



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

FACOLTA' DI INGEGNERIA CIVILE E INDUSTRIALE

Tesi di Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica

**ANALISI DEGLI EFFETTI DEGLI STIMOLI Uditivi SULLA
COORDINAZIONE ARTICOLARE IN PAZIENTI CON
MALATTIA DI PARKINSON**

RELATORE:

Prof. Ing. **Eduardo Palermo**

CORRELATRICE:

Ing. **Ilaria Mileti**

CANDIDATA:

Antonella Tatarelli

ANNO ACCADEMICO 2016/2017

*A mio padre...
che sarebbe stato tanto orgoglioso di me, come
il giorno in cui ho iniziato questo percorso.*

Sommario

Introduzione	6
Capitolo 1 Lo stato dell'arte.....	8
1.1 Introduzione.....	8
1.2 Malattia di Parkinson.....	8
1.2.1 Sintomi e caratteristiche.....	8
1.2.2 Scale cliniche di valutazione del Parkinson	11
1.2.3 Terapie	13
1.2.4 Fluttuazioni motorie.....	14
1.2.5 Biomeccanica del Parkinson	15
1.3 Auditory cues	19
1.3.1 Meccanismo di azione delle auditory cues	19
1.3.2 Rhythmic Auditory Stimulation (RAS): stato dell'arte	20
1.4 Indicatori	20
1.4.1 Indici di coordinazione intralimb	20
1.4.2 Indici di coordinazione interlimb.....	27
Capitolo 2 Materiali e metodi	29
2.1 Introduzione.....	29
2.2 La strumentazione	29
2.2.1 Xsens.....	29
2.2.2 Cometa	34
2.2.3 Force Sensitive Resistors	36
Sincronizzazione tra Xsens e Cometa.....	38
2.2.4. National Instruments (NI)	39
2.2.5. Cuffie	40
2.3 Protocollo sperimentale.....	41
2.3.1 Soggetti	41
2.3.2 Posizionamento dei sensori.....	43

2.3.3 Trial di cammino.....	45
2.3.4. Modello biomeccanico.....	45
2.3.5. Calibrazione funzionale	47
2.4 Analisi dei dati.....	49
2.4.1. Indici calcolati.....	50
2.5 Analisi statistica	53
2.5.1 Anova a misure ripetute	53
Capitolo 3 Analisi dei risultati	55
3.1 Introduzione.....	55
3.2 Risultati ottenuti per i soggetti sani	55
3.2.1 Step length.....	55
3.2.2 Step length variability	57
3.2.3 Step length symmetry.....	58
3.2.4 Stride length	58
3.2.5 Stride length variability.....	59
3.2.6 Range of Motion degli angoli di anca, ginocchio e caviglia.....	60
3.2.7 Velocità	63
3.2.8 Coefficient of corrispondence ACC.....	64
3.2.9 Vector Coding: Coupling Angle	66
3.2.10 Mean Absolute Relative Phase (MARP)	69
3.2.11 Discrete Phase (DP)	72
3.2.12 Phase Coordination Index	74
3.3 Risultati ottenuti per i soggetti con patologia di Parkinson.....	75
3.3.1 Step length.....	75
3.3.2 Step length variability	78
3.3.3 Step length symmetry.....	80
3.3.4 Stride length	82
3.3.5 Stride length variability.....	85
3.3.6 Range Of Motion	86
3.3.7 Velocità	92

3.3.8	Coefficient of correspondence ACC.....	93
3.3.9	Vector Coding: Coupling Angle	96
3.3.10	Mean Absolute Relative Phase (MARP)	102
3.3.11	Discrete Phase (DP)	109
3.3.12	Phase Coordination Index	115
3.4	Confronto tra soggetti sani e soggetti patologici.....	117
3.4.1	Confronto tra soggetti sani e tutti i pazienti.....	117
3.4.2	Confronto tra soggetti sani e pazienti con patologia più grave.....	131
3.5	Conclusioni.....	143
Capitolo 4 Discussioni		144
4.1	Introduzione.....	144
4.2	Discussioni per i soggetti sani	144
4.2.1	Parametri spazio – temporali.....	144
4.2.2	Indici di coordinazione.....	145
4.3	Discussioni per i pazienti	146
4.3.1	Parametri spazio-temporali	146
4.3.2	Indici di coordinazione.....	147
Capitolo 5 Conclusioni.....		150
Bibliografia		151

Introduzione

Il Parkinson è una malattia neurodegenerativa che colpisce oltre 250 mila persone in Italia e 15 milioni sono stimati in tutto il mondo, con gravi conseguenze fisiche e psicologiche per l'individuo [1]. Attualmente le terapie farmacologiche in uso, insieme a quelle chirurgiche, non sono in grado di fronteggiarne totalmente tutti i sintomi, né di arrestarne il decorso; tuttavia, negli ultimi anni, sono diventati sempre più numerosi gli studi che indagano gli effetti positivi che le stimolazioni acustiche ritmiche, o *rhythmic auditory cues*, hanno sui parametri spazio-temporali del passo, offrendo la possibilità di migliorare la qualità del cammino in soggetti affetti da tale malattia. Rubinstein *et al.* [2] hanno dimostrato come i RAS siano in grado di incrementare la funzionalità dei gangli della base fortemente compromessa nei pazienti con malattia di Parkinson. McIntosh *et al.* [3] hanno analizzato l'effetto dei RAS sulla cadenza, la lunghezza dello stride e la simmetria in pazienti sia nello stato OFF che nello stato ON, ottenendo un aumento significativo dei parametri; in aggiunta, lo studio di Rochester *et al.* [4] ha rilevato come la lunghezza dello step aumenti con la somministrazione degli stimoli uditivi. Thaut *et al.* [5] hanno posto maggiore attenzione sulla velocità di pazienti nello stato ON, dimostrando come questa aumenti in presenza delle *auditory cues*. Picelli *et al.* [6], invece, ha condotto uno studio sulla relazione tra RAS e cinematica di pazienti in ON-medication, ottenendo una riduzione del *range of motion* dell'angolo di caviglia. Nonostante ciò esistono ancora numerose lacune nella ricerca che riguarda le *auditory cues*: lo scopo di questo lavoro è stato, quindi, quello di ampliare la conoscenza sugli effetti degli stimoli uditivi su aspetti non ancora presi in considerazione. Nello specifico sono state esaminate la coordinazione articolare, la simmetria e la variabilità del cammino, e il *range of motion* dei giunti articolari. In particolare, pochissimi sono gli articoli che riguardano questi ultimi, anche a causa di difficoltà realizzative. La maggior parte degli studi utilizza, infatti, sistemi per l'analisi del movimento basati sull'uso di telecamere a infrarossi [6], limitando l'area a disposizione per la camminata. Nel presente lavoro, invece, si sono utilizzate apparecchiature *wireless*, comprendenti sensori inerziali e *footswitch*, che hanno consentito di condurre le prove in un corridoio lungo circa 20 m, senza limitare i movimenti dei pazienti, grazie alla loro leggerezza e all'assenza di cavi di collegamento.

Inoltre, spesso in letteratura gli studi si concentrano su ciò che accade con frequenze di stimolazione superiori rispetto a quella naturale che caratterizza il cammino del paziente [3], [5], [7]; in questo studio, invece, sono stati presi in esame gli effetti indotti sulla qualità del cammino da frequenze superiori, uguali e inferiori a quella del soggetto in assenza di stimoli.

Nel presente lavoro è stato svolto uno studio di *gait analysis* su un set di soggetti sani e un set di soggetti con malattia di Parkinson; sono stati esaminati sia a 12 ore dall'ultima assunzione del farmaco, nel cosiddetto stato OFF, sia dopo un'ora la somministrazione della terapia, ovvero nello stato ON, al fine di indagare non solo l'effetto degli stimoli uditivi ma anche quello del trattamento dopaminergico. Si sono quindi potute confrontare le due condizioni, facendo emergere l'effetto del trattamento dopaminergico, e si è cercato di indagare l'effetto che possono avere le nuove tecniche che comunque non sono da considerarsi sostitutive della terapia farmacologica.

Capitolo 1 Lo stato dell'arte

1.1 Introduzione

In questo capitolo si fornisce una descrizione della malattia di Parkinson, evidenziando in particolare le cosiddette fluttuazioni motorie e le anomalie biomeccaniche che le caratterizzano. In seguito si presentano le più comuni terapie a cui ad oggi vengono sottoposti i pazienti, mostrando come ognuna di esse sia caratterizzata da una serie di problematiche con conseguenti effetti collaterali visibili nel paziente. Si espone poi la tecnica basata sulle *auditory cues* come supporto della terapia farmacologica per poter migliorare il cammino dei pazienti parkinsoniani. Infine si considerano degli indicatori che permettono di analizzare la coordinazione del cammino e di verificarne un eventuale miglioramento.

1.2 Malattia di Parkinson

Il Parkinson è la più comune malattia neurodegenerativa dopo il morbo di Alzheimer [1]; ha un'evoluzione lenta ma progressiva che coinvolge alcune funzioni, quali il controllo del movimento e dell'equilibrio. La malattia è presente in tutto il mondo, con un'incidenza che varia tra i vari gruppi etnici [8]; si riscontra in entrambi i sessi, con una prevalenza in quello maschile. L'età media di esordio è intorno ai 58-60 anni e solo nel 10% dei casi si manifesta prima dei 40 anni [9]. La malattia fa parte di un gruppo di patologie definite "Disordini del movimento" ed è tra queste la più frequente [9]. Il suo nome è legato a James Parkinson, farmacista chirurgo londinese del XIX secolo che per primo descrisse gran parte dei sintomi della patologia.

1.2.1 Sintomi e caratteristiche

Alla base di questa malattia vi è la progressiva morte dei neuroni dopaminergici nella *pars compacta* della *substantia nigra* nel mesencefalo, dove avviene la sintesi del neurotrasmettitore dopamina, rilasciata poi sotto l'azione dei gangli della base [11]. Quest'ultima ha molteplici funzioni, tra le quali il controllo del movimento; in particolare essa si oppone all'azione eccitatoria di altri neurotrasmettitori permettendo in questo modo l'esecuzione di movimenti coordinati e volontari. Nei soggetti parkinsoniani, invece, vi è una prevalenza della componente eccitatoria accompagnata da un accumulo anormale di un complesso proteico tra l'alfa sinucleina e l'ubiquitina che dà origine a delle inclusioni chiamate "Corpi di Lewy" [12]. I disturbi del movimento sono

sicuramente tra i primi sintomi della malattia, e contribuiscono significativamente alla perdita di indipendenza del paziente [1]. Tra i principali sintomi si riscontrano [13]:

- **Tremore a riposo**: è il sintomo più precoce della malattia e si riscontra in circa il 70% dei pazienti. Presenta, in genere, una prognosi migliore rispetto ad altre forme di tremore in quanto è a lenta progressione; Esso coinvolge maggiormente la porzione più distale dell'arto e all'insorgenza appare tipicamente in un unico braccio o gamba, divenendo successivamente bilaterale [14].
- **Rigidità**: i muscoli risultano continuamente tesi, anche quando il paziente appare rilassato. Questa forma d'ipertonìa non è selettiva per alcuni gruppi muscolari, ma si manifesta con una certa prevalenza a livello dei muscoli flessori del tronco e degli arti. Ciò sarebbe dovuto ad un'eccessiva ed incontrollabile attività sovraspinale verso i motoneuroni, che si traduce nella non capacità di rilassare le masse muscolari [15].
- **Instabilità posturale**: è una manifestazione tardiva della malattia causata dalla perdita dei riflessi posturali ed evidenziabile con il "*pull test*". Si tratta di un test considerato come il gold standard per la valutazione dell'instabilità posturale, e permette di distinguere il grado di severità della patologia. Il test consiste nell'imporre una perturbazione dell'equilibrio all'indietro, e il numero di step effettuati per correggerlo viene utilizzato per quantificare il grado di instabilità [16]. Quest'ultima è la causa che maggiormente impatta la qualità della vita dei pazienti, comportando frequenti cadute che possono provocare fratture ossee [14].
- **Bradicinesia**: è la lentezza nell'esecuzione dei movimenti ma anche la progressiva riduzione di ampiezza dei movimenti stessi. Determina difficoltà nel pianificare, iniziare ed eseguire gesti motori, soprattutto in sequenza o simultanei. Spesso all'esordio della malattia la bradicinesia si manifesta come un impaccio motorio nell'esecuzione dei movimenti fini della mano o nell'uso dell'arto inferiore; quando la malattia è conclamata, altre manifestazioni includono la difficoltà di attuare movimenti spontanei, la difficoltà a deglutire e la riduzione dell'espressività facciale.
- **Freezing of gait (FOG)**: rappresenta una delle più comuni cause di caduta nei parkinsoniani, interferisce con le attività di vita quotidiana e danneggia significativamente la qualità della vita [17]. Il freezing of gait è definito come uno stato in cui il paziente non risponde entro un secondo al comando del cammino, ovvero come il tentativo fallito di iniziare o continuare il movimento senza un'apparente causa; come molti pazienti riportano,

è una condizione in cui i piedi sembrano “incollati” al pavimento [18]. Questa condizione può protrarsi per diversi minuti ed è spesso resistente a terapia [19]. Gli studiosi distinguono tra diversi tipi di FOG [20]: esitazione nell’iniziare il movimento, esitazione nella svolta ed esitazione nel superamento di un ostacolo.

- **Festinazione**: fenomeno che si manifesta generalmente nelle fasi avanzate della malattia, caratterizzato da una tendenza a rincorrere il proprio centro di gravità attraverso un’accelerazione dell’andatura che appare a piccoli passi. Assieme al fenomeno del freezing, la festinazione rappresenta un disturbo dell’andatura poco conosciuto che tuttavia è causa di frequenti cadute e disabilità nei pazienti parkinsoniani [14].



Oltre che con disturbi motori, il Parkinson si manifesta anche con sintomi non motori quali disturbi sensitivi (dolore, disturbi dell’olfatto e della vista), autonomici (ipotensione ortostatica, ipertensione supina, sintomi urinari, disturbi della funzione sessuale), comportamentali (disturbi da controllo degli impulsi come il gioco d’azzardo patologico, shopping compulsivo, ipersessualità e il punding), cognitivi, del sonno, ansia e depressione.

1.2.2 Scale cliniche di valutazione del Parkinson

1.2.2.1 *The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)*

La *Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)* è stata sviluppata per la prima volta nel 1980 ed è diventata la scala clinica di valutazione più usata per la malattia di Parkinson [21]. Nel 2001 la *Movement Disorder Society* mosse una critica alla scala clinica UPDRS per una serie di ambiguità e mancanze proponendo una nuova versione della scala di valutazione detta *MDS-sponsored UPDRS revision (MDS-UPDRS)*. La scala dovrebbe caratterizzare l'estensione e la gravità della malattia tra differenti popolazioni, dovrebbe definire il decorso longitudinale della stessa ed essere il punto finale nei percorsi terapeutici. La nuova versione segue il format dell'originale, ma si compone di altre due parti aggiuntive proprio per sopperire alle mancanze, riguardanti soprattutto degli aspetti non motori, riscontrate nell'UPDRS. Nello specifico la scala si compone di [21]:

- **Parte I:** “*Nonmotor Experiences of Daily Living*”, in cui si valutano i disturbi cognitivi, stati di allucinazione, depressione, ansia, apatia e i dislivelli di dopamina;
- **Parte II:** “*Motor Experiences of Daily Living*” che fa una valutazione clinica di attività giornaliere quali linguaggio, salivazione, deglutizione, camminata, tremore, freezing;
- **Parte III:** “*Motor Examination*” ovvero valutazione delle capacità motorie (linguaggio, tremore a riposo, rigidità, movimenti delle mani, agilità delle gambe, alzarsi da una sedia, postura, cammino, stabilità posturale, bradicinesia);
- **Parte IV:** “*Motor Complications*” in cui si considerano aspetti relativi alle discinesie e alle fluttuazioni motorie;
- **Parte V:** Scala di Hoehn e Yahr modificata;
- **Parte VI:** Scala delle attività quotidiane di Schwab e England.

Per le prime quattro sezioni ad ogni domanda sono associati cinque punteggi legati a dei termini clinici comunemente accettati: 0= normale, 1= lieve, 2= blando, 3= moderato, 4= grave.

1.2.2.2 *Scala di Hoehn e Yahr*

The Hoehn and Yahr scale (HY) è una scala di valutazione clinica della patologia di Parkinson elaborata nel 1867 da Hoehn e Yahr [22]; questi ultimi, eseguendo uno studio su un campione di circa 800 pazienti, distinsero dapprima il parkinsonismo in: primario, ovvero apparentemente privo di una causa, e secondario, diretta conseguenza di altre malattie quali arteriosclerosi o tumori.

Successivamente, proposero una prima scala di valutazione con cinque stadi, alla quale vennero successivamente aggiunti altri due per tener conto anche dei livelli intermedi [23]:

- Stadio 0: nessun segno di malattia;
- Stadio 1: coinvolgimento unilaterale;
- Stadio 1,5: coinvolgimento unilaterale e assiale;
- Stadio 2: coinvolgimento bilaterale senza danneggiamento dell'equilibrio;
- Stadio 2,5: lieve coinvolgimento bilaterale con recupero dell'equilibrio in seguito a *pull test*;
- Stadio 3: coinvolgimento bilaterale da lieve a moderato; instabilità posturale; indipendenza fisica;
- Stadio 4: disabilità grave; il paziente può ancora camminare o stare in piedi senza assistenza;
- Stadio 5: il paziente è allettato o in sedia a rotelle se non aiutato.

1.2.2.3 *Timed Up and Go test (TUG) e Berg Balance Scale (BBS)*

Il *Timed Up and Go test* è nato inizialmente per pazienti in età geriatrica. Attualmente viene utilizzato anche nell'ambito del Parkinson, della Sclerosi Multipla, delle fratture dell'anca, dell'Alzheimer, della malattia di Huntington ed altre [24]. L'obiettivo è di determinare il rischio di caduta e valutare l'equilibrio, il passaggio dalla posizione seduta a quella eretta e il cammino. Il test prevede l'uso di una sedia con braccioli, un cronometro ed un nastro per delimitare un percorso di tre metri. Il paziente è inizialmente seduto; in seguito al comando del terapeuta si alza in piedi, percorre i tre metri alla sua velocità preferita, svolta, torna indietro verso la sedia e si siede. Il cronometro viene bloccato quando il paziente è di nuovo seduto. Ciò che viene misurato è il tempo che il paziente impiega per eseguire tutte le operazioni a partire dal comando di inizio del test. Il valore di soglia utilizzato per classificare il soggetto a rischio di caduta è di 14 secondi [25]: valori inferiori sono tipici di soggetti sani, mentre valori uguali o maggiori classificano il soggetto ad alto rischio di caduta.

La BBS è una scala di valutazione dell'equilibrio che si compone di 14 punti; al paziente viene richiesto di eseguire dei semplici movimenti come alzarsi dalla sedia, stare in piedi ad occhi chiusi, stare in piedi con una sola gamba. Ad ognuno dei movimenti eseguiti viene associato un punteggio che va da 0 a 4 [26], che rappresentano rispettivamente l'incapacità di svolgere l'esercizio e il suo

completamento in maniera indipendente, fino ad un massimo di 56. Un valore uguale o minore a 46 indica una maggiore probabilità di caduta.

1.2.3 Terapie

Nonostante la malattia sia nota da circa due secoli, le conoscenze sono progredite in maniera significativa solo negli ultimi trenta anni; ad oggi non si può guarire del tutto dalla malattia ma esistono delle soluzioni che consentono quantomeno di migliorare le condizioni di vita del paziente. Primo fra tutti vi è il trattamento farmacologico che consiste nella somministrazione della levodopa, o L-dopa, il cui effetto antiparkinsoniano fu manifestato per la prima volta nel 1961 ma solo nel 1967 ne fu dimostrata l'efficacia da Cotzias *et al.* [27]. Essendo un precursore della dopamina, essa sopperisce alla ridotta produzione di quest'ultima da parte dei neuroni dopaminergici alleviando i tipici sintomi della patologia. Una volta assunta per via orale, la L-dopa è rapidamente assorbita a livello digiuno-duodenale e trasportata attraverso la barriera emato-encefalica nel Sistema Nervoso Centrale (SNC). Non è ancora chiaro quale sia l'esatto destino della L-dopa una volta entrata nel SNC, ma è certo che la dopamina da essa generata non è totalmente assorbita dai neuroni dopaminergici. In particolare, si ritiene che con l'avanzamento della malattia quantità progressivamente maggiori di dopamina si formino al di fuori dei neuroni dopaminergici e siano poi liberate nel sistema nigro-striatale in maniera indipendente dai livelli fisiologici di attività elettrica di questi neuroni, provocando una serie di effetti collaterali [28]. Tra questi vi sono disturbi motori, nausea, vomito e discinesie, ovvero manifestazioni di movimenti involontari. Si è cercato quindi di ritardare l'uso della levodopa ricorrendo, per esempio, agli agonisti della dopamina che stimolano direttamente i recettori postsinaptici con un'emivita maggiore rispetto alla levodopa, garantendo una perfusione dopaminergica continua [29]; tuttavia, è stato dimostrato che questi ed altre molecole diminuiscono effettivamente le complicanze motorie ma al contempo possono provocare edema, allucinazioni, stipsi per cui possono essere utilizzati solo all'esordio della malattia [30]. Appare chiaro, dunque, che negli stadi avanzati l'uso della L-dopa risulta inevitabile. Qualora il paziente non dovesse rispondere efficacemente alla terapia farmacologica, si può ricorrere ad una procedura neurochirurgica detta "*Deep Brain Stimulation (DBS)*"; essa consiste nell'impiantare un dispositivo sottocutaneo detto neurostimolatore o "brain pacemaker", che invia dei segnali elettrici ad alta frequenza, attraverso degli elettrodi, in specifiche regioni del cervello quali il nucleo subtalamico (STN), il globo pallido e il talamo. In questo modo è possibile mitigare i sintomi della malattia andando a disattivare le regioni cerebrali direttamente interessate [31]. Il generatore di

impulsi viene solitamente posizionato in prossimità della clavicola, ed è collegato all'elettrodo tramite un cavo isolato che passa attraverso spalla, collo e testa come mostrato in Figura 1:

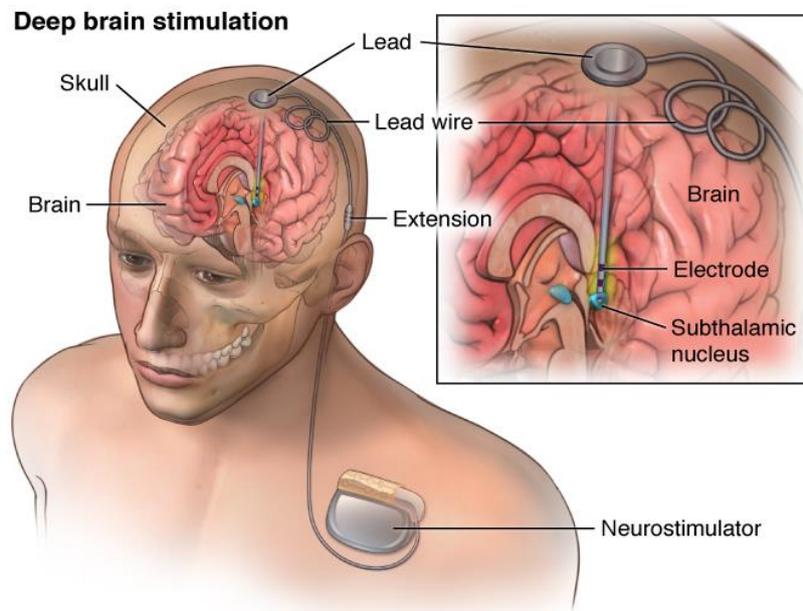


Fig.1: Pacemaker cerebrale, cavo di collegamento ed elettrodo per stimolazione cerebrale profonda

La DBS, rispetto ad altri target, si è affermata come trattamento neurochirurgico di comprovata efficacia nelle fasi avanzate della malattia di Parkinson, laddove le fluttuazioni motorie pregiudichino pesantemente l'equilibrio funzionale del paziente [32].

1.2.4 Fluttuazioni motorie

La L-dopa rappresenta il gold standard nella cura della malattia di Parkinson, permettendo di controllare i tipici sintomi parkinsoniani e consentendo al paziente di continuare a svolgere in maniera adeguata le sue attività. Purtroppo, dopo un periodo variabile tra i 5 e i 10 anni, nella maggior parte (80-85%) dei malati in terapia con levodopa, compare una fenomenologia complessa definita "fase scompensata della malattia" o sindrome da trattamento cronico con L-DOPA [33]. Quest'ultima è caratterizzata da due principali fenomeni, le fluttuazioni motorie giornaliere e le discinesie, e da altri sintomi secondari ma non meno importanti [33]. Le fluttuazioni motorie rappresentano la maggior causa di disabilità del paziente; in estremo si può giungere ad una situazione di alternanza tra ON complicato da discinesie severe ed OFF con parkinsonismo invalidante [34]. L' "OFF period" è lo stato in cui si trova il paziente dopo 12 ore dall'ultima assunzione di levodopa, ed è caratterizzato da una grande difficoltà nell'eseguire i movimenti,

nonché dai tipici sintomi non motori della patologia. Comunemente il soggetto parkinsoniano sperimenta questo stato prima di assumere la successiva dose di levodopa, ma generalmente può presentarsi imprevedibilmente senza una consistente relazione con la terapia farmacologica. L'“*ON period*”, invece, è il tempo in cui i pazienti sostengono di sentirsi sicuri, di avere pieno controllo dei loro movimenti e i sintomi parkinsoniani sono spesso impercettibili, eccetto alcuni quali la discinesia [35]. Si tratta di movimenti involontari e rapidi della testa, delle mani, degli arti; la forma più comunemente riconosciuta di discinesia nella malattia di Parkinson è la discinesia di picco-dose: quando il paziente, dopo aver assunto l'ultima dose di L-dopa, si sente attivo e mobile al massimo della sua efficienza, compaiono anche movimenti discinetici. Poiché questi ultimi non si manifestano se viene ridotta la quantità di L-dopa somministrata, sembra verosimile che le discinesie siano determinate dal livello ematico del farmaco. Lo stesso livello ematico di dopamina, che pure determina il massimo miglioramento motorio, determina la comparsa di discinesie [36]. I pazienti con fluttuazioni ON-OFF possono soffrire di depressione, ansia, mancanza d'iniziativa e apatia, soprattutto nel periodo OFF [37]. Dal punto di vista motorio, durante il periodo OFF il cammino risulta essere più lento, i passi sono piccoli e l'oscillazione delle braccia è ridotta; inoltre i pazienti assumono una postura curva, tendono ad esitare prima di iniziare il cammino ed hanno episodi di freezing quando si voltano indietro o quando devono superare un ostacolo. Durante il periodo ON, il cammino degli stessi pazienti torna ad essere quasi normale, eccetto i movimenti involontari che riguardano soprattutto gli arti inferiori [38].

1.2.5 Biomeccanica del Parkinson

Lo studio della biomeccanica in soggetti con malattia di Parkinson e delle modifiche del cammino in correlazione alla terapia con levodopa, rappresenta un argomento di grande interesse clinico e permette di acquisire nuove informazioni sull'effetto della terapia dopaminergica e sulla natura del deficit motorio nella patologia. Nonostante quest'ultima affligga il controllo di complesse abilità motorie, la maggior parte delle osservazioni riguardano movimenti su percorsi lineari di cui si esaminano parametri spazio-temporali, cinematici e cinetici. In particolare, in letteratura sono presenti degli studi condotti su due gruppi: un primo costituito di pazienti nello stato OFF, ovvero senza terapia farmacologica, ed un secondo in condizione ON e in corrispondenza del picco di dose del farmaco [39].

1.2.5.1 Biomeccanica nello stato OFF

In seguito a studi condotti su soggetti parkinsoniani in assenza di terapia farmacologica, Purdon Martin *et al.* [40] ha riportato in dettaglio le sue osservazioni cliniche sulle caratteristiche del cammino di tali pazienti, notando una ridotta o assente oscillazione delle braccia, una piccola rotazione del tronco, una progressiva postura curva, una diminuita ampiezza dei movimenti dell'anca, delle ginocchia e delle caviglie, lentezza e piccoli passi. Più tardi Murray *et al.* [41] ha confermato queste osservazioni, in aggiunta al fatto che il movimento del bacino e del torace sul piano trasverso sono rigidamente accoppiati, in confronto con il movimento non in fase degli stessi segmenti osservato nei soggetti sani. Molti studi [42], [43], [44], [45] hanno posto maggiore attenzione sui parametri spazio-temporali, quali la velocità del cammino, il numero di step al minuto e la lunghezza del passo; in particolare Sofuwa *et al.* [46] ha confrontato tali parametri con i rispettivi valori per i soggetti di controllo, come mostrato nella seguente tabella :

	PD Patients	Control subjects
Walking speed (m/s)	0.94±0.21	1.19±0.11
Cadence (steps/min)	108.5±12	115.3±6.6
Stride lenght (m)	1.03±0.16	1.24±0.10
Gait cycle (%) in double support limb	25.28±3.84	23.43±2.52

Tabella 1: confronto tra i parametri spazio-temporali di soggetti sani e di pazienti con malattia di Parkinson

Altra caratteristica tipica della patologia è la diminuzione dei *range of motion* (ROM) degli angoli articolari [46], [47], [48]. In particolare Morris *et al.* [48] hanno dimostrato un decremento dei ROM in pazienti nello stato OFF, nei tre piani, rispetto a soggetti sani di medesima età e sesso, come riportato in Tabella 2 e in Figura 2:

		Range Of Motion (ROM)	
		PD subjects	Control subjects
Piano sagittale	Anca	33.2±8.5	47.6±4.1
	Ginocchio	47.9±7.5	58.1±6.3
	Caviglia	19.1±4.0	23.8±4.8
Piano coronale	Anca	7.0±2.4	12.1±3.5
	Pelvi	3.6±1.6	6.8±2.9
Piano trasverso	Pelvi	6.0±3.1	9.9±4.6

Tabella 2: confronto tra i ROM di soggetti sani e di pazienti con malattia di Parkinson

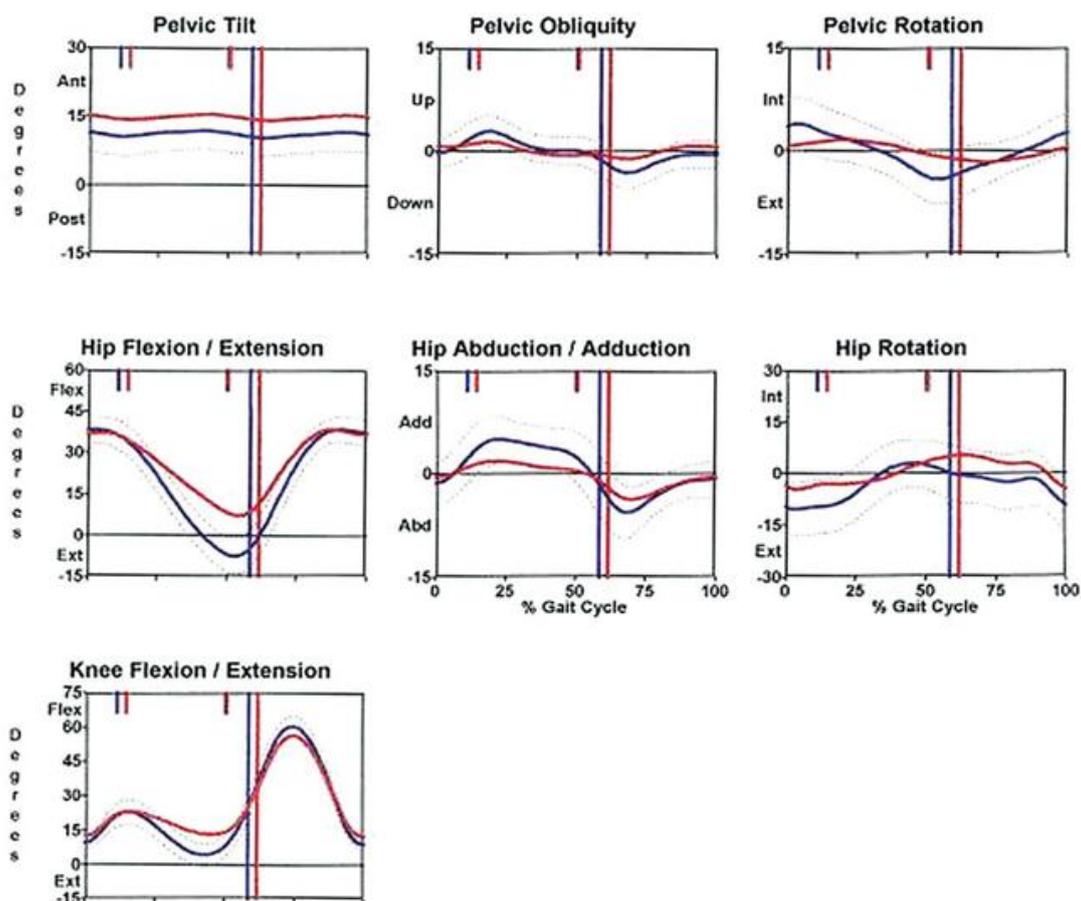


Fig.2: Angoli articolari medi, in gradi, di soggetti parkinsoniani nello stato OFF (in rosso) e angoli medi di riferimento per un gruppo di controllo (in blu) .

