



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DELLA SALUTE

Dottorato in Medicina Clinica e Sperimentale

XXX° ciclo

**EFFETTI DELLA STIMOLAZIONE MECCANICA
PLANTARE RIPETUTA SUL PROFILO AUTONOMO,
SUI PARAMETRI CARDIOVASCOLARI E DI
MOVIMENTO NEI PAZIENTI AFFETTI DA
MALATTIA DI PARKINSON**

Tesi di Dottorato di:

Mara BULGHERONI

Matr. n. R11053

Tutor: Chiar.mo Prof. Nicola MONTANO

Anno accademico 2016/2017

A Paolo e Olivia

INDICE

1. INTRODUZIONE.....	4
1.1. Malattia di Parkinson.....	4
1.1.1. Epidemiologia.....	5
1.1.2. Fisiopatologia.....	7
1.1.3. Diagnosi.....	9
1.1.4. Principi di trattamento.....	13
1.2. Il sistema nervoso autonomo.....	16
1.2.1. Metodi di analisi	18
1.2.1.1. Analisi spettrale.....	19
1.2.1.2. Analisi simbolica.....	24
1.3 M. di Parkinson e sistema nervoso autonomo	28
1.4 Dati Preliminari.....	29
2. MATERIALI E METODI.....	31
2.1. Scopo dello studio.....	31
2.2. Disegno dello studio.....	32
2.2.1. Popolazione.....	32
2.2.2. Protocollo sperimentale.....	34
2.3. Analisi statistiche.....	38
3. RISULTATI.....	39
4. DISCUSSIONE.....	47
5. CONCLUSIONE.....	52
6. ALLEGATI.....	53
7. BIBLIOGRAFIA.....	64

1 INTRODUZIONE

1.1 MALATTIA DI PARKINSON

La malattia di Parkinson (PD) è una patologia degenerativa del sistema nervoso centrale, causata da neuro-degenerazione dei neuroni dei gangli della base che porta ad una insufficiente produzione di dopamina.

E' una patologia che si manifesta clinicamente con un ampio ventaglio di sintomi, i cui principali sono tremore, bradicinesia, rigidità ed instabilità posturale, disfunzioni autonome (quali ipotensione ortostatica ed ipertensione clinostatica, disturbi della minzione, etc) e depressione, rendendo quindi i pazienti estremamente fragili ed altamente dipendenti dai care-givers.

1.1.1 EPIDEMIOLOGIA

La frequenza di PD riportata in letteratura varia da studio a studio, in base ai criteri diagnostici utilizzati, al tipo di studio effettuato ed ai differenti metodi epidemiologici. Nel 2014 è stata eseguita una meta-analisi di 47 studi che ha evidenziato come la prevalenza di PD sia circa dello 0.3% nella popolazione generale con più di 40 anni (circa 7 milioni di persone del mondo) e come essa aumenti con l'età in tutto il mondo, interessando gli uomini maggiormente delle donne (anche se tale predominanza non si osserva in tutti gli studi presi in esame). Ha inoltre mostrato come in Asia vi sia una ridotta prevalenza di Parkinson statisticamente significativa nei pazienti di 70-79 anni rispetto all'America settentrionale, Europa e Australia, e che la prevalenza rimane ridotta (seppur in modo non statisticamente significativo) anche per tutte le altre classi di età, facendo quindi supporre che possano esserci fattori genetici ed ambientali (o anche metodologici) alla base di tali differenze [1, 2, 3].

Sono stati effettuati studi volti ad analizzare la prevalenza di PD in Europa; in un lavoro coinvolgente Francia, Spagna, Italia, Olanda si è evidenziato come la prevalenza aumenti con l'età e come sia sostanzialmente omogenea all'interno degli stati europei [4], mentre uno studio di revisione sistematica della letteratura ha riportato un'incidenza stimata che varia dal 5/100000 a 346/100000 anno; anche in tale caso probabilmente le differenze sono da ricollegare ai differenti metodi utilizzati per la diagnosi, ai differenti metodi statistici utilizzati e ad eventuali differenze di età, fattori predisponenti ed ambientali [5].

In Italia, il Ministero della Salute ha stimato che le persone affette da Parkinson (dati aggiornati al 2013) siano circa 230.000, con una prevalenza dell'1-2% della popolazione sopra i 60 anni e del 3-5% della popolazione sopra gli 85 anni [6].

Il PD è una patologia della quale non sono note le cause; per tale motivo sono molti gli studi che mirano ad identificare i fattori genetici predisponenti ed i possibili fattori ambientali che possano contribuire allo sviluppo della patologia.

I fattori di rischio che aumentano, almeno raddoppiando, il rischio di sviluppare PD sembrano essere avere una storia familiare di PD o di tremori, soffrire di costipazione e non fumare. Altri fattori di rischio che sono stati correlati all'aumento di PD sono anamnesi di ansia o depressione, esposizione ai pesticidi o pregresso trauma cranico.

Sembrano invece essere fattori protettivi l'utilizzo di caffeina, l'ipertensione arteriosa e l'utilizzo di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), anche se alcuni studi indicano come vi sia protezione dall'uso di ibuprofene, ma non dall'utilizzo di altri FANS [7,8,9].

Sembra che svolgere attività fisica protegga dallo sviluppo di PD, ma i dati attualmente a disposizione non sono completamente dirimenti [10,11]

1.1.2 FISIOPATOLOGIA

La fisiopatologia dello sviluppo della malattia di Parkinson non è ben definita.

La maggior parte dei casi di PD è sporadica (si presenta in assenza di una correlazione genetica), mentre i casi di PD familiare sono rari; più precoce è l'età di insorgenza della patologia (es. prima dei 50 anni), più è probabile che fattori genetici giochino un ruolo predominante. Le manifestazioni cliniche di entrambe le forme sono comunque sovrapponibili.

La malattia di Parkinson è causata dalla degenerazione dei neuroni dopaminergici della sostanza nigra, che porta ad un deficit di dopamina nei nuclei della base. Questo si riflette clinicamente con la presenza di tremore a riposo, bradicinesia, rigidità, e "freezing". Inoltre nei pazienti affetti da PD si rileva la presenza di inclusioni citoplasmatiche proteinacee intraneuronali di α -synucleina ed ubiquitina, definite "corpi di Lewy". I corpi di Lewy non sono specifici del Parkinson, ma si riscontrano nei neuroni di pazienti affetti da altre patologie neurodegenerative, come la malattia di Alzheimer o la demenza frontotemporale [12].

Diversi studi hanno evidenziato i tipi di disfunzione cellulare che potrebbero essere importanti nella progressione del PD, quali stress ossidativi, difetti nel metabolismo mitocondriale, aggregazione proteica anormale e alterazioni nella via dei proteasomi. Nel corso degli anni sta aumentando l'identificazione del numero di geni le cui mutazioni sono coinvolte nello sviluppo del PD familiare; in particolar modo, almeno tre prodotti codificati da questi geni (Dj-1, Parkin e PINK1) giocano un ruolo fondamentale nel metabolismo mitocondriale. Sembra che Parkin e PINK1 collaborino a facilitare la macro-autofagocitosi dei mitocondri danneggiati; nel PD le mutazioni di Parkin e PINK1 ostacolano quindi il normale turnover dei mitocondri danneggiati, portando a disfunzione neuronale e, successivamente, alla morte neuronale.

Alcuni studi evidenziano come l'espressione di molti dei geni che regolano la respirazione mitocondriale è modulata dal coattivatore trascrizionale PGC-1 α ; sembra che nel Parkinson vi possa essere, a causa di mutazioni genetiche o mutazioni post-translazionali, accumulo di un substrato chiamato PARIS che bloccherebbe PGC-1 α , che quindi provocherebbe un difetto nel metabolismo energetico e una degenerazione neuronale.

In altri studi si è evidenziato come i neuroni dopaminergici nigro-striatali esibiscano caratteristiche elettrofisiologiche diverse rispetto ai neuroni dopaminergici di altre zone, probabilmente a causa di un'umentata conduttanza dei canali del calcio e questo sembra essere collegato ad un aumento della produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) a livello intramitocondriale.

Sebbene i sintomi del PD peggiorino con il tempo, i meccanismi che stanno alla base della progressione della patologia, che interessano aree diverse del sistema nervoso centrale, non sono completamente chiarite. I Corpi di Lewy si rilevano della pars compacta della substantia nigra dove i neuroni degenerano, ma sono presenti anche in altri nuclei non dopaminergici che degenerano nella malattia di Parkinson, nei nuclei della base e nella corteccia. La patologia può diffondersi da un neurone all'altro con un meccanismo simile a quello dei prioni. Tuttavia nel PD la perdita neuronale non riguarda solo i neuroni contenenti i corpi di Lewy, ma vi è degenerazione anche di neuroni colinergici, serotoninergici, noradrenergici e anche in neuroni coinvolti nella connessione cortico-corticale.

Inoltre astrocitosi, microgliosi e infiltrazione linfocitaria, segni di infiammazione cronica, sono stati trovati nella substantia nigra in studi post-mortem di pazienti affetti da PD. I livelli di citochine infiammatorie sono aumentate nella substantia nigra, nello striatum, e nel fluido cerebrospinale di pazienti affetti da PD [13-19].

E' stato dimostrato, inoltre, che nei pazienti affetti da PD vi è un aumento dei livelli plasmatici di mediatori dell'infiammazione, quali il tumor necrosis factor – alpha, l'interleuchina (IL) - 1, IL-2, IL-4, IL-6, il transforming growth factor (TGF) – alpha, TGF beta 1 e beta 2 e la Pentraxina 3 rispetto ai soggetti sani. In tali studi i livelli di Pentraxina erano, inoltre, correlati al grado di compromissione dell'attività quotidiana e alla gravità delle disfunzioni motorie, suggerendo che oltre che un marker di infiammazione possa essere utilizzato in clinica come un nuovo biomarker della gravità della malattia [53-57].

1.1.3 DIAGNOSI

Non esistono test specifici per diagnosticare la malattia di Parkinson; essa viene effettuata essenzialmente in base alla clinica del paziente.

Dal punto di vista storico, il gold standard per la diagnosi era l'evidenza post-mortem dei corpi di Lewy a livello della sostanza nigra e del nucleo striato; nella pratica clinica la diagnosi è basata sulla presenza di sintomi, quali la bradicinesia, il tremore a riposo, il freezing e l'esordio asimmetrico, e sulla risposta o meno alla terapia con Levodopa.

La diagnosi può essere facile in alcuni pazienti, mentre in altri può essere difficile distinguere tra PD ed altre forme di parkinsonismo, intendendo con parkinsonismo patologie caratterizzate da tremore a riposo, bradicinesia, rigidità, ipotensione ortostatica, discinesie non correlate a degenerazione della sostanza nigra. Inoltre i sintomi del PD sono per larga parte sovrapponibili a quelli di altre patologie, quali il tremore essenziale, la malattia di Alzheimer ed il parkinsonismo (su base vascolare o su altre basi); per tale motivo non è sempre facile fare diagnosi.

Sono stati sviluppati dei criteri diagnostici per aiutare i medici nel porre la diagnosi, dalla UK Parkinson's Disease Society Brain Bank [Fig.1] e dal National Institute of Neurological Disorders and Stroke [Fig.2] anche se l'applicazione e la validità di tali criteri non sono ancora stati ben stabiliti. In uno studio prospettico del 1992 è stata posta diagnosi clinica di PD in 100 pazienti; la biopsia cerebrale ha poi confermato la diagnosi di PD nel 76% di questi pazienti. Se si applicavano però retrospettivamente i criteri diagnostici proposti dalla UK Parkinson's Disease Society Brain Bank., l'accuratezza saliva all'82% [19,20].

Attualmente si utilizzano i criteri diagnostici elaborati dalla Movement Disorder Society (MDS) che partono dal presupposto che per fare diagnosi di Parkinson idiopatico si debba partire dalla presenza di parkinsonismo al quale devono essere affiancati dei criteri di supporto ed altri di esclusione (*Allegato 1*). L'esame clinico deve essere effettuato mediante le istruzioni riportate nella MDS-Unified Parkinson Disease Rating Scale (MDS – UPDRS).

La MDS-UPDRS è composta da quattro parti, così definite:

- I: Esperienze non motorie della vita quotidiana
- II: Esperienze motorie della vita quotidiana
- III: Esame obiettivo motorio
- IV: Complicanze motorie

Di questa valutazione, venti items vengono completati dal paziente, eventualmente con l'aiuto del care-giver, mentre le altre parti vengono compilate dal medico valutatore (*Allegato 2* per visionare la parte III dell'UPDRS) [21,22].

Infine, per definire lo stadio clinico della patologia si utilizza la scala di Hohen e Yahr:

- Stadio I: malattia con coinvolgimento unilaterale, compromissione motoria funzionale minima o assente
- Stadio II compromissione lieve bilaterale o assiale senza deficit dell'equilibrio
- Stadio III: instabilità posturale e disabilità lieve-moderata, ma paziente ancora autonomo
- Stadio IV: grave disabilità, marcata alterazione della motricità e deficit posturali ma in grado in mantenere la stazione eretta senza assistenza
- Stadio V: grave disabilità, con paziente costretto a letto o in sedia a rotelle

Nella flow-chart diagnostica, può essere utile eseguire una risonanza magnetica (RMN) cerebrale nei pazienti con presentazione atipica, per escludere che vi siano eventuali lesioni strutturali cerebrali responsabili dei sintomi presentati. Inoltre, in alcuni pazienti in cui la diagnosi non è così chiara, può essere d'aiuto un esame di imaging chiamato DaTScan (DopAmin Transporter Scan) nel quale viene iniettato un mezzo di contrasto a base di un radiofarmaco, Iofuplane, che si lega a recettori dei neuroni deputati al trasporto di dopamina. Viene quindi eseguito un esame SPECT (tomografia ad emissione di positroni) che va ad identificare dove si è accumulato il radiofarmaco. Tale esame non è in grado di differenziare i pazienti affetti da PD da quelli affetti da Parkinsonismo su altra base, e pare che l'accuratezza diagnostica sia sovrapponibile a un attento esame clinico [23-25].

