



**Politecnico
di Torino**

Politecnico di Torino

Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica

A.a. 2020/2021

Sessione di Laurea Luglio 2021

Analisi approfondita del fenomeno di *freezing of gait* con l'utilizzo di sensori inerziali: risposta alla levodopa e agli eventi trigger

Relatori:

Chiar.ma Prof.ssa Gabriella Olmo
Ing. Luigi Borzi

Candidato:

Camilla Griffith Brookles

Abstract

Parkinson's disease is the second most common neurological illness, associated with early prominent death of dopaminergic neurons leading to a movement disorder with classical parkinsonian motor features and further non-motor complications. Freezing of gait is among the most disabling, complex and less known symptoms, in terms of clinical expression, pathogenesis and treatment. It is expressed as sudden and brief episodes of inability to produce effective stepping, as if feet are glued to the floor. Consequently, freezing is a major concern in Parkinson's disease management due to its link to falls and poor quality of life. Nevertheless, it is surprisingly difficult to assess in daily clinical practice, as it is mainly self-reported by patients or caregivers and particularly difficult to be elicited and estimated in hospital settings. For this reason, freezing of gait severity cannot be routinely monitored but only described in general terms that are not sensitive to changes ensuing with disease progression. Recently, wearable sensors have been employed in order to quantitatively and objectively assess this symptom. Lately, some papers have also been published in the direction of its prediction. On the other hand, a better understanding of the phenomenon is highly needed to aid the development of effective, personalised therapeutic strategies. The aim of the present study is to provide a deeper insight into the motor manifestations of freezing, in order to gather precise information about its frequency, duration, triggering circumstance and responsiveness to levodopa. For this purpose, a simple, small and low cost system made of two inertial measurement units placed on each thigh was exploited. A total number of 23 participants took part in the experimental protocol, including dopaminergic-responsive freezers (30.4%), dopaminergic-induced freezers (17.4%) and dopaminergic-resistant freezers (52.2%): 95 freezing events were recognised during the procedure. The latter consisted of a Timed-Up and Go test performed twice (with a right/left U turn) in both therapeutic conditions. Signals processing of angular velocity and acceleration was executed offline and freezing episodes were discriminated from normal gait. Freezing events were further differentiated according to their eliciting cause, as reported in Fahn's classification: start hesitation, apparent hesitation in tight quarters, turn hesitation and destination hesitation. From each signal segment related to freezing of gait, the power spectral density was computed in order to perform frequency analysis between triggering events and pharmacological state. The dynamic time warping technique was implemented to detect statistically significant dissimilarities between different phenotypes. Features extraction was carried out and 192 parameters, both in time and frequency domain, were investigated in order to discern between the symptom subtypes. Results were promising: wearable sensors allowed to underline the existence of distinctive factors, thus corroborating the hypothesis that several clinically similar but physiologically distinct phenomena could be pulled together under this motor symptom. Although the size of the dataset is not

sufficient to validate the outcomes, its wide heterogeneity is unusual in similar studies. Thus, it suggests the presence of more than one freezing of gait subtype, each with a specific response to dopaminergic administration.

Ringraziamenti

Ringrazio sinceramente la Prof.ssa Gabriella Olmo, per avermi concesso l'opportunità di svolgere la tesi su una tematica che potesse corrispondere al mio particolare interesse, aspetto non comune e per nulla scontato a causa delle limitazioni imposte dal periodo storico coincidente con l'inizio di questo lavoro.

Un sentito grazie anche all'Ing. Luigi Borzi, per avermi accompagnato nel mio percorso tesi offrendo spunti preziosi e un supporto costante.

Infine, ringrazio il Centro Disturbi del Movimento del Dipartimento di Neuroscienze Umane dell'Università degli Studi di Roma "La Sapienza", per la gentile condivisione di tutte le informazioni necessarie allo svolgimento di questo studio.

Indice delle figure

Figura 1: Sottotipi di FoG in base alla risposta alla L-DOPA [128]. _____	21
Figura 2: Schema del posizionamento dei sensori indossabili. _____	24
Figura 3: Vista scomposta del dispositivo neMEMSi. _____	24
Figura 4: Descrizione schematica della TUG task eseguita nella procedura sperimentale. In evidenza la circostanza di trigger <i>start hesitation</i> . _____	25
Figura 5: Descrizione schematica della TUG task eseguita nella procedura sperimentale. In evidenza la circostanza di trigger <i>apparent hesitation in tight quarters</i> . _____	25
Figura 6: Descrizione schematica della TUG task eseguita nella procedura sperimentale. In evidenza la circostanza di trigger <i>turn hesitation</i> . _____	26
Figura 7: Descrizione schematica della TUG task eseguita nella procedura sperimentale. In evidenza la circostanza di trigger <i>destination hesitation</i> . _____	26
Figura 8: Andamento della velocità angolare normalizzata lungo l'asse x nel tempo della coscia destra e sinistra. In evidenza, la transizione dalla posizione seduta alla posizione in piedi. _____	27
Figura 9: Distribuzione numero di episodi di <i>freezing</i> all'interno del campione. _____	32
Figura 10: Distribuzione del numero di episodi di <i>freezing</i> per TUG task. Nella maggior parte delle prove si verificano 1-2 episodi di FoG per entrambi gli stati terapeutici. _____	33
Figura 11: Distribuzione della durata degli episodi di FoG nei due stati terapeutici. _____	34
Figura 12: Numero di episodi di <i>freezing</i> riscontrati in ciascun sottotipo nei due diversi stati terapeutici. In alto, stato <i>on</i> . In basso, stato <i>off</i> . _____	35
Figura 13: Numero di episodi per sottotipo riportati da ciascun paziente FoG+ in <i>off</i> . _____	36
Figura 14: Distribuzione della durata dei sottotipi in <i>on</i> . _____	36
Figura 15: Distribuzione della durata dei sottotipi in <i>off</i> . _____	37
Figura 16: Analisi di correlazione tra il numero di episodi di <i>freezing</i> e il FOG-Q (A); il numero di episodi di FoG e la UPDRS-III stato <i>on</i> (B); il numero di episodi del sottotipo <i>turn hesitation</i> e la UPDRS-III stato <i>off</i> (C). _____	38
Figura 17: Analisi di correlazione tra il numero di episodi di <i>freezing</i> e il punteggio PIGD (D); il numero di episodi di FoG e la scala H&Y (E). _____	39
Figura 18: Distanza tra le PSD della componente a_y degli episodi suddivisi secondo circostanza di trigger; calcolata utilizzando il DTW. _____	41
Figura 19: Sovrapposizione delle PSD di a_z in fase <i>on</i> (nero) e <i>off</i> (rosso) nel sottotipo <i>turn hesitation</i> . _____	41
Figura 20: Boxplots della <i>feature</i> definita dal rapporto tra l'area principale e la potenza totale della componente a_y relativi ai quattro sottotipi. _____	42

Figura 21: Entropia di Shannon della componente a_z . Differenze statisticamente significative tra: (a) <i>apparent hesitation in tight quarters</i> e i sottotipi <i>turn hesitation</i> ($p=0.02$) e <i>destination hesitation</i> ($p=0.04$); (b) <i>start hesitation</i> e i sottotipi <i>apparent hesitation in tight quarters</i> ($p=0.003$) e <i>turn hesitation</i> ($p=0.03$).	43
Figura 22: Energia del segnale nel dominio del tempo della componente w_y . Differenze statisticamente significative tra: (a) <i>apparent hesitation in tight quarters</i> e i sottotipi <i>turn hesitation</i> ($p=0.007$) e <i>destination hesitation</i> ($p=0.03$); (b) <i>start hesitation</i> e i sottotipi <i>turn hesitation</i> ($p=0.002$) e <i>destination hesitation</i> ($p=0.03$).	43
Figura 23: Larghezza dell'armonica principale della componente a_y . Differenze statisticamente significative tra: (a) <i>apparent hesitation in tight quarters</i> e i sottotipi <i>turn hesitation</i> ($p=0.02$) e <i>destination hesitation</i> ($p<0.002$); (b) <i>start hesitation</i> e i sottotipi <i>apparent hesitation in tight quarters</i> ($p=0.001$) e <i>turn hesitation</i> ($p=0.02$).	44
Figura 24: Larghezza dell'armonica principale della componente w_z . Differenze statisticamente significative tra: (a) <i>apparent hesitation in tight quarters</i> e i sottotipi <i>turn hesitation</i> ($p=0.03$) e <i>destination hesitation</i> ($p=0.04$); (b) <i>start hesitation</i> e i sottotipi <i>apparent hesitation in tight quarters</i> ($p=0.002$) e <i>turn hesitation</i> ($p=0.03$).	44
Figura 25: Frequenza fondamentale della componente a_x in <i>start hesitation</i> . Differenze statisticamente significative tra <i>on</i> e <i>off</i> ($p=0.006$).	45
Figura 26: Frequenza fondamentale della componente a_x in <i>turn hesitation</i> . Differenze statisticamente significative tra <i>on</i> e <i>off</i> ($p=0.03$), evidenziate in figura nel confronto tra soggetti <i>Dopaminergic-Responsive (off)</i> e <i>Dopaminergic-Induced (on)</i> .	45

Indice delle tabelle

Tabella 1: Sintesi dei quattro modelli patogenetici di FoG [68]. _____	12
Tabella 2: Sottotipi di FoG e risposta alla terapia dopaminergica. _____	20
Tabella 3: Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti che partecipano al presente studio (media \pm deviazione standard). _____	23
Tabella 4: Punteggi relativi alla scala UPDRS (media \pm deviazione standard). UPDRS II: ultimi tre item della seconda sezione. UPDRS III: terza sezione in ON (OFF). PIGD: somma degli item 2.12, 2.13, 3.10, 3.11 e 3.12. _____	23
Tabella 5: Punteggi relativi al FOG-Q e alle scale MMSE, FAB, HAM-D e BAI (media \pm deviazione standard). _____	23
Tabella 6: Durata del freezing nei due stati terapeutici. _____	33
Tabella 7: <i>p-value</i> restituiti dai confronti mediante test di Wilcoxon tra le distanze intra- e inter – classe delle PSD relative alle diverse circostanze di trigger (componente anteroposteriore dell’accelerazione). _____	40

Abbreviazioni

ADL *Activities of Daily Living*

AOT *Action Observation Training*

APA *Aggiustamenti Posturali Anticipatori*

BAI *Beck Anxiety Inventory*

C-FOGQ *Characterizing Freezing of Gait Questionnaire*

COMT *catecol-O-metiltransferasi*

CPG *Central Pattern Generators*

DBS *Deep Brain Stimulation*

DTW *Dynamic Time Warping*

EEG *Elettroencefalografia*

EMG *Elettromiografia*

FAB *Frontal Assessment Battery*

FDA *Food and Drug Administration*

FI *Freeze Index*

FoG *Freezing of Gait*

FOGC *Freezing of Gait Criterion*

HAM-D *Hamilton depression rating scale*

HMD *Head Mounted Display*

H&Y *Hoehn e Yahr*

IMU *Inertial Measurements Units*

LCIG *Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel*

L-DOPA *levodopa*

MAO *monoaminossidasi*

MEMS *Micro Electro-Mechanical Systems*

MLR *Mesencephalic Locomotor Region*

MMSE *Mini-Mental State Examination*

N-FOGQ *New-Freezing of Gait Questionnaire*

NIBS *Non Invasive Brain Stimulation*

NIRS *Near-infrared Spectroscopy*

PET *Positron Emission Tomography*

PIGD *Postural Instability Gait Difficulty*

PPN *Pedunclopontine Nucleus*

PSD *Power Spectral Density*

PSP *Paralisi Sopranucleare Progressiva*

RBD *Rapid eye movement sleep Behavior Disorder*

RM *Risonanza Magnetica*

SCS *Spinal Cord Stimulation*

SMA *Supplementary Motor Area*

SPECT *Single-Photon Emission Computed Tomography*

tDCS *Transcranial Direct Current Stimulation*

TMS *Transcranial Magnetic Stimulation*

TUG *Timed-Up and Go*

UPDRS *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*

1. Malattia di Parkinson	1
1.1. Fisiopatologia	1
1.2. Predittori	2
1.3. Segni motori cardinali	3
1.4. Sintomatologia secondaria	3
1.5. Neuroimaging	4
1.6. Scale diagnostiche	4
1.7. Terapia farmacologica	5
1.8. Stimolazione cerebrale profonda	7
1.9. Riabilitazione	7
2. Freezing of Gait	9
2.1. Correlati neuroanatomici	10
2.2. Ipotesi patogenetica	10
2.3. Caratterizzazione dei sottotipi di FoG	13
2.4. Approccio terapeutico al FoG	13
2.5. Tecniche di <i>cueing</i>	15
2.6. Valutazione clinica	16
2.7. <i>Inertial Measurement Units</i> per il rilevamento del FoG	18
2.8. Stato dell'arte	19
3. Materiali e Metodi	22
3.1. Protocollo per la selezione dei pazienti	22
3.2. Protocollo sperimentale	23
3.3. Preprocessing	26
3.4. Analisi iniziale	27
3.5. Analisi in frequenza	28
3.6. Definizione delle <i>features</i>	29
4. Risultati	32
4.1. Risposta alla L-DOPA	32
4.2. Risposta alla circostanza di trigger	34
5. Discussione	47
6. Conclusioni	50

Bibliografia..... 51

1. Malattia di Parkinson

La malattia di Parkinson è una patologia neurodegenerativa, ovvero caratterizzata da un processo cronico e selettivo di morte cellulare a carico dei neuroni dopaminergici della *pars compacta* della *substantia nigra* mesencefalica [1]. Essa rientra nei cosiddetti disordini del movimento, così come i parkinsonismi secondari e i parkinsonismi degenerativi, ed è contraddistinta da un'età media d'esordio attorno ai sessant'anni [2]. Si tratta della seconda malattia neurodegenerativa più comune dopo la malattia di Alzheimer, con una prevalenza attualmente in aumento nei paesi industrializzati a causa del progressivo invecchiamento della popolazione. Dal 1990 al 2016 infatti, il numero di pazienti affetti da malattia di Parkinson è cresciuto da 2.5 milioni a 6.1 milioni e si prevede che entro il 2030 il numero di casi globali raggiunga i 9.3 milioni [3]. In Italia, la prevalenza odierna è di circa duecento casi ogni centomila abitanti [4]. La malattia risulta generalmente sporadica e solo nel 5-10% dei casi dovuta alla mutazione di un gene, il cosiddetto Parkinson monogenico [1]. L'insorgenza viene attribuita ad una complessa interazione tra fattori genetici e ambientali, tuttavia i meccanismi eziologici restano tuttora oggetto di studio. L'unico reale fattore di rischio comprovato corrisponde all'esposizione a tossine ambientali, la quale può avvenire tramite inalazione, contatto cutaneo diretto o assunzione di cibi e bevande contaminati, con conseguente effetto neurotossico [5]. La nicotina e la caffeina rappresentano invece i fattori protettivi maggiormente studiati. È stato dimostrato infatti in numerosi studi che l'incidenza della malattia è minore in consumatori di caffeina e fumatori di tabacco [6].

1.1. Fisiopatologia

La malattia di Parkinson colpisce i gangli della base, gruppo di nuclei sottocorticali localizzati alla base di entrambi gli emisferi cerebrali e altamente interconnessi con la corteccia cerebrale, il talamo e il tronco encefalico. La loro funzione primaria consiste nel controllo del movimento, ma svolgono anche compiti che interessano gli aspetti motivazionali, emozionali e dell'attenzione che guidano i movimenti finalizzati. Il ganglio della base principalmente alterato è la *substantia nigra*, regione formata da neuroni dopaminergici. La dopamina è un precursore della noradrenalina e della adrenalina e svolge un ruolo fondamentale come mediatore chimico a livello del sistema nervoso centrale. Conseguentemente alla progressiva perdita dei neuroni dopaminergici da parte della *substantia nigra*, la produzione di dopamina diminuisce e questo rappresenta il primo elemento patognomonico dei pazienti affetti dalla malattia di Parkinson [2]. La dopamina, attraverso le terminazioni dopaminergiche, viene inviata al corpo dello striato, uno dei quattro nuclei che compongono i gangli della base (*substantia nigra*, striato, *globus pallidus* e nucleo subtalamico). Lo striato, composto da *putamen* e nucleo caudato, riceve pertanto la dopamina dalla *pars compacta*

della *substantia nigra* e successivamente, attraverso altri neurotrasmettitori specifici, va ad attivare gli organi a valle [7]. In pazienti affetti dalla malattia di Parkinson, in assenza di dopamina questa fondamentale comunicazione viene interrotta. La *substantia nigra* pertanto, non potendo comunicare con il corpo dello striato tramite la sua via eccitatoria, non è più in grado di inibire le vie inibitorie che vanno dal *globus pallidus* al talamo. Il talamo dunque viene inibito e non manda le sue afferenze alla corteccia motoria oppure le invia ma in quantità estremamente inferiore rispetto a quella fisiologica: il movimento non può compiersi correttamente. Il secondo elemento patognomonico è invece rappresentato dalla formazione dei corpi di Lewy [8]. Si tratta di inclusioni citoplasmatiche eosinofile, rotondeggianti o sferiche, con un diametro compreso tra i 30 e gli 80 micrometri. Essi sono formati da un core denso di proteine e da un alone periferico formato invece da fibrille di α -sinucleina. La formazione di questi corpi avviene nel momento in cui il neurone non riesce più ad eliminare correttamente le proteine di scarto, mediante il classico sistema di degradazione composto dall'ubiquitina e dal proteasoma. Tale alterazione porta all'accumulo delle proteine non degradate all'interno della cellula, a cui poi andranno a legarsi le fibrille di α -sinucleina. Un affastellamento ingente dei corpi di Lewy causa la morte neuronale. Generalmente, i sintomi motori della malattia di Parkinson si manifestano quando rimane meno del 30% dei neuroni totali della *pars compacta* della *substantia nigra* [9].

1.2. Predittori

La malattia di Parkinson prodromica è definita come quella fase di malattia in cui sono presenti i segni precoci di degenerazione tipici della malattia di Parkinson, ma non è ancora possibile effettuarne la diagnosi clinica [10]. Dalla combinazione dei sintomi e dei biomarcatori di rischio, si calcola pertanto la percentuale di rischio di sviluppare la malattia di Parkinson. In questo modo, sebbene non esista attualmente una terapia in grado di arrestare o modificare la progressione della malattia, è possibile sia migliorare la classificazione dei pazienti, sia eseguire indagini cliniche su terapie *disease-modifying* e valutarne la possibile efficacia. La ricerca scientifica si è pertanto focalizzata sullo studio di quei sintomi non motori che anticipano anche di decenni lo sviluppo della malattia di Parkinson: il disturbo comportamentale del sonno REM (*Rapid eye movement sleep Behavior Disorder*, RBD) [11]; l'iposmia; la stipsi e la depressione [12]. L'RBD è caratterizzato da mioclonie, vocalizzazioni e agitazione durante il sonno REM, fase del ciclo del sonno in cui fisiologicamente invece si riscontra perdita del tono muscolare (atonia). Questo sintomo in particolare, differentemente dagli altri predittori, in quanto largamente diffusi tra la popolazione, ha un potenziale significato neurodegenerativo [13]. Inoltre, i pazienti che risultano affetti contemporaneamente da malattia di Parkinson e RBD tendono ad appartenere a un sottotipo della patologia caratterizzato da una disfunzione autonoma più severa.

1.3. Segni motori cardinali

Fondamentale per la diagnosi è la cosiddetta triade sintomatologica, la quale permette al neurologo di riconoscere la patologia come malattia di Parkinson in forma completa [14]. Il primo sintomo consiste nel tremore a riposo, il quale caratterizza prevalentemente le mani e presenta una frequenza media compresa tra i 4 e i 5 Hz [2]. Il secondo sintomo è rappresentato dalla rigidità, definita come la resistenza plastica alla mobilizzazione passiva delle principali articolazioni. Essa colpisce appunto, a differenza del tremore a riposo, tutti i distretti muscolari. Il terzo sintomo consiste nella bradicinesia, descritta come una lentezza dei movimenti e come una progressiva riduzione in ampiezza o velocità degli stessi. Nella grande maggioranza dei casi, la malattia di Parkinson viene diagnosticata mediante un sintomo appartenente alla triade classica, la cui distribuzione iniziale è frequentemente asimmetrica. Se l'esordio è bilaterale, il medico è orientato verso una diagnosi di parkinsonismo atipico o secondario. Tuttavia, è importante sottolineare che l'unilateralità scompare con il decorrere della malattia di Parkinson ed è pertanto possibile non riscontrarla nei casi di diagnosi tardiva [15]. Un ulteriore sintomo motorio significativo, che subentra però a distanza di circa tre anni dall'insorgere della malattia, è rappresentato dall'instabilità posturale (non conseguente a disfunzione visiva, cerebellare, vestibolare o propriocettiva) [2]. Quando questo sintomo risulta precoce, suggerisce invece una diagnosi diversa.

1.4. Sintomatologia secondaria

I sintomi denominati atipici fanno riferimento ai segni tardivi della malattia di Parkinson, i quali avvengono a distanza di anni dall'insorgenza dei segni motori cardinali e rappresentano le caratteristiche degli stadi avanzati della patologia. Qualora fossero presenti nella fase precoce della patologia, essi potrebbero essere suggestivi di una diagnosi alternativa, come la paralisi sopranucleare progressiva (PSP) e la malattia dei corpi di Lewy [2]. La sintomatologia secondaria comprende: episodi di blocco motorio (*freezing*); allucinazioni correlabili alla terapia; decadimento intellettivo precoce, ovvero una demenza sottocorticale che intercorre generalmente dopo 8-9 anni; ipotensione ortostatica; ipotensione post-prandiale; disturbo della minzione (incontinenza e nicturia); disfagia e movimenti involontari patologici [16]. Questi ultimi includono le discinesie tardive, un fenomeno che si presenta a distanza di circa un decennio dall'inizio della terapia farmacologica [17]. Le discinesie sono estremamente eterogenee e si manifestano sottoforma di movimenti coreici (ripetitivi e stereotipati) o di coreoatetosi, ossia l'associazione di corea (movimenti a scatti e rapidi) e atetosi (movimenti molto ampi e lenti nell'esecuzione). Rientrano in questa sintomatologia anche acatisia, spasmi mioclonici ed altre forme di movimenti anormali. Appartengono alle complicanze del trattamento farmacologico a lungo termine anche le fluttuazioni

non motorie e motorie. Esse distinguono la cosiddetta fase *on*, in cui la terapia farmacologica consente un buon controllo dei sintomi motori, e la fase *off*, tipico stato funzionale in cui il paziente mostra una risposta scarsa nonostante l'assunzione della terapia [1].

1.5. Neuroimaging

Il neuroimaging funzionale rappresenta un importante supporto alla diagnosi della malattia di Parkinson, diffusamente impiegato nella pratica clinica. Questo strumento viene utilizzato prevalentemente per la diagnosi differenziale, in quanto rappresenta un criterio di esclusione assoluto. Il riscontro di una preservata funzionalità del sistema dopaminergico presinaptico infatti è incompatibile con la diagnosi di malattia di Parkinson [2]. Ciò è rilevabile tramite metodiche di imaging quali la tomografia computerizzata ad emissione di singolo fotone (SPECT) e la tomografia ad emissione di positroni (PET) [18]. La tecnica scintigrafica maggiormente utilizzata è la SPECT con ¹²³I-ioflupane (¹²³I-FP-CIT o DaTscan), un tracciante che lega il trasportatore della dopamina [19]. Recentemente, la ricerca scientifica si è concentrata sull'analisi di metodiche di risonanza magnetica (RM) ad elevato campo magnetico (3T, 7T), le quali consentono di valutare anche in stadi iniziali l'integrità del nigrosoma, un cluster di neuroni della *pars compacta* della *substantia nigra* [20]. Nel corso degli ultimi anni, si è valutato l'utilizzo di queste metodiche anche per il monitoraggio della progressione della malattia di Parkinson. Per quanto riguarda la SPECT con ¹²³I-β-CIT, il secondo tracciante più utilizzato insieme a ¹²³I-FP-CIT, evidenze in letteratura riportano una diminuzione annua dell'intercettazione del tracciante a livello dello striato del 5% per pazienti affetti da malattia di Parkinson, molto più elevata della riduzione fisiologica stimata per un soggetto sano [21]. Tuttavia, la correlazione tra l'attenuazione nella captazione del tracciante e la deplezione neuronale non è ancora chiara e necessita di ulteriori analisi. Altri studi attualmente in corso stanno valutando la RM come mezzo oggettivo di controllo dell'avanzamento della malattia. La RM ad alto campo magnetico infatti è in grado di rilevare la presenza di un pigmento, la neuromelanina, a cui è dovuta la colorazione scura della *substantia nigra* e che tende a diminuire con il progredire della patologia [20].

1.6. Scale diagnostiche

La progressione della Malattia di Parkinson viene clinicamente valutata mediante specifiche scale diagnostiche. Le principali sono la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) [22] e la scala di Hoehn e Yahr (H&Y) [23]. La H&Y venne concepita prima ancora della scoperta della terapia farmacologica per il trattamento della malattia di Parkinson, ma risulta tuttora conosciuta e ampiamente utilizzata. Essa si presenta come una scala semplice e descrittiva che traccia la progressione della disabilità motoria dalla malattia unilaterale ("stadio 1") a quella bilaterale senza difficoltà di equilibrio ("stadio 2"), alla presenza di instabilità posturale ("stadio 3"), alla perdita di

indipendenza fisica (“stadio 4”) e all’essere costretti sulla sedia a rotelle o a dover essere allettati (“stadio 5”). La H&Y tuttavia non considera complessivamente la sintomatologia motoria, si basa eccessivamente sull’instabilità posturale e non tiene conto dei sintomi non motori. È stata pertanto opportunamente modificata e inserita successivamente all’interno della UPDRS come uno dei parametri valutati nella terza sezione [24]. La UPDRS è formata infatti da quattro sezioni, in cui ad ogni parametro viene assegnato un punteggio da zero a quattro, ad esclusione di quello riferito alla H&Y, il cui punteggio può variare da zero a cinque. La prima sezione prevede la valutazione clinica dei parametri legati allo stato mentale, del comportamento e dell’umore, i quali possono essere forniti dal paziente stesso e dal caregiver. La seconda sezione tratta invece l’autovalutazione del paziente per quanto concerne i sintomi motori che si verificano nello svolgere le attività quotidiane. Nelle prime due sezioni pertanto non vengono distinte condizioni *on* da condizioni *off*, diversamente dalle ultime due, in cui questo aspetto viene specificato. Nella terza sezione viene descritto l’esame motorio a cui il paziente in esame viene sottoposto. L’ultima sezione consiste nella valutazione clinica delle complicazioni della malattia, quali discinesie, distonia e fluttuazioni motorie, riscontrate nella settimana precedente alla visita.

