



Università degli studi di Genova  
Ph.D. in Neuroscienze XXXII ciclo  
Scienze delle attività motorie e sportive

## **Aspetti fisiologici e fisiopatologici dell'integrazione sensorimotoria**

Relatore: Chiar.mo Prof. Carlo Trompetto

Candidato: Dott. Oscar Crisafulli

Anno accademico 2020-2021

## Sommario

<b>Introduzione</b> .....	4-5
---------------------------	-----

### Studi pubblicati

- Haptic Cues for Balance: Use of a Cane Provides Immediate Body Stabilization.....7-15
- Postural Stabilization Strategies to Motor Contagion Induced by Action Observation Are Impaired in Parkinson's Disease.....16-22
- Balance in Blind Subjects: Cane and Fingertip Touch Induce Similar Extent and Promptness of Stance Stabilization.....23-32
- Podokinetic After-Rotation Is Transiently Enhanced or Reversed by Unilateral Axial Muscle Proprioceptive Stimulation.....33-40
- Tactile and proprioceptive dysfunction differentiates cervical dystonia with and without tremor.....41-50

### Studio in fase di revisione

- Dual task gait as an hallmark of subtle gait disturbances in Cervical Dystonia patients..52-66

## Bibliografia

### Studi pubblicati

- Haptic Cues for Balance: Use of a Cane Provides Immediate Body Stabilization.....68-72
- Postural Stabilization Strategies to Motor Contagion Induced by Action Observation Are Impaired in Parkinson's Disease.....73-75
- Balance in Blind Subjects: Cane and Fingertip Touch Induce Similar Extent and Promptness of Stance Stabilization.....76-79
- Podokinetic After-Rotation Is Transiently Enhanced or Reversed by Unilateral Axial Muscle Proprioceptive Stimulation.....80-83
- Tactile and proprioceptive dysfunction differentiates cervical dystonia with and without tremor.....84-86

### Studio in fase di revisione

- Dual task gait as an hallmark of subtle gait disturbances in Cervical Dystonia patients..87-90



## **Introduzione**

Il mio percorso di dottorato è stato incentrato principalmente sulle caratteristiche fisiologiche e fisiopatologiche dell'integrazione sensorimotoria. Nell'ambito di tale attività, ho approfondito particolari aspetti di questo argomento in diverse popolazioni di soggetti: soggetti giovani adulti sani, soggetti ipovedenti, soggetti affetti dalla malattia di Parkinson e soggetti affetti da distonia cervicale. Per l'acquisizione dei dati relativi ai vari studi sono state utilizzate diverse apparecchiature, la varietà della tecnologia a mia disposizione mi ha dato modo di studiare l'argomento sotto molteplici punti di vista. L'integrazione sensorimotoria è un processo complesso che coinvolge numerose strutture nervose sia centrali che periferiche ed è alla base di funzioni fondamentali tra cui la percezione del corpo nello spazio ed il mantenimento dell'equilibrio sia in condizioni statiche che dinamiche. Nei vari studi pubblicati durante il percorso di dottorato, ho avuto modo di investigare gli effetti stabilizzanti l'equilibrio dell'afferenza aptica fornita indirettamente nel soggetto giovane adulto sano. Successivamente, abbiamo studiato l'effetto della stabilizzazione data dall'afferenza aptica indiretta nei soggetti ciechi e ipovedenti, comparando poi i risultati con quelli ottenuti fornendo ai soggetti un'afferenza aptica diretta. Sempre su soggetti giovani adulti sani, abbiamo investigato gli effetti della stimolazione propriocettiva unilaterale dei muscoli assiali sul riflesso podocinetico, elicitato mediante la marcia sul posto su di una piattaforma rotante. Nei soggetti affetti dalla malattia di Parkinson, abbiamo valutato l'efficienza dei meccanismi di stabilizzazione posturale necessari per contrastare le perturbazioni indotte dall'effetto di risonanza motoria dato dalla visione di soggetti in disequilibrio. Nei soggetti affetti da distonia cervicale, abbiamo studiato le caratteristiche dell'accuratezza propriocettiva nel segmento corporeo distonico ed in un segmento corporeo non affetto dalla patologia. Inoltre, ad oggi è in fase di revisione un ulteriore studio su una popolazione di soggetti affetti da distonia cervicale, stavolta riguardante l'equilibrio e le caratteristiche cinematiche del cammino. Questo studio mi vede coinvolto come primo autore. Lo scopo di questa tesi è quello di riassumere la mia

attività scientifica del percorso di dottorato, mettendo in luce gli aspetti più significativi degli studi pubblicati e mostrando i dati ottenuti nel corso dello studio in fase di revisione.

## *Studi pubblicati*

## **Haptic Cues for Balance: Use of a Cane Provides Immediate Body Stabilization**

Sozzi S, Crisafulli O, Schieppati M.

*Frontiers in Neuroscience*, 14 Dicembre 2017.

### **Sinossi**

L'afferenza aptica concorre al mantenimento dell'equilibrio. La conoscenza delle caratteristiche temporali dei suoi effetti può essere rilevante per l'ideazione di protesi neurali. Toccare una superficie stabile con il dito riduce l'oscillazione corporea in soggetti che mantengono la posizione eretta con gli occhi chiusi (EC), la sottrazione di tale stimolo induce ad aumentare nuovamente l'oscillazione corporea. I cambiamenti dell'oscillazione corporea avvengono in un lasso di tempo molto breve. In questo studio, descriviamo gli effetti e l'andamento temporale della stabilizzazione dovuta ad uno stimolo aptico derivante dall'utilizzo di un bastone per ciechi. In questo studio, intendiamo confermare che l'utilizzo del bastone diminuisce l'oscillazione corporea, valutare gli effetti della visione sulla stabilizzazione data dal bastone e stimare il ritardo nel cambiamento del comportamento oscillatorio a seguito dell'aggiunta o della sottrazione dell'informazione aptica. 17 giovani adulti hanno mantenuto la posizione tandem su una piattaforma di forza con gli occhi chiusi o con gli occhi aperti (EO). I soggetti hanno, delicatamente, abbassato o alzato il bastone su/da una seconda piattaforma di forza. Sono state eseguite da ogni soggetto 60 prove per direzione del cambiamento aptico (Tocco → No Tocco, T-NT; No Tocco → Tocco, NT-T) e del cambiamento visivo (EC-EO). Sono state acquisite le tracce del centro di pressione (CoP) e della forza esercitata dal bastone sulla pedana. Le tracce sono state filtrate, rettificate, è stata calcolata la media ed è stata eseguita un'analisi di cross-correlazione (CC). E' stata eseguita un'analisi statistica del cambiamento delle latenze dell'oscillazione del CoP sul piano frontale EC a seguito del passaggio T-NT e NT-T. Le oscillazioni del CoP sono risultate maggiori con EC rispetto a EO

sia nella condizione T che NT ( $p < 0,001$ ). L'effetto della stimolazione aptica durante EC (quoziente di Romberg NT/T  $\sim 1.2$ ) è risultato inferiore a quello della visione nella condizione NT (EC/EO  $\sim 1.5$ ) ( $p < 0.001$ ). Con EO l'effetto del bastone è minimo. Lo spostamento del bastone è seguito dallo spostamento del CoP sia in EO che in EC. Le latenze dell'oscillazione del CoP sono risultate più lunghe durante l'aggiunta (NT-T, circa 1.6 s) rispetto alla sottrazione (T-NT, circa 0.9 s) dello stimolo aptico. ( $p < 0.001$ ). Queste latenze sono simili a quelle ottenute, in studi precedenti, con il tocco diretto di un dito su superficie stabile. I dati sembrano evidenziare una sostanziale equivalenza dell'informazione aptica derivante da un contatto "diretto" del dito e "indiretto" mediato dal bastone. L'informazione derivante dal bastone, dal dito e dallo stimolo visivo, ai fini del controllo dell'equilibrio, sembrerebbe essere integrata negli stessi centri neurali. L'informazione aptica data da un ausilio per il cammino ed il suo tempo di elaborazione dovrebbero essere presi in considerazione nella realizzazione di protesi per la locomozione.

## **Razionale**

Numerosi dispositivi permettono ai soggetti con problemi della deambulazione di muoversi sul terreno. Alcuni di questi dispositivi prevedono l'utilizzo di stampelle per deambulare e mantenere l'equilibrio (Wang et al. 2015; Asselin et al. 2016). Al di là degli ovvi effetti meccanici (Bateni & Maki, 2005), le stampelle sono un importante fonte di afferenze somatosensoriali che forniscono informazioni riguardo l'orientamento del corpo rispetto alla superficie mediante "l'estensione della fisiologica propriocezione" (Simpson, 1974). In questo studio, ci siamo chiesti se l'effetto stabilizzante sulla postura statica dell'informazione aptica derivante da un bastone possa essere paragonabile a quello derivante da un lieve tocco diretto di un dito su una superficie stabile o a quello della visione. E' noto che l'afferenza aptica proveniente da un leggero tocco di un dito su una superficie stabile diminuisca l'oscillazione durante il mantenimento della stazione eretta.

L'afferenza aptica modifica l'eccitabilità dei riflessi spinali e l'assetto posturale anche senza fornire una stabilizzazione meccanica (Schieppati & Nardone, 1995; Jeka et al. 1996; Bove et al. 2006;

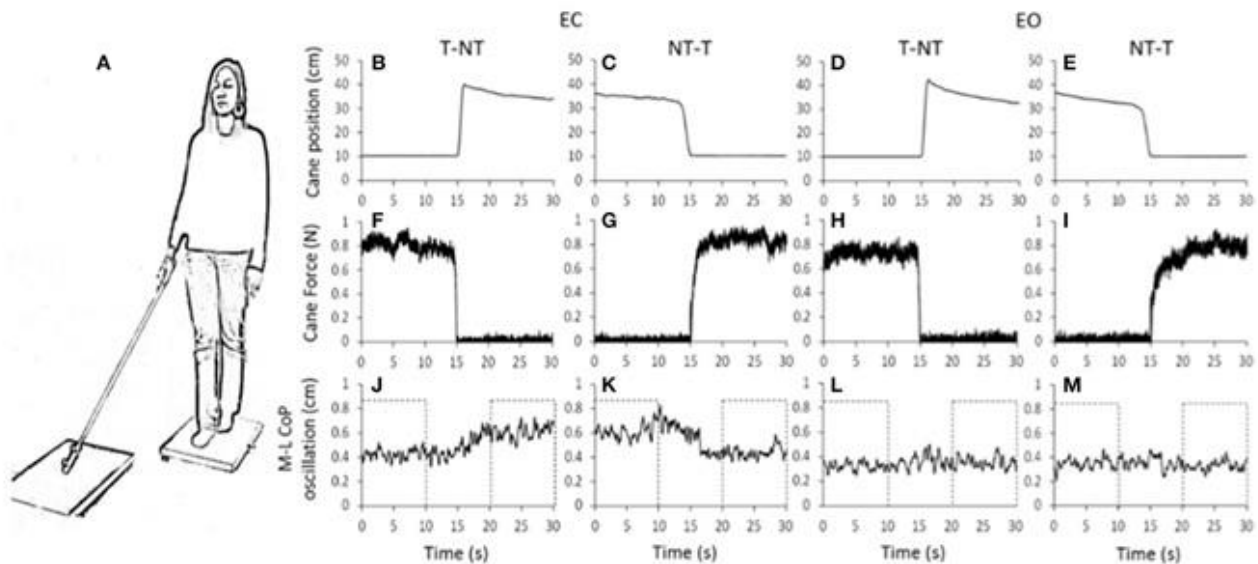


Huang et al. 2009). La forza esercitata dal soggetto sulla superficie stabile non necessita di essere superiore a 1 Newton (N) per ottenere un effetto stabilizzante (Kouzaki & Masani 2008). L'effetto risulta simile a quello ottenuto passando dalla mancanza alla presenza dell'afferenza visiva durante il mantenimento dell'equilibrio (Paulus et al. 1984; Sozzi et al. 2011; Honeine et al. 2015). Inoltre, l'aggiunta di uno stimolo visivo o aptico alla consueta afferenza propriocettiva, rende più efficiente il controllo dell'equilibrio (Jeka & Lackner 1994, 1995; Sozzi et al. 2011, 2012; Honeine et al. 2015). L'effetto del supplemento aptico nel soggetto anziano con disturbi dell'equilibrio di livello moderato o severo, così come nel soggetto non vedente, dipende dall'utilizzo che il soggetto fa del suddetto supplemento (Jeka et al. 1996; Maeda et al. 1998; Hirahara et al. 2006; Albertsen et al. 2012; Guillebaste et al. 2012; Perreira et al. 2017; si veda Berglund, 2017 per un interessante punto di vista sull'utilizzo del bastone). Il bastone potrebbe aiutare questi soggetti a sopperire alle diminuite afferenze aptiche provenienti dai piedi (Peters et al. 2016) e a muoversi autonomamente diminuendo il rischio di cadute ma viene anche utilizzato nel mantenimento della posizione eretta, soprattutto in ambienti non conosciuti o in presenza di dolore articolare. In soggetti con disturbi neurologici di varia natura, il bastone viene utilizzato per aumentare la stabilità e ridurre il carico sull'estremità inferiore portante (Laufer, 2003; vedi Hamzat & Kobiri, 2008 per un'opinione complementare). L'importanza della funzione del supplemento aptico è anche evidenziata dalla rapidità del cambiamento dell'oscillazione come conseguenza dell'aggiunta o della sottrazione dell'informazione aptica. Recentemente abbiamo stimato, in una coorte di giovani soggetti sani in posizione tandem di Romberg, il tempo necessario al sistema nervoso centrale per integrare la nuova informazione sensoriale e ricalibrare il suo impatto (o, in caso della sottrazione dello stimolo, di resistere alla sua rimozione e tornare ad un controllo guidato prevalentemente dalla propriocezione; Sozzi et al. 2012; Honeine et al. 2015; vedi Honeine & Schieppati, 2014). In questi esperimenti, l'afferenza aptica era fornita mediante un lieve tocco (attivo o passivo) su una superficie stabile del dito indice o la sua rimozione mediante l'improvvisa sottrazione della superficie. Il tempo necessario per l'integrazione dell'informazione aptica, accertato dall'inizio

della più piccola riduzione rilevabile dell'oscillazione corporea, era inferiore ad 1 secondo, mentre quello osservato nel caso della sottrazione dell'afferenza aptica era significativamente inferiore. A seguire, un processo di ricalibrazione portava ad una nuova costante di oscillazione in circa 4-5 secondi in entrambe le direzioni. Questi intervalli non sono diversi da quelli ottenuti per l'aggiunta o la sottrazione dello stimolo visivo (Sozzi et al. 2012). Con un bastone, lo stimolo aptico è fornito indirettamente a differenza del contatto del dito sulla superficie. L'informazione sensoriale sarebbe prodotta dal bastone che tocca il terreno ad una certa distanza dal corpo e dal soggetto libero di far scorrere il bastone sulla superficie. Al contrario, in studi passati sul contatto del dito indice, la superficie di contatto era molto vicina alla faccia anteriore del tronco così che la proiezione verticale a terra del punto di contatto era definita dalla base d'appoggio definita dalla posizione dei piedi e l'oscillazione del dito era molto circoscritta (Sozzi et al. 2011, 2012; Honeine et al. 2015). L'informazione sensoriale potrebbe differire da quella del dito su una superficie anche perché la percezione del contatto potrebbe basarsi su recettori differenti. Il contributo all'informazione aptica dai recettori muscolari dell'arto superiore (Rabin, 2008) potrebbe forse essere più importante nella segnalazione del contatto del bastone col terreno rispetto al segnale inviato dalla pelle del dito che entra in contatto con la superficie. Un simile effetto stabilizzante e simili latenze di stabilizzazione per informazioni aptiche provenienti dal dito e dal bastone sarebbero in linea con l'ipotesi che il processo di integrazione sia iniziato all'interfaccia mano-bastone, come se il dito toccasse una superficie stabile nel momento in cui il bastone tocca il terreno. Una maggiore oscillazione corporea ed un maggiore tempo di latenza suggerirebbe il bisogno di includere la posizione dell'avambraccio ed il punto di contatto della punta del bastone nei centri di riferimento per il controllo dell'orientamento del corpo nello spazio. Se il computo della posizione del punto di contatto è necessaria al fine di definire il rapporto corpo-bastone e calibrare la forza di contatto, la stabilizzazione potrebbe richiedere un tempo maggiore rispetto ad un tocco diretto del dito con la superficie. Pertanto, noi abbiamo valutato, in una popolazione di giovani adulti mantenenti la posizione tandem, l'effetto dell'utilizzo del bastone sull'oscillazione corporea ed il tempo di

stabilizzazione o destabilizzazione a seguito dell'aggiunta o della sottrazione dell'informazione aptica prodotta dal contatto di una bastone col terreno. Il nostro interesse era indirizzato su tre fronti: (a) verificare se l'utilizzo del bastone potesse avere effetto sul livello di oscillazione anche se il bastone non era fissato a terra e valutare la misura dell'effetto; (b) di valutare l'effetto della visione sulla stabilizzazione data dal bastone; (c) stimare la latenza con cui il SNC incorpora l'informazione aptica (o la sua sottrazione) connessa col contatto del bastone al suolo.

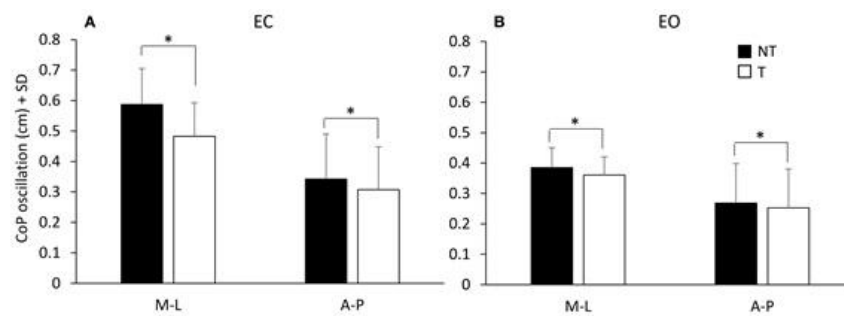
## Materiali e metodi



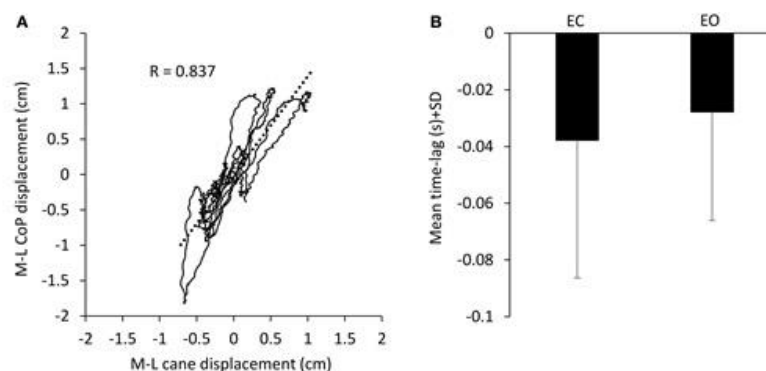
**Fig.1** (A) I soggetti hanno mantenuto i piedi in posizione tandem su una piattaforma di forza, con gli occhi aperti e con gli occhi chiusi, il bastone giace su una seconda piattaforma. (B-M) mostra il valore medio registrato in un soggetto rappresentativo. (B-E) posizione verticale del marker posto vicino alla punta del bastone. (F-I) forza applicata dal bastone sulla superficie. (J-M) oscillazioni M-L del CoP, maggiori con gli occhi chiusi che con gli occhi aperti. Con gli occhi chiusi, dopo un breve tempo rispetto al momento in cui il bastone viene alzato dalla superficie d'appoggio, l'ampiezza dell'oscillazione aumenta (J, t = 15s). Viceversa, dopo il passaggio NT-T (K) le

oscillazioni diminuiscono. Con gli occhi aperti (L, M) non ci sono evidenti differenze nell'oscillazione dopo il cambiamento nella condizione aptica. Le porzioni tratteggiate in (J-M) mostrano l'intervallo di tempo in cui l'oscillazione è stata considerata stazionaria e non influenzata dal cambiamento della condizione aptica.

## Risultati



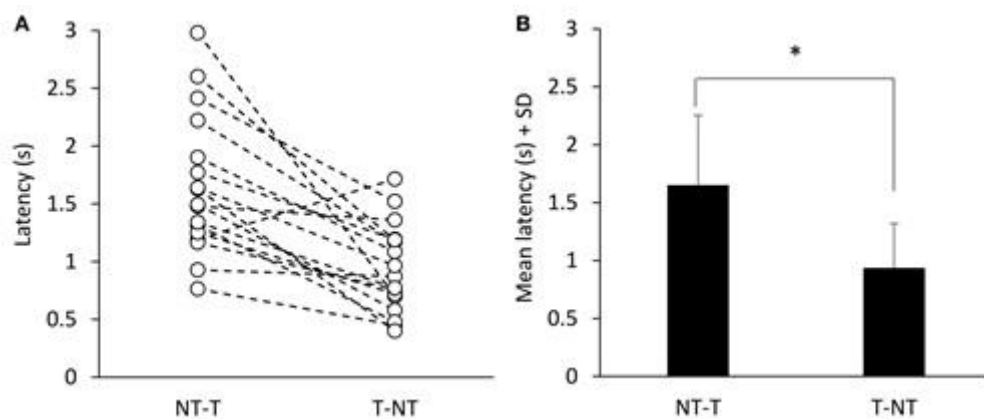
**Fig. 2** Valori medi di oscillazione del CoP in stato stazionario con gli occhi chiusi (A) e gli occhi aperti (B). Le barre nere si riferiscono alla condizione senza tocco, le barre bianche si riferiscono alla condizione con il tocco. Le oscillazioni del CoP erano maggiori sul piano frontale rispetto al piano sagittale e maggiori con gli occhi chiusi rispetto agli occhi aperti. Le oscillazioni sono risultate maggiori con gli occhi chiusi. \* indica una differenza significativa ( $p < 0.05$ ).



Nella **Fig. 3** è riportata l'associazione tra lo spostamento del CoP e lo spostamento del bastone. (A)

Lo spostamento del CoP sul piano frontale (ML) è plottato contro i movimenti del bastone sul

medesimo piano registrato in un periodo di 10 secondi in cui il bastone era a terra in un soggetto ad occhi chiusi. Quando il CoP si muoveva a destra (valore positivo dell'ordinata) anche il bastone si muoveva a destra (valore positivo in ascissa). (B) Tempo medio del ritardo tra lo spostamento del CoP e del bastone tra tutti i soggetti. Valori negativi del ritardo temporale indicano i movimenti del bastone sono succeduti a quelli del CoP.



**Fig. 4** Intervallo di tempo tra il cambiamento nella condizione aptica ed il cambiamento dell'oscillazione del CoP ad occhi chiusi. (A) Latenze dell'oscillazione sul piano frontale calcolata per ogni soggetto. (B) Media delle latenze di tutti i soggetti. Le latenze erano più lunghe nel passaggio NT-T che nel passaggio T-NT. \* indica una differenza significativa ( $p < 0.001$ ).

## Conclusioni

Abbiamo investigato i cambiamenti che avvengono nell'oscillazione corporea a seguito dell'aggiunta o della sottrazione di uno stimolo aptico fornito tramite il contatto di un bastone al suolo o il suo sollevamento. Nello specifico, eravamo interessati a misurare la latenza tra l'aggiunta o la sottrazione dello stimolo aptico e la diminuzione o l'aumento dell'oscillazione del CoP in risposta al variare della condizione aptica. In linea con risultati precedenti (Sozzi et al. 2011, 2012; Hoenine et al. 2015) le oscillazioni del CoP erano maggiori con gli occhi chiusi che con gli occhi aperti. Con gli occhi chiusi, le oscillazioni erano minori con la presenza dell'afferenza aptica

rispetto alla condizione in cui tale afferenza era assente. Con gli occhi aperti la presenza dell'afferenza aptica era molto piccolo. Tutti i soggetti si sono sentiti più stabili quando l'input aptico era disponibile e hanno riferito che mantenere la posizione tandem era più facile con la presenza dell'input aptico. Le latenze dell'iniziale cambiamento dell'oscillazione corporea in risposta al cambiamento aptico, ottenute nella condizione ad occhi chiusi, erano più lunghe durante l'aggiunta dello stimolo (NT-T circa 1,6s) rispetto alla sua sottrazione (T-NT circa 0,9s). È risaputo che nell'essere umano che mantiene la posizione eretta, il livello di oscillazione è minore quando l'afferenza visiva è disponibile (Straube et al. 1994; Sozzi et al. 2011; Sarabon et al. 2013). Anche l'informazione aptica riduce il livello di oscillazione (Jeka and Lackner, 1994; Jeka et al. 1996; Lackner et al. 1999; Bolton et al. 2011; Sozzi et al. 2012; Kanekar et al. 2013; Schieppati et al. 2014; Honeine et al. 2015). Quindi, un minore spostamento del campo visivo sulla retina, o le informazioni derivanti da un lieve tocco di un dito, non portatore di stabilizzazione meccanica, (Lackner et al. 2001; Kouzaki & Masani, 2008) sono sufficienti per ridurre l'oscillazione corporea. Questi effetti sono ben evidenti quando il controllo dell'equilibrio è critico, ad esempio nel mantenimento dei piedi nella posizione tandem. (Huang et al. 2009; Sozzi et al. 2011, 2012; Sarabon et al. 2013; Honeine et al. 2015). L'informazione visiva e quella aptica sono poco esplorate coi piedi paralleli ma diventano rilevanti durante critiche condizioni di instabilità (De nunzio & Schieppati 2007; Sozzi et al. 2011). Gli input visivi o aptici aggiunti si aggiungono all'informazione propriocettiva, agli input cutanei dai piedi e all'informazione vestibolare (Mergner et al. 2009; Billot et al. 2013; Bronstein et al. 2016). Così, nonostante pur essendo l'informazione visiva e quella aptica solo una parte dell'insieme delle informazioni sensoriali, il loro effetto stabilizzante non è negabile. I dati ottenuti nel presente studio sembrano evidenziare una sostanziale equivalenza dell'informazione aptica derivante da un contatto diretto del dito e indiretto mediato dal bastone. Le informazioni derivanti dal bastone, dal dito e dallo stimolo visivo, ai fini del controllo dell'equilibrio, sembrerebbero essere integrate negli stessi centri neurali. L'informazione aptica data

da un ausilio per il cammino ed il suo tempo di elaborazione dovrebbero essere presi in considerazione nella realizzazione di protesi per la locomozione.