Inclusion Criteria	Exclusion Criteria	Supportive Criteria (Three or More for Diagnosis of 'Definite' Parkinson Disease)
<p>Bradykinesia, and at least one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4Hz to 6Hz tremor • Muscular rigidity • Postural instability (not caused by primary visual, vestibular, cerebellar, or proprioceptive dysfunction) 	<p>History of repeated strokes with stepwise progression of Parkinsonian features</p> <p>History of repeated head injury or encephalitis</p> <p>Oculogyric crisis</p> <p>Supranuclear gaze palsy</p> <p>Antipsychotics/Neuroleptic treatment at onset of symptoms</p> <p>Sustained remission</p> <p>Strictly unilateral features after three years; Cerebellar signs</p> <p>Early severe autonomic involvement</p> <p>Early severe dementia with disturbances of memory, language, and praxis</p> <p>Pyramidal involvement</p> <p>Presence of cerebral tumour or communicating hydrocephalus on CT scan</p> <p>No response to large doses of levodopa (if malabsorption excluded)</p> <p>MPTP exposure</p>	<p>Resting tremor present</p> <p>Unilateral onset</p> <p>Progressive disorder</p> <p>Persistent asymmetry</p> <p>Excellent response to levodopa</p> <p>Severe levodopa-induced chorea</p> <p>Levodopa response for five years or more</p> <p>Clinical course for >10 years</p>

Fig. 1. *Criteri diagnostici della UK Parkinson's Disease Society Brain Bank*

Group A features (characteristic of PD)
Resting tremor
Bradykinesia
Rigidity
Asymmetric onset

Group B features (suggestive of alternative diagnoses)
Features unusual early in the clinical course
Prominent postural instability in the first 3 years after symptom onset
Freezing phenomenon in the first 3 years
Hallucinations unrelated to medications in the first 3 years
Dementia preceding motor symptoms or in the first year
Supranuclear gaze palsy (other than restriction of upward gaze) or slowing of vertical saccades
Severe, symptomatic dysautonomia unrelated to medications
Documentation of condition known to produce parkinsonism and plausibly connected to the patient's symptoms (such as suitably located focal brain lesions or neuroleptic use within the past 6 months)

Criteria for definite PD
All criteria for probable Parkinson's are met and
Histopathological confirmation of the diagnosis is obtained at autopsy

Criteria for probable PD
At least three of the four features in group A are present and
None of the features in group B is present (note: symptom duration ≥ 3 years is necessary to meet this requirement) and
Substantial and sustained response to levodopa or a dopamine agonist has been documented

Criteria for possible PD
At least two of the four features in group A are present; at least one of these is tremor or bradykinesia and
Either none of the features in group B is present or symptoms have been present ≤ 3 years and none of the features in group B is present and
Either substantial and sustained response to levodopa or a dopamine agonist has been documented or the patient has not had an adequate trial of levodopa or a dopamine agonist

Fig. 2. *Criteria diagnostici della National Institute of Neurological Disorders and Stroke [20]*

1.1.4 PRINCIPI DI TRATTAMENTO

Nessuna terapia farmacologica è risultata efficace nella cura del PD o nella sua prevenzione; pertanto le terapie sono volte a migliorare la qualità di vita dei pazienti, cercando di minimizzare i sintomi della patologia.

Le terapie attualmente disponibili sono di diverso tipo.

- **Farmaci:** dovrebbero essere iniziati quando i pazienti riferiscono difficoltà funzionali nella vita quotidiana o quando i sintomi sono talmente importanti da causare imbarazzo a livello sociale. Vi sono diversi tipi di terapia farmacologica a disposizione. La scelta farmacologica per il trattamento è tuttora una questione aperta, sia per quanto riguarda il farmaco iniziale da utilizzare in monoterapia (che va individuato in base alle caratteristiche del paziente, dei sintomi e delle necessità quotidiane del paziente), che la decisione di utilizzare eventualmente una combinazione di più farmaci [26,27]

- **L-dopa:** è un precursore della dopamina, somministrato per supplire al deficit di dopamina tipica dei pazienti affetti da PD, che è la causa dei sintomi motori. Si utilizza Levo-dopa invece che dopamina perché la prima è in grado di attraversare la barriera ematoencefalica e rendersi disponibile per essere metabolizzata a dopamina. Allo stesso modo, però, il catabolismo della molecola a livello periferico porta all'insorgenza di eventi avversi e rende meno farmaco disponibile per l'utilizzo a livello centrale. Per tale motivo sono state elaborate formulazioni di L-dopa in associazione a molecole che inibiscono la dopa-decarbossilasi (enzima di degradazione periferico), le cui più frequenti sono L-dopa+carbidopa e L-dopa+benserazide. Per le peculiarità di questi farmaci e per la loro breve emivita, il paziente è costretto ad assumere la terapia più volte al giorno (tre o quattro), rendendoli farmaci di non facile maneggevolezza quotidiana.

La terapia deve essere somministrata al dosaggio più basso possibile ed ottimizzata sulla risposta del singolo paziente, per tentare di ridurre gli effetti avversi.

L'utilizzo di L-dopa, infatti, è correlato allo sviluppo di numerosi eventi avversi, quali nausea, sonnolenza ma anche allucinazioni, psicosi e agitazione. I problemi più severi sono però correlati all'utilizzo di L-dopa per lungo tempo, che porta a sintomi motori e non motori. Le complicanze motorie includono fluttuazioni motorie con periodi di "on" e "off" e discinesie con movimenti involontari; tra le

complicanze non motorie vi sono fluttuazioni autonome e neuropsichiatriche [26-29]. Attualmente sono aperti dibattiti sulla possibile neurotossicità vs neuroprotezione della L-dopa nella degenerazione neuronale, ma non si è ancora giunti ad una unanimità di pensiero.

- **Dopamino-agonisti**: sono divisi in ergolinici (bromocriptina e cabergolina) e non ergolinici (apomorfina, ropinirolo, pramipexolo, rotigotina). Agiscono legandosi ai recettori neuronali per la dopamina e presentano gli stessi effetti collaterali della L-dopa. La terapia con dopamino-agonisti può essere preferibile in pazienti con esordio sintomatologico in età più precoce.
- **Inibitori enzimatici**: sono farmaci che inibiscono la deaminazione ossidativa della dopamina, bloccando la funzione della monoamino ossidasi (MAO); sono Selegina e Rasagilina. Gli effetti collaterali sono nausea e cefalea e, nei pazienti più anziani, confusione mentale. Nei pazienti con modesti sintomi motori, ma che necessitano comunque il trattamento, si può iniziare la monoterapia con un MAOi.
- **Anticolinergici**: sono stati i primi farmaci disponibili per trattare il PD; sono utilizzati soprattutto nei pazienti il cui sintomo principale è il tremore, sia in monosomministrazione che in co-somministrazione. Il loro utilizzo è sconsigliato nei pazienti anziani od in pazienti con deficit cognitivo in quanto facilita l'insorgenza di stato confusionale. I principali effetti avversi, infatti, sono relativi alla sfera neuropsichiatria e cognitiva, ed includono deficit di memoria, confusione ed allucinazioni. Inoltre, sono presenti effetti collaterali periferici antimuscarinici [30,31].
- **Amantadina**: è un farmaco che inizialmente è stato creato come antivirale, ma che viene utilizzato nella terapia del PD perché riduce il re-uptake di dopamina e ne aumenta la produzione, anche se il meccanismo d'azione non è completamente chiaro. Migliora le discinesie L-dopa-relate e viene quindi usata in associazione a tale farmaco [32]
- **Deep Brain Stimulation**: è la stimolazione profonda del nucleo subtalamico o della parte interna del globo pallido tramite degli elettrodi intracerebrali e collegati ad un pace-maker impiantato a livello del muscolo pettorale, che viene attualmente utilizzata in Italia essenzialmente in pazienti affetti da PD in fase avanzata di malattia. Vi sono ovviamente rischi legati alla procedura chirurgica in sé, e non vi sono differenze nella prognosi dei pazienti o nell'andamento della malattia. Vi è però un netto miglioramento dei sintomi motori, soprattutto in fase OFF [33-35].

- Fisioterapia e terapie complementari: nel paziente affetto da Parkinson, è utile un approccio multidisciplinare per trattare al meglio il paziente e per offrire il supporto necessario. Si sono rivelate di estrema importanza le terapie fisiche quali la fisioterapia e una modesta attività aerobica, che aiutano a contrastare la rigidità motoria e aumentano la consapevolezza del movimento nello spazio. Per la fragilità tipica dei pazienti affetti da questa patologia, che durante gli anni vedono venire a mancare progressivamente la loro indipendenza, è utile anche un supporto e un percorso psicologico/psichiatrico, così come ai loro familiari. Inoltre possono essere utili sia un'assistenza logopedia per migliorare un'eventuale disfonia, sia l'utilizzo di un insieme di accorgimenti nell'alimentazione per ridurre il rischio di ab-ingestis nei casi in cui si sviluppasse disfagia.

1.2 IL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO

Il sistema nervoso autonomo provvede alla regolazione della funzione degli organi interni e del sistema circolatorio. La sua funzione è quella di mantenere stabile l'omeostasi, cioè mantenere stabile la composizione dell'ambiente interno. Questo vuol dire regolare, in base alle varie esigenze, la pressione arteriosa, la gittata cardiaca, la respirazione, la temperatura corporea, l'equilibrio acido-base, il volume, l'osmolalità dei liquidi etc. I valori di queste variabili dell'ambiente interno non rimangono, infatti, fissi, ma fluttuano all'interno di limiti ben definiti entro i quali vengono mantenuti, appunto, da specifici meccanismi di regolazione. Per raggiungere quest'obiettivo il sistema nervoso autonomo si avvale sia di meccanismi endocrini, producendo esso stesso ormoni (es. stimolando la produzione della midollare del surrene e dell'ipofisi posteriore) o influenzando l'attività endocrina (es. controllando a livello ipotalamico la secrezione dell'ipofisi anteriore), sia di meccanismi di controllo diretto della muscolatura liscia e di quella cardiaca.

Il sistema nervoso autonomo è diviso, anatomo-funzionalmente, in due parti: il sistema simpatico e quello parasimpatico, costituiti entrambi da neuroni il cui soma è situato nel sistema nervoso centrale o in gangli periferici. In generale il sistema nervoso autonomo è caratterizzato da un'organizzazione in circuiti di tipo riflesso, ovvero costituiti da neuroni afferenti, da aggregati centrali di neuroni che raccolgono le informazioni e le elaborano, e da neuroni efferenti.

L'innervazione ai vari organi, eccezion fatta per i vasi sanguigni che ricevono solo stimolazione simpatica, è fornita da fibre di entrambi i sistemi che mediano, di solito, effetti opposti. L'effetto di ogni sistema varia a seconda del distretto di innervazione: così il sistema simpatico ha, per esempio, effetto di dilatazione sulla muscolatura liscia bronchiale e di contrazione su quella vescicale.

Nella maggior parte delle condizioni fisiologiche, l'attivazione di un sistema efferente si accompagna all'inibizione dell'altro. Da ciò deriva il concetto di "bilancia" simpato-vagale, evidenziando il rapporto di reciprocità che esiste tra i due sistemi. Vi sono, però, dei limiti alla generalizzazione del modello di bilancia simpato-vagale, perché nessuna delle due attività rappresenta un'entità omogenea e la loro interazione non sempre è di tipo reciproco. Un esempio di situazione in cui tali sistemi non agiscono in modo reciproco è il "riflesso di immersione", che si può trovare nei mammiferi marini. Questo è dato dalla stimolazione meccanica dei recettori nasali, che porta alla bradicardia (attività mediata dal sistema vagale)

e dalla vasocostrizione simpatica periferica. Nella patofisiologia umana lo stesso avviene dopo l'infarto miocardico acuto, in cui si ha un riflesso simultaneo di attivazione sia vagale che simpatica [36, 37].

I riflessi semplici possono svolgersi interamente all'interno di un singolo organo, mentre quelli più complessi vengono controllati dai centri vegetativi superiori del SNC che proiettano poi alla corteccia.

I centri vegetativi del simpatico sono situati nel midollo toracico ed in quello lombare; quelli del parasimpatico sono localizzati nel tronco cerebrale e nel midollo sacrale.

Quasi tutte le fibre afferenti viscerali raggiungono, in corrispondenza della zona caudale del pavimento del IV ventricolo, il nucleo del tratto solitario. Esso costituisce il principale centro vegetativo del nevrassa e proietta poi sia ai nuclei motori vegetativi spinali e troncoencefalici, che ai centri vegetativi superiori (ipotalamo e nucleo centrale dell'amigdala). Altre afferenze, invece, proiettano direttamente al nucleo motore viscerale dorsale del vago.

Ipotalamo e amigdala governano non solo l'attività viscerale, ma partecipano alla genesi dei comportamenti istintivi; essendo poi in reciproco contatto, utilizzano il comportamento come elemento di regolazione dell'attività viscerale e dell'omeostasi.

Il sistema efferente, invece, è mediato da neuroni simpatici che, provenendo dal midollo spinale, entrano in contatto con le fibre post-gangliari nei gangli paravertebrali; i gangli parasimpatici, invece, si trovano all'interno o nelle vicinanze dell'organo bersaglio.

I mediatori che sono coinvolti in questo complesso sistema sono di diverso tipo; a livello dei centri vegetativi vengono espressi praticamente tutti i mediatori chimici attualmente noti, ma i più numerosi sono quelli peptidici.

Le fibre che connettono i centri vegetativi con i motoneuroni simpatici e parasimpatici utilizzano mediatori classici, come serotonina e noradrenalina, e mediatori peptidici come la sostanza P.

A livello periferico, invece, i mediatori sono acetilcolina per il sistema parasimpatico e per le fibre pregangliari simpatiche, adrenalina e noradrenalina per le fibre postgangliari simpatiche.

1.2.1 METODI DI ANALISI

Il sistema nervoso autonomo (SNA) agisce quindi mantenendo l'omeostasi del corpo, attraverso la regolazione effettuata dalla branca simpatica e parasimpatica che sono attivate sia da stimoli esterni che da meccanismi di mutua dipendenza tra le due variabili, il più importante dei quali è il riflesso barocettivo. Queste regolazioni fanno sì che vi siano fluttuazioni a breve termine attorno a un valore medio; il ritmo sinusale del battito cardiaco ha infatti delle oscillazioni intorno alla frequenza cardiaca media dovute all'influenza del SNA e lo stesso avviene per i valori di pressione arteriosa.

L'insieme delle oscillazioni del battito cardiaco viene chiamato "variabilità della frequenza cardiaca" (o heart rate variability, abbreviata come "HRV") e viene utilizzata, insieme alla variabilità della pressione arteriosa e della loro mutua dipendenza, per studiare l'influenza del sistema autonomo sull'apparato cardiovascolare. La HRV può essere misurata con l'analisi nel dominio del tempo, cioè studiando i valori assoluti della frequenza cardiaca o con l'analisi nel dominio della frequenza, studiando brevi segmenti di registrazione del tracciato elettrocardiografico.

Tuttavia, in alcune condizioni fisiopatologiche caratterizzate da una ridotta varianza e presenza di non stazionarietà e non linearità, quali ad esempio un quadro di scompenso cardiaco o il periodo subito antecedente un evento aritmico maggiore, l'analisi spettrale si è rivelata strumento non idoneo per lo studio del controllo nervoso del circolo. Per superare tali limiti tecnici sono quindi stati elaborati nuovi metodi di studio dei segnali di variabilità del sistema nervoso autonomo, tra cui l'analisi simbolica. Tale metodica si basa sulla scomposizione delle serie temporali di intervalli R-R in pattern lunghi tre battiti, sulla loro classificazione e sulla suddivisione di questi pattern in famiglie [38-44, 50].

1.2.1.1 ANALISI SPETTRALE

Tale metodica di analisi della variabilità della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa (SAP) è basata sulla scomposizione del segnale in diverse componenti oscillatorie:

- **Very low frequency: VLF.** Componente con frequenza inferiore a 0.03 Hz, relata al controllo ormonale, della temperatura e al ritmo circadiano.
- **Low frequency: LF.** Componente oscillatoria a bassa frequenza (0.04-0.15 Hz) che rappresenta la modulazione simpatica.
- **High frequency: HF.** Questa è la componente oscillatoria ad alta frequenza (> 0.15 Hz) che rappresenta la modulazione dell'attività vagale ed è sincrona con il respiro.