1.7. Terapia farmacologica

Nel corso degli anni la terapia farmacologica ha introdotto diversi miglioramenti con l’inserimento di nuovi farmaci, tuttavia ad oggi essi risultano prettamente sintomatici (agiscono esclusivamente sulla sintomatologia) e non è ancora disponibile una terapia che possa prevenire o rallentare la progressione della malattia di Parkinson. La levodopa (L-DOPA), il precursore della dopamina, rimane il farmaco sintomatico più efficace per ripristinare il neurotrasmettitore carente nei pazienti affetti da malattia di Parkinson [25]. Inoltre, la risposta alla L-DOPA rappresenta un requisito necessario per la diagnosi di malattia di Parkinson e permette di eseguire diagnosi differenziale con i parkinsonismi atipici, caratterizzati da una risposta alla L-DOPA pressoché nulla [15]. La L-DOPA possiede un’emivita che va dalle tre alle sei ore, viene assunta pertanto in genere tre volte al giorno da un paziente in stadio iniziale. Il picco ematico si verifica all’incirca dopo trenta minuti dalla somministrazione. La L-DOPA viene convertita in dopamina dall’enzima DOPA-decarbossilasi nei terminali dopaminergici striatali, dove la dopamina viene immagazzinata in vescicole. Essa viene continuamente rilasciata nello spazio intersinaptico per stimolare i recettori postsinaptici ed essere successivamente ricatturata nei neuroni presinaptici attraverso i trasportatori della dopamina. Quando la neurodegenerazione raggiunge anche i neuroni nigrostriatali, il compartimento postsinaptico viene esposto a continue e notevoli variazioni dei livelli di dopamina, causate dalle oscillazioni plasmatiche del farmaco. Questa stimolazione non fisiologica si presenta dopo molti anni (dai cinque ai dieci) di terapia, ed è all’origine delle fluttuazioni motorie e delle discinesie [26].

Tuttavia, le complicazioni indotte dall'assunzione di L-DOPA non sono esclusivamente tardive: il cosiddetto *wearing off* e l'acinesia del primo mattino compaiono solo dopo qualche anno dall'inizio della terapia. Il *wearing off* consiste nella ricomparsa dei sintomi motori prima dell'assunzione della dose seguente. L'acinesia del primo mattino corrisponde invece alla presenza dei sintomi prima che la prima dose della giornata abbia effetto [27]. Tipicamente la L-DOPA viene associata agli inibitori periferici della DOPA-decarbossilasi (carbidopa e benserazide). La carbidopa e la benserazide impediscono infatti la conversione periferica della L-DOPA, permettendo che la maggior parte della L-DOPA venga convertita in dopamina nel sistema nervoso centrale. In mancanza di inibitori delle decarbossilasi, solo l'1% del farmaco penetra all'interno del sistema nervoso centrale, dal momento che dopo l'assorbimento la quasi totalità viene trasformata dalle decarbossilasi periferiche in dopamina, che essendo una molecola polare, non è in grado di attraversare la barriera ematoencefalica. Se invece la L-DOPA è somministrata *per os* congiuntamente agli inibitori delle decarbossilasi, il 5-10% del farmaco raggiunge il sistema nervoso centrale. A supporto della terapia farmacologica con L-DOPA e carbidopa, vengono attualmente prescritti gli agonisti diretti dei recettori dopaminergici [28]. Un vantaggio di questi farmaci è rappresentato dal fatto che non richiedono di essere convertiti in un composto attivo, ma agiscono direttamente sui recettori dopaminergici e non dipendono pertanto dalla deplezione neuronale. Proprio per questo motivo sono impiegati per migliorare le fluttuazioni motorie e le discinesie indotte dalla L-DOPA in stadio avanzato. Attualmente, vengono utilizzati anche in fase iniziale da pazienti più giovani, per ritardare la somministrazione di L-DOPA. I più largamente diffusi sono ropinirolo, pramipexolo e rotigotina [29]. Gli effetti collaterali periferici degli agonisti dopaminergici sono gli stessi indotti dalla L-DOPA (nausea, vomito e vertigini) e migliorano nel proseguimento della terapia. Di più difficile gestione invece risultano gli effetti collaterali a livello centrale, quali cambiamento d'umore, psicosi e allucinazioni. Essi comprendono anche quei comportamenti compulsivi riscontrati nei pazienti affetti da malattia di Parkinson, quali ipersessualità, ludopatia e continua ricerca di gratificazione, che vengono complessivamente indicati come sindrome da disregolazione dopaminergica [30]. Un'altra tipologia di farmaci finalizzata alla riduzione delle fluttuazioni motorie consiste negli inibitori delle COMT (catecol-O-metiltransferasi), enzimi incaricati del catabolismo della L-DOPA a livello periferico. Gli inibitori delle COMT consentono pertanto di aumentare l'emivita plasmatica della L-DOPA e incrementarne la disponibilità [31]. Un'ulteriore importante classe di farmaci è rappresentata dagli inibitori delle MAO (monoamminossidasi), enzimi mitocondriali che metabolizzano la dopamina nel sistema nervoso centrale. Tra questi ultimi recentemente è stata introdotta la safinamide, inibitore delle MAO-B in grado di esercitare un controllo maggiore sulle fluttuazioni motorie in stadio

avanzato e che si è rivelato particolarmente promettente per futuri studi di tipo *disease-modifying* [32].

1.8. Stimolazione cerebrale profonda

Un'ulteriore opzione terapeutica per la malattia di Parkinson in stadio avanzato viene fornita dalla stimolazione cerebrale profonda (*Deep Brain Stimulation, DBS*). Si tratta di una metodica di neuromodulazione che consiste nella stimolazione elettrica ad alta frequenza mediante elettrocateri posizionati tramite impianto chirurgico a livello dei gangli della base. I target scelti in genere sono il *globus pallidus pars interna* e il nucleo subtalamico [33]. Gli elettrodi sono connessi a un dispositivo medico inserito vicino alla clavicola o nella regione addominale, costituito da un generatore di impulsi che consente di regolarne frequenza, durata e intensità. Questi parametri possono pertanto essere modificati a seconda del trattamento personalizzato del singolo paziente. La DBS rappresenta uno strumento efficace da utilizzare quando le fluttuazioni motorie e le discinesie diventano invalidanti e non più controllabili per via farmacologica [1]. Un aspetto fondamentale nel trattamento con DBS è la selezione corretta dei pazienti idonei [34]. Il candidato ideale è un paziente diagnosticato con Parkinson idiopatico avente una buona risposta alla L-DOPA ma che riporta fluttuazioni motorie, discinesie o tremore non controllabili tramite il farmaco. Un altro limite di inclusione è introdotto dall'età: generalmente non vengono sottoposti al rischio operatorio pazienti con malattia di Parkinson con età superiore ai settant'anni. Infine, il paziente non deve riportare un decadimento cognitivo rilevante. Recentemente è stato dimostrato [35] che l'utilizzo di DBS non esclusivamente per il trattamento di fasi avanzate della malattia, ma al contrario in uno stadio iniziale (dai cinque anni dalla diagnosi), consente un netto miglioramento della qualità della vita del paziente. Chiaramente anche la DBS, così come la terapia farmacologica, presenta delle complicanze: dall'emorragia cerebrale durante l'operazione chirurgica (0.5-6.7 %) [36] all'infezione a livello degli elettrocateri di stimolazione, fino a disturbi di tipo neurologico o psichiatrico, quali apatia, depressione e disinibizione.

1.9. Riabilitazione

La riabilitazione è basata sul concetto di plasticità neuronale, la caratteristica peculiare del sistema nervoso centrale di adattare la propria struttura a stimoli specifici. Ciò si manifesta nella *long-term potentiation* sottoforma di un prolungamento dei dendriti e nello sviluppo di nuove arborizzazioni a livello assonale. Quando la terminazione presinaptica di un altro neurone rilascia i neurotrasmettitori, il dendrite è stimolato ad allungarsi e ad esprimere un maggior numero di recettori. Viene così rilasciata una quantità maggiore di neurotrasmettitori, il dendrite diventa iperattivo e lo stimolo cresce ulteriormente. Questo meccanismo permette di costruire delle nuove

connessioni anche tra neuroni dapprima distanti e si rivela pertanto fondamentale nel caso di morte neuronale [37]. Il processo opposto al potenziamento della sinapsi è quello del silenziamento di quest'ultima, che resta priva dei propri recettori (*long-term depression*). Anche questo aspetto risulta utile in riabilitazione: nel caso della distonia, ad esempio, caratterizzata da un'iperattivazione muscolare di muscoli agonisti e antagonisti, è necessario ridurre questa iperattività. Inoltre, la plasticità permette di spiegare alcuni fenomeni tipici del soggetto affetto da malattia di Parkinson: ad esempio nel paziente impacciato dal punto di vista motorio, lento, che però riesce a muoversi velocemente per paura; così come in quello allo stadio più avanzato con tremore e *freezing*, che a causa delle allucinazioni si mette a correre, manifestando competenze motorie inaspettate. Questo avviene poiché la plasticità neuronale consente, in alcune condizioni di "pericolo", come quelle appena citate, o di forte emozione, come nel caso di alcune visite ambulatoriali, di reclutare dei circuiti neuronali altrimenti silenti, attivandoli. La riabilitazione è quindi mirata al recupero di determinate funzioni stimolando la plasticità, attraverso l'utilizzo di strategie motorie multiple per realizzare il medesimo compito o mediante il cosiddetto condizionamento sensoriale, fornendo al paziente degli stimoli esterni [38]. La riabilitazione è estremamente complessa, in quanto segue il variare dell'altrettanto complessa sintomatologia. Nelle fasi iniziali, viene incoraggiato l'esercizio fisico per rallentare l'evoluzione. Successivamente è richiesta una riabilitazione specifica: riabilitazione dell'apparato genitourinario, per l'incontinenza e la nicturia; riabilitazione comportamentale e riabilitazione respiratoria, a causa della debolezza dei muscoli respiratori e per il maggior rischio di inalare cibo nelle vie aeree per disfagia (polmonite *ab ingestis*). La riabilitazione ha inoltre un'elevata efficacia per evitare la sindrome di Pisa (tendenza del paziente a piegarsi lateralmente) e la camptocormia, atteggiamento posturale caratterizzato da tronco e capo in lieve flessione, arti superiori e inferiori addotti e piedi in varismo. Recentemente, sono state indagate tecniche riabilitative di stimolazione cerebrale non invasiva (*Non Invasive Brain Stimulation, NIBS*), come la stimolazione transcranica a correnti dirette (*Transcranial Direct Current Stimulation, tDCS*) e la stimolazione magnetica transcranica (*Transcranial Magnetic Stimulation, TMS*), ottenendo risultati incoraggianti [39].

2. Freezing of Gait

Con il termine *freezing of gait* (FoG) si identifica uno dei sintomi più invalidanti e complessi da valutare della malattia di Parkinson, a causa della sua natura accidentale e variabile. Il FoG viene definito come una breve, episodica assenza o marcata riduzione della progressione in avanti dei piedi, nonostante l'intento di camminare [40]. Questa descrizione comprende anche quegli episodi in cui il paziente non riesce a dare inizio al cammino (*start hesitation*) oppure si blocca nel cambiare direzione (*turn hesitation*) o appena prima di giungere a destinazione (*destination hesitation*), ma anche quei casi in cui il paziente strascica i piedi in avanti con passi di lunghezza pari al massimo a qualche centimetro, noti come *shuffling steps*. Nella maggior parte dei casi il FoG dura qualche secondo, ma occasionalmente può persistere fino ad oltre una trentina di secondi [41]. Risulta in genere caratterizzato dalla sensazione di avere i piedi incollati al pavimento e che si sollevano appena dalla superficie di appoggio. Può essere accompagnato da un tremore degli arti inferiori attorno ai 3-8 Hz e viene generalmente preceduto da un aumento della cadenza del cammino congiuntamente a una diminuzione nella lunghezza del passo [42]. Inoltre, il FoG può presentarsi in maniera asimmetrica, se avviene principalmente a carico di un piede o se è particolarmente frequente nel girarsi in una determinata direzione. Tutte queste caratteristiche rendono il FoG un sintomo estremamente eterogeneo e questo aspetto suggerisce che non sia dovuto esclusivamente a un singolo fenomeno clinico ma a più meccanismi sottostanti [43]. In aggiunta a questo aspetto, il FoG subisce anche un forte condizionamento da parte di variabili ambientali, situazioni emotive e cognitive. Viene ad esempio innescato da passaggi molto stretti, ingressi, luoghi affollati, condizioni in cui il paziente si sente sotto pressione, di fretta o distratto da un compito diverso da quello motorio ma eseguito in contemporanea a quest'ultimo (*dual-tasking*). Sebbene il FoG venga spesso associato alla severità e alla progressione della malattia di Parkinson [44], esso viene talvolta segnalato anche in stadio iniziale o in pazienti affetti da altri tipi di parkinsonismi e patologie, come la PSP e l'idrocefalo normoteso [45]. Per questo motivo si ipotizza che questo sintomo non sia correlato ai segni motori cardinali della patologia (tremore a riposo, bradicinesia e rigidità), in quanto non ne condivide l'evoluzione, ma ad altri disturbi di tipo cognitivo, come i disturbi delle funzioni esecutive (processi di pianificazione, controllo e coordinazione) o i disturbi del linguaggio [46]. Nei pazienti che manifestano queste condizioni, infatti, il FoG è ricorrente. È stato inoltre riscontrato che pazienti con FoG sono solitamente affetti anche da ansia e depressione [47]. In ultima analisi, il FoG aumenta drammaticamente il rischio di cadute nel soggetto parkinsoniano, contribuisce a diminuirne la mobilità e conseguentemente peggiora la qualità della vita [48]. Si cerca pertanto tipicamente nella pratica clinica di distinguere i pazienti tra coloro che manifestano o meno FoG, al fine di seguire al meglio il decorso della malattia e di monitorarne l'aggravarsi. Nonostante ciò, ad oggi questo

sintomo presenta una patogenesi sconosciuta, risulta di difficile valutazione clinica e non risponde efficacemente ad alcun approccio terapeutico convalidato.

2.1. Correlati neuroanatomici

Il ritmo locomotorio viene originato a livello del midollo spinale, in corrispondenza di circuiti neuronali spinali denominati *central pattern generators* (CPG) o centri generatori del cammino, responsabili appunto dello stereotipato schema di alternanza ritmica di flessione ed estensione degli arti durante il cammino. I CPG vengono coordinati da segnali afferenti (*feedback* sensoriale) e da comandi discendenti provenienti dal sistema nervoso centrale, per produrre varie forme di locomozione [49]. Il controllo del sistema nervoso centrale è necessario per iniziare il cammino, girarsi, fermarsi, superare ostacoli; tutte quelle condizioni in cui tendenzialmente si verifica il FoG. Questo sintomo potrebbe pertanto essere causato da un mancato controllo centrale delle reti neuronali spinali. Le regioni cerebrali coinvolte nella gestione del cammino sono la formazione reticolare, la regione mesencefalica della locomozione (MLR), i gangli della base e le regioni corticali frontali [43]. Un'ulteriore evidenza dell'implicazione di queste aree nell'espressione del FoG è stata suggerita da studi di lesioni strettamente localizzate a danno del mesencefalo, del *globus pallidus*, del nucleo subtalamico e dell'area motoria supplementare (SMA), collocata sulla faccia mediale del lobo frontale [50]. Inoltre, studi di risonanza magnetica funzionale hanno riportato un'attivazione minore della corteccia frontale mesiale in soggetti con FoG rispetto a pazienti affetti da malattia di Parkinson ma senza FoG. In aggiunta, i pazienti che manifestano FoG presentano un decremento della sostanza grigia nella MLR [51]; una degenerazione del *globus pallidus*; una riduzione nel volume del *putamen* [52] e uno spessore minore della corteccia frontale [53]. Tuttavia, la varietà nei protocolli applicati e i gruppi ristretti di pazienti in analisi limitano le tecniche di imaging funzionale nel ricercare i comuni cambiamenti strutturali associati al FoG. Queste metodiche sono affiancate dall'elettroencefalografia (EEG) e dalla spettroscopia nel vicino infrarosso (NIRS), le quali hanno rilevato un aumento nell'attività del ritmo β (14-30 Hz) relativo a pazienti con FoG [54] e un incremento nell'attivazione del lobo frontale, confermando il reclutamento di un gran numero di risorse cognitive necessarie alla locomozione [55].

2.2. Ipotesi patogenetica

Esistono ipotesi differenti per quanto concerne la patogenesi del FoG. La prima ipotesi è legata alle reti neuronali periferiche dei CPG, il cui malfunzionamento potrebbe portare alle alterazioni nella ritmicità e nel coordinamento del ciclo del cammino che generalmente precedono gli episodi di FoG [56]. Inoltre, la progressiva riduzione nella lunghezza del passo, che caratterizza le fasi del cammino che precorrono i fenomeni di FoG, indica appunto una mancata coordinazione da parte dei circuiti

spinali [57]. In quest'ottica, il tremore agli arti inferiori tipico degli eventi di FoG potrebbe originarsi a causa di un interrotto meccanismo dei CPG dovuto al controllo compromesso del sistema nervoso centrale. La seconda tesi è invece connessa alla scarsa automaticità dei pazienti affetti dalla malattia di Parkinson. La capacità di esecuzione di movimenti automatici risulta infatti ridotta in maniera pronunciata nel caso di pazienti che riportano FoG [58]. Questo aspetto chiarirebbe il motivo per cui generalmente gli episodi di FoG si verificano con maggior frequenza nel compimento di due azioni simultanee (*dual-tasking*), come ad esempio parlare al telefono mentre si cammina. Secondo questa supposizione, si ritiene pertanto che il FoG sia dovuto a un'insufficienza di stimoli provenienti dai gangli della base, che impedisce l'inizio del movimento, azione che fisiologicamente viene generata internamente. Questo deficit porta a un mancato equilibrio fra stimoli interni ed esterni, e questi ultimi acquisiscono un'influenza insolitamente accentuata. Ciò spiegherebbe il beneficio tratto dalla somministrazione di uno stimolo esterno (visivo, uditivo, somatosensoriale) a un paziente con FoG nella ripresa del cammino. Un' ipotesi alternativa, basata ulteriormente su una disfunzione a carico dei gangli della base, propone che il FoG scaturisca accessualmente a seguito di un fenomeno di *cross-talk* tra stimoli che competono tra loro e che provengono dall'area motoria, cognitiva e dal sistema limbico [59]. In soggetti sani, infatti, le reti neuronali che passano per i gangli della base e integrano funzioni motorie, cognitive e limbiche, consentono una regolazione rigorosa. In soggetti patologici invece, l'azione concomitante di queste reti, a causa della degenerazione a livello dei gangli della base, porta a una parossistica inibizione del talamo, scatenando il FoG. La terza ipotesi verte su un problema di accoppiamento tra le regolazioni posturali e l'esecuzione del passo, ovvero lo spostamento sequenziale del peso corporeo, lateralmente e in avanti, necessario per dare inizio correttamente al cammino [60]. Si suppone infatti che il tremore al ginocchio e agli arti inferiori, caratteristica ricorrente negli episodi di FoG, consista in realtà in aggiustamenti posturali anticipatori (APA) ripetuti. Si tratta di contrazioni dei muscoli posturali che avvengono qualche centinaio di millisecondi prima dell'inizio del movimento per controbilanciare la perturbazione generata dal movimento stesso [61]. In soggetti sani, gli APA avvengono ogni volta in cui viene scaricato il peso dell'arto inferiore che compie il passo. Secondo questa tesi, il tremore sarebbe pertanto frutto di un meccanismo compensatorio atto a contrastare l'insufficiente controllo posturale e consentire la ripresa del cammino [62]. Il disaccoppiamento tra la regolazione posturale e l'inizio del cammino potrebbe avvenire a livello della formazione reticolare, laddove è localizzato il coordinamento tra postura e locomozione [63]. La quarta tesi attribuisce l'origine del FoG a un malfunzionamento percettivo. Gli episodi di FoG, infatti, vengono usualmente scatenati dal passaggio attraverso una porta, suggerendo un problema nell'elaborazione percettiva dell'ambiente circostante durante la locomozione. Rispetto a soggetti sani, i pazienti affetti da malattia di Parkinson con FoG riportano,

nell'avvicinarsi ad una porta, una riduzione marcata nella velocità dell'andatura e nella lunghezza del passo. Questo aspetto potrebbe indicare una risposta esasperata a informazioni visive rilevanti per la modifica del cammino, che spiegherebbe l'insorgenza del FoG [64]. La quinta ipotesi considera il FoG la conseguenza di una disfunzione esecutiva frontale [46]. Le funzioni esecutive, che comprendono la risoluzione di problemi, l'inibizione di risposte inopportune, l'elaborazione di un piano di azioni sequenziali e il mantenimento dell'attenzione [65], risultano maggiormente compromesse in pazienti affetti da malattia di Parkinson positivi al FoG rispetto a coloro che non lo manifestano [66]. Fenomeni di FoG infatti si verificano abitualmente in presenza di ostacoli o impedimenti alla locomozione, i quali richiedono una modifica della pianificazione motoria. Si ritiene che l'abilità di cambiare velocemente la strategia motoria in atto coinvolga i gangli della base, che integrano e processano informazioni derivanti dalle aree motorie, cognitive e dal sistema limbico [59]. Inoltre, il FoG si verifica con maggior probabilità in corrispondenza dell'esecuzione di compiti motori impegnativi, che richiedono capacità di *set-shifting* e *problem solving*, confermando ulteriormente l'ipotesi di una disfunzione esecutiva. Più recentemente, le suddette ipotesi sono state articolate in quattro modelli, riassunti in Tabella 1 [67]. Tuttavia, è possibile che ci siano diversi gradi di interazione tra questi modelli esplicativi; ciò spiegherebbe parzialmente l'eterogeneità del FoG.

Modelli di FoG	Principio	Fattori predittivi
<i>Threshold</i>	Accumulo di deficit motori fino al raggiungimento di una soglia oltre la quale si verifica FoG	Ampiezza del passo ridotta Coordinazione dell'andatura compromessa Durata del passo maggiormente variabile
<i>Interference</i>	<i>Cross-talk</i> tra i circuiti neuronali motori, limbici e cognitivi che competono tra loro portando a un sovraccarico a livello dei gangli della base	Numero maggiore di attività svolte simultaneamente (<i>dual-tasking</i>) Maggiore difficoltà dei compiti svolti contemporaneamente Aumento di stimoli esterni
<i>Cognitive</i>	Disfunzione esecutiva: deficit nella capacità di risoluzione dei conflitti, ovvero di prevenire azioni premature e ritardare la risposta fino alla risoluzione del conflitto, con conseguente blocco	Maggior velocità di risposta richiesta Sovraccarico delle funzioni esecutive
<i>Decoupling</i>	Disaccoppiamento tra la pianificazione motoria e la risposta motoria	Maggior instabilità posturale

Tabella 1: Sintesi dei quattro modelli patogenetici di FoG [68].

2.3. Caratterizzazione dei sottotipi di FoG

Secondo la classificazione di Fahn [68], il FoG può essere distinto in cinque sottotipi: (i) *start hesitation*, se l'episodio di FoG viene rilevato nel momento in cui il paziente inizia a camminare; (ii) *turn hesitation*, quando il FoG si verifica mentre il paziente si gira verso destra o sinistra durante il cammino; (iii) *apparent hesitation in tight quarters*, ovvero esitazione in corrispondenza di ambienti esigui, quando il *freezing* avviene nel momento in cui il paziente attraversa passaggi ristretti; (iv) *destination hesitation*, se il fenomeno di FoG viene scatenato dall'appropinquarsi alla destinazione finale del compito motorio (a circa due metri dal target); (v) *open space hesitation*, se il FoG ha luogo in maniera del tutto spontanea, senza alcun fattore scatenante, in uno spazio aperto. Un'ulteriore classificazione, proposta da Thompson e Marsden [69], suddivide gli episodi di FoG in tre tipi di manifestazioni diverse, a seconda del moto delle gambe associato. La prima è rappresentata da una forma di FoG in cui il paziente trascina i piedi compiendo piccoli passi, con un impercettibile spostamento in avanti (*shuffling steps*). La seconda manifestazione di FoG consiste nel tremore delle gambe in assenza di un avanzamento effettivo (*leg trembling*). La terza condizione corrisponde alla completa acinesia, con nessun movimento osservabile delle gambe. Quest'ultima manifestazione risulta tuttavia più rara delle altre, a prescindere dallo stato (*on/off*) del paziente [41]. Un'ulteriore discriminante nella classificazione dei sottotipi di FoG è la risposta del sintomo alla L-DOPA. Nonostante la risposta generalmente significativa del FoG al trattamento con L-DOPA, alcuni studi dimostrano contrariamente un aumento nella frequenza dei casi di FoG associato all'assunzione del farmaco [70] [71]. Quest'ultima ipotesi suggerisce che il sottotipo di FoG che insorge in fase *on*, non responsivo alla L-DOPA, sia governato da un meccanismo fisiopatologico differente rispetto ad altri sintomi cardinali della malattia di Parkinson [72]. Alcuni studi hanno infatti riportato che il FoG non responsivo alla L-DOPA risulta correlato specificatamente all'ipotesi patogenetica di disfunzione esecutiva, diversamente dal sottotipo di FoG che si riscontra in fase *off* [73]. Questa classificazione ha un'importante implicazione terapeutica: il FoG in condizione *on*, che risulta subire un peggioramento in seguito alla somministrazione di L-DOPA, non ha un trattamento attualmente disponibile; contrariamente al FoG in condizione *off*, responsivo alla L-DOPA e alla DBS.