1.2.5.2 Biomeccanica nello stato ON

Con l'assunzione della dose giornaliera di levodopa, il paziente viene a trovarsi nello stato di ON che, come visto nel paragrafo 1.2.4, è caratterizzato da una minore manifestazione dei sintomi tipici della malattia. Bowes *et al.* [49], conducendo uno studio circa gli effetti della levodopa sul cammino di pazienti con malattia di Parkinson moderatamente severa, ha mostrato un lieve incremento della velocità del cammino e della lunghezza del passo, in aggiunta ad un minor tempo in *double support limb*. Questi risultati trovano affermazione in quelli di Blin *et al.* [50] in cui si dimostra che il picco di velocità e la lunghezza del passo sono sensibili alla L-dopa; infine, anche i range of motion risultano avere un netto miglioramento passando dallo stato di OFF a quello di ON, come mostrato in Figura 3:

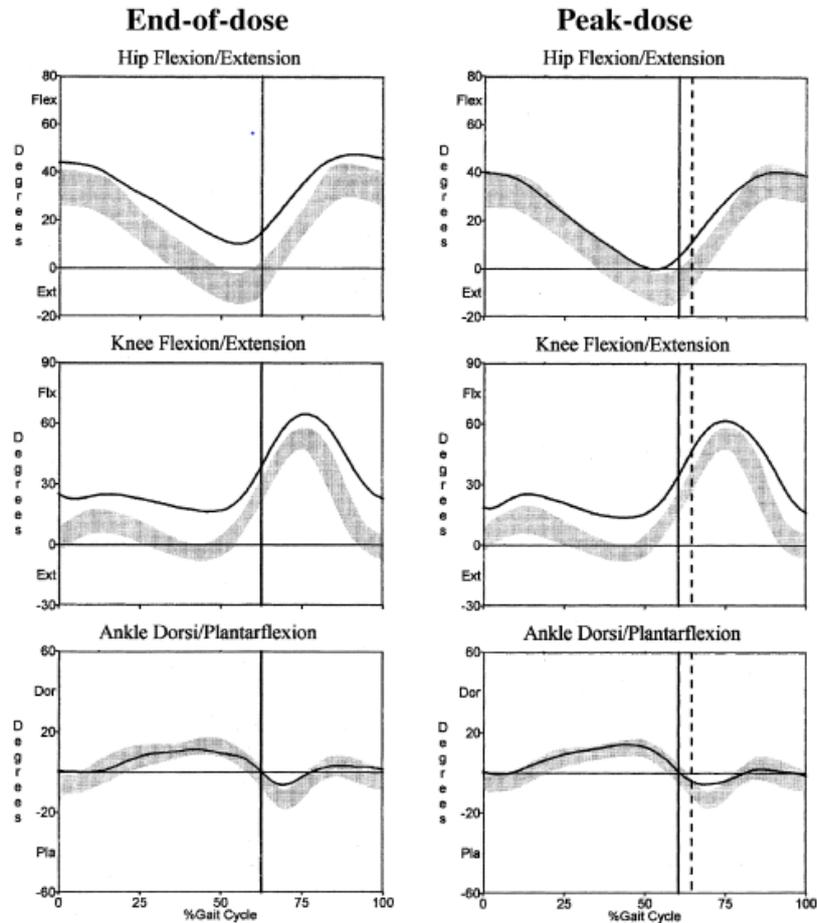


Fig.3: Differenze tra i profili angolari medi di soggetti parkinsoniani nella fase finale dell'effetto del farmaco (a sinistra) e nella fase di picco (a destra). La banda grigia rappresenta la deviazione standard per i soggetti anziani sani

Una delle principali complicanze motorie nello stato di ON è rappresentata dalla *dyskinesia*, movimenti involontari dovuti principalmente ai livelli di levodopa nel sangue. Dal punto di vista clinico sono molto eterogenee, comunemente si manifestano con coreoatetosi (associazione di movimenti a scatti molto rapidi e movimenti molto ampi e lenti), ma anche con mioclonia (breve e involontaria contrazione di un muscolo o di un gruppo di muscoli), acatisia (impossibilità di stare fermi, seduti con conseguente irrequietezza e ansietà), ballismo (movimenti disordinati e violenti di uno o più arti) ed altre forme di movimenti anormali [51]. La discinesia, generalmente, colpisce dapprima la parte del corpo più interessata dalla malattia e le gambe prima delle braccia; ciò potrebbe essere dovuto ad una più rapida perdita di dopamina nella strato dorsolaterale, regione somatotopicamente corrispondente all'area dei piedi. Il trattamento delle discinesie può essere affrontato riducendo le dosi di levodopa, utilizzando agonisti dei recettori della dopamina o farmaci

agenti sul sistema serotonergico o, infine, ricorrendo alla neurochirurgia con la *deep brain stimulation* [51].

1.3 Auditory cues

Le complicanze motorie in pazienti affetti dal Parkinson potrebbero persistere nonostante il trattamento con levodopa [3] il cui effetto, tuttavia, tende ad affievolirsi con il progredire della malattia; ciò rende necessaria la ricerca di una valida alternativa o, in aggiunta alla terapia farmacologica, una strategia di riabilitazione motoria. Più di 25 anni fa, Martin *et al.* [52] descrisse l'utilizzo di stimoli sensoriali, per esempio visivi, per migliorare la locomozione e più tardi, Forsberg *et al.* [53] riportò i benefici che tali stimoli hanno sul cammino di pazienti parkinsoniani. Recentemente, Richards *et al.* [54] hanno confrontato gli effetti di stimoli uditivi e visivi in pazienti in entrambi gli stati OFF ed ON mostrando come quelli uditivi riescano a migliorare maggiormente alcuni parametri biomeccanici.

1.3.1 Meccanismo di azione delle auditory cues

Le auditory cues sono degli stimoli che vengono forniti attraverso battiti musicali o con un metronomo; quest'ultimo, in particolare, risulta essere maggiormente utilizzato in ambito clinico e permette di selezionare la frequenza con cui erogare gli stimoli. Purtroppo, ad oggi, dagli studi condotti su questa tecnica non è ancora ben chiaro come tali stimoli possano aiutare a migliorare il cammino del paziente parkinsoniano. È noto che la regione cerebrale maggiormente colpita dalla patologia sia quella relativa ai gangli della base, i quali, come ipotizzato da Morris *et al.* [55], hanno il compito di trasmettere un set di informazioni per l'esecuzione corretta di ciascun movimento e di fornire dei segnali fasici all'area motoria supplementare (SMA). Pertanto nel Parkinson l'esecuzione del movimento non risulta essere regolare in quanto i segnali ritmici non sono opportunatamente forniti [56], così come il freezing e la festinazione potrebbero essere entrambe delle manifestazioni di un problema circa il mantenimento del ritmo interno del cammino [57]. Il ruolo delle auditory cues sembra essere quindi quello di sopperire alla mancanza o al danneggiamento di questo ritmo interno fornendone uno dall'esterno per aiutare il sincronismo dei gesti.

1.3.2 Rhythmic Auditory Stimulation (RAS): stato dell'arte

Negli ultimi anni gli studi sulle terapie alternative per il trattamento del Parkinson hanno ottenuto risultati significativi sia con l'utilizzo delle visual cues che con quello delle auditory cues; nonostante ciò, particolare attenzione è stata posta su quest'ultime, soprattutto per quanto riguarda la loro facilità di applicazione nella vita quotidiana del paziente e anche in un ambiente diverso da un laboratorio di analisi del movimento. McIntosh *et al.* [3] hanno analizzato l'effetto dei RAS su parametri spazio-temporali del cammino di pazienti sia sotto l'effetto del farmaco (ON) sia in assenza di terapia (OFF), confrontando i risultati con quelli ottenuti per un gruppo di soggetti sani. In assenza di stimoli acustici, sono state rilevate delle anomalie dei parametri considerati nei pazienti rispetto ai valori tipici dei soggetti di controllo, mentre in presenza dei RAS è stato possibile riscontrare dei miglioramenti, quali un aumento della cadenza e della lunghezza dello stride.

Altri studi [58],[59],[6] hanno mostrato come RAS ad una frequenza maggiore della normale andatura del soggetto possono avere degli effetti positivi, come una maggiore velocità del cammino, mentre frequenze minori possono rallentarlo. Un ulteriore miglioramento riguarda una diminuzione del tempo in *double support limb*, quando entrambi i piedi poggiano a terra, e, conseguentemente, un maggiore tempo di *swing*, ovvero il periodo in cui il piede è sollevato da terra [60]. Pochi sono invece gli studi che indagano l'effetto delle stimolazioni acustiche sui range of motion; Picelli *et al.* [6] hanno riscontrato solamente una variazione dei ROM di caviglia con RAS ad una frequenza pari al 110% della Preferred Walking del soggetto. Infine, ma non meno importante, è la capacità delle auditory cues di ridurre il numero e la durata degli episodi di freezing [60].

1.4 Indicatori

1.4.1 Indici di coordinazione intralimb

In letteratura sono stati riportati diversi metodi per quantificare la coordinazione *intralimb*, cioè tra le varie articolazioni di una stessa gamba; di seguito ne vediamo alcuni.

- **Coefficient of correspondence ACC:** è un indice della variabilità della relazione tra due articolazioni durante i cicli di cammino e si può applicare alle coppie anca-ginocchio, ginocchio-caviglia e anca-caviglia [62]. Si basa sulla costruzione di un diagramma angolo-angolo, e si definisce dapprima la lunghezza del vettore l_i :

$$l_i = \sqrt{x_i^2 + y_i^2}$$

dove x_i e y_i rappresentano la variazione degli angoli di due segmenti tra l'inizio e la fine del frame i -esimo. Il vettore l_i viene calcolato per ogni frame del ciclo normalizzato a 100. Si calcolano anche seno e coseno dell'angolo che il vettore l_i forma con l'asse x :

$$\cos\theta_i = \frac{x_i}{l_i}$$

$$\sin\theta_i = \frac{y_i}{l_i}$$

Seno e coseno dell'angolo i -esimo vengono mediati su tutti i cicli di una camminata e definiti rispettivamente come S_{mi} e C_{mi} , per cui il vettore medio ha lunghezza:

$$a_i = \sqrt{C_{mi}^2 + S_{mi}^2}$$

Così facendo a_i assume valori sempre compresi tra 0 e 1, dove $a_i=1$ indica che c'è una coerenza al 100% tra i cicli. A questo punto si fa la media su tutti gli n frame (con $n=100$) per calcolare la coerenza media, o "coefficiente di corrispondenza", ACC:

$$ACC = \frac{a_1 + a_2 + \dots + a_n}{n}$$

Analogamente ad a_i , anche l'ACC varia tra 0 e 1, con medesimo significato.

Questo indicatore si può interpretare anche sulla base dei grafici di movimento relativo, in cui gli angoli assunti dal ginocchio, per esempio, vengono rappresentati in funzione dei corrispettivi valori assunti dall'anca e attraverso i quali si possono osservare le differenze tra sani e patologici. Relativamente alla malattia di Parkinson, si può notare come nei pazienti nello stato OFF, cioè in assenza dell'effetto dei medicinali, l'ampiezza dei movimenti nelle tre articolazioni è minore che negli stessi soggetti nello stato ON: l'area racchiusa dalle curve risulta quindi inferiore nel primo caso, come mostrato in Figura 4 [63]:

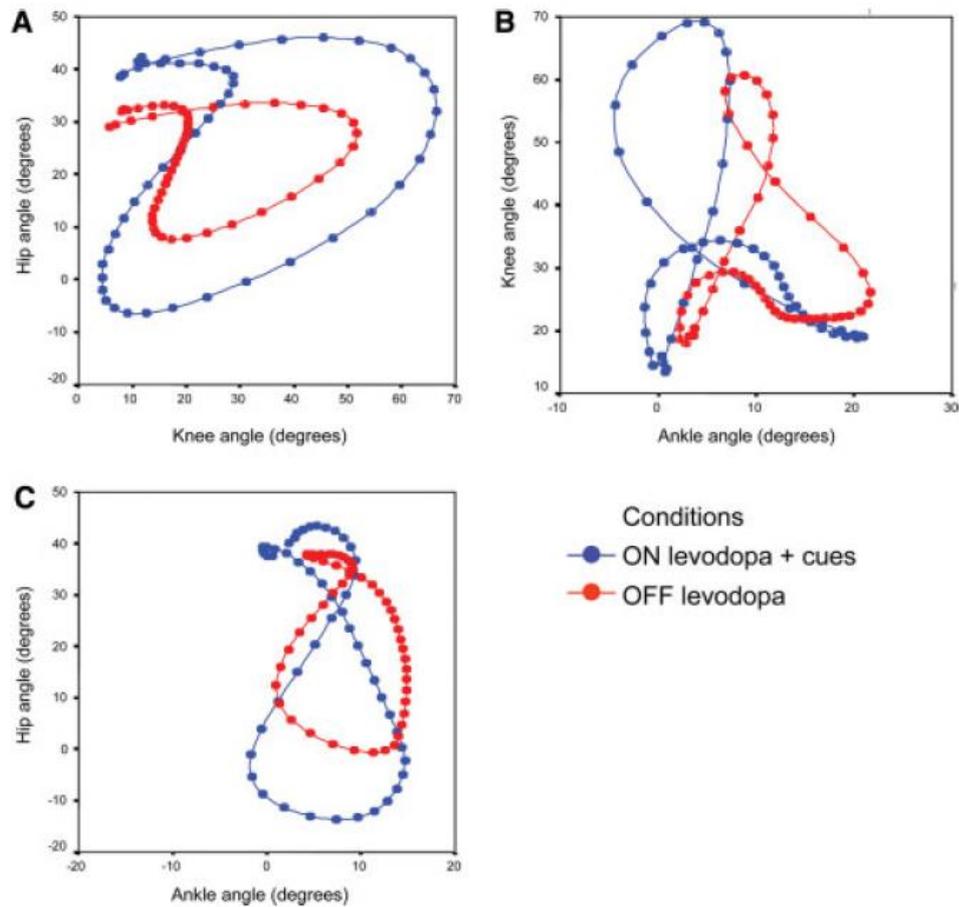


Fig.4: Esempio di grafici di movimento relativo di anca/ginocchio (A), ginocchio/caviglia (B), anca/caviglia (C) per un singolo stride di un soggetto parkinsoniano sottoposto a due diverse condizioni: nella fase OFF (in rosso) e nella fase ON, contemporaneamente sottoposto a visual cues (in blu)

- **Vector coding:** è una delle tecniche maggiormente utilizzate per analizzare la coordinazione del movimento e la sua variabilità durante il cammino. Si basa sullo stesso principio dell'ACC, quindi sulla costruzione del diagramma angolo-angolo, in cui, nello specifico, il segmento prossimale viene riportato sull'asse delle ascisse, mentre quello distale sull'asse delle ordinate. Si tratta dunque di un diagramma che contiene solamente informazioni spaziali, e permette di valutare il movimento relativo della coppia di segmenti considerati [64]. Anche in questo caso vengono esaminate le coppie anca-ginocchio e ginocchio caviglia.

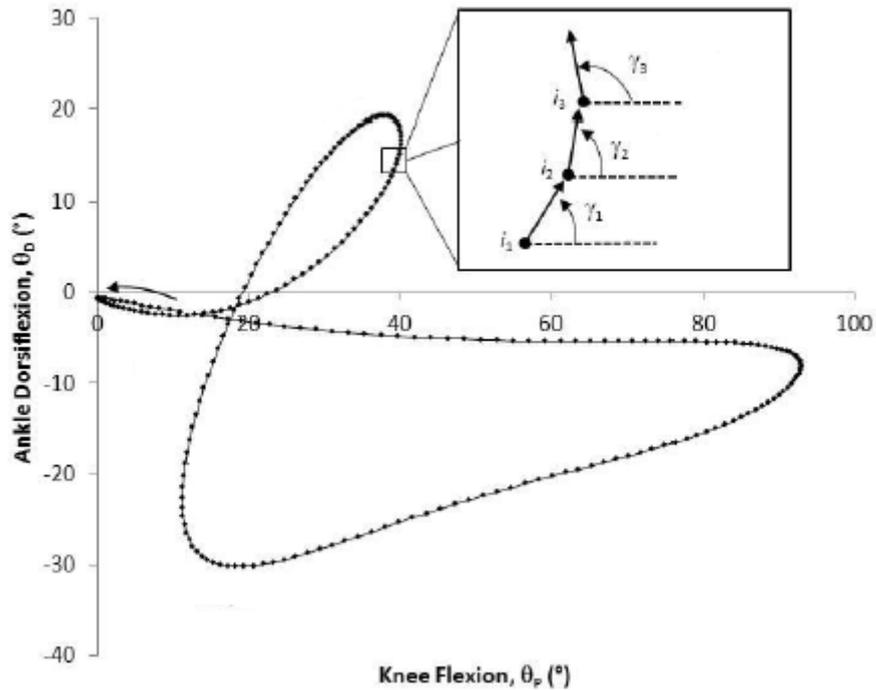


Fig. 5: Esempio di diagramma angolo-angolo

A questo punto si considera l'angolo sotteso dal vettore che unisce due punti consecutivi del diagramma rispetto all'asse orizzontale, detto *coupling angle* [65], e definito come:

$$\gamma = \tan^{-1} \frac{(y_{i+1} - y_i)}{(x_{i+1} - x_i)}$$

Il range di valori per γ è tra 0° e 360° ; in particolare

1. i valori 0° , 90° , 180° e 270° indicano il movimento di uno dei segmenti.
 - Per 0° e 180° il segmento distale è fermo mentre quello prossimale è in movimento;
 - I valori 90° e 270° indicano che il segmento prossimale è fermo mentre quello distale si sta muovendo.
2. I valori 45° , 135° , 225° e 315° indicano un uguale movimento relativo tra i due segmenti.
 - 45° e 225° mostrano un uguale aumento di movimento nella stessa direzione;
 - 135° e 315° indicano un uguale incremento di movimento in direzioni opposte.

Inoltre, il vettore che unisce due punti consecutivi del diagramma viene definito anche *magnitude* m , e fornisce un'informazione relativamente all'ampiezza del movimento fra i segmenti:

$$m = \sqrt{(x_{i+1} - x_i)^2 + (y_{i+1} - y_i)^2}$$

Elevati valori di m possono rappresentare una mancanza del controllo della coordinazione.

- Accanto al vector coding, un parametro frequentemente utilizzato per l'analisi della coordinazione degli arti inferiori, sia nella corsa che nel cammino, è il **Continuous Relative Phase** (CRP) che fornisce una misura continua della relazione tra coppie di giunti o di segmenti interagenti [66]. Inoltre questo parametro può dare delle informazioni circa la stabilità e la flessibilità degli schemi di coordinazione [67]. Per ciascun movimento sagittale del giunto viene dapprima realizzato un diagramma di fase che vede la sua velocità angolare normalizzata in funzione della sua posizione angolare normalizzata, queste ultime calcolate con le seguenti relazioni

$$\omega_{iN} = \frac{\omega_i}{\max[\max(\omega_i), \max(-\omega_i)]}$$

$$\theta_{iN} = \frac{2 * [(\theta_i) - \min(\theta_i)]}{\max(\theta_i) - \min(\theta_i)} - 1$$

dove i è la percentuale dell'intero ciclo.

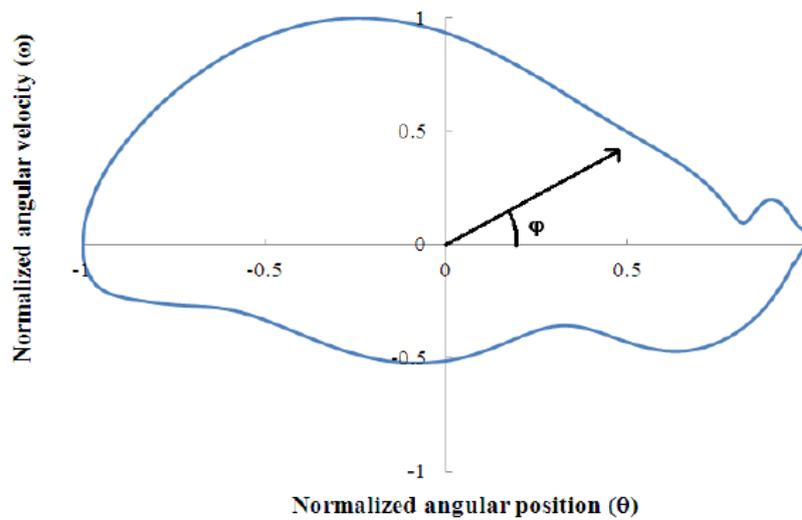


Fig. 6: Esempio di diagramma di fase

Viene quindi calcolato l'angolo di fase:

$$\varphi_i = \tan^{-1} \frac{\omega_{iN}}{\theta_{iN}}$$

Il CRP è definito come la differenza tra l'angolo di fase del giunto prossimale e quello del giunto distale, per ogni frame:

$$\phi_i = \varphi_{iPJ} - \varphi_{iDJ}$$

Valori di CRP compresi tra 0° e $\pm 360^\circ$ indicano che la coppia di segmenti è in fase; in particolare, per valori positivi dell'indice il segmento distale guida quello prossimale e viceversa per valori negativi. Quando $\text{CRP} = \pm 180^\circ$ vuol dire che la coppia di segmenti non è in fase [68].

Il CRP ha una serie di vantaggi sia nell'analisi sia della coordinazione sia nella variabilità della coordinazione. Dapprima, poichè la velocità angolare è inclusa nel calcolo dell'angolo di fase, il CRP contiene delle informazioni sia spaziali che temporali che forniscono più dettagli; l'indice consente di avere continuamente una misura durante l'intera durata del movimento e può essere calcolato per diverse fasi del ciclo di cammino. In aggiunta, la velocità angolare rende il CRP una misura della variabilità della coordinazione molto più sensibile rispetto ad altre tecniche [69].

Legati al CRP sono il Mean Absolute Relative Phase (MARP), e il Deviation Phase (DP); entrambi sono delle potenziali misure in grado di fornire una quantificazione della

coordinazione e della stabilità del movimento [70]. Il MARP può essere utilizzato per quantificare la natura della coordinazione determinando se i segmenti interagenti dimostrano, durante il ciclo di cammino, un accoppiamento in fase o non in fase [70]; è definito come:

$$MARP = \sum_1^N i \text{ abs}(CRP)/N$$

Dove N è il numero di frame. Bassi valori dell'indice sono interpretati come rappresentativi di una coppia di segmenti in fase, mentre valori più elevati indicano una coppia di segmenti non in fase. La DP, invece, è utilizzata per stimare la variabilità della coordinazione tra due segmenti all'interno di un pattern di movimento; inoltre, fornisce un'informazione relativamente alla stabilità del sistema neuromuscolare durante task dinamici quali la corsa e il cammino. È definita come:

$$DP = \sum_1^N i \text{ SD}(CRP)/N$$

ovvero come la media della deviazione standard del CRP. Bassi valori di DP sono considerati come misura di una minore variabilità, mentre alti valori di DP indicano una maggiore variabilità della coordinazione e quindi una minore stabilità del sistema neuromuscolare nel completamento di un task [71].

Nonostante siano entrambe delle tecniche utilizzate per quantificare la variabilità della coordinazione del movimento umano, tra le due sono state evidenziate delle differenze; innanzitutto è stato criticato l'utilizzo del CRP per definire la relazione tra coppie di segmenti a causa di una serie di limiti. In primo luogo i segmenti sono analizzati separatamente utilizzando sia la posizione angolare che la velocità per determinare gli angoli di fase, perciò i movimenti di ciascun segmento non sono direttamente confrontati indipendentemente dalla velocità; i dati relativi al CRP, inoltre, sono difficili da interpretare clinicamente nel momento in cui si riferiscono ad una patologia. Mentre il CRP tiene conto sia della posizione angolare che della velocità angolare, il vector coding, così come l'ACC, utilizza solamente la posizione angolare, il che permette ai ricercatori di dedurre meglio le posizioni iniziali dei segmenti e di confrontare direttamente il loro movimento [72].

1.4.2 Indici di coordinazione interlimb

Per quanto riguarda la coordinazione interlimb, e in particolare tra i due arti inferiori durante la camminata, Plotnik *et al.* [73] hanno proposto l'uso del Phase Coordination Index (PCI). Si tratta di un indice che permette di discriminare i soggetti in base all'età e alla patologia; in particolare risulta essere sensibile a specifici sintomi del Parkinson quale il freezing del cammino. È una misura che viene utilizzata spesso per la sua semplicità di applicazione e comprensione, ed è la somma di due termini rappresentativi di accuratezza e consistenza nella generazione di fase [74]. Si parte dapprima con il calcolo della fase dell'*i*-esimo stride:

$$\varphi_i = 360^\circ \times \frac{t_{S_i} - t_{L_i}}{t_{L_{(i+1)}} - t_{L_i}}$$

dove t_{L_i} e t_{S_i} sono gli istanti temporali in cui si verifica l'*heel-strike* della gamba con il maggiore e minor tempo di swing, e il cui valore ideale è di 180° .

Per stimare la consistenza nella generazione di fase, si calcola il coefficiente di variazione della media di φ per ciascun soggetto:

$$\varphi_{CV} = \frac{\delta}{\bar{\varphi}} \times 100$$

dove δ è la deviazione standard di φ e $\bar{\varphi}$ la sua media. Per un sano ci si attende un valore di φ intorno ai 180° , di conseguenza l'accuratezza viene calcolata come:

$$\varphi_{ABS} = |\varphi_i - 180^\circ|$$

Il PCI combina le due quantità secondo la relazione:

$$PCI = \varphi_{CV} + P(\varphi_{ABS})$$

Dove $P(\varphi_{ABS}) = 100 \times \frac{\varphi_{ABS}}{180^\circ}$. Il PCI, pertanto, è descritto come una percentuale; un valore dell'indice pari a 0 indica una perfetta coordinazione bilaterale, mentre valori sempre più lontani dallo zero riflettono una crescente compromissione della coordinazione bilaterale [75]. In relazione alla patologia di Parkinson e alla manifestazione del *freezing*, Plotnik [76] ha mostrato l'andamento del PCI, ed in particolare le variazioni della fase φ , confrontando i valori ottenuti per pazienti parkinsoniani con il *freezing of gait* e quelli per pazienti parkinsoniani senza *freezing*, sia nello stato ON che OFF, come mostrato in Figura 7:

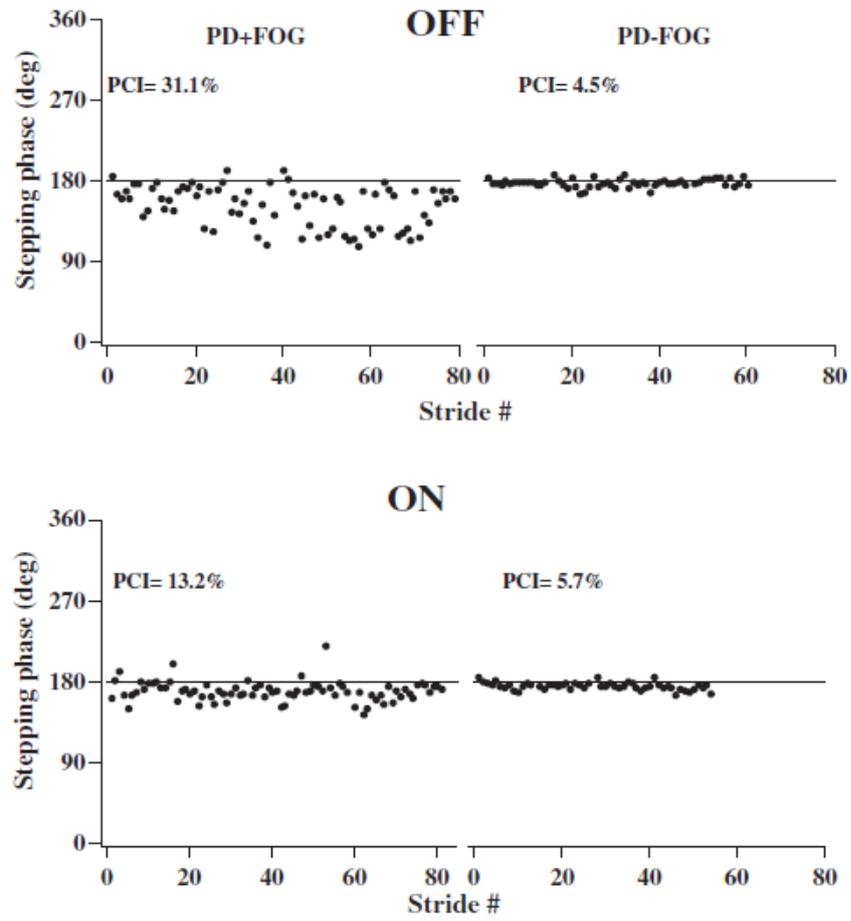


Fig. 7: Variazione della fase ϕ nel passaggio dallo stato OFF allo stato ON

Si può vedere come nello stato OFF i pazienti con *freezing* del cammino presentano una maggiore variabilità della fase ϕ rispetto al valore ideale di 180° ; con l'assunzione di levodopa e il passaggio nello stato ON, tale variabilità risulta essere molto meno accentuata. Variazioni meno significative, invece, si ottengono per i pazienti senza *freezing* nel passaggio da uno stato all'altro.

Capitolo 2 Materiali e metodi

2.1 Introduzione

Nel presente capitolo si mostrano gli strumenti utilizzati per lo svolgimento di questo lavoro, spiegandone brevemente il principio di funzionamento e le caratteristiche tecniche. In seguito viene presentato il protocollo sperimentale, ossia l'insieme delle procedure svolte: posizionamento dei sensori, processi di calibrazione, tipi di cammino effettuati, specificando anche il tipo di soggetti presi in esame e il modello biomeccanico scelto. In ultimo si espone il tipo di analisi statistica scelto sulla base dei dati acquisiti.

2.2 La strumentazione

Per poter ricavare i dati biomeccanici di interesse quali angoli, accelerazioni, velocità, lunghezze e fasi del passo sono stati utilizzati due tipi di strumenti insieme ad una scheda di acquisizione dati per l'invio del trigger relativo ai segnali acustici generati da Labview.

2.2.1 Xsens

Il *Wireless Motion Tracking (MTw) Development Kit* (Xsens, Netherlands) è un sistema per la misura del movimento umano nello spazio 3D che fa uso di sensori inerziali, i quali non necessitano di cavi per la trasmissione delle informazioni. Ci consente di misurare per ciascun sensore, e quindi per il segmento articolare a esso solidale:

- Orientazione nello spazio
- Accelerazione
- Velocità angolare
- Campo magnetico terrestre
- Pressione statica

I sensori inerziali si compongono di accelerometro, giroscopio e magnetometro, e sono in grado di misurare grandezze cinematiche, quali accelerazione lineare ed angolare, velocità lineare ed angolare, senza alcuna informazione proveniente da punti di riferimento nello spazio. I dati in uscita dai diversi sensori sono utilizzati in combinazione al fine di ottenere una stima di posizione, velocità e orientamento spaziale per mezzo di appositi algoritmi di calcolo. Come tutti i trasduttori, però, anche i sensori inerziali sono affetti da fenomeni di offset, deriva di zero e rumore elettronico.

Questi fattori hanno un'influenza sul segnale integrato tanto grande quanto maggiore è la loro ampiezza e durata nell'intervallo di integrazione. Per far fronte a questi problemi, i sensori inerziali hanno al loro interno un algoritmo di *data fusion* basato sul filtro di Kalman; quest'ultimo può essere interpretato come un algoritmo ricorsivo che, combinando tutti i possibili dato misurati, produce una stima delle variabili desiderate tale che l'errore sia statisticamente minimizzato. Il filtro di Kalman si basa sulla dipendenza dello stato attuale del sistema solo dallo stato al tempo precedente e sulla linearità di tale dipendenza. Il filtro, inoltre, si divide in due parti: una prima, detta *filtering*, che permette di determinare la miglior stima dei parametri alla corrente epoca sfruttando le misure fino all'epoca attuale; la seconda è detta *smoothing*, e permette di determinare la miglior stima dei parametri delle epoche precedenti tenendo conto di tutte le misure fino all'ultima epoca. Il principio di funzionamento di ogni MTw è rappresentato in Figura 8:

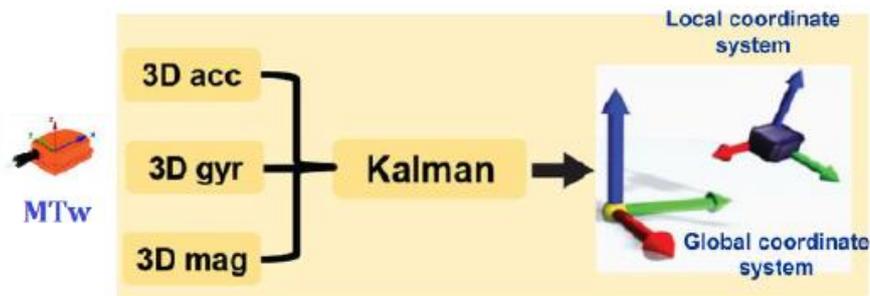


Fig. 8: Principio di funzionamento di un MTw

L'hardware è costituito da:

- 6 MT *trackers*, che sono delle unità miniaturizzate contenenti al loro interno accelerometri, giroscopi e magnetometri triassiali, più un sensore di pressione. Inoltre, nel loro involucro ci sono delle batterie ricaricabili di tipo *Lithium-ion Polymer* (LiPo), che ne consentono un'autonomia di 3,5 ore in uso e di 90 ore in *stanby*. Quando non sono attivi, si portano automaticamente in modalità *sleep* per consentire il risparmio energetico. Ciascuno di essi è contraddistinto da un numero, per rendere più semplice l'identificazione quando si usa il relativo software.



