresentativi di risposta al trattamento dopaminergico sono molto diversi tra scala e scala;
3. I sintomi tardivi e la perdita di responsività al trattamento sono parametri che non hanno lo stesso peso nelle singole scale.

## **Valutazione obiettiva di laboratorio**

Le tecniche di valutazione oggettiva consistono in semplici test motori e in complesse registrazioni neurofisiologiche. L'oggetto di studio di questi test nella malattia di Parkinson è stato esaminato a fondo (*Marsden et al.1981; Lakke 1990*). I test più semplici focalizzano su un singolo segno clinico, come la bradicinesia, il tremore o la rigidità. Fino ad ora non è disponibile nessun test che misuri l'ipocinesia che, per definizione, può essere valutata solo in un certo periodo di tempo. Un test con una semplice tastiera di computer fornisce una valutazione della facilità con cui il paziente compie movimenti alternati di pressione dei tasti (*Homann et al.,2000*). Il tremore può essere misurato con varie tecniche. La maggior parte utilizza l'elettromiografia o l'accelerometria (*Spieker et al.1998*). La rigidità può essere quantificata strumentalmente usando piccoli sensori che misurano l'impedenza al movimento passivo alternato del gomito (*Prochazka et al, 1997*). Test più complessi valutano una combinazione di bradicinesia e cammino, come quello chiamato "Up & Go", in cui viene misurato il tempo che il paziente impiega per alzarsi in piedi da una seggiola, camminare tre metri, girarsi, tornare indietro e sedersi nuovamente (*Morris et al,2001*). Questo test si è dimostrato affidabile ma necessita ancora di conferme. È stata inoltre utilizzata un'analisi kinesiologica con strumentazione optoelettronica per misurare alcuni parametri in un compito predefinito: alzarsi, camminare per alcuni passi, eseguire un movimento finalizzato manuale (*Steg et al,1989*).

Tutti i test di laboratorio però soffrono di importanti limitazioni; infatti la maggior parte di essi focalizza su un singolo segno clinico ed è troppo selettiva per fornire la necessaria valutazione globale del paziente. Inoltre tutte queste tecniche forniscono solo una valutazione momentanea, che non tiene conto delle tipiche fluttuazioni nell'arco della giornata della malattia di Parkinson.

### **Valutazione clinica obiettiva con metodiche accelerometriche**

A causa delle suddette limitazioni della valutazione di laboratorio, sono state proposte, nel tempo, nuove tecniche sperimentali per la valutazione della malattia di Parkinson. Tra queste ha trovato impiego l'**accelerometro**, il cui utilizzo nella valutazione di efficacia dei programmi di Promozione di Attività Motoria costituisce parte rilevante di questa tesi.

### **Studi sulla dinamica del cammino attraverso l'accelerometria in pazienti con disabilità neurologiche sottoposti a studi sulla promozione motoria.**

Il significato delle ricerche svolte durante il periodo di dottorato è quello di stabilire con un accelerometro l'efficacia di un semplice test per la valutazione del cammino, che permetta di registrare con precisione oggettiva i parametri di accelerazione in pazienti con compromessa funzionalità del cammino paragonandoli con controlli sani.

### **Accelerometro**

Un accelerometro è uno strumento che serve a rilevare e misurare l'accelerazione (cioè il cambiamento di velocità) di un corpo mobile su cui l'accelerometro stesso è applicato. Il corpo mobile, a seconda delle necessità e degli usi che finora ne sono stati fatti in ingegneria o in medicina, può essere un aereo, un missile, un'automobile, un edificio, ecc. o anche una parte del corpo umano (*Grande Enciclopedia De Agostini, voce "Accelerometro"*).

Dopo aver fissato saldamente lo strumento al corpo mobile, ogni volta che questo modifica la propria velocità (quindi accelera o decelera), porta con sé l'accelerometro, che così ne rileva l'accelerazione. I dati acquisiti possono essere conservati temporaneamente in una memoria annessa all'accelerometro o possono essere trasmessi ad un elaboratore, via cavo o via onde radio.

Nel caso più semplice un accelerometro è costituito da una pallina di massa determinata, vincolata all'estremità di una molla, parallela alla direzione dell'accelerazione. Secondo la legge fondamentale della dinamica ( $f = m a$ ), la pallina di massa  $m$ , per effetto dell'accelerazione  $a$  cui è soggetta, esercita sulla molla una forza  $f$  che ne provoca un allungamento (o un accorciamento).

### Figura 1

All'aumentare dell'accelerazione, la molla dell'accelerometro tende ad accorciarsi sempre di più. Non bisogna però confondere l'accelerazione (che è una variazione di velocità) con la velocità. Infatti se il corridore della figura corresse al massimo delle sue possibilità, ma a velocità costante, la molla non si accorcerebbe.



La massa quindi si sposta dalla propria posizione di riposo in modo proporzionale all'accelerazione rilevata. Un sensore trasforma questo spostamento in un segnale elettrico acquisibile dai moderni sistemi di misura.

Un prima classificazione si può così fare suddividendo questi strumenti a seconda del principio di funzionamento del sensore di posizione.

Gli accelerometri possono essere distinti sia in base al sensore di posizione (Accelerometro estensimetrico, Accelerometro piezoresistivo, Accelerometro LVDT, Accelerometro capacitivo), sia per il numero di assi e per la sensibilità, per la banda passante.

Il numero di assi, da uno a tre, indica le dimensioni spaziali su cui può essere studiata l'accelerazione: un accelerometro monoassiale studia una sola dimensione, uno biassiale studia due dimensioni, uno triassiale

ne studia tre. Supponiamo per esempio di disporre di un accelerometro biassiale, disposto in maniera tale da rilevare accelerazioni dall'avanti all'indietro e viceversa, e da destra a sinistra e viceversa. Tutte le accelerazioni dal basso verso l'alto e viceversa non saranno rilevate da questo apparecchio. Invece un accelerometro triassiale (che quindi aggiunge la terza dimensione) rileverebbe anche questo tipo di accelerazione(<http://it.wikipedia.org/wiki/Accelerometro>;<http://www.dimensionengineering.com/accelerometers.htm>; [http://www.analog.com/Analog\\_Root/static/library/techArticles/mems/sensor971/](http://www.analog.com/Analog_Root/static/library/techArticles/mems/sensor971/)).

La sensibilità è l'accelerazione minima che può essere rilevata dallo strumento, misurata in  $m/sec^2$ .

Per quanto riguarda la banda passante, gli accelerometri possono essere divisi in due grandi categorie:

- Accelerometro per misure di accelerazione statica;
- Accelerometro per misure di accelerazione dinamica.

Alla prima categoria appartengono gli strumenti che presentano una banda passante con una caratteristica "passa basso" (un filtro "passa basso" è costituito da un circuito elettronico che permette solo il passaggio di frequenze al di sotto di una data frequenza detta "di taglio") ([http://it.wikipedia.org/wiki/Filtro\\_passa\\_basso](http://it.wikipedia.org/wiki/Filtro_passa_basso)), mentre alla seconda appartengono gli strumenti che presentano una caratteristica "passa banda" (un filtro passa-banda è un dispositivo che permette il passaggio di frequenze all'interno di un certo intervallo, la cosiddetta banda passante, e attenua le frequenze al di fuori di esso) ([http://it.wikipedia.org/wiki/Filtro\\_passa-banda](http://it.wikipedia.org/wiki/Filtro_passa-banda)).

Gli accelerometri per misure di accelerazione statica sono in grado di rilevare dalle accelerazioni continue e statiche (grandezza d'ingresso con frequenza a 0 Hz) fino ad accelerazioni che variano con frequenze basse (normalmente fino a 500 Hz). Questa caratteristica è tipica degli accelerometri realizzati con il principio estensimetrico, LVDT o capacitivi. Esempi d'applicazione per questi strumenti sono misure d'accelerazione gravitazionale, d'accelerazione centrifuga, di un veicolo in movimento, nella guida inerziale. Gli accelerometri per misure di accelerazione dinamica sono dei dispositivi che non sono in grado di rilevare accelerazioni statiche (ad esempio l'accelerazione gravitazionale), ma sono in grado di rilevare le accelerazioni che variano nel tempo, ad esempio quelle generate da oggetti che vibrano o quelle che si generano negli urti. La banda passante di questi strumenti può andare da qualche Hz a 50 kHz. Tipici accelerometri di questo tipo sono quelli realizzati con tecnologia piezoelettrica.

Per quanto riguarda specificamente le metodiche accelerometriche, nel 1993, Van Someren et al. hanno utilizzato un accelerometro fissato al polso dei pazienti con la malattia di Parkinson per misurarne il tremore e l'accelerazione media (*Van Someren,1993*). L'utilità di questo lavoro deriva dal fatto che spesso il tremore, come anche altri segni della malattia di Parkinson, ha una notevole fluttuazione nell'intensità durante l'arco della giornata. Per questo motivo, l'osservazione del medico che visita il paziente, spesso non è sufficiente per valutare l'effettiva gravità del fenomeno o anche l'effetto della terapia. Gli Autori hanno quindi ideato un algoritmo che consente di distinguere il tremore dal movimento volontario dell'arto su cui era posizionato l'accelerometro. Disponendo di questi dati, diviene quindi possibile descrivere la presenza di tremore nelle varie ore della giornata (per esempio esprimendolo come proporzione di movimenti volontari o di tremore per unità di tempo), così come la sua

intensità (come media dell'ampiezza dell'accelerazione). Il medico può così leggere i dati rilevati per ogni momento della giornata, in maniera non molto differente da come si fa con un Holter cardiologico.

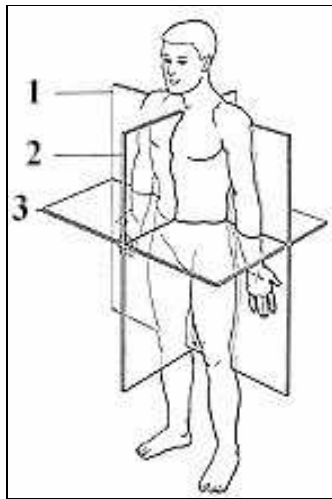
Nello stesso anno e successivamente nel 1993, Van Hilten e collaboratori hanno focalizzato sulla monitorizzazione del cammino dei pazienti parkinsoniani, utilizzando anch'essi un accelerometro piezoelettrico portato al polso (*Van Hilten et al.1993*). In questo studio l'accelerometro misurava tutte le accelerazioni superiori alla soglia di sensibilità (che in quel caso era di  $0,1 \text{ g} \approx 0,981 \text{ m/sec}^2$ ) con una frequenza di 8 Hz. Le accelerazioni rilevate erano sommate in "pacchetti" di 15 secondi e salvate. Lo strumento consentiva misurazioni fino a sei giorni. Queste misurazioni sono state usate per valutare l'ipocinesia e la bradicinesia. Comunque, come fa notare Jorrit (*Jorrit, <http://hdl.handle.net/1887/3756>*), dato che questa tecnica dà una misura quantitativa del movimento, può essere utilizzata solo per la valutazione di pazienti con rigidità e ipocinesia tali da non essere in grado di camminare e di muoversi in maniera significativa. Infatti per sua natura, la monitorizzazione motoria con accelerometro al polso e con studio dei dati a pacchetti, "confonde" tra di loro il tremore e i movimenti volontari (che sono rilevati indiscriminatamente come un aumento quantitativo di movimento).

In questo modo diviene impossibile valutare la ipo- e bradicinesia di fondo (che sono una riduzione quantitativa di movimento). Inoltre questa metodica non consente di distinguere i movimenti volontari nella fase "on" dalla discinesia indotta dalla levodopa.

Dieci anni dopo gli esperimenti di Van Hilten (*Van Hilten, 1991*), Katayama ha mostrato come in pazienti con la malattia di Parkinson senza tremore e discinesia, l'attività motoria aumentasse in seguito alla somministrazione della terapia con agonisti dopaminergici (*Katayama,2001*). Questo Autore ha utilizzato un tipo di accelerometro particolarmente semplice perché monoassiale chiamato 'actigrafo', sempre indossato al polso. La differenza fondamentale però rispetto a Van Hilten è stata quella di selezionare pazienti con malattia di Parkinson senza tremore e senza discinesia. In questo modo poteva essere ragionevolmente sicuro che tutte le accelerazioni rilevate dall'actigrafo fossero legate a movimenti volontari del paziente (e non al tremore), potendo così quantificarli e notarne un aumento dopo la terapia con agonisti dopaminergici. Di fatto quindi aveva dimostrato una riduzione dell'ipocinesia. Purtroppo, tutti i lavori presentati necessitano di una grande mole di dati per stabilire il livello di attività motoria del paziente, il che si traduce in monitorizzazioni di 24 ore per molti giorni.

Nel 2003 Paquet e collaboratori (*Paquet et al.,2003*), hanno pubblicato uno studio che tentava di risolvere molti dei problemi già esposti che si erano presentati ai predecessori. Nel disegno sperimentale, l'Autore ha inserito almeno 4 elementi di novità:

- 1) La scelta di tralasciare il tremore nella valutazione globale del paziente parkinsoniano.
- 2) La posizione dell'accelerometro sul centro di massa (davanti alla seconda vertebra sacrale) e non più al polso, in modo che non rilevasse eventuali tremori degli arti.
- 3) L'utilizzo di un accelerometro triassiale (<http://www.centaure-metrix.com/index.html>).
- 4) La scelta di focalizzare la sua attenzione sulla deambulazione, in condizioni controllate.



**Figura 2**

- 1= Piano coronale
- 2= Piano sagittale
- 3= Piano trasverso

In questo studio sono stati scelti 22 soggetti con malattia di Parkinson che presentassero almeno due segni clinici tra tremore a riposo, rigidità e bradicinesia (Verceuil,2000). Tutti avevano una valutazione sulla scala UPDRS, stilata dallo stesso esaminatore. I pazienti dovevano percorrere in andata e ritorno un corridoio rettilineo di 20 metri, indossando l'accelerometro in posizione anteriore mediana, all'altezza della seconda vertebra sacrale. L'andatura era quella più confortevole per la singola persona e per l'analisi delle accelerazioni è stata considerata solo la parte di passo stabilizzato (quindi sono state eliminate l'accelerazione iniziale e la decelerazione finale). Nel frattempo era misurata la velocità media di percorrenza (usando un semplice cronometro, dato che la lunghezza del percorso era nota) e la lunghezza del passo (dedotto dalla relazione: Velocità [m]= Frequenza dei passi [Hz] x Lunghezza del passo [m]). Gli aspetti presi in considerazione dunque erano: velocità, frequenza del passo, lunghezza del passo e diversi parametri rilevati dall'accelerometro. Questi erano: simmetria, regolarità, attività cranio-caudale. La simmetria era

valutata confrontando le accelerazioni verso destra e verso sinistra rispetto al piano sagittale mediano, legate al cammino (in pratica, quindi, questi vettori di accelerazione si trovano sul piano coronale e trasverso). La regolarità è intesa come ripetizione di curve di accelerazione simili. L'attività cranio-caudale invece è dovuta alle accelerazioni rivolte verso l'alto e verso il basso rispetto al piano trasverso (in pratica, quindi, i vettori si trovano sul piano coronale e sagittale). Ora, poiché questo parametro misura indirettamente la forza impressa al centro di massa dagli arti inferiori per spostarsi ad una data ampiezza e velocità, può essere usato per avere una stima della ipocinesia. I risultati di questo studio sono stati i seguenti: tutte le variabili della marcia considerate, comparate con quelle del gruppo di controllo, tranne la simmetria, risultano alterate nei pazienti parkinsoniani. Le differenze più significative tra i due gruppi (malati/sani) sono per la regolarità del passo ( $p < 0.0004$ ) e l'attività cranio-caudale ( $p < 0.000002$ ). È inoltre risultato che proprio queste due ultime variabili sono strettamente correlate con la scala UPDRS.

I vantaggi di questo disegno sperimentale rispetto ai precedenti sono innumerevoli. Innanzitutto, come si accennava poc'anzi, questa rilevazione non è influenzata dal tremore del paziente in maniera significativa, poiché l'accelerometro non si trova sugli arti ma sul centro di massa. Inoltre è stato scelto di analizzare la marcia del paziente, e non i movimenti di un arto. Questa differenza è sostanziale. Infatti, i movimenti degli arti sono estremamente influenzati dalla situazione contingente (per esempio, si possono verificare facilmente molti casi in cui la quantità di movimento dell'arto è volontariamente aumentata, come durante l'utilizzo di strumenti), e da molte patologie che si possono sovrapporre (discinesie, tremori, miocloni, ecc.). Invece la deambulazione è un processo che può essere iniziato, continuato e interrotto volontariamente, ma che però è in larga misura controllato nella sua esecuzione da *network* neuronali del sistema nervoso centrale non controllati volontariamente. Da questo punto di vista, chiedere



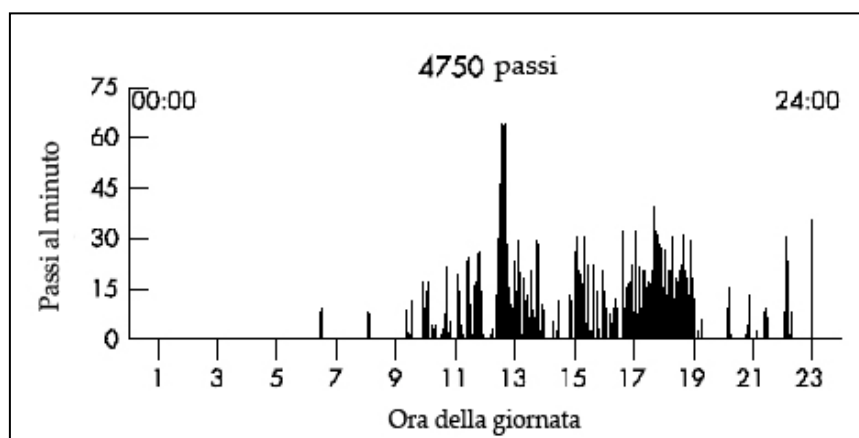
ad un paziente con la malattia di Parkinson di compiere, per esempio, un movimento di prensione con l'arto superiore, significa richiedere un movimento che, nella sua esecuzione, ha una grande impronta di volontà soggettiva (un oggetto può essere preso dall'alto, da di fianco, con una presa di precisione a due dita, con tutta la mano, ecc.). Quindi, per questa soggettività, le accelerazioni prese da un accelerometro al polso avranno il difetto di essere molto variabili tra una rilevazione e l'altra. La deambulazione, al contrario, ha la caratteristica di dare meno spazio alla volontà personale nel decidere il movimento di ogni singolo segmento corporeo, e quindi le accelerazioni rilevate saranno più costanti nelle diverse rilevazioni e quindi più rappresentative della condizione clinica del paziente. Potenzialmente dunque, per ottenere informazioni sulla ipocinesia, non sarebbero più necessarie diverse valutazioni a distanza di tempo dello stesso paziente, ma semplicemente un confronto tra i dati ottenuti, con quelli di riferimento della popolazione sana.

Nel 2004 Busse e collaboratori (*Busse et al., 2004*) hanno pubblicato uno studio in cui tentavano di dare



**Figura 3** Accelerometro posizionato alla caviglia.

una misura quantitativa dell'attività locomotoria in ambiente domestico di pazienti con diverse patologie, posizionando un accelerometro alla caviglia\*. Alcuni pazienti erano affetti da malattia di Parkinson, altri da sclerosi multipla, altri ancora da disordini muscolari primitivi. L'accelerometro era mantenuto in posizione per sette giorni. Le rilevazioni accelerometriche erano utilizzate per contare il numero di passi effettuati dal paziente nelle singole 24 ore. In questo modo dunque l'accelerometro era utilizzato come semplice contapassi.



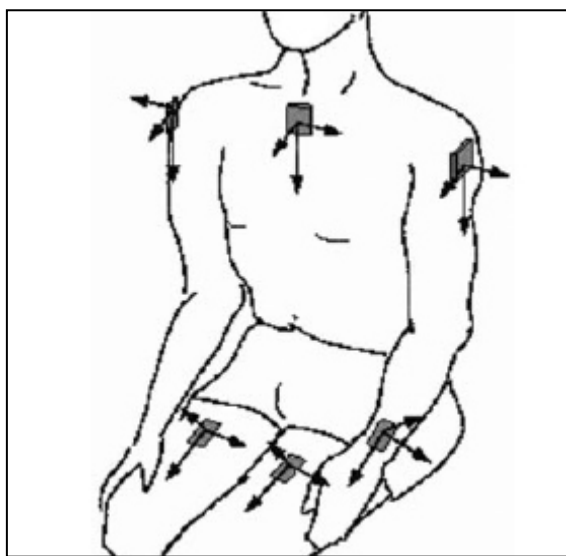
**Figura 4**

Grafico esemplificativo del numero di passi compiuti da un individuo sano in 24 ore. L'asse x rappresenta un giorno di 24 ore e l'altezza di ogni barra rappresenta il numero di passi per ogni minuto.

Specificamente per la malattia di Parkinson è risultato un numero inferiore di passi (3818 in media, con estremi da 1611 a 5391) rispetto agli individui sani (5951 in media ma con estremi da 2886 a 9955) in una settimana. Gli Autori hanno poi valutato se era presente un certo grado di associazione dei risultati ottenuti con il questionario RMI (Rivermead Mobility Index) che è una batteria di quindici domande che

il medico pone al paziente per ottenere un punteggio motorio in quindicesimi. Esempi di domande sono: riesce a sedere sul bordo del letto per dieci secondi senza appoggiarsi? Riesce a fare quattro gradini di una scala senza usare la ringhiera? Da disteso al letto, riesce a sedersi sul bordo senza essere aiutato? ecc. Gli Autori hanno concluso che non c'è relazione tra il questionario RMI e il numero di passi in una settimana. Come risulta subito evidente, una proposta di monitoraggio di durata così lunga una settimana, ha il vantaggio di dare una media accurata del numero di passi giornaliero, che indirettamente ci può fornire il livello di attività motoria del paziente, ma non è sensibile alle variazioni di attività sui tempi brevi (ad esempio all'interno di una singola giornata, mentre è risaputo che nella malattia di Parkinson le fluttuazioni nell'attività motoria di questo genere sono frequenti) e diventa impegnativa dal punto di vista della *compliance* del paziente stesso che per sette giorni non deve togliere l'accelerometro dalla caviglia. Inoltre, per lo stesso motivo, diviene difficile fare una seconda valutazione, in modo da stimare le variazioni di attività motoria e quindi, in ultima analisi, la ipocinesia.

Pur in presenza di questi problemi insiti nel tipo di monitoraggio (primo fra tutti la lunga durata), Keenan e collaboratori (*Keenan et al., 2005*) nel 2005 hanno approfondito l'argomento e hanno sviluppato un algoritmo applicabile sui dati di un accelerometro biassiale (asse orizzontale e verticale), per identificare con maggiore precisione, e quindi contare, i passi dei pazienti parkinsoniani. Un problema che si presenta nel rilevare i passi di questi pazienti deriva dal fatto che il pattern delle accelerazioni è diverso da quello dei controlli sani. Questo probabilmente è dovuto, almeno in parte, all'andatura strisciante che spesso li caratterizza, che fa "confondere" l'accelerometro, normalmente tarato sul pattern di individui sani.



**Figura 5** (Modificato da L.W.N. Keijsers, W.I.M. Horstink, S. Gielen «Ambulatory Motor Assessment in Parkinson's Disease Movement Disorders», *Movement Disorders*, Vol. 21, No. 1, 2006, pp. 34–44). Schema della posizione degli accelerometri nello studio di Keijsers e collaboratori.

Nel 2006, Keijsers e collaboratori (*Keijsers et al., 2006*) hanno pubblicato un lavoro, in cui venivano utilizzati sei accelerometri posizionati come in figura, allo scopo di trovare e applicare un algoritmo che consentisse di rilevare gli stati *on* e *off* della malattia di Parkinson, automaticamente e nell'ambiente domestico del paziente. Anche questo studio è animato dal desiderio di sopperire alla impossibilità del medico di valutare il paziente per tempi lunghi, se non indirettamente attraverso l'anamnesi. Gli accelerometri utilizzati erano triassiali. Ognuno rilevava parametri accelerometrici connessi con l'ipocinesia (percentuale di movimenti), con la bradicinesia (velocità media del segmento o del corpo *in toto* in periodi di 1 minuto e velocità media durante il singolo movimento) e con il tremore (percentuale delle frequenze di picco oltre i 4 Hz). La

classificazione clinica di stato *on* e *off* era basata sull'osservazione dello sperimentatore (per 3 ore ininterrotte in un ambiente che simulava quello domestico) insieme ai commenti del paziente, ed era utilizzata come *gold standard* per generare un algoritmo che, applicato da un computer, riconoscesse autonomamente lo stato del paziente. In questo studio, i periodi *on*, con o senza discinesia, erano indifferentemente classificati come *on*. La sensibilità e specificità riportate da questo algoritmo, rispetto all'impressione clinica e ai commenti del paziente, sono state entrambe del 97%.

## BIBLIOGRAFIA

- Busse M.E., Pearson O.R., Van Deursen R., Wiles C.M., «Quantified measurement of activity provides insight into motor function and recovery in neurological disease», *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2004; Jun;75(6):884–8
- Deuschl G., Wenzelburger R., Löffler K., Raethjen J., Stolze H., «Essential tremor and cerebellar dysfunction. Clinical and kinematic analysis of intention tremor», *Brain*, Vol. 123, No. 8, 1568-1580, August 2000.
- Deuschl G., Wenzelburger R., Löffler K., Raethjen J., Stolze H., «Essential tremor and cerebellar dysfunction. Clinical and kinematic analysis of intention tremor», *Brain*, Vol. 123, No. 8, 1568-1580, August 2000.
- Grande Enciclopedia De Agostini, voce “Accelerometro”.
- Homann C.N., Suppan K., Wenzel K., et al., «The bradykinesia akinesia incoordination test (BRAIN TEST), an objective and user-friendly means to evaluate patients with parkinsonism» *Mov Disord* 2000; 15: 641–647
- <http://it.wikipedia.org/wiki/Accelerometro>.
- [http://it.wikipedia.org/wiki/Filtro\\_passa-banda](http://it.wikipedia.org/wiki/Filtro_passa-banda).
- [http://it.wikipedia.org/wiki/Filtro\\_passa-basso](http://it.wikipedia.org/wiki/Filtro_passa-basso)
- [http://www.analog.com/Analog\\_Root/static/library/techArticles/mems/sensor971/](http://www.analog.com/Analog_Root/static/library/techArticles/mems/sensor971/).
- <http://www.centaure-metrix.com/index.html>
- <http://www.dimensionengineering.com/accelerometers.htm>
- Jorrit I.H., «Ambulatory accelerometry in Parkinson's disease», Dept. of Neurology, Leiden University Medical Center, Leiden University, <http://hdl.handle.net/1887/3756>.
- Kamen G., Patten C., Sison S., «An accelerometry-based system for the assessment of balance and postural sway», *Gerontology*, 1998: vol. 44, no1, 40-45 (35 ref.).
- Katayama S., «Actigraph analysis of diurnal motor fluctuations during dopamine agonist therapy» *Eur Neurol* 2001; 46 Suppl 1:11–17
- Keenan D.B., Wilhelm F.H., «Classification of locomotor activity by acceleration measurement: validation in Parkinson disease» *Biomed. Sci. Instrum. Biomedical sciences instrumentation*, 2005;41:329–34
- Keijsers L.W.N., Horstink W.I.M., Gielen S., «Ambulatory Motor Assessment in Parkinson's Disease Movement Disorders», *Movement Disorders*, Vol. 21, No. 1, 2006, pp. 34–44
- Kirsner R., Oapos B., Byrne T., «The role of accelerometry in the assessment of cerebellardysfunction», *Engineering in Medicine and Biology Society, 1996. Bridging Disciplines for Biomedicine. Proceedings of the 18th Annual International Conference of the IEEE*.

- Lakke J.W.P.F., «Assessment and measurement» In: Stern G, ed. Parkinson's disease, London: Chapman and Hall Medical 1990: 467-491
- Marinus J., Visser M., Stiggelbout A.M., et al., «A short scale for the assessment of motor impairments and disabilities in Parkinson's disease rating scale (UPDRS) : status and recommendations» *Mov Disord* 2003; 18: 738–750.
- Marsden C.D., Schachter M., «Assessment of extrapyramidal disorders» *Br J Clin Pharmacol* 1981; 11: 129–151
- Morris S., Morris M.E., Ianssek R., «Reliability of measurements obtained with the timed “Up & Go” test in people with Parkinson's disease» *Phys Ther* 2001; 81: 810–818.
- Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord*. 2003 Jul;18(7):738-50.
- Paquet J.M., Auvinet B., Chaleil D. et al., «Analyse des troubles de la marche par une méthode accélérométrique dans la maladie de Parkinson», *Revue Neurologique (Paris)* 2003; 159 : 786–789
- Pozzo T., Berthoz A., Lefort L., «Head stabilization during various locomotor tasks in humans. I. Normal subjects», *Experimental Brain Research* 1990; 82: 97-106
- Prochazka A., Bennet D.J., Stephens M.J., et al., «Measurement of rigidity in Parkinson's disease» *Mov Disord* 1997; 12: 24–32
- Ramaker C., Marinus J., Stiggelbout A.M., Van Hilten B.J., «Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease» *Mov. Disord* 2002; 17: 867–876.
- Ramaker C., Marinus J., Stiggelbout A.M., Van Hilten B.J., «Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease» *Mov. Disord* 2002; 17: 867–876.
- Smeathers J.E., «Measurement of transmissibility for the human spine during walking and running», *Clinical Biomechanics* 1989; 4: 34-40.
- Spieker S., Boose A., Breit S., Dichgans J., «Long-term measurement of tremor» *Mov Disord* 1998; 13 (Suppl 3): 81–84
- Steg G., Ingvarson P.E., Johnels A., et al., «Objective Measurement of motor disability in Parkinson's disease» *Acta Neurol Scand* 1989; 126: 67–75
- Van Hilten J.J., Hoogland G., Van der Velde E.A., et al., «Quantitative assessment of parkinsonian patients by continuous wrist activity monitoring» *Clin Neuropharmacol* 1993; 16: 36–45.
- Van Hilten J.J., Middelkoop H.A.M., Kerkhof G.A., Roos R.A.C., «The assessment of motor activity in Parkinson's disease: a new approach» *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54: 976–979
- Van Someren E.J.W., Van Gool W.A., et al., «Ambulatory monitoring of tremor and other movements before and after thalamotomy: a new quantitative technique» *J Neurol Sci* 1993; 117: 16–23
- Vercueil L., «Les critères diagnostics cliniques de la maladie de Parkinson et des syndromes parkinsoniens: revue de la littérature», *Revue Neurologique (Paris)* 2000 ; 156 : S2b14–22

***Allegato A: SCALA DI VALUTAZIONE DELLA MALATTIA DI PARKINSON  
UPDRS (UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE)***

***I MENTATION, BEHAVIOR AND MOOD***

**1. Intellectual Impairment**

2. 0 = None.

3. 1 = Mild. Consistent forgetfulness with partial recollection of events and no other difficulties.

4. 2 = Moderate memory loss, with disorientation and moderate difficulty handling complex problems. Mild but definite
5. impairment of function at home with need of occasional prompting.
6. 3 = Severe memory loss with disorientation for time and often to place. Severe impairment in handling problems.
7. 4 = Severe memory loss with orientation preserved to person only. Unable to make judgements or solve problems.
8. Requires much help with personal care. Cannot be left alone at all.

## **2. Thought Disorder**

0 = None.

1 = Vivid dreaming.

2 = "Benign" hallucinations with insight retained.

3 = Occasional to frequent hallucinations or delusions; without insight; could interfere with daily activities.

4 = Persistent hallucinations, delusions, or florrid psychosis. Not able to care for self.

## **3. Depression**

1 = Periods of sadness or guilt greater than normal, never sustained for days or weeks.

2 = Sustained depression (1 week or more).

3 = Sustained depression with vegetative symptoms (insomnia, anorexia, weight loss, loss of interest).

4 = Sustained depression with vegetative symptoms and suicidal thoughts or intent.

## **4. Motivation/Initiative**

0 = Normal.

1 = Less assertive than usual; more passive.

2 = Loss of initiative or disinterest in elective (nonroutine) activities.

3 = Loss of initiative or disinterest in day to day (routine) activities.

4 = Withdrawn, complete loss of motivation

## ***II. ACTIVITIES OF DAILY LIVING (for both "on" and "off")***

### **5. Speech**

0 = Normal.

1 = Mildly affected. No difficulty being understood.

2 = Moderately affected. Sometimes asked to repeat statements.

3 = Severely affected. Frequently asked to repeat statements.

4 = Unintelligible most of the time.

### **6. Salivation**

0 = Normal.

1 = Slight but definite excess of saliva in mouth; may have nighttime drooling.

2 = Moderately excessive saliva; may have minimal drooling.

3 = Marked excess of saliva with some drooling.

4 = Marked drooling, requires constant tissue or handkerchief.

### **7. Swallowing**

0 = Normal.

1 = Rare choking.

2 = Occasional choking.

3 = Requires soft food.

4 = Requires NG tube or gastrostomy feeding.

### **8. Handwriting**

0 = Normal.

1 = Slightly slow or small.

2 = Moderately slow or small; all words are legible.

3 = Severely affected; not all words are legible.

4 = The majority of words are not legible.

### **9. Cutting food and handling utensils**

0 = Normal.

1 = Somewhat slow and clumsy, but no help needed.

2 = Can cut most foods, although clumsy and slow; some help needed.

3 = Food must be cut by someone, but can still feed slowly.

4 = Needs to be fed.

### **10. Dressing**

0 = Normal.

1 = Somewhat slow, but no help needed.

2 = Occasional assistance with buttoning, getting arms in sleeves.

3 = Considerable help required, but can do some things alone.

4 = Helpless.

### **11. Hygiene**

0 = Normal.

1 = Somewhat slow, but no help needed.

2 = Needs help to shower or bathe; or very slow in hygienic care.