2.4. Approccio terapeutico al FoG

Sebbene esista un numero notevole di casi di FoG resistente alla L-DOPA, quest'ultima è tuttora considerata la prima scelta per il trattamento di FoG. Gli episodi di *freezing* risultano infatti più comuni e prolungati in condizione *off* e il farmaco generalmente, riducendo la durata dello stato di *off*, limita la gravità del FoG. Tuttavia, la dose minima di L-DOPA richiesta per contenere la severità del FoG è maggiore di quella necessaria al miglioramento di altri sintomi motori [67]. Inoltre, la L-

DOPA viene utilizzata combinata con la carbidopa in un gel intestinale (*levodopa-carbidopa intestinal gel*, LCIG), somministrato per via digiunale tramite digiunostomia endoscopica percutanea. Diversi studi [74] [75] hanno dimostrato l'efficacia a lungo termine del trattamento con LCIG del FoG, con riscontri positivi anche su FoG non responsivo alla L-DOPA, probabilmente a causa della continua somministrazione del farmaco e della conseguente concentrazione stabile di L-DOPA plasmatica [76]. Si tratta tuttavia di un approccio invasivo, aspetto che ne limita in una certa misura l'applicazione clinica. Tra gli agonisti dopaminergici invece, risulta promettente il trattamento del FoG mediante cerotti transdermici di rotigotina [77]. Tra i farmaci inibitori delle MAO-B si segnalano in letteratura l'utilizzo di selegilina [78] e rasagilina [79]. Quest'ultima ha mostrato esiti incoraggianti anche nel trattamento di FoG non responsivo alla L-DOPA, riportando una diminuzione nella durata e nella frequenza degli episodi di *freezing* [80]. Il metilfenidato, farmaco che va ad aumentare la stimolazione dopaminergica a livello del recettore postsinaptico, è risultato efficace nel trattamento di FoG in pazienti con FoG resistente alla L-DOPA e precedentemente sottoposti a DBS del nucleo subtalamico senza miglioramenti [81]. L'istradefillina, farmaco approvato nel 2019 dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per il trattamento della condizione di *off* di soggetti affetti dalla malattia di Parkinson, si è rilevata significativamente valida anche per la terapia del FoG [82]. Nonostante i risultati promettenti conseguiti da alcuni farmaci, la terapia farmacologica del FoG rimane tuttavia complessa, in particolare per il FoG non responsivo alla L-DOPA. Gli effetti di questi trattamenti necessitano tuttora di essere testati in studi clinici multicentrici con protocolli sperimentali standardizzati. Recentemente sono state introdotte una serie di nuove strategie terapeutiche; sia invasive, come la stimolazione del midollo spinale (*Spinal Cord Stimulation*, SCS), sia non invasive, come la TMS e la tDCS. Gli effetti benefici apportati dalla SCS nel trattamento del FoG sono stati riscontrati in diversi studi [83] [84], benché il meccanismo coinvolto nella modulazione del *freezing* sia attualmente ancora indagato. Si suppone che la SCS influenzi l'attivazione neuronale a livello della SMA, modulando gli APA e facilitando la ripresa del cammino [85]. Allo stesso modo, studi di TMS suggeriscono che la stimolazione della SMA rappresenti il target più appropriato nei pazienti con FoG [86]. Un sito di stimolazione promettente per la DBS è invece rappresentato dal nucleo peduncolo-pontino (PPN), situato nella MLR, rivelatosi efficace per il trattamento del FoG refrattario alla terapia farmacologica [87]. Infine, l'approccio fisioterapeutico può avere un forte impatto sul FoG: la terapia robotizzata su tapis roulant [88]; la terapia acquatica con ostacoli [89]; l'allenamento con *walk-bicycle* [90] e l'*Action Observation Training* (AOT) [91] hanno mostrato effetti positivi. Ciononostante, gli approcci comportamentali più studiati e conosciuti per il miglioramento del FoG sono rappresentati dalle tecniche di *cueing*.

2.5. Tecniche di *cueing*

Si definisce tecnica di *cueing* una strategia che prevede l'utilizzo di uno stimolo o di un segnale (*cue*) esterno, temporale o spaziale, volto a facilitare l'inizio e il mantenimento del movimento [92]. Le tecniche di *cueing* costituiscono un approccio consolidato per migliorare la qualità del cammino; aumentando la velocità, la lunghezza del passo, la cadenza (numero totale di passi al minuto) e riducendo la frequenza degli episodi di FoG [93]. L'effetto delle strategie di *cueing* sugli specifici sottotipi di FoG è tuttora sconosciuto, ma è stato studiato nelle due condizioni tipiche del paziente affetto da malattia di Parkinson: *on* e *off*. Le modalità di *cueing* maggiormente diffuse sono quella visiva, uditiva e somatosensoriale. Esse prendono il nome dalla natura dello stimolo esterno impiegato: visiva (strisce colorate poste sul pavimento, luce di un laser, asticella ribaltabile del bastone); uditiva (ritmo della musica, voce umana) e somatosensoriale (ad esempio, toccare la spalla del paziente durante il cammino a un determinato ritmo). Esistono tuttavia anche *cues* interni: propriocettivi (come dondolarsi per superare il *freezing* o compiere un passo all'indietro prima di iniziare il cammino) e cognitivi (memorizzare mentalmente una sequenza del movimento che si intende svolgere). Diverse modalità di *cueing* possono essere combinate tra loro. Il meccanismo preciso alla base dell'efficacia di queste tecniche nel trattamento del FoG non è ancora chiaro. Generalmente si ritiene che i *cues* forniscano un ritmo esterno che va a compensare la deficitaria produzione di segnali interni a livello dei gangli della base. In questo modo, la stimolazione esterna provvede all'informazione temporale necessaria a coordinare l'esecuzione del movimento [94]. Ulteriori studi indicano che gli effetti positivi sul FoG ottenuti tramite le tecniche di *cueing* siano dovuti a meccanismi cognitivi e attenzionali: lo stimolo sposta l'attenzione del soggetto sul compito motorio, suggerendo l'azione successiva [95]. Contrariamente, un'ipotesi alternativa sostiene che i *cues* rappresentino un mezzo di potenziamento degli stimoli propriocettivi, che intensifica l'informazione sulla posizione degli arti e sul movimento durante il cammino [96]. Nell'ultimo decennio, gli studi sugli effetti dei *cues* sul FoG sono aumentati significativamente, sia per quanto concerne il beneficio immediato, in termini di riduzione del numero e della durata degli episodi di FoG durante una singola sessione di *cueing*; sia per quanto riguarda il trattamento riabilitativo, in termini di miglioramenti riscontrati dal paziente a seguito delle sessioni di *cueing* durante lo svolgimento di attività della vita quotidiana (*Activities of Daily Living*, ADL), in assenza di stimoli. Alcuni esempi di questi sistemi sono i metronomi personalizzati, dispositivi che emettono un suono regolare e ripetuto ad un intervallo di tempo specifico [97]; i visori HMD (*Head Mounted Display*) [98]; i sistemi elettrici di stimolazione [99]; i sistemi di stimolazione con vibrazioni [96] e scarpe [100] o bastoni in grado di produrre stimoli visivi, come una luce laser proiettata quando il sensore al termine del bastone viene premuto contro il pavimento [101]. Il funzionamento dei dispositivi di

cueing può essere continuo o su richiesta. Il vantaggio dei dispositivi a meccanismo continuo consiste nella semplicità del sistema stesso; diversamente da quelli *on-demand*, che richiedono necessariamente un algoritmo per il rilevamento del FoG, in corrispondenza del quale viene rilasciato lo stimolo. Tuttavia, i dispositivi a funzionamento continuo possono diventare inefficaci in seguito ad un utilizzo prolungato, che rende il segnale di stimolazione abituale. L'aspetto cruciale dei dispositivi *on-demand* risiede invece nella specificità, nella sensibilità e nel ritardo temporale dell'algoritmo per il riconoscimento del *freezing*. Nondimeno, non si è ancora stabilito quale sia il parametro più importante nella regolazione delle prestazioni complessive del sistema [92]. Alternativamente, in alcuni dispositivi la stimolazione viene attivata dal paziente stesso in presenza di un episodio di FoG; modalità che potrebbe tuttavia introdurre ulteriori difficoltà al compito motorio del soggetto, con la stessa entità di una condizione *dual-tasking*. In conclusione, la tipologia di *cue* più efficace resta tuttora da stabilire.

2.6. Valutazione clinica

Nonostante il FoG sia un sintomo comune ed estremamente disabilitante nelle circostanze della vita di tutti i giorni, al tempo stesso esso risulta sorprendentemente difficile da valutare nella pratica clinica. Ciò avviene per un certo numero di ragioni. Innanzitutto, tipicamente durante le visite di *follow-up* il paziente in esame si concentra consciamente sul cammino, passando da un controllo automatico dell'andatura ad uno più mirato. L'attenta supervisione dei movimenti orientati al compito motorio riduce l'insorgenza del FoG [102]. In secondo luogo, i corridoi ampi, privi di ostacoli e ben illuminati degli ambulatori dove i pazienti vengono valutati rappresentano una condizione ideale per non provocare il FoG [103]. Sebbene si possa richiedere l'esecuzione di *task* motorie volte a scatenarlo, queste ultime dovrebbero idealmente essere sensibili e al tempo stesso brevi, in modo tale da non richiedere gran parte del tempo disponibile, estremamente limitato nella normale pratica clinica. Infine, abitualmente i pazienti effettuano la visita ospedaliera in condizione *on*, avendo assunto precedentemente la dose di L-DOPA, pertanto il *freezing* è meno probabile. La presenza di FoG viene abitualmente diagnosticata in modo soggettivo: il medico chiede al paziente se sperimenta accessualmente episodi in cui non riesce a progredire nel movimento e percepisce la sensazione di avere i piedi incollati al pavimento [104]. Tuttavia, non tutti i pazienti rispondono adeguatamente a questa tipologia di domande e frequentemente negano di riconoscere episodi di *freezing*. L'inclusione nel colloquio con il medico di un coniuge o di un *caregiver* è quindi un aspetto fondamentale. Ciononostante, non tutti i fenomeni di difficoltà ad intraprendere il cammino corrispondono a FoG ed alcuni blocchi motori sono dovuti a episodi psicogeni, non correlabili al *freezing* [105]. È pertanto necessaria una valutazione oggettiva del fenotipo di FoG mediante un'osservazione diretta da parte del neurologo. Ciò risulta complesso in ragione dei motivi illustrati

precedentemente. Nonostante le suddette limitazioni, il *New-Freezing of Gait Questionnaire* (N-FOGQ) è uno strumento utile e completo per valutare soggettivamente la gravità del FoG e il suo impatto sulla qualità della vita e sulle ADL [106]. Il N-FOGQ valuta la frequenza e la durata dei fenomeni di FoG nelle manifestazioni di *start hesitation* e *turn hesitation*. Si tratta di un questionario ben validato e utilizzato diffusamente, accompagnato da un filmato video che riporta esempi di FoG, per aiutare il paziente e il *caregiver* a riconoscerli. Tuttavia, la rilevanza del suo impatto non è stata ancora clinicamente stabilita [107]. Uno svantaggio del N-FOGQ consiste nel non includere altre condizioni di FoG altrettanto importanti, come il *dual-tasking*, e la relazione tra l'incidenza degli episodi e l'assunzione della terapia farmacologica, che discrimina i fenomeni di FoG in *on* e *off*. Recentemente, questi aspetti sono stati presi in considerazione dal *Characterizing Freezing of Gait Questionnaire* (C-FOGQ), il quale introduce, per classificare gli episodi di *freezing*, tre nuovi fenotipi: *asymmetric-motor*; *anxious* e *sensory-attention* [108]. Il C-FOGQ è stato sperimentato con successo su un gruppo di quarantuno pazienti, ma necessita attualmente di ulteriori validazioni. Al fine di documentare soggettivamente il FoG, i diari possono rivelarsi uno strumento utile per annotare la frequenza, la durata e la circostanza in cui si è verificato. Ad ogni modo, essi tendono ad essere abbandonati dal paziente nel corso del tempo e non sono adatti a soggetti con disturbi cognitivi, comuni nel decorso della malattia di Parkinson [109]. Allo stato attuale, il punteggio relativo al *freezing* della scala UPDRS, corrispondente ai punti 2.13 e 3.11, rappresenta il modo migliore per oggettivare la gravità del FoG; nonostante non ne venga valutata la durata, le fluttuazioni giornaliere dovute al farmaco e la manifestazione di *dual tasking* o di *open space hesitation*, una delle condizioni più severe di questo sintomo [110]. Un'ulteriore tipologia di valutazione oggettiva di *freezing* consiste nella videoregistrazione del paziente intento a svolgere un compito motorio prestabilito, come il test *Timed-Up and Go* (TUG) [111]. Il TUG test richiede al soggetto di alzarsi da una sedia, camminare per tre metri circa, girarsi e tornare alla sedia per sedersi nuovamente. Il medico a posteriori visiona la task motoria e gli episodi di FoG. Nonostante questa metodologia consenta di monitorare il fenomeno al di fuori della struttura ospedaliera, essa ricade nelle stesse limitazioni riportate in precedenza. In numerosi laboratori di ricerca dedicati all'analisi del cammino, sono stati condotti diversi studi nel tentativo di caratterizzare oggettivamente il FoG, avvalendosi di strumenti come l'elettromiografia di superficie (EMG) [112]; le piattaforme di forza [113]; i sistemi optoelettronici e i sistemi di misura a pressione [114]. Si tratta tuttavia di approcci con scarsa applicabilità all'implementazione in ambiente domestico o comunitario, laddove idealmente dovrebbe svolgersi la valutazione del FoG, allo scopo di mappare le fluttuazioni giornaliere e limitare il condizionamento psicologico del soggetto. Da queste esigenze deriva l'interesse crescente per la sensoristica inerziale indossabile per l'analisi oggettiva del *freezing* [115]. I sensori inerziali

consentono di valutare il FoG durante le ADL del paziente e introducono la possibilità di prevedere un imminente episodio di FoG, riconoscendo le degenerazioni dell'andatura che lo precedono. Quest'ultimo aspetto è estremamente interessante da un punto di vista terapeutico, poiché potenzialmente permette di intervenire tempestivamente al fine di prevenire l'insorgenza del *freezing* oppure ripristinare la normale ripresa del cammino, mediante l'utilizzo di tecniche di *cueing* [116]. Nel corso dell'ultimo decennio, si è verificato un sostanziale incremento nell'utilizzo di sensori inerziali indossabili per l'analisi oggettiva del cammino sia nei laboratori di ricerca sia, più recentemente, in ambito domiciliare.

2.7. Inertial Measurement Units per il rilevamento del FoG

La quantificazione del cammino mediante le *Inertial Measurements Units* (IMU) prende il nome di *InertiaLocoGraphy* [117]. Le IMU, note anche come sensori inerziali indossabili, tipicamente integrano accelerometri triassiali, giroscopi e magnetometri. Gli accelerometri misurano l'accelerazione di un corpo mediante il calcolo dell'inerzia di una massa soggetta a una forza esterna. Un accelerometro triassiale determina pertanto simultaneamente l'accelerazione dinamica lungo tre assi ortogonali. Il giroscopio è un dispositivo che misura la velocità angolare lungo un asse predefinito e generalmente viene implementato come un sistema tridimensionale, che rileva le velocità angolari lungo tre assi ortogonali. Le IMU permettono pertanto di misurare con grande accuratezza parametri cinematici quali lo spostamento, la velocità e l'accelerazione prodotti dal movimento. Inoltre, le ridotte dimensioni e il costo contenuto delle componenti rendono questa tipologia di sensori uno strumento facile da indossare, non invasivo ed economico; rappresentando dunque un potenziale sistema di supporto e monitoraggio remoto. Tale sistema permetterebbe di valutare lo stato motorio del paziente, gli eventuali cambiamenti dei sintomi dovuti alle modifiche del trattamento farmacologico o riabilitativo, nonché l'efficacia della terapia adottata e il rischio di cadute. Tuttavia, non esistono attualmente protocolli standardizzati per l'analisi del cammino mediante IMU in termini di numero di sensori da utilizzare, corrispondente posizionamento e tipologia di parametri da estrapolare. Per quanto concerne specificatamente l'analisi del FoG, la complessità del sintomo e l'estrema variabilità delle sue manifestazioni hanno portato allo sviluppo di sistemi con numerosi sensori inerziali su diverse aree corporee e all'utilizzo di una vasta gamma di metodi di rilevamento, che spaziano da metodi che impiegano semplici soglie [118] ad approcci di *Machine Learning* [119]. I primi confrontano le variabili estratte dai sensori inerziali direttamente con soglie adattive e tendono ad avere prestazioni più basse ma tempi di elaborazione minori. Per migliorare le prestazioni di classificazione sono stati introdotti i metodi di apprendimento automatico: tra i più utilizzati per il rilevamento del FoG si annoverano le reti neurali [120] [121]; gli alberi di decisione [122] e le macchine a vettori di supporto [123]. Inoltre, sono state formulate *features* apposite per

differenziare il FoG dall'andatura tipica della malattia di Parkinson, come il *Freezing of Gait Criterion* (FOGC) e il *freeze index* (FI). Il FI è calcolato come il rapporto tra la potenza del segnale (di accelerazione o velocità angolare) nella banda 3-8 Hz e la potenza in banda 0-3 Hz. Il FOGC viene invece definito a partire dalla cadenza massima e dalla *stride length* minima. Quest'ultima viene determinata come la distanza tra il contatto iniziale di un piede e quello successivo del medesimo piede. La *stride length* rientra tra le caratteristiche misurate nel dominio del tempo, così come la cadenza e lo *stride time*, l'intervallo di tempo che intercorre fra due appoggi consecutivi del tallone dello stesso arto, ovvero un ciclo completo del passo. Si tratta di *features* relativamente veloci da computare e pertanto ampiamente utilizzate, soprattutto combinate a caratteristiche nel dominio della frequenza, come il FI; l'ampiezza del picco e la rispettiva frequenza; la deviazione standard in frequenza e la potenza del segnale in specifiche bande. Il calcolo delle *features* a partire dai dati dei sensori viene generalmente eseguito considerando delle finestre temporali che variano da 0,2 a 32 secondi. Tuttavia, è preferibile la scelta di una finestra di qualche secondo al fine di ottenere una risoluzione temporale sufficiente per distinguere brevi episodi di *freezing*. Infine, le localizzazioni dei sensori inerziali indossabili tipicamente utilizzate sono la tibia; la coscia; la parte inferiore della schiena; i piedi e talvolta il polso [110]. Le IMU offrono pertanto uno strumento concreto per valutare regolarmente e quantitativamente la qualità del cammino, descrivendolo in termini sensibili ai cambiamenti che insorgono con il progredire della malattia, primo fra tutti il FoG. Sebbene siano stati riportati risultati soddisfacenti e validi presupposti per il proseguimento di questi studi, il rilevamento automatico e affidabile del *freezing* mediante IMU risulta ancora lontano dalla sua effettiva applicazione clinica.

2.8. Stato dell'arte

Le manifestazioni cliniche particolarmente eterogenee della malattia di Parkinson hanno portato a numerosi tentativi di determinarne dei sottotipi, al fine di programmare un'implementazione strategica del trattamento per massimizzarne gli effetti terapeutici. Questo aspetto si riflette nella sintomatologia del *freezing*. Si ritiene infatti, come riportato nel paragrafo 2.2, che più di un meccanismo di coordinamento del cammino risulti compromesso nel FoG e che tali meccanismi di controllo delle caratteristiche del cammino possano, in determinate circostanze, condizionarsi mutuamente [124]. Queste proprietà dell'andatura apparentemente indipendenti possono avere interazioni reciproche che, in presenza di trigger, guidano congiuntamente il sistema di locomozione in un episodio di FoG. Tra gli eventi scatenanti più comuni, si annoverano le transizioni di traiettoria che precedono il FoG riportate nella classificazione di Fahn [68]. Per esempio, interrompere la traiettoria rettilinea per girarsi (*turn hesitation*) fa sì che vengano prodotti diversi programmi motori per la gamba esterna e interna, rendendo più difficoltoso il coordinamento. Inoltre, l'arto inferiore

interno riporta una diminuzione nella lunghezza del passo. Allo stesso modo, attraversare un passaggio stretto (*apparent hesitation in tight quarters*) può portare alla riduzione della lunghezza del passo e ad un rallentamento del cammino, in quanto la scelta dell'arto principale con cui cominciare ad attraversare il passaggio richiede sia attenzione che coordinazione. In letteratura sono pertanto presenti diverse categorie di intervento che supportano questa tesi: (a) quelle che mirano a evitare i trigger di FoG; (b) quelle che prevedono programmi di allenamento del cammino attentamente progettati per specifiche circostanze di elevata incidenza (ad esempio, *turn hesitation* [125]), per migliorare la risposta del paziente alle relative variazioni dell'andatura. La distinzione in sottotipi di FoG consente inoltre di eseguire l'analisi e la valutazione di una risposta terapeutica diversificata [41]. A tal proposito, è necessario considerare un'ulteriore discriminante del sintomo, ovvero distinguere tra FoG in *on* e *off*. La relazione tra la comparsa e la frequenza del sintomo e la somministrazione di L-DOPA risulta infatti tuttora non chiara. Si impiega pertanto nuovamente una suddivisione in sottotipi, descritta in Tabella 2:

Sottotipo di FoG	<i>on</i>	<i>off</i>
<i>Dopaminergic-Responsive</i>	Non si verifica freezing	Si verifica freezing
<i>Dopaminergic-Induced</i>	Si verifica freezing	Non si verifica freezing
<i>Dopaminergic-Resistant</i>	Si verifica freezing	Si verifica freezing

Tabella 2: Sottotipi di FoG e risposta alla terapia dopaminergica.

Sebbene non siano state effettuate indagini su larga scala sulla prevalenza di un sottotipo rispetto ad un altro, uno studio multicentrico su 325 pazienti ha riportato nel 61.6% dei casi il sottotipo *Dopaminergic-Responsive*, nel 36.6% *Dopaminergic-Resistant* FoG e solo nel restante 1.8% il sottotipo *Dopaminergic-Induced* [126]. Il medesimo studio riferisce che i soggetti con *Dopaminergic-Resistant* FoG del campione in analisi sono più anziani, più invalidi, con prestazioni cognitive inferiori e assumono una dose giornaliera equivalente di L-DOPA minore rispetto ai pazienti con *Dopaminergic-Responsive* FoG. Questo sottotipo potrebbe, pertanto, rappresentare il risultato di un trattamento farmacologico insufficiente oppure essere interpretato come un'entità clinica distinta dalle altre manifestazioni. Il primo assunto viene sostenuto da un'ulteriore ricerca, i cui risultati suggeriscono che l'assunzione di L-DOPA vada semplicemente ad incrementare la soglia da raggiungere affinché scaturisca il *freezing* e che di conseguenza la fisiopatologia alla base non cambi [41]. Diversamente i risultati di un altro studio, basato su 55 pazienti in *off* trattati con dosi sovratrapuntiche di farmaci dopaminergici, dimostrano che il *Dopaminergic-Resistant* FoG è un fenomeno distinto dal *Dopaminergic-Responsive* FoG. Gli autori sostengono inoltre che il FoG persistente nello stato di *on* sia proprio dovuto al massiccio dosaggio dopaminergico [72]. Infine, un recentissimo studio della *International Parkinson and Movement Disorder Society* ha avanzato

l'ipotesi dell'esistenza di un sottotipo aggiuntivo di FoG in *on*; caratterizzato dalla presenza di una finestra terapeutica in cui è possibile intervenire con farmaci dopaminergici (Figura 1) [127]. Allo stato dell'arte attuale si riscontrano analisi che confermano la presenza di questi sottotipi e che ne studiano l'interazione per condizione terapeutica, circostanza di trigger (*start hesitation, apparent hesitation in tight quarters, turn hesitation* e *destination hesitation*) e correlati cognitivi [73]. Questa eterogeneità, finora non riconosciuta, potrebbe essere alla base delle incongruenze presenti nella precedente letteratura empirica [108]. Sebbene la ricerca scientifica si sia recentemente avvalsa dell'utilizzo promettente delle IMU per la valutazione oggettiva dei sottotipi motori della malattia di Parkinson (*tremor dominant* e *postural instability gait difficulty* - PIGD) [128]; per quanto concerne invece i sottotipi di *freezing* si rinviene attualmente solo un ridotto numero di studi condotti in questa modalità [129]. Una precisa caratterizzazione clinica e una valutazione oggettiva dei sottotipi di FoG concorrerebbe a migliorare la conoscenza attuale del *freezing* e a suggerire nuove strade per la ricerca futura. Anche se attualmente la cura del sintomo rimane fuori portata, studi recenti supportano la prospettiva secondo cui, in un futuro prossimo, la presenza del FoG nella vita quotidiana dei pazienti con Parkinson si ridurrà sensibilmente [124].