Fig. 9 :Wireless Motion Tracking (MTw)

- L'*Awinda Station*, una stazione ricevitrice a cui vengono inviati, tramite sistema *wireless*, i dati registrati dai sensori e che a sua volta comunica con il software installato su computer, attraverso un cavo di collegamento USB

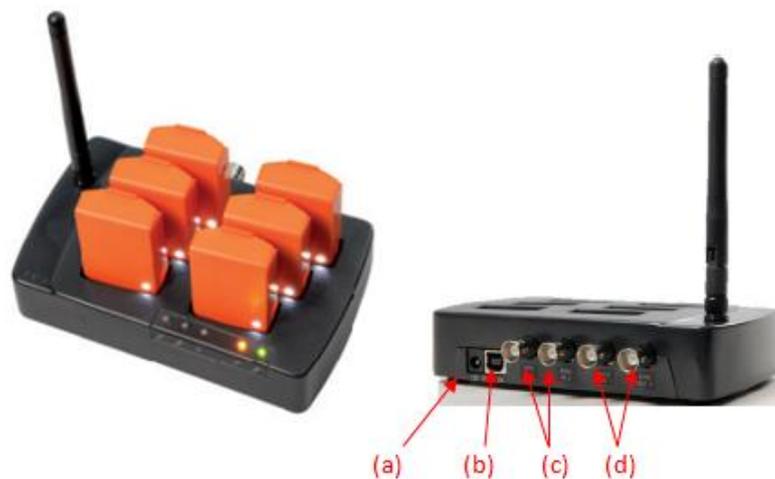


Fig.10 :Awinda Station

- L'alimentatore, che garantisce il funzionamento dell'*awinda* e che consente la ricarica delle sei unità, da posizionare in verticale su di essa tramite collegamento micro-USB.
- Un set di fasce elastiche con chiusura in velcro per il posizionamento dei sensori sui segmenti articolari, in modo che risultino fortemente adesi ad essi, al fine di evitare artefatti da movimento relativo. I *trackers* si collocano su di queste mediante un meccanismo a incastro



Fig 11. :fasce di posizionamento dei trackers

In un range temporale di 10 microsecondi (μs) avviene la sincronizzazione tra base e sensori dopo la quale i led presenti su entrambi iniziano a lampeggiare in maniera sincrona. L'*awinda* consente di collegare al *software* fino a un massimo di 32 *trackers*, ma può sincronizzarsi anche con altri *devices*, attraverso uno dei quattro connettori BNC presenti sulla parte posteriore. Due di questi sono connettori *out*, da utilizzarsi quando essa funge da *master*, ovvero quando fornisce un segnale in uscita che costituirà il *trigger* per un altro dispositivo, mentre gli altri due sono connettori *in*, quando invece è l'*awinda* a ricevere in ingresso un *trigger*, svolgendo il ruolo di *slave*.

Le caratteristiche tecniche sono riassunte nella tabella 3:

MTw Performance

	Angular velocity	Acceleration	Magnetic field	Pressure
Dimensions	3 axes	3 axes	3 axes	-
Full Scale	± 1200 deg/s	± 160 m/s ²	± 1.5 Gauss	300 -1100 mBar ¹
Linearity	0.1 % of FS	0.2 % of FS	0.2 % of FS	0.05 % of FS
Bias stability ²	20deg/hr	-	-	100 Pa/year
Noise	0.05deg/s/√Hz	0.003m/s ² /√Hz	0.15mGauss/√Hz	0.85 Pa/√Hz
Alignment error	0.1 deg	0.1 deg	0.1 deg	-
Bandwidth ³	100Hz (max.)	100 Hz (max.)	20 Hz (max.)	-

Orientation Performance

Dynamic Range	all angles in 3D
Angular Resolution ⁴	0.05 deg
Static accuracy (Roll/Pitch)	<0.5 deg
Static Accuracy ⁵ (Heading)	1 deg
Dynamic Accuracy ⁶	2 deg RMS

MTw Physical Properties

Accelerometers	MEMS solid state, capacitive readout
Rate gyroscope	MEMS solid state, monolithic, beam structure, capacitive readout
Magnetometer	Magneto-impedance sensor elements
Barometer	Piezo-resistive sensor element
Weight	27g
Housing dimensions	34.5 x 57.8 x 14.5mm (W x L x H)

Shock (any axis)	TBD
Input Voltage	-0.3 V ... 6 V (note power is supplied only via USB)
Temperature During operation	-10 oC - +60 oC
Temperature During charging	0 °C - +45 °C

Tabella 3: caratteristiche degli MTw

Ogni *kit MTw* è accompagnato da un *software*, l'*MT Manager*, attraverso il quale è possibile:

- Gestire le impostazioni di sincronizzazione dell'awinda;
- Abilitare i *trackers* alla misurazione, controllarne il funzionamento e la carica;
- Visualizzare in *real-time* l'orientazione, i dati inerziali e magnetici, la pressione;
- Salvare i dati acquisiti durante la registrazione e in seguito suddividerli in base al sensore di provenienza, esportandoli in formato *.txt*.

2.2.2 Cometa

Il Cometa Wave Wireless EMG è un sistema per la misurazione dell'attività muscolare mediante l'uso di sensori ultra-leggeri che consentono al soggetto completa libertà di movimento, data l'assenza di cavi di collegamento. Il kit è composto da una valigetta contenente:

- 16 unità di trasmissione wireless da applicare in corrispondenza dei gruppi muscolari desiderati mediante appositi adesivi;
- Una base ricevente, collegabile ad un *personal computer* tramite apposito cavo USB (Fig. 12);
- 8 sensori *Force Sensitive Resistors* (FSR), 4 per ogni piede (Fig. 13);
- 2 unità *footswitch* (Fig. 13);
- Un alimentatore per la carica delle unità e un altro per l'alimentazione della base;
- Il software per la gestione dei dati acquisiti.



Fig. 12: Base ricevente i segnali wireless provenienti dal sensore posizionato sull'avambraccio e collegata ad un personal computer.



Fig. 13: Footswitch collegato a quattro sensori FSR.

Ciascuna unità è dotata di batterie integrate e ricaricabili di tipo *Li-ion*, che consentono un utilizzo consecutivo del dispositivo fino ad un massimo di 8 ore.

La strumentazione consente di acquisire segnali con una frequenza di campionamento di 2000 Hz.

Gli altri dati tecnici sono riassunti in Tabella 4:

Base unit	Docking Module
Transmission / Reception frequency2400 – 2524 MHz	Recharging capacity.....10 modules
Transmission power (ARP).....0,45 mW	Power supply voltage.....9 V +- 10%
Number of channels125	Maximum absorbed power.....7 W
Power supply voltage.....9 Vcc +- 10%	Recharging time.....8 h (max. 15h with auto shut off)
Absorbed power.....2 W	Dimension.....190 x 110 x 55 mm.
Operating temperature range.....0 + 50 °C	Weight.....500 gr.
Input:	Net feeding
triggering.....TTL, max ±10 V	Power supply voltage.....100 – 240 V 50/60 Hz
Output:	Output voltage.....9 V cc, 1,5 A
EMG Output.....± 2,5 V, Zout = 100 ohm	Power supply cable.....2,1x5,5 S 11,5 coax (+central)
FSW Output.....16 levels, max 4 V	Environmental conditions
trigger out.....TTL	Operating temperature.....0°C /+45 °C
USB.....USB 2.0	Electrodes recharging temperature.....0°C /+45 °C
Gain.....1.000 (1V/mV)	Working damp.....65 +- 20 % RH
Dimension.....200 x 140 x 50 mm	Storing temperature-20°C/ 35°C
Weight800 gr.	Additional specifications
EMG Module	<ul style="list-style-type: none"> • Input impedance: 20MOhm • CMRR: >100dB (true differential electrodes); • SNR: >50dB; • System gain: x1000; • Hardware filtering: <ul style="list-style-type: none"> o Analog RC filter, for both HP (to remove the DC component) and LP (as anti-alias); o No more analog or digital filters are applied; o The band width is 10-500 Hz or 10-1000 Hz depending on type of probe; o Filters slope: 6dB/octave.
Transmission / Reception frequency.....2400 – 2524 MHz	
Transmission power (ARP).....0,45 mW	
Number of channels125	
Power supply voltage.....4 Vcc	
Absorbed power.....50 uW	
Operating temperature range.....0 + 50 °C	
Using range (100% charged battery).....> 8 h	
Stand by range.....> 180 gg.	
EMG input.....+- 2,5 mV	
Filtering:	
High-pass.....10 Hz	
Low-pass.....1 KHz	
Sampling rate.....2 Ks/sec. - 16 bit	
Dimensions.....33 x 23 x 19 mm.	
Weight.....35 gr.	
FOOTSWITCHES Module	
Transmission / Reception frequency.....2400 – 2524 MHz	
Transmission power (ARP).....0,45 mW	
Number of channels125	
Power supply voltage.....4 Vcc	
Absorbed power.....50 uW	
Operating temperature range.....0 + 50 °C	
Using range (charged battery 100%).....> 8 h	
Stand by - range.....> 180 gg.	
FSW input.....for piezoresistive sensors	
Dimensions.....33 x 23 x 19 mm.	

Tabella 4: Caratteristiche tecniche dell'apparato di misura Wave Wireless EMG.

2.2.3 Force Sensitive Resistors

Con i *footswitch* del Cometa Wave sono stati utilizzati i *Force Sensitive Resistors* della Interlink Electronics, di cui si riporta un esempio in Fig. 14; si tratta di sensori di dimensioni molto ridotte il cui compito è quello di rilevare una forza a essi applicata e trasdurla in una variazione di resistenza a questa proporzionale.

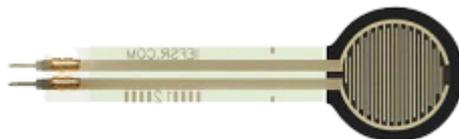


Fig. 14: Sensore FSR 402, Interlink Electronics.

Sono resistori costituiti da polimeri conduttivi, in grado di variare la loro resistenza in seguito all'applicazione di una sollecitazione esterna; la tipica relazione tra queste due grandezze è la seguente:

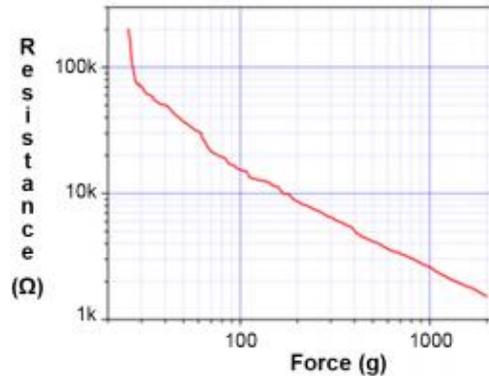


Fig. 15: Curva caratteristica della risposta di un FSR

Il polimero viene posizionato sotto forma di inchiostro su di un supporto plastico non conduttivo, mediante stampa serigrafica. Lo strato sensibile è costituito da particelle di grandezza sub-micrometrica sia conduttive che non conduttive, realizzate in modo da ridurre la dipendenza dalla temperatura e migliorare le proprietà meccaniche e la tenuta superficiale.

Con le loro piccole dimensioni (14,68 mm di diametro), spessore trascurabile (0.46 mm) e la loro flessibilità vengono posizionati, mediante nastro biadesivo, sulla pianta del piede del soggetto in esame al fine di poter rilevare le principali fasi del passo.

Ciascuno di questi resistori deve essere saldato, nella parte terminale, con un *pin* maschio che va a collegarsi con il rispettivo *pin* femmina all'estremo dell'unità *wireless* del Cometa.

Per la conversione in un voltaggio, il FSR viene collegato a una resistenza di misura R_M , a formare un partitore di tensione, come in Figura 16:

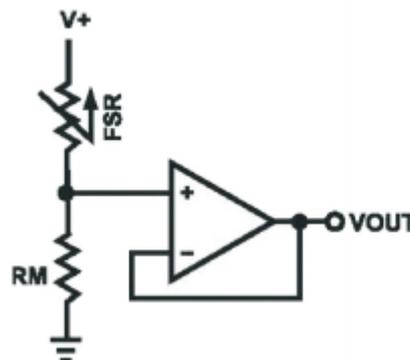


Fig. 16: Circuito per la trasduzione della variazione di resistenza di un FSR in tensione.

La tensione in uscita all'amplificatore vale:

$$V_{out} = \frac{R_M V^+}{R_M + R_{FSR}}$$

Tuttavia nel nostro caso, avendo utilizzato i FSR in abbinamento ai moduli *footswitch*, non abbiamo ottenuto una tensione proporzionale alla forza esercitata, ma soltanto un segnale binario che ci indicasse quando quel sensore era attivo e quando non lo era.

Alcune specifiche tecniche sono riassunte in Tabella 5:

Device Characteristics

Actuation Force*	~0.2N min
Force Sensitivity Range*	~0.2N – 20N
Force Resolution	Continuous (analog)
Force Repeatability Single Part	+/- 2%
Force Repeatability Part to Part	+/- 6% (Single Batch)
Non-Actuated Resistance	>10 Mohms
Hysteresis	+10% Average (RF+ - RF-)/RF+
Device Rise Time	< 3 Microseconds
Long Term Drift 1kg load, 35 days	< 5% log10(time)
Operating Temperature Performance	
Cold: -40°C after 1 hour	-5% average resistance change
Hot: +85°C after 1 hour	-15% average resistance change
Hot Humid: +85°C 95RH after 1 hour	+10% average resistance change
Storage Temperature Performance	
Cold: -25°C after 120 hours	-10% average resistance change
Hot: +85°C after 120 hours	-5% average resistance change
Hot Humid: +85°C 95RH after 240 hours	+30% average resistance change

Tabella 5: Caratteristiche tecniche dei sensori FSR della Interlink Electronics.

Sincronizzazione tra Xsens e Cometa

In questo studio, al fine di ottenere una sincronizzazione tra i dati acquisiti dagli *MTw trackers* e dai *footswitch*, si è utilizzato il Wave come *master* e l'awinda come *slave*, connettendoli mediante un cavo di tipo BNC.

2.2.4. National Instruments (NI)

Il NI USB-6211 è una scheda di acquisizione dati, o DAQ, riportata in Figura 17, isolata e alimentata tramite *bus*.

È uno strumento multifunzione, costituito da:

- 16 ingressi analogici con risoluzione di 16 bit e frequenza di campionamento di 250 kS/s (kilosamples al secondo);
- 2 uscite analogiche a 16 bit, con frequenza di 250 kS/s;
- 4 input digitali;
- 4 output digitali;
- 4 intervalli di input programmabili (da ± 0.2 V a ± 10 V) per canale;
- *Triggering* digitale;
- 2 contatori a 32 bit;
- Connessione USB.



Fig. 17: NI USB-6211.

La scheda è progettata principalmente per l'utilizzo con sistemi portatili, o comunque di piccole dimensioni, e la sua alimentazione viene fornita indirettamente dal *personal computer*. Essa funge da:

- Generatore di un segnale;
- Trasduttore per la conversione di un segnale fisico in un segnale elettrico (tensione o corrente);
- Amplificatore per un segnale in uscita dal trasduttore;

- Scheda di acquisizione dati per la conversione di un segnale analogico in un segnale digitale.

Inoltre è dotata di un apposito pacchetto *software* per il controllo e l'analisi dei dati acquisiti in ambiente Labview.

In questo ambito il NI USB-6211 è stato utilizzato come *trigger* per l'MTw, sfruttando due dei suoi *output* analogici, in abbinamento al metronomo realizzato tramite il *software* Labview, di cui si riporta la schermata caratteristica in Figura 18. Quest'ultimo, infatti, ha consentito di somministrare gli stimoli acustici alle frequenze desiderate, mentre la DAQ della NI forniva indicazioni al MT Manager sugli istanti in cui tali segnali si presentavano.

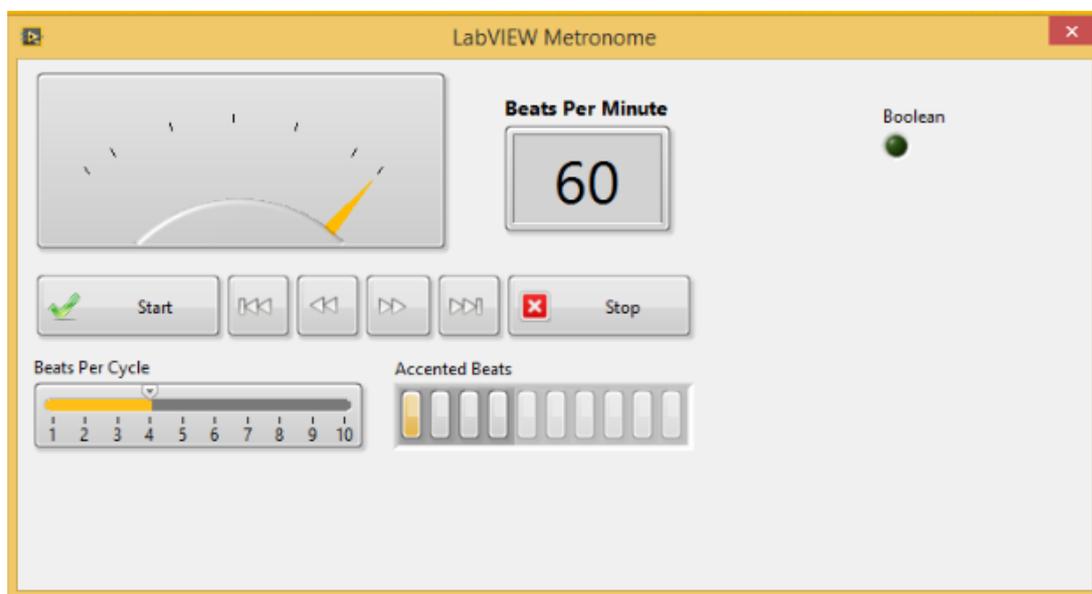


Fig. 18: Schermata del metronomo di Labview.

2.2.5. Cuffie

Per la somministrazione degli stimoli acustici sono state utilizzate delle cuffie wireless Sony MDR-RF 810 RK-1, riportate in Figura 19:



Fig. 19: Cuffie wireless Sony MDR-RF 810 RK-1

2.3 Protocollo sperimentale

Per poter indagare l'effetto dei RAS sulla camminata dei parkinsoniani, sono state condotte diverse prove, con differenti frequenze di stimolazione acustica. I test sono stati effettuati presso il Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma che ha reso disponibili i pazienti da sottoporre al test.

2.3.1 Soggetti

Per la realizzazione di questo studio sono stati esaminati 11 soggetti sani e 35 pazienti affetti da morbo di Parkinson, che hanno acconsentito all'analisi dei propri dati ai fini di ricerca scientifica e che non rientravano nei seguenti criteri di esclusione:

- Utilizzo di ausili per la deambulazione;
- Declino cognitivo;
- Ipoacusia;
- Interventi chirurgici;
- Fluttuazioni motorie tra UPDRS OFF e ON inferiori al 20%.

Tutti i pazienti sono stati acquisiti in due fasi nell'arco della stessa mattinata: dapprima nella condizione OFF, ovvero dopo 12 ore dall'ultima assunzione della terapia farmacologica, e successivamente nella condizione ON, dopo un'ora dall'assunzione di levodopa. In Tabella 6 vengono riportati età e sesso dei soggetti esaminati insieme alla scala UPDRS in entrambe le condizioni OFF e ON:

	Età	Sesso	UPDRS OFF	UPDRS ON	Gait OFF	Gait ON
ID 1	68	M	25	16	0	0
ID 2	68	M	23	14	0	0
ID 3	74	M	25	10	0	0
ID 4	71	F	14	10	0	0
ID 5	57	F	14	11	0	0
ID 6	68	M	32	19	1	1
ID 7	79	F	25	17	1	1
ID 8	66	M	10	6	1	0
ID 9	78	F	26	23	1	1
ID 10	73	F	25	18	1	1
ID 11		F	15	12	1	0
ID 12	78	F	32	23	1	1
ID 13	70	M	18	8	1	0
ID 14	74	M	33	28	1	1
ID 15	69	F	27	20	1	1
ID 16	66	M	35	24	1	1
ID 17		M	20	18	1	1
ID 18	73	M	28	20	1	0
ID 19	64	M	40	25	1	0
ID 20		F	36	26	1	1
ID 21	81	M	24	18	1	1
ID 22	42	M	26	11	1	0
ID 23	79	M	27	14	1	1
ID 24	76	M	33	22	2	1
ID 25		F	27	24	2	2
ID 26		F	18	15	2	2
ID 27	63	M	38	20	2	2
ID 28	77	M	40	32	2	2
ID 29		M	42	31	2	1
ID 30	74	M	31	19	2	1
ID 31	79	M	30	19	2	1
ID 32	71	F	29	19	2	1
ID 33	76	F	43	20	3	1
ID 34		M	37	26	3	2
ID 35	64	M	36	28	3	2

Tabella 6: caratteristiche dei soggetti esaminati con patologia di Parkinson

Per l'analisi dei dati i pazienti verranno considerati dapprima nel loro insieme, e successivamente verranno presi in considerazione solamente coloro ai quali è stato associato un item gait nell'UPDRS di livello 2 e 3, rappresentativi di una patologia più severa.

In Tabella 7 si riportano le caratteristiche dei soggetti sani:

	Sesso	Età
ID 1	F	64
ID 2	M	66
ID 3	M	82
ID 4	F	74
ID 5	M	67
ID 6	F	65
ID 7	M	64
ID 8	M	83
ID 9	F	60
ID 10	F	77
ID 11	F	69

Tabella 7: caratteristiche dei soggetti sani sottoposti al protocollo

2.3.2 Posizionamento dei sensori

Per ottenere le informazioni sugli angoli di anca, ginocchio e caviglia e sulla posizione e velocità dei segmenti articolari di entrambi gli arti inferiori, sono stati utilizzati 8 sensori MTw disposti come di seguito mostrato:

- 903: posto in corrispondenza delle spine iliache superiori posteriori.
- 907: posizionato sul tronco.
- 904 e 910: posizionati sul margine laterale del femore destro e sinistro.
- 905 e 911: applicati sulla faccia laterale della fibula destra e sinistra.
- 906 e 912: disposti sulla superficie dorsale dei piedi destro e sinistro del paziente dopo aver fatto togliere le scarpe.



Fig 20: Posizionamento degli MT trackers.

Per quanto riguarda i *Force Sensitive Resistors*, nello svolgimento di questo lavoro ne sono stati utilizzati quattro per ogni piede, posizionati sulla pianta del piede in prossimità di alluce, primo e quinto metatarsale e tallone, come mostrato in Figura 21, in modo da poter identificare le fasi di *heel-strike*, *flat-foot*, *heel-off* e *swing*



Fig. 21: posizioni dei Force Sensitive Resistors

L'unità *footswitch* del Wave è stata invece fissata alla caviglia del paziente con del nastro biadesivo.

2.3.3 Trial di cammino

La procedura seguita durante il test consiste in una serie di camminate effettuate dai soggetti senza un aiuto esterno, in un corridoio lungo circa 20 metri, dapprima in assenza di stimolazioni acustiche, allo scopo di esaminare la condizione di *Preferred Walking* (PW) e di calcolare la frequenza dei passi. Nello specifico viene chiesto al paziente di eseguire, alla propria frequenza naturale, tre camminate ciascuna delle quali è preceduta da due prove di calibrazione, una in piedi e una da seduto, per permettere l'allineamento tra il sistema di riferimento dei *trackers* e quello dei segmenti anatomici. Successivamente il protocollo prevede altre tre camminate in presenza di stimolazioni acustiche ritmiche, o RAS, al 90%, 100% e 110% della PW, e durante le quali il soggetto deve effettuare uno step per ogni stimolo. La prova si compone di due fasi: una prima in cui il soggetto effettua le camminate nello stato OFF, cioè senza aver assunto L-Dopa da almeno 12 ore; terminata questa fase, il paziente assume il farmaco e si aspetta un'ora prima di iniziare la seconda parte della prova, nello stato ON, che si svolge esattamente come la prima e in cui si possono apprezzare gli effetti della terapia e dei RAS.

2.3.4. Modello biomeccanico

Nello studio del movimento umano, risulta di particolare utilità assimilare ogni arto ad un segmento rigido e ciascuna articolazione ad un giunto sferico. Con l'assunzione di questa ipotesi semplificativa, ogni segmento corporeo viene considerato come un corpo indeformabile, pertanto è possibile associare a ciascuno di essi un sistema di riferimento, che si immagina centrato in corrispondenza del corrispettivo giunto articolare. In tale ambito il *gold standard* è costituito dagli assi anatomici definiti dalla *International Society of Biomechanics* [77], che prevedono l'identificazione della direzione degli assi per ciascun segmento, in base a ben precisi punti di riferimento anatomici. Nel complesso possiamo dire che l'asse y è diretto verticalmente al suolo, verso l'alto; l'asse x è compreso sia nel piano trasverso che in quello sagittale, puntante nella direzione del cammino; l'asse z è perpendicolare agli altri due, completando una terna destra. Nel presente lavoro, tuttavia, si è assunto un differente sistema di riferimento anatomico, come mostrato in Figura 22, in cui si hanno:

- l'asse z perpendicolare al suolo e diretto verso l'alto;
- l'asse y appartenente sia al piano sagittale che a quello trasverso e orientato anteriormente;
- l'asse x ottenuto come prodotto vettoriale tra i precedenti.

In questo caso quindi la flessione-estensione avviene attorno all'asse x, l'ab-adduzione intorno all'asse y e l'intra-extra rotazione intorno all'asse z.

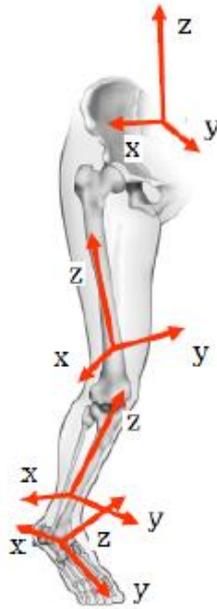


Fig. 22: sistemi di riferimento non anatomici per l'arto inferiore

Nella Figura 23 sono rappresentati i sistemi di riferimento articolari: in particolare ciascun tetraedro rappresenta la matrice di rototraslazione di ogni CS (*Coordinate System*) rispetto a quello di *pelvis*.

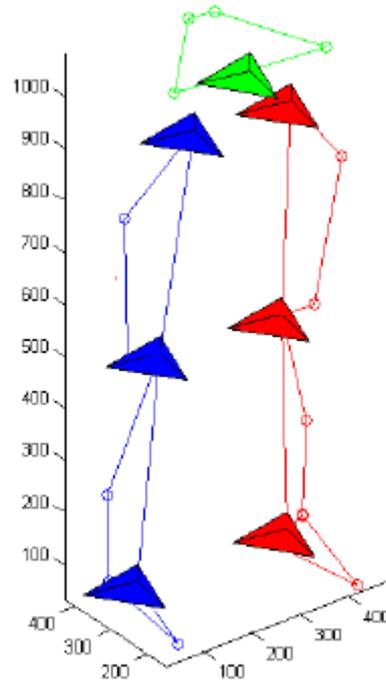


Fig. 23: Sistemi di riferimento articolari per un paziente in posizione verticale. In rosso sono rappresentati quelli relativi all'arto sinistro, in blu quelli relativi al destro e in verde il CS di pelvi.

2.3.5. Calibrazione funzionale

Ciascun *trial* di cammino viene preceduto da una calibrazione funzionale, che ha lo scopo di determinare il legame tra il sistema di riferimento dei sensori inerziali e quello dei segmenti corporei su cui sono posti. L'allineamento, in particolare, viene ottenuto con l'acquisizione di due posizioni statiche: la prima con il soggetto in posizione verticale, e la seconda con il soggetto seduto con le gambe distese in avanti e il busto leggermente reclinato indietro. Quando il soggetto si trova in posizione verticale, si assume che la z_b di tutti i segmenti sia diretta verticalmente, ovvero che sia parallela alla z_g del riferimento fisso. Quindi la z misurata dai sensori in questa fase è uguale alla z_g :

$${}^s z_b = {}^s z_g^{(v)}$$

Nella posizione seduta si osserva che il piano yz è parallelo al piano individuato dal vettore z_g , misurato con il soggetto in posizione verticale, e dal vettore z_g che si ottiene dai sensori quando

il soggetto è in questa seconda posizione, ${}^s z_g^{(o)}$; questo perché le gambe, nel passaggio da una posizione all'altra, ruotano solo nel piano sagittale. Dal prodotto vettoriale fra questi due vettori si

ottiene il vettore ortogonale al piano da essi definito, e cioè il vettore ${}^s\mathbf{x}_b$. Tale vettore va poi normalizzato per il suo modulo in modo da ottenere il versore del sistema di coordinate:

$${}^s\mathbf{x}_b = \frac{{}^s\mathbf{z}_b \times {}^s\mathbf{z}_g^0}{\left| {}^s\mathbf{z}_b \times {}^s\mathbf{z}_g^0 \right|}$$

Nota la ${}^s\mathbf{x}_b$ si ricava la ${}^s\mathbf{y}_b$ mediante prodotto vettoriale:

$${}^s\mathbf{y}_b = {}^s\mathbf{z}_b \times {}^s\mathbf{x}_b$$

La matrice di allineamento ${}^s\mathbf{R}_b$ è quindi data da:

$${}^s\mathbf{R}_b = [{}^s\mathbf{x}_b \quad {}^s\mathbf{y}_b \quad {}^s\mathbf{z}_b]$$

Poiché i sensori ci forniscono la loro orientazione rispetto al sistema di riferimento di *ground* assoluto, possiamo concatenare opportunamente le matrici e ottenere l'orientazione dei distretti anatomici rispetto al *ground* del laboratorio:

$${}^0\mathbf{R}_b = {}^0\mathbf{R}_s {}^s\mathbf{R}_b$$

Dalla matrice di rotazione si riescono a dedurre tutte le informazioni necessarie per rappresentare l'orientamento. L'interpretazione geometrica degli elementi che costituiscono tale matrice, però, non è immediata ed è limitata in quanto non permette di individuare di primo impatto le caratteristiche della rotazione. Esistono quindi delle rappresentazioni, dette minimali, che utilizzano un minor numero di parametri. Quella più utilizzata esprime l'orientamento in funzione di tre angoli, detti di *Roll*, *Pitch* e *Yaw*, che rappresentano gli angoli attorno ad una terna di riferimento fissa. Tali angoli, d'altro canto, sono legati alla matrice di rotazione attraverso delle funzioni trigonometriche non lineari, e la rappresentazione che si avvale di questi angoli presenta alcuni casi di singolarità. Per questi motivi sono stati introdotti per la rappresentazione del movimento degli operatori chiamati quaternioni, che rappresentano una rotazione nello spazio tridimensionale. Il quaternione è rappresentato come una combinazione lineare espressa nella base $\{1 \ i \ j \ k\}$:

$$q = q_0 \mathbf{1} + v$$

Dove v è definito come

$$v = q_1 i + q_2 j + q_3 k$$

Il quaternion, che è una scrittura più compatta rispetto alla matrice di rotazione, ha il vantaggio di permettere una lettura immediata del movimento, in quanto questo, invece che esprimere l'orientamento come tre rotazioni attorno ad i tre assi di una terna di riferimento fissa, definisce il movimento mediante un'unica rotazione, attorno ad un unico asse definito

$$a = \frac{v}{|v|}$$

E l'angolo di cui il corpo ruota intorno all'asse a è:

$$\alpha = \tan^{-1} \left(\frac{|v|}{q_0} \right)$$

La matrice di rotazione e le componenti del quaternion sono legati in questo modo:

$$R(q) = \begin{bmatrix} q_1^2 - q_2^2 - q_3^2 + q_0^2 & 2(q_1 q_2 + q_3 q_0) & 2(q_1 q_3 - q_2 q_0) \\ 2(q_1 q_2 - q_3 q_0) & -q_1^2 + q_2^2 - q_3^2 + q_0^2 & 2(q_2 q_3 + q_1 q_0) \\ 2(q_1 q_3 + q_2 q_0) & 2(q_2 q_3 - q_1 q_0) & -q_1^2 - q_2^2 - q_3^2 + q_0^2 \end{bmatrix}$$

2.4 Analisi dei dati

Sono state effettuate diverse procedure per ricavare informazioni utili dai dati acquisiti al fine di quantificare le prestazioni sia dei soggetti sani che di quelli patologici e confrontarle tra di loro. Per quanto riguarda il *pre-processing*, dapprima i dati ottenuti con l'Xsens, che fornisce un unico *file* per ogni acquisizione, sono stati suddivisi opportunamente per ogni sensore mediante il relativo *software*. Sono state create delle cartelle per ogni prova di ogni soggetto, distinguendo tra le due diverse calibrazioni e il *trial* di cammino effettivo: in ciascuna di esse sono stati inseriti i *file* .txt forniti dall'MT Manager e, per quelle relative alla camminata, anche i dati dei *footswitch*. I dati e i segnali acquisiti tramite i *trackers* e i *footswitch* sono stati successivamente elaborati mediante la versione R2013a del *software* Matlab, attraverso l'uso di *script* e funzioni.

2.4.1. Indici calcolati

Per ciascun soggetto sano e ciascun paziente sono state considerate le articolazioni di anca, ginocchio e caviglia di entrambi gli arti. Per ogni trial dei soggetti sani, sia in Preferred Walking che con i RAS, sono stati calcolati gli indici riportati in Tabella 8; per i soggetti con malattia di Parkinson sono stati calcolati i medesimi parametri, considerando entrambi gli stati di OFF e ON.