3 = Requires assistance for washing, brushing teeth, combing hair, going to bathroom.

4 = Foley catheter or other mechanical aids.

### **12. Turning in bed and adjusting bed clothes**

0 = Normal.

1 = Somewhat slow and clumsy, but no help needed.

2 = Can turn alone or adjust sheets, but with great difficulty.

3 = Can initiate, but not turn or adjust sheets alone.

4 = Helpless.

### **13. Falling (unrelated to freezing)**

0 = None.

1 = Rare falling.

2 = Occasionally falls, less than once per day.

3 = Falls an average of once daily.

4 = Falls more than once daily.

### **14. Freezing when walking**

0 = None.

1 = Rare freezing when walking; may have start hesitation.

2 = Occasional freezing when walking.

3 = Frequent freezing. Occasionally falls from freezing.

4 = Frequent falls from freezing.

### **15. Walking**

0 = Normal.

1 = Mild difficulty. May not swing arms or may tend to drag leg.

2 = Moderate difficulty, but requires little or no assistance.

3 = Severe disturbance of walking, requiring assistance.

4 = Cannot walk at all, even with assistance.

### **16. Tremor**

(Symptomatic complaint of tremor in any part of body.)

0 = Absent.

1 = Slight and infrequently present.

2 = Moderate; bothersome to patient.

3 = Severe; interferes with many activities.

4 = Marked; interferes with most activities.

**17. Sensory complaints related to parkinsonism**

0 = None.

1 = Occasionally has numbness, tingling, or mild aching.

2 = Frequently has numbness, tingling, or aching; not distressing.

3 = Frequent painful sensations.

4 = Excruciating pain.

**III. MOTOR EXAMINATION**

**18. Speech**

0 = Normal.

1 = Slight loss of expression, diction and/or volume.

2 = Monotone, slurred but understandable; moderately impaired.

3 = Marked impairment, difficult to understand.

4 = Unintelligible.

**19. Facial Expression**

0 = Normal.

1 = Minimal hypomimia, could be normal "Poker Face".

2 = Slight but definitely abnormal diminution of facial expression

3 = Moderate hypomimia; lips parted some of the time.

4 = Masked or fixed facies with severe or complete loss of facial expression; lips parted 1/4 inch or more.

**20. Tremor at rest(head, upper and lower extremities)**

0 = Absent.

1 = Slight and infrequently present.

2 = Mild in amplitude and persistent. Or moderate in amplitude, but only intermittently present.

3 = Moderate in amplitude and present most of the time.

4 = Marked in amplitude and present most of the time.

**21. Action or Postural Tremor of hands**

0 = Absent.

1 = Slight; present with action.

2 = Moderate in amplitude, present with action.

3 = Moderate in amplitude with posture holding as well as action.

4 = Marked in amplitude; interferes with feeding.

**22. Rigidity**(Judged on passive movement of major joints with patient relaxed in sitting position. Cogwheeling to be ignored)

0 = Absent.

1 = Slight or detectable only when activated by mirror or other movements.

2 = Mild to moderate.

3 = Marked, but full range of motion easily achieved.

4 = Severe, range of motion achieved with difficulty.

**23. Finger Taps**(Patient taps thumb with index finger in rapid succession.)

0 = Normal.

1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude.

2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement.

3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement.

4 = Can barely perform the task.

**24. Hand Movements**(Patient opens and closes hands in rapid succession.)

0 = Normal.

1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude.

2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement.

3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement.

4 = Can barely perform the task.

**25. Rapid Alternating Movements of Hands**(Pronation-supination movements of hands, vertically and horizontally, with as large an amplitude as possible, both hands simultaneously.)

0 = Normal.

1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude.

2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement.

3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement.

4 = Can barely perform the task.

**26. Leg Agility**

(Patient taps heel on the ground in rapid succession picking up entire leg. Amplitude should be at least

3 inches.)

0 = Normal.

1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude.

2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement.

3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement.

4 = Can barely perform the task.

**27. Arising from Chair**(Patient attempts to rise from a straightbacked chair, with arms folded across chest.)

0 = Normal.

1 = Slow; or may need more than one attempt.

2 = Pushes self up from arms of seat.

3 = Tends to fall back and may have to try more than one time, but can get up without help.

4 = Unable to arise without help.

**28. Posture**

0 = Normal erect.

1 = Not quite erect, slightly stooped posture; could be normal for older person.

2 = Moderately stooped posture, definitely abnormal; can be slightly leaning to one side.

3 = Severely stooped posture with kyphosis; can be moderately leaning to one side.

4 = Marked flexion with extreme abnormality of posture.

**29. Gait**

0 = Normal.

1 = Walks slowly, may shuffle with short steps, but no festination (hastening steps) or propulsion.

2 = Walks with difficulty, but requires little or no assistance; may have some festination, short steps, or propulsion.

3 = Severe disturbance of gait, requiring assistance.

4 = Cannot walk at all, even with assistance.



**30. Postural Stability**(Response to sudden, strong posterior displacement produced by pull on shoulders while patient erect with eyes open and feet slightly apart. Patient is prepared.)

0 = Normal.

1 = Retropulsion, but recovers unaided.

2 = Absence of postural response; would fall if not caught by examiner.

3 = Very unstable, tends to lose balance spontaneously.

4 = Unable to stand without assistance.

**31. Body Bradykinesia and Hypokinesia**(Combining slowness, hesitancy, decreased armswing, small amplitude, and poverty of movement in general.)

0 = None.

1 = Minimal slowness, giving movement a deliberate character; could be normal for some persons. Possibly reduced amplitude.

2 = Mild degree of slowness and poverty of movement which is definitely abnormal. Alternatively, some reduced amplitude.

3 = Moderate slowness, poverty or small amplitude of movement.

4 = Marked slowness, poverty or small amplitude of movement.

#### ***IV. COMPLICATIONS OF THERAPY (In the past week)***

##### **A. DYSKINESIAS**

(Historical information.)

0 = None

1 = 1-25% of day.

2 = 26-50% of day.

3 = 51-75% of day.

4 = 76-100% of day.

**32. Duration: What proportion of the waking day are dyskinesias present?**

(Historical information.)

0 = None

1 = 1-25% of day.

2 = 26-50% of day.

3 = 51-75% of day.

4 = 76-100% of day.

**33. Disability: How disabling are the dyskinesias?**

(Historical information; may be modified by office examination.)

0 = Not disabling.

1 = Mildly disabling.

2 = Moderately disabling.

3 = Severely disabling.

4 = Completely disabled.

**34. Painful Dyskinesias: How painful are the dyskinesias?**

0 = No painful dyskinesias.

1 = Slight.

2 = Moderate.

3 = Severe.

4 = Marked.

**35. Presence of Early Morning Dystonia**

(Historical information.)

0 = No

1 = Yes

## **B. CLINICAL FLUCTUATIONS**

0 = No

1 = Yes

**36. Are "off" periods predictable?**

0 = No

1 = Yes

**37. Are "off" periods unpredictable?**

0 = No

1 = Yes

**38. Do "off" periods come on suddenly, within a few seconds?**

0 = No

1 = Yes

**39. What proportion of the waking day is the patient "off" on average?**

0 = None

1 = 1-25% of day.

2 = 26-50% of day.

3 = 51-75% of day.

4 = 76-100% of day.

## **C. OTHER COMPLICATIONS**

0 = No

1 = Yes

**40. Does the patient have anorexia, nausea, or vomiting?**

0 = No

1 = Yes

**41. Any sleep disturbances, such as insomnia or hypersomnolence?**

0 = No

1 = Yes

**42. Does the patient have symptomatic orthostasis?**

( Record the patient's blood pressure, height and weight on the scoring form)

0 = No

1 = Yes

## **V. MODIFIED HOEHN AND YAHR STAGING**

STAGE 0 = No signs of disease.

STAGE 1 = Unilateral disease.

STAGE 1.5 = Unilateral plus axial involvement.

STAGE 2 = Bilateral disease, without impairment of balance.

STAGE 2.5 = Mild bilateral disease, with recovery on pull test.

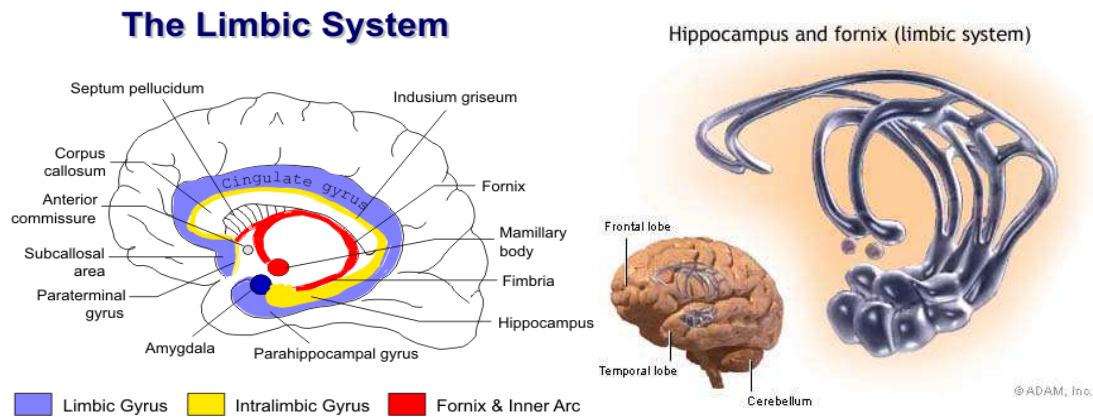
STAGE 3 = Mild to moderate bilateral disease; some postural instability; physically independent.

STAGE 4 = Severe disability; still able to walk or stand unassisted.

STAGE 5 = Wheelchair bound or bedridden unless aided.

## IL SISTEMA LIMBICO E SUO COINVOLGIMENTO NEL CONTROLLO MOTORIO

Il Sistema Limbico è un sistema ampiamente connesso con neocorteccia frontale, ma sostanzialmente “chiuso”: è attivato e controllato da fattori cognitivi e sensoriali, ma persiste a lungo nella sua attività dopo la cessazione dello stimolo scatenante. Interviene nell’elaborazione dei comportamenti correlati con la sopravvivenza della specie ed elabora le emozioni e le manifestazioni vegetative che ad esse si accompagnano. E’ coinvolto inoltre nei processi di memorizzazione.



**Figura 1**

### Il sistema limbico comprende tre settori:

- 1) complesso olfattivo propriamente detto
- 2) complesso settale
- 3) complesso amigdaloido

Il primo è costituito dalle vie olfattive, dalla circonvoluzione del cingolo, dal bulbo olfattivo, dall’uncus dell’ippocampo e dal nucleo corticomediale della amigdala.

Il secondo dalla circonvoluzione del cingolo, dalla formazione dell’ippocampo, dai nuclei settali.

Il terzo dalla corteccia orbito-frontale posteriore, dai nuclei settali, dalla circonvoluzione del cingolo, dalla circonvoluzione dell’ ippocampo.

Mac Lean funzionalmente ha distinto il circuito dell’amigdala (1 e 3), e il complesso settale (2).

Il circuito dell’amigdala sarebbe deputato essenzialmente alle reazioni di autoprotezione alimentare, di lotta e di difesa dell’individuo in relazione a stimoli nocicettivi o di minaccia. La sua stimolazione provoca effetti vegetativi e comportamentali, fenomeni endocrini (liberazione di ACTH e di ormoni corticosteroidici) e automatismi istintivi orali.

IL circuito settale è invece deputato alla preservazione della specie cioè a tutti quei comportamenti sociali ed emozionali che la sottendono.

Dal punto di vista funzionale le aree limbiche sono importanti per la regolazione del comportamento emozionale. Il sistema limbico è un centro che integra le attività razionali ed emozionali che regolano il comportamento e l’omeostasi.

## DOPAMINA COME NEUROTRASMETTITORE LIMBICO

La presenza di piccole quantità di dopamina in diverse strutture limbiche è stata documentata da tempo, anche se si ipotizzava che si trattasse di un precursore nelle vie biosintetiche delle catecolamine.

Evidenze più recenti, invece, hanno dimostrato che i nuclei limbici sono forniti di una innervazione dopaminergica che proviene dalla zona tegmentale ventrale e in quantità più piccole dalla sostanza nera del mesencefalo. La dopamina quindi agisce come neurotrasmettitore nel sistema limbico e, seppur presente in basse concentrazioni, piccole ma specifiche proiezioni dopaminergiche: mesolimbiche, mesolimbico-corticali, mesocorticali, forniscono i centri limbici.

I corpi cellulari dei neuroni dopaminergici mesolimbici sono localizzati nel mesencefalo. Il sistema mesolimbico origina primariamente dalla zona tegmentale ventrale. Le fibre di questa area raggiungono principalmente: nucleo accumbens, tubercolo olfattorio, stria terminale, porzione dorsale del nucleo interstiziale e l'area delle isole di Calleja attraverso il fascicolo mediale del proencefalo.

L'innervazione mesolimbico-corticale dopaminergica origina in larga misura dall'area tegmentale ventrale e, in una percentuale più piccola dalla sostanza nera.

Le fibre dopaminergiche provenienti dai campi della sostanza nera e della zona segmentale ventrale seguono il fascicolo mediale del proencefalo e terminano nella regione settale, amigdala, corteccia prefrontale e ippocampo.

Qualche fibra dopaminergica raggiunge i nuclei olfattori anteriori e il bulbo olfattorio.

Nell'ippocampo invece, le fibre dopaminergiche terminano nella regione dell'ilo e del subiculum (*Gasbarri 1996*).

Un piccolo gruppo di neuroni mesocorticali innerva la corteccia prefrontale, coinvolta nella organizzazione motivazionale, nella progettazione, nella organizzazione temporale del comportamento, nell'attenzione e nel comportamento sociale.

Le azioni biologiche della dopamina sono mediate attraverso l'interazione con specifici siti recettoriali. Queste azioni sono molteplici e includono comportamenti e funzioni che vanno dal movimento all'emozione, dai fenomeni di *up e down regulation neuronale*, alla plasticità neuronale durante l'embriogenesi e nella vita adulta, alle modulazioni neuroendocrine.

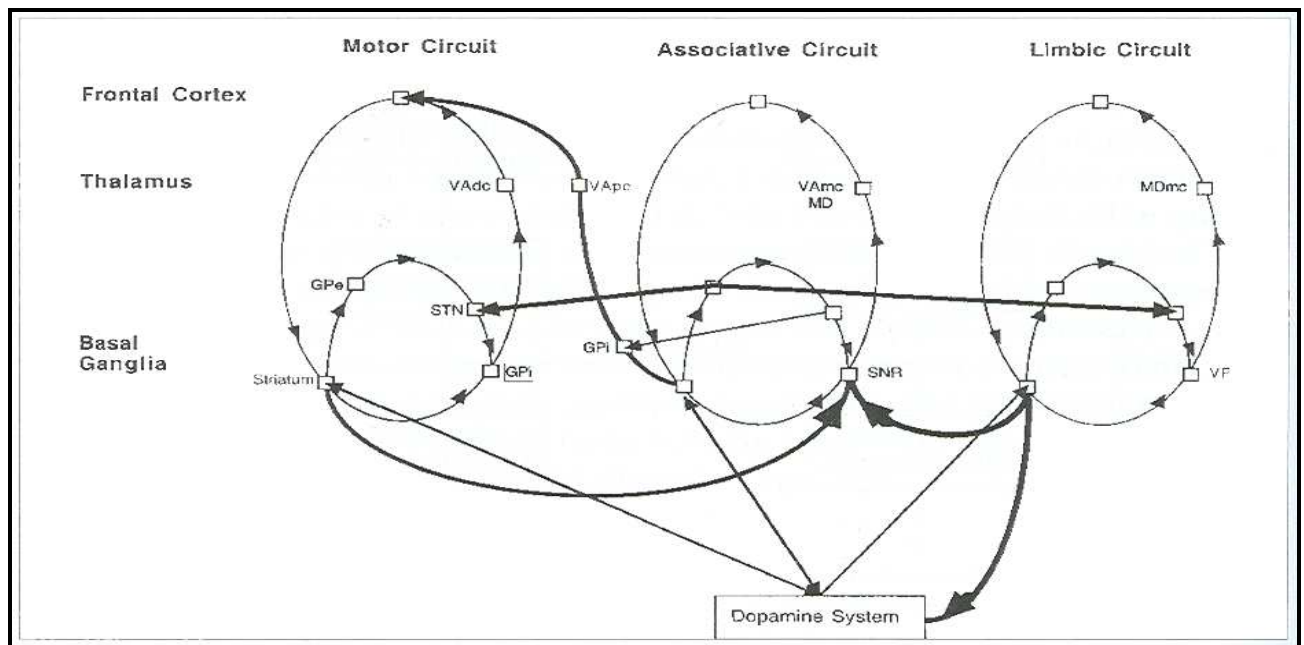
Tra i recettori dopaminergici particolarmente interessante il recettore D3, in quanto la sua distribuzione anatomica sembra avere un compito specifico e preferenziale all'interno del circuito mesolimbico (*Sokoloff P., 1990*). Nell'uomo la maggiore espressione del recettore D3 è nello striato limbico, cioè il nucleo accumbens e il putamen ventrale.

Il recettore D3 ha una elevata espressione anche in altre strutture striatali che modulano funzioni cognitive, motivazionali e affettive. Esiste anche coespressività nelle aree motorie e non motorie del circuito striato-pallido-talamico, comprovate da studi immunoistochimici. Si pensa che il recettore D3 agisca come un modulatore dopaminergico sulle funzioni mediate dal circuito

mesolimbico; a seconda del tono dopaminergico interneuronale il recettore D3 si comporterebbe sia come agonista che come antagonista sull'output neuronale.

Il sistema limbico dopaminergico sarebbe coinvolto nella regolazione del movimento volontario e giocherebbe un ruolo nel rinforzo della memoria, motivazione, attivazione non specifica e comportamento diretto ad un fine. Le funzioni motivazionali della dopamina sarebbero localizzate nel nucleo accumbens, nel tubercolo olfattorio e nella porzione ventromediale del caudato-putamen (il cosiddetto striato limbico).

Tra questi circuiti, secondo Joel (2003), ci sarebbe un elevato grado di interconnessione e non una segregazione rigida, si parla infatti di "ipotesi unificatrice".



**Figura 2.** Il modello unificatore. VAdc, nucleo talamico ventrale anteriore, suddivisione densocellulare; VApC nucleo talamico ventrale anteriore, suddivisione parvicellulare; VAmC nucleo talamico ventrale anteriore, suddivisione magnocellulare; MD, nucleo talamico mediodorsale; MDmc, nucleo talamico mediodorsale, suddivisione magnocellulare; VP, pallido ventrale; GPe, globus pallidus esterno; GPi, globus pallidus interno; STN, nucleo subtalamico; SNR sostanza nera parte reticolata. (Mod. da Joel)

Patologie come la malattia di Huntington e la malattia di Parkinson in cui i disturbi motori sono associati a disturbi di tipo emozionale e cognitivo, danno forza a questo modello. Questo suggerisce come differenti manifestazioni cliniche possono essere dovute alla localizzazione dell'evento patologico in un'unica stazione del circuito: quindi una unica lesione potrebbe determinare più di una disfunzione motoria e comportamentale.

## **BIBLIOGRAFIA**

- Gasbarri A, Sulli A, Innocenzi R, Pacitti C, Brioni JD. Spatial memory impairment induced by lesion of the mesohippocampal dopaminergic system in the rat. *Neuroscience*. 1996 Oct;74(4):1037-44.
- Sokoloff P, Giros B, Martres MP, Bouthenet ML, Schwartz JC. Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. *Nature*. 1990 Sep 13;347(6289):146-51

## **STIMOLAZIONE Uditiva RITMICA E MUSICA NELLA CURA DEL MORBO DI PARKINSON E IN ALTRE MALATTIE NEUROLOGICHE DISABILITANTI.**

### **APPLICAZIONI IN CAMPO TERAPEUTICO E TEORIE DI RIFERIMENTO**

Nel cercare di chiarire la complessa patologia della malattia di Parkinson, i ricercatori si sono accorti dell'affascinante fenomeno dell'effetto della stimolazione sensoriale sui difetti neurologici. Una delle caratteristiche più importanti della Morbo di Parkinson è che nonostante i gravi disturbi motori, i pazienti sono talvolta ancora capaci di compiere movimenti complessi quasi normalmente in determinate condizioni (*Glickstein, 1991*). Per esempio alcuni pazienti si bloccano inspiegabilmente attraversando un uscio, ma non hanno assolutamente problemi a salire una rampa di scale (*Giladi, 2001*). Sembra cioè che il problema che sta alla base abbia a che fare con il controllo del movimento piuttosto che con la reale funzione motoria.

Il contesto di questo tipo di studi nasce dalla dimostrazione che i nuclei della base sono coinvolti nella esecuzione dei movimenti ripetitivi e automatici. (*Cunnington, 1995*) Morris e coll (*Morris et al. 1996*) hanno ipotizzato che i nuclei della base sono responsabili di due elementi separati del controllo motorio: in primo luogo forniscono stimoli fasici all'area motoria supplementare responsabile della attivazione e disattivazione di ogni sottomovimento all'interno della sequenza motoria. In secondo luogo, essi sono coinvolti nella trasmissione di informazioni di schema motorio, cioè sono responsabili della esecuzione accurata di ogni elemento di sottomovimento.

Con questa teoria è possibile spiegare due principali deficit dell'andatura (*Giladi, Balash, 2001*). In primo luogo l'esecuzione del movimento non è regolare perché non vengono forniti adeguati stimoli ritmici interni (*Phillips, 1994*).

In seconda istanza, a causa dello schema motorio deficitario, si riscontrano anomalie negli effettivi elementi del movimento. Per questo per esempio, l'andatura sarebbe caratterizzata da passi brevi e strascicati, e da diminuita o assente oscillazione delle braccia (*Morris, 1996*).

La stimolazione uditiva, sottoforma di Stimolazione Uditiva Ritmica (SUR), ha trovato sempre maggior favore nel corso degli ultimi 10 anni e sembra essere molto promettente sul piano terapeutico. In numerosi studi si è osservato che pazienti parkinsoniani sono stati capaci di adeguare il proprio ritmo ad

una pulsazione ritmica del 10% più veloce dei loro valori di riferimento, migliorando significativamente velocità, ritmo e lunghezza del passo (Cunnington, 1995; McIntosh, 1997; McIntosh 1994). I miglioramenti ottenuti rimanevano evidenti nell'immediato breve termine anche in assenza di stimolazione e quei pazienti che si esercitavano quotidianamente con SUR mostravano miglioramenti più significativi e duraturi nel camminare rispetto a quei pazienti che eseguivano lo stesso programma di esercizi senza SUR. Questa scoperta è confermata da un recente studio da cui risulta evidente che anche pazienti che ascoltavano la musica abbinata alla SUR ogni giorno per un mese senza alcun esercizio per l'andatura, mostravano miglioramenti nella velocità e nella lunghezza del passo (Ito, 2000). Thaut e coll. ipotizzano che la SUR fornisca un ritmo esterno capace di compensare l'assenza di ritmo interno dei nuclei ottocostriati, sulla base dei risultati ottenuti, avendo dimostrato l'esistenza di un fondamentale deficit del ritmo e di un notevole "gap" temporale tra i passi. (Freeman 1993; Morris 1994; Thaut et al. 2001).

D'altro canto Morris e coll. (1994) hanno rilevato che quando la cadenza del passo era fissata, usando per esempio il metronomo per la stimolazione uditiva, la lunghezza del passo e la velocità rimanevano significativamente sotto la norma. Quando invece la lunghezza del passo era "fissata" con stimoli visivi, la cadenza e la velocità erano normali. Per questo sono giunti alla conclusione che la patologia che sottende all'andatura nella Morbo di Parkinson possa essere la regolazione della lunghezza del passo e non il controllo del ritmo, ipotizzando quindi più che la mancanza di un ritmo interno, la presenza di uno schema motorio incompleto. In uno studio successivo, tuttavia, si è visto che, pur normalizzando le variabili spazio temporali e cinematiche dell'andatura, restava una patologia di fondo nella cinetica della stessa, facendo pensare a cause più complesse di quelle ipotizzate precedentemente (Morris 1999).

Alcuni studi pubblicati hanno valutato l'efficacia della fisioterapia o dell'esercizio sulla andatura combinato con stimoli sensoriali. Gauthier e colleghi (1987) hanno avviato uno studio che utilizzava stimoli sia visivi che uditivi per facilitare l'avvio e la velocità di movimento e Patti e coll. (Patti et al. 1996) lo stimolo ritmico e uditivo in aiuto del movimento continuato. Ambedue hanno confrontato il loro gruppo sperimentale con un gruppo di controllo che non riceveva nessun allenamento, e hanno scoperto che il gruppo sperimentale mostrava un miglioramento significativo dell'andatura immediatamente dopo il programma, cosa che non succedeva con il gruppo di controllo. Alcuni tra questi miglioramenti risultavano di notevole entità anche nei cinque sei mesi successivi all'allenamento, sempre nel gruppo che aveva lavorato con stimoli sensoriali integrati.

Anche l'uso terapeutico della musica è diventato un campo di ricerca per il quale vi è da tempo un crescente interesse.

Nel campo delle neuroscienze, per esempio, nel territorio ancora inesplorato delle abilità musicali, sono numerose le osservazioni a questo riguardo: le rappresentazioni cerebrali del linguaggio e di altre funzioni superiori variano in maniera evidente tra popolazioni di diversa cultura, mentre le aree preposte alla trasformazione di un aggregato di suoni in musica sono molto simili. Questa osservazione permette di considerare la musica come una "capacità innata del cervello con caratteristiche generali proprie della

specie umana” come sostiene il Prof. Giuliano Avanzini dell’Istituto Neurologico Besta di Milano. Tuttavia il linguaggio musicale stimola connessioni neuronali complesse, fornendo indicazioni importanti sulla plasticità cerebrale come per esempio le differenze anatomiche e funzionali tra i cervelli di musicisti e non musicisti, che possono essere influenzate dalla educazione musicale in età molto precoce a partire dai tre quattro mesi di vita, addirittura le prime memorie musicali si costituirebbero durante il periodo fetale. Questo ed altri filoni di ricerca prendono le distanze dalle varie forme di musicoterapia di cui tanto si parla e abusa e da fenomeni “miracolosi” come l’effetto Mozart (l’ascolto precoce della musica può rendere il bambino più intelligente). L’“effetto Mozart” nasce da un esperimento i cui risultati sono stati pubblicati nel 1993, ma mai dimostrati (*Steele, K, 1999*).

Molti gruppi di ricercatori, come quelli della Università di Sheffield, hanno rilevato uno stretto legame tra linguaggio e musica ipotizzando che quest’ultima, anch’essa intesa come “linguaggio” estremamente complesso e articolato, possa migliorare l’apprendimento del linguaggio parlato e nei bambini dislessici le abilità di lettura. Simili risultati è possibile che si otterrebbero sempre nei bambini, nel campo dell’autismo e del ritardo mentale.

Negli Stati Uniti gli studi sugli effetti della stimolazione musicale sono cominciati indagando tutte le possibili modificazioni a partire dai più elementari parametri fisiologici disponibili alla misurazione quali la frequenza cardiaca, il rilascio degli ormoni legati allo stress la respirazione, livello di attenzione, livello di affaticamento, riflessi muscolari, conduttività cutanea, ecc., variabili tutte elicitate e modificate durante l’utilizzo della musica (*Steinberg, 1992*). Via via gli ambiti della ricerca sono diventati sempre più articolati e sempre più numerosi sono i gruppi impegnati a studiare, sperimentare e cercare di chiarire i complessi meccanismi neuronali che stanno alla base delle risposte alla musica.

L’impiego di musiche e ritmi è riconosciuto anche nelle strategie riabilitative dei pazienti colpiti da ictus o con danni cerebrali e nella demenza di Alzheimer dove si documenta un miglioramento delle funzioni cognitive e della qualità della vita in pazienti con demenza di Alzheimer (*Aldridge, 1994*) E’ facile osservare, infatti, che questi pazienti, a dispetto dei loro deficit mnemonici e linguistici, continuano a cantare canzoni conosciute o ballare vecchie melodie. In questa patologia la mediazione terapeutica della musica come linguaggio non verbale sembra permettere al paziente di accedere più facilmente ad aspetti della conoscenza e della memoria che controllano certi comportamenti. Per esempio, studi condotti su alcuni pazienti (ex musicisti) mostrano che la abilità di eseguire una composizione musicale è preservata anche se i pazienti non riuscivano a ricordare il compositore il titolo dell’opera. Queste prove sosterranno la ipotesi della dissociazione tra memoria dichiarativa e procedurale osservata negli amnesici (*Cohen e Squire 1980*).

Altre osservazioni suggeriscono che il fenomeno sensoriale o la stimolazione sensoriale ad opera della musica, elicitando risposte percettive ed emotive e che queste componenti sono anche strettamente connesse all’azione. Infatti quando la musica interagisce con la mente intensamente - nel caso dei musicisti che la creano, oppure negli ascoltatori non esperti che tamburellano o danzano un ritmo - si crea un binomio



unico tra percezione e movimento (*Janata, 2003*). Anche per questi motivi negli ultimi dieci anni oggetto di ricerca sono diventati i meccanismi fisiologici che stanno alla base tra musica e movimento.

Nella Malattia di Parkinson miglioramenti significativi sono stati ottenuti mediante l'uso di musica ritmica e esecuzione di esercizi prestabiliti, quali precisione dei movimenti delle braccia e delle dita, prolungate posture erette e durante esercizi deambulatori. Si sono ottenuti miglioramenti di controllo motorio, lunghezza e andatura del passo, nonché recupero del movimento pendolare degli arti superiori e miglioramento del disordine dell'equilibrio.

A questo riguardo numerosi sono i meccanismi ipotizzati e ancora non chiariti. Gerald, McIntosh, Susan Brown, Ruth Rice e Michael Thaut hanno evidenziato e ipotizzato che il suono ritmato possa aumentare la eccitabilità dei neuroni spinali motori attraverso la stimolazione reticolo-spinale, riducendo il tempo richiesto dal muscolo per rispondere ad un determinato comando, cioè un ruolo putativo di eccitabilità spinale motoria all'interno della facilitazione uditivo-motoria. Nel loro studio gli autori hanno ottenuto miglioramenti su velocità, cadenza e lunghezza del passo sia in pazienti in stato on che off, in particolare anche in un paziente che volontariamente aveva sospeso la terapia da 48 ore, aneddoto che dava maggiore evidenza alla efficacia del ritmo come "marca tempo" sonoro per la sincronizzazione del ritmo anche in assenza di integrità dei gangli della base e dimostrava una capacità dei pazienti di elaborazione del ritmo stesso per migliorare il passo. A completamento di questa ipotesi molti ricercatori hanno suggerito che gli stimoli esterni, come il ritmo, possono costituire un input necessario per passare da un movimento singolo ad una sequenza di movimenti "bypassando" il deficit delle proiezioni interne pallidocorticali che, se integre, servono da stimolo interno alla area motrice supplementare (AMS) per segnalare la fine di un movimento e la partenza del successivo. Il bypass avverrebbe forse attraverso la corteccia laterale promotrice (CPM) che riceve le informazioni sensoriali in un contesto di movimenti guidati dall'esterno (*Morris, 1994; Cunnington, 1995*). Studi che hanno valutato il flusso di sangue cerebrale nella CPM e AMS, infatti hanno rilevato una attività elevata nelle suddette regioni quando i pazienti con MdP effettuavano compiti motori utilizzando stimoli sensoriali e hanno dimostrato inoltre che gli effetti del training duravano per circa un mese.

Un altro meccanismo, oltre a quelli "ritmici", chiamato in causa nel miglioramento del movimento è la capacità della musica di far scaturire emozioni. Claudio Pacchetti e coll. (*Pacchetti et al., 2000*) hanno ipotizzato in uno studio comparativo tra musicoterapia e terapia fisica, che i miglioramenti ottenuti e ottenibili nella bradicinesia con l'utilizzo della musica sia dovuto alla attivazione della rete neurale che controlla le emozioni, in particolare alle proiezioni mesolimbico-dopaminergiche allo striato ventrale: il circuito dedicato a regolare le motivazioni dell'intero comportamento (*Wise, 1989*). Secondo questa ipotesi il miglioramento delle performances motorie si baserebbe sulla attivazione dei gangli della base da parte di reazioni emozionali. Tutto ciò è sostenuto dalla conoscenza dell'interfaccia funzionale tra sistema limbico e sistema motore (di cui già si è parlato nei capitoli precedenti) e dall'integrazione anatomo-funzionale e sensoriale motoria dei gangli della base e della regione corticale frontale.

Questa forte connessione tra sistema uditivo e sistema limbico rende possibile l'analisi quasi immediata del suono da parte di quelle aree del cervello associate con la memoria a lungo termine e con le emozioni (Tomaino, 1993). Poichè l'elaborazione avviene e/o è mediata a livello subcorticale, questo spiega perché una certa elaborazione delle informazioni sia possibile anche in presenza di forti danni corticali. Ciò è provato clinicamente dalle forti risposte emozionali ad una musica familiare che si osservano in pazienti con deficit della memoria come traumi cranici e demenza multi-infartuale. Le canzoni note possono diventare, in questi casi, uno strumento per stabilire un collegamento con parti della personalità apparentemente perdute in quanto forniscono il necessario legame al 'sè.

Fra le diverse variabili della musica, influiscono maggiormente sulla funzionalità cerebrale il ritmo e la melodia, intendendo per melodia il potere che ha una musica familiare di scatenare risposte emozionali, e il recupero della memoria a lungo termine.

E' noto che il sistema reticolare ha a che fare con la regolazione dei ritmi corticali elettrici e che ci sono numerose connessioni tra la formazione reticolare e le vie uditive. Può darsi che la componente ritmica dello stimolo uditivo abbia un impatto sull'intera corteccia cerebrale e su ampie aree subcorticali, attraverso le tante connessioni della formazione reticolare con tutte queste regioni.