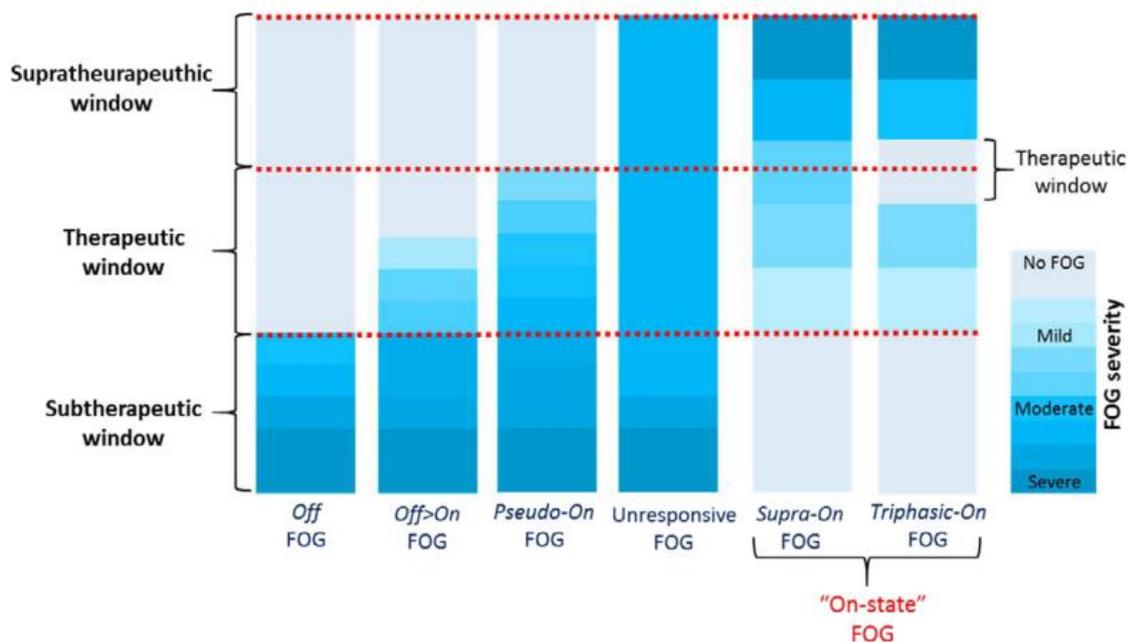


Figura 1: Sottotipi di FoG in base alla risposta alla L-DOPA [127].

3. Materiali e Metodi

3.1. Protocollo per la selezione dei pazienti

Sono stati selezionati ventitré pazienti affetti da malattia di Parkinson con FoG dal Centro Disturbi del Movimento del Dipartimento di Neuroscienze Umane dell'Università degli Studi di Roma "La Sapienza". I criteri clinici di inclusione applicati sono riportati di seguito:

- Parkinson idiopatico conclamato;
- assenza di demenza (*Mini-Mental State Examination* – MMSE > 24);
- presenza di FoG verificata direttamente dall'esaminazione di due neurologi esperti in disturbi del movimento;
- capacità di camminare autonomamente;
- mancanza di comorbidità che possano influenzare il cammino (neuropatie, disturbi reumatici e ortopedici).

Al fine di esaminare le condizioni motorie, cognitive ed emotive dei soggetti, la valutazione clinica è stata eseguita mediante le seguenti scale diagnostiche standard:

- H&Y;
- UPDRS (seconda e terza sezione);
- *FoG Questionnaire*
Versione precedente del N-FOGQ, costituita da sei *item*. Varia tra un punteggio minimo pari a 0 e un punteggio massimo pari a 24, corrispondente a una forma di FoG grave e invalidante;
- MMSE
Test neuropsicologico per la valutazione della presenza di deterioramento cognitivo, costituito da trenta domande. Il punteggio totale è compreso tra un minimo di 0 e un massimo di 30 punti, indice di normalità cognitiva [130];
- *Frontal Assessment Battery* (FAB)
Test per valutare la funzione esecutiva, costituito da sei subtest. Il punteggio totale ha un range che va da 0 a 18, corrispondente a una prestazione normale [131];
- *Hamilton depression rating scale* (HAM-D)
Test costituito da diciassette *item*. Un punteggio uguale o superiore a 24 indica una forma di depressione grave [132];
- *Beck Anxiety Inventory* (BAI)
Questionario di autovalutazione costituito da ventuno domande a risposta multipla per misurare la severità dell'ansia. Un punteggio compreso tra 26 e 63 riporta una forma d'ansia grave [133].

In Tabella 3,4 e 5 vengono riassunte le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti selezionati.

Pazienti (femmine)	Età (anni)	Durata della malattia (anni)	Durata del FoG (anni)	H&Y
23 (9)	70.6±7.6	12.7±6.6	5.3±4.9	2.6±0.9

Tabella 3: Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti che partecipano al presente studio (media ±deviazione standard).

UPDRS II	UPDRS III (OFF)	PIGD
7.1±2.6	31.3±13.6 (39.4±13.2)	11.1±3.9

Tabella 4: Punteggi relativi alla scala UPDRS (media ±deviazione standard). UPDRS II: ultimi tre item della seconda sezione. UPDRS III: terza sezione in ON (OFF). PIGD: somma degli item 2.12, 2.13, 3.10, 3.11 e 3.12.

FOG-Q	MMSE	FAB	HAM-D	BAI
15.8±4.2	28.4±1.8	14.7±2.6	14.5±7.8	12.1±7.3

Tabella 5: Punteggi relativi al FOG-Q e alle scale MMSE, FAB, HAM-D e BAI (media±deviazione standard).

In accordo con la Dichiarazione di Helsinki, le procedure sperimentali sono state approvate dal Comitato Etico dell'Università degli Studi di Roma "La Sapienza". Inoltre, tutti i partecipanti hanno firmato il modulo di consenso informato.

3.2. Protocollo sperimentale

Il protocollo sperimentale prevede l'esecuzione della *task* motoria TUG leggermente modificata, ovvero effettuata su una distanza di 7 metri, al fine di consentire il verificarsi di più circostanze di trigger e coinvolgere fattori che comunemente provocano il FoG in un ambiente domestico. Per incrementare l'occorrenza di episodi di *freezing* il test prevede che il soggetto, una volta alzatosi dalla sedia, passi da una stanza spaziosa a un corridoio stretto (di circa 1,5 metri) con l'interposizione di una porta aperta. La task motoria viene inoltre ripetuta per due condizioni: (a) percorsi i 7 metri il paziente si gira verso destra di 180°; (b) per tornare verso la sedia, il paziente svolta di 180° verso sinistra una volta raggiunta la distanza predisposta. Questa scelta è dovuta alla natura talvolta asimmetrica con cui il sintomo si presenta, allo scopo di garantirne il rilevamento. Il test viene replicato per ciascuna condizione terapeutica. Lo stato di *on* corrisponde a un'ora dopo l'assunzione della dose; la fase di *off* all'interrotta somministrazione di L-DOPA per almeno le dodici ore precedenti la procedura sperimentale. Durante lo svolgimento della *task*, il soggetto è monitorato da due sensori indossabili (prototipi neMEMSi di *STMicroelectronics*) posizionati in corrispondenza della coscia destra e sinistra (a livello del quadricipite, in sede prossimale rispetto alla rotula) fissati tramite degli elastici, in modo tale da consentire una buona adesione durante la prova. La localizzazione dei sensori, illustrata in Figura 2, fa sì che, quando il paziente è in piedi, l'asse y abbia la

stessa direzione e verso opposto rispetto al vettore gravità e l'asse x giaccia sul piano frontale e rappresenti il movimento di rotazione in avanti e indietro della coscia durante il cammino lineare, rendendo i calcoli più facili e meno onerosi.

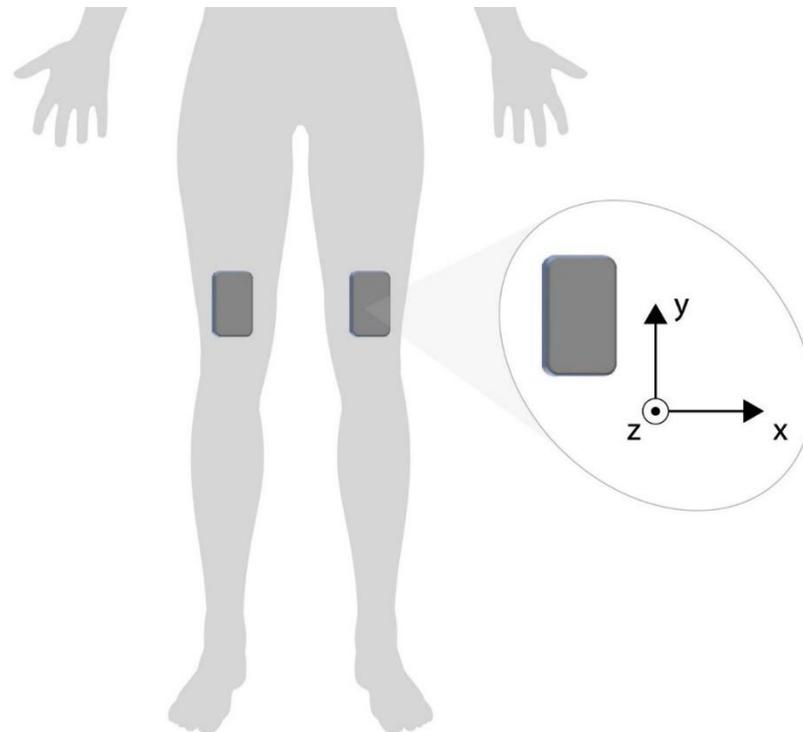


Figura 2: Schema del posizionamento dei sensori indossabili.

I prototipi neMEMSi sono costituiti da un sistema inerziale e magnetico basato su MEMS (*Micro Electro-Mechanical Systems*) con capacità di elaborazione integrata e comunicazione wireless a bassissima potenza [134]. Sono dotati di una IMU a nove assi (LSM9DS0), che integra un accelerometro 3D ($\pm 16g$), un magnetometro 3D (± 12 Gauss) e un giroscopio 3D (± 2000 dps); un modulo Bluetooth V3.0 (BT33); una batteria agli ioni di litio e un microcontrollore a 32 bit (STM32L1), come riportato in Figura 3.

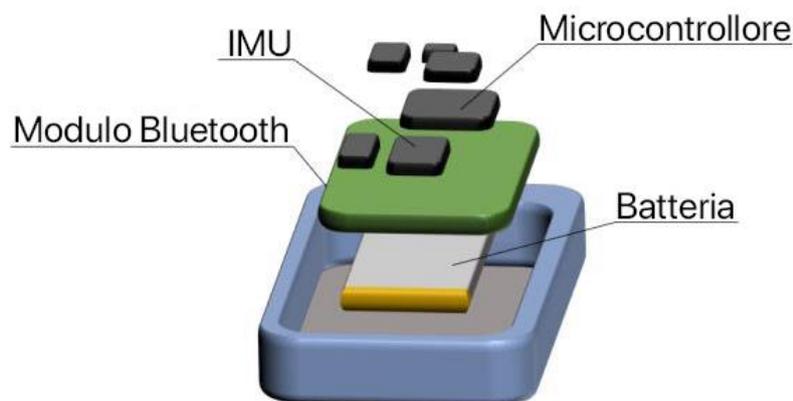


Figura 3: Vista scomposta del dispositivo neMEMSi.

Il dispositivo comprende anche un sensore di temperatura, un sensore igrometro e un sensore di pressione, che non sono stati utilizzati. È stata eseguita una preliminare calibrazione convenzionale dei sensori inerziali, applicando una correzione software dello spostamento del sistema di riferimento delle IMU rispetto al sistema di riferimento della terra, prima del loro posizionamento sul paziente. I dati sono stati acquisiti dalle IMU con una frequenza di campionamento di 60 Hz, un fondo scala di $\pm 2g$ per l'accelerazione e di ± 245 dps per la velocità angolare; successivamente trasmessi in tempo reale a un computer mediante il modulo Bluetooth e progressivamente salvati in formato CSV. Ogni file CSV è relativo a una singola prova e viene processato *offline*. Il *gold standard* a cui si fa riferimento per l'individuazione del sintomo è costituito dalla valutazione indipendente di due neurologi esperti in disturbi del movimento, che esaminano le videoregistrazioni di ciascun test. In particolare, essi identificano separatamente l'inizio, la fine e la circostanza di trigger in cui si verifica il *freezing* e, in caso di discrepanza, eseguono una valutazione comune per risolvere l'ambiguità. I fenotipi di FoG riconosciuti vengono denominati per mezzo della classificazione di Fahn [68] e vengono descritti nelle Figure 4-7.

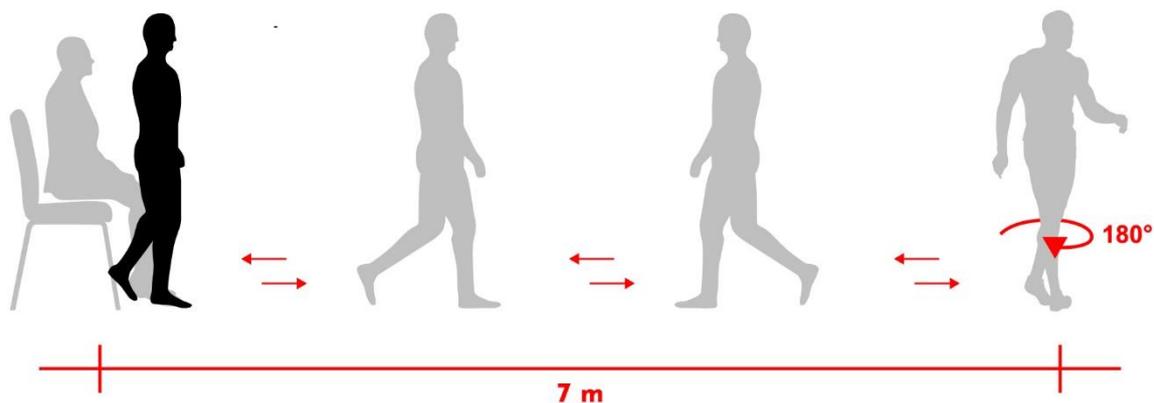


Figura 4: Descrizione schematica della TUG task eseguita nella procedura sperimentale. In evidenza la circostanza di trigger *start hesitation*.

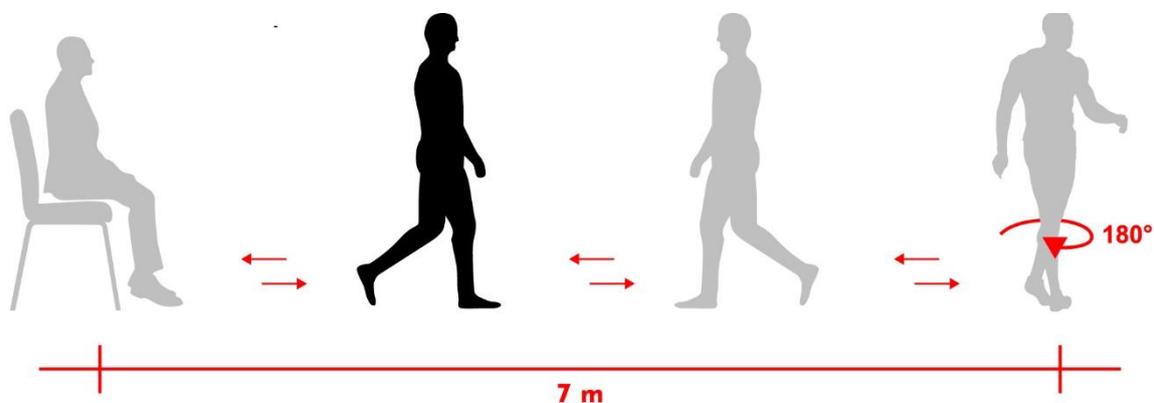


Figura 5: Descrizione schematica della TUG task eseguita nella procedura sperimentale. In evidenza la circostanza di trigger *apparent hesitation in tight quarters*.

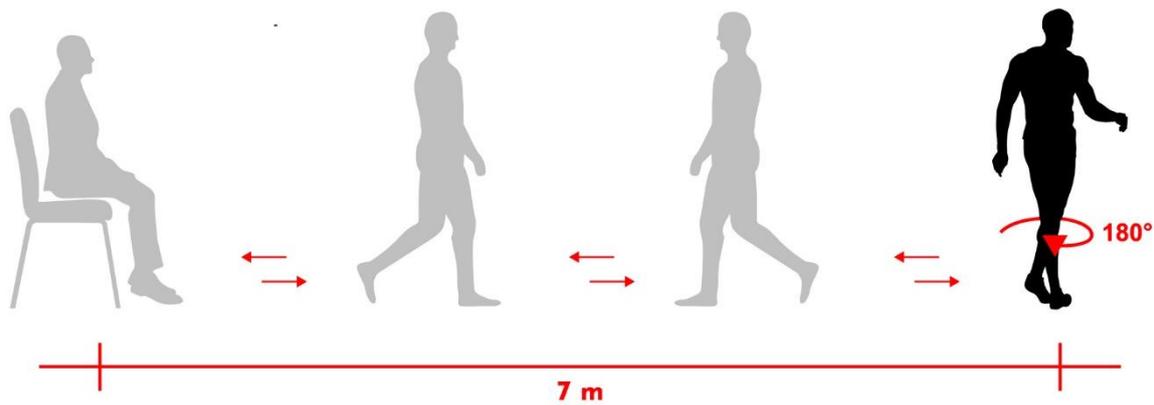


Figura 6: Descrizione schematica della TUG task eseguita nella procedura sperimentale. In evidenza la circostanza di trigger *turn hesitation*.

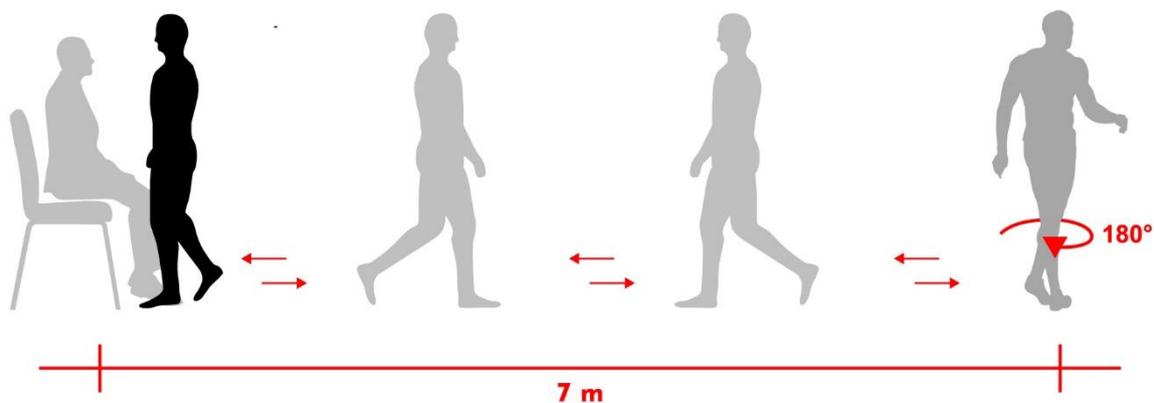


Figura 7: Descrizione schematica della TUG task eseguita nella procedura sperimentale. In evidenza la circostanza di trigger *destination hesitation*.

3.3. Preprocessing

In questo studio sono state impiegate tutte le componenti di accelerazione (a_x , a_y , a_z) e di velocità angolare (w_x , w_y , w_z). L'inizio dell'acquisizione dati ha luogo quando il paziente è già seduto; l'*offset* tra quest'ultimo e l'inizio della videoregistrazione è noto e viene conseguentemente rimosso *offline*. Per la sincronizzazione dei dispositivi, pertanto, si va a valutare l'istante in cui il paziente si alza in piedi, corrispondente a un picco evidente nel segnale inerziale acquisito mediante giroscopio. Come si può osservare in Figura 8, che riporta l'andamento della componente lungo l'asse x della velocità angolare nel tempo, all'istante di tempo in cui il paziente si alza ($t = 2.4$ s) entrambe le acquisizioni riportano un picco iniziale. Nei pochi secondi seguenti il soggetto sistema la propria postura prima di cominciare ad eseguire la TUG task ($t = 8$ s). Dalla sovrapposizione dei due picchi, è possibile calcolare il ritardo che intercorre tra le due acquisizioni. Questo metodo consente una corretta sincronizzazione dei segnali provenienti dai due sensori e ne conserva lo sfasamento per tutta la durata del cammino.

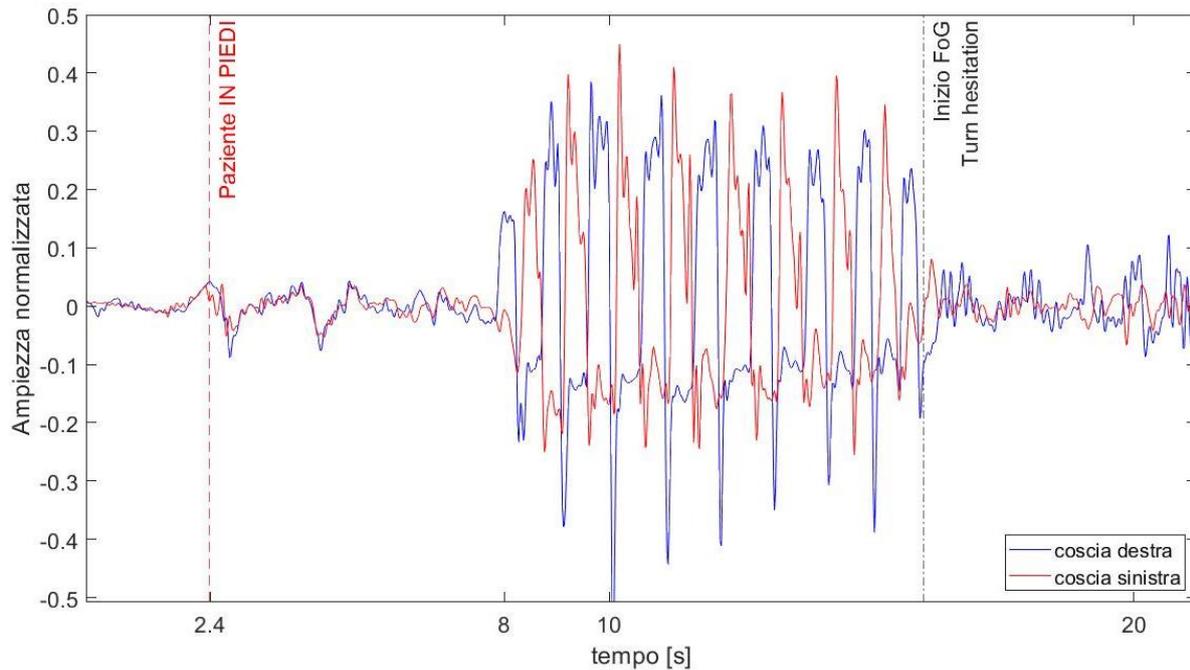


Figura 8: Andamento della velocità angolare normalizzata lungo l'asse x nel tempo della coscia destra e sinistra. In evidenza, la transizione dalla posizione seduta alla posizione in piedi.

Come prima operazione, i segnali in input sono stati sottoposti a filtraggio a doppia passata allo scopo di non introdurre distorsione di fase. È stato applicato un filtro passa basso di Butterworth di ordine 5 con frequenza di taglio 10 Hz e successivamente un filtro passa alto di Butterworth di ordine 8 con frequenza di taglio 0.5 Hz. Le frequenze stabilite sono state selezionate in quanto ottimali per il rilevamento dei picchi cinematici che corrispondono alle diverse attività presenti nella TUG task [135]. A seguire, è stata eseguita una normalizzazione del segnale, rimuovendone la media e dividendo per il range, utilizzando la formula riportata in Equazione 1:

$$k'_j = \frac{k_j - \text{mean}(k_j)}{\text{max}(k_j) - \text{min}(k_j)} \quad (1)$$

dove $k = a, w$; $j = x, y, z$. In questo modo i dati normalizzati hanno media nulla e range unitario, consentendo così di confrontare i dati dell'intero campione e di eseguire un'analisi dei segnali indipendentemente dal soggetto considerato.

3.4. Analisi iniziale

In primo luogo i pazienti sono stati suddivisi, a seconda della relativa classificazione, in *Dopaminergic-Responsive*, *Dopaminergic-Resistant* e *Dopaminergic-Induced*. Si è quindi calcolato il numero di episodi di *freezing* avvenuto in ciascuna prova (TUG con svolta verso destra\TUG con svolta verso sinistra) per ogni paziente. Allo stesso modo, per ciascuna prova è stato misurato l'intervallo di tempo richiesto al paziente per completare il TUG test. Inoltre, per ogni episodio di FoG, ne è stata

determinata la durata complessiva, senza tener conto delle suddivisioni in sottotipi. Si è pertanto stabilita la durata media e totale di *freezing* in *on* e *off*. In seguito, è stato eseguito il test non parametrico U di Mann-Whitney per comparare il numero totale di episodi in *on* con il numero totale di episodi in *off*, dopo aver rimosso l'*outlier* rappresentato dal paziente ID1. Si è successivamente verificata, mediante il *Wilcoxon signed rank test*, l'eventuale presenza di variazioni significative nel numero di episodi riscontrati in ciascuna prova nei soggetti *Dopaminergic-Resistant* per i due diversi stati terapeutici. Per quanto riguarda la durata della prova TUG, dopo aver normalizzato le distribuzioni è stato applicato il *two-sample t-test* con varianze uguali. Infine, non viene effettuata analisi statistica sull'intervallo di tempo di ciascun episodio in *on* e *off*, in quanto entrambe le distribuzioni risultano non continue. Relativamente all'analisi per circostanza di trigger, per ciascun paziente si è calcolato il numero di episodi di FoG individuati per ciascun sottotipo in ogni prova TUG, nei due diversi stati terapeutici. Il test non parametrico U di Mann-Whitney è stato utilizzato per confrontare le percentuali di episodi in *start hesitation*, *apparent hesitation in tight quarters*, *turn hesitation* e *destination hesitation* all'interno della medesima condizione terapeutica e tra i due stati terapeutici differenti. Successivamente, sono stati determinati, per ogni paziente e per ciascuna prova, i periodi di durata di ciascun sottotipo di *freezing* in stato *on* e *off*. La natura non continua delle distribuzioni, tuttavia, non ha consentito di procedere con la valutazione statistica della durata totale di FoG di ogni sottotipo. Infine, è stato impiegato il test di correlazione per ranghi di Spearman per studiare la correlazione tra gli indici di valutazione clinica dei pazienti (UPDRS III, FOG-Q, PIGD, HY) e il numero di episodi di *freezing* riscontrati nel corso della procedura sperimentale. Analogamente, si è verificata la presenza di un parametro di valutazione clinica correlato con la manifestazione del sintomo in una specifica circostanza di trigger.