## **Postural Stabilization Strategies to Motor Contagion Induced by Action Observation Are Impaired in Parkinson's Disease**

Pelosin E, Bisio A, Pozzo T, Lagravinese G, **Crisafulli O**, Marchese R, Abbruzzese G, Avanzino L.

*Frontiers in Neurology*. 1 Marzo 2018

### **Sinossi**

Le reazioni posturali possono essere influenzate da dei compiti concomitanti o dai differenti contesti e sono modulate mediante un controllo motorio di ordine superiore. Recenti studi hanno investigato le modificazioni posturali dovute alla risonanza motoria indotta dall'osservazione dell'azione (effetto camaleonte) dimostrando che l'osservazione di un modello posturale in disequilibrio induce un aumento dell'oscillazione corporea nei soggetti sani. La malattia di Parkinson (PD) si associa ad instabilità posturale e difficoltà nei compiti di equilibrio associati a compiti cognitivi. Tuttavia, nessuno studio ha mai appurato se la visione di un modello posturale in disequilibrio possa influenzare la stabilità posturale dei pazienti affetti da PD e se questi pazienti siano in grado di inibire l'effetto della perturbazione visiva. In questo studio, è stato utilizzato un paradigma di osservazione dell'azione al fine di valutare la reazione posturale alla risonanza motoria in pazienti affetti da PD e soggetti sani anziani. I cambiamenti nella stabilità posturale sono stati misurati durante l'osservazione di uno stimolo statico (condizione di controllo) e durante la rappresentazione di un ginnasta su una rupe ottenuta tramite dei punti di luce (stimolo biologico). I nostri risultati hanno dimostrato che durante l'osservazione dello stimolo biologico, l'area di oscillazione e gli spostamenti del centro di pressione (CoP) in senso medio-laterale (ML) ed antero-posteriore (AP) aumentano significativamente solo nei soggetti affetti da PD, mentre nei soggetti anziani si hanno delle correzioni posturali efficaci. I risultati dimostrano che PD porta ad un decremento della capacità di controllare l'automatica tendenza imitativa indotta dalla risonanza motoria. Questo comportamento potrebbe essere conseguenza o di un'incapacità di inibire la automatica tendenza imitativa o del carico cognitivo richiesto dal compito. In ogni caso, la



questione riguardo l'abilità di inibire l'automatica tendenza imitativa potrebbe risultare cruciale per i pazienti PD in quanto potrebbe aumentare il rischio di cadute ed infortuni.

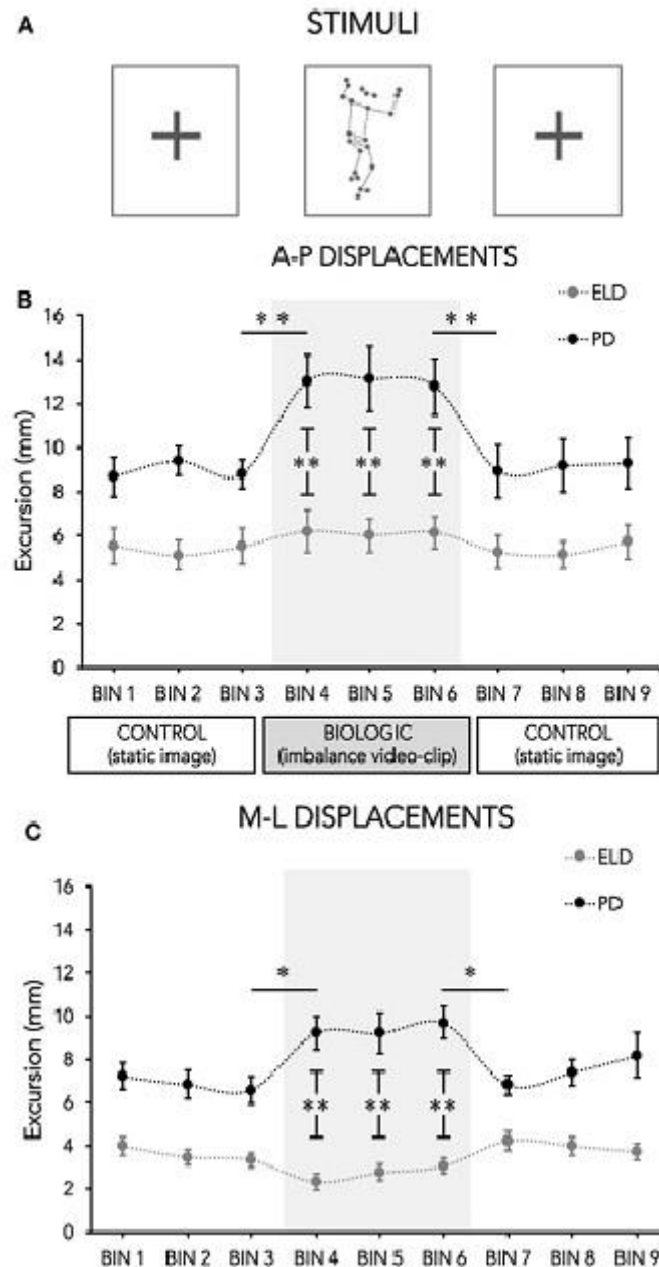
## **Razionale**

Il controllo posturale è sostanzialmente un processo di integrazione sensorimotoria in cui l'afferenza dei segnali visivi, aptici, vestibolari e propriocettivi regola lo stato d'equilibrio e la produzione di comandi motori appropriati allo stato sensoriale (Honeine et al. 2015). Quando avviene un evento destabilizzante, il sistema di controllo posturale agisce al fine di prevenire una significativa perdita dell'equilibrio con dei meccanismi stabilizzatori controllati prevalentemente a livello sottocorticale (Horak & Nashner 1986; Massion, 1992). Per molto tempo, queste reazioni posturali sono state considerate come controllate automaticamente; tuttavia, numerosi studi hanno dimostrato come queste risposte possano essere influenzate da dei compiti concomitanti o differenti contesti e come necessitino di controlli motori di ordine superiore (Jacobs & Horak 2007; Trivedi et al. 2010). Un'ampia letteratura ha analizzato la modulazione delle risposte posturali dipendente da movimenti volontari (es. movimenti di prensione), perturbazioni esterne (traslazione della superficie, o perturbazioni inaspettate) e cambiamenti dell'ambiente circostante (es. illusione sensoriale), ma solo pochi studi hanno investigato i cambiamenti posturali determinati dalla risonanza motoria indotta dall'osservazione dell'azione (Thirioux et al. 2009; Tia et al. 2011; Tia et al. 2012; Martins et al. 2017). Le teorie di risonanza motoria derivano dal principio ideomotorio (James, 1890) il quale sosteneva che la sola ideazione dell'azione o l'osservazione di altri che compiono un'azione si può trasformare nell'esecuzione dell'azione. Successivamente, questa teoria è stata confermata da numerose evidenze che hanno dimostrato l'influenzabilità delle reazioni motorie da parte di un'azione osservata (Chartrand & Bargh, 1999; Brass et al. 2001; Brass et al. 2001; Brass et al. 2005; Bisio et al. 2010) e che le regioni cerebrali responsabili della rappresentazione motoria di quelle azioni si attivano spontaneamente nel cervello dell'osservatore (effetto di risonanza motoria) (16). L'effetto di risonanza motoria è stato osservato anche durante

l'osservazione di azioni non compiute da umani (Rizzolatti et al. 1999; Bisio et al. 2014). Per quanto riguarda le risposte indotte dall'osservazione dell'azione Tia et al. (2011) hanno registrato i cambiamenti posturali durante l'osservazione di un modello animato in una situazione di disequilibrio in soggetti sani scalzi che hanno mantenuto la posizione eretta su una pedana di forza. Più precisamente, al fine di studiare il fenomeno di contagio posturale con l'osservazione dell'azione, hanno richiesto ai soggetti di stare il più rilassati possibile e di concentrarsi sullo schermo piuttosto che sul loro corpo. La mera osservazione di un modello di punti di luce rappresentante un essere umano in situazione di disequilibrio era in grado di aumentare l'oscillazione corporea dell'osservatore, indicando che l'osservazione ha attivato il contagio posturale. Gli autori hanno suggerito che l'oscillazione corporea generata dalla perturbazione visiva potrebbe produrre una predizione dell'errore tramite connessioni anticipatorie che renderebbero il feedback sensoriale inefficiente al fine della stabilizzazione posturale, mostrando il cosiddetto "effetto camaleonte" (spontanea tendenza imitatoria). Le malattie che colpiscono i circuiti cortico-basali, come la malattia di Parkinson (PD), sono associate a instabilità e difficoltà a mantenere l'equilibrio durante compiti posturali controllati cognitivamente (Marchese et al. 2003; Pellecchia, 2003). Tuttavia, non ci sono dati disponibili riguardo l'efficienza dei meccanismi di stabilizzazione necessari per contrastare perturbazioni indotte dalla visione di soggetti in disequilibrio in questa popolazione di soggetti. Ciò è rilevante dal momento che l'allenamento mediante osservazione dell'azione sta diventando di utilizzo comune nella riabilitazione del PD anche per disturbi posturali e dell'equilibrio (per una review, vedi Abbruzzese et al. 2015; Caligiore et al. 2017). In questo studio abbiamo se e come i soggetti con PD reagiscono durante l'osservazione di un modello visivo rappresentante un essere umano in situazione di disequilibrio. Nello specifico, abbiamo studiato se le reazioni posturali a questo stimolo visivo sono conservate in questa popolazione di pazienti. A questo fine, abbiamo registrato l'oscillazione corporea dei soggetti durante l'osservazione di un modello di punti luminosi rappresentante un ginnasta che esegue un compito posturale in condizioni di estrema instabilità (condizione biologica) e durante l'osservazione di una scena statica

(condizione di controllo). Questa procedura, usata in passato da Tia et al (2011), ci ha permesso di investigare i processi di inibizione posturale necessari per contrastare il contagio motorio indotto dalla spontanea tendenza imitatoria.

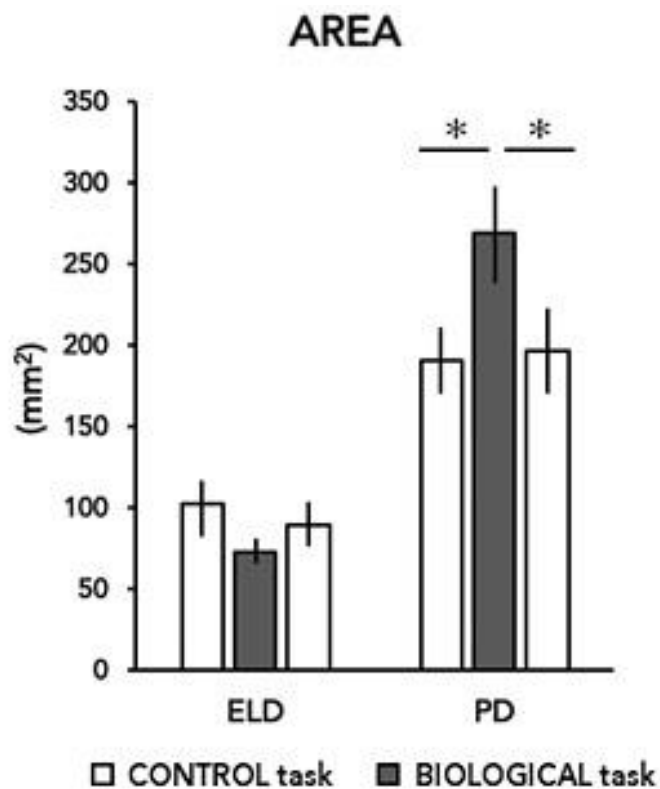
## Materiali e metodi



Nella **Fig. 1** è riportata la media dello spostamento del centro di pressione (CoP) sui due assi nel tempo (Bin, ognuno da 4 secondi). (A) Riporta i diversi video mostrati ai soggetti: croce (stimolo di

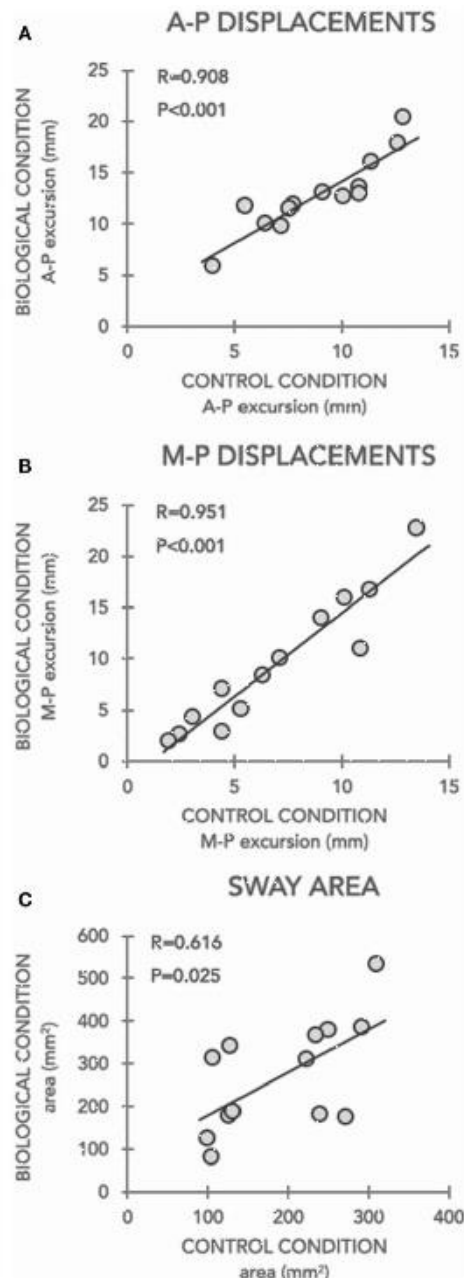
controllo) e un video di punti luminosi che rappresenta un modello in disequilibrio posturale (stimolo biologico). (B) Media dello spostamento del CoP sul piano antero-posteriore (A-P) dei soggetti PD (cerchi neri) e dei soggetti anziani (ELD, cerchi grigi) durante la condizione sperimentale. (C) Medio dello spostamento del CoP su piano medio-laterale (M-L) dei soggetti PD (cerchi neri) e dei soggetti anziani (cerchi grigi) durante la condizione sperimentale. Le fasi di stimolo biologico sono evidenziate dalla porzione grigia e gli asterischi si riferiscono alle differenze tra i gruppi. Le barre indicano le deviazioni standard (DS); gli asterischi indicano una differenza statisticamente significativa (\*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.001$ ).

## Risultati



Nella **Fig. 2** sono riportati i valori dell'area di escursione del CoP in tre condizioni di stimolo. E' rappresentata l'area media dello spostamento del CoP (calcolata come la superficie dell'ellisse di confidenza contenente il 95% delle posizioni del CoP campionate) per ogni gruppo (ELD, anziani e

PD, soggetti parkinsoniani) durante le condizioni sperimentali (stimolo di controllo e stimolo biologico). Lo stimolo biologico è rappresentato dal colore grigio e gli asterischi si riferiscono alle differenze tra i gruppi. Le barre rappresentano le DS. Gli asterischi indicano una differenza statisticamente significativa (\*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.001$ ).



Nella **Fig. 3** sono riportate le correlazioni tra i parametri posturali registrati prima dello stimolo biologico (asse x) e durante lo stimolo biologico (asse y). Le correlazioni dei dati degli spostamenti

registrati nei soggetti PD sul piano A-P e M-L e dell'area di oscillazione sono riportati rispettivamente nei pannelli (A-C). Per le escursioni A-P e M-L i dati sono espressi in millimetri (mm), per l'area di oscillazione i dati sono espressi in millimetri quadrati (mm<sup>2</sup>).

## **Conclusioni**

I nostri risultati suggeriscono che i pazienti con PD hanno difficoltà a mantenere un controllo posturale stabile durante l'osservazione di una persona in condizione di instabilità. Questo comportamento potrebbe essere conseguenza sia di una sostanziale inabilità di inibizione dell'automatica tendenza imitativa o del carico cognitivo richiesto dal particolare compito. Noi propendiamo per la prima ipotesi dal momento che il carico cognitivo richiesto dal compito era limitato, come indicato dalla preservata abilità di svolgere compiti simili in pazienti con deficit cognitivi dovuti alla malattia di Alzheimer (Bisio et al. 2016). Tuttavia, dal momento che non abbiamo inserito nel nostro disegno sperimentale una condizione di controllo con un'immagine "confusa", non rappresentante uno stimolo biologico, ma necessitante di un certo carico cognitivo (Martins et al. 2017), ulteriori studi saranno necessari al fine di discernere con maggior chiarezza tra queste due ipotesi. Inoltre, non abbiamo svolto dei test neuropsicologici che avrebbero potenzialmente potuto aiutare a rivelare il ruolo della cognizione nella capacità di inibire la tendenza imitativa nella PD (Heyes, 2011). Un'ultima limitazione è legata al piccolo campione studiato; analizzare questa funzione in un campione più ampio in studi futuri sarà molto importante. In ogni caso, noi riteniamo che partendo dal comune utilizzo dell'allenamento basato sull'osservazione dell'azione come strategia riabilitativa, questo tipo di deficit deve essere preso in considerazione nella programmazione di programmi riabilitativi dell'equilibrio dei pazienti PD. Una ripetuta osservazione di disequilibrio posturale potrebbe essere inserita come protocollo di allenamento osservazionale per migliorare le strategie di controllo dell'equilibrio e la prevenzione della cadute in questa popolazione di soggetti.

## **Balance in Blind Subjects: Cane and Fingertip Touch Induce Similar Extent and Promptness of Stance Stabilization.**

Sozzi S, Decortes F, Schmid M, **Crisafulli O**, Schieppati M.

*Frontiers in Neuroscience*, 11 Settembre 2018.

### **Sinossi**

I soggetti ipovedenti spesso utilizzano il bastone durante il mantenimento della stazione eretta quieta ed il cammino nella vita di tutti i giorni. Un obiettivo di questo studio è quello di valutare le differenze dell'effetto stabilizzante ottenuto tramite il contatto del bastone con il terreno o tramite il contatto diretto del dito su una superficie stabile. Un altro obiettivo di questo studio è quello di valutare i tempi di latenza nella stabilizzazione (o destabilizzazione) a seguito dell'aggiunta (o sottrazione) dell'informazione aptica derivante dal bastone o dal contatto diretto del dito. Dodici soggetti ciechi e due soggetti con compromissione visiva severa hanno partecipato a due sessioni sperimentali nelle quali hanno mantenuto la posizione tandem su una piattaforma di forza. In una sessione i soggetti hanno, delicatamente, alzato e abbassato il bastone da/su una seconda piattaforma posta a terra. Nell'altra sessione, hanno appoggiato e tolto il dito indice su/da una superficie di compensato. In entrambe le sessioni ai soggetti è stato chiesto di esercitare una forza tale da non generare una stabilizzazione meccanica. Durante le fasi stazionarie, il tocco del dito ed il contatto del bastone hanno significativamente ridotto il livello di oscillazione del centro di pressione (CoP) in senso medio-laterale (~78% e ~86%, rispettivamente). Il livello di oscillazione è aumentato a seguito della rimozione delle informazioni aptiche. Il ritardo del cambiamento nel livello di oscillazione corporea è risultato più lungo nell'aggiunta dell'informazione rispetto alla sottrazione (~1.4 s e ~0.7 s, rispettivamente;  $p < 0.001$ ), ma non sono risultate differenze tra le due stimolazioni aptiche (dito e bastone). Gli effetti stabilizzanti simili dell'informazione proveniente dal bastone e dal dito, e le simili latenze nell'integrazione dell'informazione proveniente da

entrambe le fonti, suggeriscono che il processo di integrazione dell'informazione, ai fini del controllo dell'equilibrio, ha inizio a livello dell'interfaccia bastone-mano. L'utilizzo di un ausilio risulta utile tanto quanto il contatto del dito e non produce diversi livelli di stabilizzazione. Inoltre, le latenze d'integrazione dello stimolo aptico (dal dito o dal bastone) sono simili a quelle precedentemente trovate nei soggetti sani, il che suggerisce che i tempi di integrazione delle informazioni utili all'automatico controllo dell'equilibrio, non sono modificati dal danneggiamento delle strutture visive. L'informazione aptica proveniente da un ausilio viene facilmente sfruttata dai circuiti neurali asserventi l'automatica stabilizzazione dell'equilibrio nei soggetti ciechi, tale utilizzo dovrebbe essere potenziato mediante dispositivi sensoriali appositi e da un appropriato allenamento.