La capacità che la memoria ha di ricordare non si limita ai particolari di una canzone, come la melodia o i testi, ma include anche le ricche associazioni che mantengono vive le melodie per tutta la vita (Tomaino, 2002).

Il romanziere e neurologo Oliver Sachs (Sachs 2005), professore di neurologia presso l'Albert Einstein College of Medicine di New York, fra il 1969 e il '72 ebbe in cura più di duecento pazienti sopravvissuti alla grave epidemia di encefalite letargica fra il 1917 e il '27, all'indomani della prima guerra mondiale e ricoverati presso il Mount Carmel Hospital di New York. Nel suo libro *Risvegli*, edito da Adelphi, Sachs racconta la storia di venti tra questi pazienti. Egli sperimentò gli effetti sbalorditivi, sebbene non solo benefici, della L-Dopa, ma anche di quelli straordinari della musica su questi pazienti assistendo ad un esplosivo "risveglio" e ritorno alla vita". Lo stesso Von Economo li aveva descritti come dei "vulcani spenti che da lungo tempo venivano considerati, e consideravano se stessi, pressochè morti". Le descrizioni di questi pazienti e degli effetti della musica sono ricche e dettagliate non solo dal punto di vista letterario e umano, ma anche scientifico come si evince dalle descrizioni clinica e anche dai riferimenti elettroencefalografici. Ulteriori considerazioni di Saks sul ruolo della musica per un recupero psico-fisico dei pazienti affetti da morbo di Parkinson sono riportati in un altro romanzo "*Musicomania*", pubblicato da Adelphi nel 2008, e nell'articolo: "The power of music". Brain, 129,2528,2532 2006.

## BIBLIOGRAFIA

- Aldridge D. Alzheimer's disease: rhythm, timing and music therapy, *Biomed Pharmacother*, 1994;48:275-281.
- Cohen NJE, Squire L.R. preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowin what. *Science*, 1980;210:207-210.
- Cunnington R, Iansek R, Bradshaw J, Phillips J. Movement-related potentials in Parkinson's disease: presence and predictability of temporal and spatial cues. *Brain* 1995; 118:935-950.
- Freeman J, Cody F, Schady W. The influence of external timing cues upon the rhythm of voluntary movements in Parkinson's disease. *J. Neurol Neosurg Psychiatry* 1993;56:1018-1084.
- Giladi N, McDermont M, Fahn S, Przedborski S, Jankovic J, Stern M, Tanner C; The Parkinson Study Group. Freezing of gait in Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 56:1712-1721.
- Glickstein M, Stein J. Paradoxical movement in Parkinson's disease. *TINS* 1991; 14:480-482.
- Ito N, Hayshi A, Lin W, Ohkoshi N, Watanabe M, Shoji S. Music therapy in Parkinson's disease: improvement of parkinsonian gait and depression with rhythmic auditory stimulation. In: Nakada T, editor.
- Janata P., Scott T., Grafton Aswinging in the brain: schared neural substrates for behaviours related to sequencing and music. *Nature Neuroscience*, 2003; vol.6num.7.
- Mc Intosh GC, Brown SH, Rice RR, Thaut MH. Thytmic auditory-motor facilitation of gait patterns in patientss with Parkinson's disease. *J. Neurol Neurosung Psychiatry* 1997;62:22-26.
- Morris M, McGinley J, Huxham F, Collier J, Iansek R. Constraints on the kinetic, kinematic and spatiotemporal parameters of gait in Parkinson's disease. *Hum Mov Sci* 1999; 18:461-483.
- Morris ME, Iansek R, Matyas TA, Summers JJ. The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson's disease. *Brain* 1994;117:1169-1181.
- Pacchetti C.,Mancini F.,Aglieri R., Fundarò C., Martignoni E., Nappi G. Active Music therapy in Parkinson's disease: an interactive method for motor and emoziona rehabilitation. *Psycosomatic Medicine*, 2000;62:386-393.
- Patti F, Reggio A, Nicoletti F, Sellaroli T, Definite G, Nicoletti F. Effects of rehabilitation therapy on parkinsonian's disability and functional independence. *J Neurol Rheabil* 1996;10:223-231.
- Phillips J, Martin K, Bradshaw J, Iansek R. Could bradykinesia in Parkinson's disease simply be compensation? *J Neurol* 1994; 241:439-447.
- Sacks O. *Risvegli, Adelphi, Milano IV ed 2005*
- Steele, K., Bass, K. e Crook, M. The Mystery of the Mozart Effect: Failure to replicate, *Psychological Science*, Vol. 10 N.4, luglio 1999.
- Steinberg M.M., Guenther W., Stiltz I., Rondot P. EEG-mapping during music stimulation. *Psycomusicology*, 1992;11:159-170.
- Thaut M.H., McIntosh G.C., Rice R.R., Miller R.A., Rathbun J., Brault J.A. Aditory rythmicity enchances movement and speeh otor control in patients with parkinson's disease. *Funct Neurol*, 2001; 16:163-172.
- Tomaino C.M. Music and the limbic system. In Bejjani(Ed.), *Current research in arts medicine*. Cappella Books. Chicago, 1993.
- Tomaino C.M. The role of music in the rehabilitation of person with neurological disease, 2002 (<http://musictherapyworld.net>).
- Wise C.Y. Neuroleptics and operant behaviour: the anhedonia hypothesis. *Behav Brain Res*, 1982;5:39-87.

## Atassie e altri disordini dell'equilibrio

L'atassia (dal greco, composto di  $\alpha$ - privativo e τάξις, disposizione, ordine) è un comune e importante reperto neurologico, associato a perdita della coordinazione motorie, che rende difficoltoso eseguire i movimenti volontari.

### Introduzione

I disturbi dell'equilibrio sono molto comuni, in particolare con l'avanzare dell'età, tanto da rappresentare la prima motivazione di una visita medica sopra i 65 anni (Cesarani et al., 2007). Già Cawthorne, negli anni '40 autore assieme a Cooksey del primo programma di riabilitazione dei disordini dell'equilibrio, sottolineava come i disturbi vestibolari e dell'equilibrio più in generale possono limitare le attività quotidiane e lavorative (Cawthorne, 1944).

L'equilibrio posturale dipende dall'integrazione di *input* sensoriali multimodali provenienti soprattutto dal sistema visivo, vestibolare e propriocettivo (Mergner et al., 2003) da parte di strutture sopraspinali come tronco encefalico, cervelletto, gangli basali e corteccia cerebrale. Sono inoltre fondamentali il sistema riflesso spinale e il sistema motorio che controlla l'uscita muscolare (Taube et al., 2008).

Data la complessità quindi della funzione "equilibrio" e della possibile molteplice eziologia di un suo disturbo, saranno diversi i contesti clinici in cui il disordine potrà presentarsi, spaziando dalla medicina di base a quella specialistica, ma comuni saranno le esigenze di un trattamento specifico nell'ambito di un approccio multidisciplinare.

Un disturbo dell'equilibrio può derivare da una alterazione della funzionalità del recettore labirintico, come pure da una patologia organica o funzionale a carico del sistema nervoso centrale, da disordini di tipo muscolo-scheletrico, cardiovascolare, metabolico o emodinamico (Balzanelli, 2008)

Tabella 1: Possibili cause di disordini dell'equilibrio

Categoria	esempi
Cerebrovascolare	Infarto cerebellare posteriore; sindrome di Wallenberg; piccola insufficienza vertebro-basilare
Neurologica non vascolare	Malattie demielinizzanti (es. sclerosi multipla), epilessia; Neuropatie sensitive a grandi fibre, mielopatie posteriori
Neoplastica	Tumori primari e metastatici del SNC, sindrome paraneoplastica
Sistemica	Ipotensione posturale, insufficienza cardiaca congestizia, aritmie, vasculiti sistemiche

Ematologica	Anemia, policitemia
Ereditaria	Atrofia spinocerebellare
Altre	Ansia, manifestazioni somatiche di malattie psichiatriche
Traumatica	Sindrome postconcussiva, ematoma subdurale
Iatrogena	Farmaci, sostanze d'abuso, alcol
Infettiva	Meningiti, encefaliti
Endocrina	Diabete mellito, malattie tiroidee

(tratto da: *Jacobson G.P., Shepard N. T., Balance function assessment and management*)

Una delle difficoltà maggiori nell'inquadramento diagnostico e di conseguenza nel corretto trattamento di tali disturbi è costituita proprio dal fatto che il sintomo “vertigine” spesso associato a turbe dell’equilibrio risulta comune a numerosi affezioni di apparati diversi. Solo un'accurata indagine anamnestica del paziente, l'osservazione dell'evoluzione sintomatologica e semeiologica, associata ad opportune indagini specialistiche, consentono di identificare e conseguentemente di impostare un adeguato trattamento farmacologico e/o recupero funzionale delle varie forme di disturbo dell'equilibrio.

Recentemente, infine, le maggiori conoscenze sulla capacità del sistema dell'equilibrio di modificarsi in risposta ad una disfunzione hanno consentito di sviluppare tecniche di recupero funzionale e attività adattata (domiciliare o assistita) che consentono di accelerare i tempi di guarigione. Esse costituiscono infatti oggi il cardine terapeutico di numerosi disturbi dell'equilibrio in ambito otorinolaringoiatrico, neurologico, fisiatrico e psicologico: lo sviluppo di complessi meccanismi di apprendimento, adattamento, abitudine, sostituzione sensoriale e coordinazione motoria, consentono il raggiungimento del cosiddetto “compenso spontaneo”, con miglioramento della sintomatologia soggettiva del paziente, nella gran parte dei casi (*Balzanelli, 2008*).

I disturbi dell'equilibrio si possono presentare con una sintomatologia molto varia. Nella lingua inglese esiste il termine *dizziness* che comprende la lipotimia o presincope, il disequilibrio e la vertigine (*Wikipedia, 2009*). Con questo termine ci si riferisce ad un abnorme senso di relazione del proprio corpo con lo spazio. Drachman & Hart nel 1972 hanno definito quattro tipi di vertigine: vertigine, presincope, disequilibrio e altre. Tutti i tipi di vertigine possono avere un'eziologia neurologica (*Drachman D.A.1972*). La vertigine vera è un'illusione di movimento che può riguardare il proprio corpo (soggettiva) o l'ambiente circostante (oggettiva) spesso non è accompagnato da vertigine e può essere considerato tra le forme di atassia sensitiva. Il disequilibrio è una sensazione di instabilità degli arti inferiore che il paziente sente migliorare quando è seduto. La lipotimia o presincope (ovvero quella sensazione di

svenimento che precede la sincope vera e propria) può essere caratterizzata da senso di debolezza, di testa vuota, di capogiro senza una vera vertigine, sudorazione, macchie scure davanti agli occhi, tutti sintomi che riflettono la diminuzione del flusso ematico cerebrale a un livello non ancora sufficiente a provocare la perdita di coscienza (*Daroff e Carlson, 2005*)

In ambito neurologico molte sono le patologie che possono manifestarsi con disturbi dell'equilibrio:

- 1 Malattie cerebrovascolari
- 2 Sclerosi Multipla
- 3 Malattia di Parkinson
- 4 Sindromi neurologiche paraneoplastiche
- 5 Eemicrania
- 6 Atassie ereditarie
- 7 Disautonomie
- 8 Neuropatie periferiche
- 9 Sindrome post-concussiva
- 10 Disturbi dell'equilibrio da farmaci

### **Cenni di neurofisiologia del controllo posturale e dell'equilibrio**

L'equilibrio è una funzione complessa che consente l'interazione dinamica con l'ambiente circostante , in armonia con la forza di gravità.

Strettamente correlato, è il concetto di postura, ovvero la posizione assunta dalle varie parti del corpo le une rispetto alle altre e rispetto all'ambiente circostante.

Quindi l'equilibrio si può definire come quella condizione in cui le forze che agiscono sul nostro corpo sono bilanciate e quindi il corpo rimane nella posizione che si intende assumere equilibrio statico o è in grado di eseguire il movimento che intende compiere senza perdere l'equilibrio equilibrio dinamico (*Jones, 2003*). Questa complessa funzione è realizzata grazie all'integrazione, a livello principalmente dei nuclei vestibolari e del cervelletto, di informazioni sensoriali provenienti soprattutto dai recettori retinici, vestibolari e dai propriocettori ma anche dai pressocettori plantari, esterocettori cutanei, gravicettori viscerali (localizzati nei reni e nel sistema cardiocircolatorio) e dalla coclea. Le informazioni sensoriali vengono poi elaborate sia da un punto di vista emotivo-lobo limbico e ippocampo-che cognitivo-corteccia temporo-parietale, ma non solo (*Cesarani, 2007*).

### **Sistema vestibolare**

Il sistema vestibolare fornisce informazioni relative all'orientamento rispetto al vettore gravità e alla direzione del movimento corporeo attraverso la misurazione delle accelerazioni lineari e angolari del capo. Gli “strumenti” di misurazione sono situati nell'orecchio interno (labirinto membranoso o

vestibolare) e sono costituiti da cinque organi recettoriali: utricolo e sacco per le accelerazioni lineari e i tre canali semicircolari per quelle angolari.

I recettori vestibolari rilevano le accelerazioni tramite l'inerzia del loro contenuto.

Nel caso di utricolo e sacco, chiamati per questi organi otolitici, ognuno contiene un aggregato di cellule epiteliali ciliate o capillate (macula) le cui ciglia si trovano immerse in una sostanza gelatinosa (membrana otolitica) contenente cristalli di carbonato di calcio, gli otoconi. Quando il capo è sottoposto ad una accelerazione lineare, il labirinto membranoso si sposta con esso mentre la membrana con i suoi otoliti si muove con ritardo flettendo così i fascetti di ciglia delle cellule epiteliali; grazie alla trasduzione mecano-elettrica questo movimento si traduce nella de- o iperpolarizzazione delle cellule ciliate. Data la polarizzazione dei fascetti di ciglia, la risposta elettrica di queste cellule dipende dal loro orientamento rispetto alla direzione dell'accelerazione. La macula dell'utricolo è relativamente orizzontale quando il capo è in posizione normale, è quindi più adatta a rilevare movimenti di traslazione sul piano orizzontale, come durante il cammino, mentre la macula del sacco ha un orientamento pressochè verticale ed è perciò sensibile alle accelerazioni verticali, come quella di gravità.

Per quanto riguarda i canali semicircolari, questi rilevano le accelerazioni per via dell'inerzia dell'endolinfa in essi contenuta. Durante un movimento rotatorio del capo, l'endolinfa, a causa della sua inerzia, tende ruotare in direzione opposta a quella del capo. Lo spazio endolinfatico però non è libero ma interrotto da un diaframma gelatinoso (cupola) a livello dell'ampolla di ciascun canale semicircolare; urtando contro tale diaframma l'endolinfa trasmette il suo movimento alle ciglia delle cellule recettoriali contenute nella cresta ampollare. Poiché i fascetti di ciglia di ciascun canale semicircolare hanno lo stesso orientamento, la compressione della cupola da un lato o dall'altro provoca in un caso la depolarizzazione delle cellule ciliate, nell'altro l'inibizione della trasmissione nervosa mediante iperpolarizzazione.

I tre canali semicircolari sono quasi perpendicolari tra loro ma non si trovano sui tre assi anatomici principali del capo. Il canale semicircolare orizzontale è quasi orizzontale quando il capo è in posizione eretta ed è sensibile alle rotazioni attorno ad un asse verticale. Il canale verticale anteriore è inclinato di circa  $45^\circ$  rispetto al piano coronale mentre quelli posteriori sono inclinati in direzione opposta sempre di  $45^\circ$ . Pertanto mentre i due canali orizzontali si trovano sullo stesso piano e sono funzionalmente accoppiati, quello verticale anteriore opera insieme a quello posteriore del lato opposto dato che entrambi si trovano sullo stesso piano (*Goldberg e Hudspeth, 2003*)

Quindi dallo studio delle funzioni degli organi recettoriali vestibolari si ricavano due funzioni complementari svolte da questo sistema sensoriale: una funzione statica e una dinamica. La funzione dinamica è svolta dai canali semicircolari per i moti rotatori e dagli organi otolitici per le traslazioni lineari ed è importante per il mantenimento dell'equilibrio durante il movimento del corpo e per la stabilizzazione dello sguardo durante il movimento della testa. La funzione statica, invece, svolta dagli organi otolitici, permette di conoscere in ogni momento la posizione della testa e del corpo nello spazio ed è fondamentale per il mantenimento degli atteggiamenti posturali.

In realtà l'informazione relativa alla posizione del corpo nello spazio non può essere determinata in maniera univoca in base alle sole afferenze vestibolari, in quanto la testa può muoversi indipendentemente dal tronco sulle articolazioni del collo. Di conseguenza la posizione del corpo nello spazio può essere determinata solo conoscendo la posizione della testa rispetto al tronco. Per tale ragione le strutture centrali dell'apparato vestibolare ricevono anche informazioni propriocettive dai muscoli e dalle articolazioni cervicali.

Le cellule cigliate vestibolari sono in contatto sinaptico con i prolungamenti periferici dei neuroni del ganglio di Scarpa. I processi centrali dei neuroni di questo ganglio si uniscono con quelli del ganglio spirale di Corti a formare il nervo vestibolo-cocleare. Questi assoni proiettano principalmente nei nuclei vestibolari e, in parte, terminano come fibre muscoidi nella corteccia cerebellare del lobo flocculo-nodulare. Il complesso nucleare vestibolare, che occupa una vasta porzione della regione dorsale del midollo allungato e del ponte, è costituito da quattro suddivisioni principali, i nuclei vestibolari laterale, mediale, superiore ed inferiore, che si differenziano per la citoarchitettura, le connessioni afferenti ed efferenti e le caratteristiche funzionali. I nuclei vestibolari integrano i segnali provenienti dal midollo spinale, dal cervelletto, dal sistema visivo e proiettano a parecchi nuclei del SNC: nuclei oculomotori, centri della formazione reticolare e del midollo spinale implicati nel controllo dei movimenti dell'apparato scheletrico, le regioni vestibolari del cervelletto (flocculo, nodulo, paraflocculo ventrale, parte ventrale dell'uvula) e talamo. Inoltre ogni nucleo vestibolare proietta ad altri nuclei vestibolari ipsi- e controlaterali (*Goldberg e Hudspeth, 2003*).

Il nucleo vestibolare laterale (nucleo di Deiters) riceve informazioni sensoriali dai recettori vestibolari e afferenze dal midollo spinale e dal cervelletto, dal quale proviene una proiezione inibitoria diretta dalle cellule di Purkinje della corteccia vermiana. I neuroni situati nella porzione ventrale del nucleo mandano i loro assoni nel tratto vestibolo-spinale laterale, che proietta ispilateralmente al corno anteriore del midollo spinale dove esercita una potente azione eccitatoria sui motoneuroni alfa e gamma che innervano la muscolatura estensoria dell'arto inferiore e flessoria del superiore. Tale facilitazione tonica della muscolatura antigravitazionaria è fondamentale per il mantenimento della postura e della stazione eretta. Questa stessa azione è ben evidente nella cosiddetta rigidità da decerebrazione, una condizione di ipertono della muscolatura antigravitazionaria che compare dopo una sezione sperimentale del tronco encefalico praticata rostralmente ai nuclei vestibolari. La rigidità, alla quale contribuisce anche l'azione delle proiezioni reticolo-spinali, è ridotta dalla stimolazione elettrica della corteccia cerebellare del verme anteriore ed è notevolmente esacerbata se questa regione del cervelletto viene rimossa. Queste osservazioni indicano che l'azione facilitatoria esercitata dai neuroni del nucleo vestibolare laterale sulla muscolatura antigravitazionaria è sottoposta ad un controllo tonico inibitorio della corteccia cerebellare. Il nucleo vestibolare inferiore ha connessioni afferenti ed efferenti simili a quelle del nucleo vestibolare laterale, ma la sua funzione è meno ben conosciuta. Probabilmente questo nucleo è implicato nel processo di integrazione dei segnali vestibolari con segnali motori provenienti da altri centri del sistema nervoso (*Goldberg e Hudspeth, 2003*). I nuclei vestibolari mediale e superiore ricevono informazioni



principalmente dai canali semicircolari. Dal nucleo vestibolare mediale prende origine il tratto vestibolo-spinale mediale che termina bilateralmente nei segmenti cervicali del midollo spinale. Questa via contribuisce ai meccanismi di controllo riflesso della muscolatura cervicale diretti a mantenere la posizione della testa e coordinarne il movimento con quello degli occhi. Inoltre, i neuroni di questi due nuclei inviano i loro assoni nel fascicolo longitudinale mediale che ascende verso le regioni rostrali del tronco encefalico per terminare nei nuclei oculomotori. Questa proiezione controlla la motilità oculare evocata dalla stimolazione vestibolare. I nuclei vestibolari hanno anche connessioni con la sostanza reticolare, importanti per il controllo posturale, e con l'ipotalamo, coinvolte nell'insorgenza dei disturbi associati alla chinetosi. Informazioni sensoriali vestibolari sono inoltre inviate al complesso ventrale posteriore del talamo e di qui alla corteccia somatosensoriale primaria, in prossimità dell'area di rappresentazione della faccia, ed alla zona di transizione fra le aree corticali somatoestesica e motoria. I neuroni localizzati in queste regioni corticali rispondono a stimoli propriocettivi e visivi oltre che vestibolari e probabilmente contribuiscono alla percezione della posizione del corpo nello spazio esterno. Occorre infine ricordare che dai nuclei vestibolari parte un contingente di fibre che, attraverso il nervo vestibolare, si dirige agli organi recettoriali. Le fibre del sistema vestibolare efferente formano contatti sinaptici con le cellule cigliate o con i prolungamenti periferici delle fibre afferenti dei neuroni del ganglio di Scarpa. La funzione di questo sistema, di natura inibitoria, non è del tutto chiara. Si ritiene che esso svolga un ruolo di controllo sull'attività recettoriale e sul flusso delle informazioni sensoriali o, alternativamente, permetta l'interazione funzionale fra gli organi sensoriali dei due lati (interdipendenza vestibolare) (*Fitzgerald, 2005*).

### **Controllo corticale dei nuclei vestibolari**

I nuclei vestibolari, tra l'altro, ricevono un controllo corticale che ne modula l'attività, la cui interruzione potrebbe essere responsabile delle asimmetrie posturali osservate nei pazienti con stroke. In pazienti con stroke dell'arteria cerebrale media, infatti, la responsabilità del mantenimento dell'equilibrio sembra spostarsi dall'arto paretico a quello non paretico. Studi di stimolazione vestibolare galvanica dimostrerebbero che questo evento non dipende dalla perdita di forza o sensibilità controlaterale alla lesione ma dall'interruzione delle proiezioni corticobulbari dalla corteccia di un emisfero ai corrispondenti centri motori del tronco con conseguente riduzione della risposta dal lato paretico. Regioni corticali che proiettano ai nuclei vestibolari si individuano nella corteccia motoria e premotoria e nel lobo parietale. Le proiezioni corticobulbari sarebbero adiacenti al tratto corticospinale come dimostra l'associazione tra l'asimmetria evocata dalla stimolazione vestibolare e il grado della lesione della via corticospinale (*Marsden, 2005*).

## **Il ruolo della propiocezione**

Come abbiamo detto, le informazioni che arrivano ai nuclei vestibolari provengono da diverse parti del corpo per integrare il sistema deputato all'equilibrio.

La via delle colonne dorsali lemnisco mediale è responsabile della trasmissione degli impulsi della sensibilità tattile epicritica e, molto importante, della sensibilità propriocettiva cosciente. Entrambe forniscono al lobo parietale un'immagine istantanea del nostro corpo in modo tale che siamo costantemente coscienti della posizione delle varie parti del corpo sia durante il riposo che durante il movimento. Senza questa serie di informazioni l'esecuzione dei movimenti è grandemente limitata. Patologie come la Sclerosi Multipla possono portare a questo tipo di disturbi, in associazione a lesioni di queste vie. La classica sintomatologia che ne consegue è chiamata atassia sensitiva. Questo termine indica un disordine del movimento che risulta da un deficit sensitivo. Chi ne soffre riesce a rimanere in piedi senza appoggiarsi solo se lo sguardo è bene fisso in avanti e sui piedi e se la base delle gambe e l'appoggio dei piedi stessi è allargato. L'andatura è chiamata dunque "a base allargata", durante la quale la persona poggia con forza il piede a terra per aumentare al massimo le funzioni propriocettive coscienti residue. Oltre a disturbi della marcia e della stazione eretta sono presenti anche disturbi dei movimenti segmentari degli arti (dismetria) e del mantenimento di una postura. Questa sintomatologia può manifestarsi per una lesione a livello dei nervi periferici, dei cordoni posteriori del midollo, del tronco encefalico (lemnisco) e del sistema talamo-parietale. La caratteristica comune che distingue questi quadri da disturbi di tipo cerebellare è di comparire o di peggiorare alla chiusura degli occhi (*Pazzaglia, 2008*). Questa via origina a livello dei gangli spinali da cui si dipartono un ramo periferico diretto alla periferia del corpo e un ramo centrale costituito da fibre che entrano nel midollo spinale come fibre radicolari posteriori. Quelle discendenti formano il fascio ovale del Flechsig e il fascio a virgola dello Schultze destinati al corno posteriore del midollo; quelle ascendenti formano il fascicolo gracile (del Goll) che è mediale per la sensibilità degli arti inferiori e il fascicolo cuneato (del Burdach) che è laterale per la sensibilità degli arti superiori. Questi due fascicoli terminano nel nucleo del fascicolo gracile e nucleo del fascicolo cuneato da dove poi la via prosegue con un unico fascio detto lemnisco mediale. Il lemnisco mediale incrocia con quello eterolaterale subito dopo la sua origine e attraversa il rafe del midollo allungato, la calotta del ponte e la calotta del mesencefalo terminando nel nucleo ventrale posteriore del talamo. Da questo partono le fibre talamo corticali che formano la radiazione sensitiva che percorre la metà posteriore del braccio posteriore della capsula interna mettendo capo alla corteccia cerebrale della circonvoluzione postcentrale del lobo parietale dell'emisfero cerebrale sede dell'area sensitiva primaria (area 3,1,2).

## **Il ruolo del cervelletto**

Le vie spinocerebellari sono quattro e partono dal midollo spinale che fa capo al cervelletto. Via spinocerebellare posteriore, via cuneocerebellare, via spinocerebellare anteriore, via spinocerebellare rostrale.

Le prime due vie si occupano della propriocezione incosciente. Quella degli arti inferiori e della parte inferiore del tronco è sotto il controllo del fascio spinocerebellare posteriore, mentre quella degli arti superiori e della parte superiore del tronco passa attraverso il fascio cuneocerebellare. Il fascio spinocerebellare posteriore origina dal nucleo dorsale di Clarke. Si estende da T1 a L1 e le fibre afferenti dagli arti inferiori lo raggiungono attraverso il fascicolo gracile. Il nucleo dorsale riceve vari tipi di afferenze primarie dai muscoli e dalle articolazioni, incluso un intenso input dai fusi neuromuscolari. Il fascicolo poi sale attraverso il midollo spinale e entra nel cervelletto attraverso il peduncolo cerebellare inferiore.

Il fascio cuneocerebellare origina dal nucleo cuneato accessorio che riceve, attraverso il fascicolo cuneato, delle afferenze primarie che sono della stessa natura di quelle che arrivano nel nucleo di Clarke. Il fascicolo poi entra nel cervelletto attraverso il peduncolo cerebellare inferiore (*Fitzgerald, 2005; Wikipedia, 2008*).

Il cervelletto opera come un centro d'integrazione sensitivo-motoria che assicura la correttezza dei movimenti e interviene nella regolazione del tono muscolare (*Pazzaglia, 2008*). La zona mediale del cervelletto riceve informazioni afferenti dalle strutture visive, uditive, vestibolari e somatosensitive, proiettando principalmente ai nuclei del tronco encefalico (*Asanuma et al., 1983*). La zona intermedia riceve la maggior parte delle sue informazioni dai recettori somatosensitivi degli arti e proietta sia alle regioni corticali motorie che al tronco (*Brooks and Tach, 1981*). La zona laterale del cervelletto riceve afferenze dalle regioni corticali motorie, premotorie e prefrontali e riproietta a queste attraverso il talamo (*Asanuma et al., 1983a,b; Middleton and Strick 2001*).

Il cervelletto è importante per la coordinazione degli arti (*Bastian et al., 1996*), per il controllo della postura eretta e dell'equilibrio (*Diener et al., 1984; Horak e Diener, 1994*) e per la locomozione. Le anomalie della locomozione che spesso si manifestano in seguito a lesioni cerebellari si caratterizzano per una marcia incespicante, con deviazioni nella direzione, base di supporto allargata, deficit nella coordinazione multiarticolare, decomposizione dei movimenti delle articolazioni degli arti inferiori, variabile e irregolare posizionamento del piede (*Earhart e Bastian, 2001*). Queste caratteristiche dell'atassia cerebellare possono essere associate con un deficit primario dell'equilibrio o della coordinazione degli arti o con una combinazione di entrambi gli aspetti. Studi di fisiologia animale dimostrano una localizzazione funzionale all'interno del cervelletto con il controllo della postura, dell'equilibrio e della locomozione a livello della zona mediale (verme e nucleo del fastigio), il controllo dei movimenti discreti, degli arti ipsilaterali e dei riflessi a livello della zona intermedia (emisfero

intermedio e nucleo interposito), mentre il controllo dei movimenti complessi visuo-guidati e la pianificazione dei movimenti stessi avviene a livello della zona laterale (emisfero laterale e nucleo dentato) (*Yu e Eidelberg, 1983*). Questa separazione funzionale è presente anche nell'uomo dove si dimostra che il controllo cerebellare dell'equilibrio e del cammino sono correlati e dissociabili dal controllo cerebellare dei movimenti volontari visuo-guidati degli arti e che è il deficit della prima funzione, a cui è deputata la zona mediale del cervelletto, ad essere maggiormente responsabile dell'atassia cerebellare piuttosto che il deficit dei movimenti volontari e visuo-guidati degli arti, controllati dalle regioni laterali cerebellari con il contributo delle connessioni corticali. Sembra quindi che la locomozione bipodale non dipenda da un controllo corticale discendente aggiuntivo rispetto a quella dei quadrupedi (*Morton e Bastian, 2003*).

È noto il ruolo del cervelletto nell'apprendimento motorio associativo come nel classico condizionamento del riflesso di ammiccamento (*Daum et al., 1993*). Meno studiato invece è il ruolo di quest'organo nell'apprendimento non associativo come le variazioni di risposta in seguito all'applicazione ripetuta dello stesso stimolo (*Maschke et al., 2000*). Una diminuzione della risposta viene definita adattamento (*Groves et al., 1970*), mentre un aumento della stessa sensibilizzazione (*Davis, 1972*). In seguito a lesioni cerebellari le risposte posturali sono, come è noto, ipermetriche (*Nashner et al., 1978*), molto probabilmente per una riduzione nel controllo del guadagno dei riflessi (*McKay et al., 1979*). Nonostante l'ipermetria posturale, l'adattamento dei riflessi posturali a vari cambiamenti di perturbazione appare preservato nei pazienti cerebellari (*Timmann et al., 1998*).

Schwabe et al. nel 2003 hanno studiato il ruolo del cervelletto nell'adattamento a breve e a lungo termine delle risposte posturali in seguito a ripetute perturbazioni di una piattaforma, riscontrando che sia nei pazienti cerebellari che nei controlli sani si aveva un adattamento a breve termine, ma mancava quello a lungo termine. In entrambi i gruppi si riscontrava inoltre una sensibilizzazione a lungo termine. Pertanto il cervelletto non è coinvolto nell'adattamento a breve termine e neppure nella sensibilizzazione a lungo termine delle risposte posturali. L'adattamento a breve termine potrebbe dipendere in larga misura da circuiti neuronali coinvolti nelle risposte posturali automatiche come quelli presenti a livello del tronco encefalico. Nemmeno i gangli della base sarebbero coinvolti nell'adattamento a breve termine data la sua conservazione nei pazienti con malattia di Parkinson (*Bloem et al., 1998*). Il ruolo del cervelletto nel controllo delle risposte posturali automatiche potrebbe essere limitato al controllo del guadagno e pertanto più limitato rispetto a quello giocato dai movimenti volontari (*Schwabe et al., 2003*).

## **Il ruolo corticale**

Data l'instabilità della postura bipodale, che incrementa il rischio di caduta, è plausibile ipotizzare che questa richieda oltre al ben noto controllo da parte delle strutture sottocorticali, anche un coinvolgimento della corteccia cerebrale nel suo mantenimento (*Nielsen, 2003*). In questo senso il ruolo corticale nel controllo dell'equilibrio è stato proposto da studi in diversi campi. Studi comportamentali hanno rivelato

che esperimenti di *dual-task*, in cui il soggetto esegue simultaneamente un compito posturale e uno cognitivo, mostrano un deterioramento della prestazione dell'uno o dell'altro compito (*Wollacott e Shumway-Cook, 2002*).