Le diverse componenti oscillatorie vengono valutate in termini di frequenza, espressa in Hz, e in termini di ampiezza, cioè di potenza, calcolata come area sottesa dalla curva della componente oscillatoria, in msec² per la variabilità della frequenza cardiaca e in mmHg² per la variabilità della pressione arteriosa

Le componenti LF ed HF vengono espresse in termini di valori assoluti o in unità normalizzate (nu), ottenute dividendo il valore assoluto di una componente data per la potenza totale a cui è stata sottratta la potenza delle VLF, e poi moltiplicando per 100 ($LF\ nu = LF\ absolute / (potenza\ totale - potenza\ VLF) \times 100$). Inoltre vengono espresse anche come LF/HF ratio, come rapporto tra LF e HF espresse in valore assoluto.

La normalizzazione viene utilizzata per poter valutare il rapporto tra le componenti anche in caso di ridotta potenza totale; il rapporto LF/HF può essere visto come indice della bilancia simpato-vagale. Indica quindi la predominanza in un determinato momento dell'attività modulatrice del sistema simpatico vs quella del sistema parasimpatico sul cuore e quantifica il controllo simpatico vasomotorio ed il guadagno dei meccanismi barocettivi arteriosi di controllo della frequenza cardiaca [41, 42].

La funzione dei meccanismi barocettivi arteriosi viene stimata in due modi [41, 42, 66]: attraverso un'analisi nel dominio della frequenza e in quello del tempo. Il paziente viene studiato dapprima a riposo e, successivamente, durante stimolo gravitazionale passivo.

Per quanto riguarda il metodo di analisi nel dominio della frequenza, esso si basa sull'analisi cross-spettrale della variabilità degli intervalli RR e della pressione arteriosa sistolica (SAP); basandosi sull'assunto che vi sia una relazione lineare tra variazioni della pressione arteriosa sistolica e lunghezza degli intervalli RR e che il rapporto tra variabilità degli intervalli RR e

potenza della SAP (nelle frequenze dove queste sono coerenti) sia un indice di funzione dei riflessi barocettivi, il guadagno del baroriflesso arterioso (indice alfa) viene calcolato come la radice quadrata del rapporto tra la potenza delle componenti spettrali LF della variabilità di RR e SAP.

Per quanto riguarda, invece, il metodo di analisi nel dominio del tempo, esso si basa sull'analisi di sequenze di baroriflessi, definite come sequenze spontanee di ≥ 3 valori di SAP e RR caratterizzate dal simultaneo incremento (sequenza positiva) o decremento (sequenza negativa) dei valori. Le sequenze sono considerate significative se soddisfano i seguenti criteri: a) presenza di variazioni dell'intervallo RR > 5 msec; b) variazione globale di SAP > 1 mmHg; c) sequenze di almeno 4 battiti (3 intervalli in aumento o 3 in diminuzione). Per ogni sequenza viene calcolata la curva di regressione lineare tra le due variabili. Il guadagno totale del controllo baroriflesso della frequenza cardiaca (Baroreflex Sensitivity Index, BRS) è quindi definito come la media delle pendenze di tutte le curve con coefficiente di correlazione > 0.85 .

Per eseguire l'analisi della HRV si procede come segue: da una registrazione di tracciato elettrocardiografico si riconoscono le onde R e l'intervallo R-R, dal quale si costruisce il tacogramma (serie temporale degli intervalli R-R). L'analisi viene poi eseguita su spezzoni di 250-300 battiti del tacogramma stesso, sia per quanto riguarda l'analisi spettrale che la simbolica. Lo stesso procedimento viene svolto per analizzare il segnale dell'attività respiratoria.

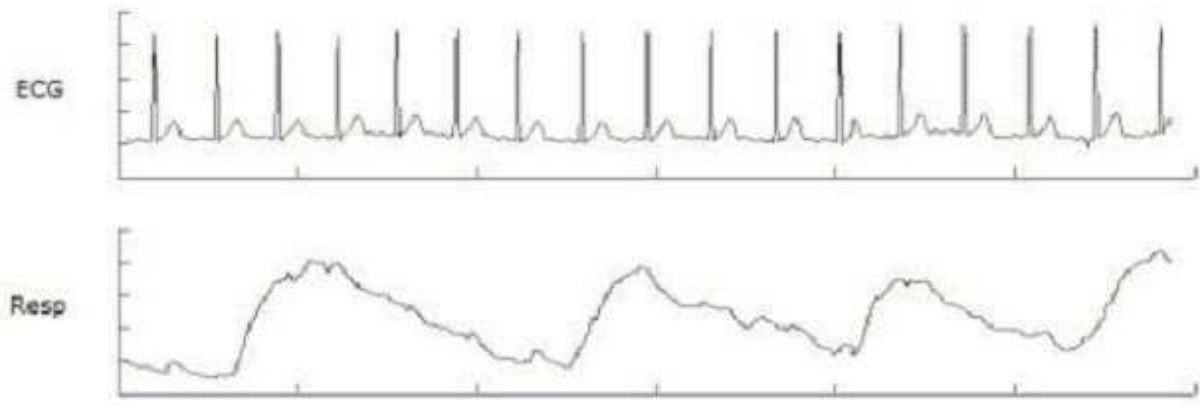


Fig. 3. *Registrazione ECG e respiro.*

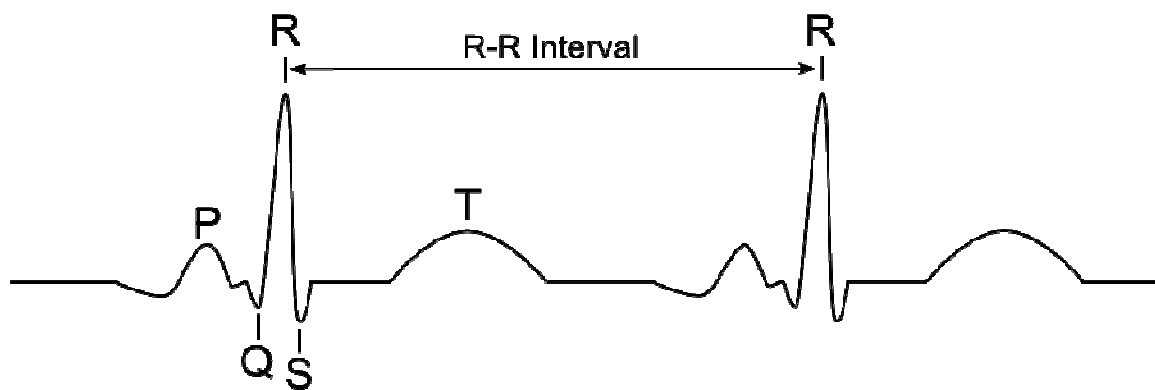


Fig. 4. *Riconoscimento intervallo R-R.*

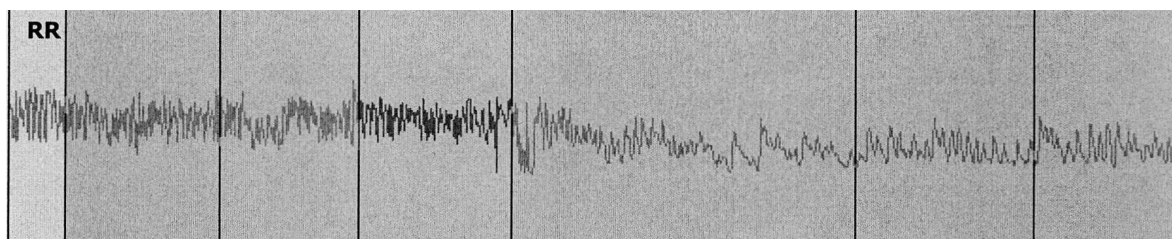


Fig. 5. *Tacogramma.*

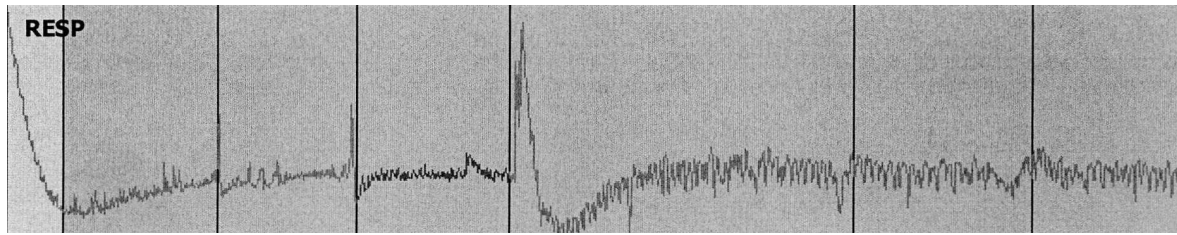


Fig. 6. *Respirogramma.*

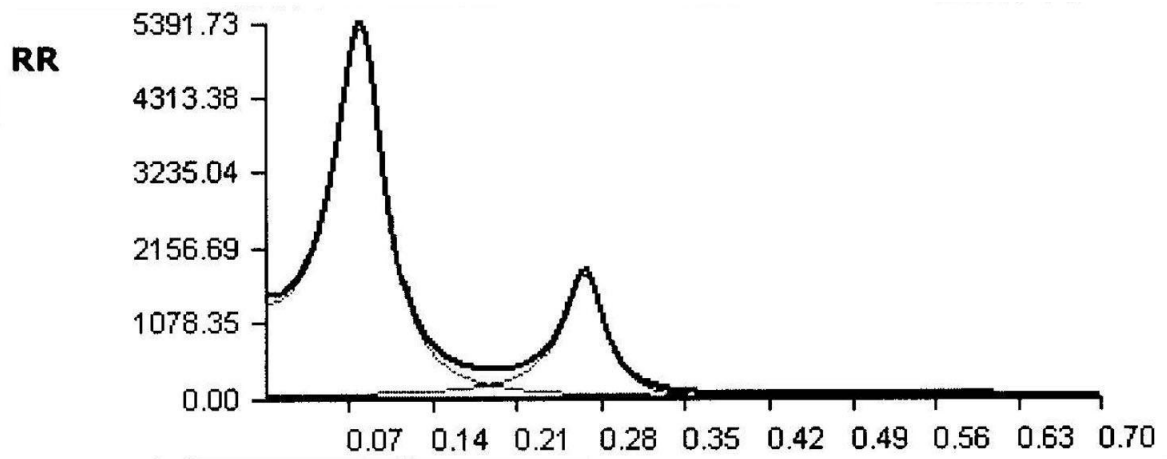


Fig. 7. *Analisi spettrale segmento R-R durante stimolo ortostatico passivo.*

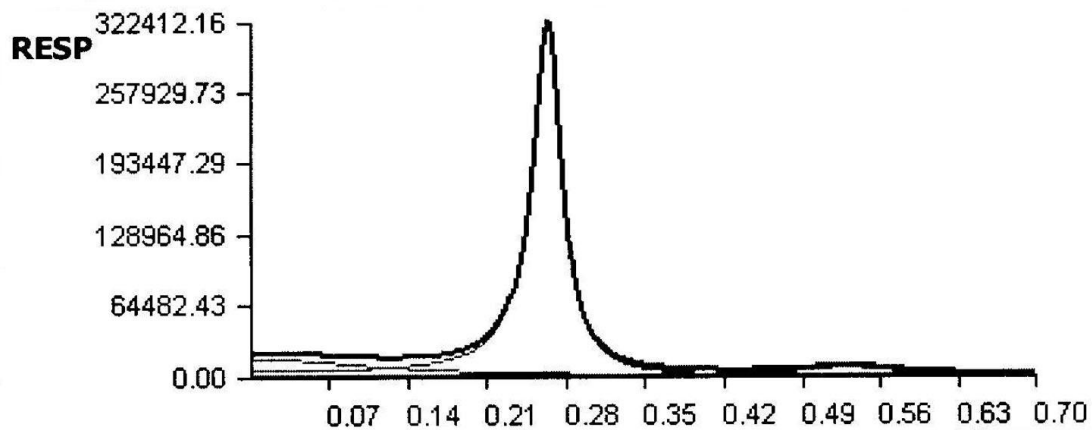


Fig. 8. *Analisi spettrale segmento del respirogramma durante stimolo ortostatico passivo.*

Con tale metodica è stato analizzato il sistema nervoso autonomo sia in condizioni fisiologiche che patologiche. La condizione sperimentale fisiologica utilizzata più frequentemente come modello di attivazione simpatica è il Tilt-test, che consiste nell'ottenere uno stimolo ortostatico passivo facendo sdraiare il paziente su un lettino inclinabile a vari gradi. Così si è evidenziato come, a riposo, la componente maggiormente rappresentata sia quella vagale (HF), mentre durante lo stimolo ortostatico passivo vi sia un'aumentata modulazione da parte del sistema simpatico (LF) [45].

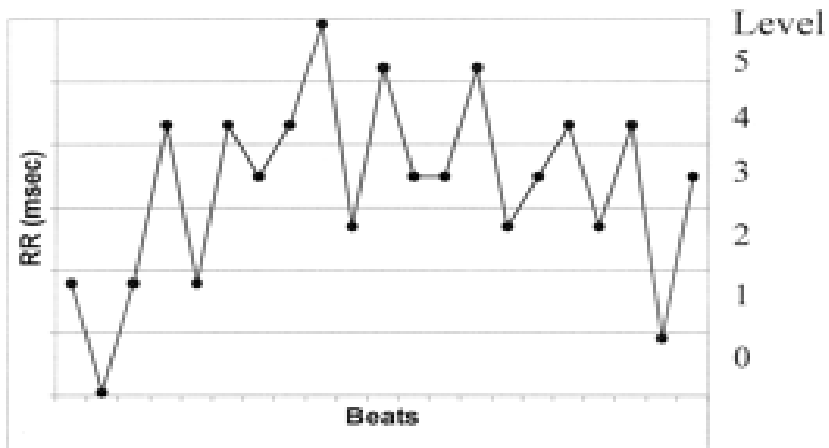
Numerosi studi hanno inoltre dimostrato come patologie quali l'ipertensione arteriosa, la cardiopatia ischemica, lo scompenso cardiocircolatorio, la rettocolite ulcerosa e la sindrome delle apnee ostruttive del sonno siano caratterizzate da un'iperattività simpatica con un'alterata modulazione vagale [46-49].

1.2.1.2 ANALISI SIMBOLICA

L'analisi simbolica decompone, sempre partendo dal tacogramma, le serie di variabilità della frequenza cardiaca su sei livelli, creando pattern di tre battiti consecutivi in lunghezza. I pattern possibili vengono classificati in quattro categorie (**Fig. 9 e 10**):

- **0V**: patterns senza variazioni, cioè tutti e tre i battiti dello stesso pattern si trovano sullo stesso livello, es. 2,2,2 o 3,3,3.
- **1V**: patterns con una variazione, cioè 2 simboli consecutivi sono uguali e il terzo è differente, es. 4,2,2 o 4,4,3.
- **2LV**: ogni battito si trova su un livello differente dal precedente, ma ogni spostamento è consensuale, es. 1,2,5 o 4,3,2.
- **2UV**: ogni battito si trova su un livello differente dal precedente, ma gli spostamenti non sono consensuali, es. 1,3,2 etc

La rappresentazione di ogni categoria all'interno della serie temporale considerata viene poi espressa in percentuale.