	Indici
Parametri spazio-temporali	Step length
	Step length Variability [%]
	Step length Symmetry [%]
	Stride Length
	Stride length Variability [%]
	Stride length Symmetry [%]
	Range of motion degli angoli di anca, ginocchio e caviglia (°)
	Velocità (m/s)
Coordinazione intralimb	Coefficient of Corrispondence (ACC)
	Coupling Angle (°)
	MARP e DP (°)
Coordinazione interlimb	Phase Coordination Index (%)

Tabella 8: indici calcolati per la Gait Analysis e per la valutazione della Coordinazione

2.4.1.1 Parametri spazio-temporali

I parametri spazio-temporali sono stati determinati come descritto di seguito.

- **Lunghezza dello step**

Per ciascun ciclo di cammino, la lunghezza dello step destro e sinistro è stata ricavata a partire dalla proiezione del vettore congiungente l'origine del CS del piede sinistro (CS_{ft}) con quella del piede destro (CS_{rt}), $O_{ft,rt}$, lungo la direzione di progressione.

Successivamente, tale vettore è stato espresso nel CS del piede sinistro grazie alla matrice di roto-traslazione ${}^{lft}H_{rft}$, ottenendo il vettore ${}^{lft}O_{lft,rft}$; quest'ultimo, infine, è stato definito nel CS di pelvi, ${}^{pl}O_{lft,rft}$. Supponendo che il versore y del CS di pelvi coincida con la direzione di progressione, la seconda componente del vettore ${}^{pl}O_{lft,rft}$ ci permette di stimare la lunghezza dello step. In Figura 24 si riporta la proiezione del vettore $O_{lft,rft}$ lungo la direzione di progressione: i picchi positivi rappresentano la lunghezza dello step destro, mentre quelli negativi la lunghezza dello step sinistro.

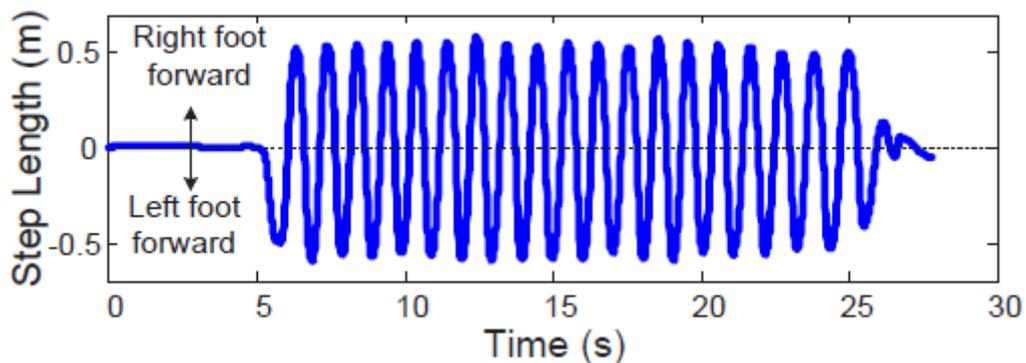


Fig. 24: determinazione della lunghezza dello step

In questo lavoro, in particolare, è stata analizzata la lunghezza dello step normalizzata rispetto alla lunghezza dell'arto, quest'ultima calcolata come la somma delle lunghezze di coscia e gamba.

- **Lunghezza dello stride**

Lo stride rappresenta la distanza tra il contatto a terra del tallone, o *heel strike*, di un piede e il successivo contatto del medesimo piede. Anche per lo stride è stata considerata la lunghezza normalizzata rispetto alla lunghezza dell'arto.

- **Range of Motion**

Il Range of Motion è stato calcolato per gli angoli di anca, ginocchio e caviglia di entrambi gli arti come differenza tra il valore massimo e minimo assunto dall'angolo durante il ciclo

di cammino. In particolare è stato valutato il movimento di flessione-estensione sul piano sagittale, per ogni condizione di cammino.

- **Velocità**

La velocità è stata calcolata come:

$$Velocità = \frac{spazio (m)}{tempo (s)}$$

dove lo spazio è la distanza tra il contatto a terra di un piede e il contatto dell'altro piede, calcolato come la somma di un picco positivo e un picco negativo della sinusoide in Figura 18. Il tempo, invece, è quello che intercorre tra i due eventi di heel-strike ed è stato calcolato come prodotto tra il frame in corrispondenza del quale avviene l'heel strike e l'inverso della frequenza di campionamento.

- **Variabilità**

Si è valutata la variabilità della lunghezza dello step e dello stride sul ciclo di cammino attraverso il *Coefficient of Variation* definito come:

$$CoV = \frac{SD}{Mean} \times 100$$

ed espresso in percentuale. Maggiore è il valore del CoV, maggiore è la variabilità.

- **Simmetria**

Per la lunghezza dello step e dello stride si è calcolato il *Simmetry Index* L'indice è definito come:

$$SI = \frac{SL_s - SL_w}{0.5(SL_s + SL_w)}$$

Dove:

- SL_s è la lunghezza dei passi della gamba più forte;
- SL_w è la lunghezza dei passi della gamba più debole .

Quando la simmetria è perfetta, il rapporto vale uno e di conseguenza la percentuale indicata dal SI è zero. Tanto maggiore è il SI, tanto più accentuata è l'asimmetria tra le due parti del corpo.

2.1.4.2 *Indici di Coordinazione*

Per la coordinazione intralimb è stato dapprima calcolato il Coefficient of Correspondence (ACC) su tutto il ciclo di cammino considerando le coppie anca-ginocchio e ginocchio caviglia, sia per la gamba destra che per la gamba sinistra. Successivamente con la tecnica del Vector Coding si è definito il Coupling Angle per le stesse coppie di giunti ma, a differenza dell'ACC, sono state considerati gli angoli relativi alle fasi di *stance* e *swing*, determinati tenendo conto del relativo foot strike e foot off. Analogo procedimento è stato seguito per il calcolo del Continuous Relative Phase e quindi del Mean Absolute Relative Phase (MARP) e della Deviation Phase (DP). Infine per la coordinazione interlimb è stato valutato il Phase Coordination Index per tutto il ciclo di cammino.

2.5 Analisi statistica

Il tipo di analisi statistica utilizzata per il confronto dei dati relativi alle condizioni di cammino con RAS, rispetto a quelli della *preferred walking*, è l'ANOVA a misure ripetute a due fattori per i pazienti, e ad un solo fattore per i soggetti sani. Il *software* usato a questo scopo è SPSS, e il livello di significatività scelto è $\alpha = 0,05$.

2.5.1 Anova a misure ripetute

Il test statistico ANOVA a misure ripetute viene utilizzato quando uno stesso campione è misurato più volte.

Le assunzioni fondamentali su cui si basa il test sono:

- Le osservazioni sono indipendenti;
- Le osservazioni seguono una distribuzione normale multivariata sui livelli del fattore;
- Le osservazioni devono soddisfare l'ipotesi di sfericità.

L'ultima delle tre ipotesi implica che l'errore standard fra due medie è costante. Per valutare se i dati soddisfano l'ipotesi di sfericità si può utilizzare il test di Mauchly; quest'ultimo verifica la sfericità come l'ipotesi nulla H_0 per cui deve essere non significativo. Quando il test risulta essere

significativo, l'ipotesi di sfericità non è soddisfatta, e per ottenere una stima non distorta degli effetti si deve ricorrere a dei criteri di correzione, quali la correzione di Greenhouse-Geisser.

Per l'analisi statistica dei dati relativi ai pazienti si è utilizzato l'ANOVA a misure ripetute a due fattori, che sono le condizioni di cammino e la presenza o meno della terapia farmacologica, considerati come fattori within subject. Il test è stato applicato a:

- Lunghezza dello step;
- Lunghezza dello stride;
- Range of motion;
- Velocità;
- ACC;
- Coupling Angle in entrambe le fasi di stance e swing;
- MARP e DP per le fasi di stance e swing;
- Phase Coordination Index

Per l'analisi dei dati acquisiti dai soggetti sani, invece, si è utilizzato il test ANOVA a misure ripetute ad un fattore, in quanto in questo caso la terapia farmacologica non è presente, per cui è stato esaminato solamente l'effetto dei RAS. Si farà inoltre un confronto tra i soggetti sani e quelli patologici, eseguendo un t-test a campioni indipendenti.

Ogni parametro analizzato è stato calcolato come media tra tutti i cicli del passo per ogni singolo trial di cammino. La Preferred Walking considerata risulta essere una media tra i primi tre trial, mentre per i RAS è stata considerata la media per il singolo trial.

Capitolo 3 Analisi dei risultati

3.1 Introduzione

Nel seguente capitolo verranno esposti i risultati delle elaborazioni in ambiente Matlab e quelli dell'analisi statistica, effettuata con SPSS. Verrà dedicato un paragrafo ai risultati ottenuti per i soggetti sani ed un secondo paragrafo a quelli dei soggetti patologici; questi ultimi, nello specifico, sono stati considerati dapprima tutti insieme e successivamente l'analisi si è soffermata solamente sui pazienti con una patologia di Parkinson più severa.

3.2 Risultati ottenuti per i soggetti sani

3.2.1 Step length

È stata calcolata la lunghezza sia dello step destro che sinistro, normalizzandola rispetto alla lunghezza dell'arto inferiore di ciascun soggetto.

Per rendere più immediata la comprensione dei valori ottenuti, è stato realizzato un diagramma a barre, riportato in Figura 25, in cui sull'asse delle ascisse si riportano le quattro condizioni di cammino, Preferred Walking e RAS 90, RAS 100 e RAS 110, mentre sull'asse delle ordinate la media dei valori per tutti i soggetti. Per ogni barra è stato plottato anche l'errore standard, che ci fornisce una misura dell'imprecisione della media.

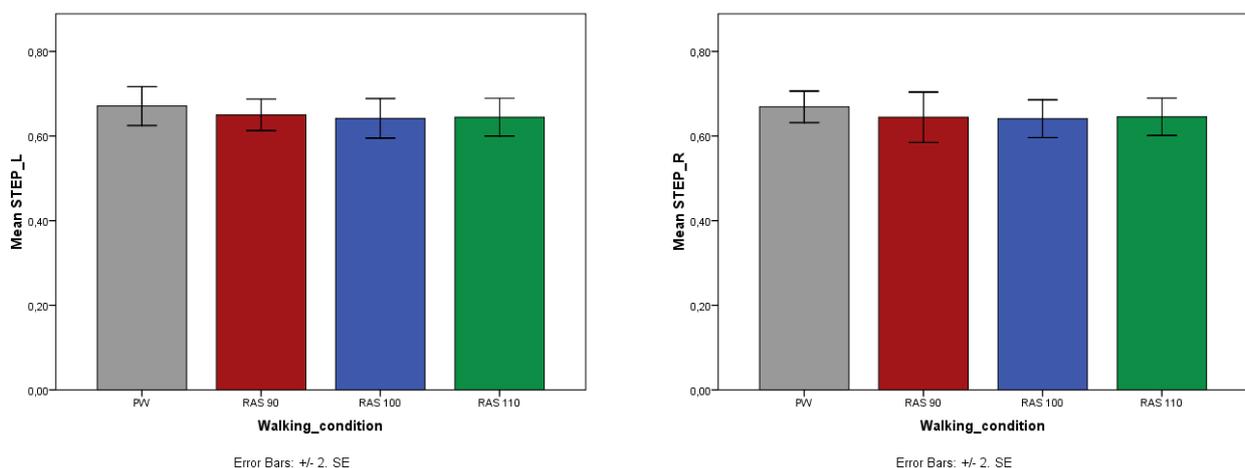


Fig.25 : valori della media della lunghezza dello step destro e sinistro per i soggetti sani nelle quattro condizioni di cammino

In tabella 9 si riportano i valori di media e deviazione standard della lunghezza dello step per le quattro condizioni di cammino:

	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
Left step length	0.67±0.07	0.65±0.06	0.64±0.08	0.64±0.07
Right step length	0.67±0.06	0.64±0.09	0.64±0.07	0.64±0.07

Tabella 9: media e deviazione standard della lunghezza dello step dei soggetti sani

È stato effettuato il test ANOVA a misure ripetute ad un fattore per indagare se ci fossero dei cambiamenti nella lunghezza dello step al variare delle condizioni di cammino. Nello specifico ci si è soffermati sulle differenze rispetto alla Preferred Walking. Scegliendo un livello di confidenza α pari a 0.05, il test non ha fornito delle differenze statisticamente significative tra le condizioni di cammino con i RAS e la Preferred Walking, sia per lo step destro che per il sinistro

3.2.2 Step length variability

È stata analizzata anche la variabilità della lunghezza dello step nelle quattro condizioni di cammino, e anche in questo caso è stato eseguito l'ANOVA a misure ripetute ad un fattore; in Figura 26 sono riportati i valori medi per tutti i soggetti:

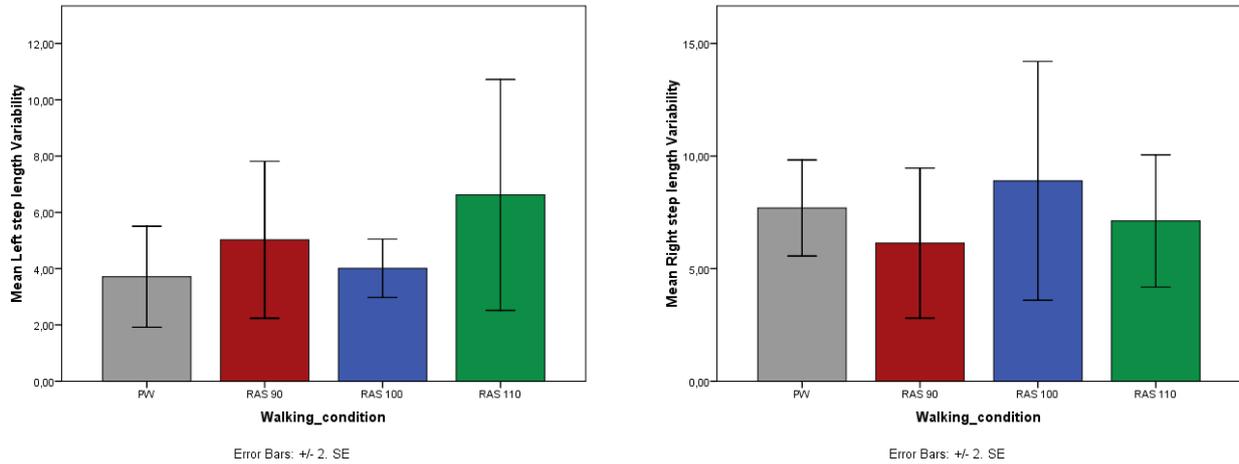


Fig. 26: variabilità della lunghezza dello step per i soggetti sani nelle quattro condizioni di cammino

In tabella 10 si riportano i valori di media e deviazione standard per la variabilità dello step nelle diverse condizioni di cammino:

	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
Left step length variability	3.7±2.8	5.02±4.4	4.01±1.64	6.62±6.5
Right step length variability	7.7±3.4	6.13±5.3	8.9±8.4	7.1±4.6

Tabella 10: media e deviazione standard della variabilità della lunghezza dello step

Anche in questo caso il test statistico non ha rivelato delle significatività relative a differenze rispetto alla Preferred Walking.

3.2.3 Step length symmetry

Per la lunghezza dello step è stato valutato anche l'indice di simmetria tra arto destro e sinistro, ottenendo i risultati riportati nel diagramma a barre in Figura 27 e i valori di media e deviazione standard della Tabella 11:

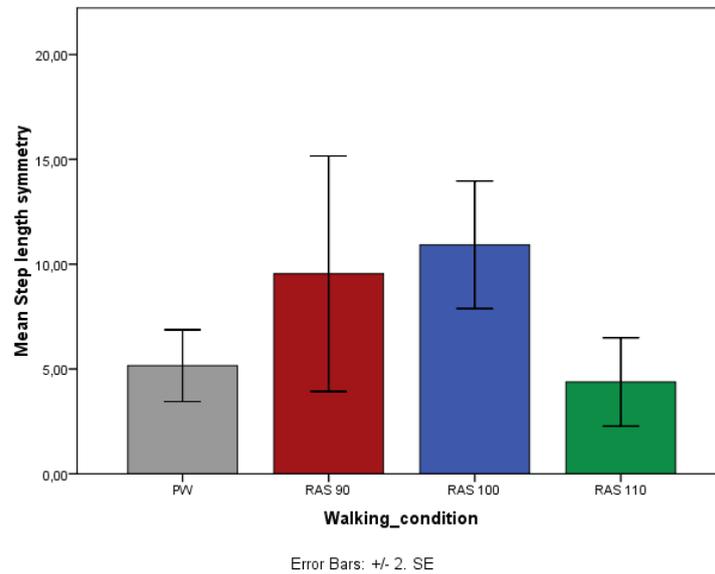


Fig. 27: valori medi dell'indice di simmetria per la lunghezza dello step nelle quattro condizioni di cammino

	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
Step length symmetry	5.15±2.7	9.54±8.9	10.9±4.8	4.4±3.3

Tabella 11: media e deviazione standard dell'indice di simmetria per la lunghezza dello step nelle quattro condizioni di cammino

L'ANOVA a misure ripetute ad un fattore ha restituito una significatività relativa alla differenza tra Preferred Walking e RAS 100 con un p-value=0,03.

3.2.4 Stride length

Analogamente a quanto fatto per la lunghezza dello step, si è valutata la lunghezza dello stride, normalizzata rispetto alla lunghezza dell'arto inferiore, al fine di indagare l'effetto dei RAS anche su questo parametro. Poiché la lunghezza dello stride destro e sinistro è la stessa, si considera solamente lo stride destro. Per i soggetti sani sono stati ottenuti i seguenti risultati:

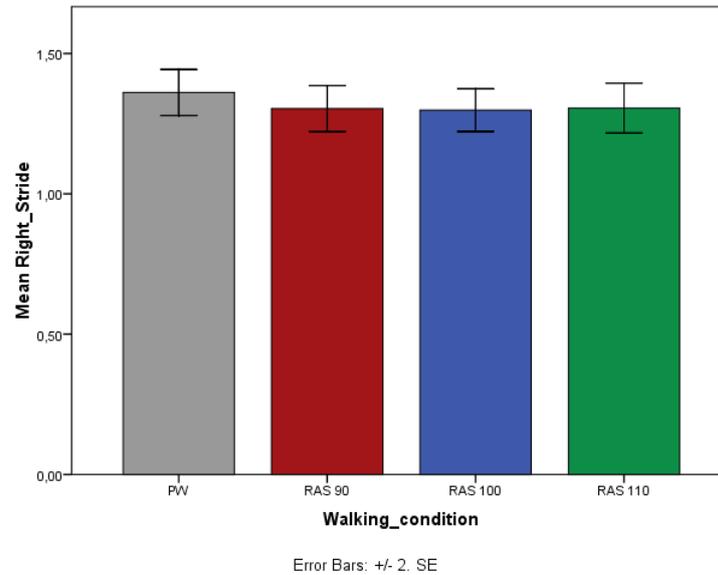


Fig. 28: valori medi della lunghezza dello stride

In Tabella 12 si riportano i valori di media e deviazione standard di questo parametro per le quattro condizioni di cammino:

	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
Stride length	1.36±0.13	1.3±0.14	1.29±0.12	1.3±0.15

Tabella 12: media e deviazione standard per la lunghezza dello stride

Il test statistico non ha fornito delle differenze statisticamente significative.

3.2.5 Stride length variability

Anche per la lunghezza dello stride è stato calcolato il Coefficient of Variation per valutarne la variabilità nelle quattro condizioni di cammino e l'eventuale effetto dei RAS. I valori medi sono mostrati in Figura 29:

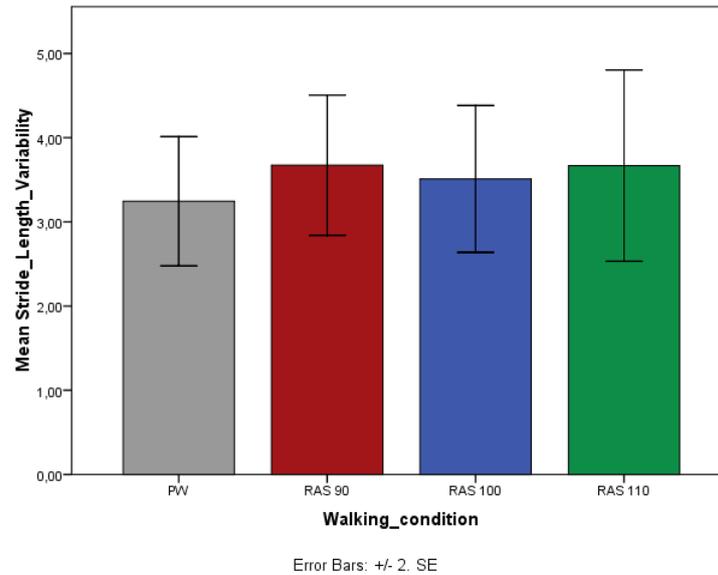


Fig. 29: valori medi, nelle quattro condizioni di cammino, della variabilità della lunghezza dello stride

Per le quattro condizioni di cammino, nella Tabella 13 si riportano i valori di media e deviazione standard per la variabilità della lunghezza dello step:

	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
Stride length variability	3.2±1.2	3.7±1.3	3.5±1.4	3.7±1.8

Tabella 13: media e deviazione standard della variabilità della lunghezza dello stride

Il test statistico ANOVA a misure ripetute ad un fattore non ha fornito significatività rilevanti.

3.2.6 Range of Motion degli angoli di anca, ginocchio e caviglia

Per gli angoli di anca, ginocchio e caviglia di entrambi gli arti inferiori è stato determinato il Range of Motion per la flessione-estensione sul piano sagittale; in Figura 30 si possono osservare gli andamenti degli angoli dei tre giunti di un soggetto sano nelle quattro condizioni di cammino:

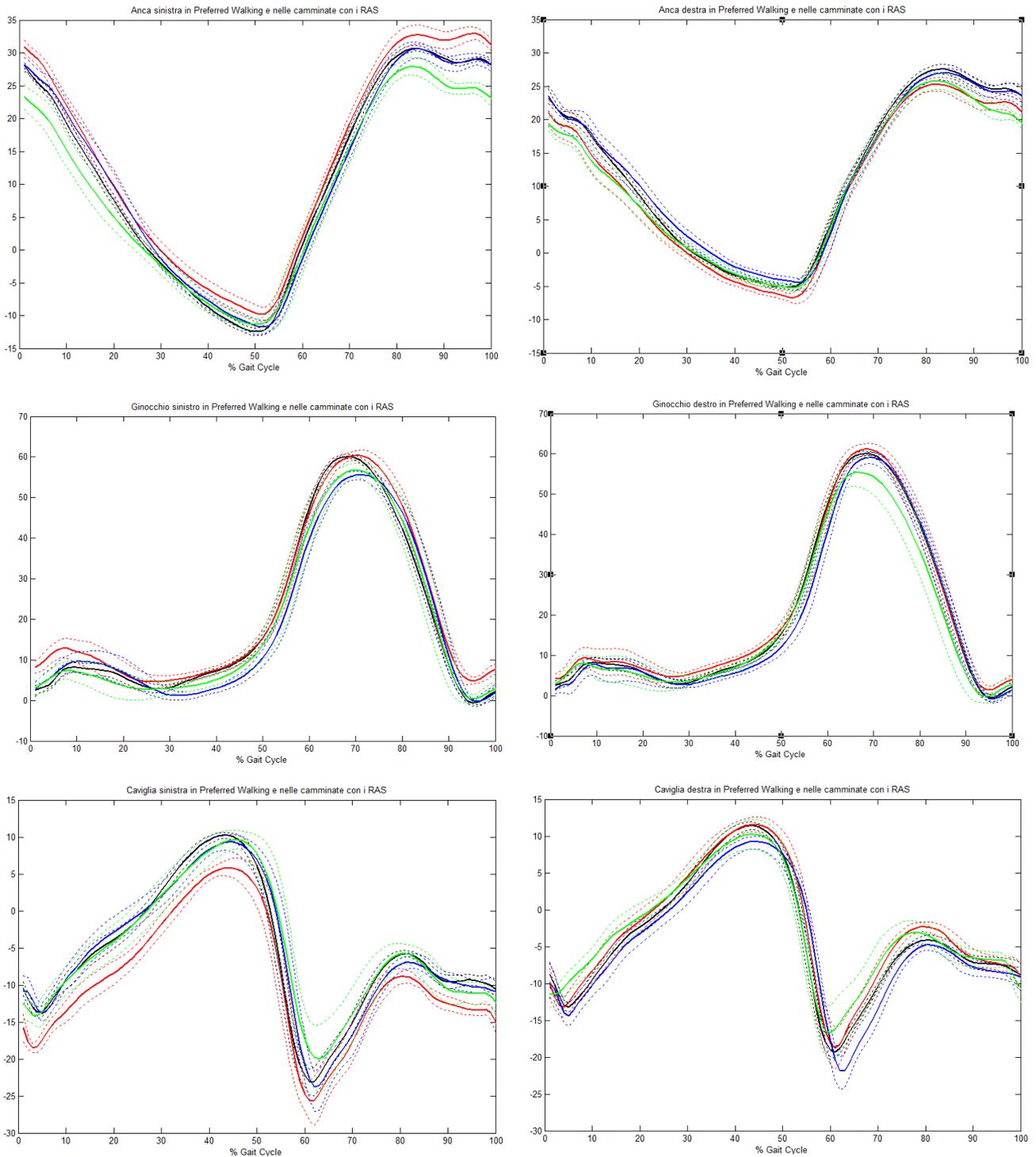


Fig. 30: media e deviazione standard degli angoli dei giunti di entrambi gli arti inferiori di un soggetto sano in Preferred Walking (nero) e nelle camminate con RAS 90 (rosso), RAS 100 (blu) e RAS 110 (verde).

Nelle Figure 31, 32 e 33 si riportano i valori delle medie per tutti i soggetti sani per i tre giunti:

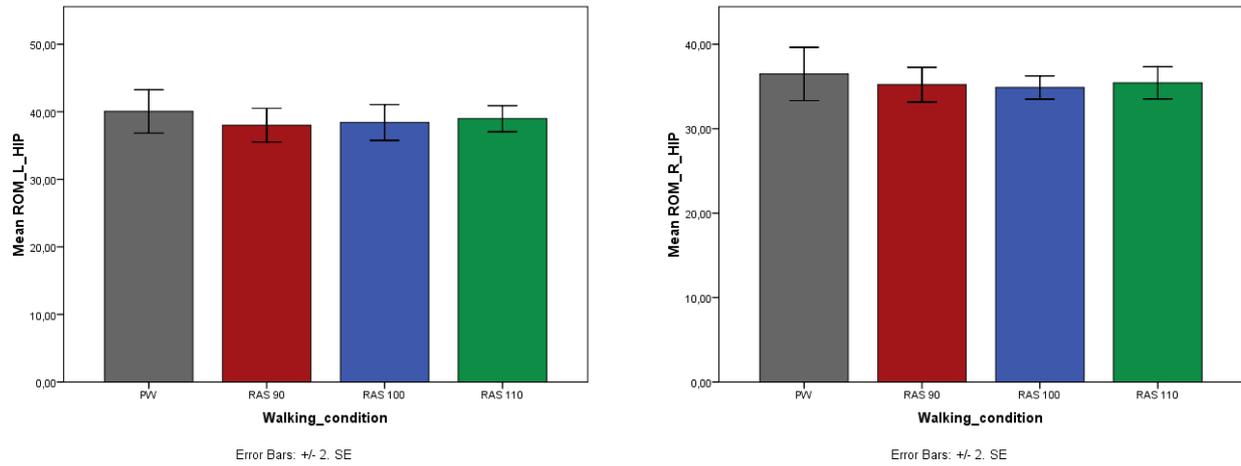


Fig. 31: valori medi del Range of Motion per gli angoli di anca

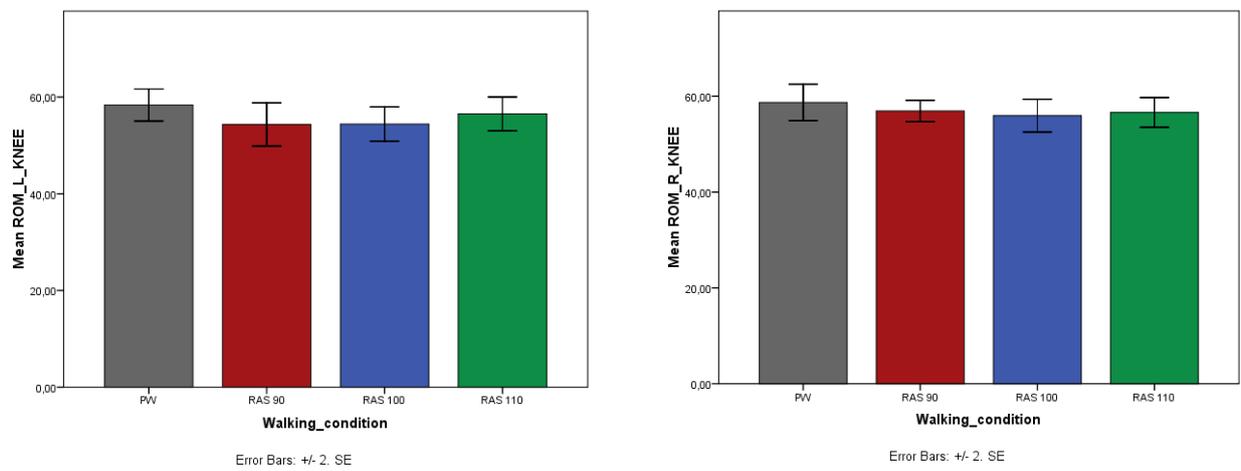


Fig. 32: valori medi del Range of Motion degli angoli di ginocchio

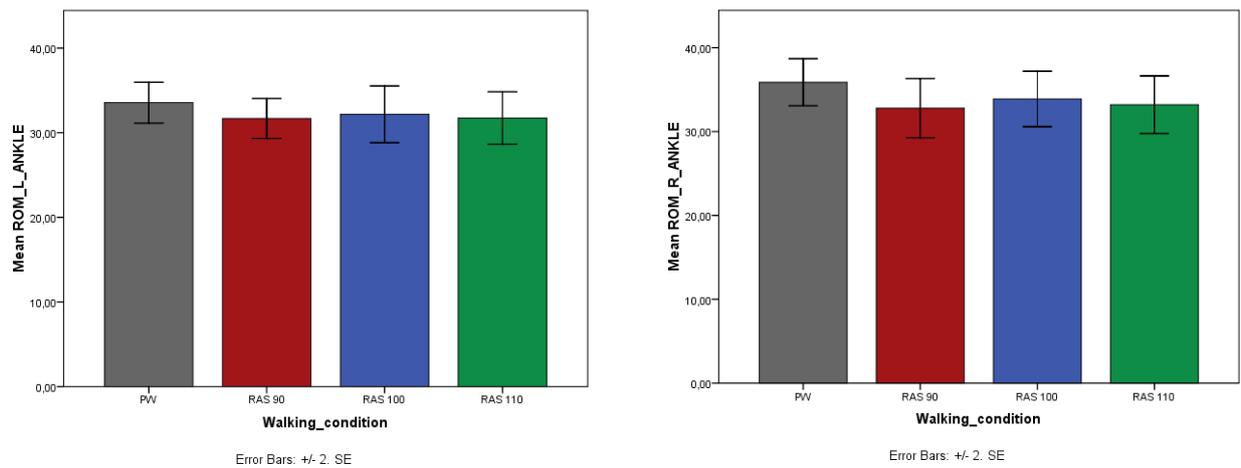


Fig. 33: valori medi del Range of Motion degli angoli di caviglia

Nelle Tabelle 14, 15 e 16 si riportano invece i valori di media e deviazione standard dei ROM nelle quattro condizioni di cammino :

	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
ROM Left Hip	40.05±5.07	38.02±3.7	38.4±4.2	39±3.05
ROM Right Hip	36.5±4.9	35.2±3.2	34.9±2.2	35.4±3

Tabella 14: media e deviazione standard dei ROM degli angoli di anca

	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
ROM Left Knee	58.3±5.3	54.3±6.7	54.4±5.6	56.5±5.5
ROM Right Knee	60.2±3.9	55.5±5.5	55.9±5.4	56.6±4.9

Tabella 15: media e deviazione standard dei ROM degli angoli di ginocchio

	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
ROM Left Ankle	35.9±4.2	32.8±4.7	33.9±4.9	33.2±5.2
ROM Right Ankle	33.5±3.6	31.7±3.5	32.2±5	31.7±4.6

Tabella 16: media e deviazione standard dei ROM degli angoli di caviglia

L'ANOVA a misure ripetute ad un fattore non ha fornito delle significatività nell'indagare l'effetto dei RAS e le differenze rispetto alla Preferred Walking.