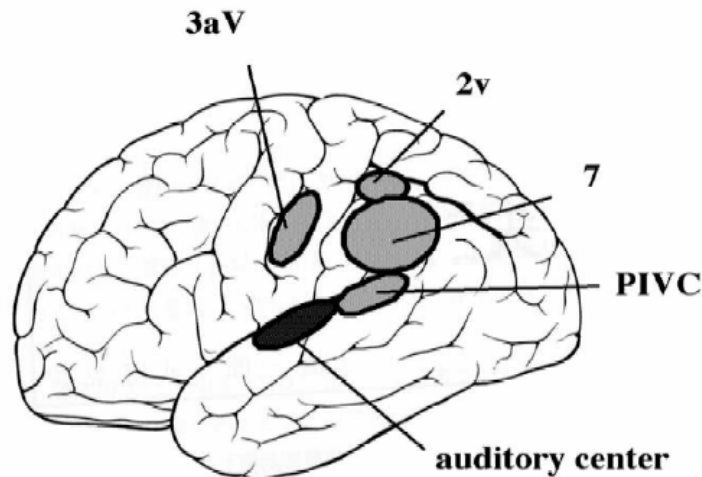
Studi successivi si sono focalizzati sul ruolo della memoria di lavoro visiva nel controllo della postura eretta, dato il grande peso della vista nel mantenimento dell'equilibrio. Si è dimostrato che l'interazione tra postura e memoria di lavoro visiva è limitata al dominio spaziale di quest'ultima e non tanto alla memoria visiva di oggetti e che non ci sarebbero effetti significativi dei compiti cognitivi sulla stabilità posturale (*VanderVelde et al., 2005*). Studi elettrofisiologici riportano che perturbazioni posturali evocano una risposta corticale (*Dietz et al., 1984*) e *burst* di attività gamma, che potrebbe indicare l'esistenza di un "rivelatore" neurale per l'instabilità posturale che innesca l'inizio di risposte compensatorie per prevenire la caduta (*Slobounov et al., 2005*). Le onde gamma (40 Hz) aumentano quando il soggetto diventa più attento (*Bouyer et al., 1987*). In realtà si ha una modulazione differenziale dell'EEG nelle bande alfa, beta e gamma e nel voltaggio in funzione della direzione delle oscillazioni posturali volontarie. Pertanto un'oscillazione in senso medio-laterale appare più difficile ed energeticamente dispendiosa di una in senso antero-posteriore (*Slobounov et al., 2006*).

Studi clinici, in aggiunta, enfatizzano il ruolo cruciale giocato dalla corteccia cerebrale, in particolare dal lobo frontale, nel controllo dell'equilibrio e della locomozione (*Nutt et al., 1993*). Anche studi di Risonanza Magnetica Funzionale (fMRI) suggeriscono l'esistenza di "rivelatori" neurali per le posture instabili che sarebbero localizzati a livello della corteccia parietale bilaterale, la corteccia cingolata anteriore e il cervelletto bilateralmente. Queste zone mostrano un'attivazione sia quando al soggetto viene mostrata un'animazione computerizzata del movimento umano, sia quando vengono mostrate posture statiche. L'attivazione dei gangli basali si ha invece solamente per le posture animate (movimento biologico). Questi "rivelatori" neurali per le posture instabili possono deteriorarsi con l'avanzare dell'età o a causa di disturbi neurologici risultanti in disturbi dell'equilibrio (*Slobounov et al., 2006*).

Le tecniche convenzionali di *neuroimaging*, però, sono vulnerabili ai movimenti del soggetto. La spettroscopia vicina agli infrarossi è stata utilizzata per studiare l'attivazione corticale correlata a perturbazioni posturali precedute o meno da un segnale acustico. In entrambe le circostanze si verifica un'attivazione della corteccia prefrontale compresa quella dorsolaterale e dei campi oculari frontali. Quando invece la perturbazione è preceduta dal segnale acustico si ha un aumento dell'attivazione nella corteccia parietale posteriore destra e nell'area motoria supplementare. Si presume che la corteccia prefrontale sia importante per adeguare la collocazione dell'attenzione visuo-spaziale (*Mihara et al., 2008*).

Per sottolineare la complessità del controllo posturale e dell'equilibrio occorre ricordare che anche i centri uditivi giocano un ruolo, attraverso l'interazione con i centri vestibolari o attraverso altri meccanismi (*Oe et al., 2002*). Infatti una stimolazione uditiva in movimento può indurre l'illusoria sensazione di movimento soggettivo e nistagmo audiocinetico (*Lackner, 1977*), mentre l'epilessia del lobo temporale si manifesta con vertigine parossistica. Una disfunzione quindi dei centri uditivi può essere responsabile di

instabilità cronica spesso lamentata da soggetti anziani, come sembrerebbe dimostrare uno studio condotto da Oe et al.: l'anomala funzione corticale veniva rilevata tramite la misurazione di campi magnetici evocati uditivi e i pazienti venivano trattati con anticonvulsivanti, dimostrando nella maggioranza dei casi un miglioramento della sintomatologia (Oe et al., 2002).



**Figura 1.** Collocazione del centro uditivo e dei quattro centri vestibolari corticali così come indicato da studi animali. Il centro uditivo si trova nella corteccia temporale superiore. I centri vestibolari si trovano nell'area 2v alla sommità del solco intraparietale, nell'area 3aV nel solco centrale, nella corteccia vestibolare parieto-insulare (PIVC) all'estremità posteriore della corteccia insulare e nell'area 7 nel lobo parietale inferiore (Oe et al., 2002)

Il ruolo del controllo soprasspinale dell'equilibrio tramite circuiti lunghi ad anello appare pertanto importante ed è evidenziato anche dallo studio del recupero posturale da una caduta in avanti in cui la risposta è più precoce se la caduta viene iniziata dalla liberazione da una costrizione meccanica posta a livello toracico invece che addominale. Questi processi centrali inoltre maturano solamente con l'adolescenza (Do e Chong, 2008).

Da un punto di vista cognitivo è interessante notare la correlazione tra deficit dell'equilibrio e abilità mentali. Questa relazione può essere evidenziata ad esempio studiando il deficit dell'equilibrio presente in associazione al riscontro di lesioni della sostanza bianca nelle immagini pesate in T2 alla RM. Queste lesioni presenti nella sostanza bianca del cervello di individui anziani dipendono da fattori di rischio vascolari, ma la patogenesi è incerta così come il loro significato clinico nella popolazione anziana apparentemente asintomatica; si associano però a cambiamenti cognitivi, umore depresso, deficit nel cammino e nell'equilibrio e a disfunzioni urinarie. I disturbi dell'equilibrio potrebbero essere mediati dal deficit cognitivo e dalla depressione oppure tutte e tre le manifestazioni potrebbero essere associate alla degenerazione di altri più fondamentali processi prodotta dalle lesioni della sostanza bianca. In uno studio

su una coorte di 97 individui di età compresa tra i 78 e i 79 anni con QI dell'infanzia conosciuto, lesioni della sostanza bianca, periventricolari e troncoencefaliche erano associate con deficit dell'equilibrio, le abilità mentali con la velocità del cammino e, più in generale, le abilità motorie con le capacità intellettive in età avanzata e con lo sviluppo del sistema nervoso centrale raggiunto durante l'infanzia (Starr et al., 2003).

Infine, sempre a proposito del ruolo corticale su equilibrio e postura, va citata la memoria vestibolare chiamata in causa da Moeller e Lempert quale responsabile del cosiddetto *Mal de débarquement* (MdD) ovvero l'illusione di movimento avvertita dopo un viaggio in treno, nave o aereo. Contrariamente alla forma acuta, la forma cronica di MdD non è fisiologica e può diventare una condizione disabilitante. Questi Autori ipotizzano che la forma acuta sia il risultato del rilascio di informazioni vestibolari da parte dell'ippocampo, come può avvenire per altri tipi di sensazioni che riaffiorano spontaneamente alla memoria, in particolare quando l'esperienza sensoriale è stata intensa, prolungata e inusuale. Esistono multiple connessioni tra sistema vestibolare e ippocampo via talamo e corteccia parietale ma sono possibili anche connessioni più dirette (Taube et al., 1996). Pochi pazienti sviluppano la forma cronica e questa evenienza pare legata al coinvolgimento di altri fattori, come il deficit di uno dei sistemi sensitivi preposti all'equilibrio (ad esempio la perdita della vista) o un disturbo d'ansia (Moeller e Lempert, 2007).

## Il controllo posturale

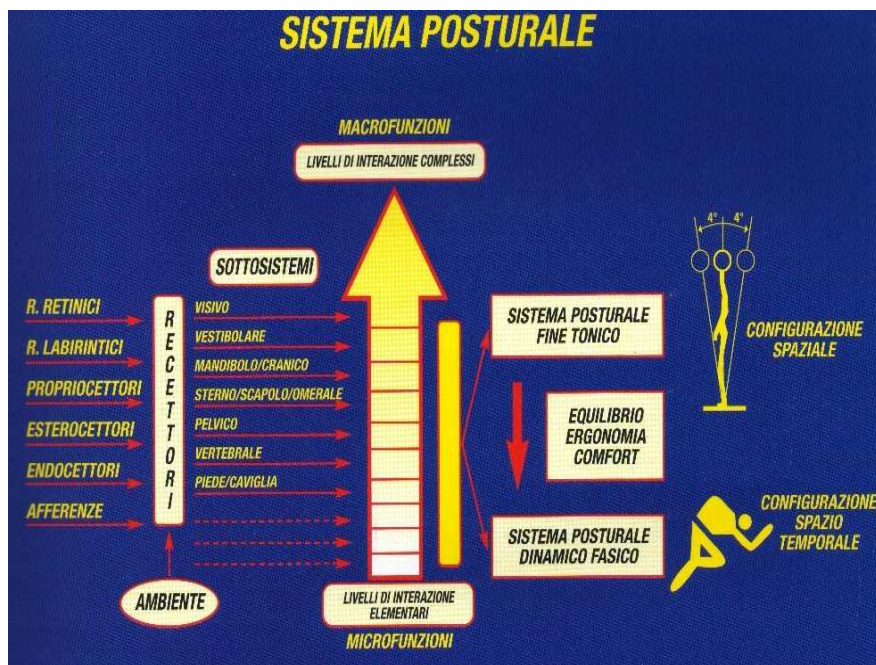


Figura 2

Diverse sono ai giorni nostri le più recenti teorie sulle modalità di controllo posturale. Secondo Peterka (Peterka 2002), la stazione eretta bipodalica è intrinsecamente instabile; una piccola oscillazione causa una reazione indotta dalla gravità che accelera il corpo lontano dalla posizione eretta; per ripristinare

l'equilibrio questa forza destabilizzante dovuta alla gravità deve essere contrastata da una forza correttiva esercitata dai piedi sulla superficie di sostegno. Si ritiene che ciò sia generato da un sistema di controllo a feedback con meccanismo "attivo" che prevede un ritardo nella sua espressione a causa della traduzione sensoriale, alla trasmissione, all'elaborazione del segnale ed all'attivazione muscolare. Alcuni autori (*Morasso e Schieppati, 1999*) ritengono invece che questa procedura avvenga passivamente senza ritardi e sia dovuta solo al tono muscolare; una terza visione ritiene il processo di feedback insufficiente e prevede un meccanismo predittivo a feedforward (*Fitzpatrick, 1996*); i dati sperimentali sostengono comunque che il meccanismo di feedback attivo fornisca il contributo principale al controllo dell'equilibrio statico.

I sistemi visivo, vestibolare e propriocettivo contribuiscono al controllo posturale; infatti, una loro stimolazione induce oscillazioni corporee; tuttavia, non è ancora chiaro come questi sottosistemi interagiscano nel provocare la forza correttiva quando si sia in presenza di informazioni imprecise o conflittuali da parte dei singoli sistemi sensoriali. Una possibilità è che gli *input* sensoriali siano correlati in modo lineare: ogni recettore identifica un "errore" che indica lo scostamento dell'orientazione corporea da una posizione di riferimento; i recettori vestibolari individuano le deviazioni dell'orientamento del capo dalla verticale gravitazionale e quelli visivi dall'ambiente visivo, quelli propriocettivi individuano l'orientamento degli arti inferiori rispetto alla superficie di sostegno; gli errori relativi ai vari sottosistemi vengono sommati ed una forza correttiva adeguata viene prodotta in funzione del segnale risultante.

Gli esperimenti di Peterka e collaboratori evidenziano che questo comportamento lineare è presente per una data condizione sensoriale e per una data ampiezza di stimolo; alla variazione delle condizioni di stimolo si evidenziano comportamenti non lineari. In particolare ciò può avvenire per le variazioni di ampiezza dello stimolo, con un graduale spostamento dell'input principale di controllo posturale verso il sistema vestibolare all'aumentare delle perturbazioni visive e propriocettive; nei soggetti con funzione vestibolare assente questo fenomeno infatti non avviene e il loro comportamento rimane lineare indipendentemente dall'ampiezza dello stimolo; quindi, a seconda del contesto ambientale e all'ampiezza degli stimoli, si modifica l'utilizzo delle fonti sensoriali e l'entità del "peso relativo" (*weighting*) dei diversi input. Come conseguenza di questa modalità di comportamento si assume che, in condizioni stazionarie, la somma dei pesi dei vari canali sensoriali che contribuiscono al controllo posturale sia pari all'unità. In un assetto sperimentale (*Peterka, 2002*) lo studio del controllo posturale è stato effettuato stimolando i soggetti partecipanti allo studio con perturbazioni dello stimolo visivo e con movimenti improvvisi della superficie di supporto podalico in una banda frequenziale tra 0,017 Hz e 2,23 Hz; i soggetti tendevano ad allineare il corpo allo stimolo perturbante; all'aumentare dell'ampiezza di stimolo la risposta oscillatoria del corpo all'inizio si incrementava ma ad un certo punto saturava per ampiezze maggiori di 2°; quest'ampia diminuzione del gain tra stimolo e risposta si può realizzare se il contributo sensoriale dominante si sposta dal sistema visivo e/o propriocettivo a quello vestibolare. I dati sperimentali (*Peterka e Loughlin, 2004*) dimostrano che il meccanismo di redistribuzione (*re-weighting*) dell'azione dei sottosistemi di controllo posturale non solo consente di mantenere un buon controllo nella



statica ma anche un buon comportamento dinamico (non risonante). Come già anticipato precedentemente, nei pazienti affetti da deficit vestibolare, in assenza del meccanismo di riduzione del gain all'aumentare dell'ampiezza delle oscillazioni, può essere utilizzato un meccanismo compensatorio basato sull'aumento di rigidità del sistema (*stiffness*) al fine di ridurre l'errore sensoriale e orientare il sistema verso un'affidabile referenza sensoriale; questo tipo di strategia comporta un aumento della spesa energetica per ottenere l'effetto stabilizzante.

Questo modello di schema di controllo a feedback che si basa su una forza correttiva generata attivamente e sul *re-weighting* sensoriale è compatibile con quanto accade in una serie di condizioni patologiche; in caso di correzione insufficiente si realizza una condizione in precedenza descritta come “dipendenza visiva” (*Nashner, 1993*); in caso invece di correzione eccessiva si realizza una condizione di aumentata oscillazione ad alta frequenza (1-3 Hz) che può essere osservata ad esempio nei deficit cerebellari. Più in generale, patologie che influenzino i sottosistemi di controllo posturale incidono sul contributo relativo dei pesi di questi sistemi sensoriali (*Mahboobin, 2005*). Pazienti affetti da deficit vestibolari si basano maggiormente sulle informazioni visive; anche l'età può avere un effetto, con un'accentuazione delle oscillazioni in caso di stimoli otticocinetici nell'anziano e nel bambino. Questa capacità di modulazione del peso visivo ha delle limitazioni che dipendono dallo stato di salute dell'apparato vestibolare e da differenze individuali. La capacità di cambiare in modo dinamico il peso relativo dei diversi input può essere insufficiente in condizioni come la malattia di Parkinson in cui si è dimostrata un'incapacità a cambiare rapidamente il settaggio posturale in risposta a variazioni delle esigenze posturali.

Il controllo posturale risulta finemente regolato tanto che esiste una differenza nella codifica dei movimenti del capo sul piano frontale e sagittale evidenziato dal fatto che i soggetti che hanno perso la funzione vestibolare presentano maggiore instabilità durante i movimenti di lateralità del capo. Allum e collaboratori hanno dimostrato che nel sistema nervoso centrale i segnali propriocettivi e vestibolari vengono processati separatamente nel caso di un movimento del capo sul piano sagittale ma contemporaneamente nei movimenti sul piano frontale; nei soggetti con deficit vestibolare questo non può avvenire e questo determina l'instabilità (*Allum et al., 2008*)

## **Sostituzione sensoriale**

La sostituzione sensoriale è una tecnica che consente di utilizzare le caratteristiche di una modalità sensoriale come stimolo per una modalità sensoriale alternativa. I sistemi di sostituzione sensoriale possono aiutare pazienti con *handicap* grazie al ripristino dell'abilità di percepire una determinata modalità sensoriale deficitaria utilizzando informazioni sensitive provenienti da una modalità di senso alternativa e funzionante.

Un dispositivo di sostituzione sensoriale consta di tre parti: un sensore, un sistema di accoppiamento e uno stimolatore. Il sensore registra gli stimoli e li invia al sistema di accoppiamento che interpreta questi segnali e li trasmette allo stimolatore (*Bach y Rita P.2003*).

Il sistema nervoso centrale è in grado di effettuare importanti riorganizzazioni delle proprie funzioni a qualsiasi età e anche molti anni dopo una lesione. Inoltre, è in grado di adattarsi ad informazioni sostitutive in caso di perdita di un canale sensoriale (cecità, perdita del tatto in caso di lebbra, danno vestibolare bilaterale da ototossicità, alterazioni dell'equilibrio in esiti di *stroke* o traumi cranici, ecc.) nel caso in cui queste informazioni vengano fornite da un adeguato dispositivo tecnologico di interfaccia uomo-macchina.

La sostituzione sensoriale consente di studiare i meccanismi della neuroplasticità tardiva ed offre la possibilità di fornire delle soluzioni pratiche a pazienti affetti da importanti danni sensoriali; inoltre, dà l'opportunità di studiare tramite il neuroimaging funzionale i pattern di attivazione cerebrale ottenuti con il sistema sostitutivo. Ad esempio, sono state eseguite delle scansioni PET che hanno dimostrato la capacità di attivazione della corteccia visiva di soggetti affetti da cecità congenita dopo poche ore di utilizzo di dispositivi di sostituzione visiva (*Bach-Y-Rita, 2005*).

Gli studi sulla sostituzione sensoriale iniziano nei primi anni '60 come modelli di plasticità cerebrale. Soggetti affetti da cecità o da altre perdite sensoriali fin dalla prima infanzia difettano di uno o più dei principali input e non sviluppano i meccanismi per analizzare le informazioni che dovrebbero giungere dai sistemi mancanti. Questi individui non perdono in genere la capacità di vedere, o sentire, ma semplicemente perdono la capacità di trasmettere i segnali sensitivi dalla periferia (retina o coclea ad esempio) al cervello (*Bach-y-Rita e Kerckel, 2003*). Dato che le vie visive sono intatte, una persona che ha perso la capacità di recuperare dati dalla retina può ancora vedere immagini soggettive utilizzando dati raccolti da modalità sensitive alternative come il tatto o l'udito (*O'Regan e Noe, 2001*). La sostituzione sensoriale è possibile, poichè è il cervello responsabile della percezione finale. Le informazioni raccolte attraverso una modalità sensoriale possono raggiungere zone del cervello fisiologicamente correlate ad altre modalità sensoriali. Ad esempio, un sistema di sostituzione sensoriale tattile-visivo trasferisce informazioni da recettori tattili alla corteccia visiva per l'interpretazione e la percezione. Attraverso la RM funzionale è possibile osservare che persone affette da cecità, durante la ricezione di informazioni di tipo tattile (come la lettura Braille o il riconoscimento di oggetti) ma anche durante compiti di discriminazione e localizzazione sonora, mostrano l'attivazione della corteccia visiva come se percepissero visivamente oggetti (*Bach-y-Rita, 1972; Renier e De Volder, 2005*).

Allo scopo di ottenere la sostituzione sensoriale è necessario sviluppare macchinari che effettuino la trasduzione del segnale. L' interfaccia cervello-macchina permette che i segnali esterni vengano raccolti e convertiti in segnali elettrici per il cervello che poi li interpreterà. Generalmente una videocamera o un microfono sono usati per raccogliere stimoli visivi o uditivi poi convertiti in stimoli tattili inviati al cervello per la percezione uditiva o visiva.

Questo tipo di sostituzione sensoriale è possibile grazie alla plasticità cerebrale (*Bach-y-Rita, 1972; Wikipedia, 2009*).

Sono state sviluppate diverse tecnologie di sostituzione sensoriale al fine sia di risolvere dei deficit sia di superare le performance fisiologiche (ad esempio in ambito militare). Esistono infatti sistemi di

sostituzione tattili, uditivi e impianti a livello del sistema nervoso. Per quanto riguarda i sistemi di tipo tattile questi possono essere di due tipi: elettrotattili o vibrotattili. Gli stimolatori elettrotattili usano la diretta stimolazione della terminazione nervosa nella cute per iniziare il potenziale d'azione. La sensazione evocata, dolore, bruciore, prurito ecc., dipende dal voltaggio di stimolazione. Gli stimolatori vibrotattili usano la pressione e la proprietà dei meccanocettori cutanei di iniziare il potenziale d'azione. Ci sono vantaggi e svantaggi con entrambe le metodiche. Con la stimolazione elettrotattile molti fattori possono condizionare la sensazione evocata: il voltaggio di stimolazione, la forma d'onda della corrente, le dimensioni dell'elettrodo, il materiale, la forza di contatto, la localizzazione cutanea, lo spessore e l'idratazione della pelle. La stimolazione elettrotattile richiede la diretta stimolazione del nervo così che è necessaria l'inserzione dell'ago dell'elettrodo nella cute oppure un aumentato voltaggio nel caso che non si effettui l'inserzione a causa dell'elevata impedenza della pelle. I sistemi vibrotattili sfruttano le proprietà dei meccanocettori cutanei e per questo hanno un minor numero di parametri da tenere sotto controllo, se comparati ai sistemi elettrotattili, ma è necessario considerare il rapido adattamento dei recettori tattili. Un altro aspetto importante è la collocazione dello stimolatore tattile. Infatti i recettori tattili sono abbondanti su polpastrelli, faccia e lingua mentre sono più dispersi su dorso e arti. E' essenziale considerare la risoluzione spaziale dei recettori perchè influisce sulla risoluzione della sostituzione sensoriale.

La stimolazione tattile può essere utilizzata per “sostituire” vista, udito, informazioni di natura vestibolare, lo stesso tatto, deficitario in una regione ma conservato in un'altra, o come feed-back per arti protesici (*Remier e DeVolder, 2005*).

### **Sostituzione sensoriale nella riabilitazione posturale**

Il razionale di queste tecniche in ambito posturale è di fornire informazioni sensoriali aggiuntive riguardo alle oscillazioni corporee e all'orientamento spaziale; la maggior parte di questi sistemi di biofeedback sfrutta i canali visivi o uditivi con il rischio però di interferire con la loro normale funzione. Per superare questo limite, fino dagli anni '90 (*Kaczmarek, 1991*) sono state proposte delle interfacce studiate per fornire informazioni tattili, sia meccaniche (vibrotattili) che elettriche (elettrotattili) in grado di “liberare” i canali visivi e uditivi utilizzando altri canali non sfruttati per convogliare informazioni utili al controllo posturale. Ad esempio, recentemente è stato proposto un sistema di rilevazione dell'appoggio podalico interfacciato con un sistema elettrotattile che sfrutta una soletta che contiene dei recettori di pressione; al variare del carico relativo all'appoggio podalico i recettori artificiali inviano in tempo reale dei segnali ad un dispositivo intraorale appoggiato nella parte anteriore del dorso linguale che segnala tramite deboli stimoli elettrici le variazioni di carico. Infatti mantenere la postura eretta rappresenta un compito complesso che è raggiunto attraverso l'integrazione di informazioni sensoriali provenienti dal sistema visivo, vestibolare e somatosensitivo. Quando una di queste informazioni diventa non disponibile e/o inaccurata e/o inattendibile, il controllo posturale generalmente risulta degradato. Un modo per risolvere questo problema, appunto, è supplementare e/o sostituire le limitate/ alterate /mancanti informazioni

sensitive fornendo informazioni sensoriali aggiuntive al sistema nervoso centrale attraverso una modalità di senso alternativa (Vuillerme et al., 2007).

La plasticità sinaptica non viene sfruttata solamente nella sostituzione sensoriale, ma è alla base anche degli adattamenti neurofisiologici indotti dalla riabilitazione, dalle tecniche, dagli esercizi che mirano ad implementare la funzione dell'equilibrio.

Le tecniche di recupero funzionale per i disturbi dell'equilibrio, ma non solo, si basano su tre punti fondamentali. Una prima fase di restituzione, in caso di possibile riparazione completa del danno; una fase di adattamento, dove abbiamo una modificazione della sensibilità dei recettori periferici da parte del SNC; una fase di assuefazione, dove abbiamo una riduzione dell'intensità e della durata delle reazioni vestibolari soggettive provocate da *mismatch* sensoriali (fenomeno centrale di inibizione della percezione di stimoli potenzialmente distruttivi nel controllo dell'equilibrio) (Beghi, 2008).

Il concetto di base del recupero funzionale dell'equilibrio è che provocare ripetutamente la sensazione di disequilibrio ne attenua l'intensità. Spesso chi soffre di questo disturbo cerca di evitare le situazioni che provocano il disequilibrio, con la conseguente modifica nel tempo della propria postura. L'evoluzione degli esercizi terapeutici parte da movimenti da fare a letto, con gli occhi e con la testa che stimolano il riflesso vestibolo-oculomotore potenziando la fissazione visiva, movimenti da seduti, successivamente da in piedi anche con l'ausilio di strumenti (palla, piano inclinato, gradini). Per esempio, una delle tecniche ancora più utilizzate, comprende il primo protocollo di Cawthorne e Cooksey (1944), che prevede una serie di esercizi da eseguire in ordine: a letto, seduti ed in movimento (Cesarani, 2007).

In particolare l'esposizione a superfici di supporto instabili ha effetti benefici nell'allenamento del controllo posturale. *Balance training* è un termine che può essere considerato appropriato a descrivere esercizi che hanno come intento primario quello di migliorare l'equilibrio. Ciò significa che il *balance training* non comprende specifiche strutture biologiche che si adattano in seguito ad un determinato intervento ma descrive un progresso in una determinata abilità. Gli esercizi che mirano al miglioramento dell'equilibrio inducono adattamenti in tutti i sistemi sensitivi preposti al controllo posturale, quindi visivo, vestibolare, somatosensitivo, ma anche nei sistemi motori che controllano l'*output* muscolare. Alla base ci sono adattamenti neurali a diversi livelli del sistema nervoso centrale. La plasticità non è pertanto un fenomeno solo corticale ma anche sottocorticale, corticospinale e spinale (Taube et al., 2008).

L'esercizio fisico appare quindi come uno stimolo complesso capace di indurre processi plastici nel sistema nervoso centrale comprendenti neurogenesi, sinaptogenesi e adattamenti molecolari (Fisher et al., 2008).

### **Trattamento delle Atassie con Sostituzione Sensoriale: utilizzazione del BRAINPORT**

L'apparecchio di sostituzione sensoriale elettrotattile BrainPort (figura 4) è stato ideato per le persone che presentano instabilità e ha la funzione di migliorare l'equilibrio statico e dinamico in caso di deficit sia vestibolari che extra vestibolari, periferici e centrali.

L'apparecchio è costituito da due componenti principali: il dispositivo intraorale (IOD) e il *controller*

Il sistema è composto da un accelerometro a tre assi ( $x, y, z$ ) contenuto nella punta dello IOD, in grado di cogliere spostamenti sia nella direzione antero-posteriore che laterolaterale, connesso ad una matrice di elettrodi che genera un potere di stimolo elettrico a bassa tensione erogato sulla superficie linguale. I soggetti percepiscono lo spostamento del segnale sulla lingua in relazione allo spostamento del capo e utilizzano questa informazione per produrre degli adattamenti posturali al fine di mantenere la percezione dello stimolo sulla lingua (figura 3). L'accelerometro risponde sia ad accelerazioni statiche (dovute alla gravità) che dinamiche. L'accelerometro è incapsulato con silicone per assicurare l'isolamento elettrico del paziente.

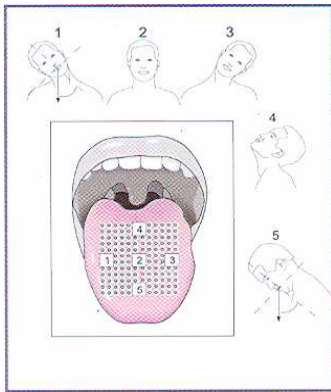
Lo IOD è connesso al controller mediante un cavo flessibile, che trasmette i segnali tra i due dispositivi.

Il controller (Figura 5) contiene un microcomputer che tratta i segnali e processa le informazioni ricevute dall'accelerometro e produce la matrice di stimolo.

Il Controller viene gestito mediante il bottone e la manopola sul fronte dello stesso per regolare l'intensità del segnale che viene comunque percepito come un formicolio continuo.

La forma d'onda dello stimolo (una sequenza di tre impulsi della durata di 25 microsecondi presentati alla frequenza di 200 Hz e) è stata sviluppata in modo da minimizzare l'adattamento sensitivo.

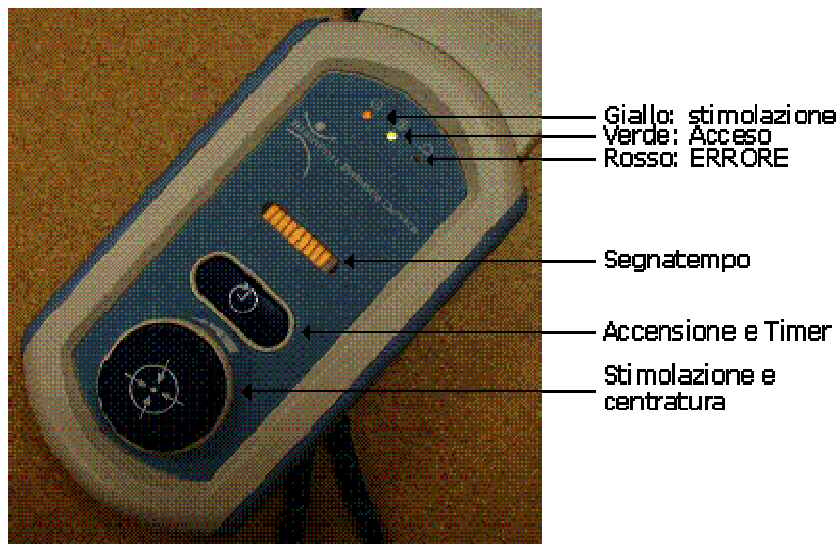
L'utilizzo dell'apparecchio è controindicato nel caso di ferite aperte nel cavo orale, herpes labiale o abrasioni sulla lingua, indolenzimento o mancanza di sensibilità della lingua, qualsiasi condizione neurologica che comprometta la sensibilità della lingua, anamnesi positiva per perdita di coscienza, anamnesi di attacchi epilettici.



**Figura 3**



**Figura 4**



**Figura 5**

### **Valutazione clinica obiettiva dell'atassia con metodiche accelerometriche**

L'atassia, a differenza delle sindromi parkinsoniane, conta un numero esiguo di studi accelerometrici. Nel 1996, Kirsner e coll. (*Kisner R. et al. 1996*) hanno pubblicato uno studio con accelerometro dei movimenti ballistici appresi, in pazienti con patologie cerebellari. Gli unici movimenti infatti che vengono compiuti senza un controllo da parte del sistema sensoriale, sono proprio i movimenti ballistici (dal greco βάλλειν, scagliare, gettare). Essi sono movimenti violenti, effettuati senza un feedback con l'ambiente nel momento della loro esecuzione, di solito con lo scopo di scagliare un oggetto. Questi sono progettati mentalmente prima di essere compiuti, e poi sono eseguiti di colpo, con velocità tale che diviene impossibile correggerli durante l'esecuzione, per la limitata velocità delle afferenze sensitive, propriocettive e di elaborazione del cervello. Un esempio di movimento di questo tipo è il calcio ad un pallone, oppure il lancio di un sasso. Tutti questi movimenti sono impediti da ostacoli sopraggiunti inaspettatamente, proprio in virtù della loro scarsa o assente mutabilità in funzione della situazione contingente. Il vantaggio dello studio di questi particolari movimenti, dipende dunque dal fatto che sono eliminate le "interferenze" del feedback sensitivo e propriocettivo, ed è possibile analizzare il progetto "puro" del movimento. Questo progetto è frutto in gran parte dell'elaborazione cerebellare. Gli Autori, in questo studio, hanno posizionato un accelerometro sul braccio di 10 pazienti sani e 10 pazienti con patologie cerebellari per valutarne la variabilità della rotazione. Una prima cosa che hanno notato è stata una grande differenza nel pattern accelerometrico tra i due gruppi, nei movimenti ballistici appresi. Questa differenza, gli Autori sottolineano, non è un artefatto, ma una parte essenziale della risposta motoria e fornisce una misura dell'attività muscolare e dell'integrità cerebellare. Più precisamente i pazienti con alterazioni cerebellari avevano un prolungamento significativo della fase iniziale di accelerazione e un marcato aumento di variabilità nei movimenti e nelle accelerazioni. Una volta rilevate

le differenze tra individui sani e cerebellari, sostengono gli Autori, questo tipo di analisi può diventare potenzialmente importante per la valutazione dell'effetto della terapia. Infatti una terapia efficace dovrebbe avvicinare (o non fare ulteriormente allontanare) i valori dei pazienti cerebellari a quelli dei controlli sani, per cui ridurre la variabilità dei movimenti e "comprimere" la fase iniziale di accelerazione del movimento ballistico.

Nel 1998, Kamen e coll. hanno utilizzato un accelerometro uniassiale con rilevazione delle accelerazioni orizzontali per valutare la possibilità di individuare oggettivamente, con parametri accelerometrici, i pazienti anziani con la tendenza alle cadute (tra cui anche alcuni atassici) sfruttando le differenze di ampiezza e frequenza delle accelerazioni rispetto ad una popolazione giovane e sana di controllo. Gli Autori hanno visto che, proponendo esercizi di equilibrio (per esempio camminare su una linea retta), le accelerazioni dei pazienti con instabilità, assumevano caratteristiche molto diverse dai controlli. Sfruttando queste differenze, gli Autori hanno concluso che è possibile individuare oggettivamente gli individui con la tendenza a frequenti cadute, sfruttando parametri accelerometrici. Inoltre, vista la semplicità della tecnica, suggeriscono la possibilità che le monitorizzazioni possano essere fatte direttamente a casa del malato. La tecnica potrebbe anche essere utilizzata per la riabilitazione e per il miglioramento dell'equilibrio.