## **Razionale**

I soggetti con difetti della capacità visiva utilizzano spesso un bastone per muoversi autonomamente nella vita di tutti i giorni (Jeka, 1997). Il bastone aiuta a superare parzialmente le restrizioni motorie dettate dalla scarsa capacità visiva aiutando questi soggetti nell'identificazione degli ostacoli posti sul loro percorso e diminuendo così il rischio di caduta (White et al. 2015), dando loro un senso di stabilità (Bateni & Maki, 2005; Virgili & Rubin, 2010) e fornendo un supporto aptico per stimare l'orientamento e la posizione corporea nel campo gravitazionale (Lederman & Klatzky, 2009; Lacquaniti et al. 2015). Studi pionieristici di Holden et al. (1994), e Jeka et al. (1996) eseguiti su soggetti bendati hanno mostrato come il semplice contatto di un dito con una superficie stabile ha un'efficacia paragonabile a quella della vista dell'ambiente circostante nel ridurre l'oscillazione corporea quando paragonata ad una condizione senza vista e senza tocco. I livelli di forza esercitati dal dito o dal bastone erano inferiori a quelli necessari a fornire una significativa stabilizzazione meccanica. Numerosi studi successivi sono tutti giunti alla conclusione che un lieve tocco del dito migliora il controllo della postura eretta fornendo informazioni somatosensoriali (Clapp & Wing, 1999; Baldan et al. 2014; Honeine & Schieppati, 2014;

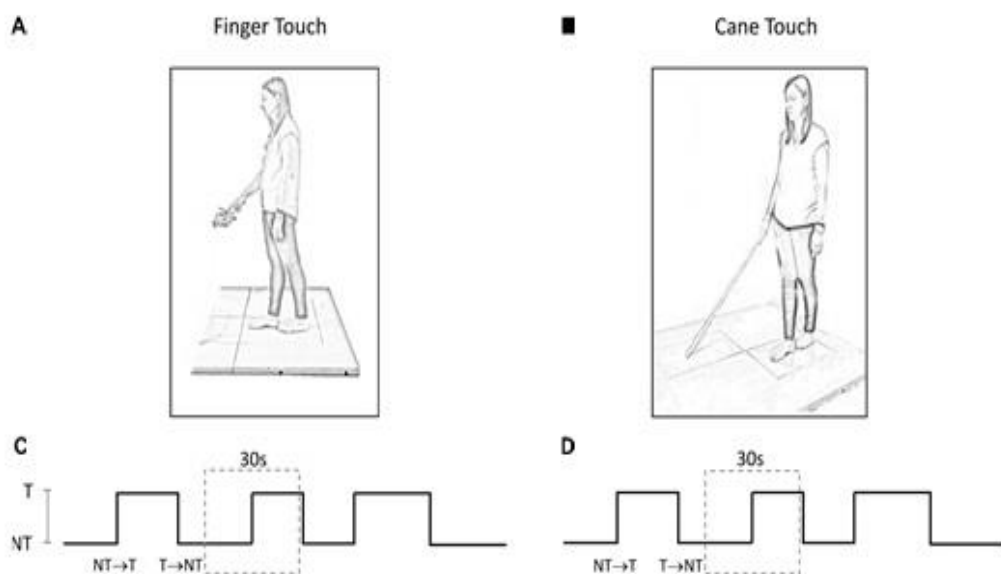


Schieppati et al. 2014; Bernard-Demanze et al. 2015; Honeine et al. 2015). Il contatto di un bastone col terreno sembra avere effetti simili nella riduzione dell'oscillazione corporea sia nei soggetti sani bendati sia nei soggetti ipovedenti (Jeka et al. 1996, Albertsen et al. 2010). La stabilizzazione dell'oscillazione corporea deve essere rapida al fine di poter prontamente adattare il controllo dell'equilibrio alla aggiunta aptica. Il tempo che intercorre tra l'istante in cui viene fornita l'informazione aptica e l'adattamento posturale è un periodo critico, durante il quale il sistema nervoso centrale integra l'informazione sensoriale in aggiunta e si prepara a virare verso il nuovo schema posturale. Questo periodo di tempo potrebbe risultare particolarmente importante per i soggetti non vedenti durante le attività della vita quotidiana. La latenza della riorganizzazione posturale a seguito del tocco di un dito è stata studiata in soggetti vedenti con gli occhi chiusi durante il mantenimento della postura eretta (Rabin et al. 2006; Sozzi et al. 2011, 2012) e i risultati hanno mostrato che si aggira attorno ad un secondo. Questo è stato considerato come il tempo necessario all'integrazione ed alla elaborazione della nuova informazione da parte dei circuiti responsabili del controllo dell'equilibrio (Honeine et al. 2015). Invece il tempo che intercorre tra la sottrazione dello stimolo aptico e l'aumento dell'oscillazione corporea è risultato significativamente più corto rispetto a quello dell'aggiunta dell'informazione. Le latenze del cambio di oscillazione del CoP dopo il contatto di un bastone col terreno (e la sua rimozione) sono state stimate in un gruppo di soggetti vedenti (Sozzi et al. 2017). Queste latenze sono risultate simili a quelle ottenute dal contatto diretto del dito su una superficie stabile. Le latenze a seguito del contatto diretto del dito sono state misurate anche in un gruppo di soggetti ipovedenti (Schieppati et al. 2014). Queste latenze sono risultate sostanzialmente simili a quelle dei soggetti vedenti, ad eccezione di soggetti con cecità congenita che sembravano reagire precocemente allo stimolo aptico diretto. Scopo del presente studio era; (a) investigare in una nuova popolazione di soggetti ipovedenti l'effetto dell'informazione aptica prodotta dal contatto di un bastone con il terreno sull'oscillazione corporea nel controllo dell'equilibrio durante la posizione eretta; (b) paragonare questi effetti a quelli ottenuti con il contatto diretto del dito su una superficie stabile nella medesima coorte. Inoltre, partendo dal

presupposto che è prioritaria una rapida reazione all'aggiunta dello stimolo aptico, abbiamo (c) stimato e comparato nella medesima coorte il tempo necessario per raggiungere la stabilizzazione o la destabilizzazione a seguito rispettivamente dell'aggiunta o della sottrazione dell'informazione aptica derivante dal contatto del bastone col terreno e dal contatto diretto del tipo con una superficie stabile. Sullo sfondo di questo studio giace la questione riguardo la capacità dei soggetti ipovedenti di sfruttare l'afferenza aptica dal bastone per poter raggiungere e mantenere l'equilibrio. Esistono dei limiti per i soggetti ipovedenti nell'utilizzo del bastone per raggiungere l'equilibrio rispetto al contatto diretto del dito? L'utilizzo del bastone comporta la necessità di un controllo conscio maggiore rispetto al semplice contatto del dito con la superficie? (Honeine et al. 2017) o maggiori aggiustamenti posturali anticipatori (Chabran et al. 2001) che potrebbero attenuare l'informazione in ingresso (Starr & Cohen, 1985) ed interferire con la rapidità nel raggiungimento dell'equilibrio? I due input aptici potrebbero dipendere dall'attivazione di recettori separati ed essere veicolati mediante vie diverse; la distanza del supporto dal corpo è differente e l'input del bastone potrebbe avere un effetto differente sulla stabilità rispetto al dito, dal momento che il tocco potrebbe essere integrato come la distanza orizzontale tra il CoM e la superficie aptica (Asslander et al. 2018); la preparazione per il movimento atto a raggiungere le due superfici potrebbe richiedere degli aggiustamenti posturali anticipatori differenti (Aruin and Latash, 1996; Castellote et al. 2004; Krishnan et al., 2012) potenzialmente conducendo ad una modulazione contesto-dipendente dell'informazione aptica (Juravle et al. 2013); un diverso orientamento del braccio e le caratteristiche del compito potrebbero produrre variazioni nella propriocezione del braccio e nei feedback cutanei (Rabin et al. 1999; Chapman & Beauchamp, 2006); e le differenze negli stimoli cutanei potrebbero causare attivazioni corticali diverse (Kojima et al. 2018). Come conseguenza, l'integrazione e l'elaborazione degli input aptici diretti e indiretti potrebbero produrre differenti gradi di stabilizzazione e necessitare di intervalli diversi prima che gli effetti stabilizzanti siano pienamente espressi. Inoltre, l'informazione derivante dal bastone a contatto col terreno potrebbe essere elaborata differentemente rispetto a quella del dito dai soggetti ipovedenti in quanto il

bastone fornisce loro anche informazioni riguardo lo spazio circostante e il loro orientamento nello spazio o anche perché la plasticità cross-modale del cervello potrebbe influenzare i canali sensoriali tattili ed aptici (Kupers et al. 2006; Fiehler & Rösler, 2010; vedi review, Parreira et al. 2017).

## Materiali e metodi

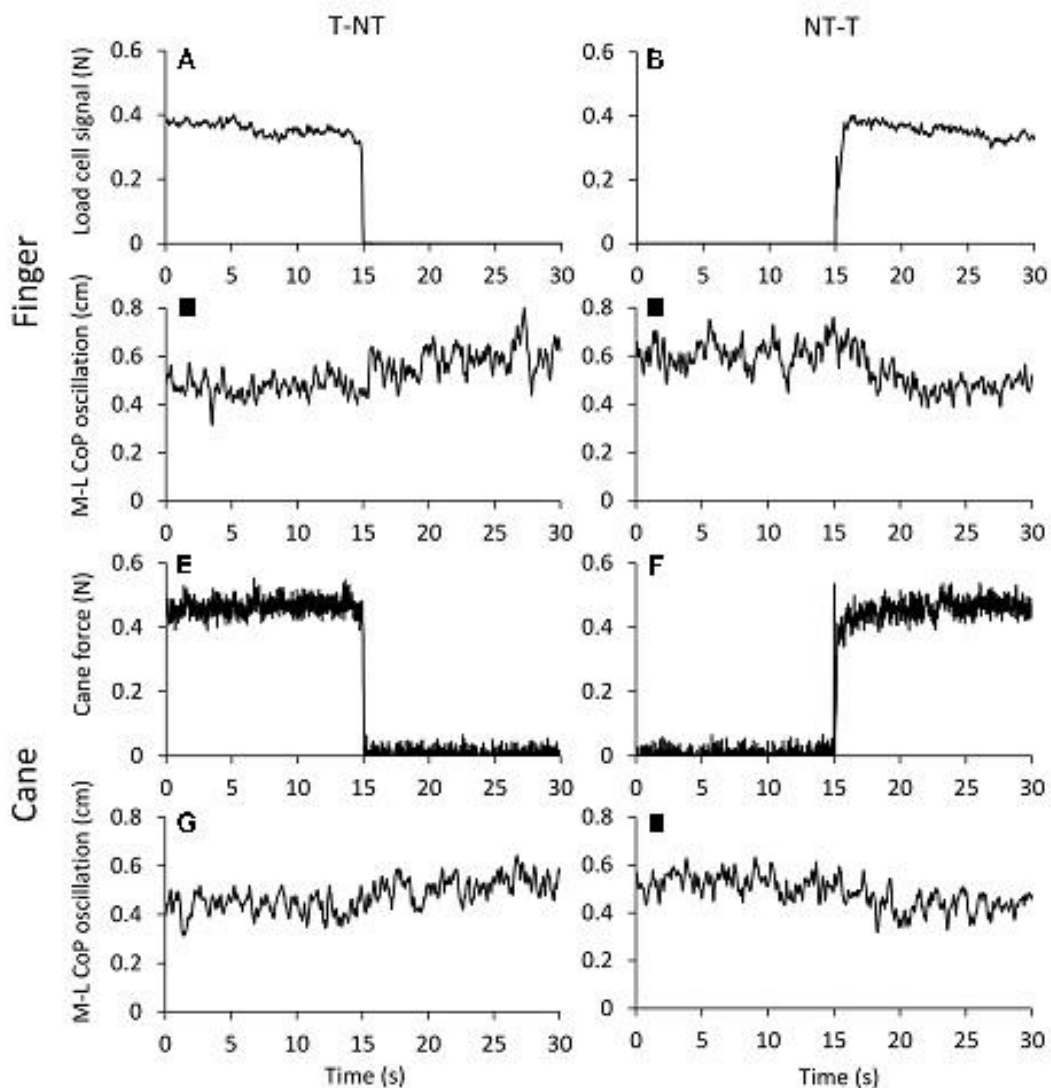


**Fig.1** Immagine rappresentativa del set up sperimentale. (A, B) I soggetti hanno mantenuto la posizione tandem ed eseguito una serie di prove con il tocco del dito (A) e del bastone (B). (C, D) La durata degli intervalli di tempo all'interno dei quali avveniva il cambio aptico variavano tra i 15 ed i 25 secondi (sono mostrati tre periodi). Per l'analisi le prove sono state divise in periodi da 30 secondi (quadrato tratteggiato) con al centro lo scambio aptico.

## Risultati

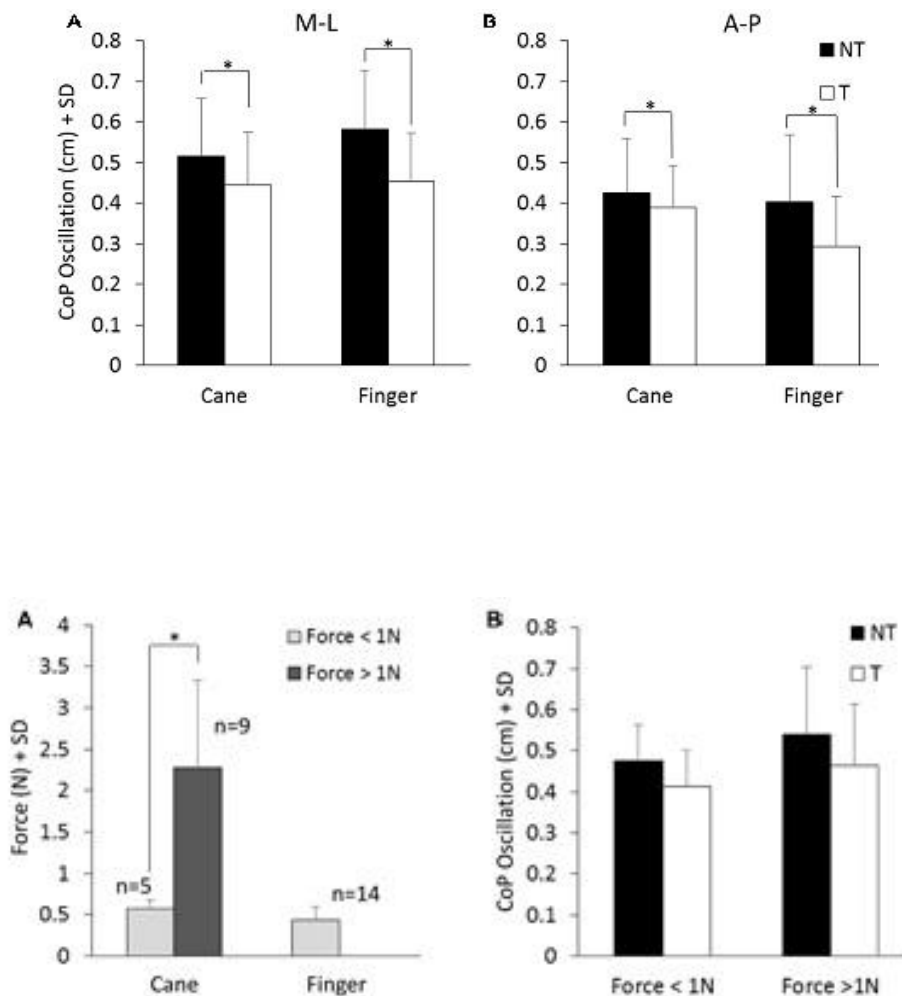
Nell'immagine a seguire (**Fig.2**) (A, D) sono riportate le tracce medie ( $n=60$ ) di un soggetto nella condizione di tocco del dito. Nei pannelli (E, H) sono riportate le tracce medie dello stesso soggetto

nella condizione di tocco del bastone. Le forze esercitate dal dito (A, B) e dal bastone (E, F) erano inferiori a 1 newton. Dopo la sottrazione dell'informazione aptica del dito (C) o del bastone (G) il valore dell'oscillazione medio-laterale del CoP aumentava con un breve ritardo dall'istante del cambiamento della condizione aptica. Quando l'informazione aptica veniva fornita sia dal dito (D) che dal bastone (H) l'ampiezza dell'oscillazione medio-laterale del CoP diminuiva in ampiezza.



Nell'immagine a seguire (**Fig. 3**) sono riportati i livelli medi dell'oscillazione medio-laterale e antero-posteriore del CoP calcolati durante lo stato di quiete nella condizione senza tocco (barre nere) e tocco (barre bianche). L'oscillazione era maggiore sul piano frontale (ML) rispetto al piano

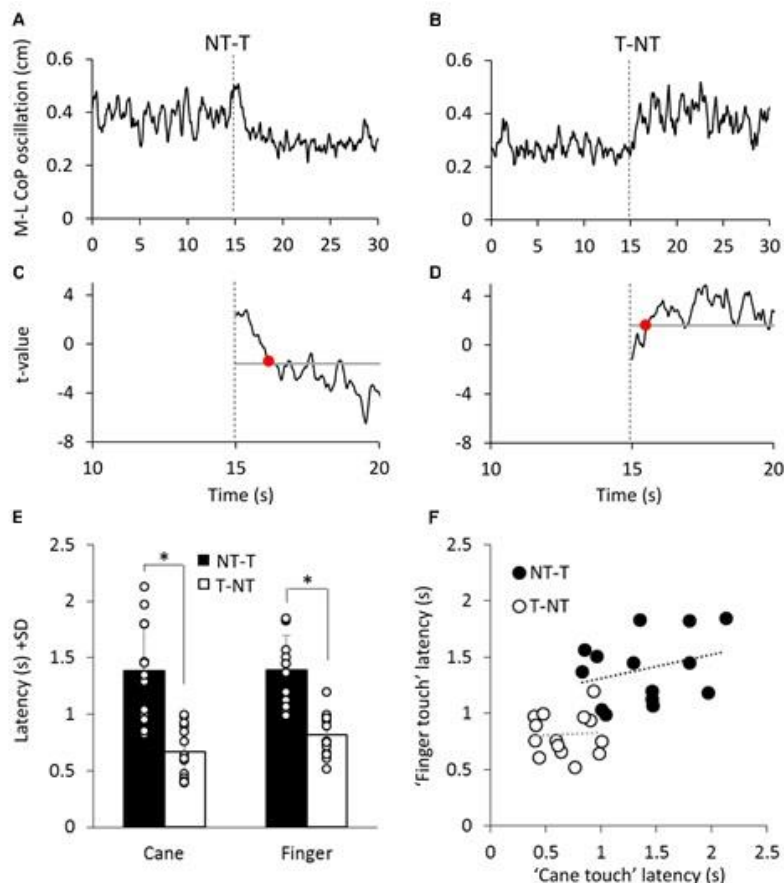
sagittale (AP) e maggiore nella condizione senza tocco (NT) rispetto a quella col tocco (T). \* indica una differenza statisticamente significativa (<0.05).

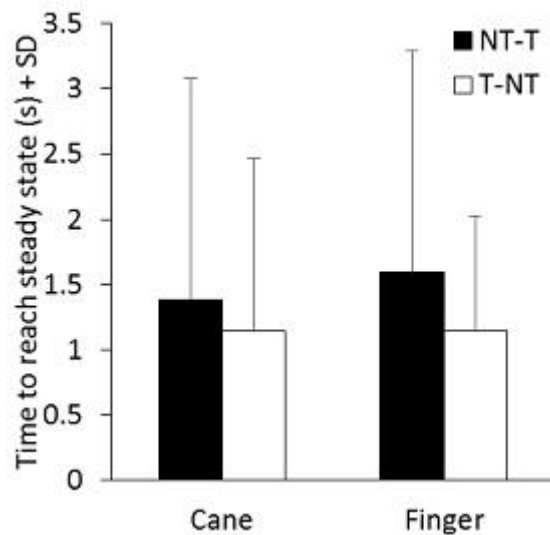


Nella **Fig. 4** è rappresentato (A) il valore medio della forza esercitata dal bastone o dal dito durante il periodo di contatto. La colonna scura si riferisce ai soggetti che hanno esercitato una forza maggiore di 1N. (B) Mostra le oscillazioni medie di M-L CoP nei due sottogruppi di soggetti (A) in piedi con la canna durante i periodi NT (barre nere) e T (barre bianche). Le oscillazioni durante T (bastone) non sono correlate al livello di forza esercitato sul terreno.

Nella figura a seguire (**Fig. 5**) sono riportati (A, B) i valori medi dell'oscillazione ML del CoP di un soggetto durante il passaggio NT-T e T-NT (linea tratteggiata a 15s) durante l'utilizzo del bastone. (C, D) Le tracce mostrano il valore-t calcolato comparando tutti i successivi valori medi di

oscillazione col valore medio di tutte le oscillazione precedenti lo scambio. La linea orizzontale indica il valore-t corrispondente ad una probabilità = 0.05. Il tempo in cui il valore-t ha superato questo valore critico rimanendo al di sopra di esso per almeno 100ms (punto rosso in C, D) è stato considerato come il tempo di latenza in cui il cambio di condizione aptica ha iniziato ad avere un effetto significativo sull'oscillazione M-L del CoP. (E) Media dell'intervallo di tempo tra il cambiamento aptico e l'oscillazione del CoP. Questi latenze erano più lunghe per l'aggiunta dello stimolo (NT-T, barre nere) che per la sottrazione (T-NT, barre bianche). Non sono state riscontrate differenze nelle latenze tra dito e bastone. (F) Per ogni soggetto, la latenza calcolata nella condizione del dito è stata plottata contro la latenza della condizione del bastone sia per NT-T (cerchietti neri) che per T-NT (cerchietti bianchi). Tra i soggetti non c'erano relazioni significative tra le latenze di bastone e dito all'interno delle condizioni. \* indica una differenza significativa ( $p < 0.05$ ).





La **Fig. 6** riporta la media della costante di tempo necessaria per il raggiungimento del nuovo livello di oscillazione del CoP spettante alla nuova modalità sensoriale. Non c'è una differenza significativa nella costante di tempo tra le condizioni (dito o bastone) e tra le direzioni del cambiamenti aptico (NT-T o T-NT).

## Conclusioni

L'informazione aptica può stabilizzare l'equilibrio durante una postura critica come la postura in tandem di Romberg. L'effetto aptico è molto simile a prescindere dalla sua origine, sia essa il dito o il bastone. Il cervello dà priorità all'informazione aptica indipendentemente dalle differenze del compito nel raggiungimento del target aptico. Attingendo dalle scoperte di Rabin e Gordon (2004, 2006), ottenute in diverse prospettive, si potrebbe pensare che il significativo apporto aptico e il feedback propriocettivo proveniente da tutto l'arto superiore siano integrati sulla base del task specifico. Qui, non appare esserci differenza tra i soggetti non vedenti ed i soggetti vedenti di un altro recente studio (Sozzi et al. 2017). Le similitudini tra le condizioni del dito e del bastone e tra i soggetti vedenti e ipovedenti sono espressione di un normale processo di elaborazione dell'informazione aptica nei soggetti ipovedenti e costituiscono un fondamento logico da tenere presente per la loro riabilitazione (Meyniel et al. 2017) all'orientamento e per corsi di allenamento

all'utilizzo del bastone (Kimura et al. 2012). Le similitudini tra dito e bastone e l'efficacia del contatto del bastone potrebbero anche permettere l'utilizzo del bastone al fine di rafforzare il feedback sensoriale quando necessario, come quando cambia l'orientamento posturale (Bisdorff et al. 1996) o quando l'invecchiamento indebolisce il senso aptico (Kalisch et al. 2008; Giudice et al. 2017).



## **Podokinetic After-Rotation Is Transiently Enhanced or Reversed by Unilateral Axial Muscle Proprioceptive Stimulation**

Sozzi S, Nardone A, Crisafulli O, Schieppati M.

*Neural Plasticity*, 11 Marzo 2019.

### **Sinossi**

La vibrazione unilaterale della muscolatura assiale, elicitando un forte segnale propriocettivo, provoca rotazione durante la marcia sul posto. La rotazione del corpo durante la marcia sul posto avviene anche come post-effetto conseguente alla marcia su un treadmill circolare (podokinetic after-rotation, PKAR). In questo studio, testiamo l'ipotesi che PKAR sia modulato dalla vibrazione muscolare assiale. Se entrambi i fenomeni operassero attraverso un percorso neurale comune, un aumento o una diminuzione della rotazione corporea dovrebbe essere osservabile a seconda del lato stimolato quando la vibrazione è somministrata durante il PKAR. Diciassette soggetti hanno partecipato allo studio. In una sessione i soggetti hanno marciato con gli occhi aperti al centro di una piattaforma che ruotava in senso anti-orario alla velocità di  $60^\circ/\text{s}$  per 10 minuti. Al termine della rotazione della piattaforma, i soggetti hanno continuato a marciare sul posto con gli occhi bendati. In un'altra sessione è stato somministrato uno stimolo vibratorio (100 Hz, 2 minuti) sui muscoli paravertebrali di destra o di sinistra, a livello lombare, a due intervalli durante il PKAR. Abbiamo stimato la velocità angolare del corpo e l'angolo dei piedi mediante dei marker riflettenti fissati sulle spalle e sui piedi. Durante il PKAR, tutti i soggetti hanno ruotato in senso orario. Una diminuzione della velocità angolare è stata osservata durante la vibrazione a destra. (100 Hz, 2 min) Viceversa, è stato osservato un aumento della velocità angolare durante la vibrazione a sinistra. L'effetto combinato sulla rotazione corporea è dipeso dal tempo in cui lo stimolo vibratorio è stato somministrato durante il PKAR. In tutte le condizioni, l'angolo dei piedi è stato coerente con la velocità angolare delle spalle. Il PKAR risulta da una continua e asimmetrica stimolazione proveniente dai muscoli che producono la rotazione dell'anca, mentre la vibrazione muscolare

assiale elicitata un input propriocettivo asimmetrico. Entrambi gli stimoli sembrano produrre i loro effetti attraverso un comune meccanismo. Sugeriamo che entrambe le stimolazioni potrebbero avere un effetto sulla percezione del dritto “davanti a sé” combinando i loro algebricamente i loro effetti.