3.2.7 Velocità

Si vuole esaminare, infine, l'effetto dei RAS anche sulla velocità. Considerando sempre i valori medi si ottiene il trend riportato nel grafico a barre in Figura 34:

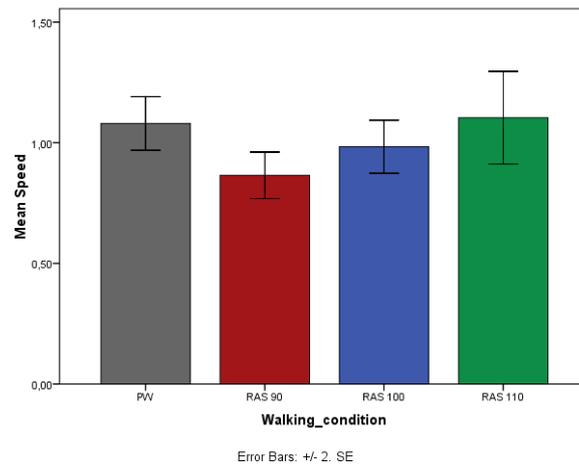


Fig. 34: valori medi della velocità nella Preferred Walking e nelle camminate con i RAS

In Tabella 17 si riportano i valore della media e della deviazione standard per la velocità:

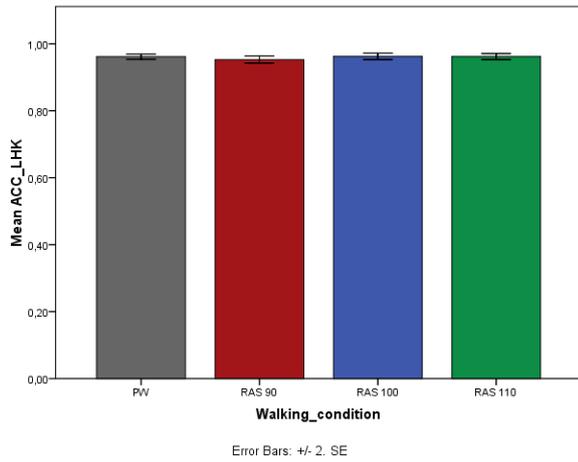
	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
Speed	1.08±0.2	0.86±0.16	0.98±0.2	1.1±0.32

Tabella 17: valori di media e deviazione standard per la velocità

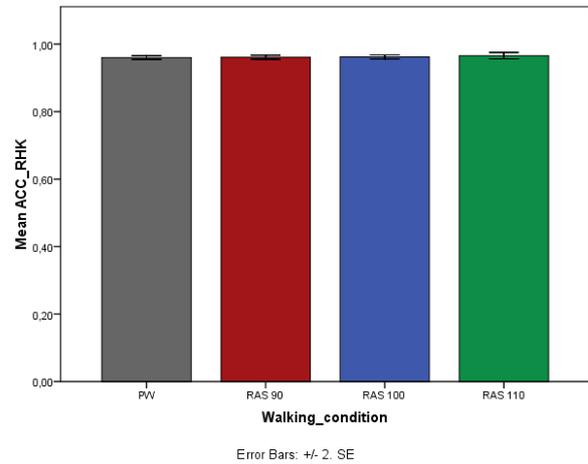
Il test ANOVA a misure ripetute ad un fattore non ha rivelato significatività, ma per apprezzare meglio la differenza tra le quattro condizioni di cammino è stato effettuato anche un T-test a campioni appaiati che ha restituito una significatività per il confronto PW-RAS 90, con un p-value=0,02.

3.2.8 Coefficient of corrispondence ACC

L'ACC è il primo indice utilizzato per la valutazione della coordinazione intralimb; in particolare è stato utilizzato per analizzare la coerenza nell'esecuzione del movimento tra i cicli delle coppie anca-ginocchio e ginocchio-caviglia di entrambi gli arti inferiori e per tutte le condizioni di cammino. Nelle figure 35 e 36 si riportano i valori medi ottenuti:

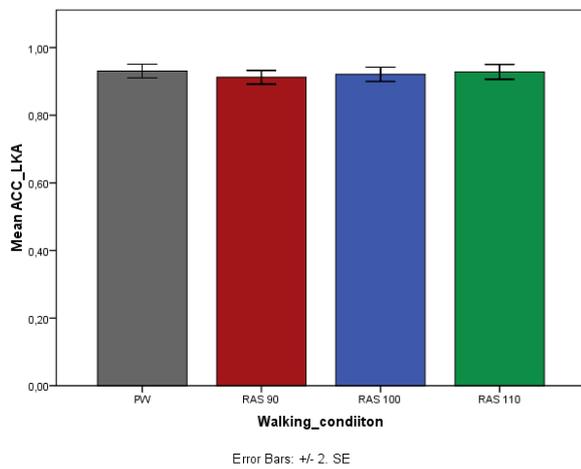


(a)

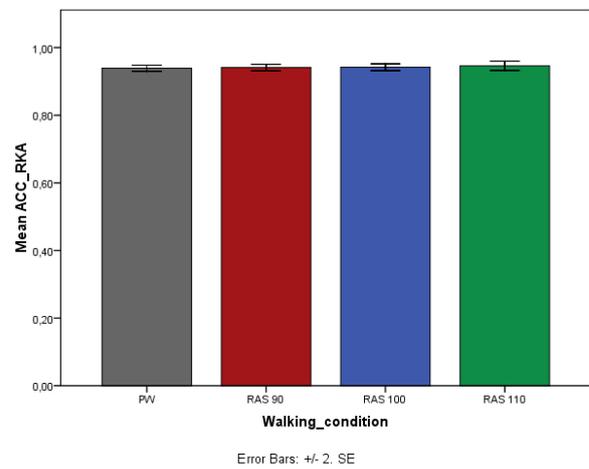


(b)

Fig. 35: valori medi del Coefficient of Corrispondence per la coppia anca-ginocchio sinistra (a) e destra(b)



(c)



(d)

Fig. 36: valori medi del Coefficient of Corrispondence per la coppia ginocchio-caviglia sinistra (c) e destra (d)

Anche per questo indice è stato utilizzato il test ANOVA a misure ripetute ad un fattore per indagare l'effetto dei RAS, ma non sono state ottenute delle significatività. In tabella 18 si riportano i valori di media e deviazione standard dell'indice per le due coppie di giunti nella quattro condizioni di cammino:

	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
ACC Left				
Hip-Knee	0.96±0.01	0.95±0.02	0.96±0.01	0.96±0.01
ACC Right				
Hip-Knee	0.96±0.009	0.96±0.01	0.96±0.009	0.96±0.01
ACC Left				
Knee-Ankle	0.96±0.03	0.91±0.03	0.92±0.03	0.93±0.04
ACC Right				
Knee-Ankle	0.94±0.01	0.94±0.01	0.94±0.02	0.95±0.02

Tabella 18: media e deviazione standard dell'ACC di entrambe le coppie anca-ginocchio e ginocchio-caviglia

3.2.9 Vector Coding: Coupling Angle

Il Coupling Angle è il secondo indice utilizzato per analizzare la coordinazione intralimb nelle fasi di *stance* e *swing* del ciclo di cammino. È stato applicato alle coppie anca-ginocchio e ginocchio caviglia; nelle Tabelle 19 e 20 se ne riportano i valori per entrambe le coppie e fasi del ciclo:

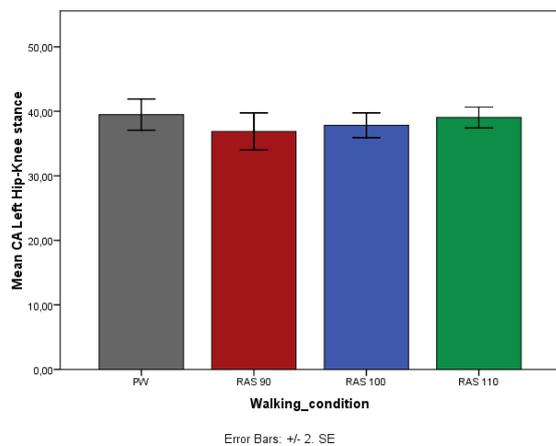
	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
Coupling Angle Left Hip-Knee	39,5 ± 4	36,88 ± 4,5	37,83 ± 3,2	39,04 ± 2,7
Coupling Angle Right Hip-Knee	42,2 ± 3,8	39,7 ± 3,6	41,3 ± 3,6	42,56 ± 3
Coupling Angle Left Knee-Ankle	49,56 ± 5,1	51,4 ± 4	51,64 ± 4,6	49,57 ± 4,9
Coupling Angle Right Knee Ankle	48,6 ± 5	51,56 ± 5,3	49,4 ± 5,3	47,7 ± 4,4

Tabella 19: valori di media e deviazione standard per il Coupling Angle delle coppie anca-ginocchio e ginocchio-caviglia durante la fase di stance per le quattro condizioni di cammino

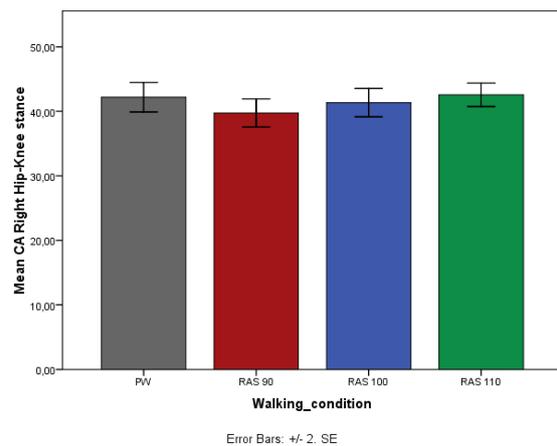
	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
Coupling Angle Left Hip-Knee	59,7 ± 3,1	59,5 ± 4,13	59,2 ± 3,5	59,4 ± 3,3
Coupling Angle Right Hip-Knee	61,12 ± 3,14	61,5 ± 2,65	62,3 ± 2,7	61,84 ± 3,4
Coupling Angle Left Knee-Ankle	30,6 ± 3,3	27,5 ± 3,9	28 ± 4,2	28,8 ± 4,2
Coupling Angle Right Knee Ankle	29,02 ± 4,5	27,6 ± 3,3	27,7 ± 4,2	28,1 ± 3,7

Tabella 20: valori di media e deviazione standard per il Coupling Angle delle coppie anca-ginocchio e ginocchio-caviglia durante la fase di swing per le quattro condizioni di cammino

Come negli altri casi, anche per questo indice si realizzano dei grafici a barre in cui si riporta l'errore standard, e si effettua l'ANOVA a misure ripetute ad un fattore per poter indagare l'effetto dei RAS; nelle figure 37 e 38 si possono osservare, rispettivamente, i valori relativi alle coppie anca-ginocchio e ginocchio-caviglia nella fase di stance:

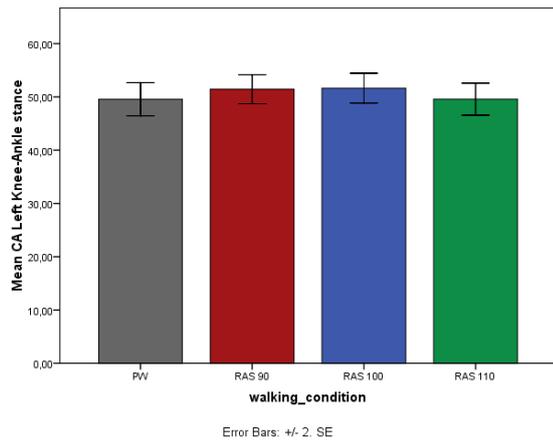


(a)

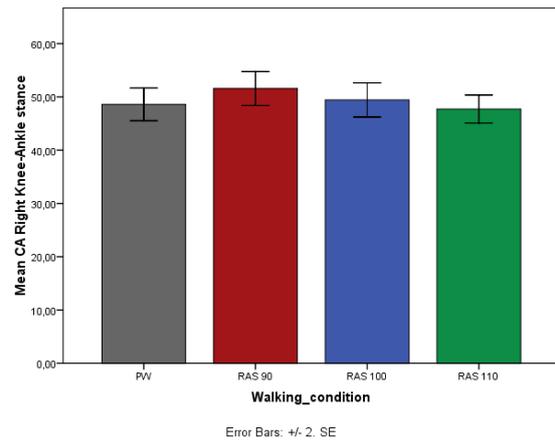


(b)

Fig. 37: valori medi del Coupling Angle per la coppia anca-ginocchio sinistra (a) e destra (b) nella fase di stance



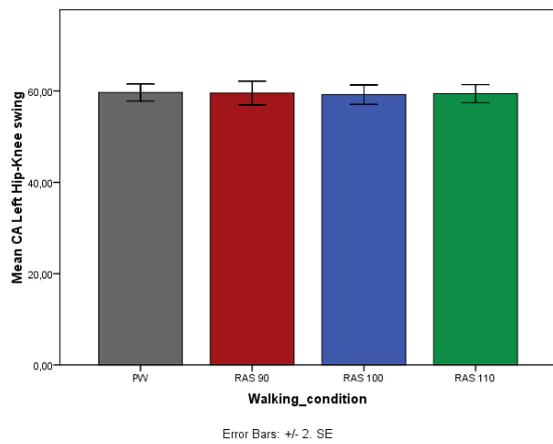
(c)



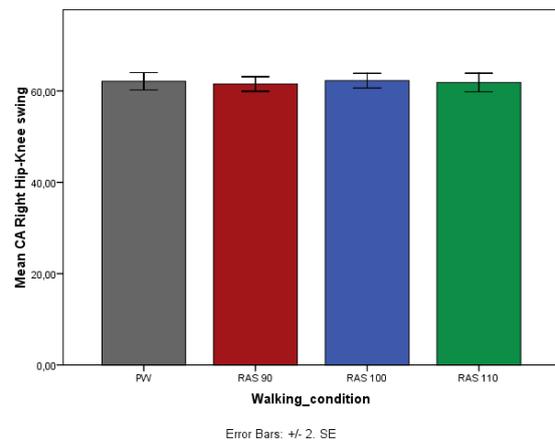
(d)

Fig. 38: valori medi del Coupling Angle per la coppia ginocchio-caviglia sinistra (c) e destra (d) nella fase di stance

Nelle figure 39 e 40 si osservano invece i valori del Coupling Angle per le stesse coppie di giunti nella fase di swing:

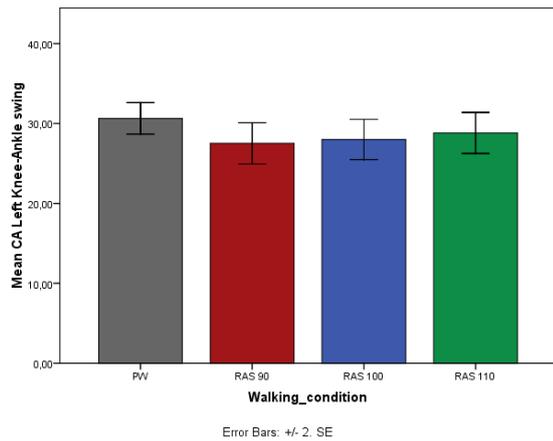


(a)

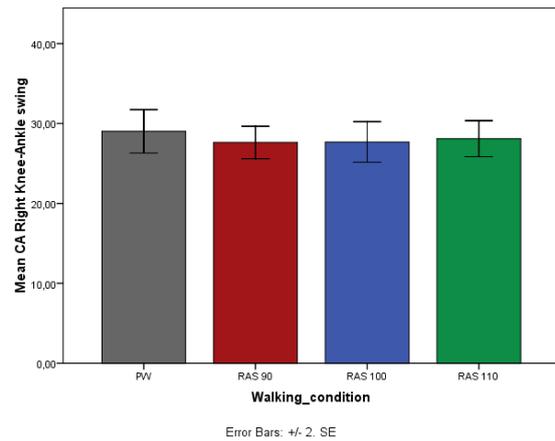


(b)

Fig. 39: valori medi del Coupling Angle per la coppia anca-ginocchio sinistra (a) e destra (b) nella fase di swing



(c)



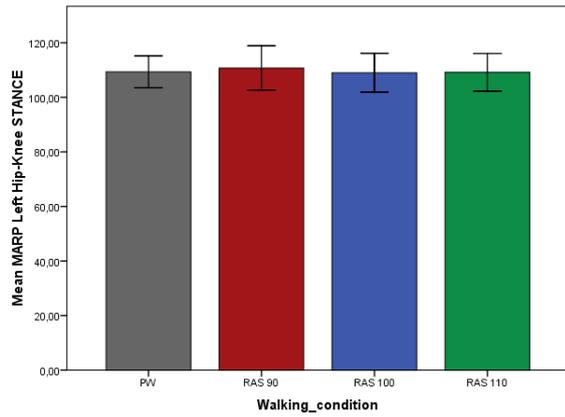
(d)

Fig. 40: valori medi del Coupling Angle per la coppia ginocchio-anca sinistra (c) e destra (d) nella fase di swing

I risultati ottenuti dal test statistico mostrano delle significatività solamente per il confronto tra Preferred Walking e RAS 90 nella fase di stance sia per la coppia anca-ginocchio, con un p-value=0,01 ed una diminuzione dell'indice, sia per la coppia ginocchio-caviglia, con un p-value=0,01 ed un aumento dell'indice.

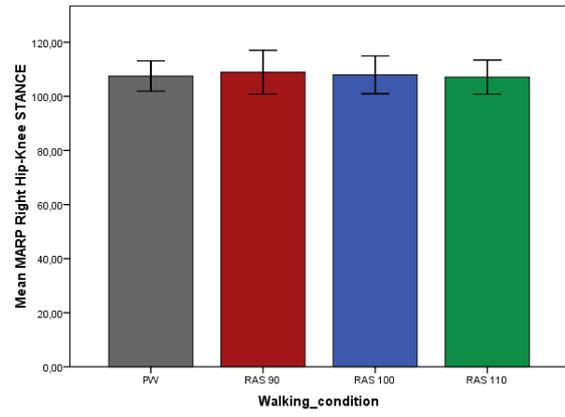
3.2.10 Mean Absolute Relative Phase (MARP)

Il Mean Absolute Relative Phase deriva dal Continuous Relative Phase, terzo indice che in questo lavoro di tesi viene utilizzato per analizzare la coordinazione intralimb. Il MARP permette di stabilire se due segmenti si muovono in fase o non in fase nel ciclo di cammino, e nello specifico è stato utilizzato separatamente nelle fasi di stance e swing, di cui si riportano i valori medi per entrambe le coppie di giunti e per le quattro condizioni di cammino rispettivamente nelle figure 41 e 42:



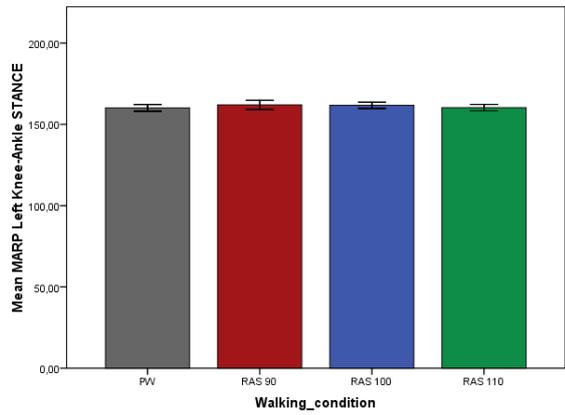
Error Bars: +/- 2. SE

(a)



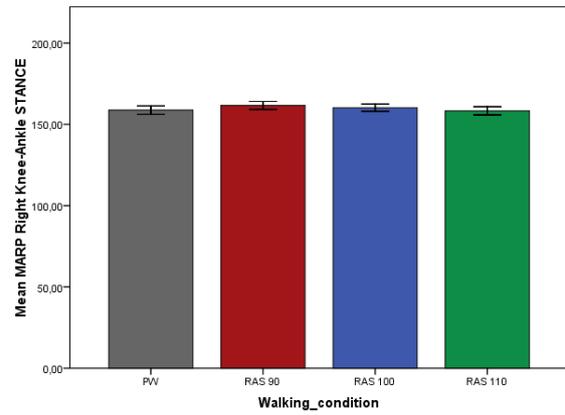
Error Bars: +/- 2. SE

(b)



Error Bars: +/- 2. SE

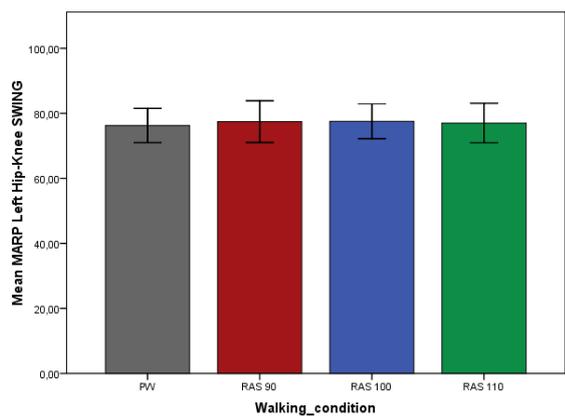
(c)



Error Bars: +/- 2. SE

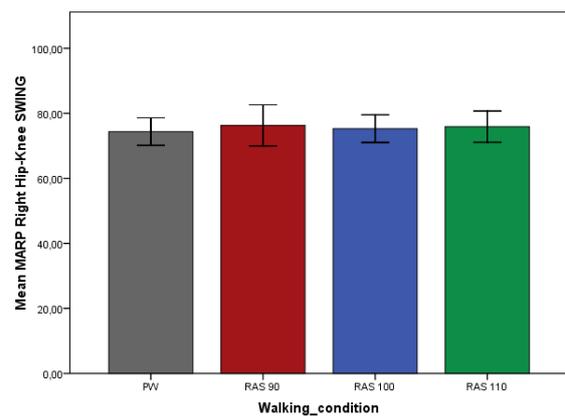
(d)

Fig. 41: valori medi del Mean Absolute Relative Phase per le coppie anca-ginocchio sinistra (a) e destra (b), e ginocchio-caviglia sinistra (c) e destra (d) nella fase di stance



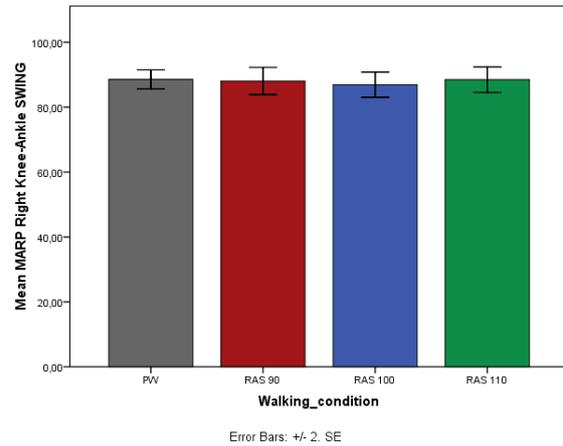
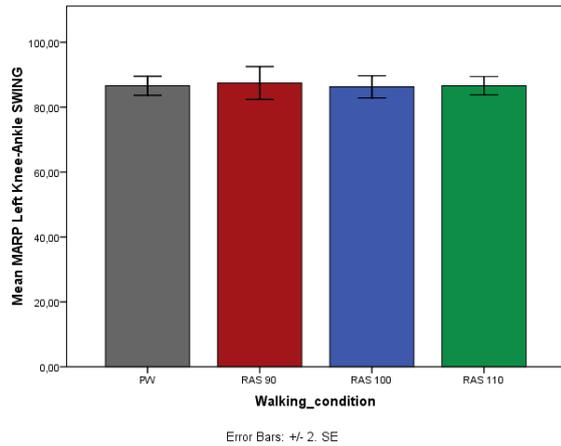
Error Bars: +/- 2. SE

(a)



Error Bars: +/- 2. SE

(b)



(c)

(d)

Fig. 42: valori medi del Mean Absolute Relative Phase per le coppie anca-ginocchio sinistra (a) e destra (b), e ginocchio-caviglia sinistra (c) e destra (d) nella fase di swing

In Tabella 21 e 22 si riportano i valori di media e deviazione standard dell'indice per entrambe le fasi di stance e swing e per le due coppie di giunti:

	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
MARP_L_HK_Stance	109,3±9,7	110,7±12,8	108,9±11,7	109,1±11,4
MARP_R_HK_Stance	107,5±9,3	108,9±12,8	107,9±11,6	107,1±10,4
MARP_L_KA_Stance	160,1±3,4	161,9±4,2	161,7±3,2	160,3±3,3
MARP_R_KA_Stance	158,8±4,3	161,6±3,7	160,2±3,8	158,3±4,2

Tabella 21: valori di media e deviazione standard del MARP nella fase di stance

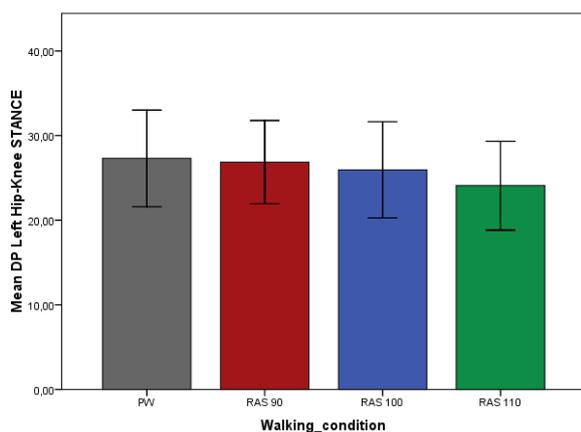
	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
MARP_L_HK_Swing	76,2±8,7	77,4±10,2	77,5±8,8	77±10
MARP_R_HK_Swing	74,3±7,02	76,3±9,9	75,3±7,05	75,9±7,9
MARP_L_KA_Swing	86,6±4,8	87,4±7,6	86,3±5,7	86,6±4,7
MARP_R_KA_Swing	88,6±4,8	88,07±6,3	86,9±6,5	88,5±6,5

Tabella 22: valori di media e deviazione standard del MARP nella fase di swing

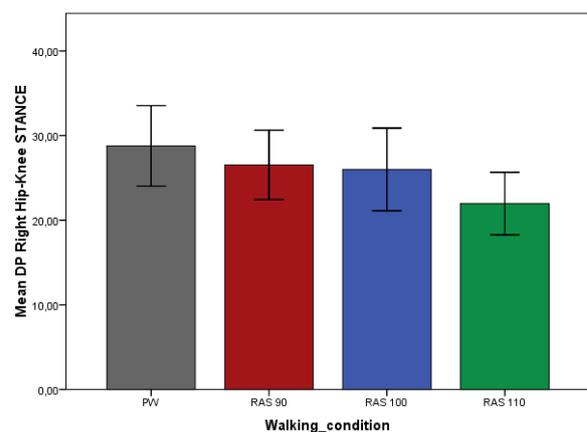
L'ANOVA a misure ripetute ad un fattore non ha restituito delle significatività statistiche per nessuna fase e coppia di giunti.

3.2.11 Discrete Phase (DP)

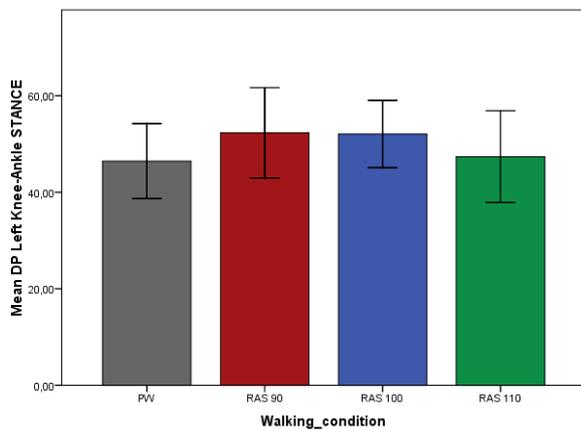
Oltre al MARP, dal Continuous Relative Phase deriva anche la Discrete Phase (DP), altro parametro che può essere utilizzato per valutare la coordinazione, e in particolare la sua variabilità nell'esecuzione di un task. È stato utilizzato, analogamente al MARP, per analizzare le fasi di stance e swing, ottenendo i valori medi di Figura 43:



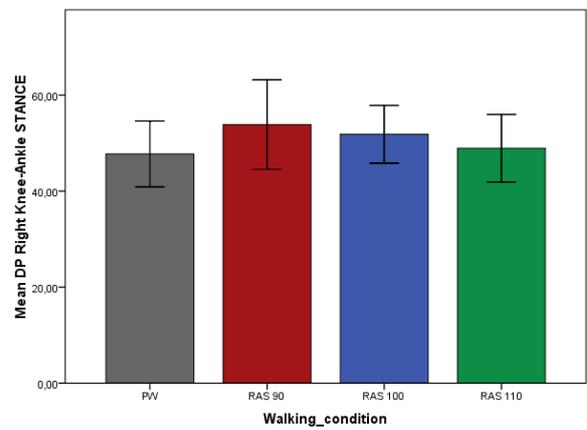
Error Bars: +/- 2. SE



Error Bars: +/- 2. SE



Error Bars: +/- 2. SE



Error Bars: +/- 2. SE

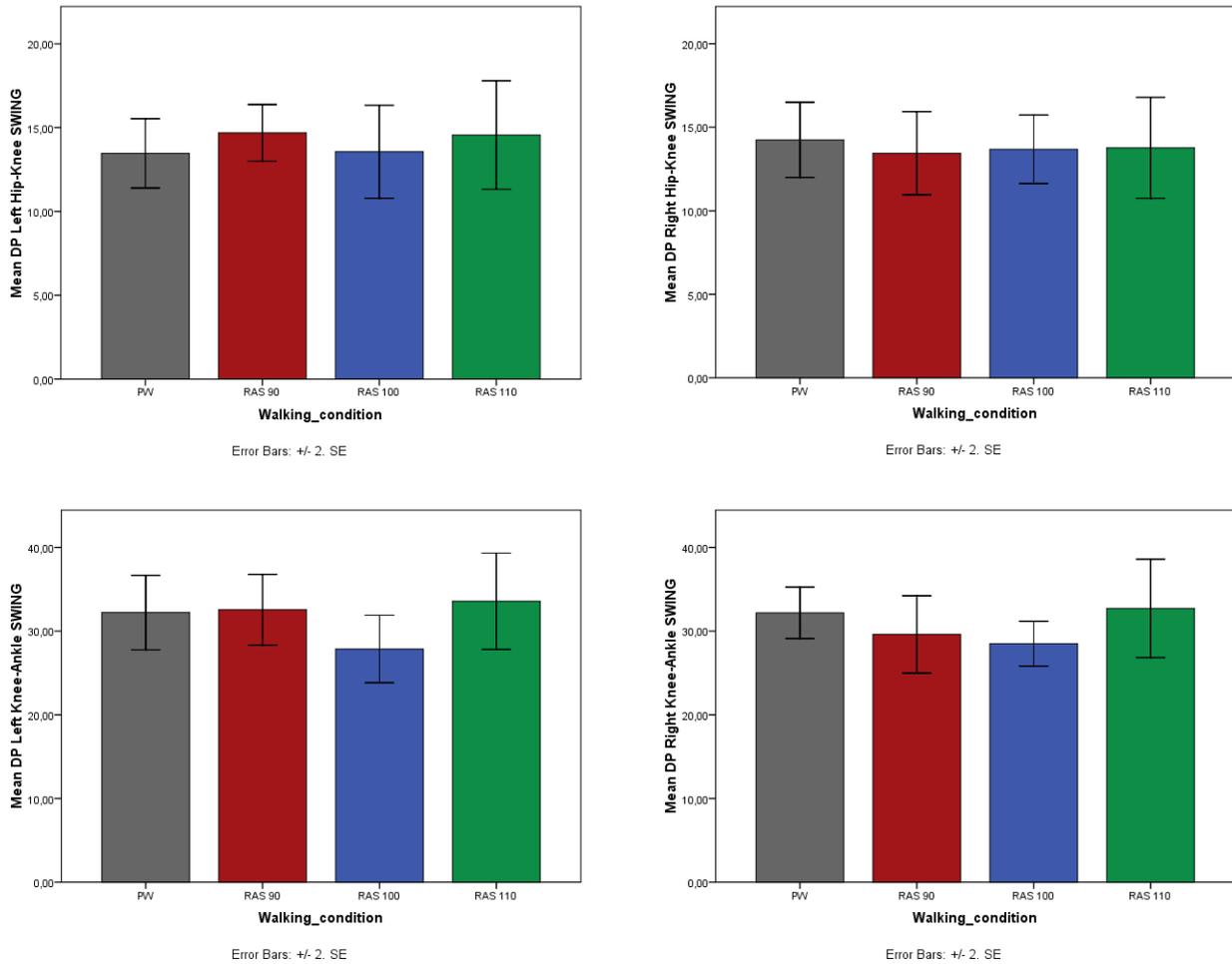


Fig. 43: valori medi della Discrete Phase per le coppie anca-ginocchio e ginocchio-caviglia nelle fasi di stance e swing

Anche per la Discrete Phase è stato utilizzato il test statistico ANOVA a misure ripetute ad un fattore che non ha fornito significatività rilevanti. Nelle tabelle 23 e 24 si riportano i valori di media e deviazione standard dell'indice nelle due fasi di stance e swing:

	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
DP_L_HK_Stance	27,93±9,5	26,8±7,4	25,9±9,4	24,08±7,8
DP_R_HK_Stance	28,8±7,9	26,5±6,8	26±8	25±10,9
DP_L_KA_Stance	46,4±12,3	52,3±12,4	52,08±11	47,4±15
DP_R_KA_Stance	47,8±11,4	53,9±14,7	51,8±9,9	48,9±11,7

Tabella 23: valori di media e deviazione standard della Discrete Phase nella fase di stance

	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
DP_L_HK_Swing	13,5±3,3	14,9±2,3	12,6±3,4	14,5±5,1
DP_R_HK_Swing	14,2±3,7	13,4±4,1	13,7±3,4	13,7±4,5
DP_L_KA_Swing	32,2±7,03	32,5±5,6	30,8±9,8	33,6±9,1
DP_R_KA_Swing	32,2±5,08	29,6±7,3	28,5±4,2	32,7±8,3

Tabella 24: valori di media e deviazione standard della Discrete Phase nella fase di swing

3.2.12 Phase Coordination Index

Come ultimo parametro si utilizza il Phase Coordination Index (PCI) per analizzare la coordinazione interlimb, quindi tra i due arti inferiori durante la camminata. Considerando sempre le quattro condizioni di cammino si ottengono i valori riportati in Figura 44:

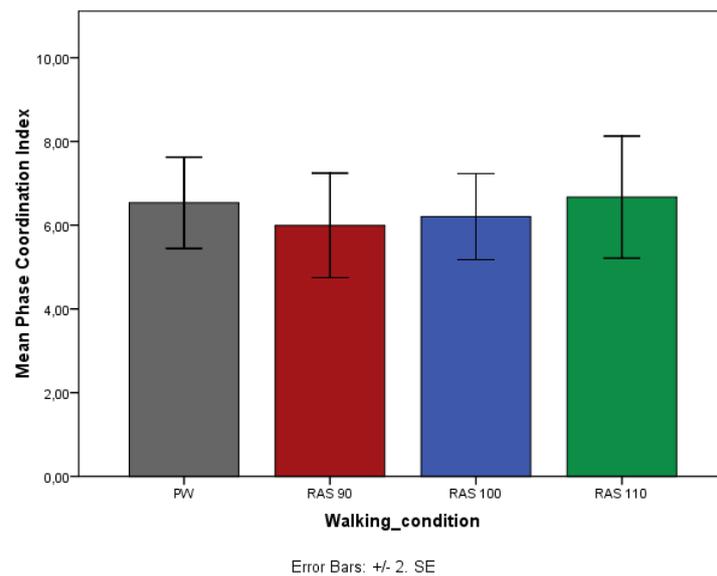


Fig. 44: valori medi del Phase Coordination Index nelle quattro condizioni di cammino

Per questo indice il test statistico a misure ripetute non ha fornito significatività. Nella Tabella 25 se ne riportano i valori di media e deviazione standard per le quattro condizioni di cammino:

	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
PCI	6,53±1,8	6±2,07	6,2±1,7	6,7±2,4

Tabella 25: valori di media e deviazione standard per il Phase Coordination Index

3.3 Risultati ottenuti per i soggetti con patologia di Parkinson

Per i soggetti con patologia di Parkinson sono stati utilizzati gli stessi indici, e per ognuno di essi l'analisi è stata eseguita considerando prima tutti e pazienti e poi solamente quelli con patologia più severa. Inoltre, in questo caso si è indagato sia l'effetto dei RAS che della terapia farmacologica, per cui si potranno osservare i risultati ottenuti per gli stati di OFF e ON. Il test statistico utilizzato per questo studio è l'ANOVA a misure ripetute a due fattori, ma talvolta l'influenza dei valori dello stato di ON sul risultato finale ha reso necessario eseguire dei T-test a campioni appaiati.

