

Alla cortese attenzione della commissione scientifica della
Fondazione NEURECA Onlus – Milano

**Rendiconto sull'attività di ricerca finora svolta
(scadenza 19 febbraio 2009)**

Il sottoscritto, Alfonso Fasano, beneficiario della borsa di studio NEURECA per l'anno 2009 con la presente relazione rende noto lo stato di avanzamento della ricerca intitolata: **“Freezing della marcia nei pazienti affetti da malattia di Parkinson: verso l'identificazione di un modello cinematica”**.

Ad oggi risulta concluso il primo dei tre studi del progetto di ricerca:

“The Modulation of Gait Symmetry by means of STN-DBS Improves Intractable Freezing Of Gait”

A. Fasano, H. Stolze, J. Volkmann, G. Deuschl, J. Herzog

Di seguito l'abstract del lavoro, in procinto di essere presentato al prossimo congresso internazionale della Movement Disorders Society (Parigi, giugno 2009).

Objective: To study how modulation of symmetry between both legs by subthalamic deep brain stimulation (STN-DBS) impacts on freezing of gait (FOG) in patients with Parkinson's disease (PD).

Background: FOG is a poorly understood gait disorder affecting more than 50% of PD patients. Gait is a complex multi-component motor process which amongst others requires precise coordination between both body sides. It has therefore been hypothesized that dysfunction in rhythmicity, symmetry or coordination between both legs might be an important risk factor for FOG. It is yet unclear whether change of

these variables by STN-DBS influences the gait performance of PD patients.

Methods: We enrolled 22 consecutive PD patients (13 FOG+) with STN-DBS for at least six months. At time of examination mean age was 63.2 ± 7.7 (mean \pm standard deviation), disease duration 15.2 ± 4.3 years, and follow-up after surgery 35.9 ± 32.2 months. After cessation of all dopaminerg medication, patients were evaluated in the following four conditions: STN-DBS on (DBS ON), STN-DBS off (DBS OFF), 50% reduction of stimulation voltage contralateral to the slower leg (worse side reduction, WSR), 50% reduction voltage contralateral to the faster leg (better side reduction, BSR). Gait analysis was performed on a motor-driven treadmill (Woodway, Germany) and recorded by three-dimensional opto-electronic analysis system (Qualisys, Sweden). We measured the frequency and duration of FOG-episodes during 40 sec of recording. The bilateral coordination of gait was assessed by the Phase Coordination Index (PCI) quantifying the phase between the left and right leg with lower values indicating more symmetric gait.

Results: In FOG- patients, there was no effect of BSR or WSR on gait performance. In FOG+ patients, during DBS OFF, there were 2.0 ± 0.37 FOG episodes lasting for 12.19 ± 2.63 sec. During DBS ON, FOG significantly improved with reduction of episodes (1.38 ± 0.46) and duration (2.58 ± 0.81 sec) ($P=0.005$). During WSR, FOG worsened with increase of episodes (1.31 ± 0.41) and duration (5.23 ± 2.10 sec). Remarkably, BSR further improved FOG with significantly lesser FOG episodes (0.23 ± 0.23) and duration (0.21 ± 0.21 sec) compared to DBS ON ($P=0.03$) (Figure 1). During BSR, FOG reduction was accompanied by normalisation of symmetry as measured by PCI ($16.5 \pm 6.0\%$) which was significantly lower than in the other three conditions (Figure 2).

Conclusions: In FOG+ patients, change of symmetry by STN-DBS significantly improves limb coordination and reduces FOG. This identifies poor leg coordination as a major risk factor for FOG which just be considered during adjustment of stimulation parameters.