Nel 2000, Deuschl e coll. (Deuschl G. et al. 2000) hanno utilizzato un accelerometro per valutare il tremore intenzionale durante movimenti di prensione in pazienti con lesioni cerebellari, confrontati con individui che presentavano anche tremore posturale. Ciò che è stato rilevato è che i pazienti con tremore intenzionale hanno un'oscillazione più ampia a parità di frequenza. Inoltre il tremore intenzionale si manifesta maggiormente nella fase di decelerazione del movimento di prensione (cioè quando la mano deve diminuire la propria velocità perché è in prossimità dell'oggetto da prendere).

Dal 2000 in poi, si trovano in letteratura diversi lavori che utilizzano l'accelerometria nella valutazione di pazienti con generica instabilità della marcia e aumento della tendenza alle cadute, ma questi non sono specificamente pazienti atassici.

## **BIBLIOGRAFIA**

- Allum J.H, Oude Nijhuis L.B., Carpenter M.G., Differences in coding provided by proprioceptive and vestibular sensory signals may contribute to lateral instability in vestibular loss subjects, *Exp Brain Res* 184(3):391-410, 2008.
- Asanuma C., Thach W.T., Jones E.G., Anatomical evidence for segregated focal groupings of efferent cells and their ramifications in the cerebellothalamic pathway of the monkey, *Brain Res Rev* 5:267-297, 1983b.
- Asanuma C., Thach W.T., Jones E.G., Brainstem and spinal projections of the deep cerebellar nuclei in the monkey, with observations on the brainstem projections of the dorsal column nuclei, *Brain Res Rev*, 5:299-322, 1983c.
- Bach y Rita P., *Brain mechanism in sensory substitution*, Academic Press New York, 1972.

- Bach y Rita P., Nonsynaptic diffusion neurotransmission in the brain: functional consideration, *Neurochem Res* 26:871-873, 2001.
- Bach y Rita P., Sensory substitution and the human-machine interface, *Trends in Cognitive Neuroscience* 7(12):541-546, 2003.
- Bach-Y-Rita P, Danilov YP, Tyler ME, Grimm RJ., Late human brain plasticity: vestibular substitution with a tongue brainport human-machine interface, *Intellectica* 1, 40 pp 115-122, 2005.
- Bach y Rita P., Is it possible to restore function with two percent surviving neural tissue?, *Plast& Rest Neurol* 5(2):136-138, 2006.
- Balzanelli C., *Vertigini e disturbi dell' equilibrio in ambito ORL*, [www.centrosangiovanni.it/News/VERTIGINE%20S.G2.doc](http://www.centrosangiovanni.it/News/VERTIGINE%20S.G2.doc), settembre 2008
- Bastian A.J., Martin T.A., Keating J.G., Tach W.T., Cerebellar ataxia: abnormal control of interaction torques across multiple joints, *J Neurophysiol*, 76:492-509, 1996
- Beghi A. L'approccio Riabilitativo nei disordini dell'equilibrio, *In: Granieri E, Gastaldo E. La Promozione dell'Attività Motoria in Neurologia*, appunti di lezione, 2008.
- Bloem B.R., van Vugt J.P., Beckley D.J., Remler M.P., Roos R.A., Habituation of lower leg stretch response in Parkinson's disease, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 109:73-7, 1998.
- Bouyer J.J., Montaron M.F., Vafnee J.M., Albert M.P., Roygeul A., Anatomical localization of cortical beta rhythms in cat, *Neuroscience* 22:863-9, 1987
- Brooks V., Thach W.T., Cerebellar control of posture and movement, *In: Brooks V., Handbook of physiology. Motor control*, Washington DC, American Physiology Society, 1981, p.878-882
- Cawthorne T. The Physiological basis for head exercise, *Journal of the chartered Society of Physiotherapy*, 106 (3), 106-107, (1944)
- Cesarani A. *La Riabilitazione Vestibolare*. Omega Ed, Torino, 2007.
- Daroff B.D., Carlson M.D., Sincopi, lipotimie, capogiro e vertigine, *In: Kasper D.L., Braunwald E., Fauci A.S., Hauser S.L., Longo D.L., Jameson J.L., Harrison- Principi di medicina interna*, 16<sup>ed.</sup>, Milano, McGraw-Hill, 2005, pagg 148-156
- Daum I., Schugens M.M, Ackermann H., Lutzenberger W., Dichgans J., Birbaumer N., Classical conditioning after cerebellar lesions in humans, *Behav Neurosci* 107:748-56, 1993.
- Davis M., Differential retention of sensitization and habituation of the startle response in the rat, *J Comp Physiol Psychol* 78:260-7, 1972.
- Deuschl G., R. Wenzelburger, K. Löffler, J. Raethjen, H. Stolze, «Essential tremor and cerebellar dysfunction. Clinical and kinematic analysis of intention tremor», *Brain*, Vol. 123, No. 8, 1568-1580, August 2000.
- Diener H.C., Dichgans J., Bacher M., Gompf B., Quantification of postural sway in normals and patients with cerebellar diseases, *Elettroencephalog Clin Neurophysiol*, 57:134-142, 1984.
- Dietz V., Quintern J., Berger W., Cerebral evoked potentials associated with the compensatory reactions following stance and gait perturbation, *Neurosci Lett* 50:181-186, 1984
- Do M.C., Chong R.K., Balance recovery from a forward fall: developmental aspects of sensorimotor organization and the role of supraspinal control, *Neurosci Lett* 442(3):300-4, 2008.
- Drachman D.A. & Hart C. W., An approach to the dizzy patient, *Neurology*, 22, 323-334, 1972.
- Earhart G.M. e Bastian A.J., Cerebellar Gait Ataxia: selection and coordination of human locomotor forms, *J Neurophysiol* 85:759-769, 2001.
- Fisher BE, Wu AD, Salem GJ, Song J, Lin CH, Yip J, Cen S, Gordon J, Jakowec M, Petzinger G., The effect of exercise training in improving motor performance and corticomotor excitability in people with early Parkinson's disease, 89(7):1221-9, *Arch Phys Med Rehabil*, 2008
- Fitzgerald M.J.T., Folan-Curran J., *Neuroanatomia. Aspetti di base, clinici e fondamenti di neuroscienze*, Delfino Ed, Roma, 2005.
- Fitzpatrick R., Burke D., Gandevia S.C., Loop gain of reflexes controlling human standing measured with the use of postural and vestibular disturbances, *J Neurophysiol* 76: 3994-4008, 1996.
- Goldberg M.E., Hudspeth A.J., Il sistema vestibolare, *In: Kandel E.R., Schwartz J.H., Jessel T.M., Principi di neuroscienze*, Casa Editrice Ambrosiana, Milano, 3<sup>ed.</sup>, 2003, pagg 790-803
- Groves P.M., Thompson R.F., Habituation: a dual process theory, *Psychol Rev* 77: 419-50, 1970.
- Horak F.B. e Diener H.C., Cerebellar control of postural scaling and central set in stance, *J Neurophysiol*, 72:479-493, 1994.



- Jacobson GP, Newman CW. The development of the Dizziness Handicap Inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 116(4):424-7, 1990
- Jones M.G., La postura, in Kandel E.R., Schwartz J.H., Jessel T.M., *Principi di neuroscienze*, Casa Editrice Ambrosiana, Milano, 3<sup>ed.</sup>, 2003, pagg 804-820
- Kaczmarek K.A., Webster J.G., Bach-Y-Rita P., Tompkins W.J., Electrotactile and vibrotactile displays for sensory substitution systems. *IEEE Trans Biomed Eng*;38(1):1-16, 1991.
- Kisner R., B. Oapos , T. Byrne, «The role of accelerometry in the assessment of cerebellardysfunction», Engineering in Medicine and Biology Society, 1996. Bridging Disciplines for Biomedicine. Proceedings of the 18th Annual International Conference of the IEEE.
- Lackner J.R., Induction of illusory self-rotation and nystagmus by a rotating sound-field, *Aviat Space Environ Med* 48:129-131, 1977
- Mahboobin A., Loughlin P.J., Redfern M.S., Sparto P.J., Sensory re-weighting in human postural control during moving-scene perturbations. *Exp Brain Res* 167: 260–267, 2005.
- Marsden J.F., Playford E.D., Day B.L., The vestibular control of balance after stroke, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:670-678, 2005.
- Maschke M., Drepper J., Kindsvater K., Kolb F.P., Diener H.C., Timmann D., Involvement of the human medial cerebellum in long-term habituation of the acoustic startle response, *Exp Brain Res* 133:359-67, 2000.
- McKay W.A., Murphy J.T., Cerebellar modulation of reflex gain, *Progress Neurobiol* 13:361-417, 1979
- Mergner T., Maurer C., Peterka R., A multisensory posture control model of human upright stance , *Prog Brain Res*, 142: 189-201, 2003
- Middleton F.A., Strick P.L., Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate, *J Neurosci*, 21:700-712, 2001
- Mihara M., Miyai I., Hatakenaka M., Kubota K., Sakoda S., Role of the prefrontal cortex in human balance control, *Neuroimage* 43(2):329-36, 2008
- Moeller L., Lempert J., Mal de Debarquement: pseudo-allucinations from vestibular memory?, *J Neurol* 254(6):813-5, 2007.
- Morasso P.G., Schieppati M., Can muscle stiffness alone stabilize upright standing?, *J Neurophysiol* 82: 1622–1626, 1999.
- Morton M.S. e Bastian A.J., Relative contributions of balance and voluntary leg-coordination deficits to cerebellar gait ataxia, *J Neurophysiol* 89:1844-1856, 2003.
- Nashner L., Berthoz A., Visual contribution to rapid motor responses during postural control, *Brain Res* 150:403-7, 1978.
- Nashner L.M., Computerized dynamic posturography: clinical applications. In: Jacobson GP, Newman CW, and Kartush JM. St. Louis, M.O.,(eds.) *Handbook of Balance Function Testing*, Mosby-Year Book, p. 308–334, 1993.
- Nielsen J.B.,How we walk: central control of muscle activity during human walking, *Neuroscientist* 9:195-204, 2003
- Nutt J.G., Marsden C.D., Thompson P.D., Human walking and and higher level gait disorders, particularly in the elderly, *Neurology* 43:268-279, 1993.
- Oe H., Kandory A., Murakami M., Miyashita K., Tsukada K., Naritomi H., *Brain Res* 957(2):373-81, 2002
- O'Regan J.K., Noe A., A sensorimotor account of vision and visual consciousness, *Behav Brain Sciences* 24(5):939-973, 2001.
- Pazzaglia P., *Clinica neurologica*, VII<sup>ed.</sup>, Società Ed. Esculapio, Bologna, 2008.
- Peterka R.J., Sensorimotor integration in human postural control. *J Neurophysiol*;88(3):1097-1118, 2002.
- Peterka R.J, Loughlin P.J., Dynamic regulation of sensorimotor integration in human postural control. *J Neurophysiol*;91(1):410-23, 2004.
- Renier L., De Volder A.G.,Cognitive and brain mechanisms in sensory substitution of vision: a contribution to the study of human perception, *J Integr Neurosci*. 4(4):489-503, 2005
- Schwabe A., Drepper J., Maschke M., Diener H.C., Timmann D., The role of the human cerebellum in short- and long term habituation of postural responses, *Gait Posture* 19:16-23, 2003.
- Slobounov S., Hallet M., Stanhope S., Shibasaki H., Role of the cerebral cortex in human postural control: an EEG study, *Clin Neurophysiol* 116:315-323, 2005

- Slobounov S., Wu T., Hallet M., Neural basis subserving the detection of postural instability: an fMRI study. *Motor Control* 10:69-89, 2006
- Starr J.M., Leaper S.A., Murray A.D., Lemmon H.A., Staff R.T., Deary T.J., Whalley L.J., Brain white matter lesions detected by magnetic resonance imaging are associated with balance and gait speed, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:94-98, 2003.
- Taube W., Gruber M., Gollhofer A., Spinal and supraspinal adaptations associated with balance training and their functional relevance, *Acta Physiol (Oxf)*, 193(2): 101-116, 2008.
- Timmann D., Horak F.B., Perturbed step initiation in cerebellar subjects. 1 Modifications of postural responses, *Exp Brain Res* 119:73-84, 1998.
- VanderVelde T.J., Woollacott M.H., Shumway-Cook A., Selective utilization of spatial working memory resources during stance posture, *Neuroreport* 16(7):773-777, 2005
- Vuillerme N., Chenu O., Demongeot J., Payan Y., Controlling posture using a plantar pressure-based, tongue-placed tactile biofeedback system. *Exp Brain Res*;179(3):409-14, 2007a.
- Wikipedia, *Dizziness*, <http://en.wikipedia.org/wiki/Dizziness>, (13 aprile 2009)
- Wikipedia, *Vie somatosensoriali*, [http://it.wikipedia.org/wiki/Vie\\_somatosensoriali](http://it.wikipedia.org/wiki/Vie_somatosensoriali), (11 maggio 2009)
- Wikipedia, *Neuroplasticity*, <http://en.wikipedia.org/wiki/Neuroplasticity>, (28 giugno 2009)
- Wikipedia, *Long Term Potentiation* [http://it.wikipedia.org/wiki/Long\\_term\\_potentiation](http://it.wikipedia.org/wiki/Long_term_potentiation), (28 giugno 2009)
- Wikipedia, *Sensory Substitution*, [http://en.wikipedia.org/wiki/Sensory\\_substitution](http://en.wikipedia.org/wiki/Sensory_substitution), (28 giugno 2009)
- Woollacott M., Shumway-Cook A., Attention and the control of posture and gait: a review of an emerging area of research, *Gait Posture* 16:1-14, 2002
- Yu J. e Eidelberg E., Recovery of locomotor function in cats after localized cerebellar lesions, *Brain Res* 273:121-131, 1983.

# RICERCHE NEL TRIENNIO DI DOTTORATO

## **STUDIO 1: Utilizzazione di un Parametro di Accelerazione nella Valutazione delle sindromi parkinsoniane e delle atassie**

### **Scopo dello studio**

L'esame clinico dei pazienti con disturbi della deambulazione non consente di apprezzare in maniera quantitativa i differenti parametri spazio-temporali della marcia. Inoltre, l'impressione del medico è strettamente legata alle caratteristiche della deambulazione al momento dell'esame, poiché nella pratica è molto difficile effettuare valutazioni continue del paziente per periodi lunghi (ore, giorni). Questo porta ad una serie di importanti conseguenze:

- 1) con il solo esame clinico è difficile stabilire il grado di disabilità di un paziente in maniera quantitativa;
- 2) trattandosi di una valutazione che avviene in un limitato momento, potrebbe non essere effettivamente rappresentativa delle condizioni del paziente, anche solo su tempi medio – brevi. Eventuali differenze rispetto al momento dell'esame sono indagabili solo in maniera imprecisa con l'anamnesi;
- 3) è difficile stabilire obiettivamente gli eventuali miglioramenti o peggioramenti della deambulazione, a meno che questi non siano eclatanti;
- 4) non è possibile avere un'idea precisa globale dell'efficienza della marcia in pazienti che presentino fluttuazioni delle prestazioni motorie su tempi brevi (per esempio, tipicamente, i pazienti con sindromi parkinsoniane possono avere frequenti fluttuazioni giornaliere).

In questo studio considerando le difficoltà intrinseche ad un utilizzo di metodiche strumentali quali la *gait analysis* e il contapassi, si è deciso di avvalersi dell'accelerometria, nella valutazione di pazienti con disabilità nella deambulazione e in particolare con sindromi parkinsoniane e atassie. Gli accelerometri hanno infatti diversi vantaggi rispetto al solo esame clinico e alle altre metodiche strumentali. Sono infatti di costo limitato e di dimensioni ridotte, possono essere indossati a casa del paziente (e quindi diventano possibili monitorizzazioni prolungate), sono in grado di dare stime quantitative di parametri spazio-temporali altrimenti non valutabili.

### **Scopo di questo studio è quello di :**

- mostrare che è possibile ottenere misure affidabili di accelerazione media a livello della pelvi e del torace;

- mostrare che esistono differenze in termini assoluti di accelerazione media tra individui sani e pazienti con sindrome parkinsoniana e con atassia;
- mostrare che esistono dei pattern di accelerazione media tra i vari segmenti corporei analizzati, correlati con la singola malattia, e diversi da quelli degli individui di controllo;
- suggerire la possibilità che ad un peggioramento o ad un miglioramento clinico della deambulazione corrisponda rispettivamente un allontanamento o un avvicinamento dei parametri di accelerazione media, rispetto a quelli della popolazione normale.
- Se il quarto punto fosse verificato, diventerebbe quindi possibile dare una valutazione quantitativa precisa dello scostamento dai parametri fisiologici della marcia, e quindi valutare con precisione l'efficienza della deambulazione, quantificando scientificamente i miglioramenti e i peggioramenti per esempio connessi con la terapia o con la fisiokinesiterapia o con l'attività motoria adattata.

## **Materiali e metodi**

### **Caratteristiche della popolazione esaminata**

Sono stati sottoposti allo studio della deambulazione con metodiche accelerometriche 65 persone.

24 soggetti erano volontari sani, suddivisi in 12 uomini e 12 donne, senza alterazioni clinicamente rilevabili della marcia, senza precedenti di affezioni all'apparato locomotore, e ai sistemi preposti all'equilibrio, né avevano manifestato problemi neurologici.

17 soggetti erano affetti da sindrome parkinsoniana, suddivisi in 15 maschi e 2 femmine.

24 soggetti erano atassici, suddivisi in 13 maschi e 11 femmine. Le cause di atassia erano in 18 casi dovute a sclerosi multipla, in 1 caso dovuta a encefalopatia vascolare cronica, in 1 caso dovuta a ADCA tipo I, in 1 caso dovuta a malattia di Charcot Marie Tooth, in 1 caso dovuta a polineuropatia sensitivo-motoria delle grandi fibre da causa ancora ignota, in 1 caso dovuta a aprassia della marcia, in 1 caso dovuta a ictus. Tutti i pazienti coinvolti nello studio erano seguiti presso gli ambulatori della Clinica Neurologica dell'Università di Ferrara. Ciascuno ha dato il consenso alla partecipazione allo studio al Direttore della Clinica. L'analisi del cammino è stata svolta presso la Clinica Neurologica.

Tabella 1 **Soggetti che hanno partecipato alla rilevazione, suddivisi in fasce di età.**

		<b>Fasce di età (anni):</b>					Totale:	
		<b>20 – 39</b>	<b>40 – 49</b>	<b>50 – 59</b>	<b>60 – 69</b>	<b>70 - 85</b>		
<b>Controlli sani</b>	♂	3	3	3	1	2	12	24
	♀	5	3	1	2	1	12	
<b>Parkinson</b>	♂	-	-	-	3	12	15	17
	♀	-	-	-	2	-	2	
<b>Atassici</b>	♂	6	3	-	2	2	13	24
	♀	1	3	2	3	2	11	

### Modalità di esecuzione della valutazione

Il metodo utilizzato si basa sulla registrazione delle accelerazioni rilevate in regione toracica e in regione lombare mediana, anteriormente e posteriormente, in un soggetto che deambula alla velocità per lui più confortevole. Per la rilevazione delle accelerazioni è stato utilizzato un accelerometro piezoelettrico triassiale con sensibilità di  $0.006 \text{ m/s}^2$  e frequenza di campionamento di 20 Hz (figura 14). Le dimensioni dell'accelerometro sono di 7x5x2 cm.



**Figura 1 (Accelerometro)**

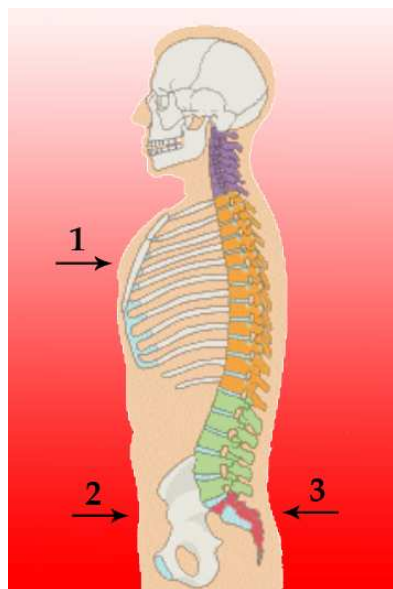
Dei tre valori di accelerazione sui tre assi, l'accelerometro compie automaticamente una media aritmetica ad ogni campionamento (ogni 0,05 sec) e invia i dati ad un computer portatile (HP® Compaq nx9420), tramite tecnologia wireless Bluetooth® (banda di trasmissione 2,4 GHz, 720 Kbit/sec di velocità massima teorica di trasmissione, come da standard Bluetooth®). Lo stesso computer portatile è stato dotato di ricetrasmittitore Bluetooth® a mezzo di chiave USB 1.2 Acer®



**Figura 2 (Chiave USB Bluetooth®)**

Il software utilizzato per gestire l'accelerometro e quindi ricevere e i dati su computer è Schuhfried Biofeedback 2000 x-pert®, che consente il

salvataggio su disco rigido dei valori di accelerazione e la loro visualizzazione in tempo reale su grafico. Contemporaneamente è stata utilizzata una webcam con risoluzione di 352x288 pixel, connessa alla porta USB del computer portatile, per riprendere la deambulazione dei soggetti. L'immagine a schermo del grafico delle accelerazioni e della finestra della webcam (mantenuta in primo piano grazie al software Extra Buttons Lite® 1.2, Mentis Software) venivano acquisite sotto forma di filmato utilizzando il software HyperCam® 2.13.01, Hyperionics Technology, per una eventuale reanalisi a posteriori.



**Figura 3**

Rappresentazione delle posizioni in cui, nelle varie prove, è stato posizionato l'accelerometro.

L'accelerometro è stato fissato al corpo del soggetto grazie ad una fascia elastica dotata di Velcro (una faccia dell'accelerometro aveva a sua volta il Velcro). Ogni soggetto è stato sottoposto in media a tre prove. Nella prima prova l'accelerometro è stato fissato saldamente al torace in posizione mediana, anteriormente al centro del corpo dello sterno. Nella seconda, è stato fissato, sempre con la fascia, a livello della seconda vertebra sacrale, dove è presente il centro di massa, in posizione anteriore mediana. Nella terza prova è stato fissato sempre all'altezza della seconda vertebra sacrale ma questa volta posteriormente, in posizione mediana (figura). In ognuna delle tre prove, è stato chiesto al soggetto di percorrere un corridoio rettilineo di 25 metri, in andata e in ritorno, all'andatura per lui più confortevole, mentre erano rilevate le accelerazioni con le modalità suddette. Delle informazioni accelerometriche ottenute, si sono scartate quelle relative alla fase di accelerazione iniziale e quelle della decelerazione finale della marcia, mantenendo solo la parte di passo stabilizzato (per ogni andata e per ogni ritorno). Per poter analizzare i dati è stato scritto un apposito programma in Microsoft® Visual Basic 6.0 che consentisse di scartare la fase iniziale e finale della prova (come precedentemente specificato) e di calcolare l'accelerazione media (data dalla somma dei valori di accelerazione, rilevata ogni 0,05 secondi, divisi per il numero di rilevazioni, a sua volta, quest'ultima, variabile dipendente dal tempo della prova).

## Valutazione statistica

I dati sono stati archiviati in un database e successivamente analizzati con Microsoft® Excell Per la valutazione delle differenze statistiche nell'accelerazione media tra gruppi, sono stati utilizzati l'analisi della varianza ad un fattore (ANOVA) e il test t di Student.

## Risultati

Complessivamente sono state verificate differenze statisticamente significative tramite test ANOVA tra le accelerazioni medie dei singoli segmenti corporei (torace, pelvi anteriormente, pelvi posteriormente) all'interno della stessa categoria di soggetti (controlli sani, parkinsoniani, atassici). In special modo le differenze più rilevanti, verificate tramite test t di Student sono state:

<b>Controlli sani</b>		
<i>Segmento</i>	<i>Segmento di confronto</i>	<i>Significatività</i>
Torace	Pelvi anteriormente	$t_{46}=-6,9; p<0,0001$
	Pelvi posteriormente	$t_{46}=-4,47; p<0,0001$

<b>Pazienti Parkinsoniani</b>		
<i>Segmento</i>	<i>Segmento di confronto</i>	<i>Significatività</i>
Torace	Pelvi anteriormente	$t_{46}=-2,49; p=0,009$
	Pelvi posteriormente	$t_{46}=-1,33; p=0,09$

<b>Pazienti atossici</b>		
<i>Segmento</i>	<i>Segmento di confronto</i>	<i>Significatività</i>
Torace	Pelvi anteriormente	$t_{42}=-3,38; p<0,0001$
	Pelvi posteriormente	$t_{41}=-2,87; p<0,0001$

È stata fatta la stessa valutazione statistica tra le accelerazioni medie dei singoli segmenti corporei, confrontando le differenze tra le varie categorie di soggetti (controlli sani, parkinsoniani, atassici):

<b>Torace</b>		
<i>Categoria</i>	<i>Categoria di confronto</i>	<i>Significatività</i>
Controlli sani	Pazienti Parkinsoniani	$t_{36}=6,46; p<0,0001$
	Pazienti Atassici	$t_{44}=3,55; p=0,0009$

<b>Pelvi anteriormente</b>		
<i>Categoria</i>	<i>Categoria di confronto</i>	<i>Significatività</i>
Controlli sani	Pazienti Parkinsoniani	$t_{35}=7; p<0,0001$
	Pazienti Atassici	$t_{44}=2,76; p=0,008$

<b>Pelvi posteriormente</b>		
<i>Categoria</i>	<i>Categoria di confronto</i>	<i>Significatività</i>
Controlli sani	Pazienti Parkinsoniani	$t_{34}=6,49; p<0,0001$
	Pazienti Atassici	$t_{43}=2,46; p=0,017$

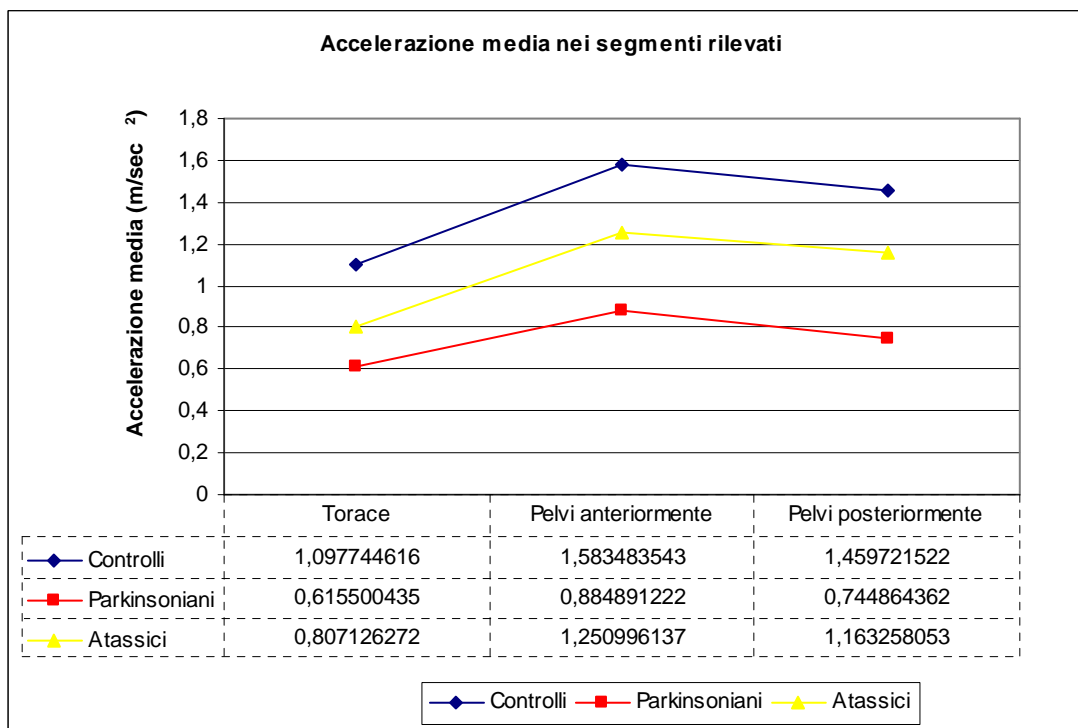
È stato valutato anche il rapporto, all'interno della singola categoria, tra l'accelerazione media rilevata al torace e l'accelerazione a livello della pelvi, sia anteriormente che posteriormente (acc. media al torace/ acc. media alla pelvi anteriormente; acc. media al torace/ acc. media alla pelvi posteriormente). I rapporti rilevati sono stati confrontati statisticamente tra le varie categorie di soggetti. Le differenze più significative si sono rilevate tra i controlli sani e i pazienti con sindromi parkinsoniane, nei rapporti accelerazioni rilevate al torace/ accelerazioni rilevate alle pelvi posteriormente:

<b>Rapp. Torace/Pelvi anteriormente</b>		
<i>Categoria</i>	<i>Categoria di confronto</i>	<i>Significatività</i>
Controlli sani	Pazienti Parkinsoniani	Non significativo ( $p=0,38$ )
	Pazienti Atassici	Non significativo ( $p=0,15$ )

<b>Rapp. Torace/Pelvi posteriormente</b>		
<i>Categoria</i>	<i>Categoria di confronto</i>	<i>Significatività</i>
Controlli sani	Pazienti Parkinsoniani	$t_{34}=3,27; p=0,02$
	Pazienti Atassici	Non significativo ( $p=0,34$ )

In tutte e tre le categorie di soggetti esaminati (controlli sani, pazienti parkinsoniani, pazienti atassici) si è riscontrato ciò che era già risaputo dalla fisiologia della deambulazione (*Smeathers J.E., 1989*), cioè che esiste un gradiente di accelerazione con valori massimi a livello dei piedi e valori minimi a livello del capo. Lo scopo di questo gradiente è quello di mantenere quanto più stabile il capo stesso, per consentire una funzione ottimale vestibolare e della visione.





**Grafico 1**

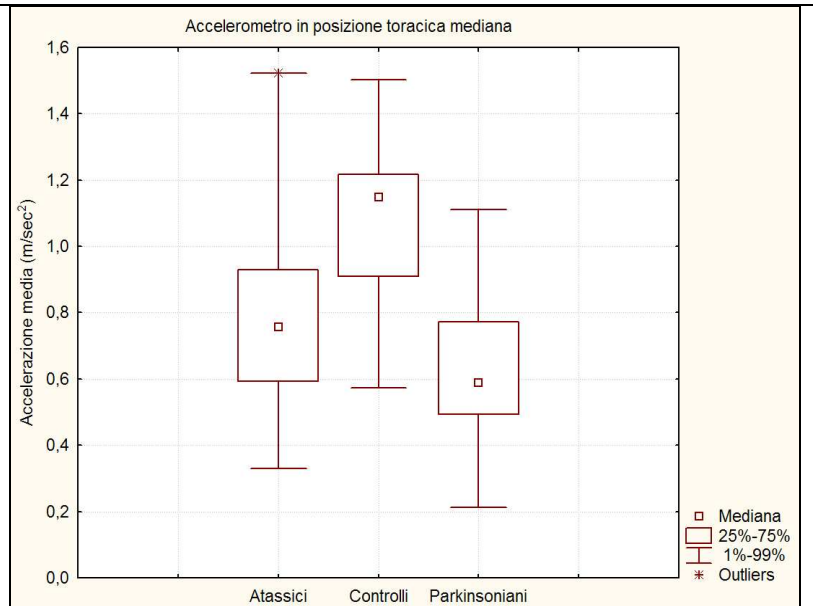
È però rilevabile dal grafico 1 come le accelerazioni siano significativamente diverse tra controlli sani, pazienti parkinsoniani e pazienti atassici, con una differenziazione dei valori assoluti di accelerazione media soprattutto rilevabile a livello pelvico. Mediamente infatti gli individui sani presentano accelerazioni maggiori rispetto ai pazienti atassici, i quali a loro volta presentano accelerazioni superiori a quelli affetti da sindromi parkinsoniane. Per quanto riguarda il torace, i pazienti atassici presentano il 27% di accelerazioni in meno rispetto ai controlli, e i pazienti parkinsoniani addirittura il 44% in meno. A livello della pelvi anteriormente, gli atassici mostrano un 21% in meno rispetto ai controlli, mentre i parkinsoniani, ancora, mostrano un 44% di riduzione delle accelerazioni. A livello della pelvi posteriormente, gli atassici mostrano un 20% di accelerazioni in meno, mentre i parkinsoniani un 49%.

Nelle figure sottostanti è rappresentata la media, la deviazione standard e il *range* di valori per ogni segmento corporeo studiato, e per ogni gruppo di soggetti.