## **Razionale**

Quando dei soggetti sani marcano sul posto con gli occhi chiusi, raramente mantengono il loro orientamento iniziale. La maggior parte di essi devia o trasla dalla posizione iniziale senza rendersene conto. La velocità di rotazione è generalmente modesta, tanto che ci aspetta uno spostamento di poco più di una dozzina di gradi al minuto (Bove et al. 2002). Numerosi ricercatori hanno provato a identificare i fattori responsabili del cambiamento di orientamento corporeo durante la marcia sul posto. Tuttavia, esistono scarse correlazioni tra la differenza di lunghezza delle gambe, manualità o preferenze di lateralità mentre la postura della testa incrementa gli errori (Mohr et al. 2004; Kallie et al. 2007; Toussaint et al. 2008). Questo suggerisce un ruolo della propriocezione del collo o delle informazioni vestibolari nella stabilizzazione dell'orientamento della marcia (Consolo et al. 2014; Karn & Cinelli 2018). La rotazione può essere definita maggiore in pazienti con lesioni vestibolari. Il compito della marcia sul posto è stato introdotto decenni fa come test clinico (Fukuda, 1959) ed è ancora utilizzato in quanto può essere, in aggiunta al quadro clinico generale, essere indicativo di lesioni labirintine. Questo test, da solo, è chiaramente insufficiente per formulare una diagnosi, a causa della sua ampia variabilità tra i soggetti e i pazienti (Zang & Wang 2011). Tuttavia, può mostrare errori di orientamento in soggetti affetti da distonia cervicale (Bove et al. 2004; Müller et al. 2005). Ciò è in linea con l'evidenza che l'attività dei muscoli del collo interferisce con l'orientamento corporeo durante la marcia sul posto (Yvanenko et al. 2000; Schmid & Schieppati 2005; Malmström et al. 2017). La rotazione corporea durante la marcia sul posto può essere elicitata sperimentalmente con, per esempio, il riposizionamento della linea dello sguardo (Reed-Jones et al. 2009). La propriocezione può stimolare marcate deviazioni durante la marcia sul posto o

durante il cammino. La vibrazione dei muscoli laterali del collo produce una rotazione verso il lato opposto (vibrazione dello sternocleidomastoideo destro induce una rotazione a sinistra) (Bove et al. 2002; Bove et al. 2004). Un effetto simile è indotto anche dalla vibrazione di altri muscoli assiali, come i muscoli paraspinali del tronco (Schmid et al. 2005), ma non i muscoli degli arti (Courtin et al. 2007). Un altro modo di elicitarne la rotazione durante la marcia sul posto ad occhi chiusi e di far prima marciare i soggetti ad occhi aperti al centro di una pedana rotante facendogli mantenere costante l'orientamento del corpo per un po' di tempo, per poi chiedergli di continuare a marciare sul posto ad occhi chiusi a pedana ferma. Il periodo di marcia sulla piattaforma è chiamato stimolazione podo-cinetica (PKS) e il seguente periodo di marcia, a loro insaputa, dei soggetti è chiamato podo-cinetica post rotazione (PKAR) (Weber et al. 1998; Earhart & Horak 2004; Earhart & Hong 2006; Sozzi & Schieppati 2016). Lo stesso risultato (marcia e rotazione) si può ottenere avendo dei soggetti che marciano sul posto e che ruotano deliberatamente: quando verrà chiesto loro di continuare a marciare sul posto ad occhi chiusi senza ruotare, il post effetto podo-cinetico si mostrerà ancora (Sozzi & Schieppati 2016). Tutte queste procedure condizionanti, producono il loro effetto attraverso un meccanismo comune? C'è qualche centro neurale responsabile dell'orientamento nello spazio, normalmente ricevente informazioni vestibolari, propriocettive o ottico-cinetiche (Becker et al. 2016) elicitato da malattia, stimolazione o rotazione volontaria? (Haggerty et al. 2017). In questo studio noi testiamo l'ipotesi per la quale il post effetto podo-cinetico può essere aumentato o diminuito dalla stimolazione assiale unilaterale esercitata mediante vibrazione muscolare.

## Materiali e metodi

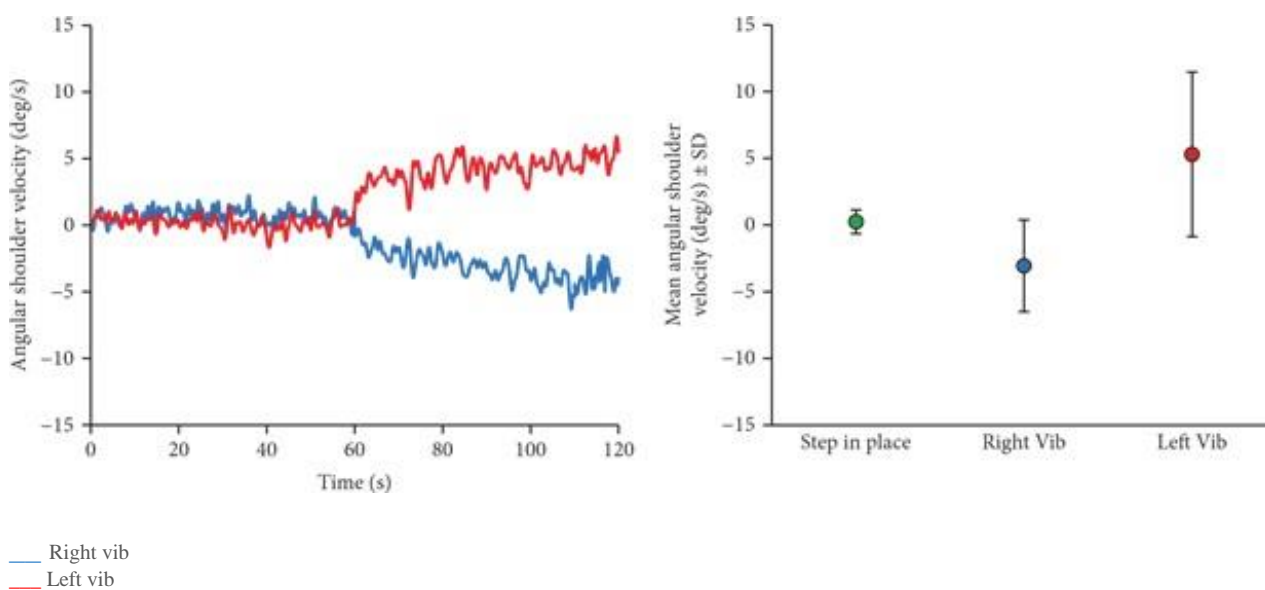


Nella **Fig. 1** è riportata un'immagine della pedana rotante. I soggetti hanno marciato sul posto al centro della piattaforma mentre questa ruotava alla velocità di 60 gradi al secondo (grad/s). Allo

stop della piattaforma, i soggetti hanno continuato a marciare sul posto con una benda sugli occhi.

Al fine di prevenire la traslazione rispetto al centro della pedana, un leggero hula hoop è stato fissato alla ringhiera esterna della piattaforma ad altezza pelvica mediante degli elastici.

## Risultati

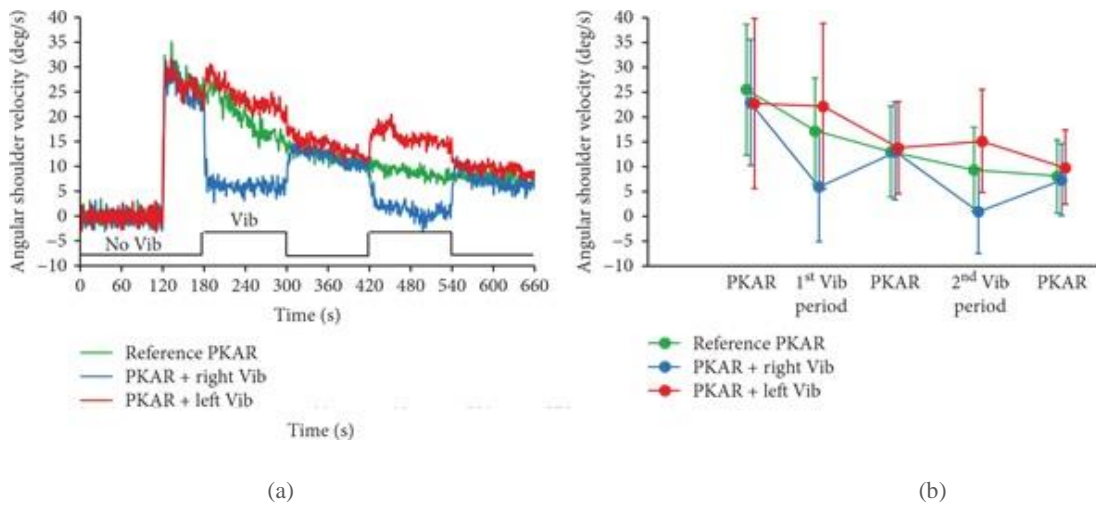


(a)

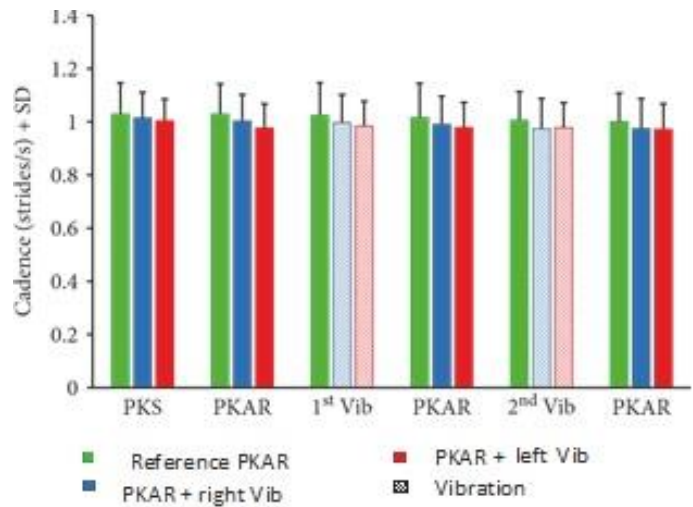
(b)

Nella **Fig. 2** sono riportati: (A) media della velocità angolare corporea. Dopo l'inizio della stimolazione vibratoria (a 60 s) dei muscoli lombari di destra (traccia blu) i soggetti iniziavano a ruotare in senso antiorario (valore negativo in ordinata). Quando la vibrazione era applicata al lato sinistro (traccia rossa) i soggetti ruotavano in senso orario (valore positivo). (B) Velocità angolare media durante la marcia sul posto senza vibrazione e con la vibrazione a destra e a sinistra. Non c'è differenza nel valore assoluto della velocità di rotazione con la vibrazione sul lato destro o sul lato sinistro.

Nella figura successiva (**Fig. 3**) sono riportati gli effetti della vibrazione durante il PKAR. (A) media della velocità di rotazione angolare durante il PKAR senza la vibrazione (traccia verde),

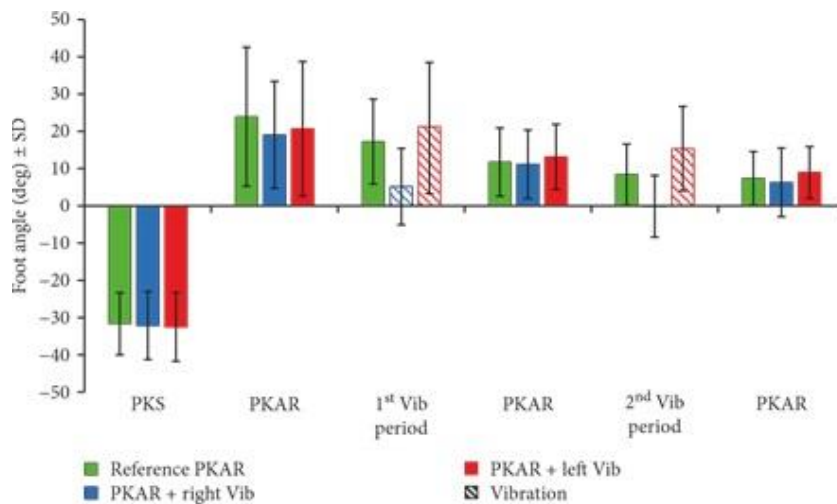


PKAR con la vibrazione dei muscoli lombari del lato destro (traccia blu) e PKAR con la vibrazione dei muscoli lombari del lato sinistro (traccia rossa). Tutte le tracce mostrano gli ultimi due minuti di PKS (0-120 s). Durante le fasi con la vibrazione, quest'ultima è stata somministrata a 180 s e a 420 s ed è durata 2 minuti. (B) velocità di rotazione media delle spalle durante i diversi intervalli di tempo: da 150 s a 180 s (PKAR, no vibrazione), da 220 s a 280 s (primo periodo di vibrazione), da 300 s a 360 s (PKAR, no vibrazione), da 440 s a 500 s (secondo periodo di vibrazione) e da 540 s a 600 s (no vibrazione). Durante le fasi di vibrazione (vibrazione destra (punti blu) o vibrazione sinistra (punti rossi)), i valori medi di velocità angolare sono diversi da quelli dei corrispondenti intervalli di PKAR (senza vibrazione, punti verdi).

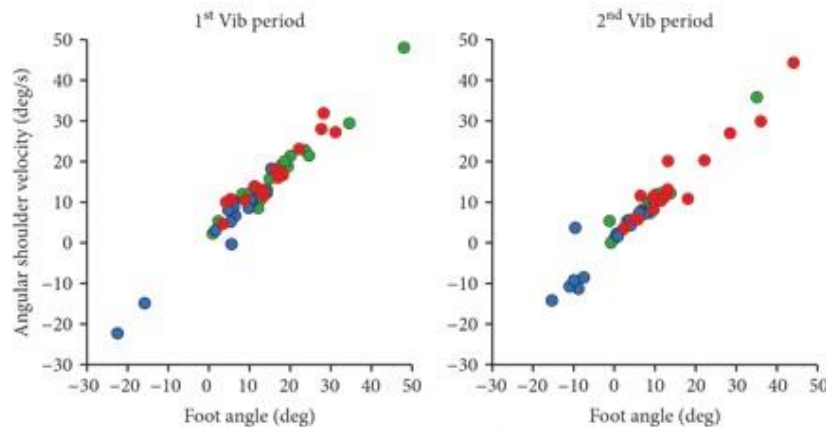


Nella Fig. 4 è riportata la cadenza media per l'ultimo minuto del periodo di PKS e per i differenti

periodi di PKAR che sono stati considerati per la velocità di rotazione, con e senza la vibrazione. Le barre verdi rappresentano il PKAR di riferimento, le barre blu fanno riferimento al PKAR con la vibrazione applicata ai muscoli lombari del lato destro, le barre rosse fanno riferimento al PKAR con la vibrazione applicata ai muscoli lombari del lato sinistro. Le barre striate fanno riferimento ai periodi in cui la vibrazione era presente. Non si evidenzia alcuna differenza nella cadenza nelle tre condizioni.



(a)



(b)

(c)

Nella **Fig. 5** sono riportati: (A) media dell'angolo dei passi calcolata per il piede destro durante l'ultimo minuto della PKS e durante il PKAR (con e senza vibrazione a diversi intervalli di tempo;

i medesimi intervalli considerati per il calcolo della velocità angolare). Le barre verdi rappresentano il PKAR di riferimento, le barre blu rappresentano il PKAR con la vibrazione sui muscoli lombari del lato destro e le barre rosse rappresentano il PKAR con la vibrazione sui muscoli lombari del lato sinistro. Le barre rigate fanno rappresentare i periodi di vibrazione. C'è una differenza significativa nell'angolo del piede di rotazione tra il PKAR di riferimento ed il PKAR con la vibrazione in entrambi i periodi in cui la vibrazione era presente. (B, C) Relazione tra media dell'angolo dei piedi e velocità di rotazione corporea durante il primo (B) ed il secondo (C) periodo di vibrazione. Ogni punto corrisponde ad un soggetto. I punti verdi rappresentano il PKAR di riferimento, i punti blu rappresentano il PKAR con la vibrazione sui muscoli lombari del lato destro e i punti rossi rappresentano il PKAR con la vibrazione sui muscoli lombari del lato sinistro. C'è una buona relazione tra l'angolo di rotazione dei piedi e la velocità di rotazione corporea ( $p < 0.001$  per tutte le linee di regressione tra i soggetti ed i periodi di vibrazione).

## **Conclusioni**

I dati riportati sono in linea con numerosi studi della letteratura che hanno investigato il nostro orientamento nello spazio, sia nel soggetto sano che nel soggetto patologico (Karnath et al. 1993; Honorè et al. 2009; Saj et al. 2013). Essi aggiungono nuove informazioni riguardo la forte interazione tra informazioni propriocettive asimmetriche originanti dall'asse corporeo con il riflesso podocinetico. Tuttavia, risulta ancora problematico definire con certezza le aree cerebrali responsabili per questa importante funzione. Una questione aperta è la seguente: se la sommazione algebrica delle informazioni che producono il PKAR e di quelle che sono indotte dalla vibrazione, si verifichi esclusivamente al un livello sopra-spinale, possibilmente corticale (Bottini et al. 2001; Chen et al. 2018) o a livello che tronco cerebrale e del cervelletto (Earhart et al. 2002; Laursen & Angelaki, 2017; Statton et al. 2018). Nel primo caso, la marcia seguirebbe un senso di direzione del capo in continua mutazione, nel secondo caso le asimmetrie di PKS e vibrazione eserciterebbero i loro effetti, o parte di essi, sui centri del tronco encefalico (McNeely & Earhart, 2010) capaci di

immagazzinare gli adattamenti locomotori e di influenzare i centri spinali che mediano gli adattamenti della locomozione. Certamente, ciascuno o entrambi gli interventi qui investigati (PKS e vibrazione) dovrebbero essere presi in considerazione per l'ideazione di protocolli atti alla riabilitazione del cammino, con particolare enfasi sulla capacità di cambiare direzione durante la marcia nei pazienti affetti da malattia di Parkinson e pazienti emiplegici (Hong et al. 2007; Chen et al. 2018; Godi et al. 2017; Turcato et al. 2018).



## **Tactile and proprioceptive dysfunction differentiates cervical dystonia with and without tremor**

Avanzino L, Cherif A, **Crisafulli O**, Carbone F, Zenzeri J, Morasso P, Abbruzzese G, Pelosin E, Konczak J. *Neurology*, 11 Febbraio 2020.

### **Sinossi**

La distonia cervicale (CD) è caratterizzata dalla contrazione involontaria dei muscoli del collo che causa una anormale postura del capo. E' risaputo che una disfunzione del circuito baso-corticale contribuisce alla fisiopatologia della CD. Il tremore può essere una fenotipica componente aggiuntiva della CD e potrebbe suggerire un ulteriore danneggiamento a carico del circuito cerebro-cerebellare. Così come altre forme di distonia focale, la CD è associata ad un generale disturbo somatosensoriale che coinvolge anche i distretti motori non distonici. Non è noto se i differenti fenotipi di CD presentino diversi livelli di compromissione somatosensoriale, nozione che farebbe luce sui processi fisiopatologici alla base della malattia. A tal fine, abbiamo investigato la funzione somatosensoriale in pazienti affetti da CD con e senza tremore (N=12 per ogni gruppo) e in un gruppo di controlli sani (N=22). Come indicatori della funzione somatosensoriale abbiamo utilizzato 1) la soglia di discriminazione tattile temporale dell'avambraccio non distonico e 2) la acutezza propriocettiva misurata sia nei segmenti affetti (testa/collo) sia nei segmenti non affetti (avambraccio/mano) utilizzando un paradigma di riposizionamento del segmento corporeo. La testa o il polso sono stati passivamente spostati da un operatore (rotazione e inclinazione del capo) o da un esoscheletro robotico (flesso-estensione; abduzione-adduzione del polso). Successivamente, i soggetti hanno attivamente riprodotto la posizione sperimentata, registrata da un sistema optoelettronico per i movimenti del capo e dall'esoscheletro robotico per i movimenti del polso. L'errore tra la posizione target e la posizione effettivamente riprodotta è servito come indicatore di acutezza propriocettiva. I risultati principali sono i seguenti: primo, la media della soglia di discriminazione tattile temporale è

elevata in entrambi i gruppi di pazienti rispetto ai controlli. Secondo, l'acutezza propriocettiva sia dei segmenti affetti che di quelli non affetti risulta anormale solo nei pazienti CD con tremore. Le disfunzioni tattili sono risultate in entrambi i gruppi CD mentre la disfunzione propriocettiva è stata osservata primariamente solo nei soggetti con tremore. Questi dati suggeriscono che la fisiopatologia dei soggetti CD con tremore è caratterizzata dalla compromissione di due processi neurali. Primo, una disfunzione somatosensoriale che coinvolge i gangli della base. Secondo, una disfunzione del circuito cortico-cerebellare nell'elaborazione dell'informazione propriocettiva. Mentre una compromissione somatosensoriale potrebbe contribuire ad innescare spasmi muscolari, la compromissione dell'elaborazione centrale dell'informazione propriocettiva potrebbe avere effetti sui meccanismi di controllo della posizione del capo in feed-back ed in feed-forward conducendo alla anormale posizione del capo nei soggetti affetti da CD.

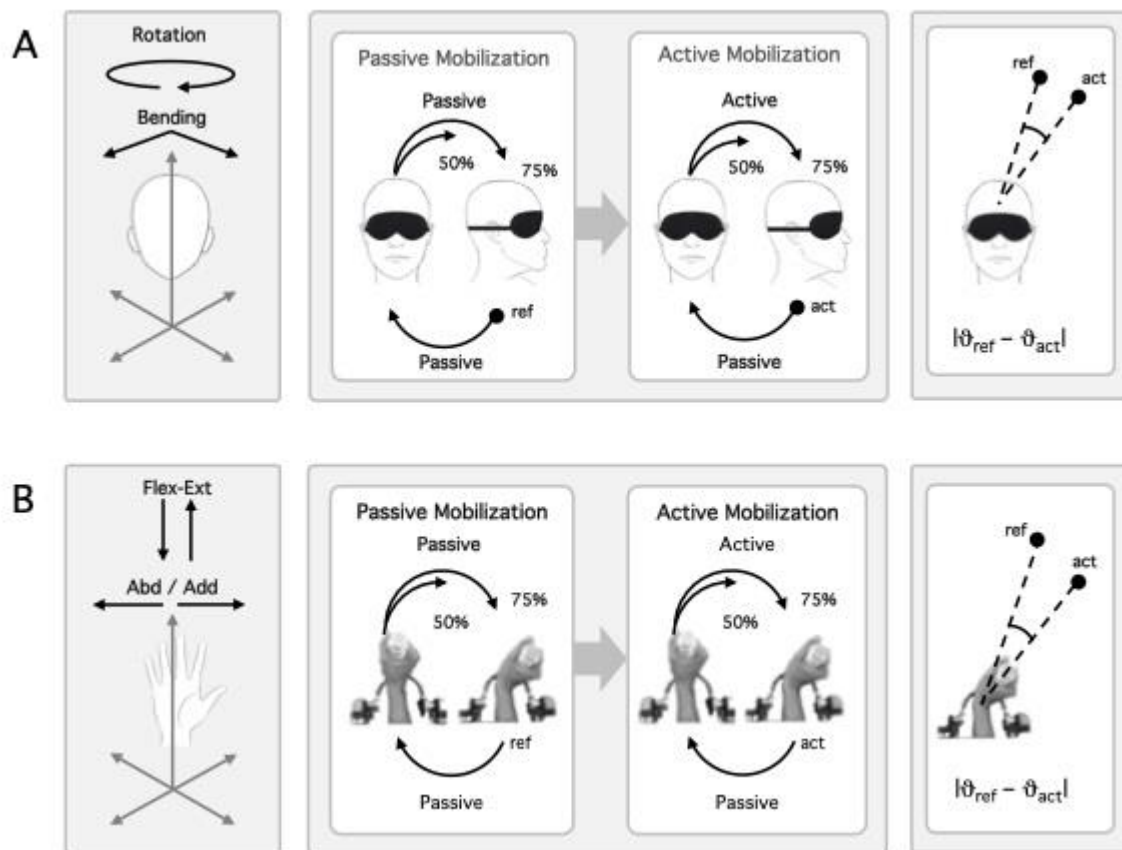
## **Razionale**

La distonia cervicale (CD) è una delle forme più comuni di distonia idiopatica isolata ad insorgenza nell'età adulta. La caratteristica principale della distonia cervicale è la presenza di contrazioni muscolari involontarie che causano posture contorte della testa e del collo. L'elaborazione neurale anormale nella rete baso-corticale è nota per far parte della fisiopatologia della CD (Trompetto et al. 2012; Jinnah et al. 2017). Tuttavia, è anche ben documentato che la fisiopatologia della CD si basa su un disordine di rete che coinvolge i gangli della base, il cervelletto e le loro strutture corticali e subcorticali interconnesse (Prudente et al. 2014). Inoltre, i nodi chiave nella rete cerebrale malfunzionante possono differire in relazione all'espressione di diverse caratteristiche fenotipiche (Avanzino et al. 2012, 2018; Antelmi et al. 2017; Prudente et al. 2014). Il tremore può essere una caratteristica fenotipica aggiuntiva del CD e i risultati di imaging e comportamentali attribuiscono un ruolo predominante al cervelletto nell'espressione del tremore nella distonia cervicale (Avanzino et al. 2012, 2018; Antelmi et al. 2017; Prudente et al. 2014). Come altre forme di distonia focale, la CD

è associata ad un deficit somatosensoriale generalizzato che coinvolge anche sistemi motori non distonici (Avanzino et al. 2015). Ciò può influire sulle forme temporali o spaziali di percezione. Ad esempio, le soglie di discriminazione temporale visiva e tattile (TDT) che riflettono l'intervallo più breve in cui due stimoli sensoriali sequenziali sono percepiti come asincroni, possono essere anormali nella distonia focale (per una recensione vedi Conte et al. 2017). TDT anormali sono associati a cambiamenti strutturali e neurofisiologici che riflettono l'elaborazione interneuronale inibitoria difettosa all'interno di una rete che include il collicolo superiore, i gangli della base e la corteccia somatosensoriale primaria. Inoltre, esiste un ampio corpus di ricerche che indicano che la percezione spaziale a base somatosensoriale è compromessa nella distonia. Rappresentazioni anormali nella corteccia somatosensoriale primaria (Bara-Jimenez et al, 1998; Nelson et al. 2009) e una diminuzione della sensibilità spaziale (Sanger et al. 2001) indicano che il trattamento degli stimoli tattili è influenzato dalla distonia. Il fatto che il senso della posizione sia compromesso anche nei muscoli non distonici implica che la disfunzione somatosensoriale sia generale, mentre i sintomi motori sono focali (Putzki et al. 2006; Avanzino et al. 2015). La perdita di informazioni propriocettive è strettamente legata alla disfunzione motoria poiché la capacità di percepire la posizione degli arti è essenziale per il controllo del movimento e l'apprendimento delle capacità motorie (Kusoffsky et al 1982; Carey et al. 1993; Sainburg et al. 1995; Konczak et al. 2012; Cuppone et al. 2016). Poiché l'evidenza empirica suggerisce che le vie afferenti propriocettive sono intatte nei pazienti con distonia focale (Yoneda et al. 2000; Kaji et al. 1995), è probabile che una rete subcorticale-corticale comprendente il cervelletto e la corteccia somatosensoriale sia coinvolta nella difettosa elaborazione dell'afferenza propriocettiva ai fini del controllo motorio. Tuttavia, non è noto se i diversi fenotipi della CD presentino livelli diversi di compromissione somatosensoriale, cognizione che farebbe luce sulla fisiopatologia della CD. Infatti, se i nodi chiave di una rete cortico-subcorticale distorta alla base della CD differiscono in relazione all'espressione di diversi fenotipi motori, ci aspetteremmo che la disfunzione tattile e propriocettiva sia differente tra distonia cervicale tremorigena e non tremorigena.