1 0 1 4 1 4 3 4 5 2 5 3 3 5 2 3 4 2 4 0 3 Symbols
 1 0 1
 0 1 4
 1 4 1
 4 1 4
 1 4 3
 4 3 4
 3 4 5
 4 5 2
 5 2 5
 2 5 3
 5 3 3
 3 3 5
 3 5 2
 5 2 3
 2 3 4
 3 4 2..

Fig. 9. Metodo di analisi simbolica. La serie RR è stata uniformemente ripartita su 6 livelli (da 0 a 5). Ogni livello è stato identificato con un simbolo (un numero) e sono stati costruiti patterns di 3 simboli [50].

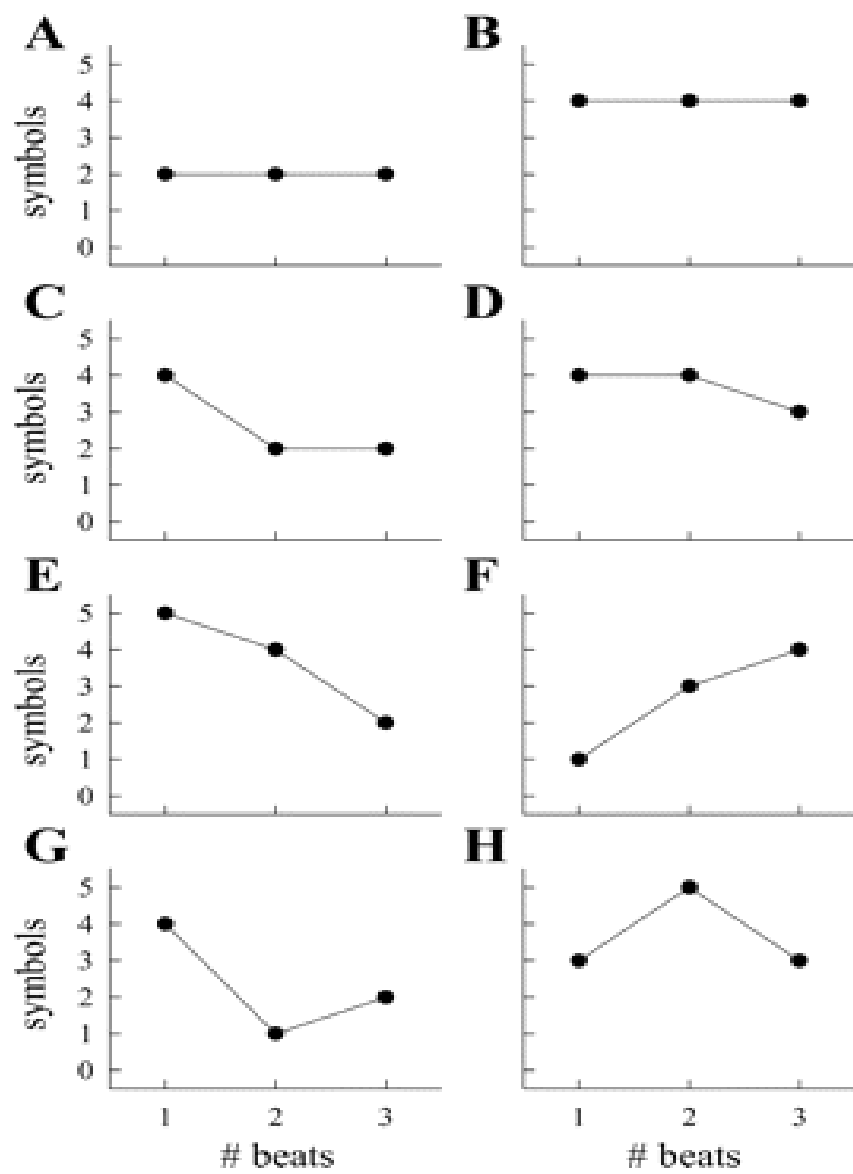


Fig. 10. Esempi di pattern senza variazione (0V, A e B), con 1 variazione (1V, C e D), con 2 variazioni consensuali (2LV, E ed F), con 2 variazioni non consensuali (2UV, G e H) [50].

Così un aumento della modulazione simpatica e una riduzione di quella parasimpatica determinano un aumento significativo dei pattern 0V e una riduzione dei pattern 2V (dove con 2V viene considerata la somma dei pattern 2LV e 2UV), mentre una prevalenza parasimpatica si comporta nel modo opposto.

Per quanto riguarda i pattern 1V non vi sono ad oggi informazioni sufficienti per identificare quali meccanismi biologici essi rappresentino.

Numerosi studi hanno validato tale metodica di analisi del sistema nervoso autonomo, evidenziando come, in alcune circostanze, l'aumento di modulazione simpatica non sia sempre correlata a una diminuzione di quella vagale. Gli indici simbolici hanno infatti la potenzialità di identificare cambiamenti non reciproci nella modulazione simpatica e vagale, o cambiamenti reciproci ma con differenti grandezze assolute. Questo rapporto si perderebbe, invece, se si utilizzassero solo metodi di analisi spettrale [50-52].

1.3 SISTEMA NERVOSO AUTONOMO E PARKINSON

La malattia di Parkinson è caratterizzata, oltre che dai noti sintomi motori, da numerosi altri sintomi non motori. Molti di questi sono causati da un'alterazione del sistema nervoso autonomo coinvolgendo diversi apparati e possono temporalmente precedere l'insorgenza dei sintomi motori.

I pazienti possono così manifestare sintomi gastroenterici quali la stitichezza, nausea e distensione addominale, sintomi della sfera genito-urinaria come disfunzione erettile e pollachiuria o, ancora, ipo o iperidrosi.

Inoltre, il 10-40% dei pazienti affetti da PD ha alterazioni del profilo autonomo cardiovascolare, caratterizzate principalmente dalla presenza di ipotensione ortostatica, che aumenta il rischio di cadute e quindi di disabilità, associata ad ipertensione clinostatica, che necessita di trattamento farmacologico per i possibili gravi eventi avversi ad essa correlata [58, 59]. Diversi studi hanno mostrato come in questi pazienti vi sia un'alterazione della bilancia simpato-vagale [60-63] ed uno studio [64], in particolare, ha evidenziato come nei pazienti che ancora non hanno sviluppato una franca ipotensione ortostatica, vi sia già un'alterazione del controllo autonomo durante la posizione di ortostatismo.

1.4 DATI PRELIMINARI

In uno studio preliminare sono stati arruolati 16 pazienti affetti da PD idiopatico; 8 sono stati trattati con una stimolazione meccanica (non ripetuta) di specifici punti presenti sulla pianta del piede, identificabili con la base della prima articolazione metatarsale e la punta dell'alluce (ES – effective stimulus). Tali punti sono stati scelti in seguito all'osservazione occasionale, effettuata durante protocolli di riabilitazione motoria, che ha evidenziato che i pazienti affetti da PD avevano un netto miglioramento motorio e una riduzione dei valori di pressione arteriosa dopo sedute in cui veniva stimolati tali punti. I restanti 8 pazienti sono stati invece trattati con una stimolazione meccanica identica, ma applicata a differenti punti della pianta dei piedi (SS – sham stimulation) (**Fig. 11**).

Tale studio ha evidenziato che nei pazienti che venivano trattati con ES migliorava la deambulazione, aumentava la modulazione vagale e si riduceva l'attività simpatica a riposo, con una consensuale riduzione nei valori di pressione arteriosa, cosa che invece non avveniva nei pazienti trattati con SS [65].

Questi dati preliminari suggeriscono quindi che l'ES potrebbe essere un valido aiuto nel controllare i valori di pressione arteriosa in tali soggetti.



Fig. 11. *Punti di stimolazione. •punti di ES, ▲ punti di SS [65]*

2 MATERIALI E METODI

2.1 SCOPO DELLO STUDIO

Date tali premesse, l'ipotesi è che la stimolazione plantare ripetuta possa aumentare la modulazione vagale e ridurre quella simpatica, modificare l'assetto emodinamico e migliorare la performance motoria dei pazienti.

Scopo del nostro studio è quindi quello di valutare, in pazienti affetti da PD, le modifiche dell'assetto cardiovascolare (in particolare l'eventuale riduzione dell'ipertensione clinostatica ed eventuali modifiche sulla frequenza cardiaca) e le modifiche del sistema nervoso autonomo prima e dopo stimolazione meccanica plantare ripetuta.

Verrà inoltre preso in esame la eventuale modifica della performance motoria dei pazienti, valutata mediante test di Time Up and Go (vedi oltre), prima e dopo le stimolazioni plantari.

2.2 DISEGNO DELLO STUDIO

2.2.1 POPOLAZIONE

Sono stati arruolati 23 pazienti affetti da Parkinson idiopatico, di entrambi i sessi, inviati dai colleghi neurologi dell'ambulatorio di Neurologia 6 dell'Istituto Clinico Humanitas e dell'ambulatorio di neurologia riabilitativa della Fondazione Don Carlo Gnocchi (MI).

La diagnosi di PD è stata posta secondo i criteri della UK Parkinson's Disease Society Brain Bank, o sulla base di criteri clinici, DAT scan o risonanza magnetica nucleare.

- **Criteri di inclusione:**

- Età compresa tra 50 e 80 anni
- PD idiopatico con una alterazione motoria moderata/severa (scala di Hoehn e Yahr – stadi 2/4)
- Durata di malattia simile
- Non modifiche nella terapia per il Parkinson da almeno 30 gg
- Firma di un consenso informato

- **Criteri di esclusione:**

- Altre patologie neurodegenerative o disautonomiche
- Anamnesi familiare o personale di comizialità
- Anomalie del ritmo cardiaco, fibrillazione atriale
- Malattie infiammatorie croniche o utilizzo di farmaci antinfiammatori
- Diabete mellito
- Altre patologie neurologiche o psichiatriche
- Cardiopatia ischemica
- Elevata pressione intracranica
- Assunzione di farmaci che riducono la soglia epilettogena o di farmaci psichiatrici
- Portatori di pace-maker o altri dispositivi elettronici impiantati

L'arruolamento per lo studio è stato fatto su base volontaria. Ai pazienti è stato fornito un consenso informato in cui era spiegato nel dettaglio il razionale dello studio, la modalità di svolgimento dello stesso e la possibilità di ritirarsi dallo studio in qualsiasi momento. L'arruolamento è avvenuto previa firma di tale consenso informato.

I dati sensibili sono stati trattati in accordo con la legge sulla privacy e il protocollo dello studio è stato registrato su [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), con il numero identificativo NCT02608424.

2.2.2 PROTOCOLLO SPERIMENTALE

Il protocollo sperimentale si è articolato su tre settimane ed è stato interamente svolto all'interno dell'ambulatorio della Syncope Unit del reparto di Medicina Interna dell'Istituto Clinico Humanitas di Rozzano (Mi).

Ad ogni paziente dello studio è stato attribuito un codice identificativo numerico sequenziale, e per ogni paziente è stata compilata una scheda di raccolta dei dati (*Allegato 3*).

I pazienti sono stati valutati prima dell'inizio del protocollo (tempo zero) perché potessero prendere confidenza con l'ambiente in cui sarebbero stati svolti gli esperimenti, per ovviare eventuale bias di iperattivazione simpatica correlata all'elemento stressante di trovarsi in un ambiente sconosciuto.

Successivamente, il paziente è stato valutato in diverse giornate (vedi oltre): il primo giorno, che chiameremo "giorno 1", il "giorno 2" che è a 72 ore dal giorno 1, e a seguire tre giornate a distanza di 72 ore una dall'altra, in cui sono state effettuate le stimolazioni. Infine l'ultimo giorno, che chiameremo "giorno 6", nel quale è stata fatta una rivalutazione a sedici giorni dall'inizio del protocollo.

Di seguito le attività a cui ogni paziente è stato sottoposto nelle varie giornate di studio

- **Giorno 1:**
 - Valutazione dell'assetto emodinamico (pressione arteriosa e frequenza cardiaca)
 - Valutazione neurologica mediante UPDRS III
 - Valutazione motoria mediante Time Up and Go test (che consiste nel misurare il tempo impiegato dal paziente per alzarsi da una sedia con braccioli, percorrere 3 metri di cammino, girarsi, tornare indietro e risedersi. La procedura viene fatta ripetere per tre volte e viene considerato il tempo di esecuzione migliore)
 - Valutazione del profilo autonomo mediante tilt test e test autonomici. In ogni paziente sono stati registrati l'elettrocardiogramma, i valori pressori battito-battito e l'attività respiratoria attraverso una cintura toracica. La pressione arteriosa è registrata automaticamente con metodica oscillometrica (monitor Philips M3046A) in modo intermittente ogni tre minuti, al fine di ottenerne una stima oggettiva. Una volta posizionati tutti gli strumenti di rilevazione è stata iniziata la registrazione dei parametri sopra menzionati, in clinostatismo. Dopo il quinto minuto, da un accesso venoso posizionato nella vena cefalica all'altezza del

gomito, è stato effettuato il prelievo per il dosaggio delle catecolamine plasmatiche (adrenalina e noradrenalina). Successivamente il paziente è stato sottoposto a tests autonomici secondo la seguente sequenza: a) il respiro a frequenza controllata per quattro minuti, prima a 0.2 e poi a 0.1 Hz, per testare l'aritmia sinusale b) la manovra di Valsalva: il soggetto esegue una espirazione forzata con 15 mmHg per 15 secondi e rilascia poi velocemente l'aria riprendendo il normale respiro. Tale test stima in modo integrato il controllo nervoso riflesso barocettivo della frequenza cardiaca c) il tilt vero e proprio, cioè il raggiungimento passivo della posizione ortostatica a 75° mediante inclinazione dell'apposito lettino, che rappresenta uno stimolo di attivazione globale dell'attività nervosa simpatica sia cardiaca che vascolare; il paziente mantiene tale posizione per 15 minuti. Si segnala che dopo cinque minuti di ortostatismo è stato eseguito un prelievo venoso per il dosaggio delle catecolamine plasmatiche d) nuovamente il respiro controllato a 0.2 Hz, della durata di due minuti, che è effettuato dopo circa tredici di minuti dal cambio posturale e) il periodo di recupero, di circa tre minuti, in posizione ortostatica

- Stimolazione meccanica plantare utilizzando Gondola® (*Fig. 12*), un device sviluppato dall'azienda svizzera Gondola Medical Technologies SA, mediante il quale è possibile applicare una pressione controllata a livello dei due punti già individuati sulla pianta dei piedi (la punta dell'alluce e la base della prima testa metatarsale). La procedura di stimolazione è stata individualizzata per ogni paziente: è stata applicata una pressione meccanica di intensità crescente nei due punti prescelti, attraverso l'utilizzo di una punta metallica smussa del diametro di due millimetri, collegata a un dinamometro, fino alla comparsa di un riflesso di allontanamento indotto dal dolore. Tale intensità di stimolazione è stata poi "memorizzata" dal device e utilizzata come pressione effettiva di stimolazione. La stimolazione dei punti dura circa sei secondi per ogni punto, e viene ripetuta 4 volte su entrambi i piedi, per una durata totale di circa due minuti di stimolazione. Al termine della stimolazione è stata applicata la scala VAS (Visual Analogic Scale) per valutare l'intensità del dolore provata dal paziente (*Allegato4*)
- Rivalutazione motoria mediante il Time Up and Go test

- **Giorno 2 (72 ore dopo il primo giorno):**

- E' stata ripetuta la valutazione effettuata il primo giorno, senza però il prelievo per il dosaggio delle catecolamine

- **Tre incontri a distanza di 72 ore in cui il paziente viene sottoposto a stimolazione plantare**

- **Giorno 6 (16 giorni dopo il primo giorno):**
 - Medesima valutazione del giorno 1.
In quest'ultima seduta non è stata ripetuta la stimolazione plantare



Fig. 12. *Gondola®*, device per la stimolazione plantare

2.3 ANALISI STATISTICHE

- Per controllare la distribuzione normale dei dati è stato usato il test di normalità di Shapiro-Wilk. Poiché è risultata una distribuzione non-normale dei dati, le analisi statistiche sono state eseguite con un test non-parametrico.