3.5. Analisi in frequenza

Si è proseguito con l'analisi in frequenza delle componenti lungo i tre assi dell'accelerometro e del giroscopio. Innanzitutto, vengono selezionati solamente i segmenti di segnale relativi all'episodio di *freezing*. La stima della densità spettrale di potenza (*Power Spectral Density*, PSD) viene effettuata con il metodo diretto. Se il segmento di segnale corrispondente all'episodio di FoG è maggiore di 2 s, si procede implementando il metodo di Welch, scegliendo una finestra di Hamming (o del coseno rialzato) di 2 s con overlap del 50%, in modo da garantire una risoluzione teorica di 0.5 Hz. Per episodi di FoG di durata inferiore (5 episodi su 110) si implementa il periodogramma semplice di Schuster (finestra rettangolare della stessa lunghezza del segnale), per mantenere una risoluzione teorica di almeno 1 Hz. Le PSD dei segnali così ottenute vengono confrontate sfruttando la tecnica del *dynamic time warping* (DTW). Due segnali con caratteristiche equivalenti disposte nello stesso ordine possono, infatti, apparire molto diversi a causa delle disparità nelle durate delle loro parti.

L'algoritmo di DTW distorce queste durate cosicchè le caratteristiche corrispondenti compaiano nella medesima posizione su un asse comune, evidenziando in questo modo le somiglianze dei segnali. Il DTW restituisce in questo caso la somma delle distanze euclidee tra i punti corrispondenti dei due segnali riallineati [136]. I dati relativi agli episodi di FoG vengono pertanto suddivisi a seconda della circostanza di trigger e successivamente, all'interno di ciascun sottotipo, per condizione terapeutica. Per ciascun episodio, si determina la minima somma delle distanze euclidee da tutti gli altri episodi dello stesso sottotipo (intra-classe) e da tutti gli episodi di ciascun altro sottotipo (inter-classe). Allo stesso modo, per ciascuna PSD associata a una circostanza di trigger in stato *on* si calcola la minima somma delle distanze euclidee da tutti gli episodi del medesimo sottotipo e condizione terapeutica e da tutti quelli della stessa circostanza di trigger in stato *off*. Per tutte le componenti del segnale inerziale (a_x , a_y , a_z , w_x , w_y , w_z) si valuta la presenza di distanze statisticamente significative fra un sottotipo e l'altro, ad esempio, distanze minori tra le PSD dei segnali in *start hesitation* rispetto alle distanze tra le PSD dei segnali in *start hesitation* e in *turn hesitation*. Analogamente, si vagliano distanze rilevanti tra le due opposte condizione terapeutiche internamente allo stesso sottotipo. Per entrambe le analisi è stato impiegato il test non parametrico di Wilcoxon (*Wilcoxon rank sum test*).

3.6. Definizione delle *features*

Per la caratterizzazione dei sottotipi di FoG, sono state delineate undici *features* nel dominio del tempo e ventuno in frequenza. Sono state selezionate dalle *features* estratte da sensori indossabili collocati a livello della coscia maggiormente impiegate in letteratura per il rilevamento e la previsione del *freezing* [119]. Le undici *features* temporali sono state calcolate, per ciascuna componente, dopo aver segmentato il segnale relativo all'episodio di FoG in finestre da 2 s (laddove la durata del *freezing* è superiore a 1 s), con un overlap del 50%. A seguire, le *features* ottenute sono state mediate su tutte le epoche dell'episodio in analisi. Per gli eventi di durata pari a 1 s, le *features* vengono direttamente calcolate su tale finestra. Esse vengono riportate di seguito:

- Media del segnale nel tempo;
- Deviazione standard del segnale nel tempo;
- Varianza del segnale nel tempo;
- Valore efficace del segnale nel tempo;
- Energia del segnale nel tempo;
- Scarto interquartile;
- Massimo e minimo del segnale nel tempo;
- Range del segnale nel tempo;

- Numero di picchi del segnale nel tempo, aventi ampiezza minima normalizzata pari a 0,1 e distanza minima di 0,5 s l'uno dall'altro;
- Numero di zero-crossing, ovvero il numero di volte in cui il segnale attraversa lo zero, cambiando segno.

Per quanto riguarda invece le *features* nel dominio della frequenza, esse vengono derivate a partire dalla densità spettrale di potenza di ciascun segnale di FoG, ottenuta nuovamente mediante la stessa procedura indicata nel paragrafo 3.5. Esse vengono definite come segue:

- Media della PSD;
- Deviazione standard della PSD;
- Varianza della PSD;
- Entropia spettrale di Shannon, ottenuta come:

$$SE = \sum_f p_f \log\left(\frac{1}{p_f + \varepsilon}\right) \quad (2)$$

con p_f densità spettrale di potenza associata alla frequenza f e ε pari a 10^{-6} , valore arbitrariamente piccolo che garantisce risultati reali in output;

- Kurtosis della PSD;
- Skewness della PSD;
- Ampiezza dell'armonica principale, definita come l'ampiezza relativa al picco massimo della PSD;
- Larghezza dell'armonica principale, espressa come larghezza a metà potenza della componente armonica principale;
- Frequenza fondamentale, determinata come ascissa (frequenza) dell'armonica principale;
- Numero di picchi secondari, aventi ampiezza pari almeno alla metà dell'armonica principale;
- Rapporto tra l'area sottesa dall'armonica principale e la potenza totale del segnale in frequenza;
- Percentuale della potenza totale in banda [0,1] Hz;
- Percentuale della potenza totale in banda (1,2] Hz;
- Percentuale della potenza totale in banda (2,3] Hz;
- Percentuale della potenza totale in banda (3,4] Hz;
- Percentuale della potenza totale in banda (4,5] Hz;
- Percentuale della potenza totale in banda (5,6] Hz;
- Percentuale della potenza totale in banda (6,7] Hz;
- Percentuale della potenza totale in banda (7,8] Hz;

- Percentuale della potenza totale in banda (8,9] Hz;
- Percentuale della potenza totale in banda (9,10] Hz.

Si ottiene pertanto un totale di 192 *features* ad episodio, relative alle sei componenti di accelerometro e giroscopio. Per ogni *feature*, si valutano differenze statisticamente significative tra i valori assunti dalla stessa all'interno di un sottotipo rispetto ad un altro. Inoltre, si esamina la presenza di due distribuzioni di valori della stessa *feature* considerevolmente dissimili negli stati *on* e *off* del medesimo sottotipo. Per la precedente analisi statistica sono stati adottati il test parametrico *two-sample t-test* e il test non parametrico *Wilcoxon rank sum test*, a seconda della natura della distribuzione dei valori della *feature*.

4. Risultati

4.1. Risposta alla L-DOPA

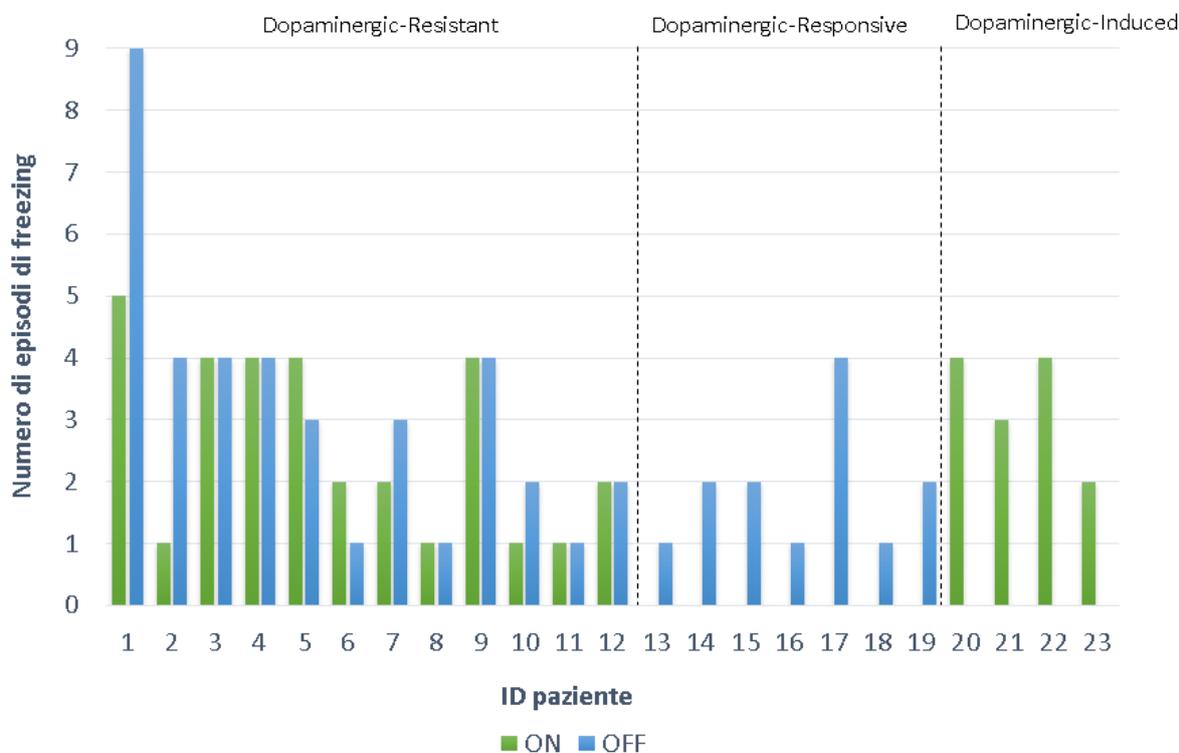


Figura 9: Distribuzione numero di episodi di *freezing* all'interno del campione.

Il campione considerato è formato da pazienti appartenenti alla classe *Dopaminergic-Resistant* (52.2%), *Dopaminergic-Responsive* (30.4%) e *Dopaminergic-Induced* (17.4%). I soggetti *Dopaminergic-Resistant* in analisi riportano un punteggio maggiore della scala UPDRS III, in entrambe le condizioni terapeutiche, rispetto alle altre due classi di pazienti. Inoltre, i pazienti *Dopaminergic-Induced* sono caratterizzati da una durata più lunga della malattia di Parkinson e manifestano il *freezing* da un numero maggiore di anni rispetto ai *Dopaminergic-Responsive* e i *Dopaminergic-Resistant*. Non si rilevano ulteriori differenze cliniche rilevanti tra i tre gruppi. In particolare, 16 pazienti presentano FoG in stato *on*; contro i 19 che manifestano *freezing* in fase *off*; per un totale di 44 episodi rilevati in *on* e 51 in *off*. Dei 12 pazienti *Dopaminergic-Resistant*, un terzo presenta un numero maggiore di episodi in *off*; un sesto un numero più elevato di episodi in *on* e la restante parte riporta un numero equivalente di episodi in entrambe le condizioni terapeutiche (Figura 9). Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nelle distribuzioni del numero di episodi individuati nei due stati terapeutici, illustrate in Figura 10.

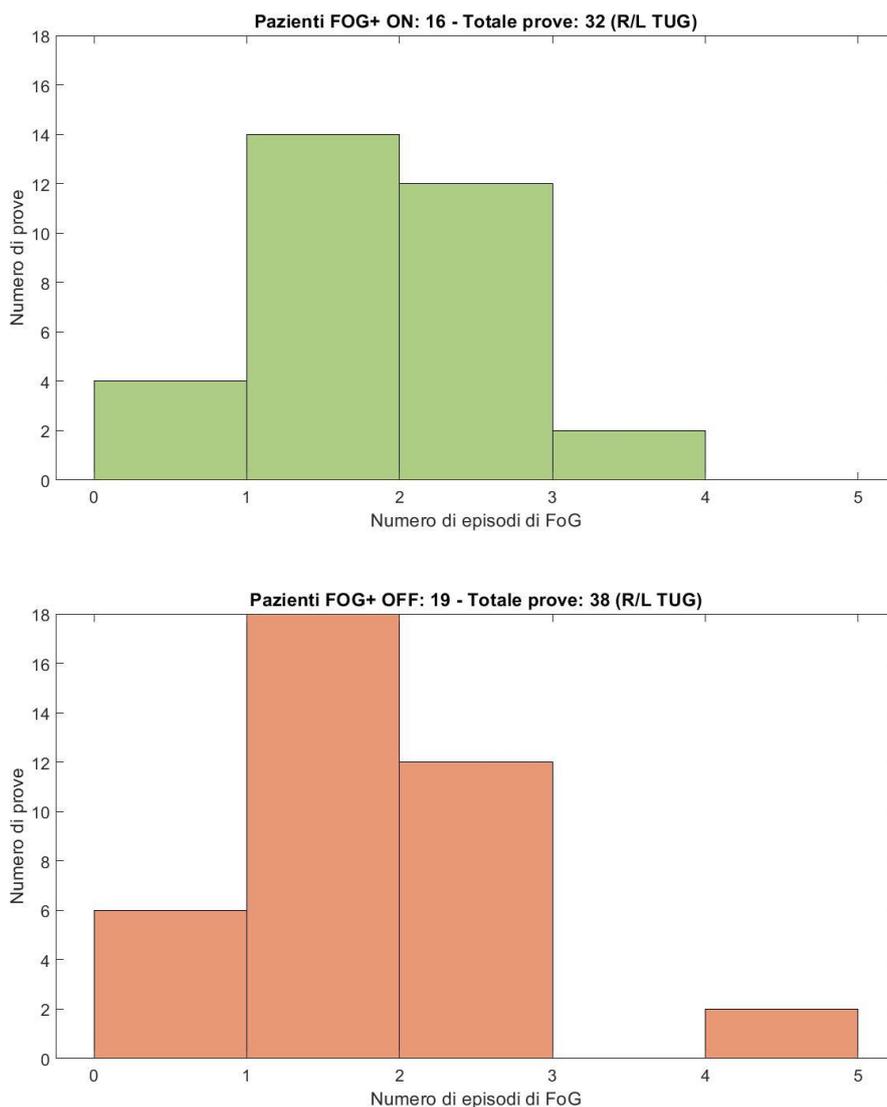


Figura 10: Distribuzione del numero di episodi di *freezing* per TUG task. Nella maggior parte delle prove si verificano 1-2 episodi di FoG per entrambi gli stati terapeutici.

Analogamente, non si constata diversificazioni rilevanti nell'intervallo di tempo richiesto per il completamento della TUG task in stato *on* e *off*. Dal confronto tra la durata degli episodi di *freezing* nelle due condizioni terapeutiche, invece, si può apprezzare in Figura 11 un aumento nel numero di episodi di durata compresa tra i 10 e i 20 s e un incremento nel numero di eventi che si prolungano per meno di 10 s; seppur non verificati statisticamente. In Tabella 6, si osserva che la durata totale e la durata media di *freezing* in *on* risultano maggiori rispetto ai corrispondenti valori in *off*.

Durata totale ON	Durata totale OFF	Durata media ON	Durata media OFF
615 s	580 s	13,98 s	11,37 s

Tabella 6: Durata del *freezing* nei due stati terapeutici.

Ciò è in contrasto a quanto dimostrato da studi conformi in letteratura [41], che denotano una tendenza del *freezing* a protrarsi più a lungo in stato *off*. Questo potrebbe essere dovuto all'ampia

presenza di soggetti con FoG non responsivo nei quali, secondo alcune ipotesi [41][126], il sintomo in *on* è assimilabile a quello in *off* e insorge a causa di una terapia insufficiente.

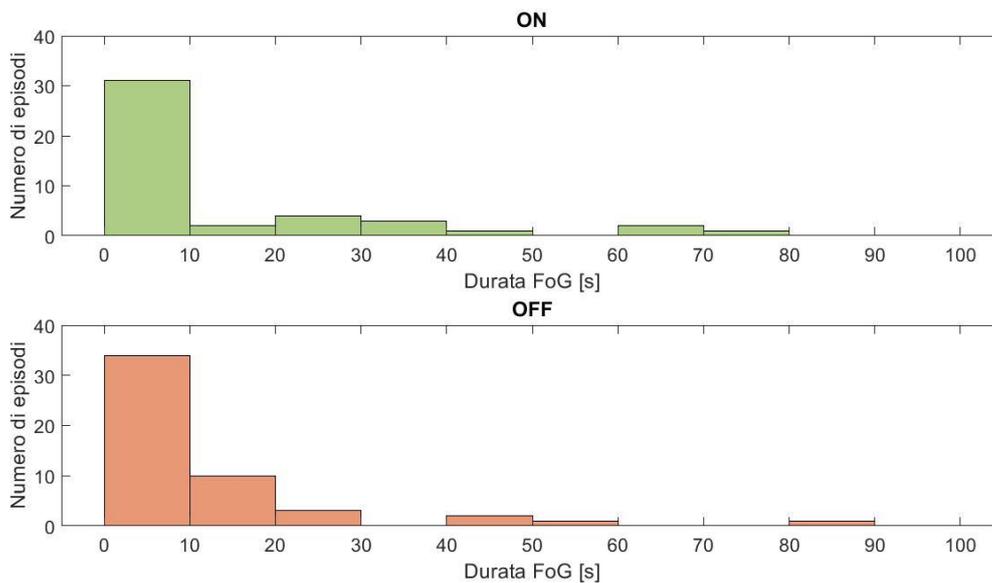


Figura 11: Distribuzione della durata degli episodi di FoG nei due stati terapeutici.

In conclusione, da una prima valutazione del numero di episodi, della durata della della *task* motoria e della durata del *freezing*, non si evince alcun fattore discriminante dal punto di vista dello stato terapeutico.

4.2. Risposta alla circostanza di trigger

Considerando separatamente gli eventi di FoG relativi alle quattro diverse circostanze di trigger, si riscontrano 41 episodi in *on* e 61 in *off*, per un totale di 110 episodi. In fase *on*, il 43% degli eventi di *freezing* si verifica in condizione *turn hesitation*. Il numero di episodi verificatosi in questa condizione di trigger risulta significativamente maggiore rispetto a quelli avvenuti in *start hesitation* (*Wilcoxon rank sum test*, $p < 0.05$). Tuttavia, la frequenza di questa tipologia di *freezing* non differisce in maniera rilevante da quella degli altri sottotipi (*apparent hesitation in tight quarters* e *destination hesitation*). In stato *off* invece, l'occorrenza della condizione *turn hesitation* (51% degli episodi totali) è significativamente preponderante rispetto alle circostanze *start hesitation* ($p < 0.001$), *apparent hesitation in tight quarters* ($p < 0.001$) e *destination hesitation* ($p = 0.0029$). Quanto riscontrato è in accordo con i risultati di Schaafsma et al. [41], che identificano il *turn hesitation* come la manifestazione motoria più comune del *freezing* in *off*. Il medesimo studio riporta che tutti i sottotipi in *on* risultano significativamente meno comuni dei corrispondenti sottotipi in *off*. Tale differenza, tra il numero di episodi in *on* e in *off* della medesima *triggering circumstance*, non è invece rilevante all'interno di questo campione. Ciò può essere causato dall'esclusione dei pazienti *Dopaminergic-*

Induced dallo studio precedente, così come dalla mancata proporzionalità del dataset (19 soggetti FOG+ in *off*, 8 soggetti FOG+ in *on*).

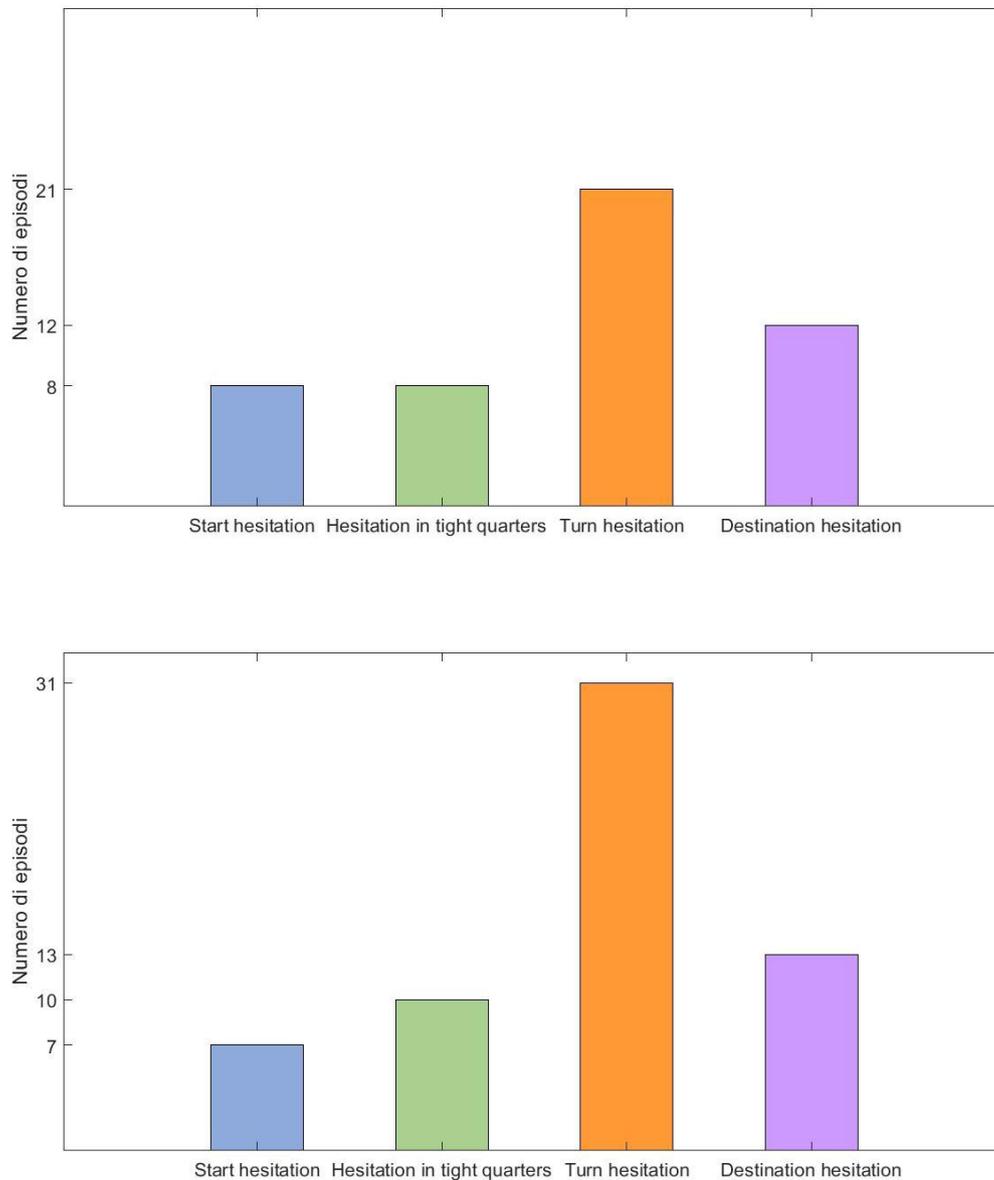


Figura 12: Numero di episodi di *freezing* riscontrati in ciascun sottotipo nei due diversi stati terapeutici. In alto, stato *on*. In basso, stato *off*.

Da questa prima analisi, si desume che il *turn hesitation* rappresenti un forte fattore provocatorio per il FoG in *off* e un buono strumento per la sua valutazione. È interessante notare come, facendo riferimento ai pazienti FoG+ in *off*, la quasi totalità delle manifestazioni di *freezing* nei pazienti *Dopaminergic-Responsive* sia costituita dal fenotipo *turn hesitation* (Figura 13, pazienti 13-19). Il FoG responsivo viene quindi innescato, nella maggior parte dei casi, solamente da questa circostanza di trigger.

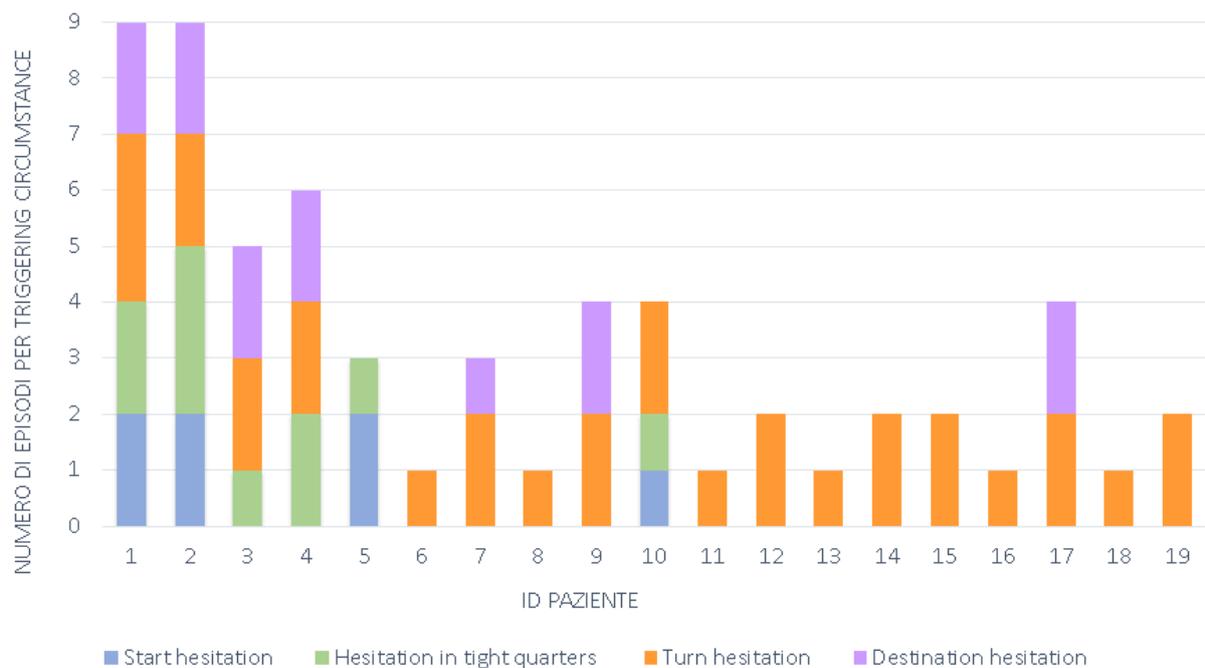


Figura 13: Numero di episodi per sottotipo riportati da ciascun paziente FoG+ in *off*.