Per colmare questa lacuna di conoscenza, abbiamo valutato la funzione somatosensoriale nei pazienti affetti da CD con e senza tremore e in un gruppo di controlli sani. Come marcatori della funzione somatosensoriale abbiamo ottenuto: (A) soglie di discriminazione temporale tattile dell'avambraccio (segmento non distonico) e (B) misurato l'acuità propriocettiva in entrambi i segmenti del corpo affetto (collo) e non interessato (avambraccio / mano) usando un compito di corrispondenza della posizione articolare.

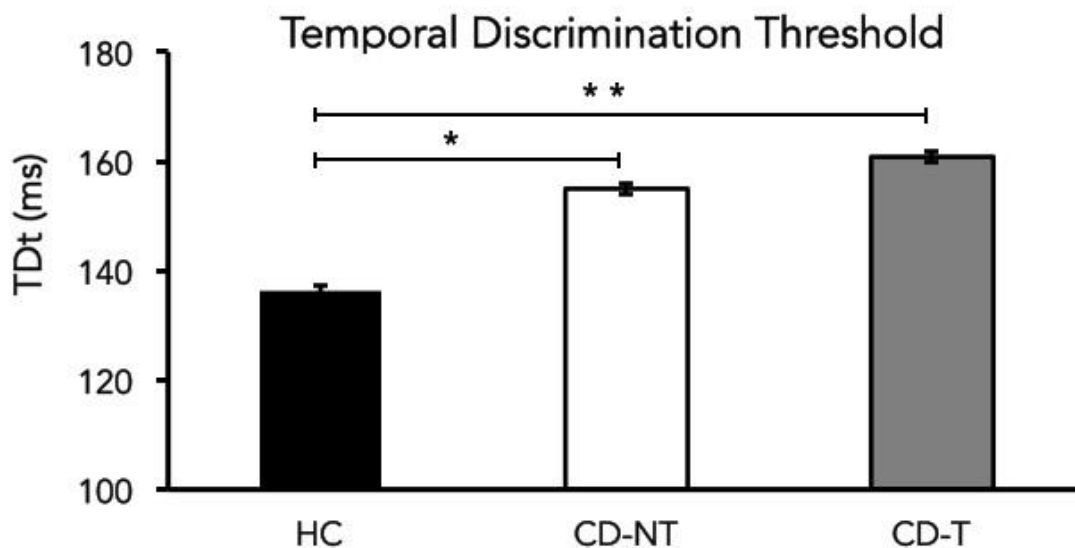
## Materiali e metodi



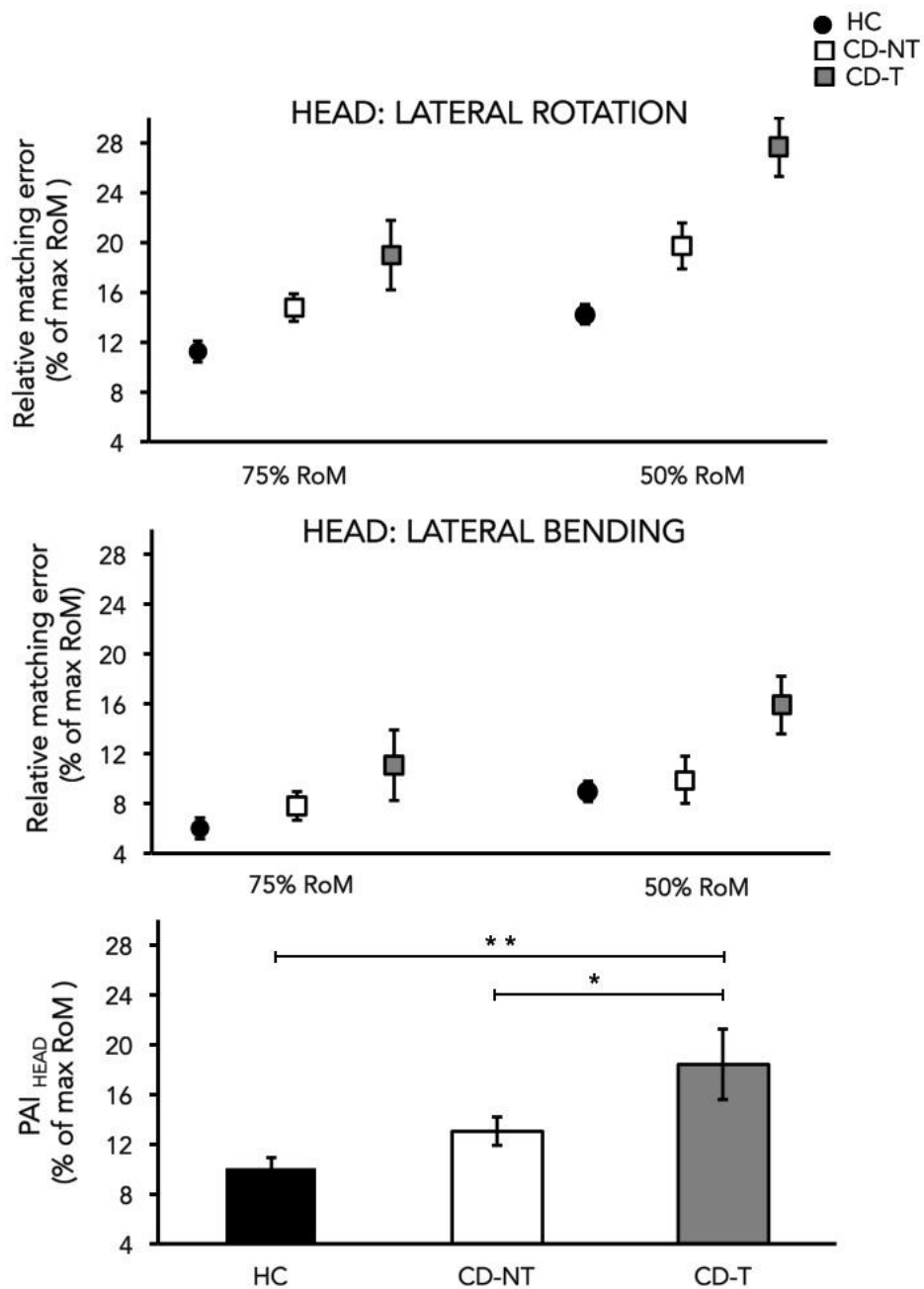
Nella **Fig. 1** è rappresentato il paradigma sperimentale. L'acuità propriocettiva è stata valutata in entrambi i segmenti corporei affetti (testa / collo) e non affetti (avambraccio / mano) usando un compito di corrispondenza della posizione articolare. La testa (A) o il polso (B) sono stati spostati passivamente in posizioni articolari distinte dallo sperimentatore (rotazione della testa; inclinazione

laterale della testa) o attraverso un esoscheletro robotico (estensione o flessione del polso; adduzione del polso). Le distanze dei target sono state scelte come il 75% e il 50% del RoM attivo del soggetto. Quindi, i partecipanti hanno riprodotto attivamente la posizione articolare a cui sono stati costretti passivamente in precedenza, che è stata registrata da un sistema di acquisizione del movimento per la testa o dagli encoder dell'esoscheletro robotico per il polso. L'errore assoluto di corrispondenza della posizione articolare tra la performance di mobilizzazione passiva ( $\theta_{ref}$ ) e attiva ( $\theta_{act}$ ) è servito da marcatore dell'acuità propriocettiva.

## Risultati

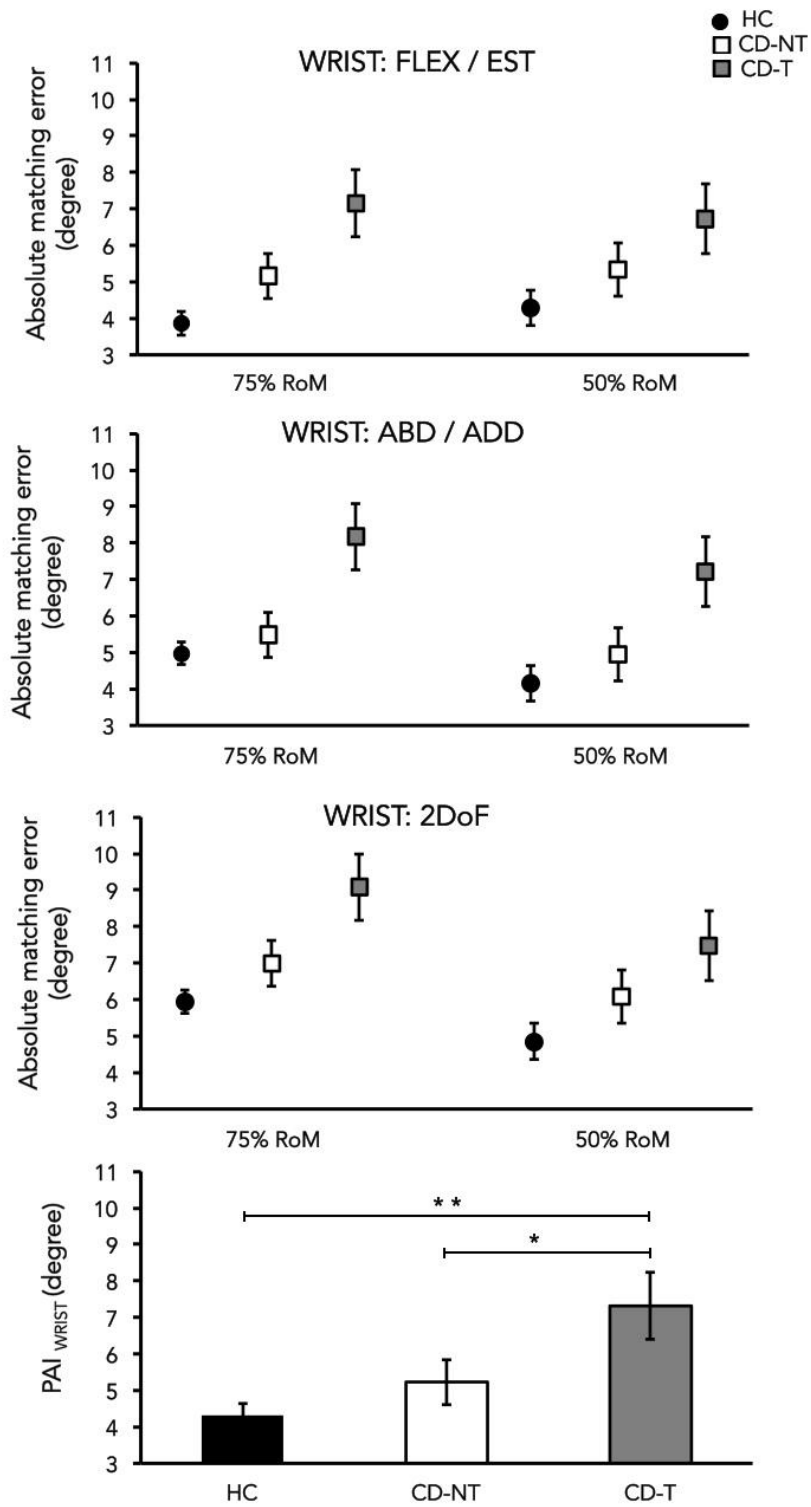


Nella **Fig. 2** sono riportate le soglie di discriminazione temporale tattile (TDT) in pazienti con distonia cervicale con tremore (CD-T), senza tremore (CD-NT) e in controlli sani (HC). Ogni colonna rappresenta il valore medio; le barre rappresentano l'errore standard. Gli asterischi indicano differenze significative tra i gruppi (\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ).



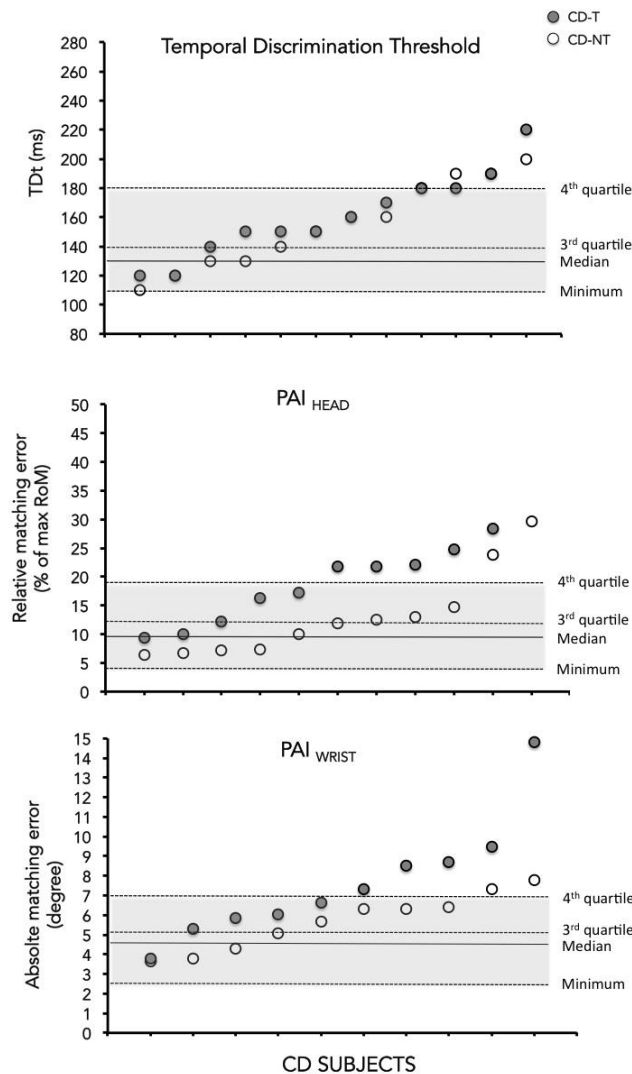
Nella **Fig. 3** è riportato l'errore relativo per l'attività di corrispondenza della posizione dell'articolazione cervicale. Viene riportato l'errore di adattamento medio registrato per diversi movimenti (rotazione laterale della testa e flessione laterale della testa) in diverse aree di lavoro (75% RoM e 50% RoM). Nel pannello inferiore, le colonne rappresentano l'indice di acuità propriocettiva (PAI = errori di corrispondenza media tra posizioni articolari e aree di lavoro) per la testa. CD-T: distonia cervicale con tremore; CD-NT: distonia cervicale senza tremore; HC: controlli sani. Le barre

rappresentano un errore standard. Gli asterischi indicano differenze significative tra i gruppi (\* p <0,05; \*\* p <0,01).



Nella **Fig. 4** è riportato l'errore assoluto di corrispondenza della posizione dell'articolazione del polso. L'errore di adattamento medio è riportato per diversi movimenti (flessione / estensione,

adduzione / abduzione e 2DoF) in diverse aree di lavoro (75% RoM e 50% RoM). Due gradi di libertà (2DoF) corrispondevano ai seguenti movimenti: Flessione + Abduzione, Flessione + Adduzione, Estensione + Abduzione, Estensione + Adduzione. Nel pannello inferiore, le colonne rappresentano l'indice di acuità propriocettiva media (PAI = errori di corrispondenza medi su posizioni articolari e aree di lavoro) per il polso. CD-T: distonia cervicale con tremore; CD-NT: distonia cervicale senza tremore; HC: controlli sani. Le barre rappresentano un errore standard. Gli asterischi indicano differenze significative tra i gruppi (\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ).

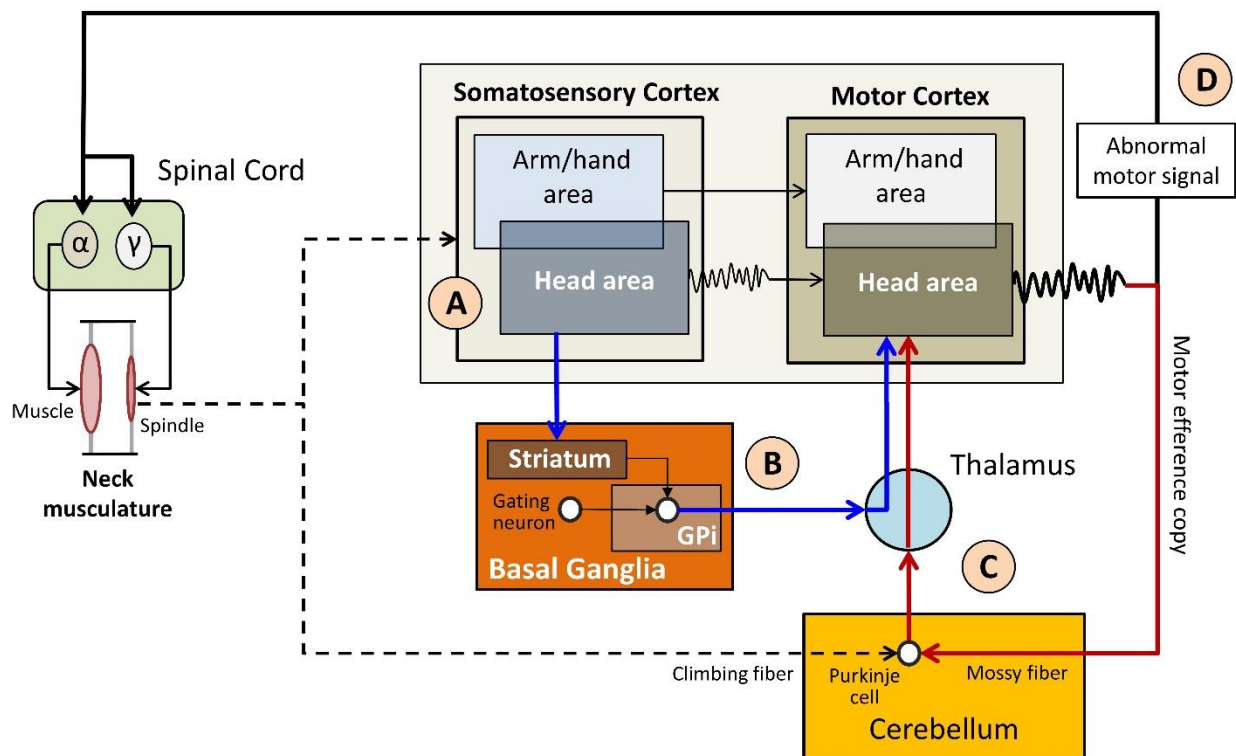


Nella **Fig. 5** è riportata la soglia di discriminazione temporale e l'indice di acuità propriocettiva (PAI) per la testa e il polso di ciascun partecipante. (CD-T: distonia cervicale con tremore; CD-NT:



distonia cervicale senza tremore; HC: controlli sani.) Per ogni grafico, i dati sono disposti in ordine crescente. L'area ombreggiata rappresenta la rispettiva gamma del gruppo di controllo.

## Conclusioni



Nella **Fig. 6** è riportato uno schema semplificato delle reti sensomotorie coinvolte nella distonia cervicale. (A) Rappresentazioni somatosensoriali sovrapposte “imbrattate” del braccio / mano e dell’area della testa forniscono un feedback impreciso alla corteccia motoria. (B) Lo striato riceve afferenze dalla corteccia somatosensoriale. Un meccanismo di gating compromesso porta a un’uscita inibitoria instabile tramite il globo pallido esterno che influisce sull’efferenza eccitatoria della corteccia motoria. (C). Segnali corticali motori anomali influenzano i motoneuroni  $\alpha$ , ma anche i motoneuroni  $\gamma$ , che regolano la sensibilità del fuso neuro-muscolare. Questo, a sua volta, veicola un feedback propriocettivo anormale alla corteccia somatosensoriale e al cervelletto. Il

cervelletto modula il tono muscolare sulla base di un feedback propriocettivo alterato, che influenza ulteriormente il controllo motorio volitivo. (D) Gli input convergenti della corteccia somatosensoriale, i gangli della base e il ciclo cortico-cerebellare modulano tutti la corteccia motoria e portano a un anormale controllo di feedback e feedforward della testa.

I nostri risultati suggeriscono che la fisiopatologia dei pazienti affetti da CD con tremore è caratterizzata da due processi neurali anormali: in primo luogo, un meccanismo di gating anormale che potrebbe contribuire a innescare spasmi muscolari involontari e, in secondo luogo, un trattamento anormale delle informazioni propriocettive che possono anche influenzare il controllo di feedback della postura della testa. Infine, questi dati potrebbero essere tradotti nelle cliniche durante la progettazione di protocolli di neuro modulazione invasivi e non invasivi riabilitativi per pazienti con CD (Pelosin et al. 2013; Avanzino et al. 2018).

*Studio in fase di revisione*

## **Dual task gait as an hallmark of subtle gait disturbances in Cervical Dystonia patients**

**Crisafulli O**, Trompetto C, Puce L, Marinelli L, Costi S, Abbruzzese G, Avanzino L, Pelosin E.

### **Sinossi**

La distonia cervicale (CD) è la forma più comune di distonia focale idiopatica dell'adulto. I deficit riguardanti il controllo posturale e l'equilibrio sono già stati ampiamente esaminati nei pazienti con CD; tuttavia, ad oggi, solo pochi studi hanno esaminato il modello di andatura associato alla CD, suggerendo la presenza di deficit lievi. L'obiettivo dello studio è quello di esaminare la deambulazione nei pazienti con CD in condizioni standard e durante compiti complessi (simulando circostanze della vita reale) per individuarne le caratteristiche. Hanno partecipato allo studio 17 pazienti con CD e 19 soggetti sani (HS). L'analisi dell'andatura è stata eseguita in condizioni standard, durante un doppio compito cognitivo, durante l'andatura veloce e in condizioni di negoziazione degli ostacoli. La performance dell'equilibrio è stata valutata mediante Mini Best test e Four Square Step Test. I parametri spazio temporali e i rispettivi coefficienti di variabilità (CV%) sono stati misurati dal tappeto GaitRite® e sono stati confrontati tra i gruppi CD e HS. Nei partecipanti CD, è stata effettuata un'analisi della correlazione tra i parametri del cammino e quelli ottenuti dalle scale cliniche. Sono state riscontrate differenze significative nelle prestazioni dell'andatura complessa tra i due gruppi. I pazienti con CD hanno mostrato una velocità inferiore, un tempo di appoggio più lungo e CV% maggiore in condizioni complesse rispetto a HS. Sono state individuate differenze di gruppo anche per le prestazioni di equilibrio. Nei CD, i parametri dell'andatura alterati sono risultati correlare con le prestazioni dell'equilibrio e non erano associati alle caratteristiche cliniche della malattia. Questo è il primo studio che ha esaminato l'andatura complessa nella CD. I nostri risultati suggeriscono che le prestazioni di deambulazione complessa sono compromesse in pazienti con CD e che i deficit di equilibrio e andatura potrebbero essere correlati.