E' stato quindi utilizzato il test di Wilcoxon per dati appaiati per verificare, nello stesso gruppo di pazienti, le differenze nei dati continui tra il profilo cardiovascolare autonomico al giorno 1 e a 16 giorni. Sono stati calcolati i valori di significatività per ogni indice e sono stati considerati statisticamente significativi valori di $p < 0.05$. Tutte le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando un software BioStat.

- **Profilo autonomico cardiovascolare**: tutti i dati sono stati raccolti su un database elettronico per effettuare le analisi off line, cioè successivamente alla fase di registrazione delle variabili emodinamiche e respiratorie. E' stato inoltre calcolato l'indice di complessità, che stima il rapporto causale tra i cambiamenti osservati in più variabili cardiovascolari. In questo studio sono state valutate le differenze tra la condizione precedente la stimolazione meccanica plantare (baseline), e quella a 16 giorni dallo stimolo, utilizzando il test di Friedman. Sono stati considerati significativi valori di $P < 0.05$.

3 RISULTATI

La popolazione del nostro studio, le cui caratteristiche sono riassunte nella **Tabella 1**, è composta da 23 pazienti, di cui 17 maschi e 6 femmine. L'età media è 67 anni, la durata media di malattia è di 7 anni, con un una gravità di malattia, identificata dalla scala di Hoehn e Yahr, di 2-4. Il valore medio di UPDRS III al baseline è di 25.3, il TUG di 9.6 secondi; il dosaggio medio di Levodopa giornaliero è di 445.6 mg mentre il LEDD di 249 mg. Con LEDD (Levodopa Equivalent Daily Dose) si intende la dose giornaliera di Levodopa utilizzata dal paziente. Per ottenere tale valore, al dosaggio di Levodopa giornaliera vengono sommati i dosaggi degli altri farmaci assunti quotidianamente dal paziente per il controllo dei sintomi del Parkinson, che vengono convertiti in dosaggio equivalente di Levodopa (combinata con Benserazide. Per esempio: 8 mg di Ropinirolo equivalgono indicativamente a 160mg di Levodopa).

Dei 23 pazienti arruolati nello studio, 2 sono stati esclusi dalle analisi dopo la registrazione effettuata al giorno 1, a causa del riscontro di una gravissima disautonomia, tale da non poter proseguire nella registrazione e analisi dei dati.

Dei 21 pazienti rimasti, 1 non ha terminato il ciclo di stimolazioni poiché la propria condizione clinica è peggiorata e, pertanto, non è stato più in grado di proseguire lo studio.

Infine, 4 pazienti sono stati esclusi dall'analisi spettrale per il riscontro di fibrillazione atriale, non nota precedentemente ed ulteriori 2 pazienti sono stati esclusi dall'analisi simbolica per il riscontro di numero battiti ectopici che ne rendevano impossibile l'analisi.

Nella **Tabella 2** sono riportati i dati emodinamici di 16 pazienti (quelli arruolati meno i quattro pazienti affetti da fibrillazione atriale, i due affetti da grave disautonomia e il paziente le cui condizioni cliniche non hanno permesso la prosecuzione dello studio) in posizione clinostatica, al giorno 1 e al giorno 6. I valori medi di pressione arteriosa sistolica al giorno 1 sono stati di 131.2 ± 15.5 mmHg, mentre al giorno 6 di 122.4 ± 16.2 mmHg, con una riduzione statisticamente significativa ($p = 0.0004$); la medesima cosa è avvenuta per i valori di pressione diastolica medi, che sono stati di 73 ± 6.1 mmHg al giorno 1 e di 68.9 ± 6.2 mmHg al giorno 6, con una p di 0.008. I valori di frequenza cardiaca e di frequenza

respiratoria, invece, non si sono modificati in modo significativo tra il primo e l'ultimo giorno dello studio.

I risultati delle analisi spettrali ottenute su 16 pazienti, sono riportati nella **Tabella 3**; come si può vedere, non vi sono state differenze significative tra la modulazione vagale del giorno 1 e del giorno 6. Vi è però stata una riduzione statisticamente significativa della modulazione simpatica tra l'inizio dello studio e la fine (LF_{RR} (nu) 49.8 ± 13.7 vs 34.0 ± 17.0 , con una p di 0.002*). Per tale motivo, anche il rapporto LF/HF si è ridotto in modo statisticamente significativo tra il giorno 1 e il giorno 6, con una p di 0.0007.

Le **Figure 13 e 14** mostrano un esempio di analisi spettrale di uno dei pazienti arruolati, al Giorno 1 e al Giorno 6, in cui si nota la riduzione di LF_{RR} e LF_{SAP} .

Infine, si evidenzia come si sia ridotta in modo statisticamente significativo la componente LF relativa alla pressione arteriosa sistolica media e come sia aumentato in modo statisticamente significativo il Baroreflex Sensitivity Index (5.7 ± 1.3 vs 11.27 ± 2.66 con una p di 0.04).

I dati ottenuti dall'analisi simbolica su 14 pazienti (**Tabella 4**) confermano quanto evidenziato dall'analisi spettrale; vi è stata, infatti, una riduzione statisticamente significativa del parametro 0V, indice di modulazione simpatica (33.27 ± 24.37 vs 21.14 ± 8.09 con una p di 0.049) ed un aumento, seppur non statisticamente significativo, dei 2V (18.08 ± 8.15 vs 21.58 ± 1.99 , con una p di 0.09) indice di modulazione vagale.

I dati relativi al dosaggio delle catecolamine sono riportati nella **Tabella 5**; come si può notare non vi sono state differenze statisticamente significative nei loro dosaggi tra il giorno 1 e il giorno 6.

Per quanto riguarda la valutazione della risposta motoria, la **Figura 15** mostra i dati relativi ai valori (in secondi) del Time Up and Go: nel grafico di sinistra sono riportati i valori relativi al Giorno 1 prima e dopo la prima stimolazione meccanica plantare effettuata su 23 pazienti. In quello di destra i dati relativi al TUG del Giorno 1 (prima della stimolazione) confrontati con quelli del Giorno 6 su 22 pazienti. Entrambi i grafici evidenziano come vi sia stato un netto miglioramento motorio, statisticamente significativo ($p=0.0007$ e 0.004 rispettivamente), in tutti i pazienti.

TABELLE

CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE - Baseline	
Numero Pazienti	23*
Genere M/F	17/6*
Età (anni)	67 ± 9
BMI (kg/m ²)	25.1 ± 2.3
Durata della malattia (anni)	7 ± 3.5
Scala di Hoehn & Yhar	2-4*
UPDRS III	25.3 ± 16.6
TUG (sec)	9.60 ± 3.42
Levodopa assunta (mg)	445.6 ± 337.5
LEDD (mg)	249.5 ± 351.6

*Tabella 1. Caratteristiche della popolazione. Tutti i risultati sono espressi come media ± deviazione standard, tranne i risultati evidenziati con * che sono espressi in numero assoluto.*

PARAMETRO	GIORNO 1	GIORNO 6	p
SAP (mmHg)	131.2 ± 15.5	122.4 ± 16.2	0.0004*
DAP (mmHg)	73.2 ± 6.1	68.9 ± 6.2	0.008*
FC (battiti/min)	66.4 ± 9.3	67.6 ± 7.9	0.13
FR (cicli/min)	18.61 ± 3.24	18.0 ± 2.9	0.50

*Tabella 2. Valori di pressione arteriosa, frequenza cardiaca e respiratoria di 16 pazienti, il giorno 1 e il giorno 6, al termine dello studio. Tutti i risultati sono espressi come media ± deviazione standard. E' stato considerato significativo un valore di $p < 0.05$; tali valori sono contrassegnati con *. SAP Systolic Arterial Pressure, DAP Diastolic Arterial Pressure, FC Frequenza Cardiaca, FR Frequenza respiratoria*

PARAMETRO	GIORNO 1	GIORNO 6	p
RR (ms)	897.6 ± 183.9	867.4 ± 162.4	0.16
RR _{VAR} (ms ²)	563.4 ± 507.3	591.0 ± 802.0	0.38
HF _{RR} (ms ²)	123.5 ± 136.8	110.4 ± 104.1	0.67
LF _{RR} (ms ²)	138.4 ± 113.7	76.4 ± 149.1	0.02*
LF _{RR} (nu)	49.8 ± 13.7	34.0 ± 17.0	0.002*
LF/HF	1.56 ± 0.96	0.60 ± 0.48	0.0007*
SAP (mmHg)	130.3 ± 19.1	115.00 ± 18.9	0.003*
SAP _{VAR} (mmHg ²)	14.9 ± 12.5	13.85 ± 9.1	0.71
LF _{SAP} (mmHg ²)	2.84 ± 3.02	0.97 ± 1.09	0.038*
BRS (ms/mmHg)	5.7 ± 1.3	11.27 ± 2.66	0.04*

Tabella 3. Valori di analisi spettrale in 16 pazienti. Tutti i risultati sono espressi come media ± deviazione standard. E' stato considerato significativo un valore di $p < 0.05$; tali valori sono contrassegnati con *.

VAR è la varianza, LF_{SAP} è la componente LF della variabilità della pressione arteriosa (indicatore della modulazione simpatica vasomotoria), BRS il Baroreflex Sensitivity Index

PARAMETRO	GIORNO 1	GIORNO 6	p
0V%	33.27 ± 24.37	21.14 ± 8.09	0.049*
2V%	18.08 ± 8.15	21.58 ± 1.99	0.09

Tabella 4. Valori di analisi simbolica in 14 pazienti. Tutti i risultati sono espressi come media ± deviazione standard. E' stato considerato significativo un valore di $p < 0.05$; tali valori sono contrassegnati con *.

PARAMETRO	GIORNO 1	GIORNO 6	<i>p</i>
A (pg/ml)	45.8 ± 19.8	53.5 ± 43.1	0.60
NA (pg/ml)	355.6 ± 189.5	388.0 ± 130.5	0.85

Tabella 5. *Dosaggio di Adrenalina (A) e Noradrenalina (NA) su 13 pazienti, al giorno 1 e 6. Tutti i risultati sono espressi come media ± deviazione standard. E' stato considerato significativo un valore di $p < 0.05$*

GRAFICI

Giorno 1

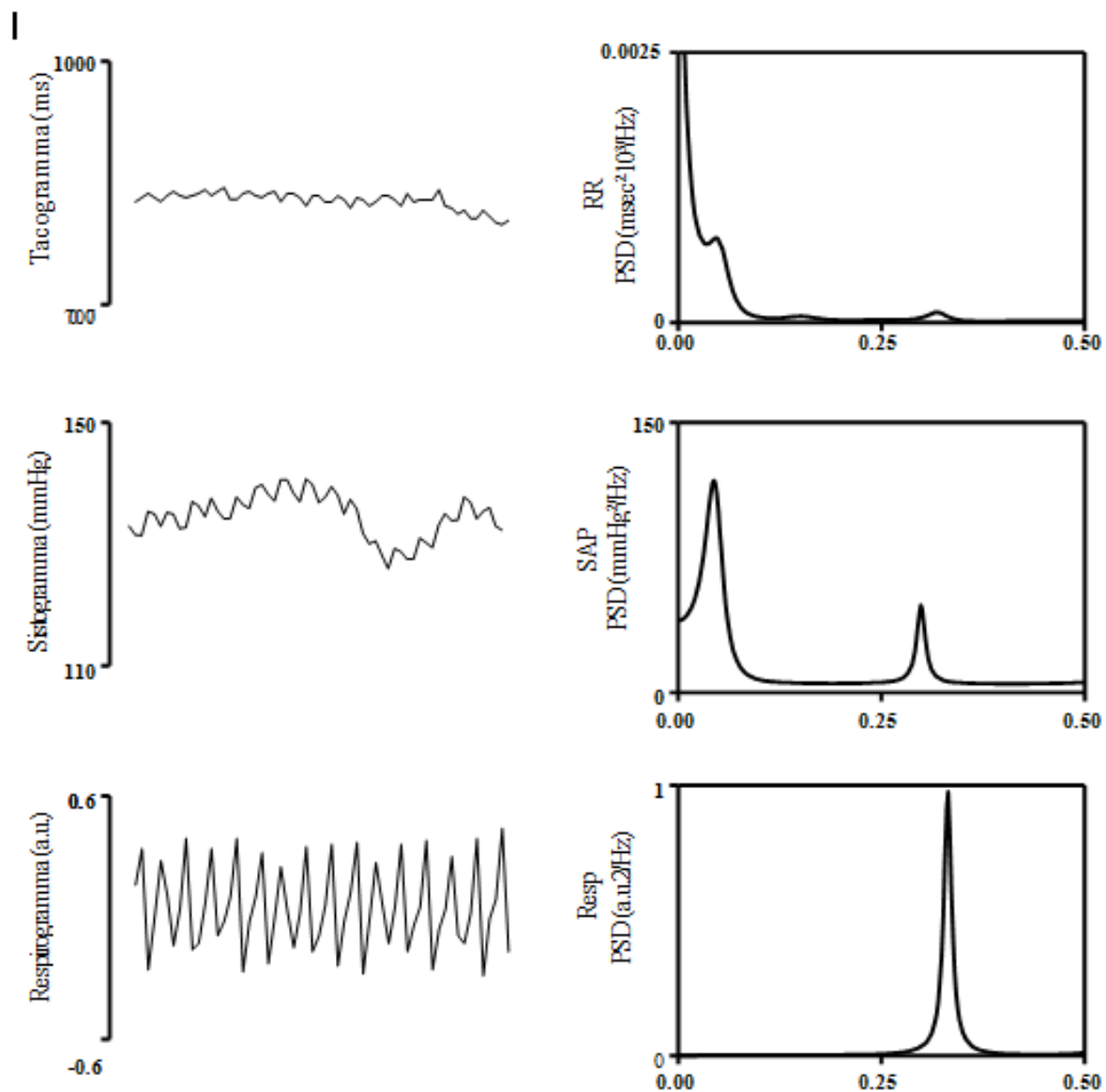


Fig. 13. Esempio di analisi spettrale di un paziente dello studio, in posizione supina e al Giorno 1. Sono riportati il tacogramma, il sistogramma ed il respirogramma sulla sinistra, con le relative analisi spettrali sulla destra. PSD è Power Spectral Density