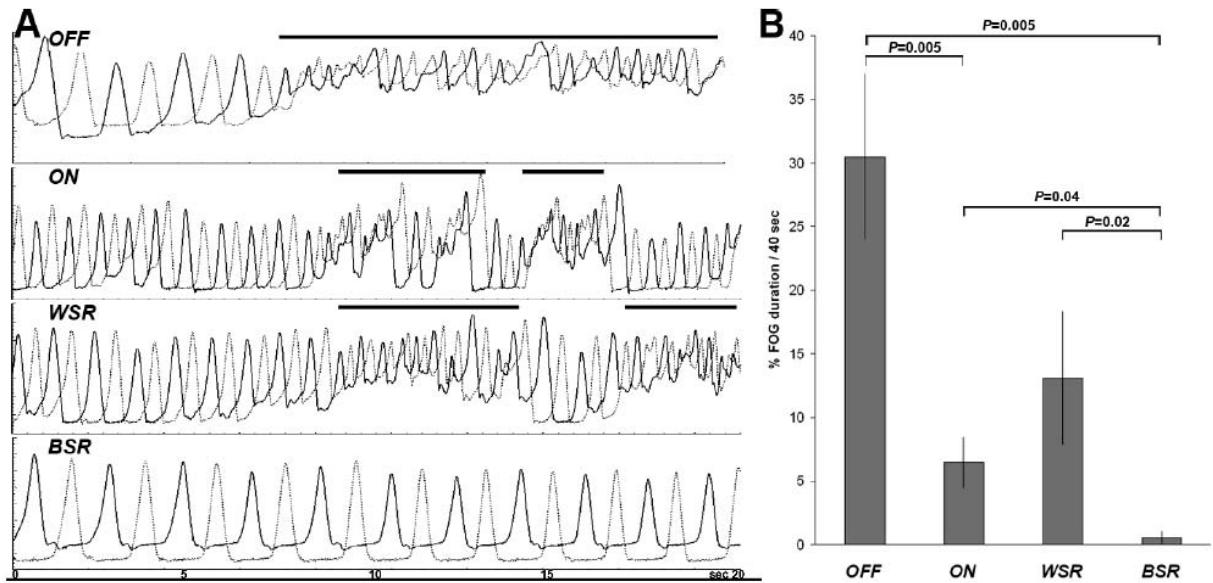


Figure 1. A. The 5th metatarsus marker trajectories for the two feet (dotted line represents left side) in an individual patient during the 4 experimental conditions. **B.** The FOG duration for the whole sample expressed as the percentage of the total time of assessment during the 4 conditions.

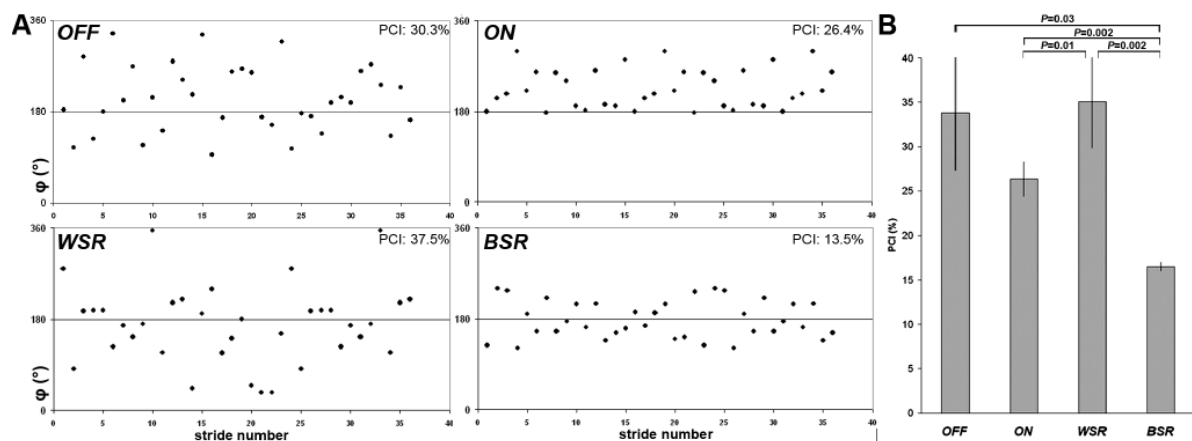


Figure 2. A. The 5th metatarsus marker trajectories for the two feet (dotted line represents left side) in an individual patient during the 4 experimental conditions. **B.** The FOG duration for the whole sample expressed as the percentage of the total time of assessment during the 4 conditions.

Il lavoro è in corso di sottomissione presso *Annals of Neurology*, il manoscritto recherà nei ringraziamenti la dicitura “A.F. is partially funded by NEURECA onlus – Milan.”.

Ad oggi, risulta inoltre concluso l’arruolamento dei pazienti per la seconda parte del progetto, volta ad indagare l’effetto della modulazione estrinseca dell’asimmetria sullo schema del passo nei pazienti con malattia di Parkinson. Tale sottoprogetto, anch’esso svolto in collaborazione con i colleghi dell’Università di Kiel (Germania), si è avvalso dell’uso del paradigma sperimentale “spli-belt” (treadmil con doppio nastro con velocità differente per ciascun arto inferiore).

Sono stati arruolati 10 pazienti, con stadio H&Y (med off) di 2-3, età media di $60,5 \pm 8,8$ anni, durata di malattia media di $12,2 \pm 5,7$ anni; 5 con arto inferiore più lento a sinistra e 5 a destra.

La riduzione della velocità del nastro assegnato alla gamba più lento ha aumentato l’asimmetria del passo, l’opposto si è ottenuto rallentando la velocità del nastro assegnato alla gamba più veloce (Figura 3).