### **Introduzione**

La distonia cervicale (CD) è la forma più comune di distonia focale idiopatica ad esordio in età adulta ed è caratterizzata da contrazioni ripetitive involontarie dei muscoli del collo che portano a posture anormali della testa e del collo (Balint et al. 2018). La fisiopatologia della CD è complessa e un numero sempre maggiore di evidenze suggerisce che potrebbe essere correlata alla disfunzione

della rete neurale che comprende gangli della base-cervelletto-talamo-conessioni corticali (Schirinzi et al. 2018). Oltre ai sintomi clinici distintivi legati alla distonia, possono manifestarsi anche nei pazienti con CD problemi di equilibrio e di andatura impercettibili che possono però provocare una ridotta attività fisica e paura di cadere (Zetterberg et al. 2015). L'instabilità posturale è stata ampiamente studiata nella CD e i risultati hanno dimostrato che il controllo posturale e l'equilibrio dinamico sono spesso compromessi. Ciò è supportato dalla consapevolezza che la postura della testa, i deficit di integrazione sensori-motoria e le funzioni vestibolari alterate potrebbero influenzare sia la statica che la dinamica dell'equilibrio. Al contrario, attualmente, pochi studi (Wolf et al. 2016; Barr et al. 2017; Esposito et al. 2017) hanno esaminato le capacità di deambulazione nei pazienti con CD. I dati disponibili mostrano che i pazienti camminano più lentamente e con un modello di andatura alterato: la fase di oscillazione è ridotta e la fase di appoggio è estesa (cioè tempo di appoggio più lungo). Inoltre, i risultati sono coerenti nel riportare differenze nella variabilità dell'andatura rispetto ai controlli sani. È stato ipotizzato che tali anomalie dell'andatura possano essere correlate alla deviazione della testa e alla percezione visiva disturbata (Barr et al. 2017) o che possano dipendere da un anormale processo di integrazione sensori-motoria (Esposito et al. 2017). L'idea che il cammino sia un movimento automatico che richiede solo minime risorse cognitive è troppo semplicistico. Un ampio numero di studi ha dimostrato che camminare richiede processi cognitivi di ordine superiore e che le riserve cognitive sono essenziali per camminare in sicurezza nell'ambiente circostante e per compiere la maggior parte delle attività quotidiane (Yogev-Seligmann et al. 2008). Il cosiddetto paradigma "dual-task" (es. camminare mentre si esegue un'attività secondaria che richiede attenzione) è un modo semplice ma efficace per valutare le interazioni tra cognizione e andatura e quindi per simulare la camminata quotidiana in ambiente di laboratorio. La funzione esecutiva e l'attenzione (sostenuta e divisa) hanno ruoli importanti nella regolazione dell'andatura, soprattutto in situazioni complesse come il dual task cognitivo-motorio o nel doppio compito motorio (ad es. negoziazione di ostacoli) (Brown et al. 2005). Possono presentarsi, nella distonia idiopatica, deficit isolati in aspetti specifici della cognizione. Questi deficit includono una ridotta fluidità semantica e prestazioni dual-task (Mak et al. 2014), maggiore suscettibilità alle interferenze retroattive durante il richiamo della memoria (Balas et al. 2006), deficit nello spostamento di set (Bugalho et al. 2008), attenzione sostenuta (Allam et al. 2007) o memoria di lavoro (Romano et al. 2014). In questo scenario, nel presente studio abbiamo esplorato la camminata complessa, che imita la situazione reale (camminando mentre si parla o si cammina evitando un ostacolo), per caratterizzare meglio l'andamento dell'andatura nei soggetti affetti da CD. A questo scopo, abbiamo valutato le caratteristiche dell'andatura in diverse condizioni sperimentali (camminata usuale, camminata veloce, camminata

con doppio compito cognitivo e con negoziazione degli ostacoli) e abbiamo esaminato se la gravità della malattia o le menomazioni dell'equilibrio fossero associate ai disturbi dell'andatura.

## Materiali e metodi

### Partecipanti

Le caratteristiche demografiche e cliniche sono riportate nella Tabella 1. In tutto, 36 partecipanti sono stati coinvolti in questo studio. Diciassette pazienti (10 maschi, 7 femmine; età media 56,41 ± 20,83 DS; range: 33-77) affetti da CD idiopatica isolata sono stati reclutati dall'ambulatorio e diciannove soggetti sani (HS) (13 femmine, 6 maschi; età media 50,79 ± 14,99 SD; range 31-73) sono stati reclutati dalla comunità locale come gruppo di controllo di pari età. I seguenti criteri di esclusione sono stati applicati: (a) presenza di gravi deformità spinali, (b) anomalie ortopediche o sensoriali /somatiche, (c) trattamento con tossina botulinica negli ultimi 3 mesi, (d) maggiore declino cognitivo (e) presenza di anomalie psichiatriche che possono influenzare le funzioni cognitive come schizofrenia e disturbi depressivi maggiori. Tutti i soggetti hanno dato il consenso informato per partecipazione allo studio. Lo studio è stato approvato dal comitato etico locale ed è stato condotto in conformità con la Dichiarazione di Helsinki.

	CD (n=16)	HS (n=18)	Statistics
Sex M:F (n)	10:6	6:12	$\chi^2 = 0.089$
Age (y)	56.25 (11.85)	50.61 (10.32)	p = 0.15
Education (y)	11.06 (3.82)	14.72 (3.99)	U=69.50; p = 0.009*
MoCA	24.33 (2.90)	27.50 (2.54)	U=29.00; p = 0.012*
Disease duration (y)	7.3 (6.2)	-	-
TWTRS part 3 (score)	6.73 (4.93)	-	-
TWTRS total (score)	28.55 (14.44)	-	-
Mini Best (score)	23.31 (3.30)	27.33 (1.57)	U= 43.00; p < 0.001*
FSST (s)	12.20 (6.05)	8.23 (1.54)	U= 62.00; p = 0.005*

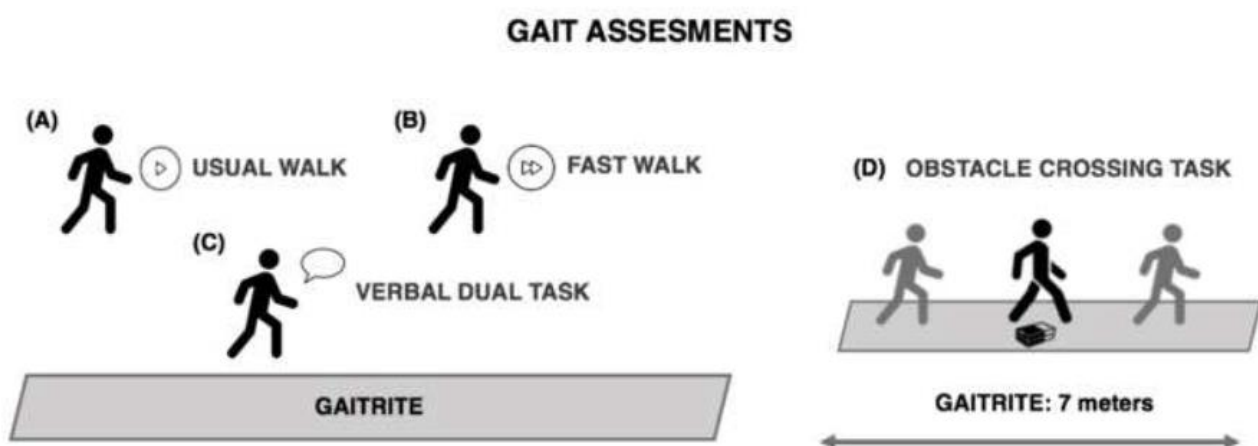
Mean (SD) are reported. **CD**, Cervical Dystonia; **HS**, Healthy Subjects; **M**, Male; **F**, Female; **Y**, years; **MoCA**, Montreal Cognitive Assessment; **TWTRS**, Toronto Western Torticollis Rating Scale; **FSST**, Four Step Square Test; **S**, Second; Asterisks indicate statistical significant difference (\*p < .05).

**Tab. 1** Caratteristiche cliniche e demografiche dei partecipanti.

### *Paradigma sperimentale e analisi del cammino*

Il presente è uno studio controllato osservazionale monocentrico. La valutazione dei partecipanti è stata eseguita in un solo giorno ed è stata composta da: (a) valutazioni cognitive e cliniche (solo in pazienti con CD); (b) compiti di deambulazione e (c) valutazione dell'equilibrio. Livello cognitivo, demografico (età, sesso, anni di istruzione) e di cognizione globale (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) (Nasreddine et al. 2005) sono stati valutati in entrambi i gruppi. La Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) (Boyce et al. 2012) è stata adottata per valutare la gravità della distonia cervicale. Il mini BEST test (Löfgren et al. 2017) e il Four-Square Step Test (FSST) (Moore & Barker 2017) sono stati utilizzati per la valutazione rispettivamente dell'equilibrio e della stabilità dinamica. Per la valutazione del cammino, è stata eseguita un'analisi computerizzata mediante il sistema GAITRite (GAITRite, CIR Systems, Franklin, NJ) costituito da un tappeto lungo  $7,3 \times 0,6$  metri con dei sensori di pressione incorporati. A tutti i soggetti è stato chiesto di camminare sul GAITRite in quattro condizioni differenti, ciascuna della durata di un minuto: (I) camminata USUALE: ai soggetti è stato chiesto di camminare sul tappeto ad una velocità confortevole auto-selezionata; (II) camminata VELOCE: ai soggetti è stato chiesto di camminare sul tappeto alla massima velocità, senza correre; (III) DOPPIO COMPITO COGNITIVO (DT): ai soggetti è stato chiesto, durante il cammino, di dire il maggior numero possibile di parole con una lettera riferita dall'operatore subito prima dell'inizio della prova; (IV) Negoziazione dell'OSTACOLO: ai soggetti è stato chiesto di camminare sul tappeto attraversando un ostacolo posto su di esso. Precisamente, l'ostacolo consisteva in una scatola da scarpe (larga 20 cm  $\times$  10 cm di altezza  $\times$  30 cm di profondità) posizionato a 3 metri dall'inizio del tappeto. L'ordine dei compiti di andatura è stato randomizzato e per ogni soggetto i dati sono stati raccolti nella stessa giornata. I parametri spaziotemporali sono stati analizzati con il Software di analisi del movimento ProtoKinetics. Il protocollo di valutazione dell'andatura è illustrato nella Figura 1. Per tutte le condizioni sono stati considerati i seguenti parametri: velocità dell'andatura (GS), lunghezza del

passo (SL), tempo di appoggio (ST), larghezza del passo (SW) ed i loro coefficienti di variabilità ( $CV\% = DS / \text{media} \times 100$ ). Solo nella condizione di negoziazione dell'ostacolo sono stati calcolati 4 parametri aggiuntivi: lunghezza del passo di attraversamento (cioè la lunghezza del passo oltre l'ostacolo), la velocità di attraversamento (cioè la velocità del passo oltre l'ostacolo) e la posizione dell'arto di attraversamento prima e dopo l'ostacolo. I dati spaziotemporali sono stati calcolati da tutti i passi registrati durante l'intera attività in tutte le condizioni tranne durante la prova di negoziazione dell'OSTACOLO, dove i parametri di deambulazione sono stati calcolati rispetto alla progettazione ed esecuzione delle fasi di attraversamento. Per la fase di progettazione, i parametri spaziotemporali sono stati calcolati utilizzando i dati derivati dagli ultimi tre passaggi prima dell'ostacolo (Pelosin et al. 2018). Per la fase di esecuzione, abbiamo valutato (i) la lunghezza del passo di attraversamento, (ii) la velocità del passo di attraversamento, (iii) lunghezza della falcata di attraversamento e (iv) la velocità della falcata di attraversamento.



**Figura 1.** Immagine rappresentativa della configurazione sperimentale e dei compiti di deambulazione. Ai soggetti è stato chiesto di camminare sul tappeto GAITRite (lunghezza sette metri) in varie condizioni; (A) cammino usuale, con il proprio ritmo; (B) cammino veloce, alla massima velocità possibile, senza correre; (C) doppio compito verbale, camminare pronunciando il maggior numero possibile di parole che iniziano con una lettera riferita dall'operatore subito prima



dell'inizio della prova; (D) compito di attraversamento ostacoli, camminare attraversando un ostacolo posizionato 3 metri dall'inizio del tappeto. L'ordine dell'attività è stato assegnato in modo casuale.

### *Analisi statistica*

Il test Chi-quadrato è stato applicato per valutare le differenze di genere tra i gruppi. Prima dell'analisi, tutte le variabili sono state esaminate per la normalità con il test Shapiro-Wilk W. Differenze tra i gruppi (CD e HS) per istruzione (anni), punteggio del test MOCA, punteggio del test Mini Best e i dati FSST sono stati valutati dal test di Mann-Whitney non parametrico, poiché i dati non sono risultati normalmente distribuiti. Per l'analisi dell'età e di tutti i parametri del cammino registrati durante la camminata USUALE, VELOCE, DT COGNITIVO e condizioni di negoziazione degli ostacoli (sia in fase di pianificazione che in fase di esecuzione), il confronto tra i gruppi CD e HS è stato eseguito utilizzando un t-test per dati non appaiati. Infine, la correlazione di Pearson è stata applicata per indagare le relazioni tra i parametri spazio-temporali dell'andatura e Mini Best, FSST, cognizione globale (MoCA), gravità della malattia (TWSTRS) e durata della malattia. L'analisi statistica è stata eseguita con il software SPSS (versione 22). I valori di P di 0,05 erano considerato come soglia per la significatività statistica. La correzione di Bonferroni è stata applicata all'analisi di correlazione.

## **Risultati**

### *Caratteristiche cliniche e demografiche*

Le caratteristiche dei partecipanti e i risultati dell'analisi statistica sono riportati nella Tabella 1. Due soggetti (1 CD e 1 HS) sono stati esclusi dall'analisi a causa della corruzione dei dati durante la valutazione dell'andatura; pertanto 16 partecipanti CD e 18 HS sono stati inclusi nell'analisi statistica. I due gruppi erano simili per età ( $p = 0,15$ ) e distribuzione per sesso ( $p = 0,089$ ), mentre è

stata trovata una differenza negli anni di istruzione ( $U = 69,50$ ,  $p = 0,009$ ) e il punteggio MOCA ( $U = 29,00$ ,  $p = 0,012$ ).

### Cammino ed equilibrio

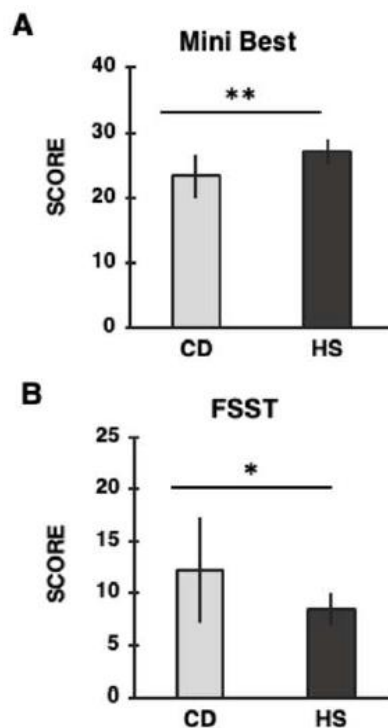
Le medie  $\pm$  deviazioni standard dei risultati sono riportati nella Tabella 2.

		Spatiotemporal gait data - Mean (SD)				Statistical analysis			
		Usual	Fast	Cognitive DT	Obstacle	Usual	Fast	Cognitive DT	Obstacle
Gait speed (cm / s)	CD	115.02 (28.40)	155.96 (30.02)	107.97 (22.71)	99.77 (20.53)	$p = 0.48$	$p = 0.027^*$	$p = 0.062^*$	$p = 0.134$
	HS	120.42 (15.13)	174.37 (14.46)	121.67 (16.97)	109.58 (16.67)				
Gait speed - CV%	CD	5.10 (2.83)	5.37 (1.81)	8.28 (4.40)	12.80 (8.95)	$p = 0.14$	$p = 0.044^*$	$p = 0.041^*$	$p = 0.302$
	HS	4.04 (0.72)	4.21 (1.38)	5.77 (2.24)	10.26 (4.74)				
Step length (cm)	CD	64.23 (11.46)	74.05 (11.85)	63.14 (8.70)	59.46 (10.00)	$p = 0.660$	$p = 0.296$	$p = 0.384$	$p = 0.357$
	HS	65.58 (5.58)	77.55 (7.01)	65.41 (6.26)	62.50 (8.92)				
Step length - CV%	CD	3.87 (2.12)	3.68 (1.73)	5.43 (2.85)	16.29 (8.23)	$p = 0.093$	$p = 0.176$	$p = 0.096$	$p = 0.339$
	HS	2.96 (0.62)	3.01 (1.03)	4.00 (1.98)	14.05 (5.04)				
Stance time (s)	CD	0.75 (0.13)	0.60 (0.05)	0.77 (0.10)	0.67 (0.06)	$p = 0.134$	$p = 0.002^*$	$p = 0.022^*$	$p = 0.208$
	HS	0.70 (0.03)	0.55 (0.03)	0.69 (0.06)	0.64 (0.04)				
Stance time - CV%	CD	3.91 (2.28)	5.27 (3.60)	6.22 (3.78)	9.13 (5.10)	$p = 0.063$	$p = 0.016^*$	$p = 0.035^*$	$p = 0.705$
	HS	2.86 (0.37)	3.41 (1.01)	4.09 (1.51)	8.46 (5.07)				
Step width (cm)	CD	7.54 (2.83)	7.60 (2.53)	7.68 (3.01)	7.56 (2.52)	$p = 0.373$	$p = 0.787$	$p = 0.427$	$p = 0.794$
	HS	6.79 (1.95)	7.39 (3.46)	6.96 (2.15)	7.80 (2.78)				
Step width - CV%	CD	35.16 (18.77)	33.03 (9.69)	36.96 (12.50)	32.45 (13.30)	$p = 0.893$	$p = 0.037^*$	$p = 0.419$	$p = 0.703$
	HS	34.45 (11.11)	26.76 (6.98)	33.94 (8.89)	30.46 (16.34)				
Obstacle crossing		<b>Stride Length</b>	<b>Stride length V</b>	<b>Crossing step</b>	<b>Crossing step V</b>	<b>SL</b>	<b>SLV</b>	<b>CS</b>	<b>CSV</b>
	CD	80.44 (20.84)	86.92 (16.76)	44.37 (7.92)	89.88 (17.72)	$p = 0.348$	$p = 0.037^*$	$p = 0.111$	$p = 0.034^*$
HS	87.12 (20.02)	98.40 (14.00)	49.37 (9.64)	103.19 (17.20)					

**Tabella 2.** Parametri di deambulazione e analisi statistica tra i gruppi CD e HS.

L'andatura durante il cammino usuale era simile tra i partecipanti CD e HS, infatti nessuna differenza significativa è stata trovata in nessun parametro analizzato ( $p$  sempre  $> 0,05$ ). Al contrario, l'analisi statistica ha rivelato differenze significative durante le condizioni di deambulazione complessa tra i due gruppi. Durante la condizione di camminata veloce, è stata trovata una differenza significativa per la velocità dell'andatura ( $p = 0,027$ ) ed il suo CV% ( $p = 0,041$ ), con i pazienti affetti da CD che mostrano un'andatura più lenta e più variabile rispetto al

gruppo HS. Allo stesso modo, l'analisi statistica ha mostrato che il tempo di fase d'appoggio era più lungo ( $p = 0,002$ ) con un CV% più alto ( $p = 0,016$ ) nei soggetti CD rispetto ai controlli. Inoltre, l'analisi ha rivelato che la larghezza del passo era simile nel gruppo CD e HS, ma il suo coefficiente di variabilità ( $p = 0,037$ ) era significativamente più alto nel gruppo CD. Non sono state trovate differenze per i dati della lunghezza del passo. Durante la marcia DT, una differenza significativa nel tempo di fase d'appoggio ( $p = 0,022$ ) e una tendenza verso la significatività nella velocità dell'andatura ( $p = 0,062$ ) sono stati trovati tra i gruppi CD e HS. Inoltre, sono stati trovati valori CV% più elevati per la maggior parte dei parametri analizzati. L'analisi statistica ha rivelato che il CV% della velocità dell'andatura, il tempo di fase d'appoggio e la lunghezza del passo erano più alti nei pazienti con CD rispetto a HS (GS CV%:  $p = 0,041$ ; ST CV%  $p = 0,042$ ; SL CV%,  $p = 0,040$ ). L'analisi delle prestazioni di negoziazione dell'ostacolo ha rivelato che durante la fase di esecuzione, la velocità della falcata ( $p = 0,037$ ) e la velocità del passo di superamento dell'ostacolo era inferiore nei pazienti con CD rispetto a HS ( $p = 0,034$ ), mentre non è stata trovata alcuna



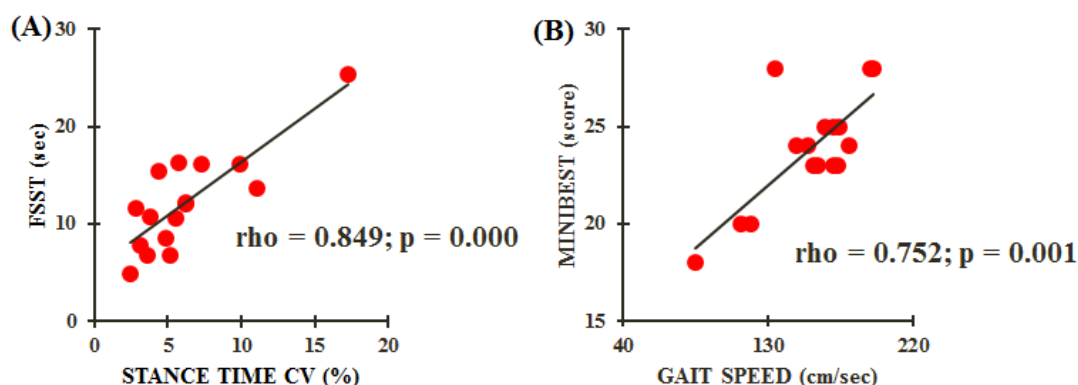
differenza per i dati dei parametri del cammino calcolati durante la fase di pianificazione motoria ( $p$  sempre  $> 0,05$ ). Per le prestazioni dell'equilibrio, i dati sono ripostati nella Figura 2.

**Figura 2.** Valori medi di: (A) Mini Best Test (punteggio), (B) Four Square Step Test (FSST; secondi) per ogni gruppo. Le colonne grigio chiaro si riferiscono al gruppo della distonia cervicale (CD), le colonne grigio scuro si riferiscono al gruppo di soggetti sani (HS). Le barre nere rappresentano la deviazione standard (SD). I pazienti affetti da CD hanno mostrato un punteggio inferiore nel Mini Best Test e un tempo più lungo per completare il FSST. Gli asterischi indicano differenze significative tra i gruppi (\*  $p < 0,01$ ; \*\*  $p < 0,0001$ ).

L'analisi statistica ha rivelato differenze significative tra il gruppo CD e HS. Precisamente, i pazienti con CD hanno mostrato un punteggio più basso nel Mini Best test ( $U = 43,00$ ,  $p < 0,0001$ ) e risultati peggiori (cioè tempo più lungo per completare l'attività) nel FSST ( $U = 62,00$ ,  $p = 0,005$ ) rispetto al gruppo HS.

### Analisi di correlazione

I risultati per le analisi di correlazione sono mostrati nella Figura 3.



**Figura 3.** Correlazioni significative (dopo la correzione di Bonferroni) tra i parametri alterati del cammino e le prestazioni dell'equilibrio. Pannello (A): correlazione tra il tempo FSST (asse Y) ed il

CV% del tempo della fase d'appoggio durante il cammino DT. Pannello (B): correlazione tra il punteggio Mini Best (asse Y) e la velocità del cammino durante il cammino veloce (asse X).

È stata eseguita un'analisi di correlazione tra equilibrio (Mini Best e FSST), livello cognitivo globale (MoCA) e quei parametri dell'andatura che risultavano alterati nei pazienti con CD rispetto al gruppo HS. In totale, sono stati correlati 10 parametri di deambulazione, Mini Best, FSST e MoCA, quindi il livello di significatività è stato aggiustato a  $0,05 / 10$ : cioè,  $p < 0,005$ . Per quanto riguarda le prestazioni di camminata veloce, tra le molte correlazioni rilevate, è risultata significativa la correlazione tra la velocità del cammino e il punteggio del test Mini Best ( $\rho = 0,752$ ;  $p = 0,001$ ). Per quanto riguarda le prestazioni di camminata con doppio compito cognitivo è risultata significativa la correlazione tra FSST e CV% del tempo di fase d'appoggio ( $\rho = 0,849$ ;  $p = 0,000$ ). Non è stata trovata alcuna correlazione significativa tra i parametri dell'andatura e MoCA così come non è stata trovata alcuna correlazione significativa tra la gravità della malattia (cioè punteggio totale TWSTRS) e durata della malattia ( $p > 0,05$ ).

## **Discussione**

A nostra conoscenza, questo è il primo studio che ha esaminato le caratteristiche dell'andatura in condizioni complesse (cognitive e dual task motorio) nei pazienti con CD. In generale, i nostri risultati hanno rivelato che la deambulazione in condizioni normali non è alterata mentre l'andatura complessa e le prestazioni di equilibrio sono compromesse nei CD. Infatti, durante l'andatura veloce e con doppio compito, la velocità e la qualità del passo erano ridotte e la variabilità dell'andatura era maggiore nei soggetti CD rispetto ai controlli di pari età. Abbiamo anche trovato una relazione significativa tra cambiamenti di andatura DT e disturbi dell'equilibrio, suggerendo che queste anomalie possano essere interconnesse.