#### Figura 4

Accelerometro in posizione toracica mediana:

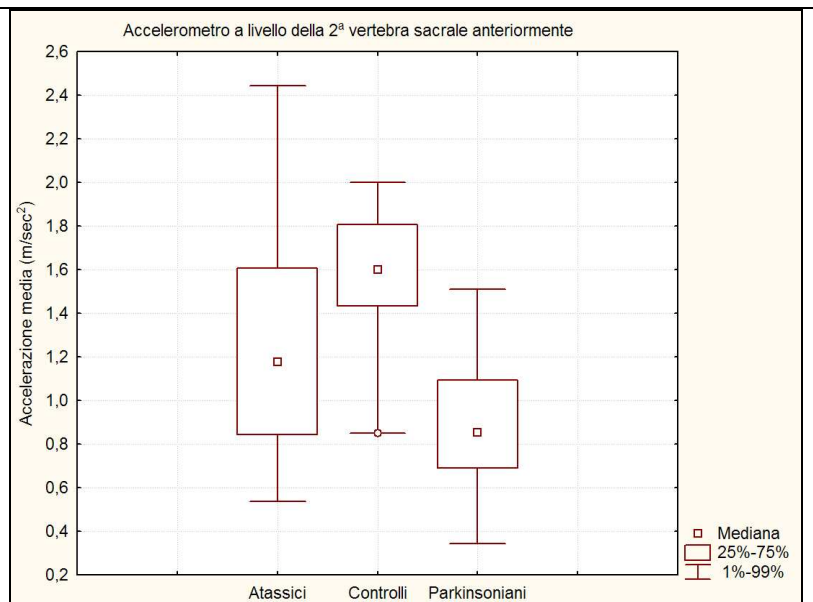
- Controlli sani: acc. media  $1,09 \pm 0,04 \text{ m/sec}^2$
- Pz. Atassici: acc. media  $0,8 \pm 0,07 \text{ m/sec}^2$
- Pz. Parkinsoniani: acc. media  $0,61 \pm 0,06 \text{ m/sec}^2$



#### Figura 5

Accelerometro a livello della 2<sup>a</sup> vertebra sacrale anteriormente:

- Controlli sani: acc. media  $1,58 \pm 0,05 \text{ m/sec}^2$
- Pz. Atassici: acc. media  $1,25 \pm 0,11 \text{ m/sec}^2$
- Pz. Parkinsoniani: acc. media  $0,88 \pm 0,09 \text{ m/sec}^2$



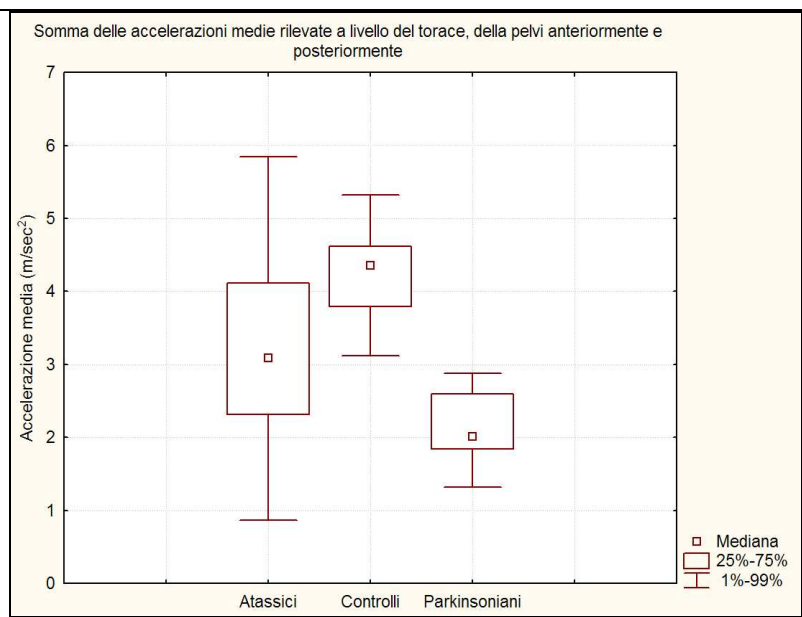
Una cosa interessante che si può notare è che, nonostante il valore assoluto dell'accelerazione di tutti i segmenti studiati sia più alto negli individui sani, il rapporto tra l'accelerazione media a livello toracico e quella a livello della pelvi posteriormente è più alto nei pazienti con sindrome parkinsoniana ( $p=0,02$ ). Si ha infatti un valore di  $1,09/1,45 = 0,75$ , contro  $0,61/0,74 = 0,83$ .

In proporzione, quindi, i pazienti parkinsoniani riescono con più difficoltà ad "attutire" le accelerazioni legate alla deambulazione, che risalgono verso i segmenti alti del corpo. Si può notare quindi che, se un soggetto normale riesce a ridurre del 25% le accelerazioni che arrivano dai segmenti inferiori, un soggetto parkinsoniano le riesce a ridurre in media del 17%. Il motivo di questo pur lieve aumento delle accelerazioni medie relative a livello toracico (e quindi vicino al capo, che dovrebbe essere la parte più stabile del corpo) potrebbe essere spiegato con l'ipocinesia tipica delle sindromi parkinsoniane che fa sì che i movimenti di anticipazione involontari (cioè proprio quelli che dovrebbero stabilizzare la marcia,

compresi i movimenti pendolari delle braccia) (PozzoT. et al.,1990) siano estremamente impoveriti e in certi casi assenti. Ciò comporterebbe la riduzione dei controlli da parte dei muscoli spinali sul “passaggio” delle accelerazioni, che si riverberano dall’arto inferiore in tutte le direzioni e anche verso l’alto.

**Figura 6**

Grafico della Somma delle accelerazioni medie rilevate a livello del torace, della pelvi anteriormente e posteriormente



I pazienti parkinsoniani sono di età media maggiore rispetto ai controlli. Questo potrebbe far sospettare che la riduzione dell’attenuazione delle accelerazioni possa essere un fattore legato all’età. Per controllare questa ipotesi, si sono presi, della popolazione di controllo, solo gli individui delle fasce di età compatibili (60-69 e 70-85 anni). Anche con questa sola sottopopolazione i dati rimangono significativamente diversi tra controlli e pazienti parkinsoniani ( $p=0,006$  per le accelerazioni medie rilevate al torace;  $p<0,001$  per quelle rilevate a livello della pelvi anteriormente;  $p=0,003$  a livello della pelvi posteriormente). In questa sottopopolazione di controlli sani, la percentuale di attenuazione delle accelerazioni al torace è del 22% (3% in meno rispetto alla popolazione totale), comunque maggiore del 17% dei pazienti parkinsoniani. Si può supporre quindi che in piccola parte questa tendenza alla riduzione delle attenuazioni sia legata all’età, ma soprattutto sia connessa con la sindrome parkinsoniana. Un’altra interessante caratteristica che si può notare nelle sindromi parkinsoniane è che la somma delle accelerazioni rilevate al torace, a livello della pelvi anteriormente e posteriormente, è inferiore a quella dei controlli (in media  $4,14 \pm 0,64 \text{ m/sec}^2$  dei controlli contro  $2,14 \pm 0,5 \text{ m/sec}^2$ ) non solo nella media, ma non c’è nemmeno una sovrapposizione dei rispettivi range (figura) ( $p<0,00001$ ). Questo rilievo è piuttosto curioso, soprattutto perché nella casistica dei pazienti con sindromi parkinsoniane, erano presenti individui con una malattia di Parkinson estremamente ben compensata da terapia farmacologica, che presentavano all’esame clinico della deambulazione decisamente poche caratteristiche della deambulazione parkinsoniana. I pazienti ben compensati occupano le accelerazioni medie più alte all’interno del range dei parkinsoniani; esse sono le più vicine a quelle più basse del range dei controlli.

Questo rilievo pone interrogativi, almeno riguardo alle sindromi parkinsoniane, sulla possibilità che, anche con terapie molto efficaci, i pazienti possano spostarsi oltre il *range* di accelerazioni della malattia. Per quanto riguarda le atassie, a causa della bassa significatività dei confronti fra le accelerazioni torace/pelvi, si può aggiungere poco a quanto detto sopra. Questa bassa significatività, associata ad una deviazione standard non in linea con quelle dei controlli e dei pazienti parkinsoniani, può far sospettare che le diverse cause di atassia influiscano sulle accelerazioni rilevate. Infatti, come clinicamente si possono trovare differenze fra una atassia sensitiva rispetto ad una cerebellare o ad una associata ad aprassia della marcia, così è plausibile che queste differenze sul piano clinico, abbiano una controparte nel pattern accelerometrico. I vari pattern verrebbero quindi ad embricarsi, impedendo così di trovare una linea di tendenza comune.

## **Discussione e conclusioni**

Un importante problema clinico nei pazienti con disturbi della deambulazione è quello di quantificare, tramite indici oggettivi, la qualità della marcia, intesa come lo scostamento dai parametri normali e fisiologici. Molto spesso la camminata, a sua volta, è indice delle condizioni dello stesso paziente e dell'efficacia della terapia, farmacologica, chirurgica o riabilitativa che sia. Per valutare in maniera oggettiva la deambulazione è possibile studiare direttamente i movimenti dei singoli segmenti corporei e l'attivazione, in funzione del tempo, dei singoli muscoli, procurandosi così una grande mole di dati al fine di confrontare i movimenti rilevati, con i parametri considerati fisiologici della popolazione sana; oppure è possibile fare una stima indiretta, ricercando un ipotetico indice che sia influenzato da qualsiasi scostamento dal pattern normale e fisiologico della deambulazione. Il primo caso è quello della *gait analysis*, che utilizza strumentazioni optoelettroniche di costo molto elevato e che consente di acquisire numerose e precise informazioni sulla cinematica del movimento, studiandolo in maniera diretta, e potendo così individuare con precisione quale sia il singolo segmento che si muove in maniera patologica. Il secondo caso è rappresentato da tutte quelle metodiche, per ora in gran parte sperimentali e in attesa di validazione scientifica, che danno invece un'idea di insieme della deambulazione del paziente. Queste tecniche vorrebbero non sostituire, bensì affiancarsi alla *gait analysis*, sfruttando, in genere, il fatto di essere meno costose, meno impegnative da applicare e in grado di dare informazioni che, pur meno specifiche, in molti casi sono sufficienti alle necessità cliniche. Le tecniche accelerometriche si pongono proprio in questo contesto.

Per studiare le variazioni di accelerazione di un dato segmento corporeo e far sì che sia plausibile considerare tale rilevazione come un indice di attività motoria globale della persona, è necessario che quel dato segmento sia mosso solo (o quasi) nelle occasioni di cui questo movimento vuole esser indice. In altre parole se vogliamo avere informazioni sulla quantità di movimento *globale* del soggetto, è più plausibile posizionare un accelerometro sul centro di massa, piuttosto che al polso. Infatti, l'accelerometro sul centro di massa rileverà variazioni nell'accelerazione solo quando il soggetto si

sposta, mentre un accelerometro al polso rileverà accelerazioni tutte le volte in cui è mosso il polso stesso, senza stretta connessione con il movimento del resto del corpo. Da ciò deriva che solo il primo può essere indice degli spostamenti del soggetto.

Se viceversa si vuole quantificare il tremore di un arto nella malattia di Parkinson, è più plausibile che ne siano un indice le accelerazioni rilevate da un accelerometro sull'arto stesso, piuttosto che quelle di un accelerometro posto sul centro di massa.

Sono queste, in sintesi, le obiezioni che alcuni Autori (*Jorrit I.H.*) hanno fatto a lavori (*Van Hilten J.J. et al, 1991; Van Hilten J.J. et al., 1993*) che intendevano dare una valutazione della marcia, utilizzando accelerometri indossati al polso.

Per tutti questi motivi, in questo studio si è deciso di analizzare la deambulazione dei soggetti utilizzando un accelerometro posizionato in vicinanza del centro di massa (a livello della seconda vertebra sacrale). È stato anche scelto però di rilevare le accelerazioni a livello toracico, anteriormente al corpo dello sterno, per il fatto che questo segmento corporeo è vicino al capo, che contiene l'apparato visivo e vestibolare, e che quindi ha un ruolo essenziale nella stabilità e nell'armonia dei movimenti. Infatti vista l'importanza di attenuare le accelerazioni a livello della testa per ottimizzare le condizioni della vista e dell'apparato vestibolare durante la deambulazione, si può supporre fondatamente che il capo abbia uguale, se non maggior importanza rispetto al centro di massa, e perciò deve essere a sua volta considerato. Sarebbe stato possibile misurare le accelerazioni direttamente applicando lo strumento sulla fronte o sulla nuca del soggetto, ma questo avrebbe precluso la possibilità, in un prossimo futuro, di portare l'accelerometro in ambiente domestico, vista la scomodità e il fattore estetico. Il torace sembra dunque un buon compromesso: abbastanza vicino alla testa per valutarne almeno in parte le accelerazioni, ma ancora sufficientemente lontano per non creare disturbo al paziente. In questo modo ci si è prefissati di avere una sorta di "sommario" della marcia nella sua globalità.

Ogni individuo, quando cammina ha la propria combinazione preferita di velocità, cadenza e lunghezza del passo che è altamente ripetibile e ottimale per quanto riguarda il consumo energetico (*Zarrugh M. et al. 1974; Cavagna G.A. et al. 1963*). Inoltre questa andatura scelta spontaneamente è anche preferibile in relazione al mantenimento della stabilità durante la marcia. A questo si deve aggiungere che i singoli movimenti che compongono la camminata, così come la loro orchestrazione, sono generati da centri sottocorticali di antica eredità filogenetica, non sottoposti al controllo volontario, se non per rispondere ai comandi corticali di inizio della deambulazione, di fine e di modulazione della velocità. Da questo risulta che in condizioni normali (in cui cioè non ci si sforzi di alterare volontariamente i movimenti della marcia e in assenza di ostacoli che impongano di variare il pattern motorio) essi sono piuttosto stereotipati. È plausibile perciò che ad un certo grado di disabilità nella deambulazione, variabile per patologia e per gravità, corrisponda una conseguente alterazione specifica nei pattern accelerometrici. Da ciò derivano una serie di conseguenze. Innanzi tutto si suppone ragionevole la possibilità che, pur aspettandosi una certa variabilità interindividuale, ogni singolo tipo di deambulazione patologica abbia un proprio *range* specifico di accelerazioni nei vari punti del corpo, come una sorta di "impronta digitale". Per esempio in

questo studio si è rilevato che le accelerazioni al torace e alla pelvi nella malattia di Parkinson sono ridotte dal 44 al 49%, con un aumento relativo dell'accelerazione al torace rispetto alla pelvi. Nell'atassia invece sono ridotte dal 20 al 27%. Viste le variazioni interindividuali però, ancora non si può considerare una vera e propria "impronta digitale accelerometrica" della malattia. Per cogliere queste "impronte" specifiche, bisogna individuare i segmenti corporei in cui l'alterazione rispetto alla norma si manifesta maggiormente, in maniera più sensibile e specifica per ogni malattia, utilizzando strumenti con la sufficiente precisione di rilevazione. Inoltre, un'altra conseguenza è che, vista la ragionevole rispondenza tra lo stato clinico della deambulazione e le accelerazioni rilevate, diventano possibili rapide valutazioni oggettive solo facendo compiere qualche decina di metri di marcia al paziente, indossando l'accelerometro. Per quanto riguarda almeno i pazienti parkinsoniani, coloro che mostravano una camminata più fluida e armonica degli altri, si collocano ai limiti superiori del *range* dato dalla somma delle accelerazioni nei vari segmenti (figura). Ciò significa che si collocano quanto più vicino possibile ai limiti inferiori di normalità, pur non rientrandovi.

Con l'accelerometria si realizza così la possibilità di valutare anche a brevi intervalli di tempo gli effetti della terapia, in maniera oggettiva. È infatti ragionevole ritenere che i pazienti monitorizzati, affetti da atassia e da sindrome parkinsoniana, prima della malattia avessero pattern accelerometrici paragonabili con quelli della popolazione sana. In questo modo, gli effetti dell'attività motoria o della terapia farmacologica o chirurgica possono essere valutati in funzione di un avvicinamento ai valori della popolazione di controllo. Per malattie con frequenti fluttuazioni giornaliere come la malattia di Parkinson si potrebbe inoltre auspicare una monitorizzazione direttamente a casa del paziente per la durata di 24 ore o più, in modo da valutare i miglioramenti o i peggioramenti durante l'arco della giornata. I dati potrebbero essere mantenuti in una memoria interna dell'accelerometro, invece che trasmessi ad un computer immediatamente, come in questo caso, ed essere successivamente analizzati in pochi istanti dal medico. Riassumendo, tre sono le situazioni potenzialmente interessanti che si prospettano:

- 1) la possibilità che le valutazioni accelerometriche possano essere utilizzate come indice oggettivo di "qualità" della marcia;
- 2) la possibilità di quantificare con precisione i risultati della terapia farmacologica, riabilitativa, chirurgica;
- 3) la possibilità di monitorizzare il paziente per periodi prolungati, direttamente in ambiente domestico, in modo tale da avere informazioni su eventuali fluttuazioni giornaliere della capacità di deambulazione.

Per quanto riguarda le sindromi atassiche specificamente, molto probabilmente non esiste una "definizione accelerometrica" di atassia coincidente con quella clinica, ma piuttosto una serie di pattern accelerometrici differenti che però hanno in comune la manifestazione clinica macroscopica.

Allorquando vi sarà un utilizzo in ambito clinico della metodica accelerometrica descritta, sarà importante l'estensione delle valutazioni su una popolazione più ampia di soggetti, soprattutto per le sindromi

atassiche. Potrebbe anche rivelarsi utile l'adozione di un accelerometro triassiale a tre canali, che quindi riesca a distinguere gli assi X, Y e Z, senza farne una media aritmetica. In questo modo si perderebbe moderatamente di semplicità (per il fatto che l'accelerometro dovrebbe essere orientato secondo gli assi ortogonali e non dovrebbe mai spostarsi), ma aumenterebbero le possibilità di analizzare caratteristiche più sofisticate del pattern accelerometrico della marcia

## **BIBLIOGRAFIA**

- Jorrit I.H., «Ambulatory accelerometry in Parkinson's disease», Dept. of Neurology, Leiden University Medical Center, Leiden University, <http://hdl.handle.net/1887/3756>.
- Van Hilten J.J., Hoogland G., Van der Velde E.A., et al., «Quantitative assessment of parkinsonian patients by continuous wrist activity monitoring» Clin Neuropharmacol 1993; 16: 36–45.
- Van Hilten J.J., Middelkoop H.A.M., Kerkhof G.A., Roos R.A.C., «The assessment of motor activity in Parkinson's disease: a new approach» J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991;54: 976–979
- Smeathers J.E., «Measurement of transmissibility for the human spine during walking and running», Clinical Biomechanics 1989; 4: 34-40.
- Pozzo T., Berthoz A., Lefort L., «Head stabilization during various locomotor tasks in humans. I. Normal subjects», Experimental Brain Research 1990; 82: 97-106
- Cavagna G.A., Saibene F.P., Margaria R., «External work in walking», Journal of Applied Physiology 1963; 18: 1-9
- Zarugh M., Todd F., Ralston H., Optimization of energy expenditure during level walking, European Journal of Applied Physiology 1974; 33:293-306.

## **STUDIO 2: Efficacia della Promozione Motoria con stimolazione attraverso la musica in pazienti con Malattia di Parkinson**

### **Premessa**

In questo lavoro è stata utilizzata la musica come stimolo uditivo e strumento per dare al paziente un forte stimolo emotivo. Non si è trattato di musicoterapia in quanto non sono state utilizzate né l'improvvisazione musicale, né metodiche prettamente musico terapeutiche. Il termine musicoterapia è largamente utilizzato e il suo significato possibilmente frainteso; pertanto è bene precisare cosa si intende brevemente per musicoterapia e quali sono gli elementi che la caratterizzano. Una definizione ufficiale di musicoterapia sostiene essa consista nell'uso della musica o degli elementi musicali (suono, ritmo e armonia) da parte di un musicoterapeuta qualificato, con un paziente o un gruppo di pazienti in un processo atto a facilitare e favorire la comunicazione, la relazione, la motricità, l'espressione, l'organizzazione e altri rilevanti obiettivi terapeutici, al fine di soddisfare le sue necessità fisiche, emozionali mentali sociali e cognitive . La musicoterapia mira a sviluppare le funzioni potenziali o residue dell'individuo in modo tale che esso possa meglio realizzare l'integrazione intrapersonale e interpersonale e, di conseguenza, migliorare la qualità della propria vita grazie ad un processo preventivo, riabilitativo o terapeutico" (*World Federation of Music Therapy, VIII Congresso Mondiale, Amburgo 1996*). Sono due i pilastri di musicoterapia, attiva e passiva. La musicoterapia attiva è basata sulla improvvisazione di brani musicali da parte di terapisti e pazienti che rivestono la parte attiva utilizzando strumenti e voce; oppure danzando e muovendosi stimolati da ritmo e melodia. La musicoterapia passiva è quella che viene condotta con i pazienti che rimangono fermi allo scopo di raggiungere uno stato di rilassamento mentale mentre il terapeuta propone musica dolce e invita i pazienti a visualizzare immagini di pace e tranquillità.

In ambito musicoterapico, per musica, si intende un insieme di elementi sonori che comprendono un campo più ampio di ciò che è considerato normalmente arte musicale e cioè suoni, rumori – ambientali o corporei – infrasuoni, ultrasuoni, vibrazioni, oltre che la musica tradizionalmente intesa. (*Pacchetti, 1998*).

### **Scopo dello studio**

In considerazione della fisiopatologia della malattia di Parkinson che prevede anche alla base della bradicinesia, un danno alle proiezioni dopaminergiche mesolimbiche e delle evidenze della letteratura circa gli effetti della musica sulla malattia di Parkinson (*Thaut, 2001; Pacchetti 2000; Mc Intosh 1997*) e su altre patologie neurologiche (*Tomaino, 2002*), si è voluto verificare con uno studio controllato in una popolazione di pazienti parkinsoniani, la modificazione di alcuni parametri clinici in risposta allo stimolo musicale, inteso come mezzo efficace per evocare emozioni forti anche in assenza di associazioni esterne piuttosto che come stimolo uditivo-ritmico vicariante il deficit di ritmo interno (*Blood, 1999; Tomaino*



2002). I parametri clinici presi in questione sono stati la bradicinesia, la qualità della vita e lo stato emotivo.

## **Materiali e Metodi**

Questo è uno studio prospettico, randomizzato, in singolo cieco, della durata di 11 settimane. Lo studio ha coinvolto 10 pazienti domiciliari, cioè non ricoverati (3 donne e 7 uomini) con Malattia di Parkinson idiopatico di età compresa tra i 65 e gli 87 anni con età media di anni 72,2. Durata media della malattia di anni 8 e dagli stessi anni inizio del trattamento farmacologico. I pazienti presentavano deficit motori medio gravi classificati tra uno stadio 2 e 3 della scala di Hoehn and Yahr ed erano tutti stabili dal punto di vista farmacologico, con buona risposta alla L-Dopa o ad altri trattamenti dopaminergici, in fase “on” durante il ciclo delle sedute proposte. Essi non hanno mai modificato il loro schema terapeutico durante il trattamento. Erano inoltre tutti esenti da patologie cardiocircolatorie, deterioramento cognitivo, gravi deficit uditivi e del sensorio, o altro genere di disabilità fisiche che potessero impedire i movimenti.

E' stato loro proposto un ciclo di nove incontri a cadenza settimanale per ciascun paziente, sempre alla stessa ora pomeridiana (tra le 16.30 e le 18.00) dello stesso giorno della settimana. La durata di ogni seduta variava dai 50 ai 60 minuti.

Ogni singola sessione di promozione motoria é stata divisa in sezioni standardizzate comprendenti una prima parte dedicata al saluto e all'accoglienza, di seguito ad esercizi di rilassamento e una parte centrale caratterizzata da movimenti autogenici, cioè spontaneamente suscitati nel paziente dall'ascolto dello stimolo musicale. Questi movimenti erano sostenuti dall'operatore solo se necessario quando il paziente si trovava in momenti di eventuale difficoltà per fenomeni di blocco motorio. Per quanto riguarda lo stimolo musicale sono state usate musiche di vario genere, dal moderno al classico, generalmente con ritmi di facile identificazione e melodie ripetitive. La caratteristica indispensabile e peculiare per questo studio è che fossero, comunque, di alto gradimento sonoro ed emozionale per il paziente, il quale, oltre a quella proposta, ha avuto la facoltà di scegliere o proporre il brano con cui svolgere la seduta. La musica è stata somministrata a mezzo di un impianto hi-fi.

I pazienti sono stati valutati una settimana prima dell'inizio delle nove sedute e una settimana dopo tramite la somministrazione di test e di scale di valutazione per la stadiazione della malattia, con particolare attenzione agli aspetti motori, qualità della vita, stato emotivo e monitoraggio di specifiche performance (velocità del cammino, tapping delle dita e della mano). A questi test è stato attribuito un punteggio da un neurologo della Clinica Neurologica estraneo allo studio e non a conoscenza della specifica metodica svolta dai pazienti.

Alla fine del ciclo delle nove sedute, è stato chiesto ai pazienti di rispondere a tre domande circa il gradimento della proposta sperimentale.

## Tests:

Sono state utilizzate la **Scala di Hoehn e Yahr** e la **UPDRS**. E' una scala di valutazione della malattia, riesce a distinguere in modo efficace, semplice e rapido gli stadi più importanti della malattia. Al termine viene attribuito un punteggio che va dallo stadio I (lieve compromissione funzionale) fino allo stadio V (massima compromissione)

I vari stadi sono così descritti:

Stadio 0=Nessun segno di malattia

Stadio 1=Malattia unilaterale

Stadio 1,5=Coinvolgimento pluriassiale unilaterale

Stadio 2=Malattia bilaterale, senza peggioramento dell'equilibrio

Stadio 2,5=Malattia bilaterale, senza peggioramento dell'equilibrio.

Stadio 3=Malattia bilaterale da lieve a moderata; qualche instabilità posturale; fisicamente indipendente.

Stadio 4 =Invalidità severa; ancora in grado di camminare o stare fermo senza aiuto.

Stadio 5=Relegamento alla sedia a rotelle o a letto senza assistenza.

Unified Parkinson's Disease Rating Scale(UPDRS). Come già anticipato in altro capitolo, è una scala di valutazione introdotta da Fahn e coll. nel 1984 e rappresenta lo standard internazionale di valutazione clinica per l'insieme dei sintomi della Malattia di Parkinson e dei problemi legati alla terapia. La sua validità complessiva è confermata (*Rev. Neurol.* 2000).

Essa comprende 6 sezioni, classificate da 0 a 4 o da 0 a 5, secondo i diversi parametri :

La I sezione descrive intelligenza, alterazioni del pensiero, depressione e motivazione, con l'aiuto di quattro item;

La II rappresenta la disabilità nell'attività quotidiana secondo 13 item nelle fasi con e senza terapia.

La III descrive i sintomi motori al momento dell'esame sulla base di 27 item, ed è basato sulla scala Columbia.

La IV stabilisce le complicanze delle ultime settimane di terapia, che includono discinesie, oscillazioni ed altre .

La V sezione rappresenta una scala modificata di Hoehn e Yahr, suddivisa in otto stadi.

La VI sezione rappresenta il punteggio totale di autonomia nella vita quotidiana.

La somministrazione della scala intera richiede tra i 40 e i 60 minuti. Il punteggio attribuibile va da 0 a 154 punti; 154 punti corrispondono alla massima compromissione clinica. Nella stadiazione modificata secondo Hoehn e Yahr (stadi da 0 a 5) lo stadio 0 corrisponde a nessuna compromissione.

Test sulla Qualità di Vita: Short Form 36 (SF36). E' lo strumento di misura della qualità della vita più conosciuto e più usato in letteratura negli ultimi 10 anni: Si tratta di un questionario prodotto tra il 1986 e il 1992 da JE Ware e coll (*1992*) con finalità conoscitive sullo stato funzionale della salute e del benessere. Messo a punto per rispondere alla esigenza di individuare "il quotidiano" del paziente,

riconoscere le regole (individuali o collettive) che lo sostengono, condividere il linguaggio attraverso cui la qualità di vita può essere espressa, trovare il modo di misurarla, e, infine, conferire a questa misura la stessa dignità scientifica di altri parametri collaudati di “outcome” come mortalità, morbilità e valutazioni di carattere fisiopatologico.

Il Questionario SF-36 è stato concepito per valutare i principali domini riguardanti lo stato di salute. Validato originariamente negli Stati Uniti, è stato successivamente tradotto e adattato in diversi contesti linguistici. Uno studio svedese ha mostrato che l'SF-36 ha un'alta validità, ma anche un'alta attendibilità, essendo i risultati riproducibili nel tempo. Indici sintetici che descrivono globalmente lo stato di salute fisica (attività fisica, ruolo e salute fisica, salute in generale, dolore) e quello mentale (vitalità, ruolo e stato emotivo, salute mentale, attività sociali) sono ottenibili dall'aggregazione delle sottoscale costituenti il questionario. I quesiti e le scale dell'SF-36 sono organizzati in modo tale che tanto più elevato è il punteggio, tanto migliore è lo stato di salute del soggetto.

Il Symptom Questionnaire di Kellner individua 8 scale a quesito multiplo che misurano differenti concetti legati allo stato di salute, sia fisica che mentale:

- 1 attività fisica;
- 2 limitazioni nelle attività legate al proprio ruolo e dovute a problemi di salute fisica;
- 3 dolore fisico;
- 4 salute in generale;
- 5 vitalità (energia/affaticamento);
- 6 attività sociali;
- 7 limitazioni nell'attività legate al proprio ruolo e dovute a problemi emotivi;
- 8 salute mentale (sofferenza psicologica e benessere psicologico).

L'applicazione dell'SF-36 si sviluppa ponendo diversi quesiti di varia natura al paziente interpretando e valutando le risposte ottenute in modo da costruire delle scale numeriche che si sviluppano in diversi livelli che quantificano gli 8 concetti di salute. I punteggi così calcolati vengono poi normalizzati in scala 0-100.

Nell'ambito dell'Attività Fisica (AF) sono stati utilizzati quesiti per meglio rappresentare tutti i livelli e tipi di limitazioni, come il sollevare o portare le borse della spesa, salire le scale, piegarsi, inginocchiarsi, camminare per distanze brevi.

Le limitazioni del Ruolo e Stato Fisico (RF) ed Emotivo (RE) sono misurate utilizzando quesiti che rilevano limitazioni nel tipo di lavoro o in altre attività abituali, ma anche le riduzioni di tempo dedicato al lavoro o ad altre attività abituali e le difficoltà incontrate nell'esecuzione del lavoro o di altre attività.

I quesiti distinguono limitazioni dovute sia alla salute fisica che alla salute mentale. Per quanto riguarda il Dolore Fisico (DF) sono stati utilizzati quesiti per misurare l'intensità del dolore fisico o del disagio e il grado di interferenza con le attività normali a causa del dolore.

Il concetto di Salute in Generale (SG) è stato studiato utilizzando quesiti per riprodurre il punteggio sintetico del General Health Rating Index (GHRI) con un buon equilibrio tra quesiti su aspetti positivi della salute e quesiti negativi, evitando distorsioni indotte da quesiti a polarità omologa.

I quattro quesiti sulla Vitalità (VT), con tipologia bipolare, hanno una storia consolidata in termini di validità empirica ed hanno generato in numerosi studi valutazioni molto precise.

Con le Attività Sociali (AS) i quesiti vanno ad indagare elementi estesi oltre l'individuo, valutando sia le qualità che la quantità delle attività svolte e l'eventuale dipendenza per le limitazioni dovute a problemi di salute.

La Salute Mentale (SM) è studiata attraverso quesiti per ciascuna delle dimensioni principali di salute mentale (ansia, depressione, perdita di controllo comportamentale/emozionale e benessere psicologico). La somma semplice dei 5 quesiti in formato ridotto ha dimostrato alta correlazione ( $r=0.95$ ) con i 38 quesiti estesi del Mental Health Index (MHI).

Inoltre è stato valutato il Cambiamento nello Stato di Salute (CS) riferito dai soggetti in risposta ad un quesito sulla salute in generale dove è stato chiesto di riferire il grado di cambiamento della loro salute in generale nell'arco di 6 mesi. Il quesito non è utilizzato per calcolare i punteggi delle otto scale a quesito multiplo e fornisce utili informazioni sui cambiamenti nello stato di salute nel corso dei 6 mesi che hanno preceduto la somministrazione del questionario.

**VELOCITA' DEL CAMMINO:** consiste nel cronometrando (mt/sec) di una lunghezza di metri 10 e ripetuta senza fermarsi con una inversione di 180 gradi invitando il paziente a percorrerla il più velocemente possibile.

**FINGER TAPPING (tapping delle dita):** esercizio pollice-dita, esercizio di destrezza manuale fine che viene cronometrato facendo eseguire la sequenza prestabilita per tre volte, al di là del tempo misurato (quindi la velocità), offre all'osservatore dati sulla modalità di esecuzione dell'esercizio (cioè la precisione dell'esecuzione)

**TAPPING TASK (compito di tapping per la mano):** è uno dei test contenuto nella Halstead-Reitan battery. E' costituito da un tasto collegato elettricamente con un congegno per registrare il numero di volte in cui viene schiacciato il tasto. Valuta compiti motori alternanti rapidi, è in sostanza utilizzato per una ulteriore quantificazione della bradicinesia.

#### **DOMANDE RELATIVE AL GRADIMENTO DELLA PROPOSTA:**

1. La proposta di trattamento con la musica è stata di suo gradimento?
2. Ritieni di essere migliorato dopo il ciclo di riabilitazione con la musica?
3. Sarebbe disponibile a ripetere il ciclo riabilitativo?

## Risultati

Sono state sottoposte allo studio dieci persone, affette da morbo di Parkinson o parkinsonismo secondario vasculogenetico, 7 maschi e 3 femine. Si riportano qui di seguito l'inquadramento anagrafico e diagnostico dei pazienti in valutazione iniziale e i risultati dei test eseguiti prima e dopo la proposta di attività motoria con la musica.

Caratteristiche dei soggetti

Pazienti	Età	Stadio	Sex	Aa di malattia
		HY		
SM	74	II	M	8
CA	78	III	M	11
AT	65	III	F	8
ET	80	III	M	10
AC	69	II	M	7
FV	87	III	M	11
NC	70	II	M	9
EG	63	II	M	5
EI	70	II	F	6
RV	66	III	F	5

Tutti i pazienti coinvolti nello studio erano seguiti presso gli ambulatori della Clinica Neurologica dell'Università di Ferrara. Ciascuno ha dato il consenso alla partecipazione allo studio.

I test eseguiti hanno dimostrato un omogeneo miglioramento di tutti i parametri esaminati in ogni paziente, tuttavia non tutti i miglioramenti sono risultati statisticamente significativi, soprattutto per l'esiguità del campione in esame.