Giorno 6

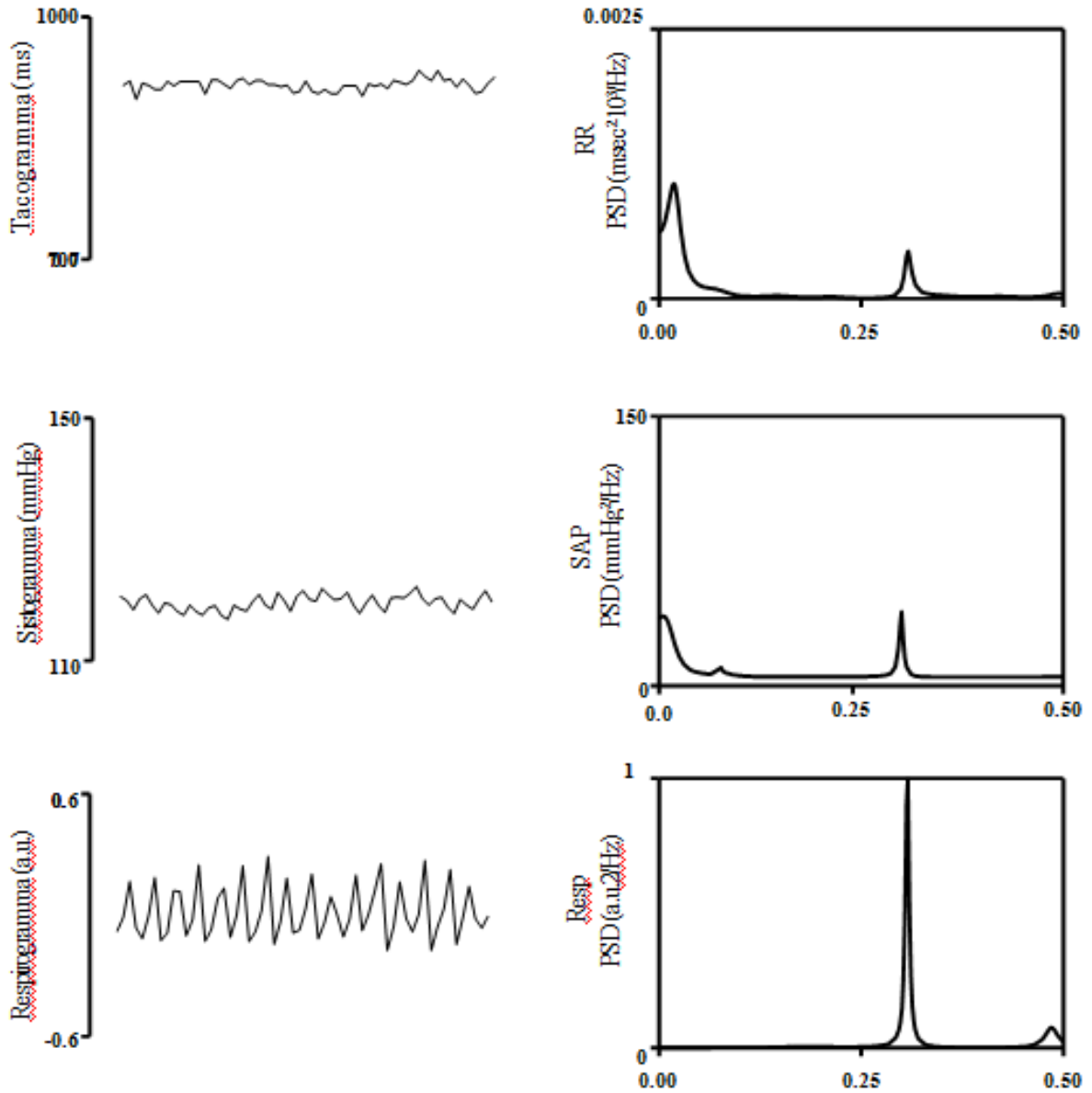
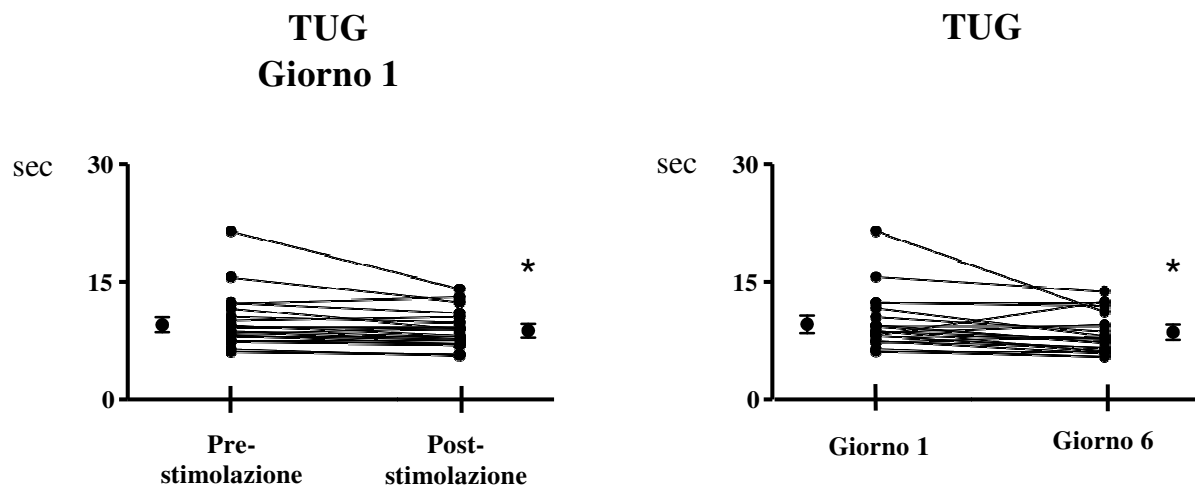


Fig. 14. Esempio di analisi spettrale di un paziente dello studio, in posizione supina e al Giorno 6.

Sono riportati il tacogramma, il sistogramma ed il respirogramma sulla sinistra, con le relative analisi spettrali sulla destra.



*Fig. 15. Risultati di Time Up and Go. Sulla sinistra è riportato il TUG di ogni paziente (23 pazienti) del Giorno 1, prima e dopo la prima stimolazione plantare meccanica. Sulla destra è riportato il TUG di ogni paziente (22 pazienti) il Giorno 1 e il Giorno 6. Valore medio \pm Standard Error. * $p < 0.05$*

4 DISCUSSIONE

La malattia di Parkinson è estremamente diffusa in tutto il mondo: da una metanalisi del 2014 ne risultano affetti 7 milioni di persone, con una prevalenza che aumenta all'aumentare dell'età. I pazienti affetti da PD sono pazienti estremamente fragili; la malattia è, infatti, caratterizzata da un progressivo peggioramento motorio con instabilità, tremori e bradicinesia che rendono il paziente progressivamente sempre più dipendente dal caregiver e a rischio di cadute. Allo stesso modo anche le gravi disfunzioni del sistema nervoso autonomo tipiche della malattia, quale per esempio la severa ipertensione clinostatica con ipotensione ortostatica o l'incontinenza urinaria, rendono il paziente ancora più dipendente dai caregiver e ne incrementano ulteriormente il rischio di cadute, con conseguente disabilità e riduzione della propria indipendenza [1-6, 58-64].

Non è nota la causa che porta alla degenerazione nigro-striatale con perdita dei neuroni dopaminergici, fenomeno fisiopatologico alla base della malattia. E' probabile che vi siano dei fattori predisponenti e delle concause ambientali [7-11]. Inoltre, non è disponibile alcuna terapia curativa per il Parkinson, ma al momento esistono solo terapie volte a migliorarne i sintomi.

Tra queste vi sono terapie e tecniche non farmacologiche, come la stimolazione plantare.

In uno studio preliminare si è voluto testare l'effetto di una singola seduta di stimolazione meccanica a livello plantare (alla base del primo metatarso e alla punta dell'alluce) sulla capacità di deambulazione e sul profilo autonomico di 8 pazienti affetti da PD idiopatico. La singola stimolazione ha portato ad un miglioramento della deambulazione, ad un aumento della modulazione vagale e ad una riduzione di quella simpatica, con contestuale riduzione dei valori di pressione arteriosa [65].

Sulla base di queste premesse, lo scopo di questo studio è stato quello di valutare gli effetti di una stimolazione plantare non singola ma ripetuta nel tempo ed effettuata mediante apposito device, sulla modulazione vagale e quella simpatica nei pazienti affetti da PD idiopatico. Inoltre si è voluto verificare se queste modifiche fossero correlate ad una contestuale modifica dell'assetto emodinamico ed ad un eventuale miglioramento dal punto di vista delle prestazioni motorie, potendo quindi avvalorare l'ipotesi di un utilizzo della stimolazione plantare come terapia aggiuntiva nei pazienti affetti da PD.

I risultati del nostro studio evidenziano come la stimolazione meccanica ripetuta di due specifici punti della pianta del piede porti, così come già evidenziato nel caso di stimolazione meccanica singola, ad una significativa riduzione della modulazione simpatica del sistema nervoso autonomo e ad un aumento, sebbene non statisticamente significativo, della modulazione vagale.

Tale risultato si evince dai dati relativi alle analisi spettrali effettuate al giorno 1 e al giorno 6, nelle quali vi è una riduzione statisticamente significativa della componente LF_{RR} (nu), del rapporto LF/HF ed una riduzione statisticamente significativa della componente LF relativa alla pressione arteriosa sistolica media. Contestualmente aumenta in modo statisticamente significativo il Baroreflex Sensitivity Index, suggestivo di una migliore sensibilità barorecettoriale indotta dalla stimolazione.

Questo dato conferma solo parzialmente quanto evidenziato in uno studio precedente in cui veniva eseguita una sola stimolazione meccanica plantare [65]; in tale studio, infatti, vi era solo un lieve aumento del BSI, a differenza del nostro studio in cui l'aumento è statisticamente significativo, suggerendo che la stimolazione ripetuta possa essere più efficace di quella singola nel modificare l'assetto autonomico di tali pazienti.

Questi risultati vengono confermati anche dai dati relativi all'analisi simbolica, in cui vi è riduzione statisticamente significativa di 0V (indice di modulazione simpatica) ed aumento, seppur non statisticamente significativo, degli 1V, indice di modulazione vagale.

E' da notare che nei pazienti arruolati vi è stata anche una riduzione statisticamente significativa nei valori di SAP e DAP in posizione clinostatica, tra il giorno 1 e il giorno 6 senza, però, contestuale modifiche della frequenza cardiaca e della frequenza respiratoria. L'assenza di variazioni significative della frequenza cardiaca e respiratoria sembra essere in contrasto con il dato, espresso precedentemente, di miglioramento dell'assetto autonomico evidenziato in questi pazienti. In realtà in letteratura vi sono diversi studi che mostrano che le modificazioni autonome della variabilità della frequenza cardiaca possono essere presenti in assenza di modifiche del valore assoluto della frequenza cardiaca, e a volte anticiparle, sia in condizioni fisiologiche che patologiche [66-67].

Per esempio, si è visto che una riduzione nella componente HF della variabilità RR non era accompagnata da una significativa riduzione della frequenza cardiaca nei soggetti che terminavano una donazione di sangue [68] ed ugualmente, in soggetti sani, il respiro controllato portava a una riduzione di LF_{RR} in assenza di una riduzione della frequenza cardiaca [69]. Allo stesso modo, si è evidenziato come vi era una modifica di LF_{RR} e HF_{RR} (nu) prima che

avvenisse un evento sincopale indotto da ortostatismo passivo, sebbene la frequenza cardiaca non si modificasse rispetto a quella rilevata durante le prime fasi di ortostatismo [70].

Pertanto i dati da noi riscontrati sono coerenti con quanto già evidenziato in letteratura.

La peculiarità di ridurre in modo così significativo la pressione arteriosa sistolica e diastolica in clinostatismo è di grande interesse nello sviluppo di terapie adeguate per i pazienti affetti da Parkinson. Essi, infatti, sono costretti ad assumere terapie anti-ipertensive per trattare l'ipertensione clinostatica, ma sono parallelamente affetti da severa ipotensione ortostatica, che a sua volta viene aumentata dalle terapie antipertensive assunte, portando i pazienti ad elevato rischio di sincopi e cadute e quindi di traumi anche significativi.

Allo stesso modo, l'ipertensione clinostatica, che è tipicamente notturna, porta ad un'aumentata diuresi in tale fascia oraria, con conseguente ipovolemia al mattino ed ulteriore peggioramento dell'ipotensione ortostatica.

I risultati di questo studio mettono quindi in evidenza un potenziale ruolo della stimolazione meccanica plantare ripetuta come coadiuvante della terapia farmacologica nel controllo dell'ipertensione clinostatica nei pazienti con Malattia di Parkinson, permettendo quindi, potenzialmente, di ridurre o addirittura sospendere le terapie antipertensive farmacologiche, riducendone così l'effetto peggiorativo sull'ipotensione ortostatica. Tale approccio dovrebbe essere ovviamente verificato tramite uno studio dedicato.

Anche il netto miglioramento motorio di questi pazienti, evidenziato dai valori di Time Up and Go e consono con quanto evidenziato nello studio di Barbic etc al [65], suggerisce che la stimolazione plantare ripetuta possa diventare parte integrante di una terapia cronica volta a migliorare la qualità di vita dei pazienti affetti da Parkinson.

Non è ben definito il meccanismo con il quale la stimolazione plantare possa migliorare la modulazione del sistema nervoso autonomo ed il movimento in pazienti affetti da PD, sebbene è noto che vi sia una interazione funzionale tra questi sistemi. Sono probabilmente coinvolte vie afferenti propriocettive e meccanocettive, ed integrazioni sia a livello corticale che a livello del midollo allungato (al cui interno vi sono i centri per la regolazione del sistema nervoso autonomo) e del nucleo del tratto solitario. E' probabile che siano coinvolte anche vie relate ai nocicettori periferici, in quanto lo stimolo applicato nel nostro studio era regolato sulla soglia che induceva il riflesso di allontanamento.

E' noto che nei soggetti sani lo stimolo e le informazioni mecano-proprio-cettive afferenti, provenienti dalla pianta dei piedi, sono fondamentali per il controllo della postura e del

movimento [71,72]. I pazienti affetti da PD hanno alterazioni periferiche del sistema sensitivo-motorio [65]; uno studio [73] ha evidenziato proprio come più elevati sono i deficit motori, più elevata sarà la soglia di sensibilità per le vibrazioni, evidenziando quindi come una riduzione della sensibilità a livello della pianta del piede possa contribuire all'instabilità posturale. Inoltre si è visto che la stimolazione plantare, in letteratura effettuata quasi sempre mediante stimolo vibratorio, possa migliorare il movimento in pazienti affetti da PD [74, 75].