### *Cammino usuale e complesso nella distonia cervicale*

Studi precedenti hanno analizzato le prestazioni dell'andatura durante la normale (velocità auto selezionata e confortevole) camminata in pazienti con CD. Esposito et al. (2017) hanno valutato il modello di andatura nella CD prima e dopo iniezione di tossina botulinica (BoNT). Hanno scoperto che diversi parametri dell'andatura erano alterati nella CD (maggiore variabilità e velocità inferiore) rispetto a HS e che queste anomalie erano indipendenti dalla deviazione della testa, poiché i cambiamenti posturali indotti dal trattamento BoNT non hanno fatto modificare il modello di andatura. Pertanto, i loro risultati supportano l'ipotesi che i disturbi dell'andatura potrebbero rappresentar un tratto endofenotipico della CD idiopatica. Anche noi non abbiamo osservato alcuna correlazione tra le alterazioni cinematiche e la durata o la gravità della malattia, suggerendo che le anomalie dell'andatura non dipendono dalle modificazioni secondarie progressivamente indotte dalla distonia ma possono rappresentare una manifestazione intrinseca dei suoi meccanismi fisiopatologici. Subito dopo, anche Barr et al. (2017) hanno riportato anomalie dell'andatura simili nella CD. I pazienti con CD hanno camminato più lentamente, con passi più lunghi e maggior tempo trascorso in doppio supporto rispetto al gruppo HS. Loro hanno trovato una correlazione significativa tra l'ampiezza del movimento cervicale e la capacità di equilibrio, suggerendo che le anomalie della posizione della testa hanno ridotto l'affidabilità dell'informazione visiva compromettendo così l'equilibrio e hanno trovata una correlazione diretta tra le prestazioni dell'andatura e le misurazioni cliniche della distonia. A differenza di questi lavori precedenti, non abbiamo trovato anomalie significative durante l'andatura abituale. Una possibile spiegazione potrebbe essere correlata alle coorti CD coinvolte in questi studi (ad es. dimensione del campione) nonché le caratteristiche cliniche dei partecipanti (gravità e durata della malattia). Un'altra ipotesi è che i diversi risultati relativi alle normali prestazioni di deambulazione possano dipendere da protocollo sperimentale. Ad esempio, Barr e collaboratori (2017) hanno misurato la velocità dell'andatura con il Time-up and Go, che comprende anche un'attività di svolta, mentre noi abbiamo

calcolato la velocità durante il cammino rettilineo. D'altra parte, quando la complessità dell'andatura è stata aumentata, un decremento nelle prestazioni dell'andatura è stato osservato nella nostra coorte CD. Infatti, la velocità dell'andatura è risultata ridotta durante le condizioni di cammino veloce e con doppio compito cognitivo (con aumento del tempo di appoggio) così come durante l'attraversamento dell'ostacolo (con ridotta velocità del passo di attraversamento) e una maggiore variabilità di diversi parametri cinematici osservati. Questi risultati potrebbero avere due possibili spiegazioni. Innanzitutto, la riduzione della velocità combinata con l'aumento del tempo di appoggio e della variabilità sono un modello di andatura già osservato in altri disturbi neurologici, come l'atassia (Buckley et al. 2018). In questi ultimi pazienti infatti, questa strategia è spesso usata al fine di compensare i deficit nel controllo posturale dinamico riducendo la fase di oscillazione e aumentando la fase di appoggio. I pazienti con CD potrebbero adottare un modello di andatura simile per compensare il difetto centrale di elaborazione delle informazioni afferenti (feedback propriocettivo, input vestibolari), ciò indicherebbe un tentativo da parte dei pazienti con CD di massimizzare il controllo posturale e la stabilità durante la deambulazione. In effetti, il rapporto che abbiamo trovato tra le misure di capacità di equilibrio e alcuni parametri cinematici nella condizione "dual task" potrebbe suggerire che i pazienti con CD presentano sottili anomalie dell'equilibrio statico che sono ben compensate. Tuttavia, durante attività più impegnative (come l'andatura complessa), la gestione di tutte le informazioni afferenti diventa funzionalmente deficitaria e possono comparire disturbi dell'andatura. In secondo luogo, i deficit dell'andatura osservati durante compiti di deambulazione complessa potrebbero indicare che il gruppo CD richiedeva un maggiore controllo dell'attenzione. Il decremento delle prestazioni durante un'andatura complessa è ampiamente dimostrato negli anziani (Smith et al. 2017) e in diverse malattie neurologiche (Raffégeau et al. 2019). Le prestazioni del DT si basano sulla capacità di eseguire compiti motori automaticamente durante un'attività cognitiva (esecutiva) e di integrare le esigenze dettate da diverse attività. Perciò, sia i disturbi motori che quelli cognitivi potrebbero influenzare le capacità di deambulazione DT. Ad esempio, nei pazienti con PD i problemi di

deambulazione sono più evidenti quando viene aggiunto un compito secondario (Strouwen et al. 2017). Questo perché, durante l'andatura complessa, le risorse attenzionali sono impegnate nello svolgimento del compito secondario, lasciando la responsabilità del controllo del compito più automatico (cioè l'andatura) al difettoso circuito dei gangli della base (O'Shea et al. 2002). Qui abbiamo scoperto che la deambulazione abituale non era compromessa nei pazienti con CD ma con difficoltà crescenti, sono emersi deficit di andatura. Questo risultato è in linea con quanto osservato da Jahanshahi et al. (2003): i pazienti con distonia idiopatica hanno mostrato un calo significativo nel movimento di picchietto con una mano quando questo compito è stato effettuato contemporaneamente all'inserimento di un piolo con l'altra mano. Inoltre, anche nella PD e nella malattia di Alzheimer (AD) allo stato prodromico, compaiono deficit durante l'andatura complessa (cioè condizioni DT) (per la revisione vedere Belghali et al. 2017), non rilevabili durante la camminata abituale (cioè velocità auto-selezionata). Mirelman et al (2011) hanno mostrato una velocità ridotta, un aumento del tempo di falcata e movimenti alterati dell'oscillazione del braccio nelle le prestazioni dell'andatura DT in portatori sani della mutazione LRRK2G2019S, dimostrando così la sensibilità del DT alle strategie di compensazione utilizzate per contrastare i deficit dei gangli della base. Nel deterioramento cognitivo lieve, i deficit nell'andatura DT erano fortemente associati ad una riduzione delle prestazioni nella memoria episodica e di lavoro e nel controllo dell'attenzione esecutiva (Helmich et al. 2015; Montero-Odasso & Hachinski 2014), suggerendo un deterioramento dei circuiti fronto-ippocampali e fronto-striatali. Sebbene abbiamo osservato che il punteggio MoCA era significativamente più basso nel nostro gruppo di pazienti CD rispetto al gruppo HS, manca una valutazione neuropsicologica strutturata per testare le funzioni esecutive e le capacità di attenzione. Pertanto, è difficile districare quali siano i meccanismi alla base delle menomazioni DT.



## *Capacità di equilibrio*

In linea con le osservazioni precedenti (Barr et al. 2017), in questo studio abbiamo scoperto che l'equilibrio e la stabilità dinamica erano compromessi nella nostra popolazione di CD. In effetti, i nostri risultati hanno mostrato che i pazienti con CD avevano punteggi peggiori nel Mini Best Test e impiegavano più tempo per eseguire il FSST, con un aumento del tempo medio di circa il 10% rispetto al gruppo HS. Le anomalie nel controllo posturale e nell'equilibrio sono state ampiamente studiate attraverso diverse modalità. I dati provenienti da valutazioni strumentali, hanno mostrato che l'ampiezza dell'oscillazione del corpo e gli spostamenti del centro di pressione erano ingranditi nei CD e che i deficit posturali erano correlati a menomazioni nel controllo sensomotorio cervicale e non con caratteristiche specifiche della malattia, suggerendo che le modifiche nell'input somatosensoriale dal collo o l'elaborazione somatosensoriale potrebbe contribuire a una diminuzione del controllo posturale (Barr et al. 2017; De Pauw et al. 2018). Inoltre, studi in cui è stata adottata la tecnica di vibrazione dei muscoli del collo, hanno mostrato risposte alterate nei pazienti affetti da CD in un compito di mantenimento della stazione eretta quieta e di marcia sul posto, suggerendo che il sistema di riferimento utilizzato nel controllo dell'orientamento del corpo nello spazio è spostato da un sistema di riferimento basato sulla testa a un più affidabile sistema di riferimento egocentrico (Bove et al. 2004). Infine, i dati provenienti da studi che indagano sul sistema vestibolare suggeriscono che esiste un'interazione anormale dei segnali vestibolari con i comandi motori di ordine superiore e che l'elaborazione vestibolare centrale interrotta potrebbe anche contribuire ai problemi di equilibrio nei pazienti con CD (Münchau et al. 2001). Per quanto riguarda l'equilibrio dinamico, Barr e collaboratori (2017) hanno dimostrato che i pazienti con CD impiegavano più tempo per eseguire il test Timed Up and Go (TUG) e che i risultati del TUG erano associati ad un generale decremento dei passi di reazione. Pertanto, i nostri risultati si aggiungono alle prove esistenti che dimostrano come non solo il controllo posturale, ma anche l'equilibrio dinamico è compromesso nella CD.

## *Conclusioni*

Questo studio soffre di alcune possibili limitazioni. Innanzitutto, a causa del campione limitato di CD, non è stato possibile stabilire se le alterazioni dell'andatura siano presenti nelle varie presentazioni cliniche della CD (tipo di deviazione della testa, con o senza tremore, con o senza trucco sensoriale). Questi aspetti meritano di essere approfonditi su un campione più ampio. In secondo luogo, la mancanza di un profilo cognitivo completo non ci consente di determinare quale sia la componente principale (declino motorio o cognitivo) che ha innescato le menomazioni nelle prestazioni DT. Infine, tutti i pazienti nello studio erano in trattamento con tossina botulinica (almeno tre mesi prima). Sebbene sia improbabile un effetto specifico della tossina botulinica sulle prestazioni dell'andatura, in futuro sarebbe opportuno esaminare anche questo aspetto. In ogni caso, questo studio fornisce un'ulteriore caratterizzazione delle prestazioni dell'andatura nei pazienti con CD e suggerisce che le anomalie cinematiche dell'andatura (coerenti con un'andatura più variabile e ipocinetica) vengono alla luce quando è richiesto un compito di deambulazione complesso.

## *Bibliografia*

## Haptic Cues for Balance: Use of a Cane Provides Immediate Body Stabilization

- Wang S, Wang L, Meijneke C, et al. Design and Control of the MINDWALKER Exoskeleton. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2015;23(2):277-286. doi:10.1109/TNSRE.2014.2365697
- Asselin PK, Avedissian M, Knezevic S, Kornfeld S, Spungen AM. Training Persons with Spinal Cord Injury to Ambulate Using a Powered Exoskeleton. *J Vis Exp.* 2016;(112). doi:10.3791/54071
- Bateni H, Maki BE. Assistive devices for balance and mobility: Benefits, demands, and adverse consequences. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005;86(1):134-145. doi:10.1016/j.apmr.2004.04.023
- Simpson D. *The Choice of Control System for the Multimovement Prosthesis: Extended Physiological Proprioception (Epp).*; 1974.
- Schieppati M, Nardone A. Time course of ‘set’-related changes in muscle responses to stance perturbation in humans. *J Physiol.* 1995;487(3):787-796. doi:10.1113/jphysiol.1995.sp020918
- Jeka JJ, Easton RD, Bentzen BL, Lackner JR. Haptic cues for orientation and postural control. *Percept Psychophys.* 1996;58(3):409-423. doi:10.3758/BF03206817
- Bove M, Bonzano L, Trompetto C, Abbruzzese G, Schieppati M. The postural disorientation induced by neck muscle vibration subsides on lightly touching a stationary surface or aiming at it. *Neuroscience.* 2006;143(4):1095-1103. doi:10.1016/j.neuroscience.2006.08.038
- Huang C-Y, Cherng R-J, Yang Z-R, Chen Y-T, Hwang I-S. Modulation of soleus H reflex due to stance pattern and haptic stabilization of posture. *J Electromyogr Kinesiol.* 2009;19(3):492-499. doi:10.1016/j.jelekin.2007.07.014

- Kouzaki M, Masani K. Reduced postural sway during quiet standing by light touch is due to finger tactile feedback but not mechanical support. *Exp Brain Res.* 2008;188(1):153-158. doi:10.1007/s00221-008-1426-5
- Paulus WM, Straube A, Brandt T. Visual stabilization of posture. *Brain.* 1984;107(4):1143-1163. doi:10.1093/brain/107.4.1143
- Sozzi S, Do M-C, Monti A, Schieppati M. Sensorimotor integration during stance: Processing time of active or passive addition or withdrawal of visual or haptic information. *Neuroscience.* 2012;212:59-76. doi:10.1016/j.neuroscience.2012.03.044
- Honeine J-L, Crisafulli O, Sozzi S, Schieppati M. Processing time of addition or withdrawal of single or combined balance-stabilizing haptic and visual information. *J Neurophysiol.* 2015;114(6):3097-3110. doi:10.1152/jn.00618.2015
- Jeka JJ, Lackner JR. Fingertip contact influences human postural control. *Exp Brain Res.* 1994;100(3):495-502. doi:10.1007/BF02738408
- Jeka J, Lackner J. The role of haptic cues from rough and slippery surfaces in human postural control. *Exp Brain Res.* 1995;103(2). doi:10.1007/BF00231713
- Sozzi S, Monti A, De Nunzio AM, Do M-C, Schieppati M. Sensori-motor integration during stance: Time adaptation of control mechanisms on adding or removing vision. *Hum Mov Sci.* 2011;30(2):172-189. doi:10.1016/j.humov.2010.06.002
- Jeka JJ, Easton RD, Bentzen BL, Lackner JR. Haptic cues for orientation and postural control. *Percept Psychophys.* 1996;58(3):409-423. doi:10.3758/BF03206817
- Maeda A, Nakamura K, Otomo A, Higuchi S, Motohashi Y. Body support effect on standing balance in the visually impaired elderly. *Arch Phys Med Rehabil.* 1998;79(8):994-997. doi:10.1016/S0003-9993(98)90100-9

- Hirahara Y, Sakurai Y, Shiidu Y, Yanashima K, Magatani K. Development of the navigation system for the visually impaired by using white cane. In: *2006 International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society.* ; 2006:4893-4896. doi:10.1109/IEMBS.2006.260433
- Albertsen IM, Temprado J-J, Berton E. Effect of Haptic Supplementation Provided by a Fixed or Mobile Stick on Postural Stabilization in Elderly People. *Gerontology.* 2012;58(5):419-429. doi:10.1159/000337495
- Guillebastre B, Rougier PR, Sibille B, Chrispin A, Detante O, Pérennou DA. When Might a Cane Be Necessary for Walking Following a Stroke? *Neurorehabil Neural Repair.* 2012;26(2):173-177. doi:10.1177/1545968311412786
- Parreira RB, Grecco LAC, Oliveira CS. Postural control in blind individuals: A systematic review. *Gait Posture.* 2017;57:161-167. doi:10.1016/j.gaitpost.2017.06.008
- Berglund J. A Balancing Act: Scientists Seek to Reduce the Risk of Falls in the Elderly. *IEEE Pulse.* 2017;8(2):21-24. doi:10.1109/MPUL.2016.2647059
- Peters RM, McKeown MD, Carpenter MG, Inglis JT. Losing touch: age-related changes in plantar skin sensitivity, lower limb cutaneous reflex strength, and postural stability in older adults. *J Neurophysiol.* 2016;116(4):1848-1858. doi:10.1152/jn.00339.2016
- Laufer Y. The Effect of Walking Aids on Balance and Weight-Bearing Patterns of Patients With Hemiparesis in Various Stance Positions. *Phys Ther.* 2003;83(2):112-122. doi:10.1093/ptj/83.2.112
- Hamzat TK, Kobiri A. Effects of walking with a cane on balance and social participation among community-dwelling post-stroke individuals. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2008;44:121-126.
- Honeine JL, Schieppati M. Time-interval for integration of stabilizing haptic and visual information in subjects balancing under static and dynamic conditions. *Front Syst Neurosci.* 2014;0:190-190.

- Rabin E, DiZio P, Ventura J, Lackner JR. Influences of Arm Proprioception and Degrees of Freedom on Postural Control With Light Touch Feedback. *J Neurophysiol.* 2008;99(2):595-604. doi:10.1152/jn.00504.2007
- Straube A, Krafczyk S, Paulus W, Brandt T. Dependence of visual stabilization of postural sway on the cortical magnification factor of restricted visual fields. *Exp Brain Res.* 1994;99(3). doi:10.1007/BF00228986
- Sarabon N, Rosker J, Loeffler S, Kern H. The effect of vision elimination during quiet stance tasks with different feet positions. *Gait Posture.* 2013;38(4):708-711. doi:10.1016/j.gaitpost.2013.03.005
- Jeka JJ, Lackner JR. Fingertip contact influences human postural control. *Exp Brain Res.* 1994;100(3):495-502. doi:10.1007/BF02738408
- Lackner JR, DiZio P, Jeka J, Horak F, Krebs D, Rabin E. Precision contact of the fingertip reduces postural sway of individuals with bilateral vestibular loss. *Exp Brain Res.* 1999;126(4):459-466. doi:10.1007/s002210050753
- Bolton DAE, McIlroy WE, Richard Staines W. The impact of light fingertip touch on haptic cortical processing during a standing balance task. *Exp Brain Res.* 2011;212(2):279-291. doi:10.1007/s00221-011-2728-6
- Kanekar N, Lee Y-J, Aruin AS. Effect of light finger touch in balance control of individuals with multiple sclerosis. *Gait Posture.* 2013;38(4):643-647. doi:10.1016/j.gaitpost.2013.02.017
- Lackner J, Rabin E, DiZio P. Stabilization of posture by precision touch of the index finger with rigid and flexible filaments. *Exp Brain Res.* 2001;139(4):454-464. doi:10.1007/s002210100775

- Kouzaki M, Masani K. Reduced postural sway during quiet standing by light touch is due to finger tactile feedback but not mechanical support. *Exp Brain Res.* 2008;188(1):153-158. doi:10.1007/s00221-008-1426-5
- De Nunzio AM, Schieppati M. Time to reconfigure balancing behaviour in man: changing visual condition while riding a continuously moving platform. *Exp Brain Res.* 2007;178(1):18-36. doi:10.1007/s00221-006-0708-z
- Mergner T, Schweigart G, Fennell L. Vestibular humanoid postural control. *J Physiol.* 2009;103(3-5):178-194. doi:10.1016/j.jphysparis.2009.08.002
- Billot M, Handrigan GA, Simoneau M, Corbeil P, Teasdale N. Short term alteration of balance control after a reduction of plantar mechanoreceptor sensation through cooling. *Neurosci Lett.* 2013;535:40-44. doi:10.1016/j.neulet.2012.11.022
- Bronstein AM. Multisensory integration in balance control. In: ; 2016:57-66. doi:10.1016/B978-0-444-63437-5.00004-2



## Postural Stabilization Strategies to Motor Contagion Induced by Action Observation Are Impaired in Parkinson's Disease

- Honeine JL, Crisafulli O, Sozzi S, Schieppati M. Processing time of addition or withdrawal of single or combined balance-stabilizing haptic and visual information. *J Neurophysiol.* 2015;114(6):3097-3110. doi:10.1152/jn.00618.2015
- Horak FB, Nashner LM. Central programming of postural movements: adaptation to altered support-surface configurations. *J Neurophysiol.* 1986;55(6):1369-1381. doi:10.1152/jn.1986.55.6.1369
- Massion J. Movement, posture and equilibrium: Interaction and coordination. *Prog Neurobiol.* 1992;38(1):35-56. doi:10.1016/0301-0082(92)90034-C
- Jacobs JV., Horak FB. External postural perturbations induce multiple anticipatory postural adjustments when subjects cannot pre-select their stepping foot. *Exp Brain Res.* 2007;179(1):29-42. doi:10.1007/s00221-006-0763-5
- Trivedi H, Leonard JA, Ting LH, Stapley PJ. Postural responses to unexpected perturbations of balance during reaching. *Exp Brain Res.* 2010;202(2):485-491. doi:10.1007/s00221-009-2135-4
- Thirioux B, Jorland G, Bret M, Tramus M, Berthoz A. Walking on a line: a motor paradigm using rotation and reflection symmetry to study mental body transformations. *Brain Cogn.* 2009;70:191-200.
- Tia B, Saimpont A, Paizis C, Mourey F, Fadiga L, Pozzo T. Correction: Does Observation of Postural Imbalance Induce a Postural Reaction? *PLoS One.* 2011;6(3). doi:10.1371/annotation/aff2c1f3-08af-4a36-bf53-0df2bfd9c320
- Tia B, Paizis C, Mourey F, Pozzo T. Do equilibrium constraints modulate postural reaction when viewing imbalance? *Brain Cogn.* 2012;79(2):89-95. doi:10.1016/j.bandc.2012.02.008

- Martins EF, Lemos T, Saunier G, Pozzo T, Fraiman D, Vargas CD. Cerebral Dynamics during the Observation of Point-Light Displays Depicting Postural Adjustments. *Front Hum Neurosci.* 2017;11. doi:10.3389/fnhum.2017.00217
- James W. *The Principles of Psychology.* Holt (1890).; 1980.
- Chartrand T, Bargh J. The chameleon effect: the perception-behavior link and social interaction. *J Pers Soc Psychol.* 1999;76:893-910.
- Brass M, Bekkering H, Prinz W. Movement observation affects movement execution in a simple response task. *Acta Psychol (Amst).* 2001;106(1-2):3-22. doi:10.1016/S0001-6918(00)00024-X
- Brass M, Zysset S, von Cramon DY. The Inhibition of Imitative Response Tendencies. *Neuroimage.* 2001;14(6):1416-1423. doi:10.1006/nimg.2001.0944
- Brass M, Derrfuss J, von Cramon DY. The inhibition of imitative and overlearned responses: a functional double dissociation. *Neuropsychologia.* 2005;43(1):89-98. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2004.06.018
- Bisio A, Stucchi N, Jacono M, Fadiga L, Pozzo T. Automatic versus Voluntary Motor Imitation: Effect of Visual Context and Stimulus Velocity. *PLoS One.* 2010;5(10):e13506. doi:10.1371/journal.pone.0013506
- Rizzolatti G, Fadiga L, Fogassi L, Gallese V. Resonance behaviors and mirror neurons. *Arch Ital Biol.* 1999;137:85-100.
- Bisio A, Sciutti A, Nori F, et al. Motor Contagion during Human-Human and Human-Robot Interaction. *PLoS One.* 2014;9(8):e106172. doi:10.1371/journal.pone.0106172
- Marchese R, Bove M, Abbruzzese G. Effect of cognitive and motor tasks on postural stability in Parkinson's disease: A posturographic study. *Mov Disord.* 2003;18(6):652-658. doi:10.1002/mds.10418

- Pellecchia G. Postural sway increases with attentional demands of con-current cognitive task. *Gait Posture* . 2003;18:29-34.
- Abbruzzese G, Avanzino L, Marchese R, Pelosin E. Action Observation and Motor Imagery: Innovative Cognitive Tools in the Rehabilitation of Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis*. 2015;2015:1-9. doi:10.1155/2015/124214
- Caligiore D, Mustile M, Spalletta G, Baldassarre G. Action observation and motor imagery for rehabilitation in Parkinson's disease: A systematic review and an integrative hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;72:210-222. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.11.005
- Bisio A, Casteran M, Ballay Y, Manckoundia P, Mourey F, Pozzo T. Voluntary Imitation in Alzheimer's Disease Patients. *Front Aging Neurosci*. 2016;8. doi:10.3389/fnagi.2016.00048
- Heyes C. Automatic imitation. *Psychol Bull*. 2011;137(3):463-483. doi:10.1037/a0022288

## **Balance in Blind Subjects: Cane and Fingertip Touch Induce Similar Extent and Promptness of Stance Stabilization**

- Jeka JJ. Light Touch Contact as a Balance Aid. *Phys Ther.* 1997;77(5):476-487. doi:10.1093/ptj/77.5.476
- White UE, Black AA, Wood JM, Delbaere K. Fear of Falling in Vision Impairment. *Optom Vis Sci.* Published online April 2015:1. doi:10.1097/OPX.0000000000000596
- Bateni H, Maki BE. Assistive devices for balance and mobility: Benefits, demands, and adverse consequences. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005;86(1):134-145. doi:10.1016/j.apmr.2004.04.023
- Virgili G, Rubin G. Orientation and mobility training for adults with low vision. In: *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* ; 2003. doi:10.1002/14651858.CD003925
- Lederman SJ, Klatzky RL. Haptic perception: A tutorial. *Atten Percept Psychophys.* 2009;71(7):1439-1459. doi:10.3758/APP.71.7.1439
- Lacquaniti F, Bosco G, Gravano S, et al. Gravity in the Brain as a Reference for Space and Time Perception. *Multisens Res.* 2015;28(5-6):397-426. doi:10.1163/22134808-00002471
- Clapp S, Wing AM. Light touch contribution to balance in normal bipedal stance. *Exp Brain Res.* 1999;125(4):521-524. doi:10.1007/s002210050711
- Baldan AMS, Alouche SR, Araujo IMG, Freitas SMSF. Effect of light touch on postural sway in individuals with balance problems: A systematic review. *Gait Posture.* 2014;40(1):1-10. doi:10.1016/j.gaitpost.2013.12.028
- Honeine JL, Schieppati M. Time-interval for integration of stabilizing haptic and visual information in subjects balancing under static and dynamic conditions. *Front Syst Neurosci.* 2014;8. doi:10.3389/fnsys.2014.00190