3.3.1 Step length

È stata calcolata la lunghezza dello step, sia destro che sinistro, per le quattro condizioni di cammino in entrambi gli stati di OFF e ON, normalizzandola rispetto alla lunghezza dell'arto inferiore. Si possono osservare i valori medi ottenuti per tutti i pazienti in Figura 45 e per i pazienti con patologia più severa in Figura 46:

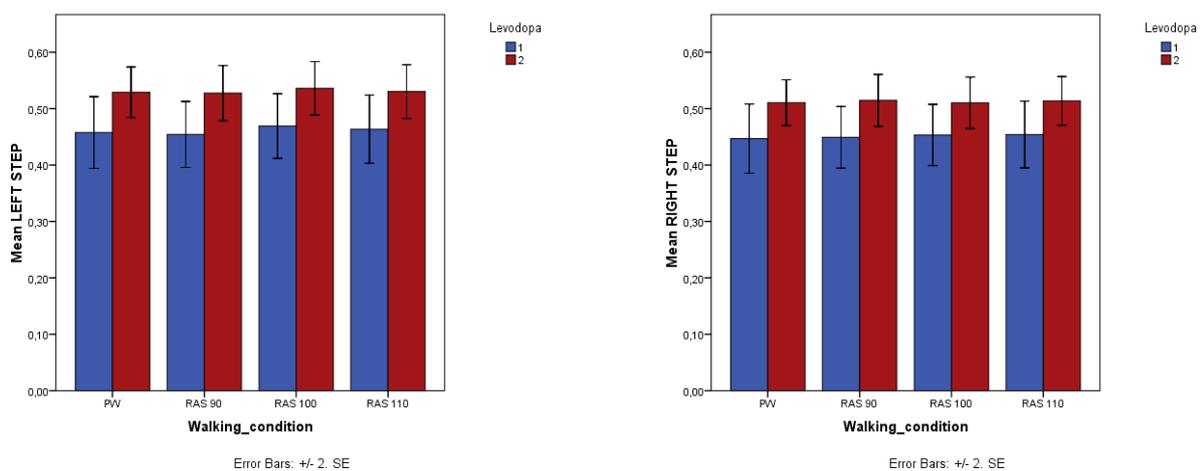


Fig. 45: valori medi della lunghezza dello step di tutti i pazienti negli stati OFF (blu) e ON (rosso) per le quattro condizioni di cammino.

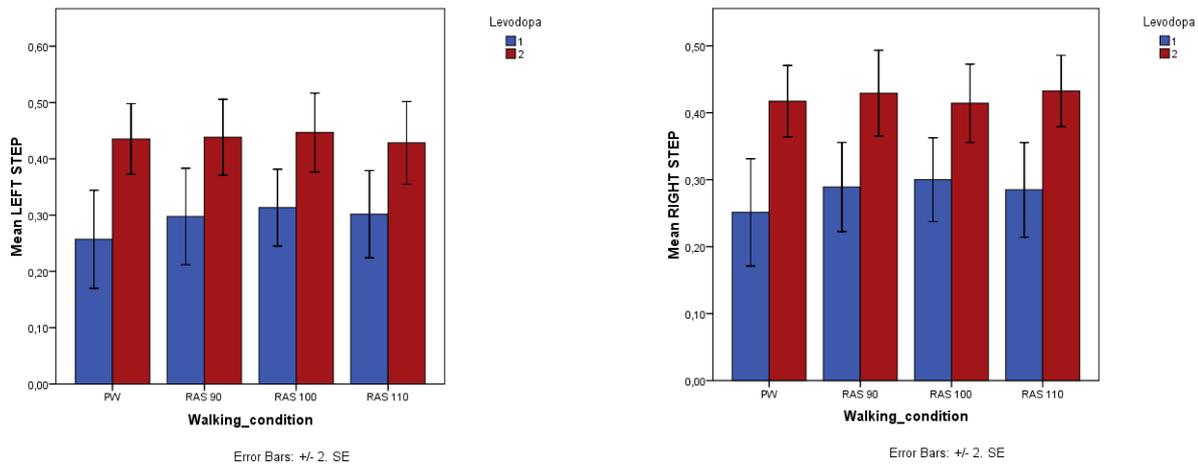


Fig. 46: valori medi della lunghezza dello step dei pazienti con patologia più severa negli stati OFF (blu) e ON (rosso) per le quattro condizioni di cammino

I risultati del test statistico ANOVA a misure ripetute a due fattori per la lunghezza dello step di tutti i pazienti non mostrano significatività nel confronto RAS e Preferred Walking, mentre forniscono delle significatività relativamente all'effetto della levodopa, con un $p\text{-value} < 0,05$ nel caso della lunghezza dello step sinistro, e con un $p\text{-value} = 0,002$ per la lunghezza dello step destro. In Tabella 26 si riportano i valori di media e deviazione standard per la lunghezza dello step nello stato OFF di tutti i pazienti:

	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
Left step length	0,46±0,18	0,45±0,17	0,47±0,16	0,46±0,17
Right step length	0,45±0,2	0,45±0,2	0,45±0,16	0,45±0,17

Tabella 26: valori di media e deviazione standard per la lunghezza dello step destro e sinistro di tutti i pazienti nello stato OFF

In Tabella 27 si riportano invece i valori di media e deviazione standard della lunghezza dello step di tutti i pazienti nello stato ON:

	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
Left step length	0,53±0,13	0,53±0,14	0,54±0,14	0,53±0,13
Right step length	0,5±0,14	0,51±0,13	0,51±0,13	0,51±0,12

Tabella 27: valori di media e deviazione standard per la lunghezza dello step destro e sinistro di tutti i pazienti nello stato ON

Considerando solamente i pazienti con patologia più grave, l'ANOVA a misure ripetute a due fattori non fornisce significatività importanti nel confronto RAS-Preferred Walking, mentre restituisce delle significatività per l'effetto della levodopa, con un p-value=0,004 per la lunghezza dello step sinistro e un p-value=0,005 per la lunghezza dello step destro. Nelle tabelle 28 e 29 si riportano i valori di media e deviazione standard della lunghezza dello step per i pazienti più gravi rispettivamente nelle fasi di OFF e ON:

	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
Left step length	0,26±0,15	0,29±0,15	0,31±0,12	0,3±0,13
Right step length	0,25±0,14	0,29±0,11	0,3±0,1	0,28±0,12

Tabella 28: valori di media e deviazione standard per la lunghezza dello step destro e sinistro dei pazienti con patologia più severa nello stato OFF

	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
Left step length	0,43±0,1	0,44±0,12	0,46±0,13	0,44±0,13
Right step length	0,42±0,09	0,44±0,1	0,43±0,1	0,45±0,1

Tabella 29: valori di media e deviazione standard per la lunghezza dello step destro e sinistro dei pazienti con patologia più severa nello stato ON

3.3.2 Step length variability

È stato calcolato il Coefficient of Variation per la lunghezza dello step destro e sinistro di tutti i pazienti e di quelli più gravi per entrambi gli stati di OFF e ON; i valori medi ottenuti sono riportati rispettivamente nelle figure 47 e 48:

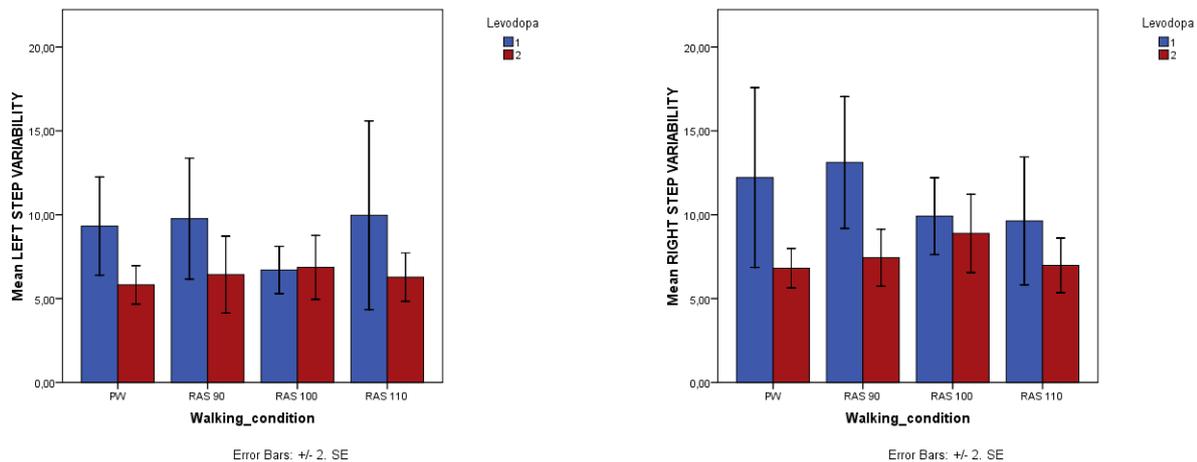


Fig. 47: valori medi del Coefficient of Variation per la lunghezza dello step di tutti i pazienti nelle quattro condizioni di cammino e per gli stati OFF e ON

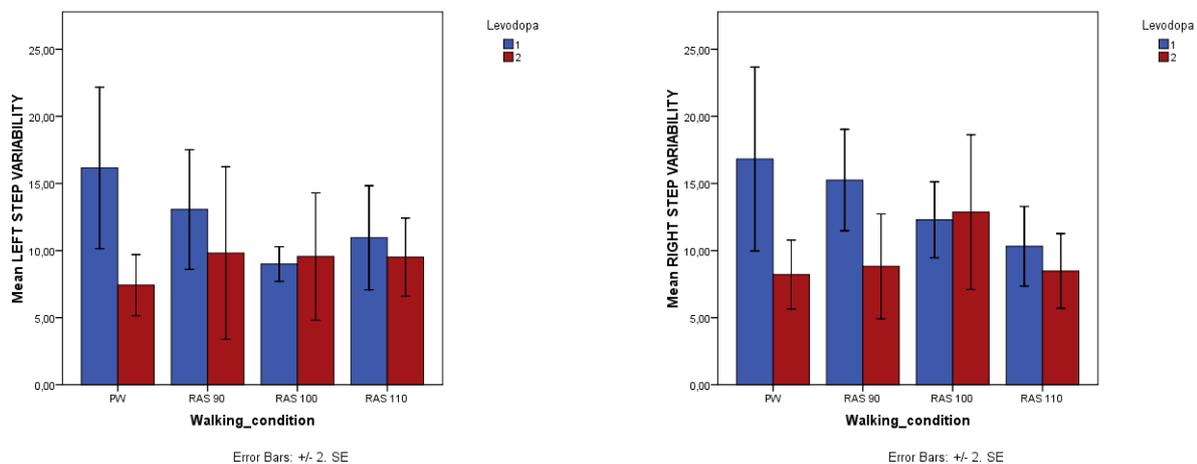


Fig. 48: valori medi del Coefficient of Variation per la lunghezza dello step dei pazienti con patologia più severa nelle quattro condizioni di cammino e per gli stati OFF e ON

I risultati del test ANOVA a misure ripetute a due fattori per il CoV della lunghezza dello step di tutti i pazienti non ha restituito delle particolari significatività se non per l'effetto della levodopa, e

quindi un p-value=0,07 per la variabilità dello step sinistro ed un p-value=0,04 per la variabilità dello step destro. In Tabella 30 si riportano i valori di media e deviazione standard per la variabilità dello step di tutti i pazienti nello stato di OFF, mentre in Tabella 31 i valori relativi allo stato di ON:

	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
Left step length variability	9,32±8,4	9,77±10,3	6,7±4,04	9,97±16,2
Right step length variability	12,2±15,4	13,1±11,3	9,9±6,6	9,6±10,9

Tabella 30: media e deviazione standard del CoV della lunghezza dello step destro e sinistro di tutti i pazienti nello stato OFF

	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
Left step length variability	5,8±3,3	6,4±6,6	6,8±5,5	6,3±4,1
Right step length variability	6,8±3,4	7,4±4,9	8,9±6,7	6,9±4,7

Tabella 31: media e deviazione standard del CoV della lunghezza dello step destro e sinistro di tutti i pazienti nello stato ON

L'ANOVA a misure ripetute a due fattori anche per i pazienti con patologia più grave non ha restituito importanti significatività nel confronto RAS-Preferred Walking, mentre per l'effetto del farmaco si è ottenuto un p-value=0,04 per la variabilità dello step sinistro, e un p-value=0,09 per la variabilità dello step destro. Nelle tabelle 32 e 33 si riportano i valori di media e deviazione standard per la variabilità dello step dei pazienti con patologia più grave rispettivamente negli stati di OFF e ON:

	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
Left step length variability	16,9±9,8	16,5±13,9	10,1±4,4	17,9±25
Right step length variability	23,08±23,2	19,8±16,2	12,3±4,2	15,3±17

Tabella 32: media e deviazione standard della variabilità della lunghezza dello step dei pazienti con patologia più severa nello stato OFF

	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
Left step length variability	7,9±4,02	9,4±10,2	9,1±7,6	9,1±4,8
Right step length variability	8,2±3,8	8,4±6,05	12,2±8,9	8,1±4,3

Tabella 33: media e deviazione standard della variabilità della lunghezza dello step dei pazienti con patologia più severa nello stato ON

3.3.3 Step length symmetry

Per la lunghezza dello step è stato valutato anche l'indice di simmetria tra arto destro e sinistro negli stati OFF e ON; i risultati ottenuti per tutti i pazienti sono visibili in Figura 49:

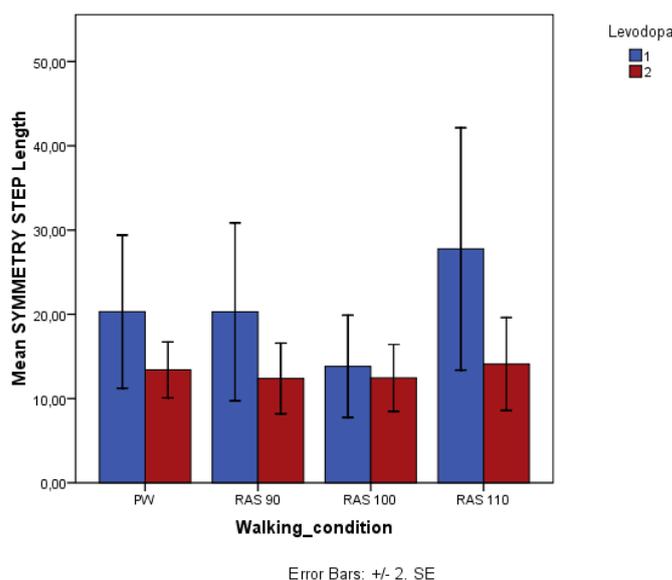


Fig. 49: valori medi dell'indice di simmetria tra step destro e sinistro di tutti i pazienti

In tabella 34 si riportano i valori di media e deviazione standard dell'indice per tutti i pazienti nello stato OFF, mentre nella Tabella 35 si riportano i corrispondenti valori nello stato di ON:

	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
Step length Symmetry	20,3±25,7	20,3±29,8	13,8±17,2	27,7±40,7

Tabella 34: valori di media e deviazione standard dell'indice di simmetria dello step di tutti i pazienti nello stato OFF

	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
Step length Symmetry	13,4±9,4	12,4±11,8	12,4±11,2	14,1±15,6

Tabella 35: valori di media e deviazione standard dell'indice di simmetria dello step di tutti i pazienti nello stato ON

Il test statistico non ha restituito significatività rilevanti in nessuno dei casi.

I valori medi ottenuti per la simmetria dei pazienti con patologia più severa sono riportati in Figura 50:

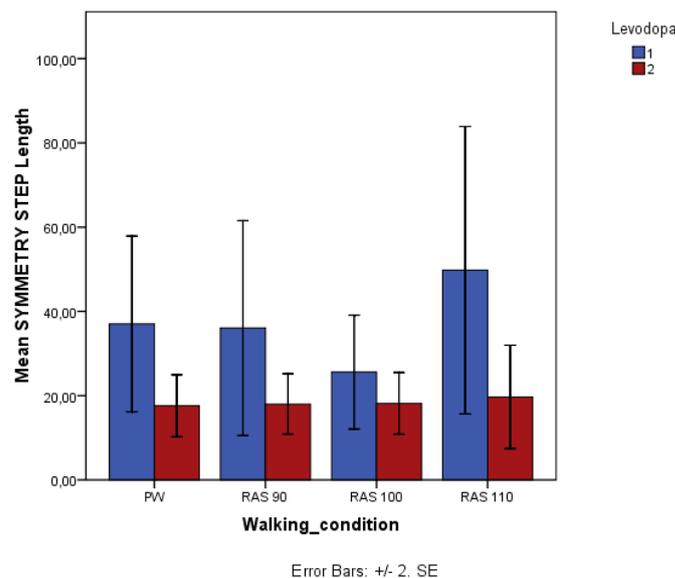


Fig. 50: valori medi dell'indice di simmetria tra step destro e sinistro dei pazienti con patologia più severa

In Tabella 36 si osservano i valori di media e deviazione standard dell'indice di simmetria dello step per i pazienti più gravi nello stato OFF, mentre in tabella 37 si riportano i valori relativi allo stato ON:

	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
Step length	37,02±36,1	36,05±44,2	25,6±23,4	49,8±59,08
Symmetry				

Tabella 36: valori di media e deviazione standard dell'indice di simmetria dello step dei pazienti con patologia più severa nello stato OFF

	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
Step length	17,6±12,7	18±12,4	18,1±12,7	19,7±21,3
Symmetry				

Tabella 37: valori di media e deviazione standard dell'indice di simmetria dello step dei pazienti con patologia più severa nello stato ON

Anche nel caso dei pazienti con patologia più severa il test statistico non ha restituito rilevanti significatività.

3.3.4 Stride length

È stato valutato l'effetto dei RAS e della terapia farmacologica anche sulla lunghezza dello stride, normalizzata rispetto alla lunghezza dell'arto inferiore, per le quattro condizioni di cammino e per gli stati OFF e ON. I valori ottenuti per i due gruppi di pazienti sono riportati nelle figure 51 e 52:

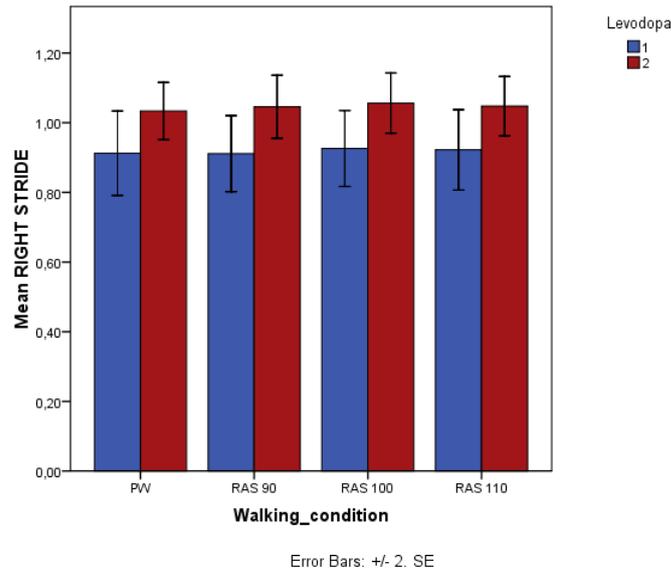


Fig. 51: valori medi della lunghezza dello stride di tutti i pazienti negli stati OFF e ON per le quattro condizioni di cammino.

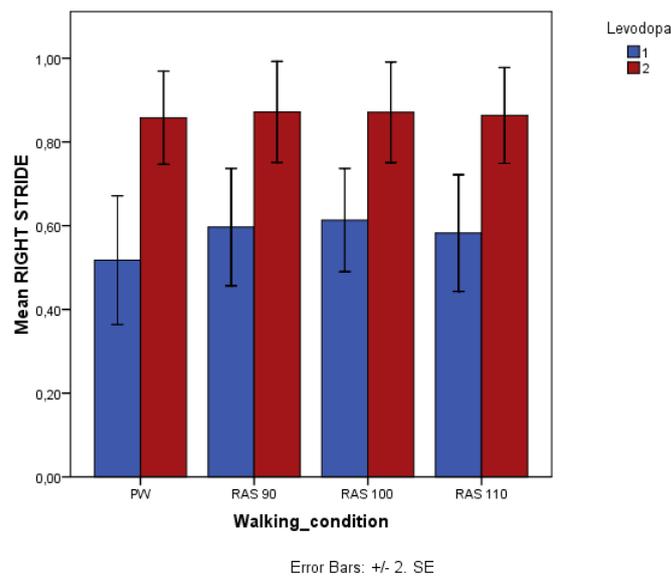


Fig. 52: valori medi della lunghezza dello stride dei pazienti con patologia più severa negli stati OFF e ON per le quattro condizioni di cammino.

In Tabella 38 si riporta media e deviazione standard della lunghezza dello stride di tutti i pazienti nello stato OFF per le quattro condizioni di cammino, e in Tabella 39 i valori dello stato ON:

	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
Right stride length	0,9±0,36	0,91±0,32	0,92±0,32	0,92±0,34

Tabella 38: media e deviazione standard della lunghezza dello stride di tutti i pazienti nello stato OFF

	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
Right stride length	1,03±0,24	1,04±0,26	1,06±0,25	1,05±0,24

Tabella 39: media e deviazione standard della lunghezza dello stride di tutti i pazienti nello stato ON

L'ANOVA a misure ripetute a due fattori ha restituito delle significatività solo relativamente all'effetto della levodopa, con un p-value=0,001

Nelle tabelle 40 e 41, invece, si possono osservare i valori di media e deviazione standard della lunghezza dello stride dei pazienti con patologia più severa nei due stati di OFF e ON:

	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
Right stride length	0,52±0,27	0,6±0,24	0,61±0,21	0,58±0,24

Tabella 40: media e deviazione standard della lunghezza dello stride dei pazienti con patologia più severa nello stato OFF

	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
Right stride length	0,86±0,2	0,87±0,2	0,87±0,2	0,86±0,2

Tabella 41: media e deviazione standard della lunghezza dello stride dei pazienti con patologia più severa nello stato ON

Il test statistico anche per i pazienti con patologia più severa ha restituito significatività solamente per l'effetto della levodopa, con un p-value=0,003.

3.3.5 Stride length variability

Così come per la lunghezza dello step, anche per la lunghezza dello stride se ne valuta la variabilità tra le quattro condizioni di cammino e tra gli stati OFF e ON, ottenendo i seguenti valori medi:

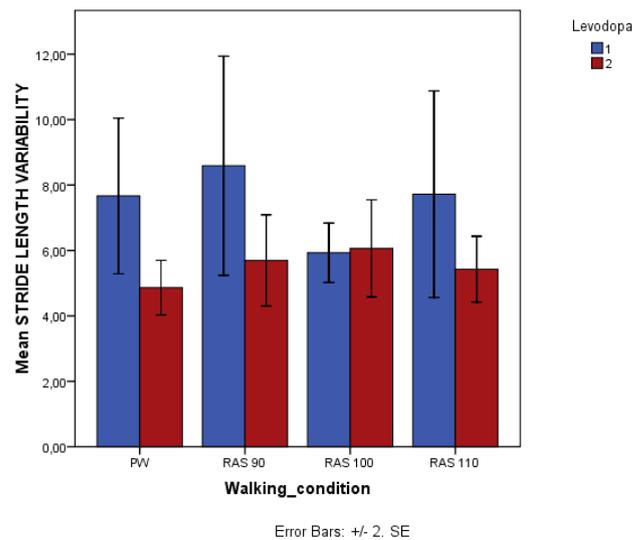


Fig. 53: valori medi della variabilità della lunghezza dello stride di tutti i pazienti

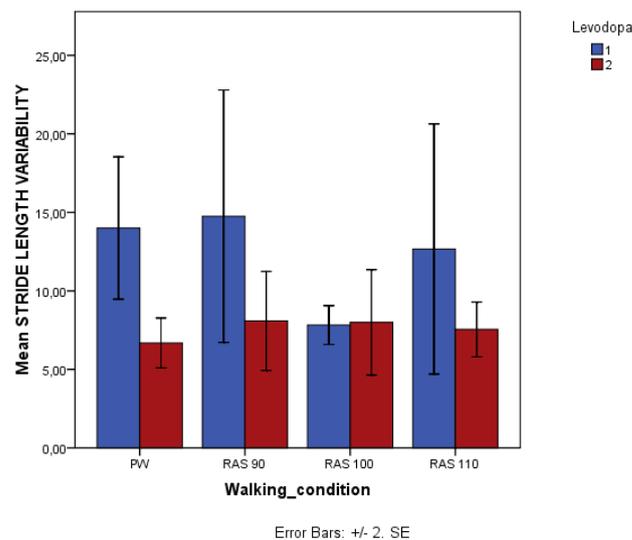


Fig. 54: valori medi della variabilità della lunghezza dello stride dei pazienti con patologia più severa

Nella seguente tabella si riportano i valori della variabilità della lunghezza dello stride per tutti i pazienti negli stati OFF e ON:

	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
Stride length Variability OFF	7,7±6,8	8,6 ±9,6	5,9±2,6	7,7±9,07
Stride length Variability ON	4,9±2,4	5,7±4	6,06±4,3	5,4±2,9

Tabella 42: media e deviazione standard della variabilità della lunghezza dello stride di tutti i pazienti negli stati OFF e ON

L'ANOVA a misure ripetute a due fattori ha restituito significatività solamente per l'effetto del farmaco, con un p-value=0,04. In tabella 43 si riportano i valori relativi alla variabilità della lunghezza dello stride per i pazienti con patologia più severa:

	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
Stride length Variability OFF	14±7,8	14,7 ±13,9	7,8±2,1	12,6±13,8
Stride length Variability ON	6,7±2,4	8±5,4	7,9±5,8	7,5±3

Tabella 43: media e deviazione standard della variabilità della lunghezza dello stride dei pazienti con patologia più severa negli stati OFF e ON

L'ANOVA a misure ripetute a due fattori non ha fornito delle significatività, ma poiché dal diagramma a barre si notano delle differenze nella variabilità della lunghezza dello stride in OFF, è stato eseguito un T-test a campioni appaiati che ha fornito una significatività tra PW e RAS 100, con un p-value=0,02.