Questo probabilmente avviene per l'aumento del feedback propriocettivo, con arruolamento di percorsi di segnali sensitivo-motori che includono il circuito spinale e i gangli della base. Infatti studi che hanno utilizzato la risonanza magnetica hanno mostrato l'attivazione di diverse strutture cerebrali quando veniva applicato lo stimolo vibratorio. La stimolazione della punta delle dita attiva la corteccia somatosensitiva primaria controlaterale, la secondaria somatosensitiva bilaterale, il giro precentrale, l'insula posteriore, la regione parietale posteriore ad il cingolato posteriore. Studi con la PET hanno mostrato che la stimolazione delle articolazioni metacarpali attiva le aree corticali sensitive ipsolaterali e i gangli basali controlaterali [74]. Infine, un recente studio ha mostrato, tramite l'utilizzo di risonanza magnetica cerebrale funzionale, come dopo stimolazione meccanica plantare aumenti acutamente la connessione funzionale tra diverse regioni cerebrali correlate al movimento [76]. E' stata dimostrata una correlazione tra modulazione del sistema nervoso autonomo e capacità di controllo posturale: in uno studio [77] è stato mostrato che la stimolazione meccanica dei barocettori del globo carotideo influenza le oscillazioni posturali durante la posizione ortostatica ad occhi chiusi soggetti sani. In aggiunta Gademan et al. hanno dimostrato che uno stimolo somatosensitivo ripetuto è da solo sufficiente nell'aumentare il BRS in pazienti affetti da scompenso cardiaco [78]. La connessione tra afferenze sensoriali somatiche e sistema nervoso autonomo è stata dimostrata anche in altri studi che hanno evidenziato come stimolazioni somatosensoriali elettriche periodiche, spesso eseguite a carico del nervo peroneale o sciatico, siano in grado di attivare il sistema endorfinergico ipotalamico che agisce inibendo direttamente le fibre in uscita verso il midollo rostrale ventromediale e quindi riducendo l'outflow simpatico [79].

Il nostro studio ha sicuramente delle limitazioni, tra cui le principali sono l'eseguità del campione e la brevità del trattamento proposto. In questo lavoro è stato studiato un tempo di trattamento di 16 giorni, con sedute di stimolazione ogni 72 ore. E' noto che gli effetti della stimolazione plantare si azzerano dopo circa tre/cinque giorni dal trattamento. Non è chiaro, tuttavia, se con la prosecuzione delle sedute periodiche per un periodo medio-lungo, il miglioramento del controllo autonomo e motorio ottenuto dopo le prime stimolazioni venga

mantenuto, o se, invece, gli effetti benefici evidenziati vadano incontro ad un fenomeno in qualche modo di tachifilassi, riducendosi nel tempo.

5 CONCLUSIONE

In pazienti affetti da M. di Parkinson con uno score di gravità secondo la scala di Hoehn e Yahr di 2-4, la stimolazione plantare meccanica ripetuta si è dimostrata efficace nel ridurre la modulazione nervosa simpatica e nell'aumentare lievemente quella vagale. Tali modifiche, si accompagnano ad una netta riduzione dei valori pressori sistolici e diastolici dopo il trattamento e ad un netto miglioramento dal punto di vista motorio, suggerendo che tale metodica possa essere utilizzata nel trattamento di tali pazienti, in affiancamento alle terapie usuali.

6 ALLEGATI

Allegato 1. Criteri diagnostici secondo la MDS

- **Diagnosis of clinically established PD requires:**
 - Absence of absolute exclusion criteria
 - At least two supportive criteria, and
 - No red flags

- **Diagnosis of clinically probable PD requires:**
 - Absence of absolute exclusion criteria
 - Presence of red flags counterbalanced by supportive criteria. If one red flag is present, there must also be at least one supportive criterion. If two red flags, at least two supportive criteria are needed. No more than two red flags are allowed for this category

- **Supportive criteria (check box if criteria met):**
 - Clear and dramatic beneficial response to dopaminergic therapy. During initial treatment, patient returned to normal or near-normal level of function. In the absence of clear documentation of initial response a dramatic response can be classified as:
 - Marked improvement with dose increases or marked worsening with dose decreases. Mild changes do not qualify. Document this either objectively (>30% in UPDRS III with change in treatment), or subjectively (clearly-documented history of marked changes from a reliable patient or caregiver)
 - Unequivocal and marked on/off fluctuations, which must have at some point included predictable end-of-dose wearing off
 - Presence of levodopa-induced dyskinesia
 - Rest tremor of a limb, documented on clinical examination (in past, or on current examination)
 - The presence of either olfactory loss or cardiac sympathetic denervation on MIBG scintigraphy

- **Absolute exclusion criteria: The presence of any of these features rules out PD:**
 - Unequivocal cerebellar abnormalities, such as cerebellar gait, limb ataxia, or cerebellar oculomotor abnormalities (eg, sustained gaze evoked nystagmus, macro square wave jerks, hypermetric saccades)
 - Downward vertical supranuclear gaze palsy, or selective slowing of downward vertical saccades
 - Diagnosis of probable behavioral variant frontotemporal dementia or primary progressive aphasia, defined according to consensus criteria[2] within the first five years of disease
 - Parkinsonian features restricted to the lower limbs for more than three years
 - Treatment with a dopamine receptor blocker or a dopamine-depleting agent in a dose and time-course consistent with drug-induced parkinsonism
 - Absence of observable response to high-dose levodopa despite at least moderate severity of disease
 - Unequivocal cortical sensory loss (ie, graphesthesia, stereognosis with intact primary sensory modalities), clear limb ideomotor apraxia, or progressive aphasia
 - Normal functional neuroimaging of the presynaptic dopaminergic system
 - Documentation of an alternative condition known to produce parkinsonism and plausibly connected to the patient's symptoms, or, the expert evaluating physician, based on the full diagnostic assessment feels that an alternative syndrome is more likely than PD

- **Red flags**
 - Rapid progression of gait impairment requiring regular use of wheelchair within five years of onset
 - A complete absence of progression of motor symptoms or signs over five or more years unless stability is related to treatment
 - Early bulbar dysfunction: severe dysphonia or dysarthria (speech unintelligible most of the time) or severe dysphagia (requiring soft food, NG tube, or gastrostomy feeding) within first five years
 - Inspiratory respiratory dysfunction: either diurnal or nocturnal inspiratory stridor or frequent inspiratory sighs
 - Severe autonomic failure in the first five years of disease. This can include:

- Orthostatic hypotension-orthostatic decrease of blood pressure within three minutes of standing by at least 30 mmHg systolic or 15 mmHg diastolic, in the absence of dehydration, medication, or other diseases that could plausibly explain autonomic dysfunction, or
- Severe urinary retention or urinary incontinence in the first five years of disease (excluding long-standing or small amount stress incontinence in women), that is not simply functional incontinence. In men, urinary retention must not be attributable to prostate disease, and must be associated with erectile dysfunction
- Recurrent (>1/year) falls because of impaired balance within three years of onset
- Disproportionate anterocollis (dystonic) or contractures of hand or feet within the first 10 years
- Absence of any of the common nonmotor features of disease despite five years disease duration. These include sleep dysfunction (sleep-maintenance insomnia, excessive daytime somnolence, symptoms of REM sleep behavior disorder), autonomic dysfunction (constipation, daytime urinary urgency, symptomatic orthostasis), hyposmia, or psychiatric dysfunction (depression, anxiety, or hallucinations)
- Otherwise-unexplained pyramidal tract signs, defined as pyramidal weakness or clear pathologic hyperreflexia (excluding mild reflex asymmetry and isolated extensor plantar response)
- Bilateral symmetric parkinsonism. The patient or caregiver reports bilateral symptom onset with no side predominance, and no side predominance is observed on objective examination

• **Criteria application:**

1. Does the patient have parkinsonism, as defined by the MDS criteria? YES NO

If no, neither probable PD nor clinically established PD can be diagnosed. If yes

2. Are any absolute exclusion criteria present? YES NO

If yes, *neither* probable PD nor clinically established PD can be diagnosed. *If no*

3. . Number of red flags present _____

4. Number of supportive criteria present _____

5. Are there at least two supportive criteria and no red flags? YES NO

If yes, patient meets criteria for clinically established PD. *If no:*

6. Are there more than two red flags? YES NO

If yes, probable PD *cannot* be diagnosed. *If no:*

7. Is the number of red flags equal to, or less than, the number of supportive criteria? YES
NO

If yes, patient meets criteria for probable PD

Allegato 2. MDS-UPDRS parte III [21]

Parte III	
3.1	Eloquio
3.2	Mimica facciale
3.3a	Rigidità del collo
3.3b	Rigidità del braccio destro
3.3c	Rigidità del braccio sinistro
3.3d	Rigidità della gamba destra
3.3e	Rigidità della gamba sinistra
3.4a	Movimenti ripetuti dita mano destra
3.4b	Movimenti ripetuti dita mano sinistra
3.5a	Movimenti della mano destra
3.5b	Movimenti della mano sinistra
3.6a	Movimenti prono-supinazione mano destra
3.6b	Movimenti prono-supinazione mano sinistra
3.7a	Movimenti ripetuti dita piede destro
3.7b	Movimenti ripetuti dita piede sinistro
3.8a	Agilità gamba destra
3.8b	Agilità gamba sinistra
3.9	Alzarsi dalla sedia
3.10	Marcia
3.11	Blocco della marcia
3.12	Stabilità posturale
3.13	Postura

3.14	Spontaneità globale dei movimenti
3.15a	Tremore posturale - mano destra
3.15b	Tremore posturale - mano sinistra
3.16a	Tremore cinetico – mano destra
3.16b	Tremore cinetico – mano sinistra
3.17a	Ampiezza del tremore a riposo - braccio destro
3.17b	Ampiezza del tremore a riposo – braccio sinistro
3.17c	Ampiezza del tremore a riposo – gamba destra
3.17d	Ampiezza del tremore a riposo – gamba sinistra
3.17e	Ampiezza del tremore a riposo – labbra/mascella
3.18	Continuità del tremore a riposo

Allegato 3. Scheda raccolta dati

**UNITA' OPERATIVE di MEDICINA GENERALE
CLINICA MEDICA, Istituto Clinico Humanitas
Responsabile: PROF. Raffaello Furlan
Laboratorio Clinico Unità Sincopi e Disturbi del Controllo Pressorio
Dr. Franca Barbic**

Parkinson stimolazione plantare con Gondola, effetti sul profilo infiammatorio e autonomico cardiovascolare.

**Cognome.....
ID.....
Nome.....
Data di nascita.....**

**Terapia in
atto.....
.....**

Verifica firma consenso informato da allegare.

UNITA' OPERATIVE di MEDICINA GENERALE
CLINICA MEDICA, Istituto Clinico Humanitas
Responsabile: PROF. Raffaello Furlan
Laboratorio Clinico Unita Sincopi e Disturbi del Controllo Pressorio
Dr. Franca Barbic

DAY 1

DATA: ___/___/___ **ora** _____

Orario ultima assunzione terapia per Parkinson _____

1. UPDRS III – punteggio totale _____
2. TUG time (prima della stimolazione) _____
3. Tilt + tests autonomici

Clinostatismo	Tilt
FC.....	FC.....
PA.....	PA.....
RESP.....	RESP.....
SA ratio.....	
Vasalva ratio.....	
Norepinefrina.....	Norepinefrina.....
Epinefrina.....	Epinefrina.....

4. Stimolazione plantare con Gondola

SCALA DI VALUTAZIONE DEL DOLORE

Stimolazione plantare con Gondola



5. TUG time (dopo stimolazione).....

UNITA' OPERATIVE di MEDICINA GENERALE
CLINICA MEDICA, Istituto Clinico Humanitas
Responsabile: PROF. Raffaello Furlan
Laboratorio Clinico Unità Sincopi e Disturbi del Controllo Pressorio
Dr. Franca Barbic

DAY 2 (72h dopo Day 1)
DATA: ___/___/___ ora _____

Orario ultima assunzione terapia per Parkinson _____

1. UPDRS III – punteggio totale _____
2. TUG time (prima della stimolazione) _____
3. Tilt + tests autonomici

Clinostatismo	Tilt
FC.....	FC.....
PA.....	PA.....
RESP.....	RESP.....
SA ratio.....	
Vasalva ratio.....	
Norepinefrina.....	Norepinefrina.....
Epinefrina.....	Epinefrina.....

5. Stimolazione plantare con Gondola

SCALA DI VALUTAZIONE DEL DOLORE

Stimolazione plantare con Gondola



UNITA' OPERATIVE di MEDICINA GENERALE
CLINICA MEDICA, Istituto Clinico Humanitas
Responsabile: PROF. Raffaello Furlan
Laboratorio Clinico Unità Sincopi e Disturbi del Controllo Pressorio
Dr. Franca Barbic

DAY 3 (72h dopo Day 2)

DATA: __/__/__ **ora** _____

Orario ultima assunzione terapia per Parkinson _____

SCALA DI VALUTAZIONE DEL DOLORE

Stimolazione plantare con Gondola

Dolore	0	10
		

DAY 4 (72h dopo Day 3)

DATA: __/__/__ **ora** _____

Orario ultima assunzione terapia per Parkinson _____

SCALA DI VALUTAZIONE DEL DOLORE

Stimolazione plantare con Gondola

Dolore	0	10
		

DAY 5 (72h dopo Day 4)

DATA: __/__/__ **ora** _____

Orario ultima assunzione terapia per Parkinson _____

SCALA DI VALUTAZIONE DEL DOLORE

Stimolazione plantare con Gondola

Dolore	0	10
		

UNITA' OPERATIVE di MEDICINA GENERALE
CLINICA MEDICA, Istituto Clinico Humanitas
Responsabile: PROF. Raffaello Furlan
Laboratorio Clinico Unita Sincopi e Disturbi del Controllo Pressorio
Dr. Franca Barbic

DAY 6 (16 days after the first AMPS)

DATA: ___/___/___ ora _____

Orario ultima assunzione terapia per Parkinson _____

1. UPDRS III – punteggio totale _____
2. TUG time (prima della stimolazione) _____
3. Tilt + tests autonomici

Clinostatismo

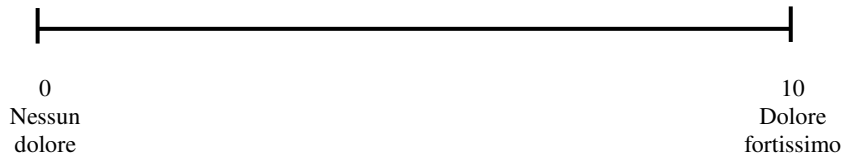
FC.....
PA.....
RESP.....
SA ratio.....
Vasalva ratio.....
Norepinefrina.....
Epinefrina.....

Tilt

FC.....
PA.....
RESP.....

Norepinefrina.....
Epinefrina.....

Allegato 4. VAS (Visual Analogic Scale) per la valutazione del dolore



La scala è composta da una retta di 10 cm in cui il valore 0 corrisponde all'estremità di sinistra e all'assenza di dolore, mentre il valore 10 corrisponde all'estremità di destra e al dolore più forte che il paziente ha mai provato.