- Schieppati M, Schmid M, Sozzi S. Rapid processing of haptic cues for postural control in blind subjects. *Clin Neurophysiol.* 2014;125(7):1427-1439. doi:10.1016/j.clinph.2013.11.011
- Bernard-Demanze L, Temprado JJ, Elzière M, et al. Effects of haptic supplementation on postural stability in unilateral vestibular loss patients. *Neurosci Lett.* 2015;592:70-75. doi:10.1016/j.neulet.2015.03.008
- Honeine JL, Crisafulli O, Sozzi S, Schieppati M. Processing time of addition or withdrawal of single or combined balance-stabilizing haptic and visual information. *J Neurophysiol.* 2015;114(6):3097-3110. doi:10.1152/jn.00618.2015
- Jeka JJ, Easton RD, Bentzen BL, Lackner JR. Haptic cues for orientation and postural control. *Percept Psychophys.* 1996;58(3):409-423. doi:10.3758/BF03206817
- Albertsen IM, Temprado JJ, Berton E. Effect of haptic supplementation on postural stabilization: A comparison of fixed and mobile support conditions. *Hum Mov Sci.* 2010;29(6):999-1010. doi:10.1016/j.humov.2010.07.013
- Rabin E, DiZio P, Lackner JR. Time course of haptic stabilization of posture. *Exp Brain Res.* 2006;170(1):122-126. doi:10.1007/s00221-006-0348-3
- Sozzi S, Monti A, De Nunzio AM, Do M-C, Schieppati M. Sensori-motor integration during stance: Time adaptation of control mechanisms on adding or removing vision. *Hum Mov Sci.* 2011;30(2):172-189. doi:10.1016/j.humov.2010.06.002
- Sozzi S, Do M-C, Monti A, Schieppati M. Sensorimotor integration during stance: Processing time of active or passive addition or withdrawal of visual or haptic information. *Neuroscience.* 2012;212:59-76. doi:10.1016/j.neuroscience.2012.03.044
- Sozzi S, Crisafulli O, Schieppati M. Haptic Cues for Balance: Use of a Cane Provides Immediate Body Stabilization. *Front Neurosci.* 2017;11. doi:10.3389/fnins.2017.00705

- Honeine JL, Crisafulli O, Schieppati M. Body sway adaptation to addition but not withdrawal of stabilizing visual information is delayed by a concurrent cognitive task. *J Neurophysiol* . 2017;117:777-785.
- Chabran E, Maton B, Ribreau C, Fourment A. Electromyographic and biomechanical characteristics of segmental postural adjustments associated with voluntary wrist movements. *Exp Brain Res*. 2001;141(2):133-145. doi:10.1007/s002210100823
- Starr A, Cohen LG. ‘Gating’ of somatosensory evoked potentials begins before the onset of voluntary movement in man. *Brain Res*. 1985;348(1):183-186. doi:10.1016/0006-8993(85)90377-4
- Aruin A. Anticipatory postural adjustments during self-initiated perturbations of different magnitude triggered by a standard motor action. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1996;101(6):497-503. doi:10.1016/S0013-4694(96)95219-4
- Castellote JM, Valls-Solè J, Sanegre MT. Ballistic reactions under different motor sets. *Exp Brain Res*. 2004;158(1). doi:10.1007/s00221-004-1866-5
- Krishnan V, Kanekar N, Aruin AS. Feedforward postural control in individuals with multiple sclerosis during load release. *Gait Posture*. 2012;36(2):225-230. doi:10.1016/j.gaitpost.2012.02.022
- Rabin E, Bortolami SB, DiZio P, Lackner JR. Haptic Stabilization of Posture: Changes in Arm Proprioception and Cutaneous Feedback for Different Arm Orientations. *J Neurophysiol*. 1999;82(6):3541-3549. doi:10.1152/jn.1999.82.6.3541
- Chapman CE, Beauchamp E. Differential Controls Over Tactile Detection in Humans by Motor Commands and Peripheral Reafference. *J Neurophysiol*. 2006;96(3):1664-1675. doi:10.1152/jn.00214.2006
- Kojima S, Onishi H, Miyaguchi S, et al. Modulation of Corticospinal Excitability Depends on the Pattern of Mechanical Tactile Stimulation. *Neural Plast*. 2018;2018:1-9. doi:10.1155/2018/5383514

- Kupers R, Fumal A, de Noordhout AM, Gjedde A, Schoenen J, Ptito M. Transcranial magnetic stimulation of the visual cortex induces somatotopically organized qualia in blind subjects. *Proc Natl Acad Sci*. 2006;103(35):13256-13260. doi:10.1073/pnas.0602925103
- Fiehler K, Rösler F. Plasticity of multisensory dorsal stream functions: evidence from congenitally blind and sighted adults. *Restor Neurol Neurosci* . 2010;28:193-205.
- Parreira RB, Grecco LAC, Oliveira CS. Postural control in blind individuals: A systematic review. *Gait Posture*. 2017;57:161-167. doi:10.1016/j.gaitpost.2017.06.008
- Rabin E, Gordon AM. Influence of fingertip contact on illusory arm movements. *J Appl Physiol*. 2004;96(4):1555-1560. doi:10.1152/jappphysiol.01085.2003
- Rabin E, Gordon AM. Prior experience and current goals affect muscle-spindle and tactile integration. *Exp Brain Res*. 2006;169(3):407-416. doi:10.1007/s00221-005-0154-3
- Meyniel C, Bodaghi B, Robert P-Y. Revisiting Vision Rehabilitation. *Front Syst Neurosci*. 2017;11. doi:10.3389/fnsys.2017.00082
- Kimura T, Kouzaki M, Masani K, Moritani T. Unperceivable noise to active light touch effects on fast postural sway. *Neurosci Lett*. 2012;506(1):100-103. doi:10.1016/j.neulet.2011.10.058
- Bisdorff AR, Wolsley CJ, Anastasopoulos D, Bronstein AM, Gresty MA. The Perception of body verticality (subjective postural vertical) in peripheral and central vestibular disorders. *Brain*. 1996;119(5):1523-1534. doi:10.1093/brain/119.5.1523
- Kalisch T. Improvement of sensorimotor functions in old age by passive sensory stimulation. *Clin Interv Aging*. 2008;Volume 3:673-690. doi:10.2147/CIA.S3174
- Giudice NA, Bennett CR, Klatzky RL, Loomis JM. Spatial updating of haptic arrays across the life span. *Exp Aging Res*. 2017;43(3):274-290. doi:10.1080/0361073X.2017.1298958

## **Podokinetic After-Rotation Is Transiently Enhanced or Reversed by Unilateral Axial Muscle Proprioceptive Stimulation**

- Bove M, Courtine G, Schieppati M. Neck Muscle Vibration and Spatial Orientation During Stepping in Place in Humans. *J Neurophysiol.* 2002;88(5):2232-2241. doi:10.1152/jn.00198.2002
- Mohr C, Brugger P, Bracha H., Landis T, Viaud-Delmon I. Human side preferences in three different whole-body movement tasks☆. *Behav Brain Res.* 2004;151(1-2):321-326. doi:10.1016/j.bbr.2003.09.006
- Kallie CS, Schrater PR, Legge GE. Variability in stepping direction explains the veering behavior of blind walkers. *J Exp Psychol Hum Percept Perform.* 2007;33(1):183-200. doi:10.1037/0096-1523.33.1.183
- Toussaint Y, Do M-C, Fagard J. What are the factors responsible for the deviation in stepping on the spot? *Neurosci Lett.* 2008;435(1):60-64. doi:10.1016/j.neulet.2008.02.007
- Consolo P, Holanda HC, Fukusima SS. Humans tend to walk in circles as directed by memorized visual locations at large distances. *Psychol Neurosci.* 2014;7(3):269-276. doi:10.3922/j.psns.2014.037
- Karn T, Cinelli ME. The effect of galvanic vestibular stimulation on path trajectory during a path integration task. *Q J Exp Psychol.* 2019;72(6):1550-1560. doi:10.1177/1747021818798824
- Fukuda T. The Stepping Test: *Two Phases of the Labyrinthine Reflex.* *Acta Otolaryngol.* 1959;50(1-2):95-108. doi:10.3109/00016485909129172
- Zhang Y, Wang W. Reliability of the Fukuda Stepping Test to Determine the Side of Vestibular Dysfunction. *J Int Med Res.* 2011;39(4):1432-1437. doi:10.1177/147323001103900431



- Bove M. Neck proprioception and spatial orientation in cervical dystonia. *Brain*. 2004;127(12):2764-2778. doi:10.1093/brain/awh291
- Müller S V., Gläser P, Tröger M, Dengler R, Johannes S, Münte TF. Disturbed egocentric space representation in cervical dystonia. *Mov Disord*. 2005;20(1):58-63. doi:10.1002/mds.20293
- Ivanenko YP, Grasso R, Lacquaniti F. Neck muscle vibration makes walking humans accelerate in the direction of gaze. *J Physiol*. 2000;525(3):803-814. doi:10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00803.x
- Schmid M, Schieppati M. Neck muscle fatigue and spatial orientation during stepping in place in humans. *J Appl Physiol*. 2005;99(1):141-153. doi:10.1152/jappphysiol.00494.2004
- Malmström E-M, Fransson P-A, Jaxmar Bruinen T, Facic S, Tjernström F. Disturbed cervical proprioception affects perception of spatial orientation while in motion. *Exp Brain Res*. 2017;235(9):2755-2766. doi:10.1007/s00221-017-4993-5
- Reed-Jones RJ, Hollands MA, Reed-Jones JG, Vallis LA. Visually evoked whole-body turning responses during stepping in place in a virtual environment. *Gait Posture*. 2009;30(3):317-321. doi:10.1016/j.gaitpost.2009.06.001
- Schmid M, De Nunzio AM, Schieppati M. Trunk muscle proprioceptive input assists steering of locomotion. *Neurosci Lett*. 2005;384(1-2):127-132. doi:10.1016/j.neulet.2005.04.059
- Courtine G, De Nunzio AM, Schmid M, Beretta MV, Schieppati M. Stance- and Locomotion-Dependent Processing of Vibration-Induced Proprioceptive Inflow From Multiple Muscles in Humans. *J Neurophysiol*. 2007;97(1):772-779. doi:10.1152/jn.00764.2006

- Weber KD, Fletcher WA, Gordon CR, Jones GM, Block EW. Motor learning in the “podokinetic” system and its role in spatial orientation during locomotion. *Exp Brain Res.* 1998;120(3):377-385. doi:10.1007/s002210050411
- Earhart GM, Horak FB. Effects of cadence on the acquisition and expression of podokinetic after-rotation. *Hum Mov Sci.* 2004;23(6):823-836. doi:10.1016/j.humov.2004.09.001
- Earhart GM, Hong M. Kinematics of podokinetic after-rotation: Similarities to voluntary turning and potential clinical implications. *Brain Res Bull.* 2006;70(1):15-21. doi:10.1016/j.brainresbull.2005.11.004
- Sozzi S, Schieppati M. Stepping in Place While Voluntarily Turning Around Produces a Long-Lasting Posteffect Consisting in Inadvertent Turning While Stepping Eyes Closed. *Neural Plast.* 2016;2016:1-14. doi:10.1155/2016/7123609
- Becker W, Kliegl K, Kassubek J, Jürgens R. Podokinetic circular vection: characteristics and interaction with optokinetic circular vection. *Exp Brain Res.* 2016;234(7):2045-2058. doi:10.1007/s00221-016-4604-x
- Haggerty SE, Wu AR, Sienko KH, Kuo AD. A shared neural integrator for human posture control. *J Neurophysiol.* 2017;118(2):894-903. doi:10.1152/jn.00428.2016
- Karnath HO, Christ K, Hartje W. Decrease of contralateral neglect by neck muscle vibration and spatial orientation of trunk midline. *Brain.* 1993;116(2):383-396. doi:10.1093/brain/116.2.383
- Honoré J, Saj A, Bernati T, Rousseaux M. The pusher syndrome reverses the orienting bias caused by spatial neglect. *Neuropsychologia.* 2009;47(3):634-638. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2008.11.008
- Saj A, Honoré J, Bernard-Demanze L, Devèze A, Magnan J, Borel L. Where is straight ahead to a patient with unilateral vestibular loss? *Cortex.* 2013;49(5):1219-1228. doi:10.1016/j.cortex.2012.05.019

- Bottini G. Cerebral representations for egocentric space: Functional-anatomical evidence from caloric vestibular stimulation and neck vibration. *Brain*. 2001;124(6):1182-1196. doi:10.1093/brain/124.6.1182
- Chen X, DeAngelis GC, Angelaki DE. Flexible egocentric and allocentric representations of heading signals in parietal cortex. *Proc Natl Acad Sci*. 2018;115(14):E3305-E3312. doi:10.1073/pnas.1715625115
- Earhart GM, Fletcher WA, Horak FB, et al. Does the cerebellum play a role in podokinetic adaptation? *Exp Brain Res*. 2002;146(4):538-542. doi:10.1007/s00221-002-1238-y
- Laurens J, Angelaki DE. A unified internal model theory to resolve the paradox of active versus passive self-motion sensation. *Elife*. 2017;6. doi:10.7554/eLife.28074
- Statton MA, Vazquez A, Morton SM, Vasudevan EVL, Bastian AJ. Making Sense of Cerebellar Contributions to Perceptual and Motor Adaptation. *The Cerebellum*. 2018;17(2):111-121. doi:10.1007/s12311-017-0879-0
- McNeely ME, Earhart GM. Evidence for limb-independent control of locomotor trajectory. *Exp Brain Res*. 2010;201(3):613-618. doi:10.1007/s00221-009-2075-z
- Hong M, Perlmutter JS, Earhart GM. Podokinetic after-rotation in Parkinson disease. *Brain Res*. 2007;1128:99-106. doi:10.1016/j.brainres.2006.10.053
- Godi M, Giardini M, Nardone A, et al. Curved Walking Rehabilitation with a Rotating Treadmill in Patients with Parkinson's Disease: A Proof of Concept. *Front Neurol*. 2017;8. doi:10.3389/fneur.2017.00053
- Turcato AM, Godi M, Giardini M, et al. Abnormal gait pattern emerges during curved trajectories in high-functioning Parkinsonian patients walking in line at normal speed. *PLoS One*. 2018;13(5):e0197264. doi:10.1371/journal.pone.0197264

## **Tactile and proprioceptive dysfunction differentiates cervical dystonia with and without tremor**

- Trompetto C, Avanzino L, Marinelli L, et al. Corticospinal excitability in patients with secondary dystonia due to focal lesions of the basal ganglia and thalamus. *Clin Neurophysiol.* 2012;123(4):808-814. doi:10.1016/j.clinph.2011.06.033
- Jinnah H, Neychev V, Hess E. The Anatomical Basis for Dystonia: The Motor Network Model. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2017;7:506-506.
- Prudente CN, Hess EJ, Jinnah HA. Dystonia as a network disorder: What is the role of the cerebellum? *Neuroscience.* 2014;260:23-35. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.11.062
- Avanzino L, Abbruzzese G. How does the cerebellum contribute to the pathophysiology of dystonia? *Basal Ganglia.* 2012;2(4):231-235. doi:10.1016/j.baga.2012.05.003
- Avanzino L, Ravaschio A, Lagravinese G, Bonassi G, Abbruzzese G, Pelosin E. Adaptation of feedforward movement control is abnormal in patients with cervical dystonia and tremor. *Clin Neurophysiol.* 2018;129(1):319-326. doi:10.1016/j.clinph.2017.08.020
- Antelmi E, Erro R, Rocchi L, et al. Neurophysiological correlates of abnormal somatosensory temporal discrimination in dystonia. *Mov Disord.* 2017;32(1):141-148. doi:10.1002/mds.26804
- Avanzino L, Tinazzi M, Ionta S, Fiorio M. Sensory-motor integration in focal dystonia. *Neuropsychologia.* 2015;79:288-300. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2015.07.008
- Conte A, McGovern EM, Narasimham S, et al. Temporal Discrimination: Mechanisms and Relevance to Adult-Onset Dystonia. *Front Neurol.* 2017;8. doi:10.3389/fneur.2017.00625
- Bara-Jimenez W, Catalan MJ, Hallett M, Gerloff C. Abnormal somatosensory homunculus in dystonia of the hand. *Ann Neurol.* 1998;44(5):828-831. doi:10.1002/ana.410440520

- Nelson AJ, Blake DT, Chen R. Digit-specific aberrations in the primary somatosensory cortex in Writer's cramp. *Ann Neurol*. 2009;66(2):146-154. doi:10.1002/ana.21626
- Sanger TD, Tarsy D, Pascual-Leone A. Abnormalities of spatial and temporal sensory discrimination in writer's cramp. *Mov Disord*. 2001;16(1):94-99. doi:10.1002/1531-8257(200101)16:1<94::AID-MDS1020>3.0.CO;2-O
- Putzki N, Stude P, Konczak J, Graf K, Diener H-C, Maschke M. Kinesthesia is impaired in focal dystonia. *Mov Disord*. 2006;21(6):754-760. doi:10.1002/mds.20799
- Kusoffsky A, Wadell I, Nilsson B. The relationship between sensory impairment and motor recovery in patients with hemiplegia. *Scand J Rehabil Med*. 1982;14(1):27-32.
- Carey LM, Matyas TA, Oke LE. Sensory loss in stroke patients: Effective training of tactile and proprioceptive discrimination. *Arch Phys Med Rehabil*. 1993;74(6):602-611. doi:10.1016/0003-9993(93)90158-7
- Sainburg RL, Ghilardi MF, Poizner H, Ghez C. Control of limb dynamics in normal subjects and patients without proprioception. *J Neurophysiol*. 1995;73(2):820-835. doi:10.1152/jn.1995.73.2.820
- Konczak J, Sciutti A, Avanzino L, et al. Parkinson's disease accelerates age-related decline in haptic perception by altering somatosensory integration. *Brain*. 2012;135(11):3371-3379. doi:10.1093/brain/aws265
- Cuppone AV, Squeri V, Semprini M, Masia L, Konczak J. Robot-Assisted Proprioceptive Training with Added Vibro-Tactile Feedback Enhances Somatosensory and Motor Performance. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164511. doi:10.1371/journal.pone.0164511
- Yoneda Y, Rome S, Sagar HJ, Grunewald RA. Abnormal perception of the tonic vibration reflex in idiopathic focal dystonia. *Eur J Neurol*. 2000;7(5):529-533. doi:10.1046/j.1468-1331.2000.t01-1-00102.x

- Kaji R, Rothwell JC, Katayama M, et al. Tonic vibration reflex and muscle afferent block in writer's cramp. *Ann Neurol*. 1995;38(2):155-162. doi:10.1002/ana.410380206
- Pelosin E, Avanzino L, Marchese R, et al. KinesioTaping Reduces Pain and Modulates Sensory Function in Patients With Focal Dystonia. *Neurorehabil Neural Repair*. 2013;27(8):722-731. doi:10.1177/1545968313491010
- Avanzino L, Fiorio M, Conte A. Actual and Illusory Perception in Parkinson's Disease and Dystonia: A Narrative Review. *Front Neurol*. 2018;9. doi:10.3389/fneur.2018.00584

## Dual task gait as an hallmark of subtle gait disturbances in Cervical Dystonia patients

- Balint B, Mencacci NE, Valente EM, et al. Dystonia. *Nat Rev Dis Prim.* 2018;4(1):25. doi:10.1038/s41572-018-0023-6
- Schirinzi T, Sciamanna G, Mercuri NB, Pisani A. Dystonia as a network disorder. *Curr Opin Neurol.* 2018;31(4):498-503. doi:10.1097/WCO.0000000000000580
- Zetterberg L, Urell C, Anens E. Exploring factors related to physical activity in cervical dystonia. *BMC Neurol.* 2015;15(1):247. doi:10.1186/s12883-015-0499-6
- Wolf ME, Capelle HH, Bänzner H, Hennerici MG, Krauss JK, Blahak C. Hypokinetic gait changes induced by bilateral pallidal deep brain stimulation for segmental dystonia. *Gait Posture.* 2016;49:358-363. doi:10.1016/j.gaitpost.2016.07.301
- Barr C, Barnard R, Edwards L, Lennon S, Bradnam L. Impairments of balance, stepping reactions and gait in people with cervical dystonia. *Gait Posture.* 2017;55:55-61. doi:10.1016/j.gaitpost.2017.04.004
- Esposito M, Dubbioso R, Peluso S, et al. Cervical dystonia patients display subclinical gait changes. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;43:97-100. doi:10.1016/j.parkreldis.2017.07.005
- Yogev-Seligmann G, Hausdorff JM, Giladi N. The role of executive function and attention in gait. *Mov Disord.* 2008;23(3):329-342. doi:10.1002/mds.21720
- Brown LA, McKenzie NC, Doan JB. Age-Dependent Differences in the Attentional Demands of Obstacle Negotiation. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 2005;60(7):924-927. doi:10.1093/gerona/60.7.924
- Jahanshahi M, Rowe J, Fuller R. Cognitive executive function in dystonia. *Mov Disord.* 2003;18(12):1470-1481. doi:10.1002/mds.10595

- Balas M, Peretz C, Badarny S, Scott RB, Giladi N. Neuropsychological profile of DYT1 dystonia. *Mov Disord.* 2006;21(12):2073-2077. doi:10.1002/mds.21070
- Bugalho P, Corrêa B, Guimarães J, Xavier M. Set-shifting and behavioral dysfunction in primary focal dystonia. *Mov Disord.* 2008;23(2):200-206. doi:10.1002/mds.21784
- Allam N, Frank JE, Pereira C, Tomaz C. Sustained attention in cranial dystonia patients treated with botulinum toxin. *Acta Neurol Scand.* 2007;116(3):196-200. doi:10.1111/j.1600-0404.2007.00862.x
- Romano R, Bertolino A, Gigante A, Martino D, Livrea P, Defazio G. Impaired cognitive functions in adult-onset primary cranial cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20(2):162-165. doi:10.1016/j.parkreldis.2013.10.008
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bäcklund V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695-699. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- Boyce MJ, Canning CG, Mahant N, Morris J, Latimer J, Fung VSC. The Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale: Reliability in neurologists and physiotherapists. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18(5):635-637. doi:10.1016/j.parkreldis.2012.02.007
- Löfgren N, Benka Wallén M, Sorjonen K, Conradsson D, Franzén E. Investigating the Mini-BESTest's construct validity in elderly with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2017;135(6):614-621. doi:10.1111/ane.12640
- Pelosin E, Cerulli C, Ogliastrò C, et al. A Multimodal Training Modulates Short Afferent Inhibition and Improves Complex Walking in a Cohort of Faller Older Adults With an Increased Prevalence of Parkinson's Disease. *Journals Gerontol Ser A.* Published online March 15, 2019. doi:10.1093/gerona/glz072
- Buckley E, Mazzà C, McNeill A. A systematic review of the gait characteristics associated with Cerebellar Ataxia. *Gait Posture.* 2018;60:154-163. doi:10.1016/j.gaitpost.2017.11.024



- Smith E, Cusack T, Cunningham C, Blake C. The Influence of a Cognitive Dual Task on the Gait Parameters of Healthy Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Aging Phys Act.* 2017;25(4):671-686. doi:10.1123/japa.2016-0265
- Raffegeau TE, Krehbiel LM, Kang N, et al. A meta-analysis: Parkinson's disease and dual-task walking. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;62:28-35. doi:10.1016/j.parkreldis.2018.12.012
- Strouwen C, Molenaar EA, Münks L, et al. Dual tasking in Parkinson's disease: should we train hazardous behavior? *Expert Rev Neurother.* 2015;15(9):1031-1039. doi:10.1586/14737175.2015.1077116
- O'Shea S, Morris ME, Iansek R. Dual task interference during gait in people with Parkinson disease: effects of motor versus cognitive secondary tasks. *Phys Ther.* 2002;82(9):888-897.
- Belghali M, Chastan N, Cignetti F, Davenne D, Decker LM. Loss of gait control assessed by cognitive-motor dual-tasks: pros and cons in detecting people at risk of developing Alzheimer's and Parkinson's diseases. *GeroScience.* 2017;39(3):305-329. doi:10.1007/s11357-017-9977-7
- Mirelman A, Gurevich T, Giladi N, Bar-Shira A, Orr-Urtreger A, Hausdorff JM. Gait alterations in healthy carriers of the LRRK2 G2019S mutation. *Ann Neurol.* 2011;69(1):193-197. doi:10.1002/ana.22165
- Helmich RC, Thaler A, van Nuenen BFL, et al. Reorganization of corticostriatal circuits in healthy G2019S LRRK2 carriers. *Neurology.* 2015;84(4):399-406. doi:10.1212/WNL.0000000000001189
- Montero-Odasso M, Hachinski V. Preludes to brain failure: executive dysfunction and gait disturbances. *Neurol Sci.* 2014;35(4):601-604. doi:10.1007/s10072-013-1613-4

- De Pauw J, Mercelis R, Hallemans A, et al. Postural control and the relation with cervical sensorimotor control in patients with idiopathic adult-onset cervical dystonia. *Exp Brain Res*. 2018;236(3):803-811. doi:10.1007/s00221-018-5174-x
- Bove M, Bricchetto G, Abbruzzese G, Marchese R, Schieppati M. Neck proprioception and spatial orientation in cervical dystonia. *Brain*. 2004;127(12):2764-2778. doi:10.1093/brain/awh291
- Munchau A. Role of the vestibular system in the pathophysiology of spasmodic torticollis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71(3):285-288. doi:10.1136/jnnp.71.3.285