3.3.6 Range Of Motion

Per tutti i pazienti è stato calcolato il Range Of Motion per gli angoli di flessione-estensione di anca, ginocchio e caviglia, per le quattro condizioni di cammino e per gli stati di OFF e ON. In figura 55

si riportano le elaborazioni in Matlab degli angoli di uno dei pazienti con patologia più severa in entrambi gli stati di OFF e ON:

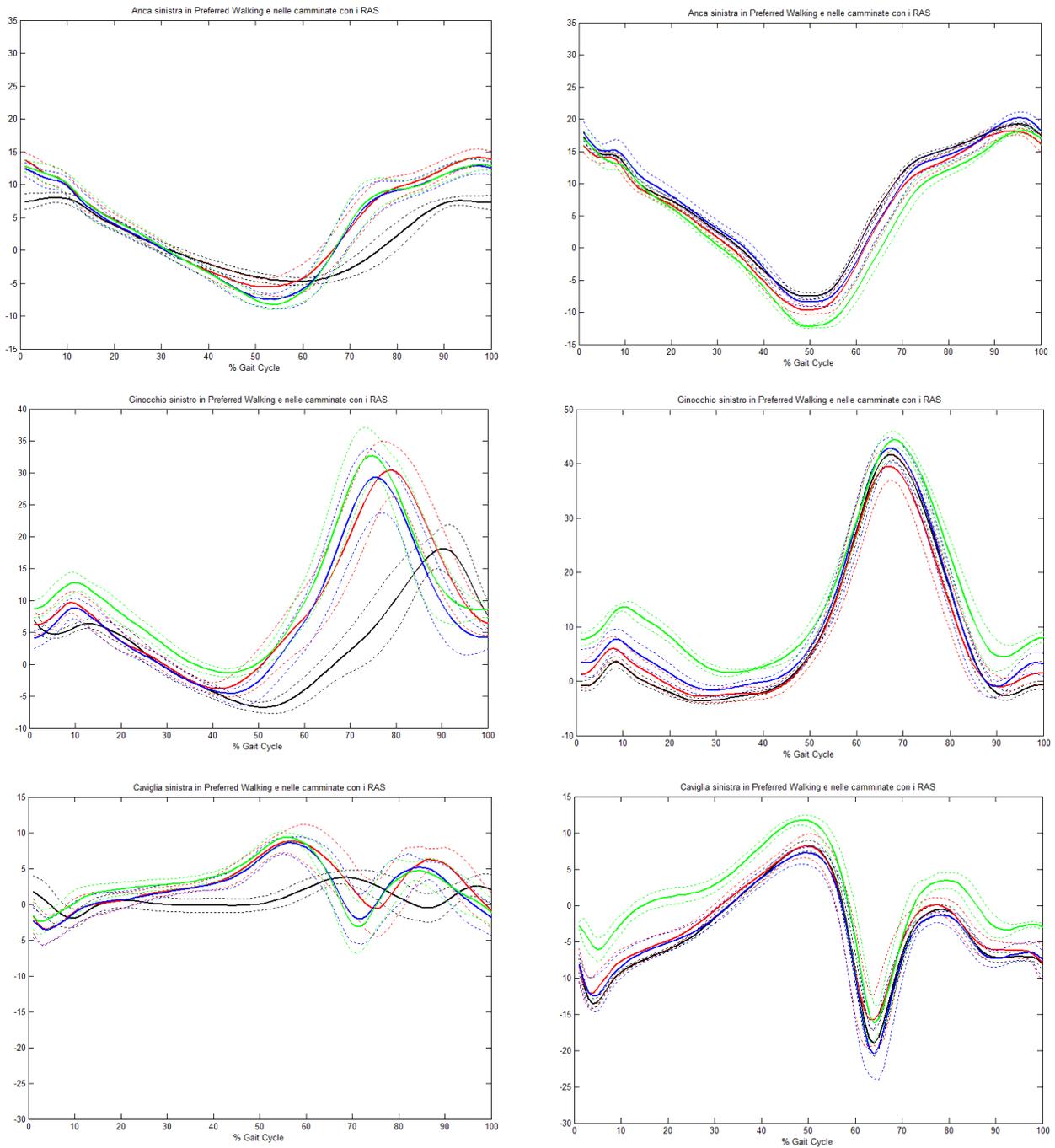


Fig. 55: media e deviazione standard degli angoli di anca, ginocchio e caviglia dell'arto sinistro negli stati di OFF (a sinistra) e di ON (a destra) in Preferred Walking (nero) e nelle camminate con RAS 90 (rosso), RAS 100 (blu) e RAS 110 (verde)

I valori medi del Range of Motion per gli angoli di anca, ginocchio e caviglia di tutti i pazienti sono riportati nei diagrammi a barre di Figura 56:

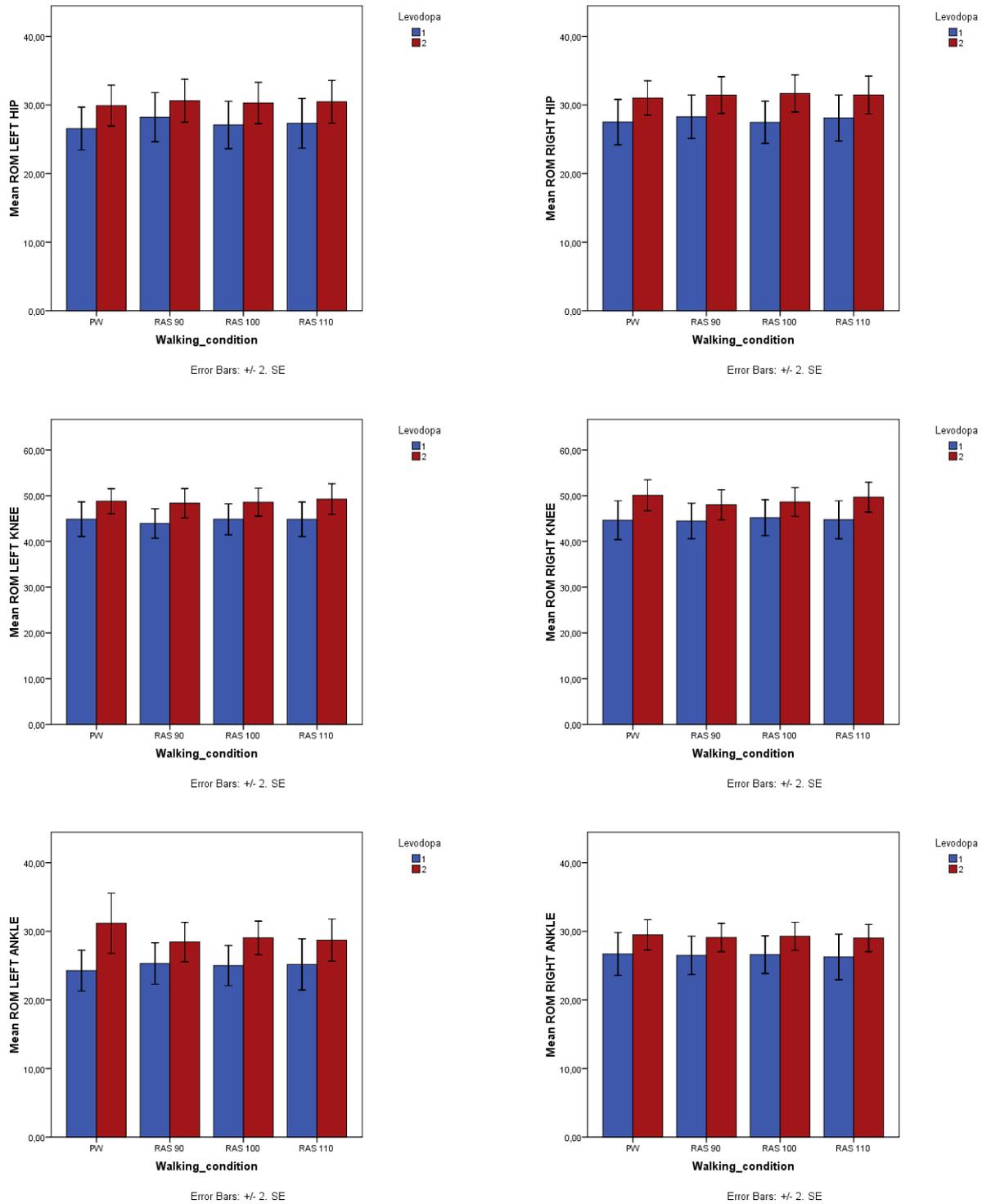


Fig. 56: valori medi del Range of Motion degli angoli di anca, ginocchio e caviglia di tutti i pazienti

Nella Tabella 44 si riportano i valori di media e deviazione standard dei Range of Motion di tutti i pazienti nello stato OFF:

	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
ROM Left Hip	26,5±8,9	28,2±9,8	27,09±9,7	27,3±10,4
ROM Right Hip	27,5±9,5	28,3±8,6	27,5±8,7	28,1±9,6
ROM Left Knee	44,8±10,9	44±9,1	44,8±9,7	44,8±10,8
ROM Right Knee	44,6±12,2	44,5±10,9	45,2±11,2	44,7±11,9
ROM Left Ankle	24,3±8,2	25,3±8,2	25±7,9	25,2±9,8
ROM Right Ankle	26,7±8,6	26,5±7,6	26,6±7,4	26,3±8,6

Tabella 44: valori di media e deviazione standard dei Range of Motion dei giunti di anca, ginocchio e caviglia di tutti i pazienti nello stato OFF

Nella Tabella 45 si osservano i corrispondenti valori nello stato ON:

	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
ROM Left Hip	29,7±8,8	30,3±9,09	29,24±7,9	30,5±8,8
ROM Right Hip	30,6±7,2	31,3±7,2	32,2±7,5	31,4±7,8
ROM Left Knee	48,3±7,5	47,3±8,6	47,7±7,9	49,3±9,4
ROM Right Knee	50,6±9,7	47,6±9,6	49,07±8,8	49,7±9,2
ROM Left Ankle	31,1±12,6	28,3±7,9	29,05±6,8	28,7±8,5
ROM Right Ankle	29,6±6,6	29,6±5,8	29,5±5,6	29,02±5,4

Tabella 45: valori di media e deviazione standard dei Range of Motion dei giunti di anca, ginocchio e caviglia di tutti i pazienti nello stato ON

Il test statistico non ha fornito significatività rilevanti nel confronto Preferred Walking-RAS, mentre ha restituito significatività riguardo all'effetto della levodopa in tutti i casi, con un p-value<0,05.

I valori medi del Range of Motion degli angoli di anca, ginocchio e caviglia dei pazienti con patologia più grave, per le quattro condizioni di cammino e per gli stati di OFF e ON, sono riportati in Figura 57:

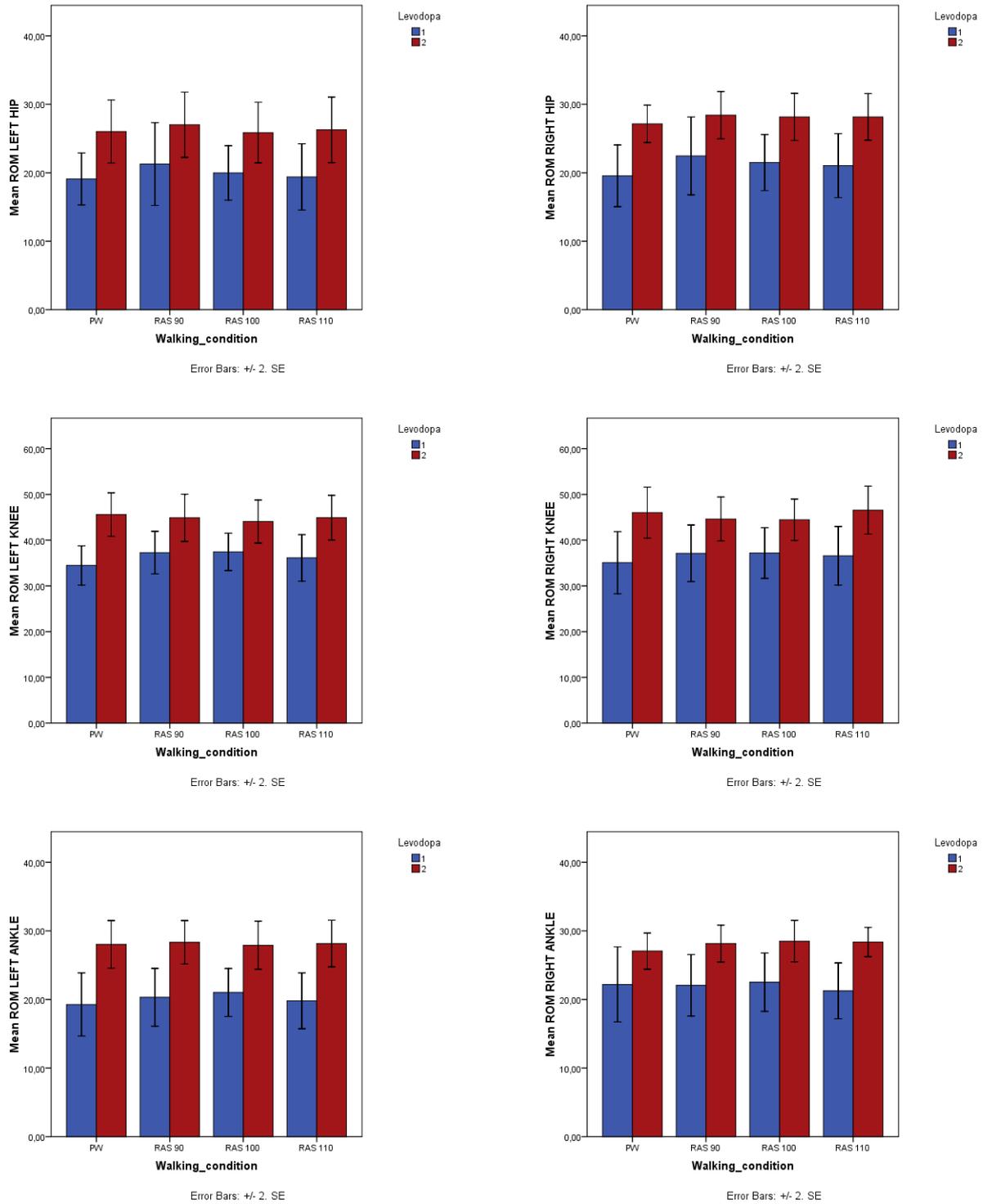


Fig. 57: valori medi del Range of Motion degli angoli di anca, ginocchio e caviglia dei pazienti con patologia più severa

Nelle tabelle 46 e 47 si riportano i valori dei ROM per i tre giunti per i pazienti con patologia più severa, rispettivamente negli stati di OFF e ON:

	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
ROM Left Hip	19,09±6,6	21,3±9,07	19,9±6,9	19,4±8,4
ROM Right Hip	19,5±7,8	22,4±8,5	21,5±7,1	21,04±8,1
ROM Left Knee	34,5±7,4	37,3±7,7	37,4±7,1	36,2±8,8
ROM Right Knee	35,08±11,7	37,1±10,3	37,2±9,6	36,6±11,1
ROM Left Ankle	19,3±7,9	20,3±7,3	21,02±6,06	19,8±7,04
ROM Right Ankle	22,2±9,5	22,07±7,7	22,5±7,3	21,2±7,06

Tabella 46: valori di media e deviazione standard dei Range of Motion dei giunti di anca, ginocchio e caviglia dei pazienti con patologia più severa nello stato OFF

	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
ROM Left Hip	26,02±7,9	27,02±8,3	25,8±7,7	26,3±8,3
ROM Right Hip	26,7±4,2	29,6±4,7	29,1±5,2	28,2±5,9
ROM Left Knee	45,6±8,2	43,9±8,7	44,07±8,1	44,9±8,5
ROM Right Knee	46,03±9,6	43,7±8,1	44,4±7,8	46,5±9,07
ROM Left Ankle	28,04±6	28,3±5,5	27,9±6	28,1±5,9
ROM Right Ankle	26,2±4,6	28,6±4,5	28,4±5,06	28,4±3,7

Tabella 47: valori di media e deviazione standard dei Range of Motion dei giunti di anca, ginocchio e caviglia dei pazienti con patologia più severa nello stato ON

Anche il test statistico relativo ai valori dei pazienti con patologia più grave ha restituito delle significatività rilevanti solamente per l'effetto della levodopa, con un p-value<0,05 in tutti i casi.

3.3.7 Velocità

Si è valutato l'effetto dei RAS e della levodopa anche sulla velocità; come per gli altri parametri, sono stati considerati i valori medi delle velocità dei due gruppi di pazienti, riportati nei diagrammi a barre delle figure 58 e 59:

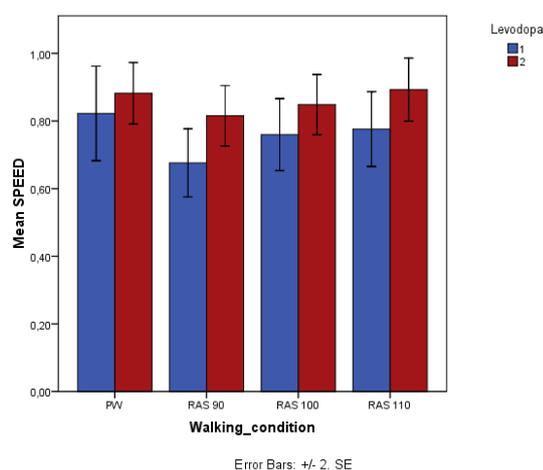


Fig. 58: valori medi della velocità per tutti i pazienti

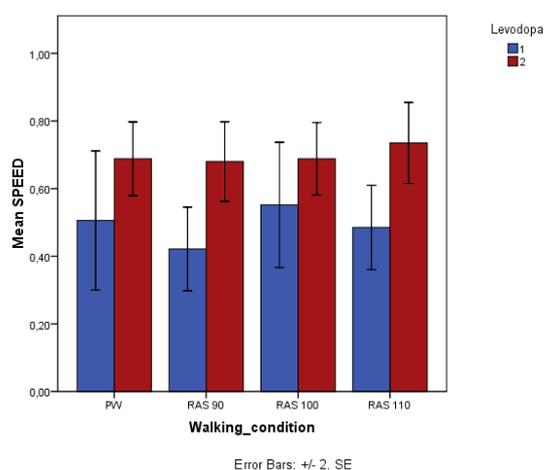


Fig. 59: valori medi della velocità per i pazienti con patologia più severa

I valori di media e deviazione standard della velocità dei gruppi di pazienti sono riportati nelle tabelle di seguito:

	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
Speed OFF	0,82±0,4	0,7±0,3	0,76±0,3	0,77±0,3
Speed ON	0,9±0,3	0,8±0,2	0,85±0,25	0,89±0,26

Tabella 48: media e deviazione standard della velocità di tutti i pazienti

	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
Speed OFF	0,5±0,3	0,4±0,2	0,5±0,3	0,48±0,2
Speed ON	0,7±0,2	0,68±0,2	0,7±0,2	0,73±0,2

Tabella 49: media e deviazione standard della velocità dei pazienti con patologia più severa

Il test statistico relativamente ai valori della velocità di tutti i pazienti ha restituito una significatività nel confronto PW-RAS 90, con un $p\text{-value}=0,02$, ed una significatività per l'effetto della levodopa, con un $p\text{-value}=0,02$. Per il secondo gruppo di pazienti si ha invece una significatività solamente per l'effetto del farmaco, con un $p\text{-value}=0,006$.

3.3.8 Coefficient of correspondence ACC

Per la valutazione della coordinazione intralimb è stato utilizzato questo indice, applicato alle coppie anca-ginocchio e ginocchio-caviglia di entrambi gli arti, per tutte le condizioni di cammino negli stati OFF e ON. Nelle figure 60 e 61 si riportano, rispettivamente, i valori medi dell'ACC di tutti i pazienti e dei pazienti con patologia più grave:

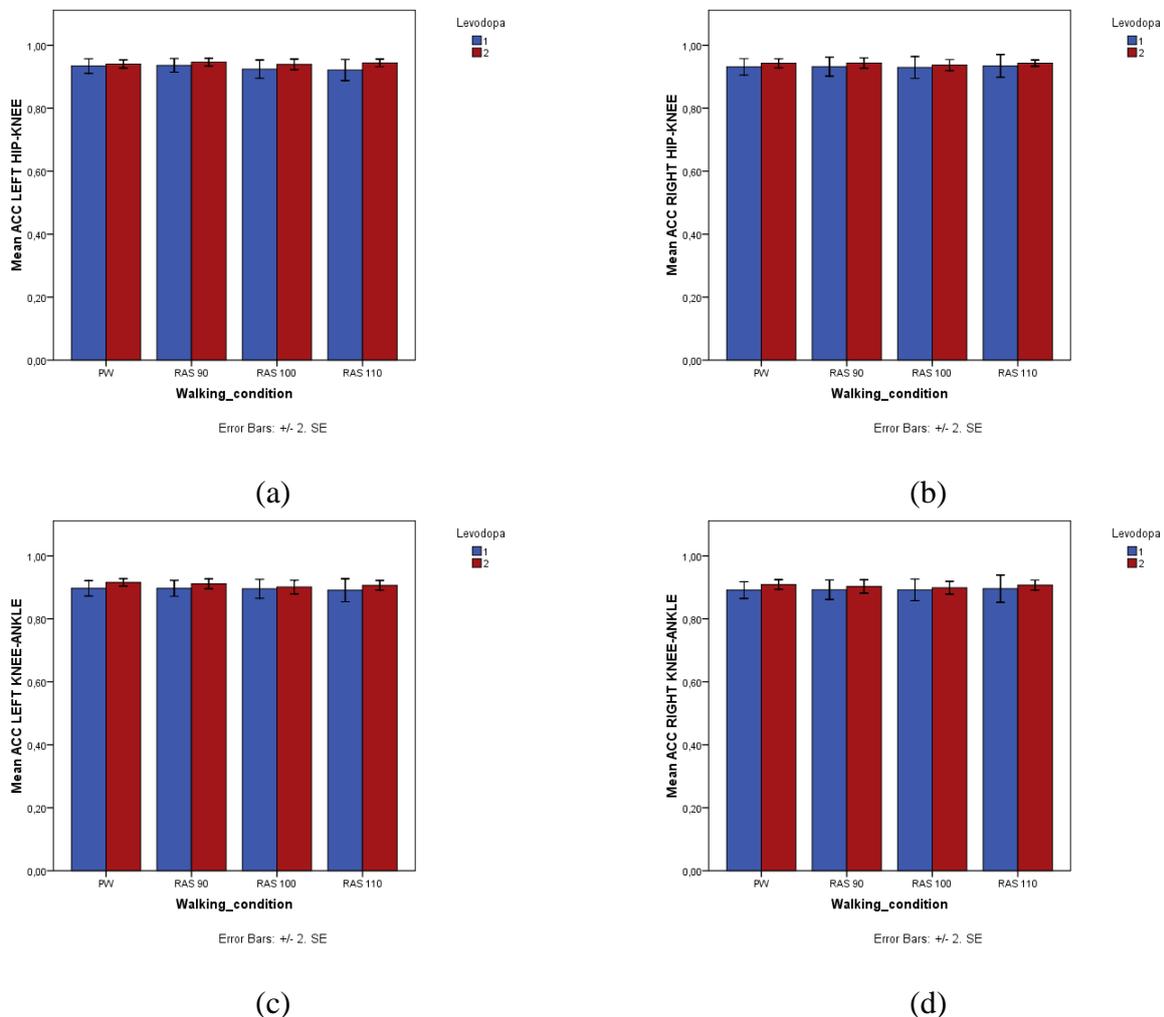


Fig. 60: valori medi del Coefficient of Correspondence di tutti i pazienti per le coppie anca-ginocchio sinistra (a) e destra(b), ginocchio-caviglia sinistra (c) e destra (d)

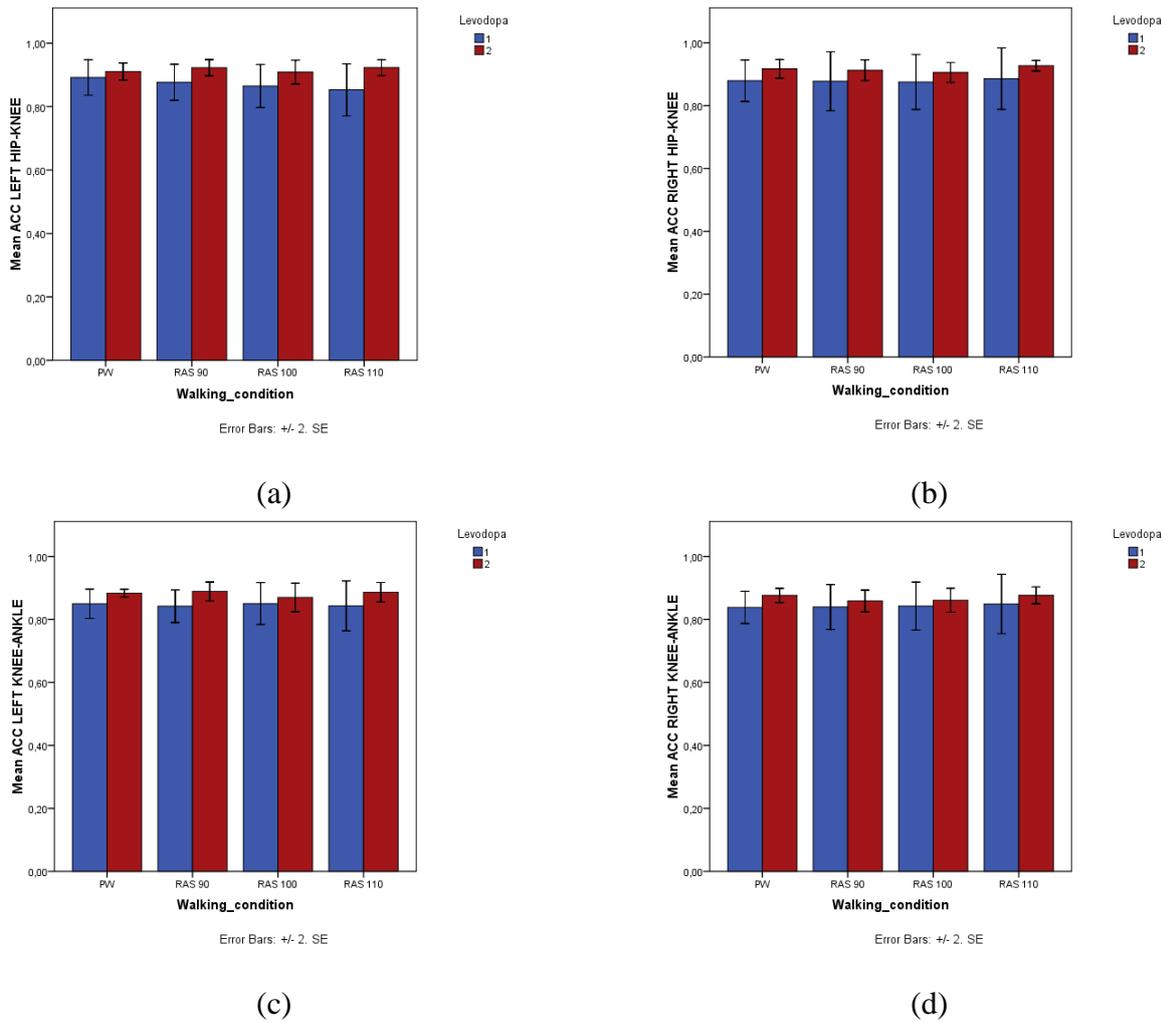


Fig. 61: valori medi del Coefficient of Corridence dei pazienti con patologia più severa per le coppie anca-ginocchio sinistra (a) e destra(b), ginocchio-caviglia sinistra (c) e destra (d)

Media e deviazione standard dell'indice per le coppie di giunti di tutti i pazienti nello OFF sono riportate in Tabella 50 per lo stato OFF, e in Tabella 51 per lo stato ON:

	RAS 90	RAS 100	RAS 110	ON levodopa
ACC Left Hip-Knee	0,93±0,07	0,94±0,06	0,92±0,08	0,92±0,09
ACC Right Hip-Knee	0,93±0,07	0,93±0,08	0,93±0,01	0,93±0,1
ACC Left Knee-Ankle	0,89±0,07	0,89±0,07	0,89±0,08	0,89±0,09
ACC Right Knee-Ankle	0,89±0,07	0,89±0,08	0,89±0,09	0,89±0,11

Tabella 50: media e deviazione standard dell'ACC di tutti i pazienti nello stato OFF

	RAS 90	RAS 100	RAS 110	ON levodopa
ACC Left Hip-Knee	0,94±0,04	0,95±0,03	0,94±0,05	0,94±0,03
ACC Right Hip-Knee	0,94±0,04	0,94±0,05	0,94±0,05	0,94±0,03
ACC Left Knee-Ankle	0,91±0,03	0,91±0,04	0,9±0,06	0,9±0,04
ACC Right Knee-Ankle	0,9±0,04	0,9±0,06	0,9±0,05	0,9±0,04

Tabella 51: media e deviazione standard dell'ACC di tutti i pazienti nello stato ON

Il test statistico relativo ai valori dell'ACC di tutti i pazienti non ha fornito significatività in nessun caso.

Nelle tabelle 52 e 53 si possono osservare le medie e deviazioni standard dei valori dell'ACC per i pazienti con patologia severa negli stati OFF e ON:

	RAS 90	RAS 100	RAS 110	ON levodopa
ACC Left Hip-Knee	0,89±0,09	0,87±0,08	0,86±0,12	0,85±0,14
ACC Right Hip-Knee	0,88±0,1	0,88±0,1	0,87±0,1	0,88±0,2
ACC Left Knee-Ankle	0,85±0,08	0,84±0,08	0,85±0,11	0,84±0,14
ACC Right Knee-Ankle	0,84±0,09	0,88±0,12	0,84±0,13	0,85±0,16

Tabella 52: media e deviazione standard dell'ACC dei pazienti con patologia severa nello stato OFF

	RAS 90	RAS 100	RAS 110	ON levodopa
ACC Left Hip-Knee	0,91±0,05	0,92±0,04	0,9±0,06	0,92±0,04
ACC Right Hip-Knee	0,92±0,05	0,91±0,06	0,9±0,06	0,92±0,03
ACC Left Knee-Ankle	0,88±0,02	0,89±0,05	0,87±0,08	0,88±0,05
ACC Right Knee-Ankle	0,87±0,04	0,86±0,06	0,86±0,07	0,87±0,04

Tabella 53: media e deviazione standard dell'ACC dei pazienti con patologia severa nello stato ON

Il test statistico ANOVA a misure ripetute a due fattori anche in questo caso non ha fornito significatività rilevanti.

3.3.9 Vector Coding: Coupling Angle

Anche per la valutazione della coordinazione intralimb dei pazienti si è utilizzato il Coupling Angle per le coppie anca-ginocchio e ginocchio-caviglia nelle fasi di stance e swing. Nelle tabelle 54 e 55 se ne riportano i valori di media e deviazione standard per tutti i pazienti negli stati di OFF e ON:

OFF Stance	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
Coupling Angle Left Hip-Knee	43,11±6,4	40,9±6,9	42,1±6,9	42,6±6,6
Coupling Angle Right Hip-Knee	41,7±6,2	40,5±6	41,2±5,5	41,1±5,9
Coupling Angle Left Knee-Ankle	48±8	49,9±7,9	50,04±7,6	48,5±7,9
Coupling Angle Right Knee-Ankle	48,5±6,8	50,95±5,9	50,4±5,8	49±6,3

ON Stance	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
Coupling Angle Left Hip-Knee	41,8±4,9	40,9±5,5	41,4±5,2	41,6±5,6
Coupling Angle Right Hip-Knee	40,8±3,7	40,1±4,4	40,3±4	40,8±3,6
Coupling Angle Left Knee-Ankle	49,7±5,7	50,01±5,7	49,8±6	49,6±6,3
Coupling Angle Right Knee-Ankle	50,3±4,6	51±4,9	50,1±5,2	49,8±5,1

Tabella 54: media e deviazione standard dei valori di Coupling Angle per tutti i pazienti nella fase di stance negli stati OFF e ON

OFF Swing	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
Coupling Angle Left Hip-Knee	63,6±7	63,4±7,7	63,7±6,7	63,4±7,6
Coupling Angle Right Hip-Knee	62,2±6,7	61,4±6,2	61,6±6,2	61,8±6,5
Coupling Angle Left Knee-Ankle	28,2±9,2	27,5±8,7	28,8±7,6	27,7±8,7
Coupling Angle Right Knee-Ankle	27,8±6,4	27,8±5,9	27,5±6,4	27,4±6,1

ON Swing	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
Coupling Angle Left Hip-Knee	61,7±5,8	61,4±5,5	61,4±5	60,9±6
Coupling Angle Right Hip-Knee	60,6±5,4	60,2±5,3	59,9±5,4	60,5±5,3
Coupling Angle Left Knee-Ankle	30,1±9,1	28,4±5,5	28,8±5	29,4±5,9
Coupling Angle Right Knee-Ankle	29,8±5,7	28,9±4,8	29,2±6	28,7±5,1

Tabella 55: media e deviazione standard dei valori di Coupling Angle per tutti i pazienti nella fase di stance negli stati OFF e ON

Per apprezzare meglio le differenze tra OFF e ON e tra la Preferred Walking e le camminate con i RAS si riportano i valori nei diagrammi a barre delle figure 62 e 63:

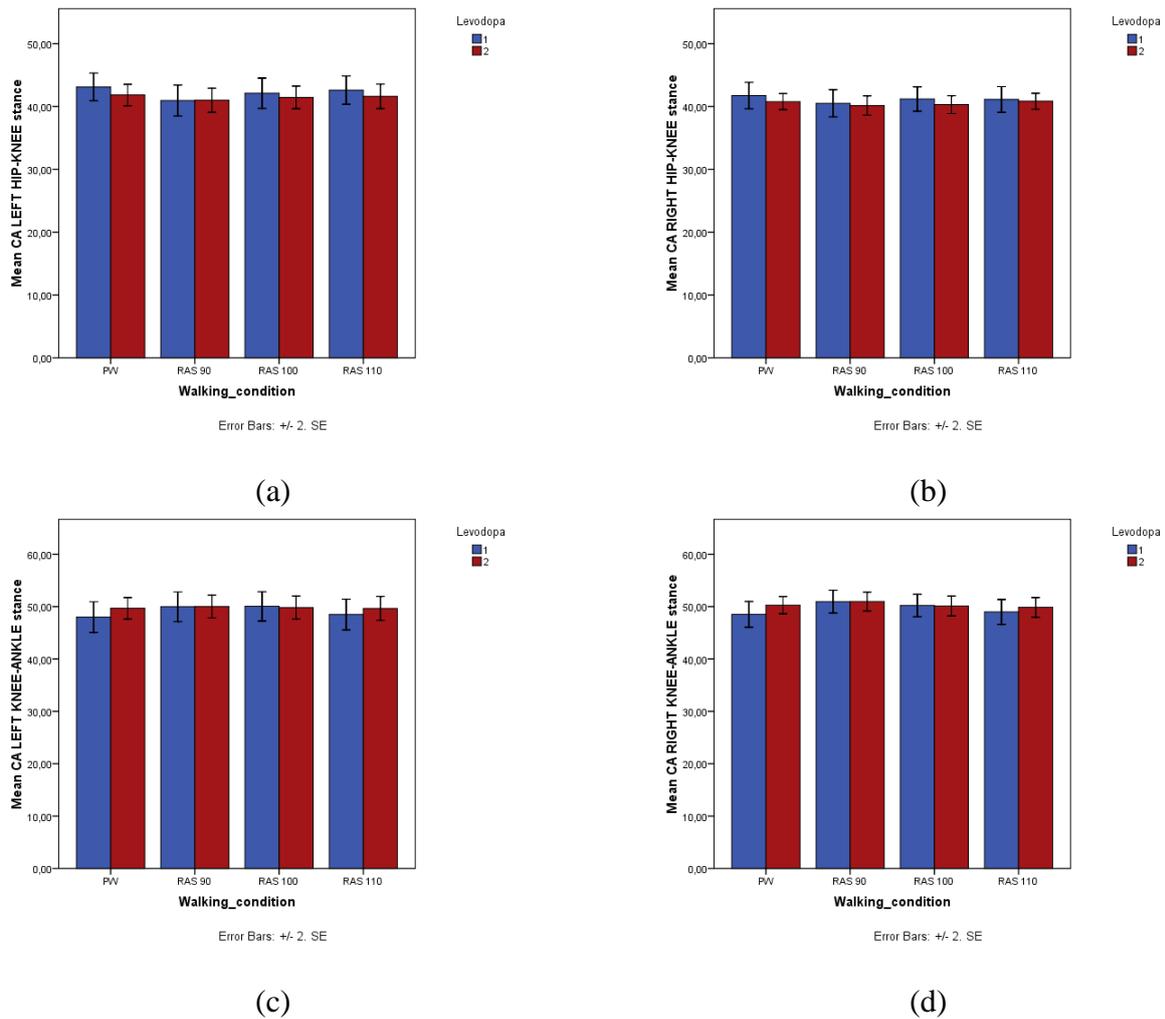


Fig. 62: valori medi del Coupling Angle per tutti i pazienti nella fase di stance, nelle quattro condizioni di cammino e negli stati di OFF e ON per le coppie anca-ginocchio sinistra (a) e destra(b), ginocchio-caviglia sinistra (c) e destra (d)

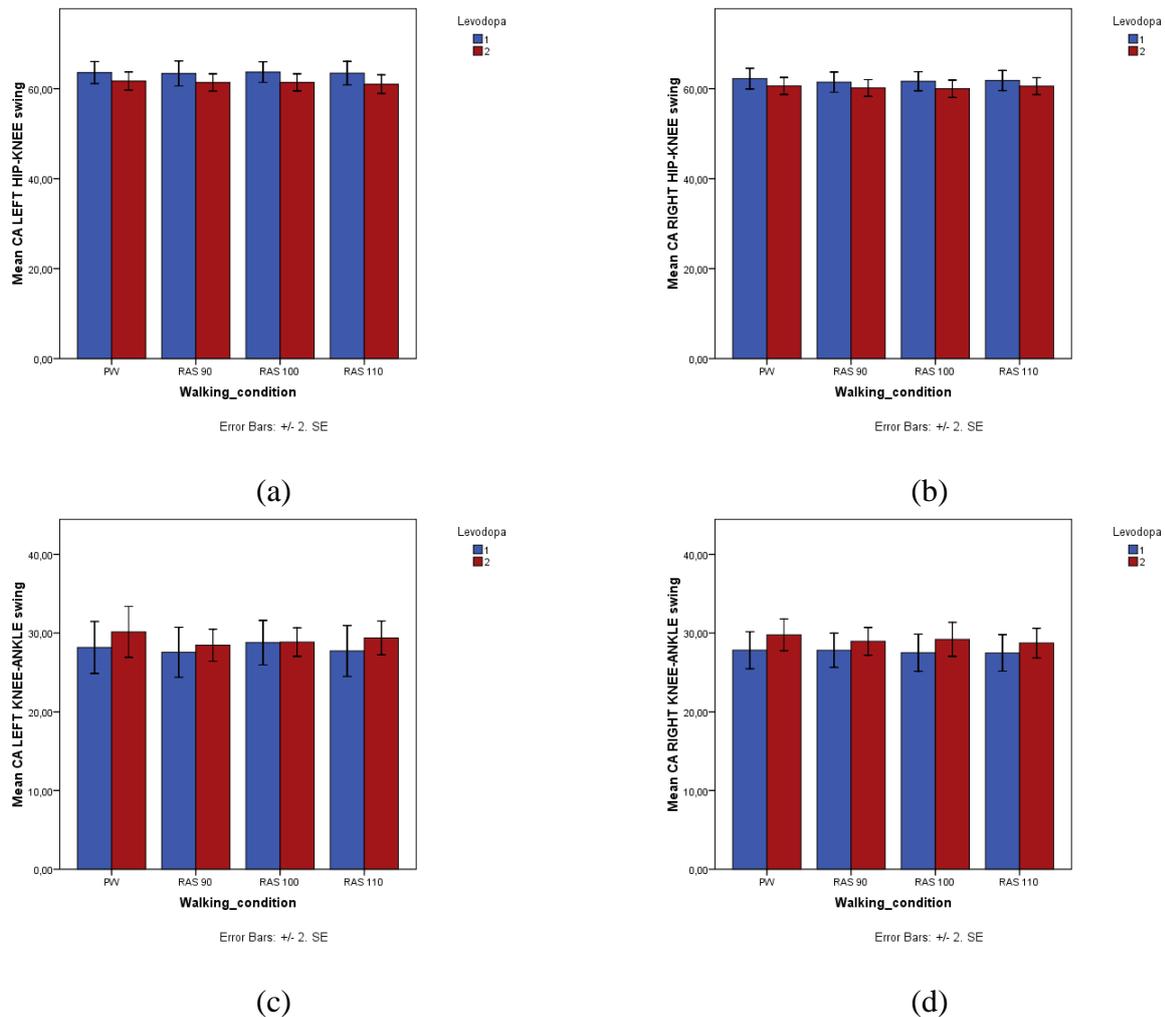


Fig. 63: valori medi del Coupling Angle per tutti i pazienti nella fase di swing, nelle quattro condizioni di cammino e negli stati di OFF e ON per le coppie anca-ginocchio sinistra (a) e destra(b), ginocchio-caviglia sinistra (c) e destra (d)

I risultati dell'ANOVA a misure ripetute a due fattori eseguito per indagare le differenze tra i RAS e la Preferred Walking ha fornito una significatività per il Coupling Angle tra anca e ginocchio dell'arto sinistro nella fase di stance per il confronto PW-RAS 90, con un p-value=0,03 rappresentativo di una diminuzione dell'indice.