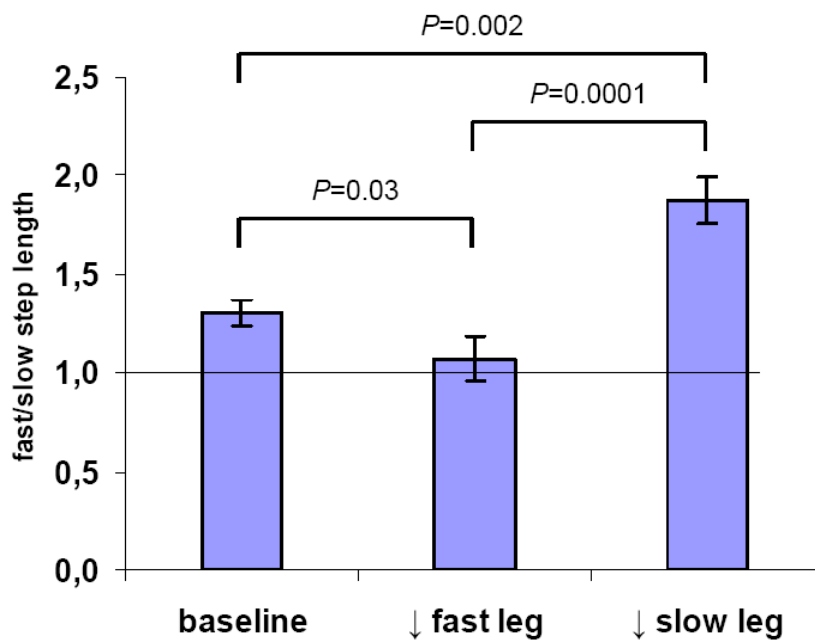


Figura 3.

Lo studio, nella sua analisi preliminare, ha permesso di concludere che “assecondare” l’asimmetria del cammino migliora la performance motoria nonostante il paradosso aumento dell’asimmetria (Figura 4).

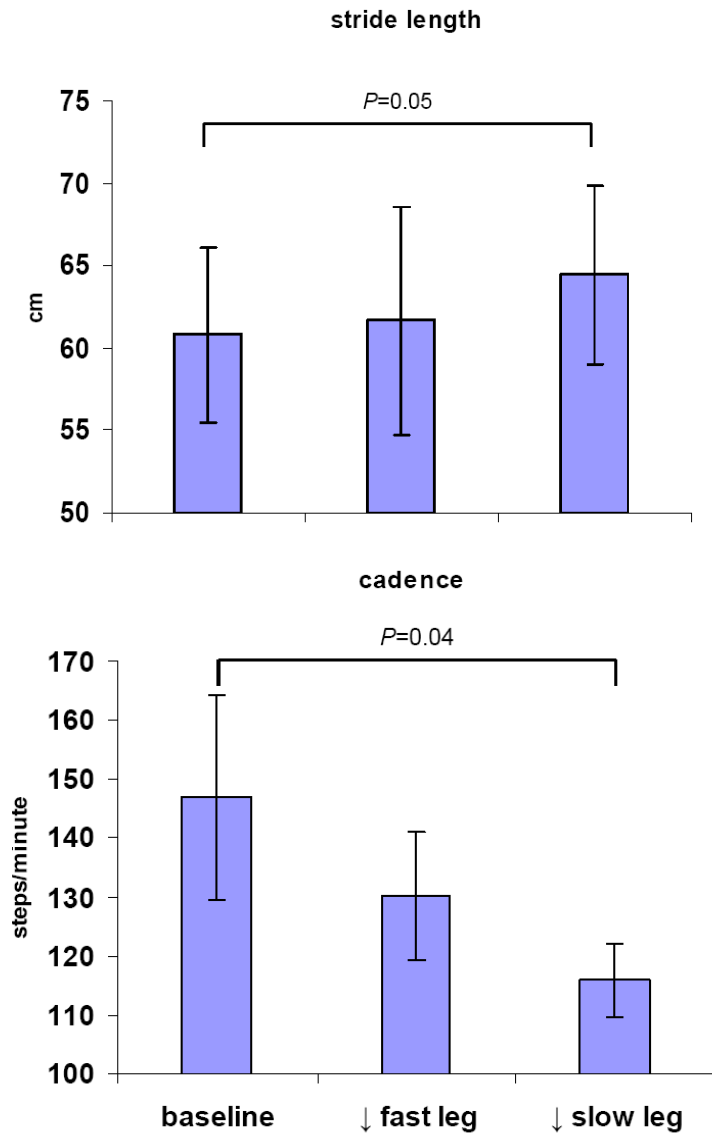


Figura 4.