Conseguentemente, prendendo in esame la durata totale di *freezing* dei diversi sottotipi, l'intervallo di tempo associato al *turn hesitation* è il più prolungato sia in stato *on* che in stato *off*, come evidenziato dalla Tabella 7:

	<i>start hesitation</i>	<i>apparent hesitation in tight quarters</i>	<i>turn hesitation</i>	<i>destination hesitation</i>
ON	32 s	221 s	290 s	74 s
OFF	32 s	145 s	285 s	116 s

Tabella 7: Durata degli episodi di FoG nelle quattro *triggering circumstances* e nei due stati terapeutici.

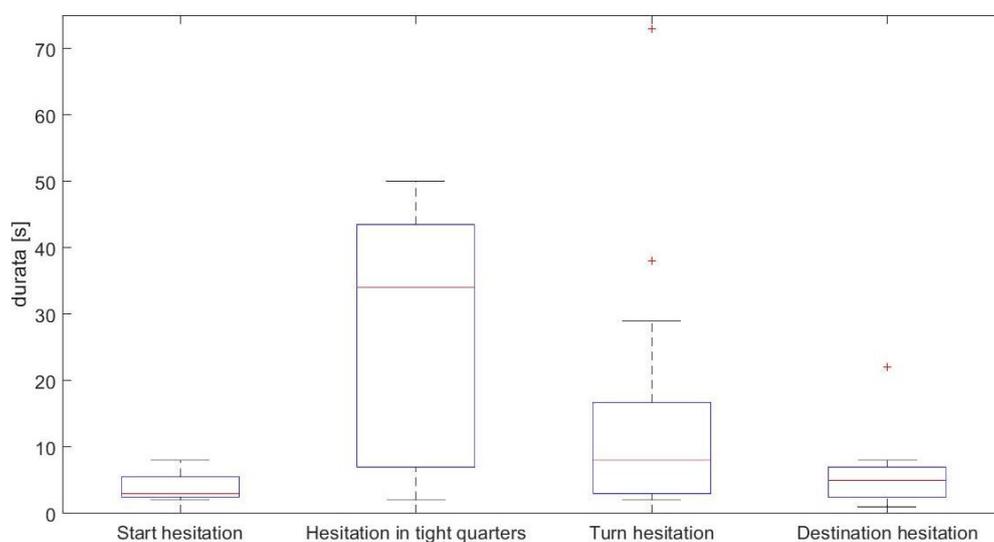


Figura 14: Distribuzione della durata dei sottotipi in *on*.

Si osserva che la durata media dei singoli episodi in *on* è maggiore nel caso di *turn hesitation* e *apparent hesitation in tight quarters* rispetto alle altre due circostanze di trigger (Figura 14). In *off*, invece, si riscontra un incremento nella durata del sottotipo *destination hesitation*, seppur non verificabile tramite valutazione statistica (Figura 15).

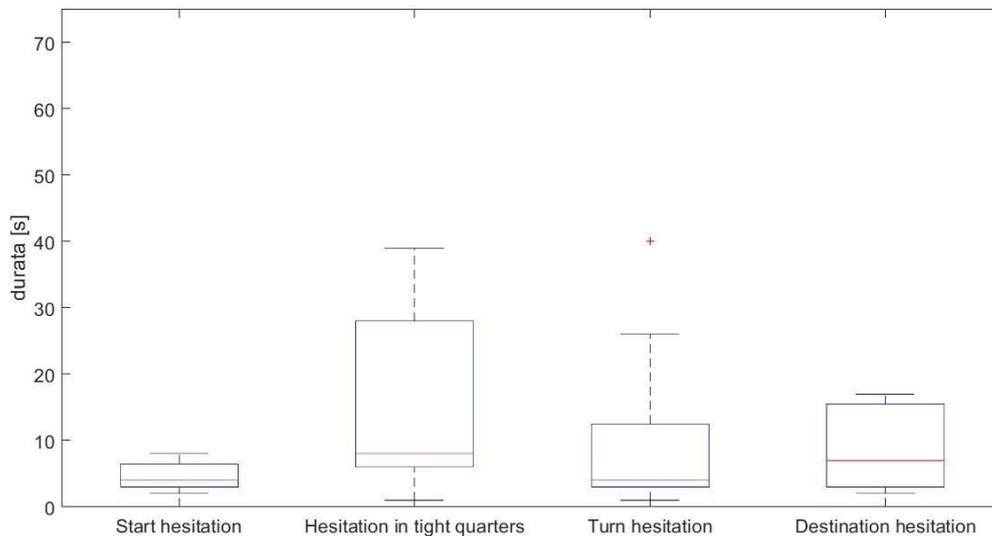


Figura 15: Distribuzione della durata dei sottotipi in *off*.

In merito alle correlazioni cliniche – comportamentali nei pazienti in esame, il test di correlazione per ranghi di Spearman ha riscontrato una correlazione positiva tra il numero di episodi di *freezing* verificatosi e i punteggi relativi a FOG-Q, PIGD, HY e alla terza sezione della scala UPDRS in stato *on*. La UPDRS III in stato *off* risulta invece correlata solo al numero di episodi scaturiti in *turn hesitation* (Figura 16). Quanto rilevato conferma l'interdipendenza fra la manifestazione di FoG in questa specifica circostanza di trigger e la condizione terapeutica di *off*.

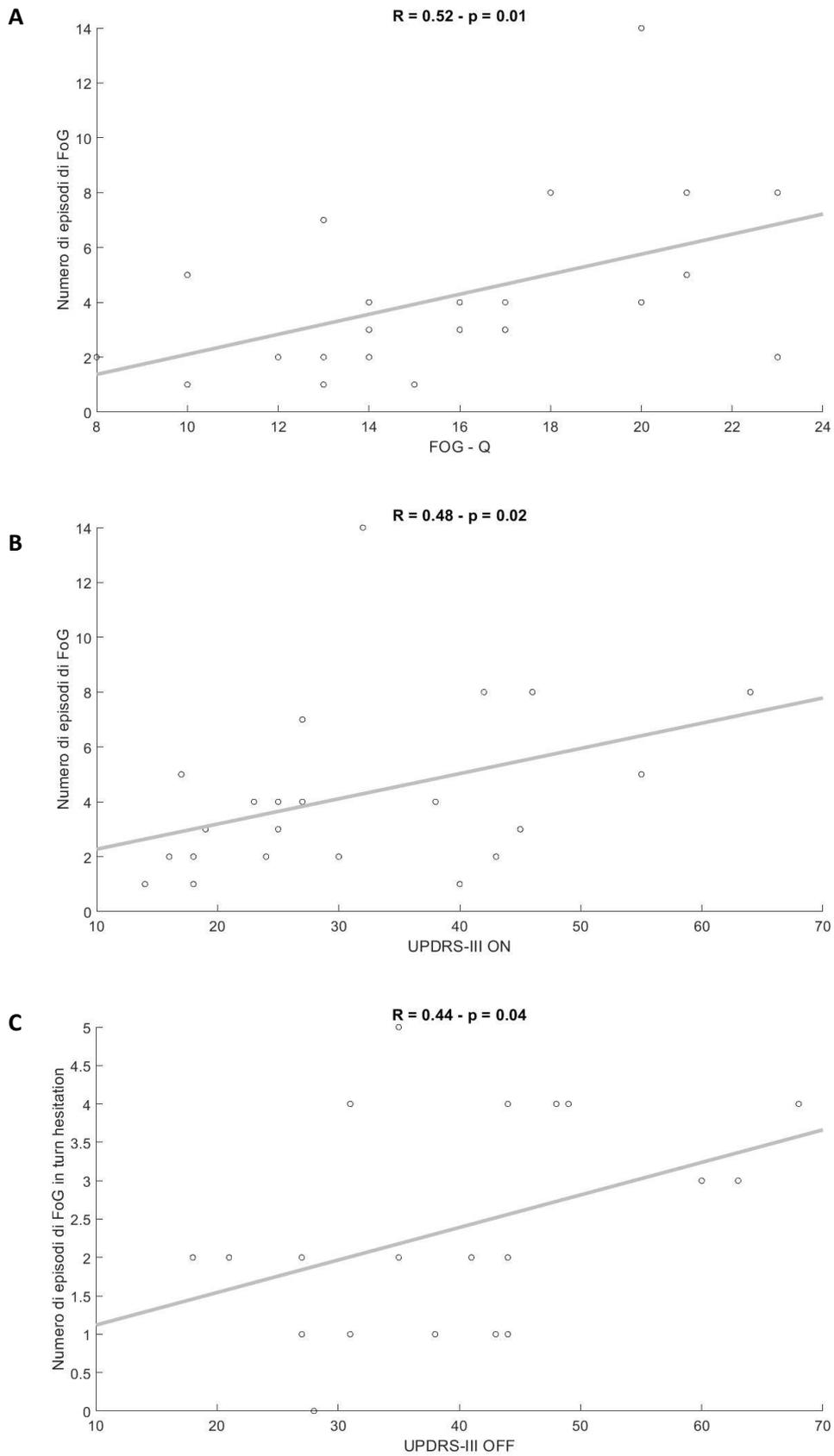


Figura 16: Analisi di correlazione tra il numero di episodi di *freezing* e il FOG-Q (A); il numero di episodi di FoG e la UPDRS-III stato *on* (B); il numero di episodi del sottotipo *turn hesitation* e la UPDRS-III stato *off* (C).

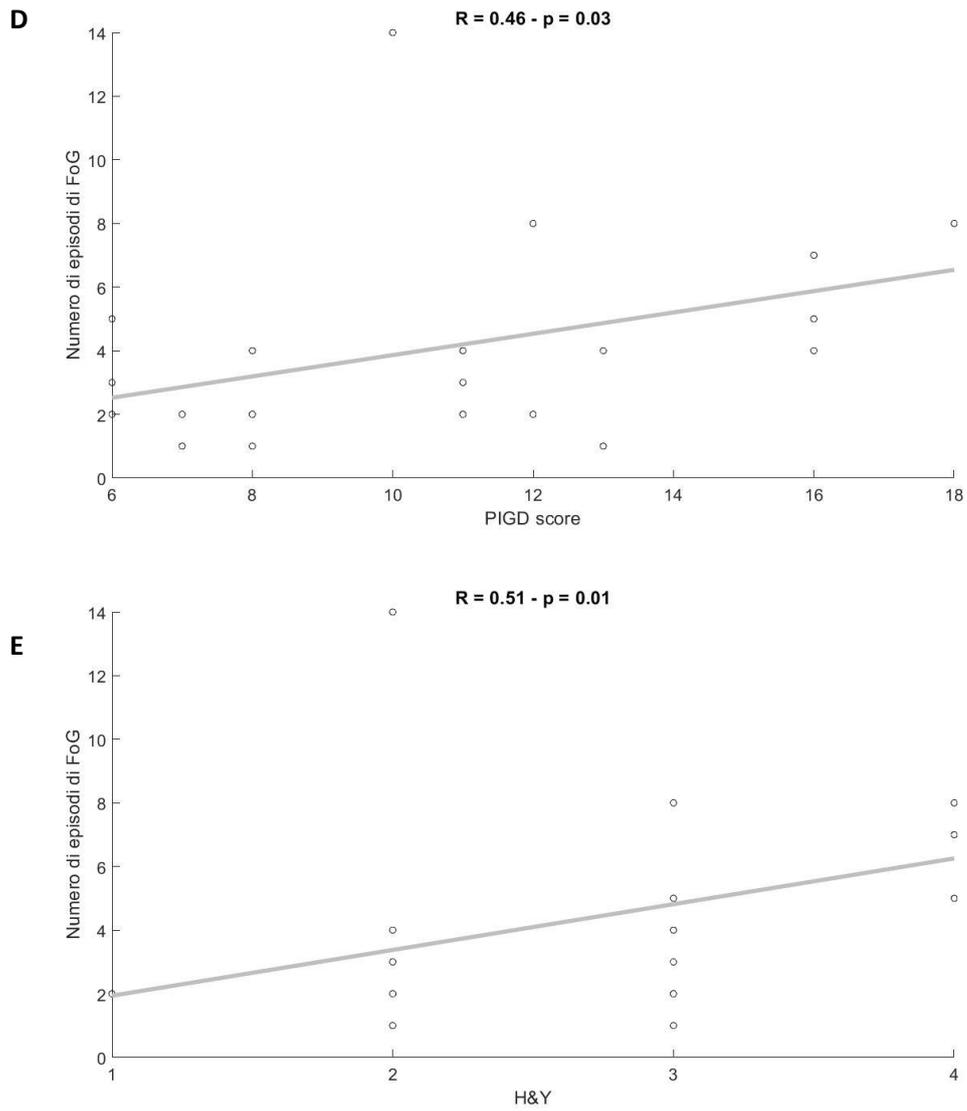


Figura 17: Analisi di correlazione tra il numero di episodi di *freezing* e il punteggio PIGD (D); il numero di episodi di FoG e la scala H&Y (E).

Per quanto concerne il confronto mediante DTW tra le densità spettrali di potenza dei segnali di FoG suddivisi per *triggering circumstance*, si rilevano differenze rilevanti dall'analisi in frequenza dei distinti sottotipi. Andando a considerare tutte le componenti lungo i tre assi dell'accelerometro, si riscontrano differenze significative tra le distanze intra – classe della circostanza di trigger *apparent hesitation in tight quarters* e le distanze inter – classe con i sottotipi *start hesitation* e *destination hesitation*, ma non con la condizione di *turn hesitation*. Analogamente, il sottotipo *destination hesitation* presenta, per le componenti a_y e a_z , distanze intra – classe significativamente diverse dalle distanze inter – classe con gli spettri delle circostanze di trigger *apparent hesitation in tight quarters* e *turn hesitation*, ma non con la condizione di *start hesitation* (Figura 18).

		a_z			
		Start	Line	Turn	Stop
Start			< 0.001	< 0.001	0.424
Line	0.003			0.231	< 0.001
Turn	< 0.001	< 0.001			< 0.001
Stop	0.300	< 0.001	< 0.001		

Tabella 7: *p-value* restituiti dai confronti mediante test di Wilcoxon tra le distanze intra– e inter – classe delle PSD relative alle diverse circostanze di trigger (componente anteroposteriore dell'accelerazione).

I risultati ottenuti indicano che i sottotipi *apparent hesitation in tight quarters* e *turn hesitation* non presentano componenti spettrali statisticamente differenti del segnale inerziale relativo all'accelerazione, così come le manifestazioni di FoG in *start hesitation* e *destination hesitation*. I due insiemi di sottotipi possono invece essere discriminati gli uni dagli altri in base alla distribuzione in frequenza della potenza del segnale dell'accelerometro. Quanto detto viene confermato dall'analisi in frequenza delle componenti lungo i tre assi del giroscopio. Le distanze tra le PSD dei segnali non sono infatti significative tra i sottotipi *apparent hesitation in tight quarters* e *turn hesitation*, per le componenti w_x e w_y , e tra i sottotipi *destination hesitation* e *start hesitation* per tutte le componenti di velocità angolare del giroscopio. Questi primi rilevamenti individuano un primo fattore discriminante delle sottospecie di FoG.

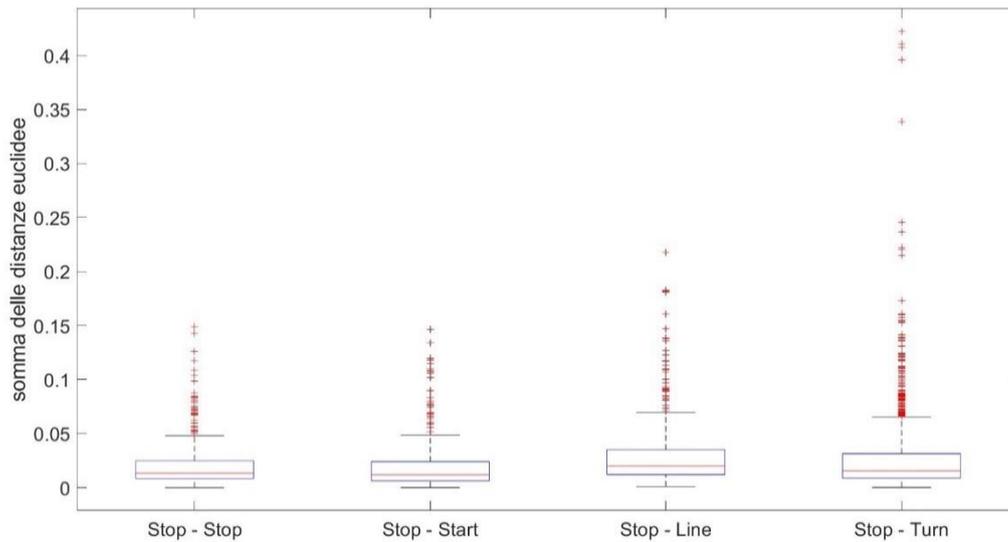


Figura 18: Distanza tra le PSD della componente a_y degli episodi suddivisi secondo circostanza di trigger; calcolata utilizzando il DTW.

Seguentemente, sono state individuate differenze significative nelle distanze tra gli spettri dei segnali relativi alla componente a_z nei due diversi stati terapeutici, unicamente per le circostanze di trigger *apparent hesitation in tight quarters* e *turn hesitation* (rispettivamente, $p < 0.05$ e $p < 0.001$). Allo stesso modo, la componente lungo z della velocità angolare riporta, in frequenza, disuguaglianze rilevanti tra le distanze intra – classe della PSD dei segnali (distanze tra gli spettri di FoG in *on*) e le distanze inter – classe (distanze tra gli spettri di FoG in *on* e gli spettri di FoG in *off*) dei sottotipi *apparent hesitation in tight quarters* e *turn hesitation*.

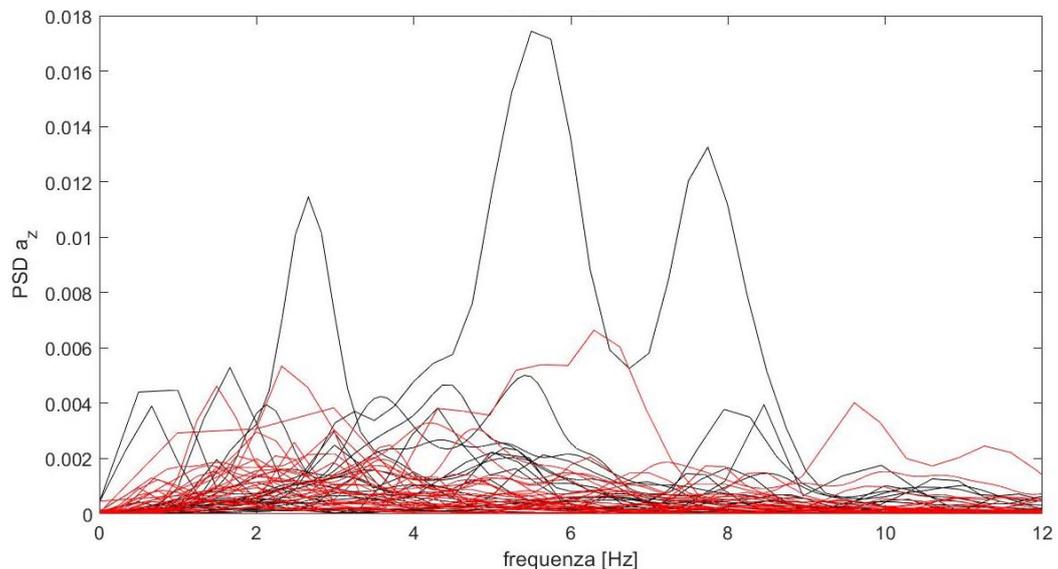


Figura 19: Sovrapposizione delle PSD di a_z in fase *on* (nero) e *off* (rosso) nel sottotipo *turn hesitation*.

In Figura 19 si sottolinea, per la circostanza *turn hesitation*, la differenza tra le PSD degli episodi FoG in stato *off* e *on*. I secondi riportano una densità spettrale di potenza mediamente maggiore dei primi.

Si è proseguito con la valutazione delle *features* che assumono valori statisticamente differenti tra un sottotipo e l'altro. Sono state riscontrate 26 *features* discriminanti i sottotipi *start hesitation* e *apparent hesitation in tight quarters*; 38 *features* per *start hesitation* e *turn hesitation*; 16 per *start hesitation* e *destination hesitation*; 22 per *hesitation in tight quarters* e *turn hesitation*; 23 per *hesitation in tight quarters* e *destination hesitation* e 12 *features* per *turn hesitation* e *destination hesitation* ($p < 0.05$). Fatta esclusione dell'ultima distinzione (*turn hesitation*\ *destination hesitation*) vi è una *feature* comune che può essere implementata in tutti gli altri confronti, definita dal rapporto tra l'area sottesa dal picco principale della PSD e la potenza totale della componente a_y (Figura 20).

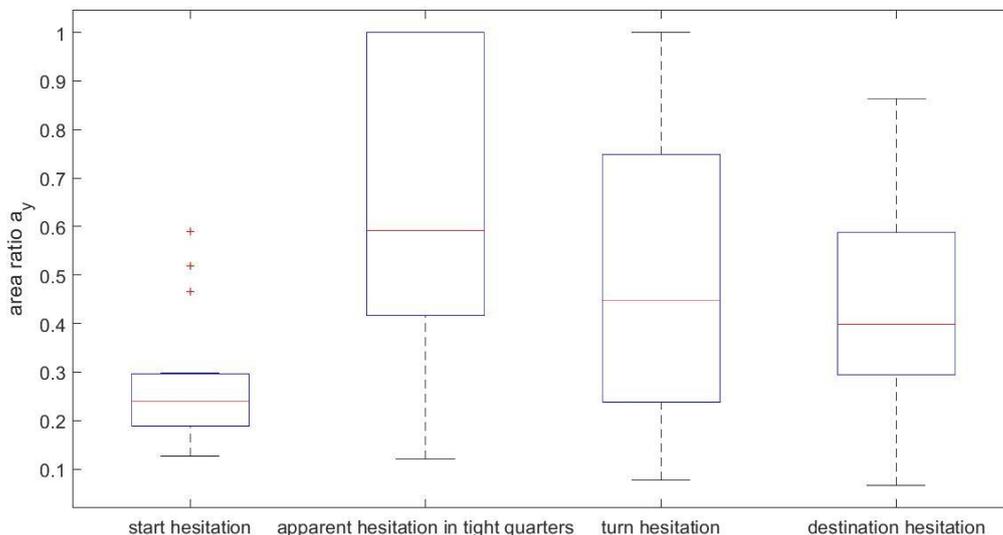


Figura 20: Boxplots della *feature* definita dal rapporto tra l'area principale e la potenza totale della componente a_y relativi ai quattro sottotipi.

Dalla Figura 20 si evince che, sebbene le distribuzioni dei valori assunti dalla *feature* in analisi siano statisticamente differenti tra la maggior parte dei sottotipi, la completa sovrapposizione dei boxplots relativi alla condizione di *turn hesitation* e *destination hesitation* non è accettabile al fine di considerare tale caratteristica come discriminante delle quattro classi. Delle 77 *features* risultate significativamente differenti tra le coppie di sottotipi, quelle che consentono di attuare una differenziazione più ampia, oltre alla *feature* sopracitata, sono quattro: (i) entropia di Shannon della componente lungo l'asse z dell'accelerazione; (ii) energia del segnale nel dominio del tempo relativo alla componente w_y ; (iii) larghezza dell'armonica principale della componente a_y ; (iv) larghezza dell'armonica principale della componente w_z .

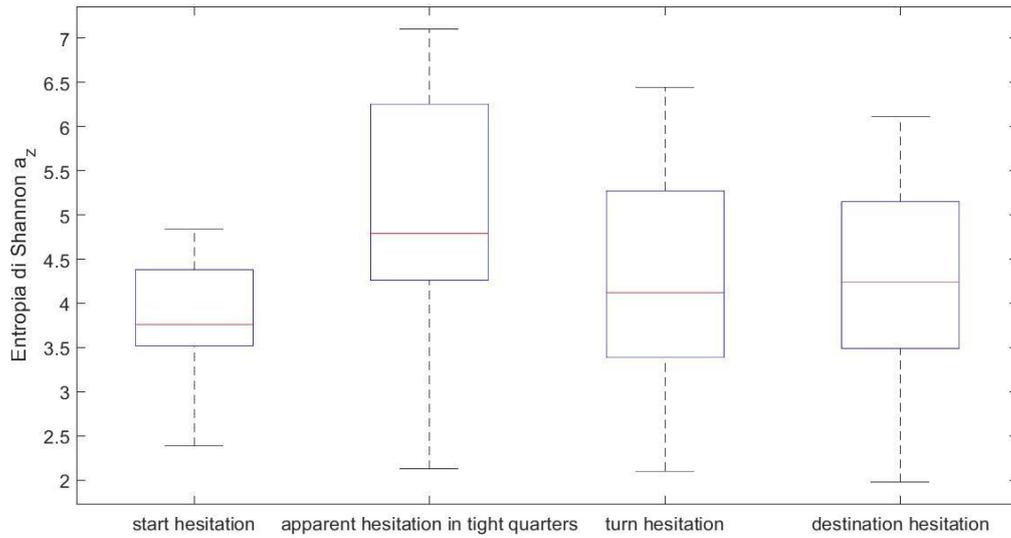


Figura 21: Entropia di Shannon della componente a_z . Differenze statisticamente significative tra: (a) *apparent hesitation in tight quarters* e i sottotipi *turn hesitation* ($p=0.02$) e *destination hesitation* ($p=0.04$); (b) *start hesitation* e i sottotipi *apparent hesitation in tight quarters* ($p=0.003$) e *turn hesitation* ($p=0.03$).