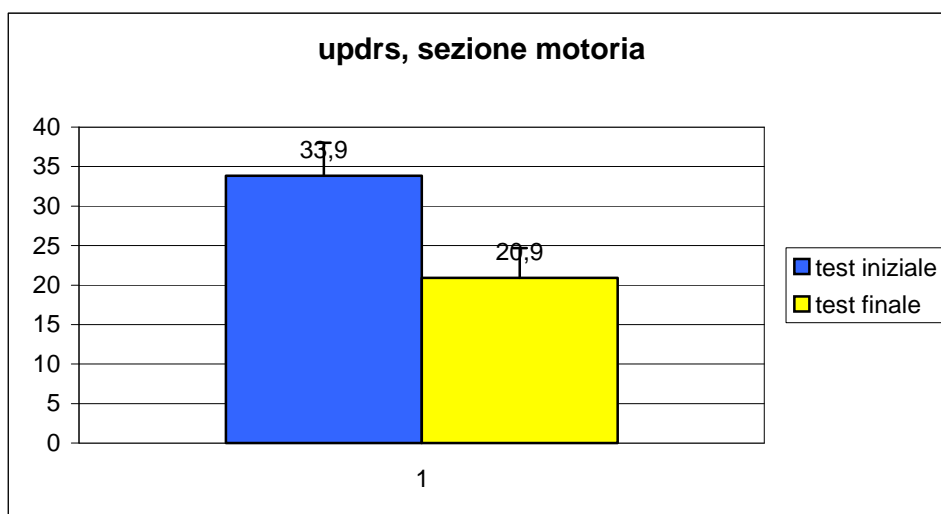
Nelle tabelle 1, 2, 3, 4 sono riportati i valori dei singoli soggetti nei test iniziali e finali e le medie con deviazione standard.

Per quanto riguarda i valori medi, la valutazione della sezione terza dell'UPDRS, cioè la sezione dei sintomi motori, ha mostrato in tutti i pazienti un miglioramento del 40% con un valore di partenza del  $33,9 \pm 4,2$  e un valore finale di  $20,9 \pm 3,8$ . Dati statisticamente significativi ( $p < 0,01$ ) (tabella 1 e figura 1).

**Tabella 1.** Valori della scala UPDRS dei singoli pazienti nel test eseguito prima dell'inizio dell'attività motoria e al termine del ciclo di 9 incontri.

Updrs	iniziale	finale
Paz		
1	30,5	17,5
2	39	27
3	35	25
4	40	20
5	28	17,5
6	31	15
7	35	22
8	32	22
9	38	24
10	30	19
Media	33,9	20,9
Ds	4,2	3,8

**Figura 1.** Miglioramento medio della scala UPDRS con deviazione standard tra il test eseguito prima dell'inizio dell'attività e al termine del ciclo di 9 incontri.



Il finger tapping test, eseguito separatamente per le dita della mano destra e per le dita della mano sinistra, ha dato le seguenti misurazioni in secondi. Per le dita della mano destra un miglioramento della velocità di esecuzione del 22,2%, partendo da una velocità iniziale di  $5,7 \pm 1$  sec e finale di  $4,3 \pm 0,9$  sec, con significatività statistica ( $p < 0,05$ ). Per le dita della mano sinistra un miglioramento della velocità di esecuzione del 16,5%, con partenza da una velocità iniziale di  $5,4 \pm 1,1$  secondi ed una finale di  $4,2 \pm 0,6$  .S ignificatività statistica ( $p < 0,05$ ) Questi dati sono riportati nella tabella numero 2.

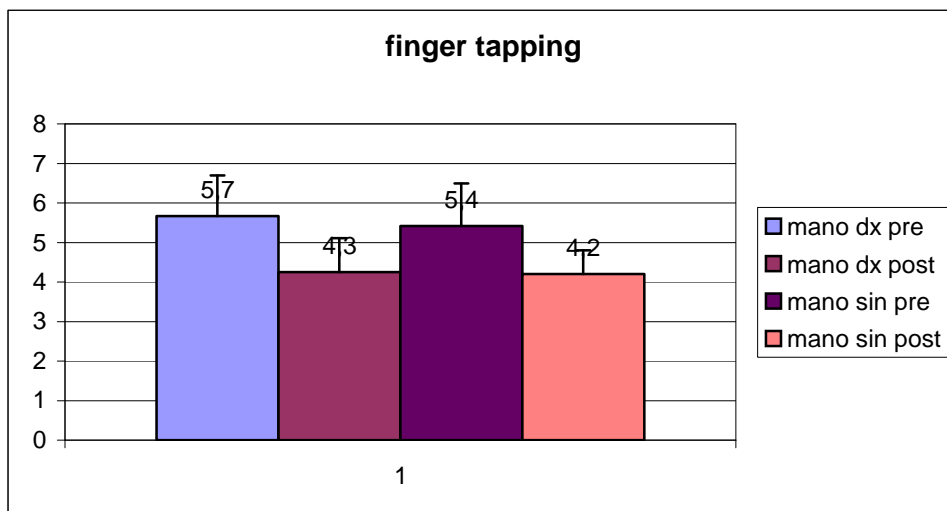
Finger tapping:

**Tabella 2.** Tempo impiegato per eseguire l'esercizio pollice-dita per tre volte in secondi dei singoli pazienti nel test eseguito prima dell'inizio dell'attività e al termine del ciclo di 9 incontri, sia alla mano destra che sinistra.

FT paz	iniziale dx	finale	iniziale sin	finale
1	4,9	3,5	5,6	4,5
2	6,6	6	7	5,4
3	4,9	4,7	5,3	4,5
4	7,19	4	4	4
5	6,27	5	5,1	4
6	3,8	3	3,4	3
7	6	3,8	6,3	4,2
8	5	4	5,7	4,1
9	6,5	4,7	6,3	4,4
10	5,5	3,8	5,5	3,9
media	5,7	4,3	5,4	4,2
ds	1,0	0,9	1,1	0,6

Finger tapping:

**Figura 2.** Tempo impiegato per eseguire l'esercizio pollice-dita per tre volte in secondi: media con deviazione standard dei 10 pazienti nel test eseguito prima dell'inizio dell'attività e al termine del ciclo di 9 incontri, sia alla mano destra che sinistra.



La tabella 3 e la figura 3 rappresentano il tapping per la mano, calcolato in numero di battute al secondo e anche questo fatto eseguire separatamente per la mano destra e la mano sinistra.

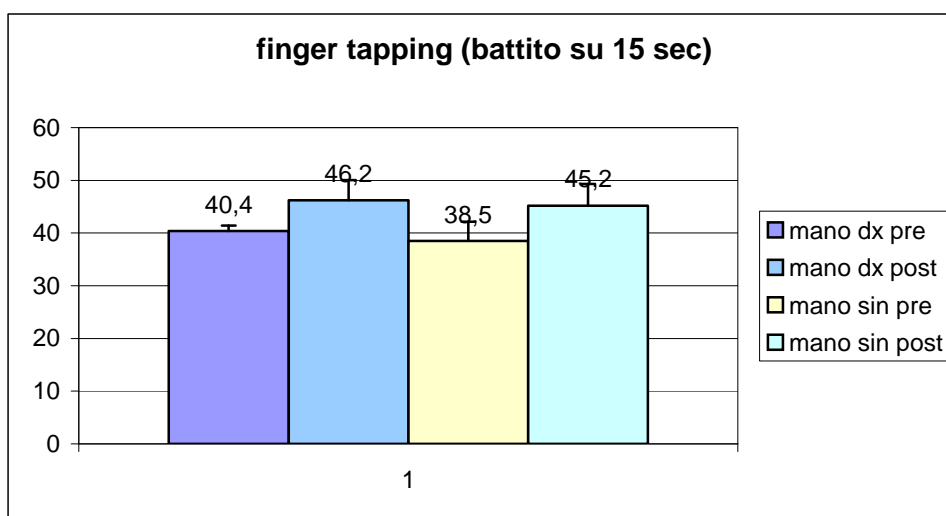
La mano destra ha riportato un miglioramento del 11,8% a destra. Significatività statistica ( $p < 0,05$ ) partendo da una media di  $40,4 \pm 5,4$  battute per 15 secondi.

Per la mano sinistra un miglioramento del 16,8% e significatività statistica ( $p < 0,05$ ). Partendo da una media di  $38,5 \pm 3,6$  battute per 15 secondi prima del ciclo e arrivando in valutazione finale a  $45,2 \pm 4,1$  battute per 15 secondi.

**Tabella 3.** Numero di battute sullo strumento in 15 secondi dei singoli pazienti nel test eseguito prima dell'inizio dell'attività e al termine del ciclo di 9 incontri, sia alla mano destra che sinistra.

FTT Paz	iniziale dx	finale dx	iniziale sin	finale sin
1	54	53	36	49
2	36	40	33	42
3	35	44	33	38
4	44	51	45	51
5	40	44	39	40
6	40	46	40	45
7	39	48	40	48
8	37	43	39	45
9	41	47	40	46
10	38	46	40	48
media	40,4	46,2	38,5	45,2
ds	5,4	3,8	3,6	4,1

**Figura 3.** Numero medio di battute sullo strumento in 15 secondi nel test eseguito prima dell'inizio dell'attività e al termine del ciclo di 9 incontri, sia alla mano destra che sinistra.





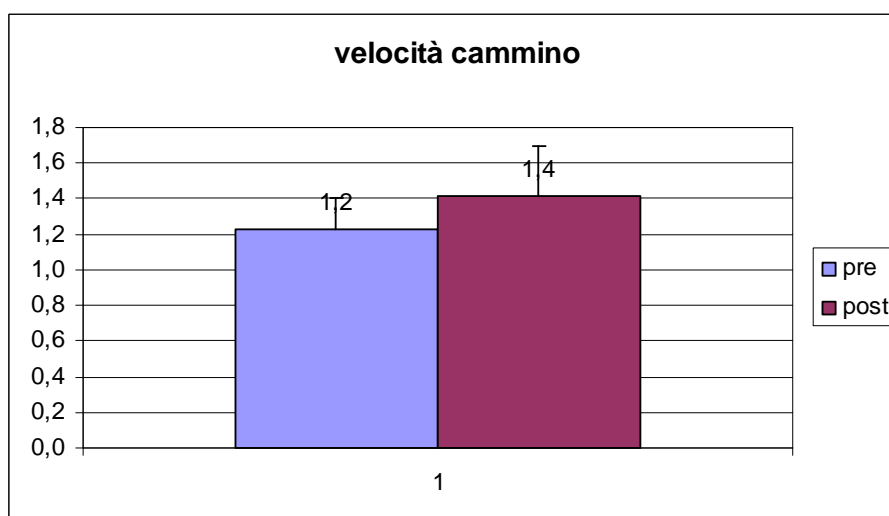
Infine la misurazione della velocità del cammino, illustrata nella tabella e figura 4, pur non raggiungendo la significatività ( $p=0,1$ ) mostra la tendenza ad un miglioramento in tutti i soggetti esaminati.

I pazienti sono partiti da una velocità di cammino di 1,2 metri al secondo  $\pm 0,2$  in valutazione iniziale, misurando in valutazione finale una velocità di  $1,4 \pm 0,3$ .

**Tabella 4.** Valori in metri al secondo della velocità dei singoli pazienti in un tratto di 20 metri tra il test eseguito prima dell'inizio dell'attività e al termine del ciclo di 9 incontri

vel camm Paz	iniziale	finale
1	1,54	2,00
2	1,16	1,48
3	1,03	1,09
4	1,14	1,29
5	1,48	1,54
6	1,09	1,11
7	1,05	1,11
8	1,38	1,54
9	1,16	1,54
10	1,21	1,43
Media	1,2	1,4
Ds	0,2	0,3

**Figura 4.** Valori in metri al secondo della velocità media dei pazienti, con deviazione standard in un tratto di 20 metri tra il test eseguito prima dell'inizio dell'attività e al termine del ciclo di 9 incontri



Il test sulla qualità della vita, che comprendeva in sé anche una valutazione dello stato emotivo, ha riportato valori medi complessivi da  $52,92 \pm 11,13$  a  $68,45 \pm 12,62$ , senza significatività statistica. Come, però, si può osservare più facilmente nella tabella 5, tutti i valori dei diversi domini risultano aumentati (cioè il paziente riferisce un miglioramento), in particolare quello relativo al ruolo emotivo.

Tutti i pazienti hanno riferito di aver tratto notevole giovamento dal ciclo di incontri, tutti hanno espresso il forte desiderio di continuare l'attività.

**Tabella 5.** Valori medi dei singoli items del test SF36

SF 36 Domini	pre		post	
	media	Ds	media	ds
salute generale	50,2	25,2	61,33	24,8
attività fisica	54,16	28,7	70,83	27,09
ruolo fisico	58,33	46,54	83,33	20,41
ruolo emotivo	38,88	49,06	66,66	51,63
attività sociale	54,16	28,13	77,08	40,63
salute mentale	64,66	22,25	84,66	14,17
Dolore	75	21,38	75	32,55
Vitalità	50	30,98	67,5	23,61
PCS	42,87	8,4	46,02	11,46
MCS	40,97	14,87	52,07	9,55
Media	52,92		68,45	
Ds	11,13		12,62	

## Discussione

Nello studio si osserva che l'applicazione di uno stimolo musicale a forte impatto emozionale a pazienti con Morbo di Parkinson, determina una riduzione significativa del punteggio della terza sezione della UPDRS e un miglioramento significativo alla prova del "finger tapping". Si è inoltre osservata una tendenza al miglioramento, anche se non statisticamente significativa, del "tapping task", della velocità del cammino e dei vari domini della SF 36 (ad eccezione di quello relativo al dolore). Pur non essendo risultata statisticamente significativa, la misurazione della velocità del cammino, sia al termine di ogni seduta che al termine del ciclo, quasi tutti i pazienti hanno mostrato una minore esitazione nell'iniziare la marcia e una maggiore simmetria del passo. Evidente anche il maggior controllo e accresciuta abilità a resistere alla pressione esercitata sullo sterno (cioè la reazione di spinta), mentre nell'equilibrio di rotazione su se stessi, il movimento è risultato più fluido e continuativo rispetto all'inizio del trattamento in cui i pazienti barcollavano e i passi erano discontinui.

Infine, i pazienti hanno espresso, nel questionario somministrato al termine del ciclo, unanime apprezzamento relativamente alla proposta di promozione motoria con la musica con particolare insistenza sulla possibilità di proseguire il trattamento.

L'utilizzo a scopo riabilitativo degli stimoli ritmici e della musica in vari ambiti clinici tra cui la malattia di Parkinson, si basa sull'ipotesi che la stimolazione sensoriale uditiva di tipo ritmico sia capace di compensare la mancanza di un ritmo interno (*Morris, 1994*) o di uno schema motorio completo o deficit più complessi (*Morris, 1999*). Diversi studi infatti documentano miglioramenti di velocità e lunghezza del passo (*Ito, 2000*), precisione e coordinazione dei movimenti fini delle dita, articolazione del linguaggio, in seguito all'applicazione di stimoli sensoriali integrati (uditivi e visivi). In altri studi, i miglioramenti ottenuti con diversi ritmi e con esercizi prestabiliti (*Hurt, 1998; Jancke 1998; Mc Intosh 1997; Thaut 1996*) sono spiegati con una facilitazione uditivo-motoria che si realizzerebbe attraverso una attivazione diretta della corteccia laterale premotoria, in un contesto di movimenti guidati dall'esterno; ciò consentirebbe il bypass del deficit delle proiezioni pallido-talamo-corticali (*Cunnington 1995; Morris 1994*).

In questo studio veniva invece considerato il movimento autogeno stimolato dalla musica come effetto dell'emozione suscitata. In questo modo si è voluto spingere il paziente ad allenare proprio quella capacità che la malattia di Parkinson tende a ridurre, cioè l'iniziativa motoria.

Inoltre uno scopo "secondario" di questa proposta è stato quello di fornire alle persone la fiducia di poter recuperare un movimento più fluido e armonico autonomamente, cioè senza che fosse "ordinato" da un operatore esterno, in modo da accrescere anche la spinta ad un recupero della propria autonomia gestionale.

In effetti un effetto "secondario" osservato e non atteso è stato riferito da quasi tutti i pazienti: dopo questa esperienza hanno iniziato a tenere della musica piacevole anche in casa, durante la vita quotidiana, perché ne traggono piacere e si sentono maggiormente autonomi negli spostamenti.

Oltre che come stimolo uditivo ritmico, un'altra ipotesi che può essere chiamata in causa per giustificare i risultati positivi ottenuti è quella secondo la quale la musica che piace, riconosciuta come mezzo tra i più adatti a suscitare forti emozioni, possa attivare i circuiti limbici (*Bernatzky, 2004, Pacchetti 2000*) e in particolare le proiezioni dopaminergiche mesolimbiche allo striato ventrale: il circuito dedicato a regolare le motivazioni dell'intero comportamento (*Wise, 1989; Fibiger, 1986*).

Su queste basi in questa ricerca sono stati valutati in parallelo gli effetti specificamente motori della musica e gli eventuali effetti sullo stato emotivo e sulla qualità di vita dei pazienti, che potrebbero essere quelli discriminanti rispetto ad un programma di terapia fisica tradizionale, anche a parità di efficacia.

Questo studio, pur con i risultati positivi che attiene, presenta alcuni limiti metodologici.

Vi è la mancanza di un controllo a lungo termine dei risultati ottenuti, quindi per verificare se i risultati ottenuti si mantengono nel tempo, e per quanto tempo eventualmente è possibile rintracciarli e quali parametri eventualmente mostrano una maggior durata. Inoltre manca un gruppo di controllo che svolga un'attività motoria parallela di tipo tradizionale con cui poter comparare i risultati sulle diverse variabili.

E' poi necessario un maggior numero di pazienti con cui condurre la sperimentazione sia per confermare i risultati descritti che per raggiungere la significatività statistica in quei parametri che pur mostrando una tendenza al miglioramento, non hanno ottenuto la validazione.

Inoltre per quanto riguarda valutazioni che considerano separatamente la mano destra e la mano sinistra è necessario considerare la dominanza del lato colpito, caratteristica della patologia e la dominanza manuale, fattori che possono modificare i risultati dei tests.

Infine potrebbe essere utile una valutazione dello stato d'ansia e del tono dell'umore dei pazienti all'inizio del trattamento in quanto una eventuale variazione di tali parametri può influenzare i parametri delle performances motorie, senza che si sia modificato sostanzialmente nulla nella modulazione del sistema motorio. In effetti nei pazienti dello studio si è notato anche un soggettivo miglioramento dello stato dell'umore, ma quanto questo abbia potuto influenzare i risultati dei tests motori al momento gli elementi a disposizione non ne permettono una stima.

D'altra parte, considerando che la World Health Organization definisce la qualità della vita come "La percezione che un individuo ha della propria posizione nella vita, nel contesto di una cultura e di un insieme di valori nei quali egli vive, anche in relazione ai propri obiettivi", nelle persone partecipanti l'esperienza svolta ne ha dato un notevole miglioramento, che si è potuto misurare oggettivamente e osservare soggettivamente.

In conclusione il presente studio, pur con i limiti di un lavoro sperimentale agli esordi, dimostra l'efficacia clinica di una proposta di promozione dell'attività motoria che coinvolga il paziente sia attraverso l'esercizio e la proposta di attività gradite e coinvolgenti anche dal punto di vista emotivo, sia per gli effetti dimostrati sulle performance motorie che per quelli sulla soddisfazione dei pazienti stessi e sul loro stato emotivo. Da un lato, la possibilità dei risultati può indurre a pensare che la promozione di attività motoria possa aver favorito anche processi di plasticità neurale nei circuiti motori correlati a sistema cortico-striatale. D'altra parte sul piano applicativo è importante che i pazienti, al di là dei test clinici somministrati, hanno dichiarato unanimemente di aver tratto grandi benefici dall'attività svolta, con ripercussioni notevoli sulla qualità di vita in genere. E' stato dato seguito a questo studio per valutare l'efficacia di tale proposta in altri gruppi di pazienti in popolazioni più ampie.

## **BIBLIOGRAFIA**

- Bernatzky G, Bernatzky P, Hesse HP, Staffen W, Ladurner G. Stimulating music increases motor coordination in patients afflicted with Morbus Parkinson. *Neuroscience Letters*. 975, 2004.
- Blood JA, Zatorre RJ, Bermudez P, Evans C. Alan. Emotional response to pleasant and unpleasant music correlate with activity in paralimbic brain regions. *Nature Neuroscience*, vol 2, n. 4, 1999.
- Cunnington 1995-Cunnington R, Iansak R, Bradshaw J, Phillips J. Movement-related potentials in Parkinson's disease: presence and predictability of temporal and spatial cues. *Brain* 1995; 118:935-950.

- Fibiger HC, Phillips AG. Reward, Motivation, cognition: psychobiology of mesencephalic dopamine system. In: Mountcastle VB, Bloom FE, Geiger SR, editors. Handbook of Physiology, Vol 4: Intrinsic regulatory system of the brain. Section 1: The nervous system. Bethesda (Md): American Physiological Society, 1986, pagg. 467-476.
- Hurt CP, Rice RR, McIntosh GC, Thaut MH. Rhythmic auditory stimulation in gait training for patients with traumatic brain injury. *J. Music Ther*, 1998, 35, 228-241.
- Ito 2000-Ito N, Hayashi A, Lin W, Ohkoshi N, Watanabe M, Shoji S. Music therapy in Parkinson's disease: improvement of parkinsonian gait and depression with rhythmic auditory stimulation. In: Nakada T, editor. Integrated Human brain science: theory, method application (music) New York: Elsevier Science; 2000. p 435-443.
- Jancke L, Shah NJ, Posse S, Grosse-Ryuken M, Muller-Gartner HW. Intensity coding of auditory stimuli: an fMRI study, *Neuropsychologie*, 36, 875-883, 1998.
- McIntosh 1997-McIntosh GC, Brown SH, Rice RR, Thaut MH. Rhythmic auditory-motor facilitation of gait patterns in patients with Parkinson's disease. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:22-26.
- Morris 1994-Morris M, McGinley J, Huxham F, Collier J, Ianssek R. Constraints on the kinetic, kinematic and spatiotemporal parameters of gait in Parkinson's disease. *Hum Mov Sci* 1999; 18:461-483.
- Morris ME, Ianssek R, Matyas TA, Summers JJ. The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson's disease. *Brain* 1994;117:1169-1181.
- Pacchetti C, Aglieri R, Mancini F, Martignoni E, Nappi G. Active music therapy and Parkinson's disease: methods. *Functional Neurology*, 13, 57-67, 1998.
- Pacchetti C, Mancini F, Aglieri R, Fundarò C, Martignoni E, Nappi G. Active music therapy and Parkinson's disease: an integrative method for motor and emotional rehabilitation. *Psychosomatic Medicine*, 62, 386-393, 2000.
- Thaut MH, McIntosh GC, Rice RR, Miller RA, Rathbun J, Brault JA. Rhythmic auditory stimulation in gait training with Parkinson's disease patients. *Mov. Disord.* 11, 193-200, 1996.
- Thaut 2001- Thaut M.H., McIntosh G.C., Rice R.R., Miller R.A., Rathbun J., Brault J.A. Auditory rhythmicity enhances movement and speech motor control in patients with parkinson's disease. *Funct Neurol*, 2001; 16:163-172.
- Tomaino CM. The role of music in the rehabilitation of persons with neurological diseases. <http://musictherapyworld.net>, 2002
- Unified Parkinson Disease Rating Scale – *Rev Neurol*, 2000
- Wise CY. Neuroleptics and operant behavior: the anhedonia hypothesis. *Behav Brain Res*, 5, 39-87, 1982.
- World Federation of Music Therapy, VIII Congresso Mondiale, Amburgo 1996.

## **STUDIO 3: Proposta di riabilitazione delle atassia mediante Sostituzione Sensoriale con metodica BrainPort**

### **Scopo dello studio**

L'obiettivo di questo studio è verificare l'efficacia a breve termine di un dispositivo di sostituzione sensoriale elettrotattile (BrainPort, wicab Inc.) nel trattamento di soggetti affetti da patologie del sistema nervoso centrale e periferico che lamentano instabilità cronica.

### **Materiali e Metodi**

#### ***a. Casistica***

Sono stati presi in esame 14 soggetti (7 femmine e 7 maschi), di età compresa tra 25 e 71 anni (età media 51 anni, SD 14,13), tutti affetti da disturbi di stabilità e dell'equilibrio di diversa eziologia:

- deficit vestibolare uni- o bilaterale non compensato (2 pazienti)
- sclerosi multipla (5 pazienti)
- atrofia multisistemica (1 paziente)
- siringomielia C1-C3 (1 paziente)
- neuropatia periferica (2 pazienti)
- instabilità cronica in seguito a neurochirurgia cerebellare (1 paziente) e dell'angolo pontocerebellare (1 paziente)
- atassia di Friedreich (1 paziente).

I soggetti selezionati sottostavano ai seguenti criteri di inclusione:

- Maschi o femmine che avessero compiuto 18 anni
- Nessun problema di salute orale
- Soggetti che avessero svolto precedentemente terapia fisica o farmacologica, senza risultati apprezzabili
- Soggetti in grado di leggere e capire le informazioni date dal consenso e che avessero la volontà di firmarlo.
- Soggetti disposti e in grado di completare almeno una delle valutazioni richieste dallo studio

#### ***b. Protocollo***

Il protocollo di studio è stato suddiviso quattro parti:

1. una prima parte di esami preliminari composta da test standardizzati di valutazione quantitativa dell'equilibrio, per verificare i parametri di equilibrio, stabilità e qualità della vita all'inizio dello studio (t0).
2. una-due settimane di *boost* (addestramento intensivo), dal lunedì al venerdì, per imparare ad usare lo strumento, comprendenti una seduta della durata di un'ora la mattina e un'ora al pomeriggio con

distanza tra le due sedute di almeno 4 ore o una sola seduta al giorno della durata di un'ora a seconda che per il *boost* si preferisse impiegare una o due settimane. In entrambi i casi il numero totale delle ore dedicate al *boost* è stato pari a 10 ore.

3. tre o quattro settimane di *training* (allenamento) dal lunedì al venerdì per allenare equilibrio e stabilità con due sedute da 20 minuti ciascuna al giorno, con un intervallo non inferiore a 4 ore.
4. Alla fine del ciclo, controllo dei test specifici di valutazione clinica proposti all'inizio della terapia.

### ***c. Test standardizzati di valutazione quantitativa dell'equilibrio***

I test di valutazione utilizzati in questo studio sono stati i seguenti:

#### ***1. BERG BALANCE SCALE (BBS)***

Questa scala valuta la prestazione con un punteggio che va da 0 (non è in grado di eseguire il compito richiesto) a 4 (prestazione normale) su 14 *item* per un punteggio totale massimo di 56. Gli *item* riguardano mansioni comuni nella vita di tutti i giorni come sedersi, alzarsi in piedi, stendersi, inclinarsi, girarsi e guardare oltre le proprie spalle, girarsi completando un cerchio, fare un passo o un gradino (vedi appendice B).

La validità e l'affidabilità della scala è stata valutata su una popolazione di soggetti con sclerosi multipla (Cattaneo, 2007) e anche per altre patologie neurologiche come *stroke* (Blum et al., 2008), malattia di Huntington (Rao et al., 2009), trauma spinale (Ditunno et al., 2007), malattia di Parkinson (Franchignoni et al., 2005) e per la predizione del rischio di cadute multiple in soggetti anziani residenti in comunità (Muir et al., 2008).

Limiti nel suo utilizzo sono l'effetto *floor* e *ceiling* che possono essere ovviati tramite l'associazione del BBS con altri test di valutazione.

#### ***2. DYNAMIC GAIT INDEX (DGI)***

Questa scala misura la mobilità e l'equilibrio dinamico. Il DGI consiste di 8 *item* comprendenti: camminare normalmente, camminare prima velocemente e poi piano, camminare eseguendo movimenti del capo sul piano frontale e sagittale, superare con un passo oggetti e camminarvi attorno (vedi appendice A). Ogni *item* viene valutato su una scala da 0 a 3 dove 0 indica che non è stato possibile eseguire il compito richiesto e 3 indica una prestazione normale. Il punteggio totale varia da 0 a 24. Un punteggio di 19 equivale alla soglia sotto la quale il rischio di caduta diventa clinicamente rilevante. La scala è stata valutata sia su persone con disordini vestibolari che su soggetti affetti da S.M. (Cattaneo, 2007). La sua affidabilità e validità si dimostrano anche nella valutazione di pazienti con *stroke* (Jonsdottir e Cattaneo, 2007) e di anziani residenti in comunità a rischio di caduta (Chiu et al., 2006). Anche in questo caso l'effetto *ceiling* può ridurre l'evidenza del miglioramento ottenuto col trattamento.

#### ***3. DIZZINESS HANDICAP INVENTORY (DHI)***

È un questionario autosomministrato ideato da Jacobson e Newman per valutare l'impatto causato dai disturbi dell'equilibrio nella vita e nelle attività di tutti i giorni del paziente (vedi appendice C). È un test

di qualità di vita specifico per i disturbi dell'equilibrio e la scala valutativa soggettiva maggiormente utilizzata per le patologie vestibolari (*Jacobson e Newman, 1990*).

Comprende 25 domande ognuna delle quali ha 3 risposte possibili: “sì”, “no”, “a volte”. Nel questionario vengono toccati 3 aspetti: il disagio funzionale (F), emotivo (E) e fisico (F).

Ogni risposta positiva vale 4 punti, ogni risposta negativa 0. Nel caso dell’“a volte” vengono assegnati 2 punti per risposta.

Il punteggio finale valuterà lo stato fisico, emozionale e funzionale del soggetto. L’*handicap* sarà direttamente proporzionale al punteggio. Dunque più il punteggio si avvicinerà allo 0 meno l’*handicap* sarà rilevante (*Ceballos Lizárraga, 2004*). Punteggi superiori a 60 sono stati correlati con cadute ricorrenti e severo disequilibrio; punteggi compresi tra 0 e 30 indicano un disequilibrio lieve e tra 31 e 60 disequilibrio moderato (*Whitney et al., 2008*). Questa scala di *handicap* ha dimostrato buona valenza (0.91) e affidabilità (0.97) sia in una popolazione con disturbi vertiginosi, che in soggetti portatori di S.M. (*Cattaneo, 2007*).

#### ***d. Materiali***

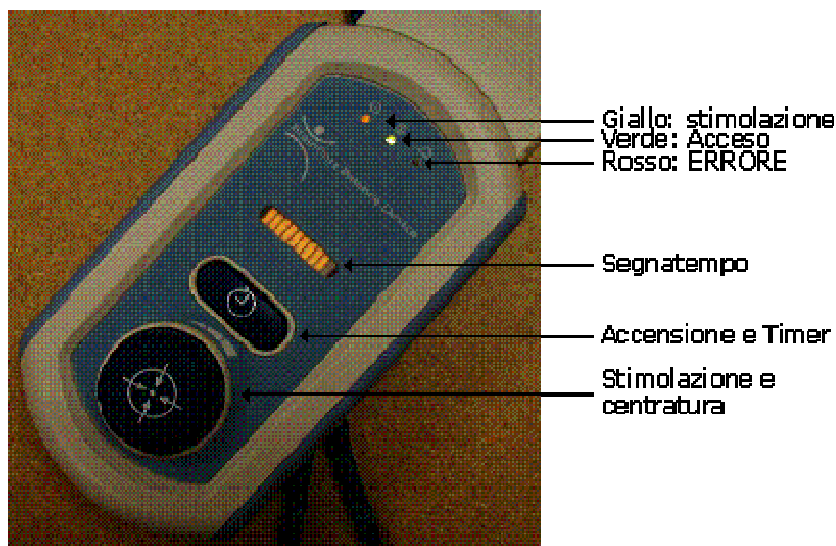
Durante le sedute di allenamento sono stati utilizzati: un cronometro, un cuscino “*memory foam*”, un cuscino “*airex*” (altamente destabilizzante), oltre all’apparecchio *Brainport*.

#### ***e. Procedura***

In seguito al completamento dei *test* preliminari, i soggetti sono stati sottoposti al trattamento con *Brainport*. Le sedute di trattamento si sono svolte presso la Clinica Neurologica dell’Azienda-Ospedaliera-Universitaria Arcispedale “S. Anna” di Ferrara.

Per apprendere l’utilizzo dello strumento, i soggetti sono stati istruiti ad applicare la matrice di elettrodi sul dorso della lingua, previa adeguata sterilizzazione dello IOD. Sono state effettuate sedute di allenamento sia in posizione eretta che seduta sempre ad occhi chiusi, aumentando di volta in volta il grado di difficoltà e instabilità, usando superfici di appoggio podalico e posture differenti. Il compito del soggetto era riuscire a mantenere al centro della lingua la percezione del segnale elettrico. Ai soggetti è stato detto che l’accelerometro avrebbe rilevato la posizione del capo e inviato l’informazione alla matrice di elettrodi posta sulla lingua. Ad esempio, l’inclinazione in avanti del capo, spostando il segnale percepito verso la punta della lingua, avrebbe dovuto indurre il soggetto in esame ad un aggiustamento posturale all’indietro del proprio corpo, in modo da riportare il segnale percepito al centro della matrice di elettrodi. L’intento dell’allenamento è stato quello di ridurre le oscillazioni posturali grazie appunto all’impegno del soggetto nel mantenere lo stimolo elettrico al centro della matrice di elettrodi. Per questo scopo i pazienti sono stati istruiti ad usare movimenti combinati delle articolazioni di anca, ginocchio e caviglia per aggiustare la posizione, mantenendo invece il capo fisso.





**Figura 1**

A causa del possibile adattamento dei recettori del dorso della lingua allo stimolo elettrico si è verificata in alcuni casi una riduzione della percezione del segnale. In tal caso veniva consigliato di muovere la lingua lateralmente per ritrovare il segnale, evitando però rapidi o ampi movimenti della lingua che avrebbero potuto esporre velocemente aree maggiormente sensibili allo stimolo, impedendo così di effettuare un' adeguata correzione dell'intensità allo scopo di rendere confortevole il segnale.