Inoltre, la misurazione delle lunghezze del passo ha permesso di concludere che la gamba meno affetta modula l’asimmetria del passo. In particolare il sistema motorio compensa attraverso l’“adattamento” alla gamba più affetta (Figura 5).

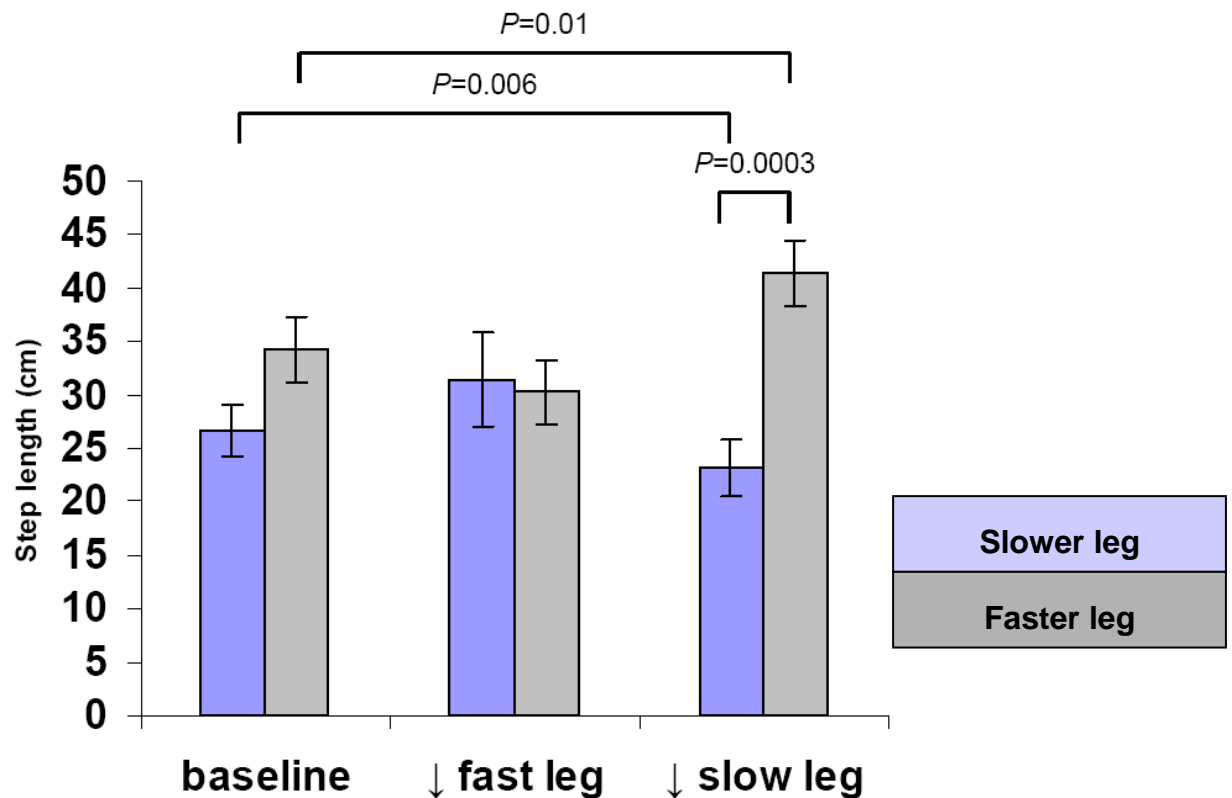


Figura 5.

Parte dei risultati dei suddetti progetti sono stati oggetto di presentazioni orali nel corso di *lecture* su invito (Kiel, ottobre 2008; Pozzilli (IS), dicembre 2008) e durante la sessione orale dell'ultimo congresso LIMPE (Salerno, novembre 2008). In ogni presentazione è stato riconosciuto a Neureca il ruolo di finanziatore del progetto.

La presentazione alla LIMPE è stata premiata come migliore presentazione orale del congresso ed è stata oggetto di un'intervista consultabile on-line sul sito www.parkinson.it. Di tale intervista si allega copia in allegato; nel corso della stessa è emerso nuovamente il supporto fornito dalla fondazione Neureca.

Ringraziando per la fiducia accordatami, colgo l'occasione per porgere i miei più cordiali saluti alla commissione scientifica di Neureca.

Dott. Alfonso Fasano



Dr. Alfonso Fasano
Istituto di Neurologia
Policlinico A Gemelli
Largo A Gemelli 8
00168 Rome, Italy
e-mail: alfonso.fasano@rm.unicatt.it
tel/fax +39.06.3015.5633
mob. +39.3356405023
mob. +39.3392079312
<http://profiles.within3.com/alfonsofasano/>