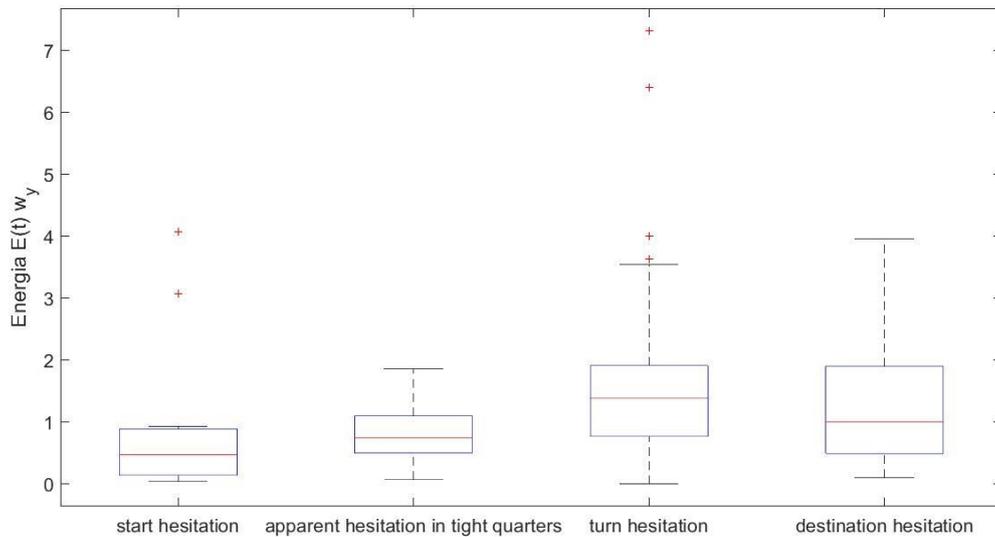


Figura 22: Energia del segnale nel dominio del tempo della componente w_y . Differenze statisticamente significative tra: (a) *apparent hesitation in tight quarters* e i sottotipi *turn hesitation* ($p=0.007$) e *destination hesitation* ($p=0.03$); (b) *start hesitation* e i sottotipi *turn hesitation* ($p=0.002$) e *destination hesitation* ($p=0.03$).

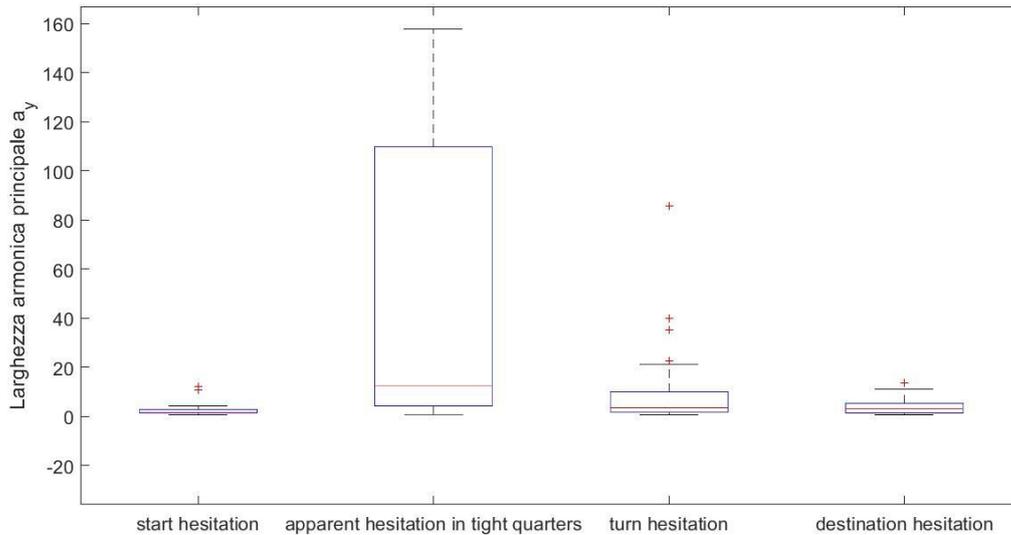


Figura 23: Larghezza dell'armonica principale della componente a_y . Differenze statisticamente significative tra: (a) *apparent hesitation in tight quarters* e i sottotipi *turn hesitation* ($p=0.02$) e *destination hesitation* ($p<0.002$); (b) *start hesitation* e i sottotipi *apparent hesitation in tight quarters* ($p=0.001$) e *turn hesitation* ($p=0.02$).

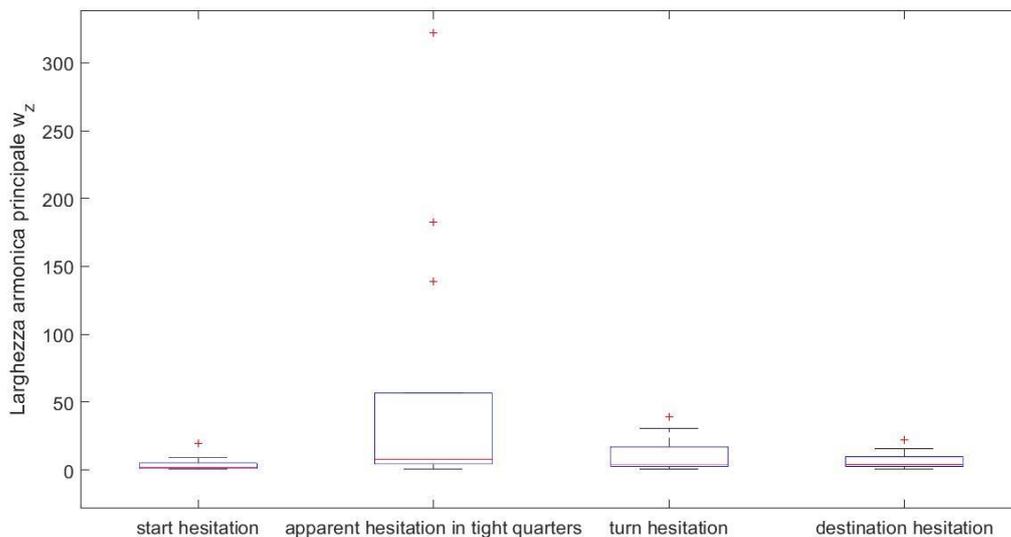


Figura 24: Larghezza dell'armonica principale della componente w_z . Differenze statisticamente significative tra: (a) *apparent hesitation in tight quarters* e i sottotipi *turn hesitation* ($p=0.03$) e *destination hesitation* ($p=0.04$); (b) *start hesitation* e i sottotipi *apparent hesitation in tight quarters* ($p=0.002$) e *turn hesitation* ($p=0.03$).

Nuovamente, anche dalle Figure 21-24 si osserva che tali *features* non presentano range ben separati per le quattro classi; riportando un margine ridotto anche laddove le distribuzioni siano significativamente differenti.

Per quanto concerne il confronto tra i due diversi stati terapeutici, sono state rilevate 80 *features* che assumono valori statisticamente differenti tra gli stati *on* e *off* della medesima circostanza di trigger, la maggior parte delle quali appartiene al dominio in frequenza. In particolare, una delle *features* che consente la distinzione di *on* e *off* in più di un sottotipo motorio è la frequenza fondamentale della PSD della componente lungo x dell'accelerazione. Quest'ultima differenza significativamente le due condizioni terapeutiche in *start hesitation* (Figura 25) e *turn hesitation*.

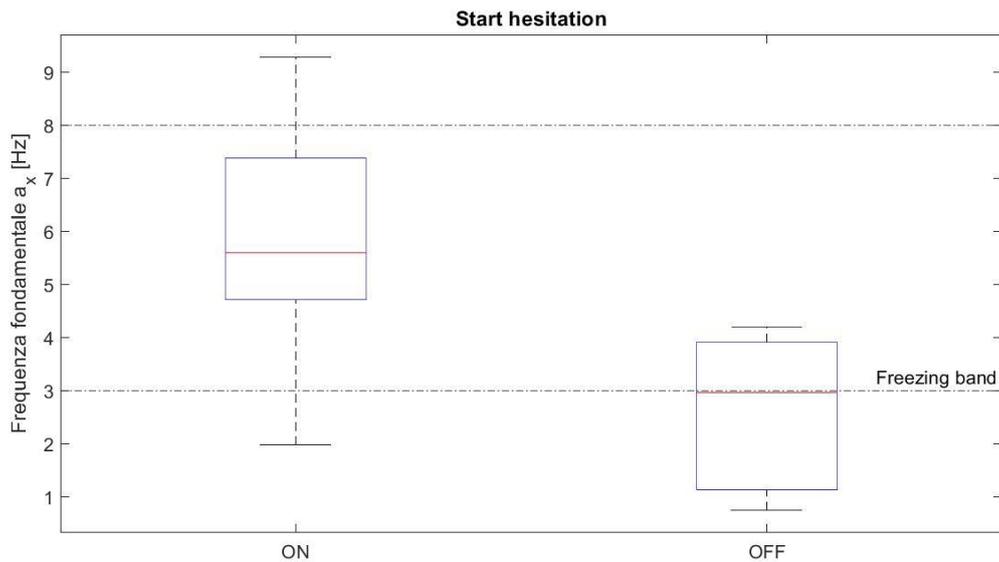


Figura 25: Frequenza fondamentale della componente a_x in *start hesitation*. Differenze statisticamente significative tra *on* e *off* ($p=0.006$).

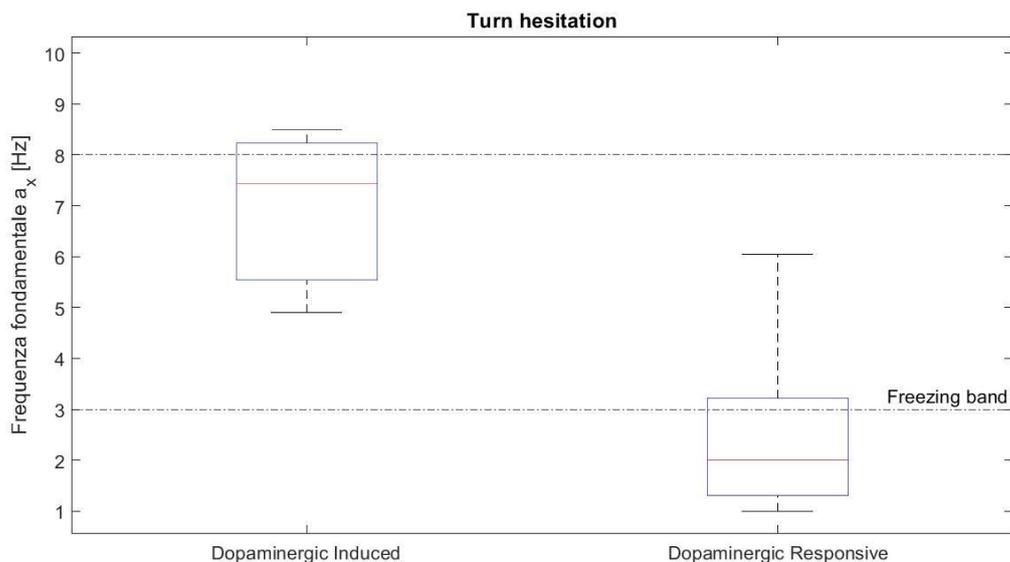


Figura 26: Frequenza fondamentale della componente a_x in *turn hesitation*. Differenze statisticamente significative tra *on* e *off* ($p=0.03$), evidenziate in figura nel confronto tra soggetti *Dopaminergic-Responsive* (*off*) e *Dopaminergic-Induced* (*on*).

In Figura 25-26, è stata evidenziata la banda in frequenza associata da molteplici studi in letteratura [42][137][138] alla manifestazione motoria di *freezing* (3-8 Hz). Contrariamente, l'intervallo 0,5-3 Hz corrisponde al contenuto in frequenza riscontrato in condizione di cammino regolare. In Figura 25, si osserva un netto spostamento verso frequenze maggiori del picco principale della PSD per la componente a_x in fase *on* rispetto alla fase *off* della medesima circostanza di trigger. In *off*, invece, la distribuzione dei valori assunti dalla frequenza fondamentale si estende ampiamente in banda 0,5-3 Hz. Il tremore caratteristico del FoG sembra pertanto subire un peggioramento in relazione alla somministrazione della terapia dopaminergica. Analogamente, dall'analisi della frequenza fondamentale di a_x in *turn hesitation* si può desumere il medesimo risultato. Questa differenza tra i due stati terapeutici viene ulteriormente sottolineata considerando, in Figura 26, i pazienti che presentano FoG solo in *on* e i soggetti che riportano *freezing* unicamente in *off*.

5. Discussione

Allo stato dell'arte attuale, la complessa e discussa relazione tra la sintomatologia di *freezing* e la terapia dopaminergica risulta oggetto frequente di studio e di dibattito in letteratura; la quale riporta considerazioni e rilevamenti discordanti, precedentemente descritti nel paragrafo 2.8. Come primo obiettivo, questo studio si propone pertanto di stabilire oggettivamente se gli episodi di FoG in stato *on* siano differenziabili da quelli in fase *off* all'interno del campione in esame. Dalla sola valutazione clinica iniziale, non emergono differenze tra le due condizioni terapeutiche né per numero di episodi, né per durata degli stessi, né per tempo richiesto da parte del paziente per portare a termine la task motoria. Analogamente, proseguendo con l'analisi nel dominio della frequenza dei segnali inerziali acquisiti, non si denotano componenti spettrali distinte dal confronto tra i due stati farmacologici. Contrariamente, da un'analisi più approfondita degli episodi di *freezing*, suddivisi in base alla circostanza di trigger, si riscontra una distribuzione della PSD differente per le manifestazioni motorie di *apparent hesitation in tight quarters* e *turn hesitation*, nei due rispettivi stati *on* e *off*. Ciò riguarda strettamente la componente anteroposteriore dell'accelerazione e la componente della velocità angolare rispetto all'asse sagittale, che cambiano all'interno del medesimo sottotipo al variare della condizione terapeutica. Infatti, per quanto concerne la componente di accelerazione lungo la direzione di moto (a_z) nel sottotipo *turn hesitation*, mediante la successiva analisi delle *features* si osserva una densità spettrale di potenza associata alla banda (1,2] Hz in stato *on* significativamente minore rispetto al corrispondente stato *off*. Viceversa, aumenta in fase *on* la potenza in banda (5,6] Hz rispetto alla relativa condizione in *off*. Nel caso di avvenuta somministrazione della terapia dopaminergica, questo spostamento verso frequenze più elevate risulta rilevante anche nel sottotipo *apparent hesitation in tight quarters*, che riporta un incremento di potenza in banda (9,10] Hz rispetto alla medesima condizione in fase *off*. L'utilizzo di sensori indossabili consente pertanto il rilevamento accurato di movimenti di piccola ampiezza ad alta frequenza, evidenziando una tendenza verso frequenze maggiori in seguito all'assunzione di L-DOPA. Tale risultato può essere valutato come una propensione del FoG in stato *on* a esprimersi nel fenotipo *trembling in place*, caratterizzato da un tremore degli arti inferiori a frequenze maggiori di 3 Hz. Questa assunzione è in accordo con un recente studio [139] pubblicato su *The Lancet Neurology* (Luglio, 2021), il quale ipotizza che le caratteristiche oscillatorie ad alta frequenza del *freezing* siano indotte dalla L-DOPA. L'indagine verte sull'analisi della prevalenza del sintomo prima dell'introduzione del trattamento dopaminergico, mediante la consultazione di pellicole e manuali di medicina antecedenti al 1972. Dalla disamina emerge che il FoG non fosse così comune come lo è attualmente e, in particolare, le poche descrizioni del sintomo presenti nell'era pre-L-DOPA sono invariabilmente di tipo acinetico. Koehler et al. sostengono pertanto l'ipotesi secondo cui il *freezing*, così come è conosciuto oggi, sia il

risultato del trattamento farmacologico con L-DOPA. Nonostante l'interesse scaturito nei confronti di questa tesi, essa ha sollevato anche alcune osservazioni volte a confutarla [140]. Una spiegazione plausibile potrebbe essere che nell'era pre-L-DOPA i pazienti affetti da malattia di Parkinson in stadio avanzato fossero troppo invalidi per poter camminare e manifestare il FoG nelle forme motorie attuali. Inoltre, i neurologi erano meno consapevoli delle circostanze di trigger volte a scaturire il *freezing*, come quelle analizzate in questo studio. Quanto riportato viene confermato dalla valutazione della frequenza fondamentale dello spettro della componente medio-laterale dell'accelerazione, come dimostrato nella sezione 4.2. Lo shift verso frequenze maggiori in stato *on* risulta amplificato se si considerano separatamente i pazienti *Dopaminergic-Responsive* e *Dopaminergic-Induced*, condizioni che prevedono il verificarsi esclusivo del sintomo in un dato stato terapeutico. Per quanto concerne questa classificazione, è interessante osservare che nella quasi totalità delle prove sperimentali i soggetti *Dopaminergic-Responsive* del campione in analisi manifestano il sintomo in *turn hesitation*, circostanza particolarmente provocatoria. Diversamente, la circostanza di trigger in cui si verifica il FoG è maggiormente variabile per i pazienti *Dopaminergic-Induced*. Nell'ottica dello studio sopracitato [139], questo aspetto potrebbe indicare una maggior difficoltà di innescare il *freezing* in *off* dovuta alla mancata somministrazione dopaminergica; oppure, nell'ipotesi diametralmente opposta, un maggior controllo del *pattern* del cammino laddove il paziente risponde a tale trattamento farmacologico (*Dopaminergic-Responsive*). Un ulteriore passo verso la caratterizzazione del sintomo è stato eseguito esaminando gli eventi trigger. Dalla prima analisi clinica risalta la prevalenza della circostanza di trigger *turn hesitation* in stato *off*, coerentemente a studi conformi [41]. In stato *on*, invece, non si riscontra un evento scatenante che predomini rispetto agli altri. La distribuzione delle cause di *freezing* risulta, infatti, maggiormente eterogenea. L'analisi in frequenza dei segnali inerziali consente di ripartire le circostanze di trigger in due macrocategorie. Le componenti spettrali dei segnali relativi al FoG in *turn hesitation* e *apparent hesitation in tight quarters* sono, infatti, assimilabili; ma distinguibili dal contenuto spettrale dei segnali corrispondenti a *freezing* acquisiti nelle circostanze di *start hesitation* e *destination hesitation*. Analogamente, queste ultime presentano un contenuto spettrale non differenziabile. Il primo insieme di eventi trigger è il solo, in questo studio, a consentire una discriminazione tra stato *on* e *off*. Ciò potrebbe suggerire la presenza di una classe di sottotipi motori specificatamente sensibile alla terapia dopaminergica, particolarmente adatta allo studio della risposta al trattamento farmacologico. Inoltre, dalla valutazione delle *features* associate ai diversi eventi trigger, emergono alcune caratteristiche che consentono una maggior differenziazione. Tra queste, si segnala l'entropia spettrale relativa alla componente di accelerazione anteroposteriore, indice di irregolarità nella distribuzione di potenza del segnale sulle frequenze in analisi. Quest'ultima risulta marcatamente

maggiore per i segnali in corrispondenza di episodi di FoG in *apparent hesitation in tight quarters*. Quanto osservato può indicare una maggior complessità del segnale acquisito in tale circostanza di trigger rispetto alle altre. Questo aspetto è probabilmente dovuto a una più ampia variabilità nell'espressione motoria del *freezing* in presenza di questo evento scatenante. Un'ulteriore *feature* che permette di differenziare i sottotipi *turn hesitation* e *destination hesitation* dagli altri eventi di trigger è rappresentata dall'energia associata al segnale relativo alla componente di velocità angolare intorno all'asse longitudinale nel tempo. Quanto riscontrato può essere spiegato visionando le videoregistrazioni del protocollo sperimentale: frequentemente il FoG inerente all'arrivo del paziente a destinazione coincide con una rotazione effettuata appena prima di sedersi e completare la TUG task. L'esecuzione di questa rotazione si verifica, similmente, in *turn hesitation*; dando origine a un maggior contributo della velocità di rotazione attorno all'asse cranio-caudale.

6. Conclusioni

Il *freezing* rappresenta uno dei sintomi più invalidanti, complessi e meno conosciuti della malattia di Parkinson; in termini di espressione clinica, ipotesi patogenetica e terapia farmacologica. Esso è associato a una maggiore prevalenza di cadute, a un peggioramento della qualità della vita e a una ridotta indipendenza dei pazienti che ne sono affetti, pari al 40-70% dei casi totali [141]. Inoltre, il FoG risulta di difficile rilevamento durante le visite di *follow-up*, a causa del condizionamento psicologico del paziente unitamente alla difficoltà di indurre il verificarsi del sintomo in ambiente ospedaliero. L'impossibilità di valutare il *freezing* in entrambe le condizioni terapeutiche rende ulteriormente difficoltoso stabilire un chiaro quadro clinico, fondamentale al fine di adattare il trattamento farmacologico alle diversificate necessità dei pazienti. La risposta alla L-DOPA costituisce, infatti, un aspetto particolarmente critico nella gestione del FoG; sul quale la letteratura risulta attualmente divisa. Recentemente, l'impiego di sensori indossabili per l'analisi del cammino di pazienti soggetti a *freezing* ha permesso di identificarne gli episodi accessuali sia in laboratorio che al di fuori della normale pratica clinica, introducendo un nuovo strumento obiettivo per rilevare e studiare le diverse manifestazioni motorie. L'importanza di questo studio risiede nel proporre la prospettiva di ricorrere a una classificazione in sottotipi del sintomo, allo scopo di fornire un'accurata descrizione della risposta terapeutica, migliorare l'odierna comprensione del fenomeno, risolvere le incogruenze dei riscontri empirici precedenti e pianificare correttamente la ricerca futura. L'analisi in frequenza dei segnali inerziali acquisiti in corrispondenza degli episodi di FoG e l'estrazione di *features* a partire da questi ultimi ha permesso una prima caratterizzazione dei diversi eventi trigger e ha determinato parametri discriminanti le due condizioni farmacologiche. I risultati evidenziati indicano una forte necessità di disporre di ampi dataset sul FoG, che prevedano l'inclusione di entrambe le condizioni terapeutiche, per poter consentire una caratterizzazione approfondita dei suoi fenotipi. Un ulteriore requisito fondamentale è la natura longitudinale del protocollo sperimentale, al fine di determinare come la terapia dopaminergica e la contemporanea progressione della malattia siano correlate e influenzino l'insorgenza e l'eventuale peggioramento graduale del sintomo. L'analisi e la valutazione oggettiva della sintomatologia di *freezing* mediante IMU necessita di avvalersi, in sviluppi futuri, di protocolli di acquisizione standardizzati, per quanto concerne il posizionamento dei sensori inerziali, la task motoria e le *features* selezionate. Le osservazioni riportate non godono di una reale valenza statistica, in quanto basate su dati relativi a manifestazioni motorie di FoG altamente correlate al singolo paziente, data la dimensione ridotta del campione. Ciononostante, l'elevata eterogeneità del dataset, caratterizzato da FoG innescato da molteplici eventi trigger in entrambi gli stati farmacologici, consente di ipotizzare una prima interpretazione di questo intricato fenomeno motorio.