Dopo aver effettuato quindi i test iniziali ad un tempo  $T(0)$ , si è iniziato il *boost* secondo le modalità precedentemente descritte. Durante queste prime settimane i pazienti hanno imparato a conoscere e ad utilizzare l'apparecchio *Brainport*, con brevi sedute di 3 minuti ciascuna in posture sempre più difficili e destabilizzanti. In ogni ora di allenamento sono state variate dalle 5 alle 7 posture statiche, ciascuna mantenuta sempre per 3 minuti. Una volta terminata la sessione si è valutato quale fosse la specifica posizione che il soggetto era in grado di mantenere per 20 minuti in modo comodo ma allo stesso tempo con un grado adeguato di difficoltà per essere allenante. Il soggetto doveva essere in grado di tenere questa posizione per 20 minuti, ad occhi chiusi, mantenendo la percezione del segnale al centro della lingua, di modo che la prova fosse effettivamente valida e l'esercizio portasse i benefici desiderati. Il controllo dell'accuratezza della percezione, soprattutto nelle prime fasi, deve essere, per questo, di competenza dell'operatore, il quale deve essere scrupoloso nel capire e proporre la posizione adeguata da mantenere. Perciò il trattamento va individualizzato per ogni soggetto.

Il protocollo nella fase intensiva di addestramento ha previsto un graduale aumento della difficoltà degli esercizi proposti dall'operatore (Figura 2).



**Figura 2.** Sessione di BrainPort.

Le posizioni da eseguire sono a discrezione dell'operatore e variate in base al miglioramento del soggetto e al suo stato psico-fisico. Di norma il cambio delle posizioni è graduale e con aumento di difficoltà, ma a volte può essere necessario interrompere la progressione e tornare a posture più semplici.

Una volta terminata la/le settimana/e di boost, è iniziato l'allenamento vero e proprio, ossia la fase di training. Questa fase è durata tre o quattro settimane, due volte al giorno, una la mattina e una al pomeriggio, con un recupero tra le sedute di almeno 4 ore. Durante questa fase, il soggetto utilizzava lo strumento nella posizione che gli permetteva di svolgere gli esercizi con il massimo grado di difficoltà raggiungibile, ma nello stesso tempo nella posizione più comoda per poter riuscire a completare la seduta. In questa fase ciascuna seduta durava solamente 20 minuti.

Terminata l'ultima fase di training, i soggetti partecipanti allo studio, sono stati valutati ad un tempo T(1), tramite la stessa batteria di test effettuata al tempo T(0).

Oltre alla raccolta dei parametri quantitativi mediante test standardizzati, durante il ciclo di trattamento è stata effettuata anche una valutazione qualitativa mediante colloquio tra paziente ed operatore circa variazioni della sintomatologia da disturbo dell'equilibrio e sensazioni legate all'utilizzo dell'apparecchio e più in generale agli esercizi proposti. Alcuni soggetti hanno accettato di tenere un diario da compilare in modo assolutamente libero, per poter annotare le eventuali nuove sensazioni riscontrate.

#### ***e. Consenso***

Tutte le persone che si sono sottoposte allo studio, hanno dato il consenso al Direttore della Clinica Neurologica dell'Università di Ferrara.

## **Risultati**

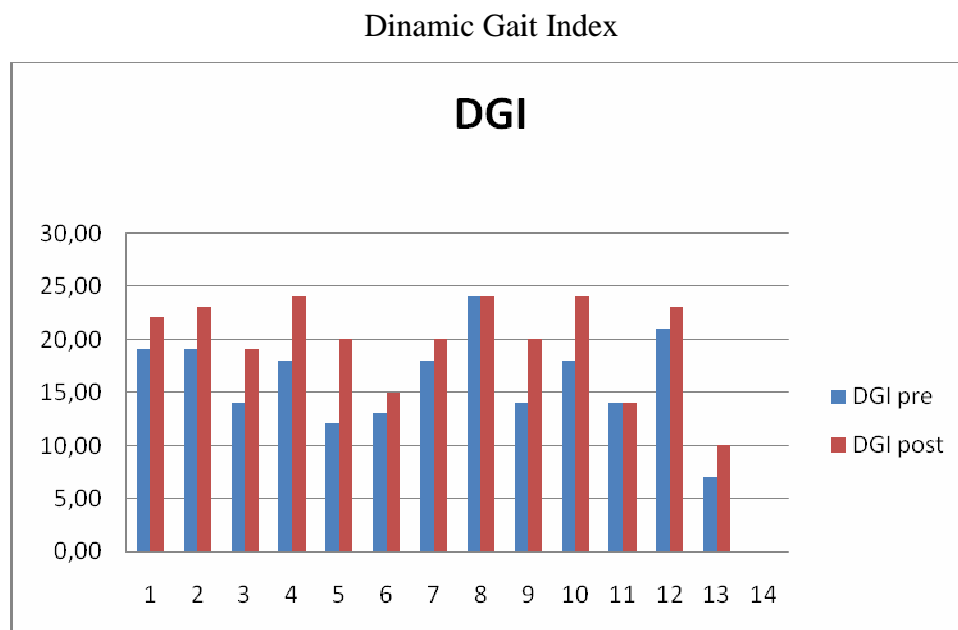
### ***a. Risultati osservazionali***

Durante il *boost* i soggetti hanno inizialmente riferito episodi di nausea e instabilità, oltre che un'aumentata tensione generale, probabilmente legata alla necessità di ambientarsi a questa nuova metodica.

Con il progredire del *training*, però, la maggior parte dei pazienti ha iniziato ad accusare meno capogiri, meno stanchezza durante l'arco della giornata, più sicurezza nel camminare e nello stare in mezzo ad altre persone; la maggior parte dei pazienti (in particolare quelli più giovani e con forza, tono muscolare e apparato osteoarticolare in buone condizioni) ha acquisito una maggiore sicurezza nel cammino e nell'eseguire diverse mansioni quotidiane, comprese quelle lavorative, che precedentemente avevano trascurato. Tutti hanno riferito una maggiore capacità di concentrazione e rinnovata volontà nell'affrontare il disturbo di instabilità con conseguente miglioramento del tono dell'umore. In nessun caso sono stati riportati effetti collaterali sia lievi che intensi, in ogni caso tali da dover sospendere il trattamento.

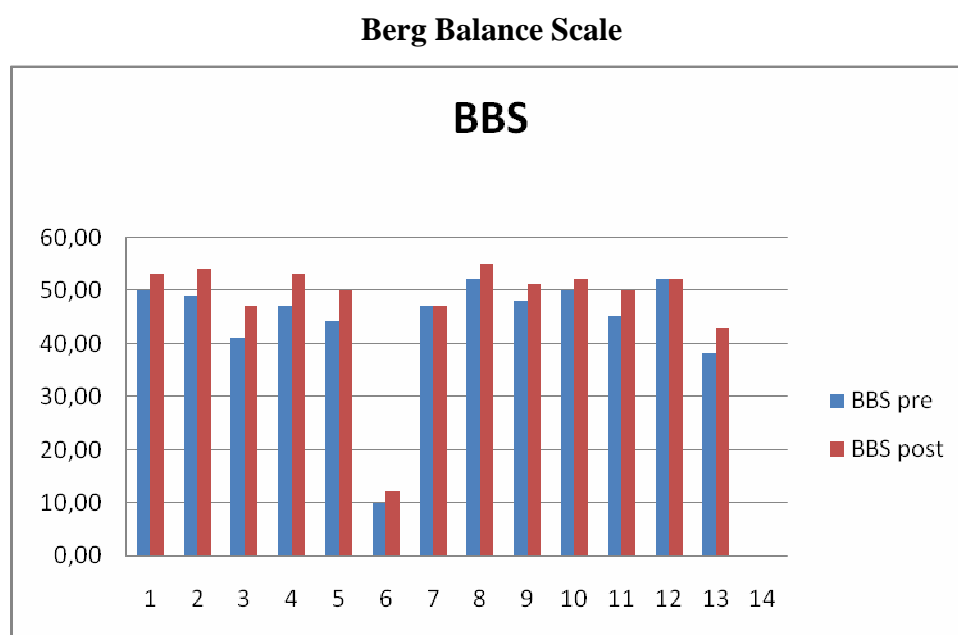
### **b. Risultati dei test standardizzati**

Vengono riportati i risultati dei test clinici standardizzati. I valori ottenuti sono stati valutati statisticamente tramite *software* SPSS.



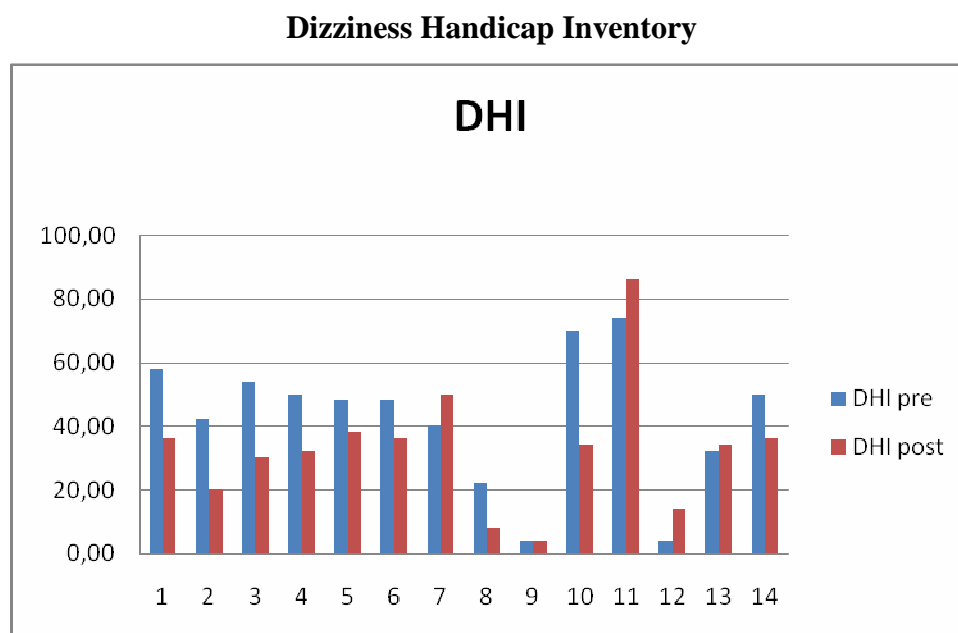
**Figura 3**

L'analisi della figura 3 Dynamic Gait Index (DGI) evidenzia un aumento medio del punteggio in T (1) rispetto al T (0), portando diversi soggetti sopra al limite soglia del rischio di caduta (pari a 19/24).



**Figura 4**

L'analisi della figura 4 Berg Balance Scale (BBS) evidenzia un aumento del punteggio in tutti i soggetti, tranne due in cui è rimasto invariato.



**Figura 5**

L'analisi della figura 5 Dizziness Handicap Inventory (DHI) evidenzia miglioramenti di varia entità nei diversi soggetti (in media la riduzione del punteggio è di 10 punti)

TEST	Media	SD
DGI pre	15	5,86
DGI post	18	6,53
BBS pre	40	15,27
BBS post	44	16,06
DHI pre	42	20,35
DHI post	32	19,19

*Tabella 1*

## Discussione

Alla luce dei risultati ottenuti, si può constatare che ci sono stati dei miglioramenti in media in tutti i soggetti nei tre test di valutazione. Le variazioni sono risultate statisticamente significative per la media della performance dei soggetti nelle tre condizioni d'esame (DGI  $p < 0,0001$ ; BBS  $p < 0,0001$ ; DHI  $p < 0,05$ ).

Per quanto riguarda il Dynamic Gait Index (DGI), si è verificato un aumento medio del punteggio in T (1) rispetto al T (0), portando diversi soggetti sopra al limite soglia del rischio di caduta (pari a 19/24).

Nel Berg Balance Scale (BBS) è stato riscontrato un aumento del punteggio in tutti i soggetti, tranne due in cui è rimasto invariato.

Un soggetto non è stato in grado di eseguire i compiti richiesti nei test BBS e DGI riportando pertanto punteggio zero sia al tempo T(0) che T(1).

Il Dizziness Handicap Inventory (DHI) ha dimostrato miglioramenti di varia entità nei diversi soggetti (in media la riduzione del punteggio è di 10 punti), determinando una riduzione del disturbo percepito dell'equilibrio ai limiti inferiori della categoria "disturbo moderato" (trovandosi ai limiti superiori al T0) secondo la distinzione di Whitney et al. del 2004 (*Whitney et al. del 2004*). Questo fatto correla bene con i commenti positivi riferiti dalle persone al termine dello studio.

In mancanza di un gruppo di controllo si potrebbe ipotizzare che una parte dei miglioramenti evidenziati al termine della terapia siano dovuti al semplice training prolungato e controllato; in realtà l'esperienza riabilitativa vestibolare suggerisce che il semplice training statico non consenta un'adeguata trasformazione nelle performance dinamiche come dimostra invece il miglioramento delle prestazioni al DGI. Inoltre alcuni dei soggetti avevano già effettuato cicli di terapie convenzionali per l'equilibrio raggiungendo risultati non soddisfacenti e comunque inferiori a quanto riportato dopo l'utilizzo del BrainPort.

Un'altra critica potrebbe derivare dal campione ridotto di soggetti utilizzati per questo studio e dalla non omogeneità della casistica; a causa della varietà delle patologie presenti nel campione non c'è un sottogruppo sufficientemente ampio per trarre un giudizio conclusivo sull'efficacia del trattamento in base all'eziologia; considerando però questi risultati nel loro insieme, si può suggerire che la sostituzione elettrotattile mediante Brainport è efficace nel migliorare la funzione dell'equilibrio in pazienti con un'ampia varietà di eziologie (*Danilov, 2007*). In particolare una precedente esperienza ha evidenziato notevoli miglioramenti clinici confortati dai dati statistici in un piccolo gruppo di pazienti affetti da SM-RR in fase intercritica (*Ghetti, 2008*).

## **Conclusioni**

In media i soggetti che hanno svolto il *training* con questo dispositivo di sostituzione sensoriale elettrotattile hanno dimostrato miglioramenti dell'equilibrio, della postura e della marcia.

Lo dimostrano i dati oggettivi ma anche il fatto che in alcuni casi i pazienti hanno percepito soggettivamente il miglioramento, con una conseguente capacità di sviluppare nella vita quotidiana ciò che avevano appreso durante il ciclo di allenamento. L'aumento della sicurezza soggettiva ha giocato un ruolo fondamentale nel beneficio riportato anche a prescindere dai dati numerici. Il fatto di sentirsi più sicuri, oltre ad essere indice di un miglioramento generale del sistema di controllo posturale, esprime quel

miglioramento psicologico, cognitivo ed emozionale che ha un peso rilevante sulla qualità di vita delle persone affette da disturbi dell'equilibrio.

I risultati ottenuti dimostrano dunque che questa modalità di sostituzione sensoriale determina, nei soggetti affetti da patologie del sistema nervoso centrale e periferico, delle modificazioni neuroplastiche utili al recupero funzionale della stabilità; i nostri dati sono peraltro in accordo con le esperienze già a disposizione per altri tipi di patologie che causano instabilità, sia periferiche che centrali (Danilov et al., 2007; Danilov et al., 2006). La ricerca di base inoltre conferma l'efficacia di questo tipo di approccio che si basa su caratteristiche fondamentali del sistema di controllo posturale: l'integrazione dinamica sensorimotoria (Peterka e Loughling, 2004; Peterka, 2002) e la capacità di *re-weighting* delle afferenze (Cenciarini e Peterka, 2006; Isableu e Vuillerme, 2006; Mahboobin et al., 2005), caratteristiche che possono essere sfruttate da un sistema di sostituzione sensoriale (Vuillerme et al., 2008; 2007a; 2007b).

In futuro l'ampliamento del campione di soggetti affetti da patologie neurologiche causanti instabilità potrebbe aiutare a comprendere meglio quali siano le indicazioni e i limiti a questo tipo di trattamento. Inoltre potrebbe essere previsto un programma di *follow-up* allo scopo di valutare l'effetto a lungo termine del *training* (Bach y Rita, 2005).

## **BIBLIOGRAFIA**

-Bach y Rita 2005-Bach-Y-Rita P, Danilov YP, Tyler ME, Grimm RJ., Late human brain plasticity: vestibular substitution with a tongue brainport human-machine interface, *Intellectica* 1, 40 pp 115-122, 2005.

-Blum et al 2008 Blum L, Korner-Bitensky N. Usefulness of the Berg Balance Scale in stroke rehabilitation: a systematic review, *Phys Ther.* 88(5):559-66, 2008.

-Cattaneo 2007-Cattaneo D, Jonsdotti J, Zocchi M, Regola A. Effects of balance exercises on people with multiple sclerosis: a pilot study, *Clin Rehabil*; 21: 771-781, 2007.

-Ceballos Lizarraga 2004 -Ceballos Lizarraga R., Vargas Aguayo A M. Aplicación y utilidad del Dizziness Handicap Inventory en pacientes con vértigo del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, *Anales Medicos*, Volume 49. Numero 4. 2004.

-Cenciarini e Peterka 2006- Cenciarini M., Peterka R.J., Stimulus-dependent changes in the vestibular contribution to human postural control, *J Neurophysiol* 95:2733-2750, 2006-

-Chiu et al 2006-Chiu YP, Fritz SL, Light KE, Velozo CA. Use of item response analysis to investigate measurement properties and clinical validity of data for the dynamic gait index, *Phys Ther.* 86(6):778-87, 2006.

-Danilov et al 2006- Danilov Y.P., Tyler M.E., Skinner K.L., Bach-y-Rita P., Efficacy of electrotactile vestibular substitution in patients with bilateral vestibular and central balance loss., *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* Suppl:6605-9, 2006.

- Danilov et al 2007- Danilov Y.P., Tyler M.E., Skinner K.L., Hogle R.A., Bach y Rita P., Efficacy of electro tactile vestibular substitution in patients with peripheral and central vestibular loss, *J Vestib Res* 17 (2-3):119-130, 2007.
- Ditunno 2007 -Ditunno JF Jr, Barbeau H, Dobkin BH, Elashoff R, Harkema S, Marino RJ, Hauck WW, Apple D, Basso DM, Behrman A, Deforge D, Fugate L, Saulino M, Scott M, Chung J, Spinal Cord Injury Locomotor Trial Group. Validity of the walking scale for spinal cord injury and other domains of function in a multicenter clinical trial, *Neurorehabil Neural Repair* 21(6):539-50,2007
- Franchignoni et al 2005-Franchignoni F, Martignoni E, Ferriero G, Pasetti C., Balance and fear of falling in Parkinson's disease, *Parkinsonism Relat Disord* 11(7):427-33, 2005.
- Isableu e Vuillerme 2006- Isableu B., Vuillerme N., Differential integration of kinaesthetic signals to postural control, *Exp Brain Res* 174:763-768, 2006.
- Jacobson e Newman 1990-Jacobson GP, Newman CW. The development of the Dizziness Handicap Inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 116(4):424-7, 1990.
- Jonsdottir e Cattaneo 2007-Jonsdottir J, Cattaneo D. Reliability and validity of the dynamic gait index in persons with chronic stroke. *Arch Phys Med Rehabil.*,88(11):1410-5, 2007.
- Mahboobin et al 2005-Mahboobin A., Loughlin P.J., Redfern M.S., Sparto P.J., Sensory re-weighting in human postural control during moving-scene perturbations. *Exp Brain Res* 167: 260–267, 2005.
- Muir 2008-Muir SW, Berg K, Chesworth B, Speechley M. Use of the Berg Balance Scale for predicting multiple falls in community-dwelling elderly people: a prospective study. *Phys Ther* 88(4):460-1, 2008.
- Peterka 2002 R.J., Sensorimotor integration in human postural control. *J Neurophysiol*;88(3):1097-118, 2002.
- Peterka e Loughling 2004-Peterka R.J, Loughlin P.J., Dynamic regulation of sensorimotor integration in human postural control. *J Neurophysiol*;91(1):410-23, 2004.
- Rao et al 2009-Rao AK, Muratori L, Louis ED, Moskowitz CB, Marder KS. Clinical measurement of mobility and balance impairments in Huntington's disease: validity and responsiveness, *Gait Posture* 29(3):433-6, 2009.
- Vuillerme et al 2007, 2007, 2008- Vuillerme N., Cuisinier R., Head position-based electro tactile tongue bio-feedback affects postural responses to Achilles tendon vibration in human, *Exp Brain Res* 185:503-508, 2008.
- Whitney et al 2004- Whitney S.L., Furman J.M., Vestibular Rehabilitation, in Jacobson GP, Shepard NT (eds.), *Balance Function Assessment and Management*, Plural Publishing Inc., 2008, pagg 543-576.
- Whitney et al 2008-Whitney S, Wrisley D, Furman J. Concurrent validity of the Berg Balance Scale and the Dynamic Gait Index in people with vestibular dysfunction. *Physiother Res Int.* 8(4):178-86, 2003.
- Vuillerme N., Chenu O., Demongeot J., Payan Y., Controlling posture using a plantar pressure-based, tongue-placed tactile biofeedback system. *Exp Brain Res*;179(3):409-14, 2007a.

- Vuillerme N., Pinsault N., Chenu O., Boisgontier M., Demongeot J., Payan Y., How a plantar pressure-based, tongue placed tactile biofeedback modifies postural control mechanism during quiet standing, *Exp Brain Res* 181:547-554, 2007b.

-Vuillerme et al 2008- Vuillerme N., Cuisinier R., Head position-based electrotactile tongue bio-feedback affects postural responses to Achilles tendon vibration in human, *Exp Brain Res* 185:503-508, 2008.



## **STUDIO 4: Analisi del cammino mediante accelerometria applicata alla valutazione clinica di pazienti affetti da malattia di Parkinson sottoposti ad attività motoria adattata**

### **Presentazione ed obiettivi dello studio**

- Obiettivo dello studio è stato valutare la presenza di oggettive differenze in termini di accelerazioni media, con rilevamenti da diverse parti del corpo, utilizzando un accelerometro triassiale in pazienti affetti da malattia di Parkinson dopo attività motoria adattata basata sul coinvolgimento emotivo mediato dall'associazione di esercizi piacevoli, danze e musica.
- Come già indicato nel capitolo introduttivo alla tesi, le attività di promozione motoria vengono costruite in modo da avere un elevato impatto emozionale, per utilizzare la sfera emotiva e i suoi collegamenti con i circuiti motori al fine di far riacquistare alla persona malata dimestichezza con il proprio corpo incentivando comportamenti motori che devono risultare in un aumento dell'attitudine al movimento anche al termine del programma di promozione.

### **Materiali e Metodi**

#### **Popolazione di studio**

Sono stati selezionati 19 pazienti (12 uomini e 7 donne) affetti da malattia di Parkinson con età media pari a  $71,4 \pm 9,1$  anni (range 57-88). Tutti i pazienti sono volontari e hanno dato il consenso alla partecipazione allo studio al Direttore della Clinica Neurologica.

I pazienti presentavano tutti un buon compenso farmacologico e presentavano una forma prevalentemente ipertonico-rigida.

#### **b. Protocollo**

Il protocollo di studio è stato suddiviso quattro fasi:

**Prima fase:** a) valutazione accelerometrica prima di cominciare l'attività motoria adattata secondo gli standard di rilevazione già validati e indicati nei risultati dello Studio 1 di questa tesi. Viene utilizzato l'accelerometro triassiale che fornisce off-line una media sui tre assi. L'accelerazione del corpo è stata misurata posizionando l'accelerometro sul petto e successivamente sull'area pelvica invitando poi il soggetto in esame a camminare con la velocità per lui più confortevole e consona; b) valutazione della Qualità di Vita mediante somministrazione di questionario SF36, secondo le modalità di valutazione indicate nello Studio 2; c) valutazione dei parametri clinici di intensità di malattia e compromissione funzionale mediante compilazione della Scala UPDRS, già presentata nel capitolo sui tests di valutazione

clinico-funzionale del Morbo di Parkinson. d) tapping test secondo le procedure indicate nel capitolo sui tests di valutazione funzionale del morbo di Parkinson.

**Seconda fase:** due sessioni settimanali di attività motoria adattata presso la palestra comunale di Cento per un periodo di cinque mesi consecutivamente, il lunedì e il mercoledì, della durata di novanta minuti al pomeriggio. In ogni seduta, dopo un preliminare periodo di riscaldamento, i soggetti vengono coinvolti nello svolgimento dell'attività motoria adattata attraverso strategie emotivamente coinvolgenti quali musica, ritmi, passi di danza, giochi, marcia, sotto la guida del tutor specialista in scienze motorie. Le strategie per lo svolgimento dell'attività motoria adattata vengono di volta in volta concordate tra il tutor e i pazienti. L'attività motoria adattata propone strategie basate su esercizi aerobici attentamente dosati per il singolo attraverso stimoli con finalità specifiche, tenendo sempre presente quella che è la disabilità di partenza di ogni singola patologia. L'attività fa parte di un percorso multidisciplinare, basato su: esercizi non specifici e standardizzati, ma modulati a seconda delle possibilità del singolo, libertà di movimento secondo le proprie possibilità, creando possibilità di incentivare il più possibile il movimento. L'attività di promozione motoria viene svolta in gruppo. L'ultima fase della seduta prevede il defaticamento finale per creare dinamiche di rilassamento muscolare.

**Terza Fase:** A metà del ciclo di attività, i soggetti in esame vengono sottoposti al controllo dei test specifici di valutazione clinica proposti all'inizio del periodo di studio. Si valutano accelerometria, Qualità di Vita e UPDRS.

**Quarta Fase:** Alla fine trimestrale del ciclo, si procede al controllo dei test specifici di valutazione clinica proposti all'inizio del periodo di studio. Si valutano accelerometria, Qualità di Vita e UPDRS.

### **Valutazione statistica**

I dati sono stati archiviati in un database e successivamente analizzati con Microsoft® Excell. Per la valutazione delle differenze statistiche nell'accelerazione media, nell'UPDRS e Qualità di Vita prima dello svolgimento dello studio e alla fine dello studio sono stati utilizzati l'analisi della varianza ad un fattore (ANOVA) e il test t di Student.

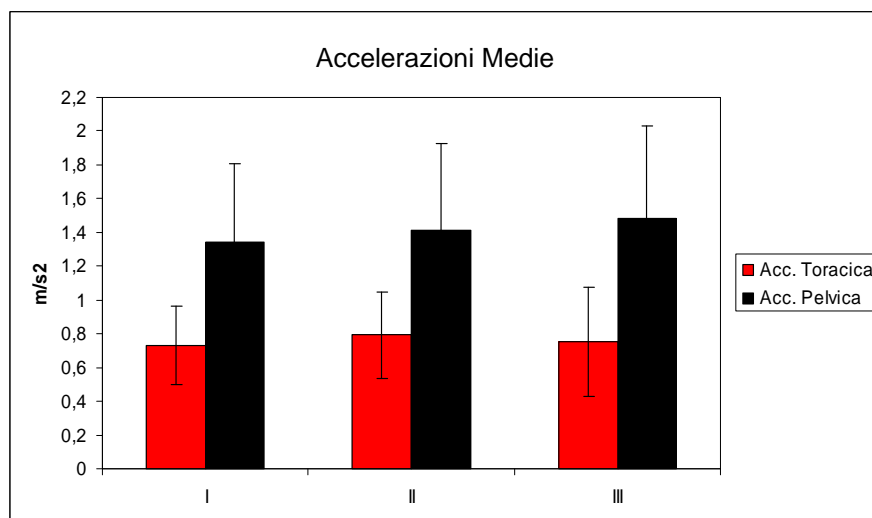
### **Risultati dello studio**

L'esame di accelerazione, applicando l'accelerometro sul torace ha mostrato un incremento modesto da un valore medio di  $0,72 \pm 0,2 \text{ m/s}^2$  ad un valore medio di  $0,75 \pm 0,3 \text{ m/sec}^2$  alla fine dell'attività motoria adattata.

Effettuando la rilevazione accelerometrica in zona sacrale abbiamo rilevato una accelerazione media di  $1,3 \pm 0,4 \text{ m/s}^2$  prima e del  $1,48 \pm 0,5 \text{ m/s}^2$  dopo il trattamento.

L'SF-36 indirizzata alla valutazione della percezione della modificazione della qualità di vita dopo il ciclo di esercizi descrive un miglioramento in tutte le dimensioni, anche se le differenze non risultano statisticamente significative.

Anche l'analisi dei punteggi UPDRS prima e dopo l'attività motoria adattata non ha mostrato differenze statisticamente significative.



**Figura 1:** Valori di accelerazione media rilevati a livello toracico e pelvico sui soggetti sotto studio prima (I), durante (II) e dopo (III) il ciclo di attività motoria.

Hanno partecipato allo studio anche quattro pazienti con atassia di cui tre affetti da sclerosi multipla (con atassia cerebellare) e un paziente con atassia sensitiva seguiti presso la palestra della sede regionale dell'Associazione Italiana Sclerosi Multipla di Granarolo (Bologna). Costoro sono stati sottoposti a test neurologico di disabilità EDSS di Kurtzke e a questionario SF36. L'esiguità numerica del campione non consente alcuna analisi specifica, tuttavia per questa categoria di pazienti con disturbi d'equilibrio è stato rilevato incremento dell'accelerazione media al termine del periodo di attività. I dati relativi alla valutazione della qualità di vita hanno dimostrato anch'essi beneficio.

## Discussioni e Conclusioni

Negli ultimi anni una sempre più fiorente letteratura ha investigato musica e stimoli musicali di diversa intensità e stile nei suoi aspetti di modulazione del sistema nervoso centrale valutandone effetto e reazioni comportamentali sia in soggetti sani che in persone affette da varie patologie neurologiche disabilitanti. La musica influenza il cervello al pari di altri stimoli esterni piacevoli quali la danza e il gioco (strategie usate anche in questo studio), ma con una valenza ed una intensità che sono proprie solo di questo mezzo straordinario (Sacks, 2009). L'ascolto della musica attiva una moltitudine di strutture cerebrali coinvolte in svariati processi mentali: cognitivi, sensitivo-motori, emozionali. Queste circuiterie che Joel aveva indagato essere parallele e collegate tra loro e con la corteccia (sia in modo segregato che interconnesso), fungevano da substrato anatomico per le stimolazioni esterne. Esse intervenivano sulle diverse modalità

sensoriali del paziente con morbo di Parkinson migliorandone l'iniziativa al movimento, la marcia, la lunghezza e forma del passo, calando gli episodi di *freezing* ed attenuando così il derivante impaccio motorio (Thaut et al, 1996). La musica poi, intervenendo su una moltitudine di aree limbiche e associative con le conseguenti implicazioni motorie, è forse il più potente stimolo sensitivo che possa sfruttare tale substrato anatomico (Pacchetti et al, 2000). Oltre alla sua valenza puramente sensoriale, essa poi si carica di effetti emozionali e sociali che possono essere sfruttati dalle terapie occupazionali con dei plausibili ma ancora non dimostrati effetti di plasticità neuronale. Pur non comprendendo questo studio interventi di tipo musicoterapico, i risultati (con le limitazioni statistiche del caso) sono tuttavia ampiamente rilevabili. Va poi indicato che le altre strategie di promozione all'attività motoria adattata che vengono sviluppate all'interno dei gruppi di pazienti sotto studio (danza, marcia, giocoleria, ..) hanno sempre una base musicale che arricchisce la proposta al movimento armonico e partecipato.

I dati raccolti in questo studio sui malati con Morbo di Parkinson suggeriscono che anche la sola attività motoria adattata e accompagnata da musica determina un aumento delle accelerazioni medie rilevate e un discreto miglioramento della percezione della qualità di vita in termini di sensazioni di benessere. In aggiunta dimostrano che un'attività motoria piacevole accompagnata da uno stimolo esterno importante come quello musicale può determinare il miglioramento di alcune prestazioni motorie valutate qui in maniera oggettiva per mezzo dell'accelerometro. La musica quindi come strumento che penetra direttamente determinate aree cerebrali influenzandole e modificando l'attività dei circuiti funzionalmente collegati ad esse.

Anche l'interazione sociale, incentivata in questo tipo di approccio mediante lo svolgimento dell'attività motoria in gruppi, può aver contribuito alla stimolazione dei circuiti limbici della motivazione favorendo la performance motoria.

Si rende evidente quindi la possibilità attraverso la stimolazione mirata di queste particolari zone limbiche (mesolimbico in particolare) di influire in maniera tempo dipendente sulle aree motorie intrinsecamente correlate a questi sistemi in modo da bypassare, almeno parzialmente i deficit imposti dalla disabilitante condizione parkinsoniana.

La stimolazione emozionale effettuata sommando tutte queste variabili ha prodotto una sensazione di calo delle disabilità parkinson-dipendenti e delle comorbidità di natura affettiva che spesso si accompagnano a tale patologia.

Inoltre emerge la possibilità di utilizzare l'accelerometria come parametro di valutazione oggettiva non solo in ambito di studio ma anche esportandolo nella pratica clinica per l'osservazione longitudinale di pazienti con disordini del movimento. Questi infatti, penalizzati dalle variabili soggettive che parassitano l'anamnesi, l'esame neurologico e il rapporto medico-paziente, possono essere valutati con un mezzo assolutamente pratico e obbiettivo i cui dati sono altamente riproducibili e interpretabili in maniera univoca da tutti gli operatori che ne vengano in possesso. Le dimensioni limitate dello strumento e le sue caratteristiche lo rendono perfetto alla valutazione del malato per determinati periodi di tempo e ai confronti con le misurazioni fatte in precedenza (valutazione della progressione; aggiustamento delle

terapie, etc). Con questa trattazione proponiamo sia valutata l'ipotesi di integrare le normali terapie standard, inerenti ad alcuni disordini del movimento, con sessioni di attività motoria adattata a mezzo di musica, danze e ritmi coinvolgenti (per il loro valore emozionale ed il loro conseguente impatto motorio sul paziente) e il vaglio della misurazione accelerometrica nella pratica clinica come dato oggettivo di valutazione.

### **Bibliografia:**

- Pacchetti C, Mancini F, Aglieri R, Fundarò C, Martignoni E, Nappi G. Active music therapy in Parkinson's disease: an integrative method for motor and emotional rehabilitation. *Psychosom Med.* 2000 May-Jun;62(3):386-93.
- Sacks Oliver: *Musicofilia*. Adelphi Edizioni. Cap 20, pag 287-299, 2008.
- Thaut MH, McIntosh GC, Rice RR et al. (1996). Rhythmic auditory stimulation in gait training for Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 11: 193-200.