Viene quindi chiesto al paziente di porre una crocetta in corrispondenza dell'intensità del dolore provato durante la stimolazione

7 BIBLIOGRAFIA

1. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2014;29(13):1583
2. De Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006;5(6):525
3. Moisan F, Kab S, Mohamed F, Canonico M, Le Guern M, Quintin C, Carcaillon L, Nicolau J, Duport N, Singh-Manoux A, Boussac-Zarebska M, Elbaz A . Parkinson disease male-to-female ratios increase with age: French nationwide study and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016 Sep;87(9):952-7. Epub 2015 Dec 23
4. De Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, Dartigues JF, Amaducci L, Lopez-Pousa S, Manubens-Bertran JM, Alperovitch A, Rocca WA. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease.. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:10-15
5. Von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, Bötzel K, Sampaio C, Poewe W, Oertel W, Siebert U, Berger K, Dodel R. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *European Neuropsychopharmacology* 15 (2005) 473 – 490
6. Ministero della Salute 2013. http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?id=167&area=Malattie_del_sistema_nervoso
7. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ, Schrag A Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2012 Dec;72(6):893-901. Epub 2012 Oct 15
8. Liu R, Guo X, Park Y, Huang X, Sinha R, Freedman ND, Hollenbeck AR, Blair A, Chen H. Caffeine intake, smoking, and risk of Parkinson disease in men and women. *Am J Epidemiol.* 2012 Jun;175(11):1200-7. Epub 2012 Apr 13
9. Costa J, Lunet N, Santos C, Santos J, Vaz-Carneiro A Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Alzheimers Dis.* 2010;20 Suppl 1:S221-38

10. Logroscino G, Sesso HD, Paffenbarger RS Jr, Lee IM Physical activity and risk of Parkinson's disease: a prospective cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(12):1318
11. Xu Q, Park Y, Huang X, Hollenbeck A, Blair A, Schatzkin A, Chen H Physical activities and future risk of Parkinson disease. *Neurology*. 2010;75(4):341
12. Popescu A, Lippa CF, Lee VM, Trojanowski JQ. Lewy bodies in the amygdala: increase of alpha-synuclein aggregates in neurodegenerative diseases with tau-based inclusions. *Arch Neurol*. 2004;61(12):1915
13. Fernandez-Espejo E. Pathogenesis of Parkinson's disease. *Molecular Neurobiology*, February 2004, Volume 29, Issue 1, pp 15–30
14. Martin I, Dawson VL and Dawson TM. Recent Advances in the Genetics of Parkinson's Disease *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2011 ; 12: 301–325
15. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's Disease: Mechanism and Models. *Neuron*, Vol. 39, 889-909, September 11, 2003
16. Hirsch EC, Jenner P and Przedborski S. Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Mov. Disorders*, vol. 28, No 1, 2013
17. Gasser T, Hardy J, Mizuno Y. Milestoned in PD Genetics. *Mov. Disorders*, Vol. 26, No 6, 2011
18. Schon EA and Przedborski S. Mitochondria: the next (neurode)generation *Neuron*. 2011 June 23; 70(6): 1033–1053
19. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1992;55:181-184
20. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:368–376
21. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stern MB, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, van Hilten JJ, LaPelle N, Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force . Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*. 2008 Nov;23(15):2129-70

22. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, J Obeso, K Marek, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, Vol. 30, No. 12, 2015
23. de la Fuente-Fernández R. Role of DaTSCAN and clinical diagnosis in Parkinson disease. *Neurology*. 2012;78(10):696.
24. Stoessl AJ, Martin WW, McKeown MJ, Sossi V . Advances in imaging in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2011 Nov;10(11):987-1001.
25. Kägi G, Bhatia KP, Tolosa E. The role of DAT-SPECT in movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(1):5
26. Linee guida 2013 “diagnosi e terapia della malattia di Parkinson”, istituto superiore di sanità (SNLG-ISS)
27. Connolly BS, Lang AE, Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA*. 2014 Apr 23-30;311(16):1670-83
28. Equino CC, Fox SH Clinical Spectrum of Levodopa-Induced Complications. *Movement Disorders*, Vol. 30, No. 1, 2015
29. Fahn S and the Parkinson Study Group Does levodopa slow or hasten the rate of progression of Parkinson's disease? *J Neurol* (2005) 252 [Suppl 4]: IV/37–IV/42
30. Katzenschlager R, Sampaio C, Costa J, Lees A. Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 3. Art. No.: CD003735
31. De Smet Y, Ruberg M, Serdaru M, Dubois B, Lhermitte F, Agid Y. Confusion, dementia and anticholinergics in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1982;45:1161-1164
32. Verhagen Metman L, Del Dotto P, Van den Munckhof P, Fang J, Mouradian MM, Chase TN. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease *Neurology* May 1998 vol. 50 no. 5 1323-1326
33. Rodriguez-Oroz, MC, Obeso A, Lang AE, Houeto JL, Pollak P, Rehn Crona, S, Kulisevsky J, Albanese A, Volkmann J, Hariz, MI, Quinn, NP, Speelman JD, Guridi J, Zamarrubide I, Gironell A, Molet J, Pascual-Sedano B, Pidoux B, Bonnet AM, Agid, Y, Xie J, Benabid AL, Lozano AM, Saint-Cyr J, Romito L, Contarino MF, Scerrati M., Fraix and N. Van Blercom. Bilateral deep brain stimulation in

- Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up *Brain* (2005), 128, 2240–2249
34. Valerie C. Anderson, PhD; Kim J. Burchiel, MD; Penelope Hogarth, MD; Jacques Favre, MD; John P. Hammerstad Pallidal vs Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson Disease *Arch Neurol.* 2005;62:554-560
 35. The Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. Deep-Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus or the Pars Interna of the Globus Pallidus in Parkinson's Disease. *N Engl J Med*, Vol. 345, No. 13
 36. Malliani A. Il controllo nervoso della circolazione in condizioni normali e patologiche. *Ital Heart J Suppl Vol 2* Maggio 2001
 37. Malliani A. The pattern of sympathovagal balance explored in the frequency domain. *News Physiol Sci.* 1999 Jun;14:111-117
 38. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart Rate Variability, Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Circulation.* 1996;93:1043-1065
 39. Van Ravenswaaij-Arts CM1, Kollée LA, Hopman JC, Stoeltinga GB, van Geijn HP. Heart rate variability. *Ann Intern Med.* 1993 Mar 15;118(6):436-47.
 40. Akselrod S., Gordon D., Ubel FA., Shannon DC., Berger RD., Cohen RJ., Power spectrum analysis of heart rate fluctuations: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981;213:220-223.
 41. Malliani A., Pagani M., Lombardi F., Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation.* 1991;84:482-492.
 42. Malliani A., Montano N. Heart rate variability as a clinical tool. *Auton Neurosci.* 2001 Jul 20;90(1-2):29-34.
 43. Bernardi L., Leuzzi S., Radealli A., Passino C., Johnston J.A., Sleight P.: Low-frequency spontaneous fluctuations of R-R interval and blood pressure in conscious humans. A baroreceptor or central phenomenon ? *Clin. Sci* 1994; 87: 649-654
 44. Pomeranz D., Macaula Y.R.J.B., Caudill M.A., Kutz I., Adam D., Gordon D., Kilborn K.M., Barger C.A., Shannon D.C., Cohen R.J., Benson H.: Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 248:H151-H153

45. Montano N., Gneccchi-Ruscione T., Porta A., Lombardi F., Pagani M., Malliani A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympatho-vagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation*. 1994;90:1826-1831
46. Pagani M., Lucini D. Autonomic dysregulation in essential hypertension: insight from heart rate and arterial pressure variability. *Auton Neurosci*. 2001 Jul 20;90(1-2):76-82
47. Guzzetti S., Cogliati C., Turiel M., Crema C., Lombardi F., Malliani A. Sympathetic predominance followed by functional denervation in the progression of chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1995 Aug;16(8):1100-7
48. Somers V.K., Dyken M.E., Clary M.P., Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995 Oct;96(4):1897-904
49. Furlan R, Ardizzone S, Palazzolo L, Rimoldi A, Perego F, Barbic F, Bevilacqua M, Vago L, Bianchi Porro G, Malliani A. Sympathetic overactivity in active ulcerative colitis: effects of clonidine. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006 Jan;290(1):R224-32
50. Guzzetti S, Borroni E, Garbelli PE, Ceriani E, Della Bella P, Montano N, Cogliati C, Somers VK, Malliani A, Porta A., Symbolic dynamics of heart rate variability: a probe to investigate cardiac autonomic modulation. *Circulation* 2005 Jul 26;112(4):465-70
51. Porta A, Guzzetti S, Montano N, Furlan R, Pagani M, Malliani A, Cerutti S. Entropy, entropy rate, and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2001 Nov;48(11):1282-91
52. Porta A, Tobaldini E, Guazzetti S, Furlan R, Montano N, Gneccchi-Ruscione T. Assessment of cardiac autonomic modulation during graded head-up tilt by symbolic analysis of heart rate variability *American Journal of Physiology - Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007 Jul;293(1):H702-8
53. Lee JK, Tran T, Tansey MG. J. Neuroinflammation in Parkinson's disease. *Neuroimmune Pharmacol*. 2009 Dec;4(4):419-29
54. Block ML, Hong JS. Microglia and inflammation-mediated neurodegeneration: multiple triggers with a common mechanism. *Prog Neurobiol*. 2005; 76:77-98
55. Brochard V1, Combadière B, Prigent A, Laouar Y, Perrin A, Beray-Berthat V, Bonduelle O, Alvarez-Fischer D, Callebert J, Launay JM, Duyckaerts C, Flavell RA, Hirsch EC, Hunot S. Infiltration of CD4+ lymphocytes into the brain contributes to

- neurodegeneration in a mouse model of Parkinson disease. *J Clin Invest*. 2009 Jan;119(1):182-92. doi: 10.1172/JCI36470. Epub 2008 Dec 22
56. Nagatsu T1, Mogi M, Ichinose H, Togari A. Changes in cytokines and neurotrophins in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl*. 2000;(60):277-90
 57. Lee HW, Choi J, Suk K. Increases of pentraxin 3 plasma levels in patients with Parkinson's disease.. *Mov Disord*. 2011 Nov;26(13):2364-70
 58. L M Allcock, K Ulyart, R A Kenny, D J Burn Frequency of orthostatic hypotension in a community based cohort of patients with Parkinson's disease. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:1470-1471
 59. Asahina M, Vichayanrat E, Low DA, Iodice V, Mathias CJ. Autonomic dysfunction in parkinsonian disorders: assessment and pathophysiology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Jun;84(6):674-80
 60. Consensus Committee. The definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *J Auton Nerv Syst*. 1996; 58:123–124
 61. Gross M, Bannister R, Godwin-Austen R. Orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Lancet*. 1972;1:174 –176
 62. Bonuccelli U, Lucetti C, Del Dotto P, Ceravolo R, Gambaccini G, Bernardini S, Rossi G, Piaggese A. Orthostatic hypotension in de novo Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2003;60:1400 –1404
 63. Senard JM, Rai S, Lapeyre-Mestre M, Brefel C, Rascol O, Rascol A, Montastruc JL. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;63:584 –589
 64. Barbic F, Perego F, Canesi M, Gianni M, Biagiotti S, Costantino G, Pezzoli G, Porta A, Malliani A, Furlan R. Hypertension. Early abnormalities of vascular and cardiac autonomic control in Parkinson's disease without orthostatic hypotension. 2007 Jan;49(1):120-6
 65. Barbic F, Galli M, Dalla Vecchia L, Canesi M, Cimolin V, Porta A, Bari V, Cerri G, Dipaola F, Bassani T, Cozzolino D, Pezzoli G, and Furlan R. Effects of mechanical stimulation of the feet on gait and cardiovascular autonomic control in Parkinson's disease. *J Appl Physiol* 116: 495–503, 2014
 66. Raffaello Furlan, Giris Jacob, Laura Palazzolo, Alexandra Rimoldi, Andre Diedrich, Paul A. Harris, Alberto Porta, Alberto Malliani, Rogelio Mosqueda-Garcia, David Robertson. Sequential Modulation of Cardiac Autonomic Control Induced by

- Cardiopulmonary and Arterial Baroreflex Mechanisms. *Circulation*. 2001;104:2932-2937
67. Raffaello Furlan, Simona Piazza, Simonetta Dell'Orto, Elisa Gentile, Sergio Cerutti, Massimo Pagani, and Alberto Malliani. Early and late effects of exercise and athletic training on neural mechanisms controlling heart rate. *Cardiovascular Research* 1993;27:482-488
 68. Tiedman JK, Cohen RJ, Saul JP. Mild hypovolemic stress alters autonomic modulation of heart rate. *Hypertension*. 1993;21:236-247
 69. Pagani M., Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S and Piccaluga E. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res*, 1986. 59(2): p. 178-93
 70. Furlan R, Piazza S, Dell'Orto S, Barbic F, Bianchi A, Mainardi L, Cerutti S, Pagani M, Malliani A. Cardiac autonomic patterns preceding occasional vasovagal reactions in healthy humans. *Circulation*. 1998;98:1756-176
 71. Gerasimenko Y, Gad P, Sayenko D, McKinney Z, Gorodnichev R, Puhov A, Moshonkina T, Savochin A, Selionov V, Shigueva T, Tomilovskaya E, Kozlovskaya I, Edgerton VR. Integration of sensory, spinal, and volitional descending inputs in regulation of human locomotion. *J Neurophysiol*. 2016 Jul 1;116(1):98-105
 72. Preszner-Domjan A1, Nagy E, Szíver E, Feher-Kiss A, Horvath G, Kranicz J. When does mechanical plantar stimulation promote sensory re-weighting: standing on a firm or compliant surface? *Eur J Appl Physiol*. 2012 Aug;112(8):2979-87
 73. Prätorius B, Kimmeskamp S, Milani TL. The sensitivity of the sole of the foot in patients with Morbus Parkinson. *Neurosci Lett*. 2003 Aug 7;346(3):173-6
 74. Novak P, Novak V. Effect of step-synchronized vibration stimulation of soles on gait in Parkinson's disease: a pilot study. *J Neuroeng Rehabil*. 2006 May 4;3:9
 75. Jenkins ME, Almeida QJ, Spaulding SJ, van Oostveen RB, Holmes JD, Johnson AM, Perry SD. Plantar cutaneous sensory stimulation improves single-limb support time, and EMG activation patterns among individuals with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 Nov;15(9):697-702
 76. Quattrocchi CC, De Pandis MF, Piervincenzi C, M Galli, Melgari JM, Salomone G, Sale P, Mallio CA, Carducci F, Stocchi F. Acute Modulation of Brain Connectivity in

Parkinson Disease after Automatic Mechanical Peripheral Stimulation: A Pilot Study. PLoS One. 2015; 10(10): e0137977

77. Bernardi L, Bissa M, DeBarbieri G, Bharadwaj A, Nicotra A. Arterial baroreflex modulation influences postural sway. Clin Auton Res. 2011 Jun;21(3):151-60
78. Gademan MG, Sun Y, Han L, Valk VJ, SchaliJ MJ, van Exel HJ, Lucas CM, Maan AC, Verwey HF, van de Vooren H, Pinna GD, Maestri R, La Rovere MT, Van der Wall EE, Swenne CA. Rehabilitation: Periodic somatosensory stimulation increases arterial baroreflex sensitivity in chronic heart failure patients. Int J Cardiol. 2011 Oct 20;152(2):237-41
79. Gademan MG, Van Exel HJ, Van de Vooren H, Haest JC, Van Pelt J, Van der Laarse A, Cannegieter SC, Lucas CM, Somer S, Verwey HF, SchaliJ MJ, van der Wall EE, Swenne CA. Exercise-resembling effects of periodic somatosensory stimulation in heart failure Int J Cardiol. 2013 Oct 9;168(4):3327-33