Bibliografia

1. Kalia L V, Lang AE (2015) Parkinson's disease. *Lancet* 386:896–912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
2. Lopiano L, Mauro A, Chiò A, Mutani R (2020) *il Bergamini di Neurologia*. Raffaello Cortina Editore
3. Ray Dorsey E, Elbaz A, Nichols E, et al (2018) Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 17:939–953. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30295-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30295-3)
4. Riccò M, Vezzosi L, Balzarini F, et al (2020) Prevalence of parkinson disease in Italy: A systematic review and meta-analysis. *Acta Biomed* 91:1–17. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i3.9443>
5. Nicoletti A, Zappia M (2019) Epidemiologia della Malattia di Parkinson. *Focus BRAIN* 4–7
6. Salamon A, Zádori D, Szpisjak L, et al (2020) Neuroprotection in Parkinson's disease: facts and hopes. *J Neural Transm* 127:821–829. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02115-8>
7. Blandini F, Nappi G, Tassorelli C, Martignoni E (2000) Functional changes of the basal ganglia circuitry in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 62:63–88. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(99\)00067-2](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(99)00067-2)
8. Wakabayashi K, Tanji K, Mori F, Takahashi H (2007) The Lewy body in Parkinson's disease: Molecules implicated in the formation and degradation of α -synuclein aggregates. *Neuropathology* 27:494–506. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1789.2007.00803.x>
9. Cheng HC, Ulane CM, Burke RE (2010) Clinical progression in Parkinson disease and the neurobiology of axons. *Ann Neurol* 67:715–725. <https://doi.org/10.1002/ana.21995>
10. Berg D, Postuma RB, Adler CH, et al (2015) MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov. Disord.*
11. Högl B, Stefani A, Videnovic A (2018) Idiopathic REM sleep behaviour disorder and neurodegeneration - An update. *Nat. Rev. Neurol.*
12. Postuma RB, Aarsland D, Barone P, et al (2012) Identifying prodromal Parkinson's disease: Pre-Motor disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 27:617–626. <https://doi.org/10.1002/mds.24996>
13. Schenck CH, Boeve BF, Mahowald MW (2013) Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep

- behavior disorder: A 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med.* <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.10.009>
14. Gibb WRG, Lees AJ (1988) The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*
 15. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al (2015) MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 30:1591–1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>
 16. Hely MA, Morris JGL, Reid WGJ, Trafficante R (2005) Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: Non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 20:190–199. <https://doi.org/10.1002/mds.20324>
 17. Thanvi B, Lo N, Robinson T (2007) Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: Clinical features, pathogenesis, prevention and treatment. *Postgrad Med J* 83:384–388. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2006.054759>
 18. Brooks DJ, Pavese N (2011) Imaging biomarkers in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 95:614–628. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.08.009>
 19. Bajaj N, Hauser RA, Grachev ID (2013) Clinical utility of dopamine transporter single photon emission CT (DaT-SPECT) with (123I) ioflupane in diagnosis of parkinsonian syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84:1288–1295. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304436>
 20. Pavese N, Tai YF (2018) Nigrosome Imaging and Neuromelanin Sensitive MRI in Diagnostic Evaluation of Parkinsonism. *Mov Disord Clin Pract* 5:131–140. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12590>
 21. Booth TC, Nathan M, Waldman AD, et al (2015) The role of functional dopamine-transporter SPECT imaging in parkinsonian syndromes, part 2. *Am J Neuroradiol* 36:236–244. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3971>
 22. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al (2008) Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 23:2129–2170. <https://doi.org/10.1002/mds.22340>
 23. Hoehn MM, Yahr MD (1967) Parkinsonism : onset , progression , and mortality. *Neurology* 17:427–442
 24. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al (2004) Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations. *Mov Disord* 19:1020–1028. <https://doi.org/10.1002/mds.20213>

25. Connolly BS, Lang AE (2014) Pharmacological treatment of Parkinson disease: A review. *JAMA - J Am Med Assoc* 311:1670–1683. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3654>
26. Stocchi F, Jenner P, Obeso JA (2010) When do levodopa motor fluctuations first appear in Parkinson's disease? *Eur. Neurol.*
27. Stocchi F, Coletti C, Bonassi S, et al (2019) Early-morning OFF and levodopa dose failures in patients with Parkinson's disease attending a routine clinical appointment using Time-to-ON Questionnaire. *Eur J Neurol.* <https://doi.org/10.1111/ene.13895>
28. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al (2018) International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 33:1248–1266. <https://doi.org/10.1002/mds.27372>
29. LeWitt PA (2010) Dopaminergic Agonists in Parkinson's Disease. *Encycl Mov Disord* 29:332–337. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374105-9.00234-3>
30. O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ (2009) Dopamine dysregulation syndrome: An overview of its epidemiology, mechanisms and management. *CNS Drugs* 23:157–170. <https://doi.org/10.2165/00023210-200923020-00005>
31. Fabbri M, Ferreira JJ, Lees A, et al (2018) Opicapone for the treatment of Parkinson's disease: A review of a new licensed medicine. *Mov Disord* 33:1528–1539. <https://doi.org/10.1002/mds.27475>
32. Teixeira FG, Gago MF, Marques P, et al (2018) Safinamide: a new hope for Parkinson's disease? *Drug Discov Today* 23:736–744. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.01.033>
33. Kalia SK, Sankar T, Lozano AM (2013) Deep brain stimulation for Parkinson's disease and other movement disorders. *Curr Opin Neurol* 26:374–380. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3283632d08>
34. Pollak P (2013) *Deep brain stimulation for Parkinson's disease - patient selection*, 1st ed. Elsevier B.V.
35. Rau J, Knudsen K, Volkmann J, et al (2013) Neurostimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications. *N Engl J Med* 368:2037–2038. <https://doi.org/10.1056/nejmc1303485>
36. Xu C, Mao G, Williamson R, Whiting D (2018) Delayed intracerebral hemorrhage: A rare complication of deep brain stimulation surgery. *Interdiscip Neurosurg Adv Tech Case Manag* 14:135–138. <https://doi.org/10.1016/j.inat.2018.08.002>
37. Von Bernhardt R, Eugeni-Von Bernhardt L, Eugeni J (2017) What is neural plasticity? *Adv Exp*

Med Biol 1015:1–15. https://doi.org/10.1007/978-3-319-62817-2_1

38. Abbruzzese G, Marchese R, Avanzino L, Pelosin E (2016) Rehabilitation for Parkinson's disease: Current outlook and future challenges. *Park Relat Disord* 22:S60–S64. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.005>
39. Cucca A, Sharma K, Agarwal S, et al (2019) Tele-monitored tDCS rehabilitation: Feasibility, challenges and future perspectives in Parkinson's disease 11 *Medical and Health Sciences* 1117 *Public Health and Health Services* 11 *Medical and Health Sciences* 1109 *Neurosciences*. *J Neuroeng Rehabil* 16:1–10
40. Giladi N, Nieuwboer A (2008) Understanding and treating freezing of gait in Parkinsonism, proposed working definition, and setting the stage. *Mov Disord* 23:423–425. <https://doi.org/10.1002/mds.21927>
41. Schaafsma JD, Balash Y, Gurevich T, et al (2003) Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 10:391–398. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2003.00611.x>
42. Moore ST, MacDougall HG, Ondo WG (2008) Ambulatory monitoring of freezing of gait in Parkinson's disease. *J Neurosci Methods* 167:340–348. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2007.08.023>
43. Nutt JG, Bloem BR, Giladi N, et al (2011) Freezing of gait: Moving forward on a mysterious clinical phenomenon. *Lancet Neurol* 10:734–744. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70143-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70143-0)
44. Giladi N, Treves TA, Simon ES, et al (2001) Freezing of gait in patients with advanced Parkinson's disease. *J Neural Transm* 108:53–61. <https://doi.org/10.1007/s007020170096>
45. Giladi N, Kao R, Fahn S (1997) Freezing phenomenon in patients with parkinsonian syndromes. *Mov Disord* 12:302–305. <https://doi.org/10.1002/mds.870120307>
46. Amboni M, Cozzolino A, Longo K, et al (2008) Freezing of gait and executive functions in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 23:395–400. <https://doi.org/10.1002/mds.21850>
47. Giladi N, Hausdorff JM (2006) The role of mental function in the pathogenesis of freezing of gait in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 248:173–176. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.05.015>
48. van der Marck MA, Klok MPC, Okun MS, et al (2014) Consensus-based clinical practice

- recommendations for the examination and management of falls in patients with Parkinson's disease. *Park Relat Disord* 20:360–369. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.10.030>
49. Steuer I, Guertin PA (2018) Central pattern generators in the brainstem and spinal cord: An overview of basic principles, similarities and differences. *Rev Neurosci*. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0102>
 50. Bharti K, Suppa A, Tommasin S, et al (2019) Neuroimaging advances in Parkinson's disease with freezing of gait: A systematic review. *NeuroImage Clin* 24:102059. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102059>
 51. Snijders AH, Leunissen I, Bakker M, et al (2011) Gait-related cerebral alterations in patients with Parkinson's disease with freezing of gait. *Brain* 134:59–72. <https://doi.org/10.1093/brain/awq324>
 52. Rosenberg-Katz K, Herman T, Jacob Y, et al (2016) Subcortical volumes differ in parkinson's disease motor subtypes: New insights into the pathophysiology of disparate symptoms. *Front Hum Neurosci* 10:1–9. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00356>
 53. Pietracupa S, Suppa A, Upadhyay N, et al (2018) Freezing of gait in Parkinson's disease: gray and white matter abnormalities. *J Neurol* 265:52–62. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8654-1>
 54. Toledo JB, López-Azcárate J, Garcia-Garcia D, et al (2014) High beta activity in the subthalamic nucleus and freezing of gait in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 64:60–65. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2013.12.005>
 55. Maidan I, Bernad-Elazari H, Gazit E, et al (2015) Changes in oxygenated hemoglobin link freezing of gait to frontal activation in patients with Parkinson disease: an fNIRS study of transient motor-cognitive failures. *J Neurol*. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7650-6>
 56. Plotnik M, Giladi N, Hausdorff JM (2008) Bilateral coordination of walking and freezing of gait in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 27:1999–2006. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06167.x>
 57. Chee R, Murphy A, Danoudis M, et al (2009) Gait freezing in Parkinson's disease and the stride length sequence effect interaction. *Brain* 132:2151–2160. <https://doi.org/10.1093/brain/awp053>
 58. Hallett M (2008) The intrinsic and extrinsic aspects of freezing of gait. *Mov Disord* 23:. <https://doi.org/10.1002/mds.21836>

59. Lewis SJG, Barker RA (2009) A pathophysiological model of freezing of gait in Parkinson's disease. *Park Relat Disord* 15:333–338. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.08.006>
60. Jacobs J V., Nutt JG, Carlson-Kuhta P, et al (2009) Knee trembling during freezing of gait represents multiple anticipatory postural adjustments. *Exp Neurol* 215:334–341. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.10.019>
61. Massion J (1992) Movement, posture and equilibrium: interaction and coordination. *Prog Neurobiol* 38:35–56. <https://doi.org/10.4449/aib.v125i4.1001>
62. Schlenstedt C, Mancini M, Nutt J, et al (2018) Are hypometric anticipatory postural adjustments contributing to freezing of gait in Parkinson's disease? *Front Aging Neurosci* 10:1–9. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00036>
63. Schepens B, Stapley P, Drew T (2008) Neurons in the pontomedullary reticular formation signal posture and movement both as an integrated behavior and independently. *J Neurophysiol*. <https://doi.org/10.1152/jn.01381.2007>
64. Almeida QJ, Lebold CA (2010) Freezing of gait in Parkinson's disease: A perceptual cause for a motor impairment? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81:513–518. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.160580>
65. Aron AR (2008) Progress in Executive-Function Research. *Curr Dir Psychol Sci* 17:124–129. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2008.00561.x>
66. Vandebossche J, Deroost N, Soetens E, et al (2011) Freezing of gait in Parkinson disease is associated with impaired conflict resolution. *Neurorehabil Neural Repair* 25:765–773. <https://doi.org/10.1177/1545968311403493>
67. Gao C, Liu J, Tan Y, Chen S (2020) Freezing of gait in Parkinson ' s disease : pathophysiology , risk factors and treatments. *Transl Neurodegener* 5:1–22
68. Fahn S (1995) The freezing phenomenon in parkinsonism. In: Fahn S, Hallett M, Luders HO, Marsden CD (eds) *Negative Motor Phenomena. Advances in Neurology*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, pp 53–63
69. Thompson PD, Marsden CD (1995) Walking disorders. In: Bradley W, Daroff R, Fenichel G, Marsden C (eds) *Neurology in Clinical Practice – Principles of Diagnosis and Management*. Butterworth-Heinemann, Boston, pp 321–334
70. Chen R (2012) Paradoxical worsening of gait with levodopa in Parkinson disease. *Neurology* 78:446–447. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318246d6fa>

71. Giladi N, McMahon D, Przedborski S, et al (1992) Motor blocks in Parkinson's disease. *Neurology* 42:333–339. <https://doi.org/10.1212/wnl.42.2.333>
72. Lucas McKay J, Goldstein FC, Sommerfeld B, et al (2019) Freezing of Gait can persist after an acute levodopa challenge in Parkinson's disease. *npj Park Dis* 5:1–8. <https://doi.org/10.1038/s41531-019-0099-z>
73. Factor SA, Scullin MK, Sollinger AB, et al (2014) Freezing of gait subtypes have different cognitive correlates in Parkinson's disease. *Park Relat Disord* 20:1359–1364. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.09.023>
74. Sensi M, Preda F, Trevisani L, et al (2014) Emerging issues on selection criteria of levodopa carbidopa infusion therapy: Considerations on outcome of 28 consecutive patients. *J Neural Transm* 121:633–642. <https://doi.org/10.1007/s00702-013-1153-3>
75. Vijiaratnam N, Hewer S, Varley S, et al (2018) Levodopa-carbidopa intestinal gel: is the naso-jejunal phase a redundant convention? *Intern Med J* 48:469–471. <https://doi.org/10.1111/imj.13754>
76. Chang FCF, Tsui DS, Mahant N, et al (2015) 24h Levodopa-carbidopa intestinal gel may reduce falls and “unresponsive” freezing of gait in Parkinson's disease. *Park Relat Disord* 21:317–20. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.12.019>
77. Ikeda K, Hirayama T, Takazawa T, et al (2016) Transdermal patch of rotigotine attenuates freezing of gait in patients with Parkinson's disease: An open-label comparative study of three non-ergot dopamine receptor agonists. *Intern Med* 55:2765–2769. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.55.6808>
78. Iijima M, Mitoma H, Uchiyama S, Kitagawa K (2017) Long-term monitoring gait analysis using a wearable device in daily lives of patients with Parkinson's disease: The efficacy of selegiline hydrochloride for gait disturbance. *Front Neurol*. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00542>
79. Cibulcik F, Benetin J, Kurca E, et al (2016) Effects of rasagiline on freezing of gait in Parkinson's disease - An open-label, multicenter study. *Biomed Pap* 160:549–552. <https://doi.org/10.5507/bp.2016.023>
80. Rahimi F, Roberts AC, Jog M (2016) Patterns and predictors of freezing of gait improvement following rasagiline therapy: A pilot study. *Clin Neurol Neurosurg* 150:117–124. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.08.025>
81. Moreau C, Delval A, Defebvre L, et al (2012) Methylphenidate for gait hypokinesia and

- freezing in patients with Parkinson's disease undergoing subthalamic stimulation: A multicentre, parallel, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 11:589–596. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70106-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70106-0)
82. Iijima M, Orimo S, Terashi H, et al (2019) Efficacy of istradefylline for gait disorders with freezing of gait in Parkinson's disease: A single-arm, open-label, prospective, multicenter study. *Expert Opin Pharmacother* 20:1405–1411. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1614167>
 83. Pinto de Souza C, Hamani C, Oliveira Souza C, et al (2017) Spinal cord stimulation improves gait in patients with Parkinson's disease previously treated with deep brain stimulation. *Mov Disord* 32:278–282. <https://doi.org/10.1002/mds.26850>
 84. Samotus O, Parrent A, Jog M (2018) Spinal Cord Stimulation Therapy for Gait Dysfunction in Advanced Parkinson's Disease Patients. *Mov Disord* 33:783–792. <https://doi.org/10.1002/mds.27299>
 85. Fonoff ET, de Lima-Pardini AC, Coelho DB, et al (2019) Spinal cord stimulation for freezing of gait: from bench to bedside. *Front Neurol* 10:905. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00905>
 86. Kim SJ, Paeng SH, Kang SY (2018) Stimulation in supplementary motor area versus motor cortex for freezing of gait in Parkinson's disease. *J Clin Neurol* 14:320–326. <https://doi.org/10.3988/jcn.2018.14.3.320>
 87. Thevathasan W, Debu B, Aziz T, et al (2018) Pedunculopontine nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: A clinical review. *Mov Disord* 33:10–20. <https://doi.org/10.1002/mds.27098>
 88. Barbe MT, Cepuran F, Amarell M, et al (2013) Long-term effect of robot-assisted treadmill walking reduces freezing of gait in Parkinson's disease patients: A pilot study. *J Neurol* 260:296–298. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6703-3>
 89. Zhu Z, Yin M, Cui L, et al (2018) Aquatic obstacle training improves freezing of gait in Parkinson's disease patients: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 32:29–36. <https://doi.org/10.1177/0269215517715763>
 90. Stummer C, Dibilio V, Overeem S, et al (2015) The walk-bicycle: A new assistive device for Parkinson's patients with freezing of gait? *Park Relat Disord* 21:755–757. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.04.025>
 91. Agosta F, Gatti R, Sarasso E, et al (2017) Brain plasticity in Parkinson's disease with freezing of

- gait induced by action observation training. *J Neurol* 264:88–101. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8309-7>
92. Sweeney D, Quinlan LR, Browne P, et al (2019) A technological review of wearable cueing devices addressing freezing of gait in Parkinson’s disease. *Sensors* 19:. <https://doi.org/10.3390/s19061277>
 93. Lim I, van Wegen E, de Goede C, et al (2005) Effects of external rhythmical cueing on gait in patients with Parkinson’s disease: A systematic review. *Clin Rehabil* 19:695–713. <https://doi.org/10.1191/0269215505cr906oa>
 94. Burleigh-Jacobs A, Horak FB, Nutt JG, Obeso JA (1997) Step initiation in Parkinson’s disease: Influence of levodopa and external sensory triggers. *Mov Disord* 12:206–215. <https://doi.org/10.1002/mds.870120211>
 95. Nieuwboer A (2008) Cueing for freezing of gait in patients with Parkinson’s disease: A rehabilitation perspective. *Mov Disord* 23:S475–S481. <https://doi.org/10.1002/mds.21978>
 96. Pereira MP, Gobbi LTB, Almeida QJ (2016) Freezing of gait in Parkinson’s disease: Evidence of sensory rather than attentional mechanisms through muscle vibration. *Park Relat Disord* 29:78–82. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.05.021>
 97. Arias P, Cudeiro J (2010) Effect of rhythmic auditory stimulation on gait in parkinsonian patients with and without freezing of Gait. *PLoS One* 5:e9675. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009675>
 98. Ahn D, Chung H, Lee HW, et al (2017) Smart Gait-Aid Glasses for Parkinson’s Disease Patients. *IEEE Trans Biomed Eng* 64:2394–2402. <https://doi.org/10.1109/TBME.2017.2655344>
 99. Rosenthal L, Sweeney D, Cunnington AL, et al (2018) Sensory Electrical Stimulation Cueing May Reduce Freezing of Gait Episodes in Parkinson’s Disease. *J Healthc Eng.* <https://doi.org/10.1155/2018/4684925>
 100. Barthel C, Nonnekes J, Van Helvert M, et al (2018) The laser shoes. A new ambulatory device to alleviate freezing of gait in Parkinson disease. *Neurology* 90:e164–e171. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004795>
 101. Buated W, Sriyudthsak M, Sribunruangrit N, Bhidayasiri R (2012) A low-cost intervention for improving gait in Parkinson’s disease patients: A cane providing visual cues. *Eur Geriatr Med* 3:126–130. <https://doi.org/10.1016/j.eurger.2012.01.006>
 102. Redgrave P, Rodriguez M, Smith Y, et al (2010) Goal-directed and habitual control in the basal

- ganglia: Implications for Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci* 11:760–772. <https://doi.org/10.1038/nrn2915>
103. Barthel C, Mallia E, Debû B, et al (2016) The Practicalities of Assessing Freezing of Gait. *J Parkinsons Dis* 6:667–674. <https://doi.org/10.3233/JPD-160927>
 104. Nonnekes J, Snijders AH, Nutt JG, et al (2015) Freezing of gait: A practical approach to management. *Lancet Neurol* 14:768–778. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00041-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00041-1)
 105. Bloem BR, van Balken IMF, Nonnekes J (2017) Functional freezing. *Eur J Neurol* 24:e91–e92. <https://doi.org/10.1111/ene.13455>
 106. Nieuwboer A, Rochester L, Herman T, et al (2009) Reliability of the new freezing of gait questionnaire: Agreement between patients with Parkinson's disease and their carers. *Gait Posture* 30:459–463. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2009.07.108>
 107. Bloem BR, Marinus J, Almeida Q, et al (2016) Measurement instruments to assess posture, gait, and balance in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord* 31:1342–1355. <https://doi.org/10.1002/mds.26572>
 108. Ehgoetz Martens KA, Shine JM, Walton CC, et al (2018) Evidence for subtypes of freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov Disord* 33:1174–1178. <https://doi.org/10.1002/mds.27417>
 109. Hunter H, Rochester L, Morris R, Lord S (2018) Longitudinal falls data in Parkinson's disease: feasibility of fall diaries and effect of attrition. *Disabil Rehabil* 40:2236–2241. <https://doi.org/10.1080/09638288.2017.1329357>
 110. Mancini M, Bloem BR, Horak FB, et al (2019) Clinical and methodological challenges for assessing freezing of gait: Future perspectives. *Mov Disord* 34:783–790. <https://doi.org/10.1002/mds.27709>
 111. Morris TR, Cho C, Dilda V, et al (2012) A comparison of clinical and objective measures of freezing of gait in Parkinson's disease. *Park Relat Disord* 18:572–577. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.03.001>
 112. Nieuwboer A, Dom R, De Weerd W, et al (2004) Electromyographic profiles of gait prior to onset of freezing episodes in patients with Parkinson's disease. *Brain* 127:1650–1660. <https://doi.org/10.1093/brain/awh189>
 113. Nantel J, de Solages C, Bronte-Stewart H (2011) Repetitive stepping in place identifies and measures freezing episodes in subjects with Parkinson's disease. *Gait Posture* 34:329–333. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2011.05.020>

114. Hausdorff JM, Balash Y, Giladi N (2003) Time series analysis of leg movements during freezing of gait in Parkinson's disease: Akinesia, rhyme or reason? *Phys A Stat Mech its Appl* 321:565–570. [https://doi.org/10.1016/S0378-4371\(02\)01744-2](https://doi.org/10.1016/S0378-4371(02)01744-2)
115. Brognara L, Palumbo P, Grimm B, Palmerini L (2019) Assessing Gait in Parkinson's Disease Using Wearable Motion Sensors: A Systematic Review. *Diseases* 7:18. <https://doi.org/10.3390/diseases7010018>
116. Horak F, King L, Mancini M (2015) Role of Body-Worn movement monitor technology for balance and Gait Rehabilitation. *Phys Ther* 95:461–470. <https://doi.org/10.2522/ptj.20140253>
117. Vienne A, Barrois RP, Buffat S, et al (2017) Inertial sensors to assess gait quality in patients with neurological disorders: A systematic review of technical and analytical challenges. *Front Psychol* 8:1–12. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00817>
118. Greene BR, McGrath D, O'Neill R, et al (2010) An adaptive gyroscope-based algorithm for temporal gait analysis. *Med Biol Eng Comput* 48:1251–1260. <https://doi.org/10.1007/s11517-010-0692-0>
119. Pardoel S, Kofman J, Nantel J, Lemaire ED (2019) Wearable-sensor-based detection and prediction of freezing of gait in parkinson's disease: A review. *Sensors (Switzerland)* 19:. <https://doi.org/10.3390/s19235141>
120. Cole BT, Roy SH, Nawab SH (2011) Detecting freezing-of-gait during unscripted and unconstrained activity. In: *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS*. pp 5649–5652
121. El-Attar A, Ashour AS, Dey N, et al (2019) Hybrid DWT-FFT features for detecting freezing of gait in Parkinson's disease. *Front Artif Intell Appl* 117–126. <https://doi.org/10.3233/978-1-61499-939-3-117>
122. Camps J, Samà A, Martín M, et al (2018) Deep learning for freezing of gait detection in Parkinson's disease patients in their homes using a waist-worn inertial measurement unit. *Knowledge-Based Syst* 139:119–131. <https://doi.org/10.1016/j.knosys.2017.10.017>
123. Oung QW, Basah SN, Muthusamy H, et al (2018) Objective Evaluation of Freezing of Gait in Patients with Parkinson's Disease through Machine Learning Approaches. In: *2018 International Conference on Computational Approach in Smart Systems Design and Applications, ICASSDA 2018*
124. Plotnik M, Giladi N, Hausdorff JM (2012) Is freezing of gait in Parkinson's disease a result of

- multiple gait impairments? Implications for treatment. *Parkinsons Dis* 2012;. <https://doi.org/10.1155/2012/459321>
125. Hong M, Earhart GM (2008) Rotating treadmill training reduces freezing in Parkinson disease: Preliminary observations. *Park Relat Disord* 14:359–363. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2007.07.003>
 126. Amboni M, Stocchi F, Abbruzzese G, et al (2015) Prevalence and associated features of self-reported freezing of gait in Parkinson disease: The DEEP FOG study. *Park Relat Disord* 21:644–649. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.03.028>
 127. Morales-Briceño H, Tsui D, Griffith J, et al (2020) “On-State” Freezing of Gait: Insights and Treatment With Levodopa Intestinal Gel Infusion. *Mov Disord* 35:895–896. <https://doi.org/10.1002/mds.28021>
 128. Galperin I, Herman T, Assad M, et al Daily-Living Physical Activity in People with Parkinson ’ s Disease : Do Motor Subtypes Play a Role ? 1–13
 129. Mazzetta I, Zampogna A, Suppa A, et al (2019) Wearable sensors system for an improved analysis of freezing of gait in Parkinson’s disease using electromyography and inertial signals. *Sensors (Switzerland)* 19:. <https://doi.org/10.3390/s19040948>
 130. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) “Mini-mental state”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12:189–198. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
 131. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B (2000) The FAB: A frontal assessment battery at bedside. *Neurology* 55:1621–1626. <https://doi.org/10.1212/WNL.55.11.1621>
 132. Zimmerman M, Martinez JH, Young D, et al (2013) Severity classification on the Hamilton depression rating scale. *J Affect Disord* 150:384–388. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.04.028>
 133. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA (1988) An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *ournal Consult Clin Psychol* 56:893–897
 134. Comotti D, Galizzi M, Vitali A (2014) NeMEMSi: One step forward in wireless attitude and heading reference systems. 1st IEEE Int Symp Inert Sensors Syst ISISS 2014 - Proc 1–4. <https://doi.org/10.1109/ISISS.2014.6782521>
 135. Nguyen HP, Ayachi F, Lavigne-Pelletier C, et al (2015) Auto detection and segmentation of physical activities during a Timed-Up-and-Go (TUG) task in healthy older adults using multiple

- inertial sensors. *J Neuroeng Rehabil* 12:1–12. <https://doi.org/10.1186/s12984-015-0026-4>
136. Paliwal KK, Agarwal A, Sinha SS (1982) A modification over Sakoe and Chiba's dynamic time warping algorithm for isolated word recognition. *Signal Processing* 4:329–333. [https://doi.org/10.1016/0165-1684\(82\)90009-3](https://doi.org/10.1016/0165-1684(82)90009-3)
 137. Jovanov E, Wang E, Verhagen L, et al (2009) deFOG - A real time system for detection and unfreezing of gait of Parkinson's patients. *Proc 31st Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc Eng Futur Biomed EMBC 2009* 5151–5154. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2009.5334257>
 138. Bächlin M, Roggen D, Tröster G, et al (2009) Potentials of enhanced context awareness in wearable assistants for Parkinson's disease patients with the freezing of gait syndrome. *Proc - Int Symp Wearable Comput ISWC* 123–130. <https://doi.org/10.1109/ISWC.2009.14>
 139. Koehler PJ, Nonnekes J, Bloem BR (2021) Freezing of gait before the introduction of levodopa. *Lancet Neurol* 20:97. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30091-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30091-2)
 140. Gilat M, D'Cruz N, Ginis P, et al (2021) Freezing of gait and levodopa. *Lancet Neurol* 20:505–506. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00175-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00175-7)
 141. Ge HL, Chen XY, Lin YX, et al (2020) The prevalence of freezing of gait in Parkinson's disease and in patients with different disease durations and severities. *Chinese Neurosurg J* 6:1–11. <https://doi.org/10.1186/s41016-020-00197-y>