Analogo procedimento è stato seguito per lo studio di questo indice relativamente alla coordinazione dei soli pazienti con patologia più grave, i cui valori sono riportati nelle tabelle 56 e 57:

OFF Stance	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
Coupling Angle Left Hip-Knee	47±6,9	44,2±7	46,3±6	47,3±6,1
Coupling Angle Right Hip-Knee	47,2±5,7	46,5±6,5	45,1±6,4	45,4±6,8
Coupling Angle Left Knee-Ankle	45±9,2	47,1±8,7	47,7±7,9	46,06±8,3
Coupling Angle Right Knee-Ankle	45,1±7,2	48,9±6,2	48,9±6	47,4±7,2

ON Stance	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
Coupling Angle Left Hip-Knee	42,7±3,8	42,9±5,1	42,9±4,4	42,8±5,3
Coupling Angle Right Hip-Knee	42,5±2,9	42,6±3,8	41,9±3,7	41,9±3,6
Coupling Angle Left Knee-Ankle	51,3±3,9	50,86±5,07	50,6±5,1	50,7±5,5
Coupling Angle Right Knee-Ankle	51,8±3,6	51,6±3,4	51,01±4,2	51,5±4,9

Tabella 56: : media e deviazione standard dei valori di **Coupling Angle** per i pazienti con patologia più severa nella fase di stance negli stati OFF e ON

OFF Swing	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
Coupling Angle Left Hip-Knee	66,3±9,2	67,7±8,3	66,8±7,3	67,5±8,6
Coupling Angle Right Hip-Knee	64,4±9,1	62,8±8,9	63,2±7,7	64,5±8,3
Coupling Angle Left Knee-Ankle	26,7±11,2	24,7±8,5	27,5±6,5	25,07±7,2
Coupling Angle Right Knee-Ankle	25,7±8,9	25,8±7,2	25,4±7,2	25,9±7,4

ON Swing	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
Coupling Angle Left Hip-Knee	63,4±7,4	62,3±6,6	63,2±6,5	62,5±7,1
Coupling Angle Right Hip-Knee	61,7±6	60,5±6,3	60,4±6,1	61,9±5,4
Coupling Angle Left Knee-Ankle	28±5,3	28,02±4,8	27,7±5,7	28,2±5,4
Coupling Angle Right Knee-Ankle	27,3±6,3	27,7±4,7	27,6±7,4	26,9±6

Tabella 57: : media e deviazione standard dei valori di **Coupling Angle** per i pazienti con patologia più severa nella fase di swing negli stati OFF e ON

Anche questi valori vengono riportati in grafici a barre per poter apprezzare meglio la differenza tra le quattro condizioni di cammino e gli stati OFF e ON:

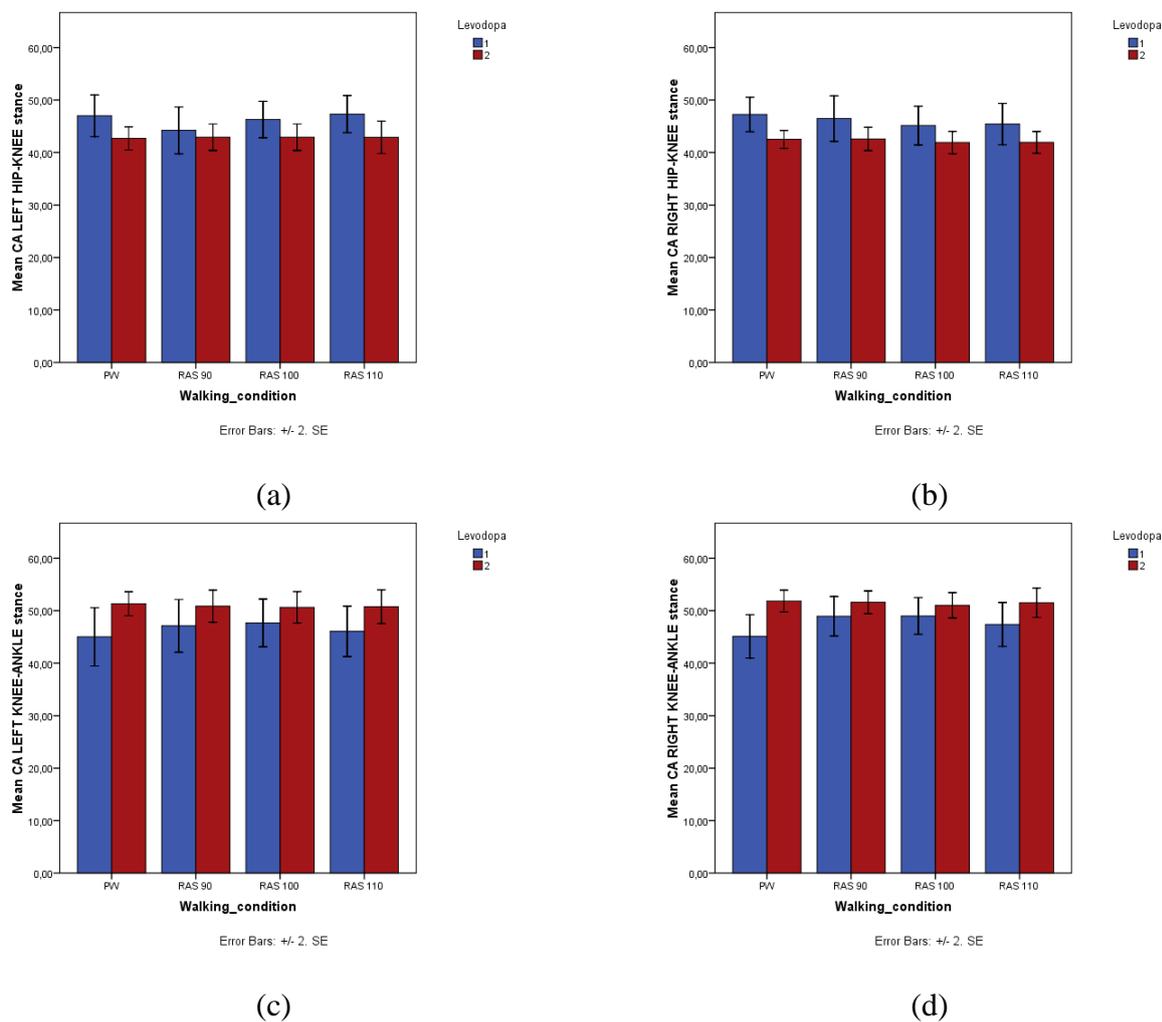


Fig. 64: valori medi del Coupling Angle per i pazienti con patologia più severa nella fase di stance, nelle quattro condizioni di cammino e negli stati di OFF e ON per le coppie anca-ginocchio sinistra (a) e destra(b), ginocchio-caviglia sinistra (c) e destra (d)

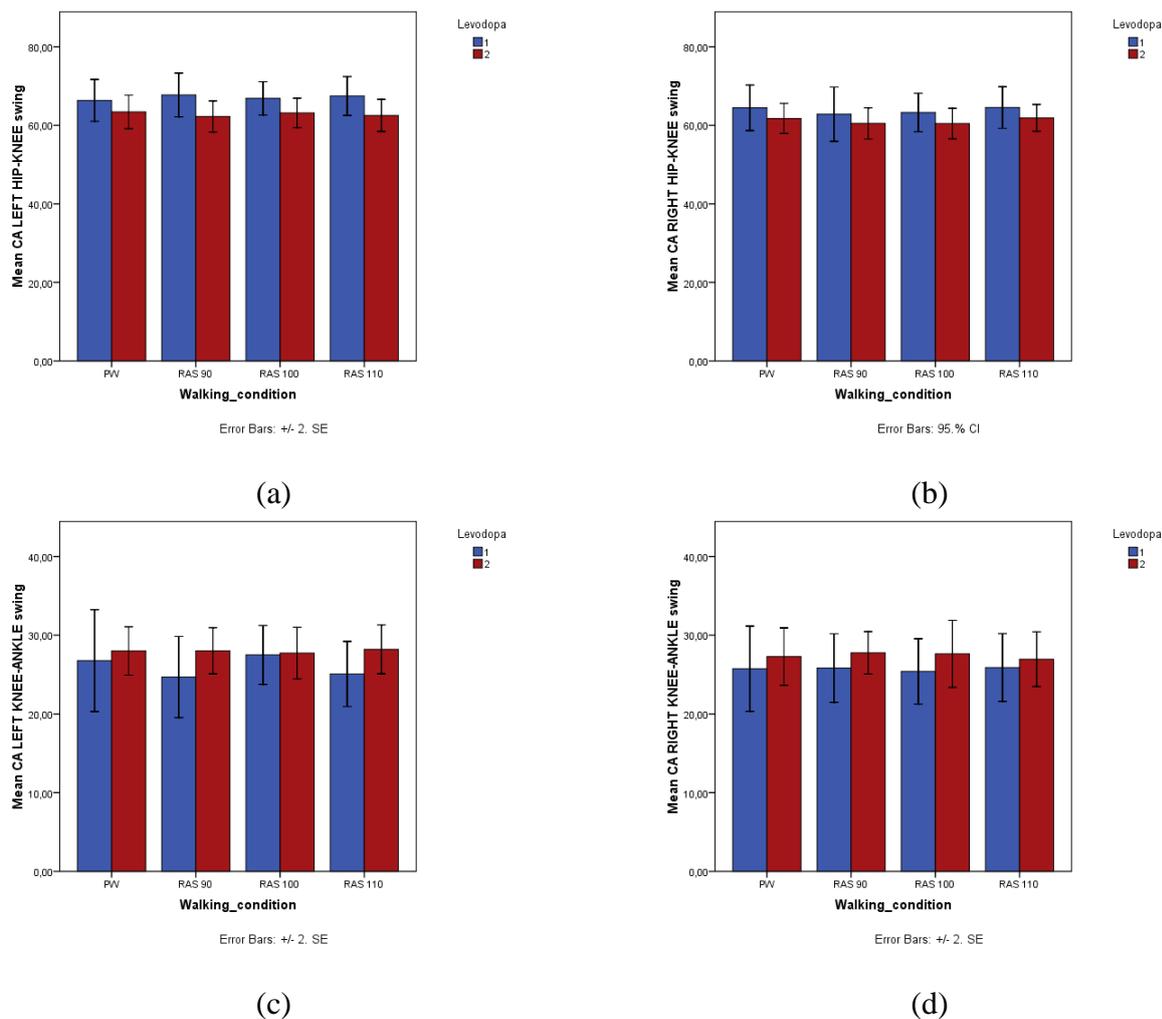


Fig. 65: valori medi del Coupling Angle per i pazienti con patologia più severa nella fase di swing, nelle quattro condizioni di cammino e negli stati di OFF e ON per le coppie anca-ginocchio sinistra (a) e destra(b), ginocchio-caviglia sinistra (c) e destra (d)

Effettuando dei T-test a campioni appaiati, sono state ottenute delle significatività anche per il Coupling Angle tra ginocchio e caviglia dell'arto destro nella fase di stance, con un p-value=0,04 per il confronto PW-RAS 90, e un p-value=0,03 per il confronto PW-RAS 100.

3.3.10 Mean Absolute Relative Phase (MARP)

Anche per i pazienti è stato utilizzato questo indice per analizzare la relazione tra le coppie di segmenti anca-ginocchio e ginocchio caviglia durante il cammino; sono state analizzate

separatamente le fasi di stance e swing, e in ognuna di esse le quattro condizioni di cammino e le fasi di OFF e ON. I valori medi ottenuti per tutti i pazienti in queste condizioni sono riportati in Figura 66 e 67:

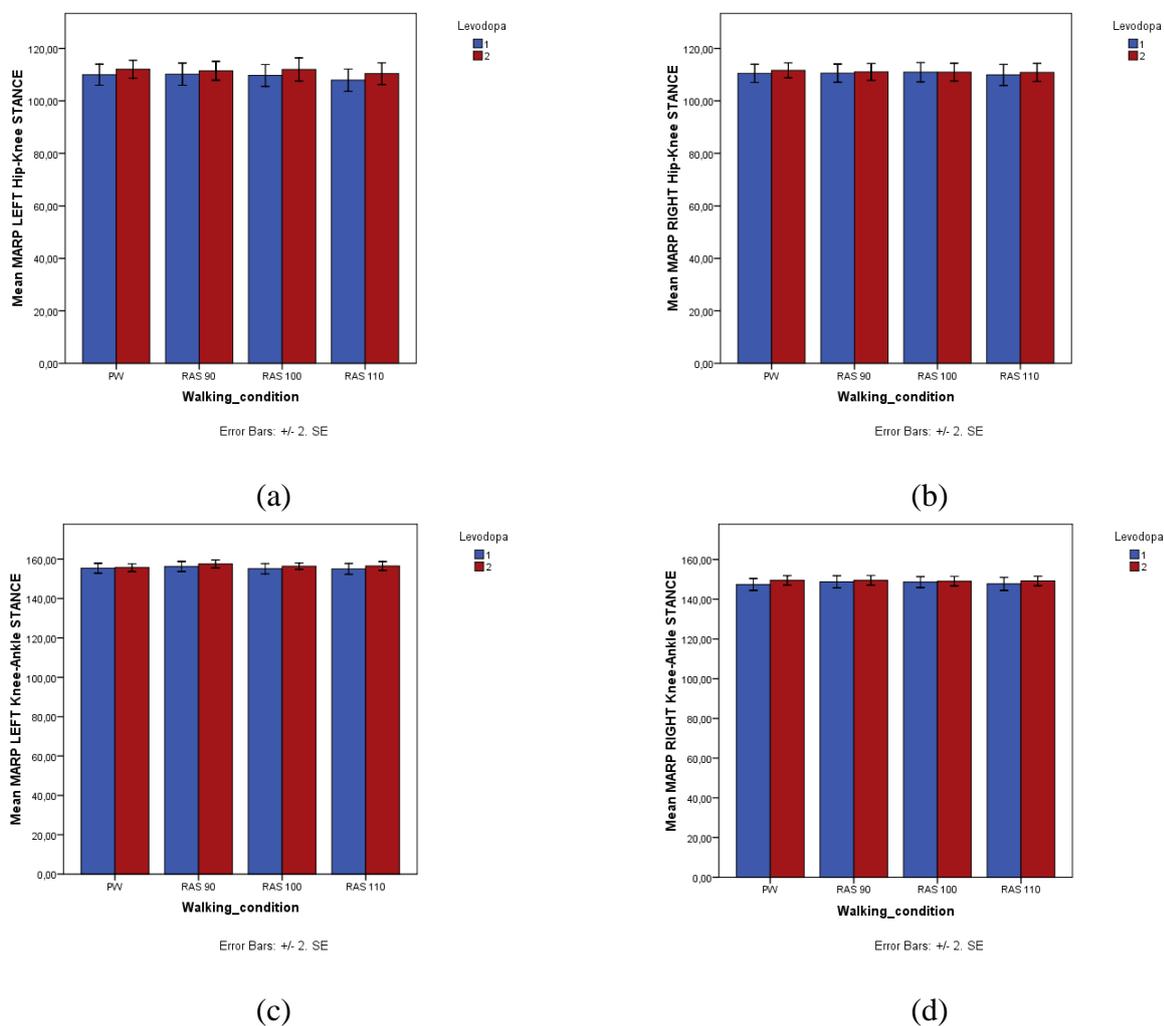


Fig. 66: valori medi del Mean Absolute Relative Phase di tutti i pazienti nella fase di stance per le coppie anca-ginocchio sinistra (a) e destra(b), ginocchio-caviglia sinistra (c) e destra (d)

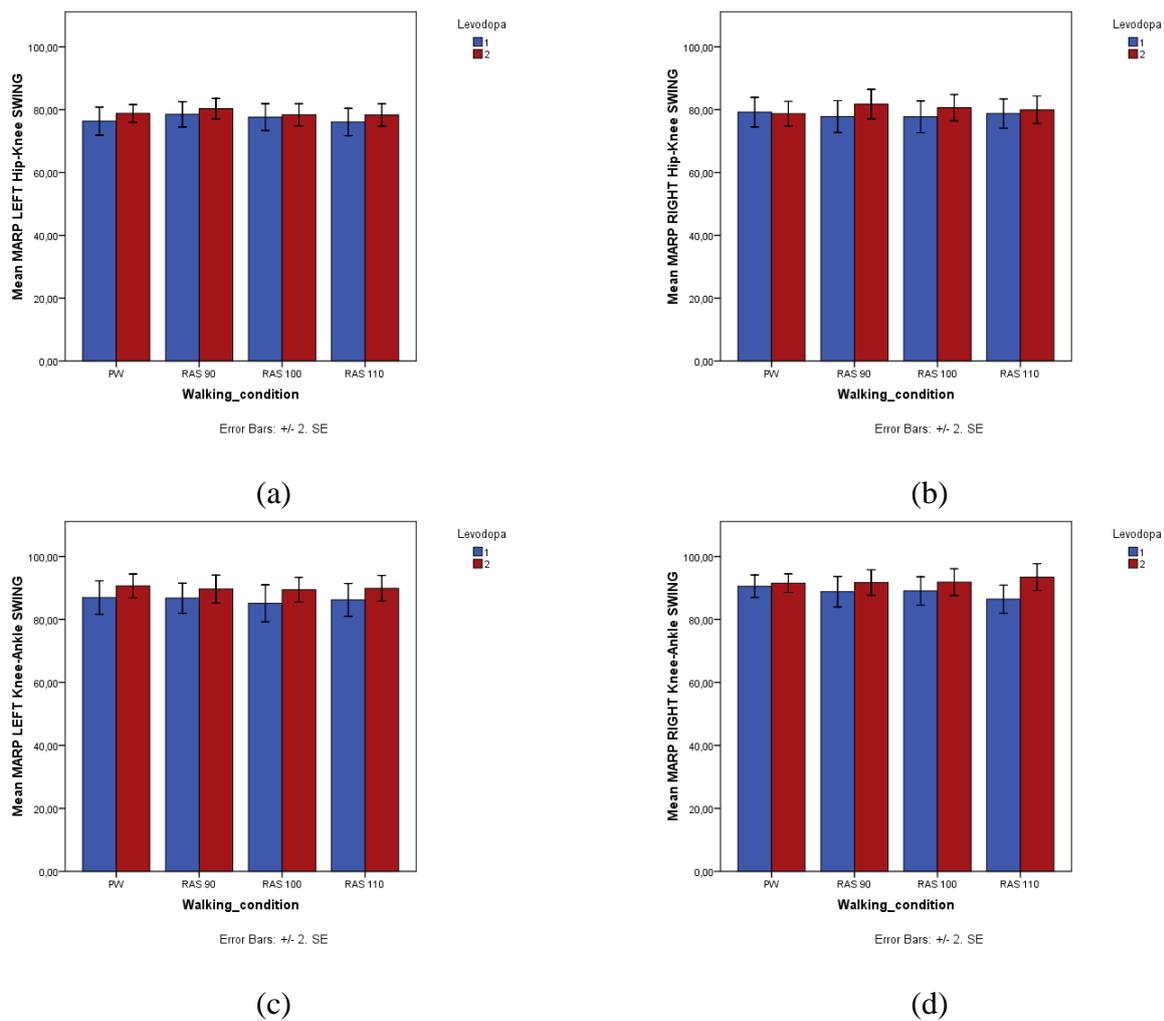


Fig. 67: valori medi del Mean Absolute Relative Phase di tutti i pazienti nella fase di swing per le coppie anca-ginocchio sinistra (a) e destra(b), ginocchio-caviglia sinistra (c) e destra (d)

I valori di media e deviazione standard del MARP per le due coppie di giunti di tutti i pazienti nelle fasi di stance e swing in OFF sono riportati nella tabella 58:

	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
MARP L_HK Stance	109,97±10,9	110,2±11,3	109,7±11,4	107,9±11,6
MARP R_HK Stance	110,5±9,5	110,5±9,2	110,9±10,2	109,9±11,1
MARP L_KA Stance	155,5±6,6	156,3±6,7	155,15±6,9	155,02±7,05
MARP R_KA Stance	147,4±7,7	148,8±7,8	148,6±7,5	147,7±8,3
MARP L_HK Swing	76,3±11,9	78,5±11	77,6±11,3	76,07±11,7
MARP R_HK Swing	79,2±12,8	77,8±13,2	77,7±13,7	78,7±12,7
MARP L_KA Swing	86,9±14,02	86,8±12,8	85,1±15,02	86,2±13,07
MARP R_KA Swing	90,5±9,5	88,8±12,8	89,05±11,4	86,4±10,9

Tabella 58: Media e deviazione standard del MARP per le coppie di giunti di tutti i pazienti nello stato OFF

I corrispondenti valori nello stato ON sono riportati in tabella 59:

	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
MARP L_HK Stance	112,07±9,5	111,5±10,1	112±12,4	110,4±11,7
MARP R_HK Stance	111,6±8,2	111,01±9,2	110,9±9,3	110,8±9,7
MARP L_KA Stance	155,5±5,3	157,5±5,3	156,4±4,4	156,5±5,8
MARP R_KA Stance	149,5±6,2	149,5±6,3	149,06±6,3	149,2±5,8
MARP L_HK Swing	78,8±7,7	80,08±8,7	78,1±9,6	78,3±9,7
MARP R_HK Swing	78,7±10,9	81,3±12,5	80,6±11,3	79,9±11,8
MARP L_KA Swing	90,7±10,3	89,6±11,8	89,4±10,8	89,8±10,8
MARP R_KA Swing	91,5±7,9	91,7±10,1	91,8±11	93,4±10,6

Tabella 59: Media e deviazione standard del MARP per le coppie di giunti di tutti i pazienti nello stato ON

Il test statistico effettuato su questo parametro per indagare l'effetto dei RAS non ha restituito importanti significatività.

I valori medi ottenuti per i pazienti con patologia più severa sono riportati in Figura 68, per la fase di stance, e in Figura 69 per la fase di swing:

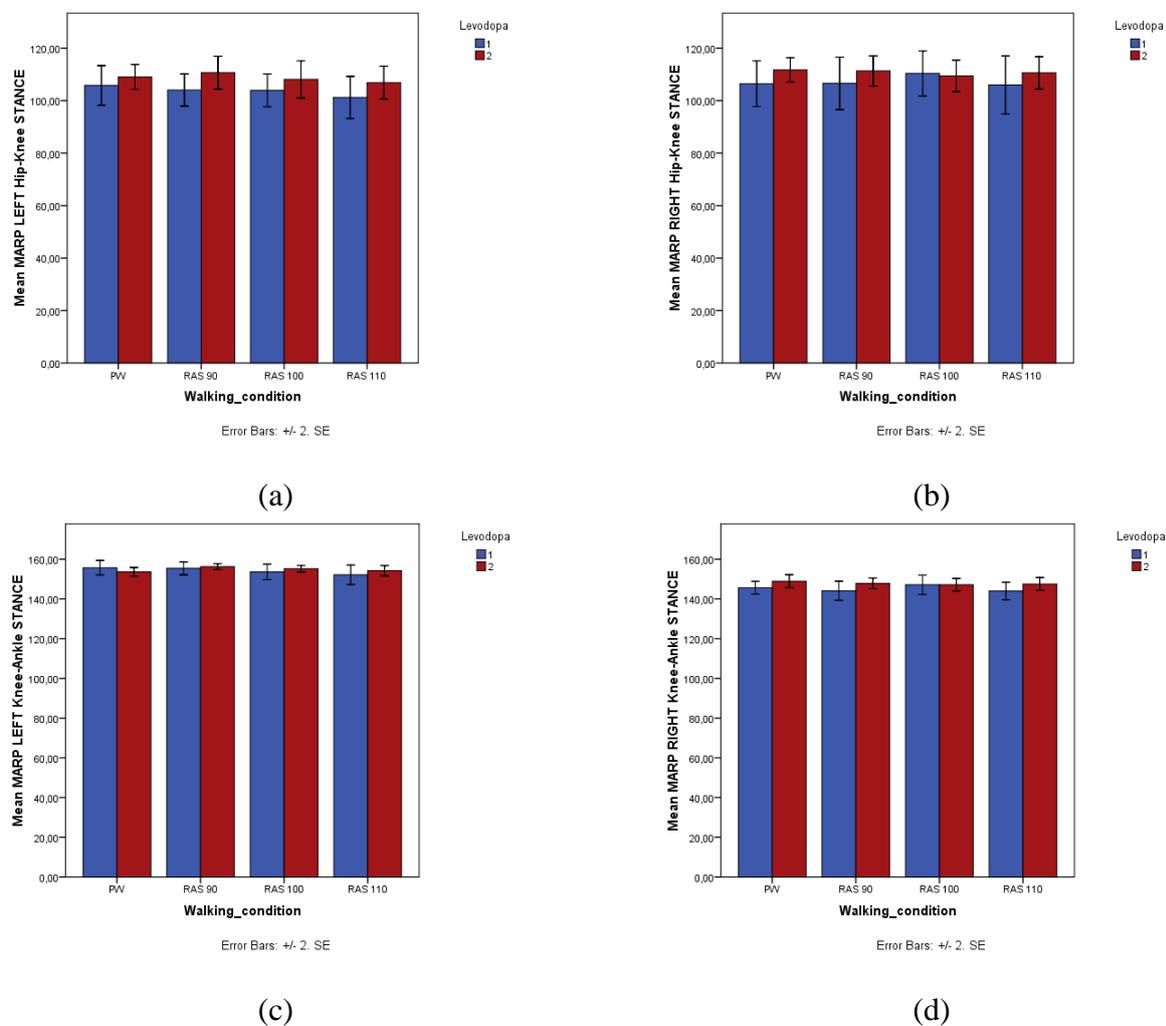


Fig. 68: valori medi del Mean Absolute Relative Phase dei pazienti con patologia più severa nella fase di stance per le coppie anca-ginocchio sinistra (a) e destra(b), ginocchio-caviglia sinistra (c) e destra (d)

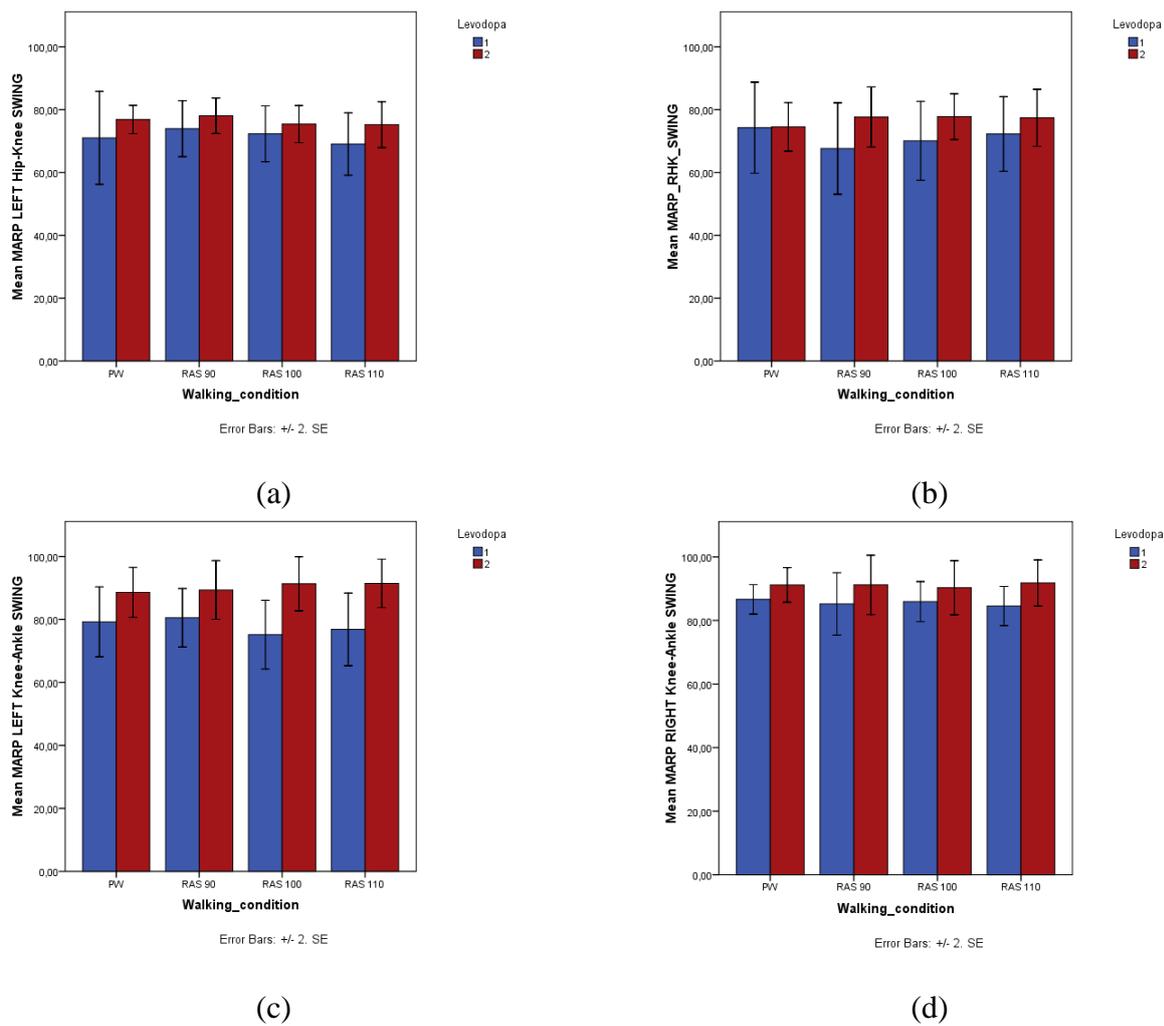


Fig. 69: valori medi del Mean Absolute Relative Phase dei pazienti con patologia più severa nella fase di swing per le coppie anca-ginocchio sinistra (a) e destra(b), ginocchio-caviglia sinistra (c) e destra (d)

Nelle tabelle 60 e 61 si riportano i valori di media e deviazione standard del MARP dei pazienti con patologia più grave negli stati di OFF e ON:

	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
MARP L_HK Stance	105,8±10,7	104,05±10,5	103,9±9,3	101,2±11,3
MARP R_HK Stance	106,5±12,3	106,6±12,2	110,3±13,6	107,7±15,4
MARP L_KA Stance	155,7±5,2	156,04±4,8	153,6±6,4	152,2±7,3
MARP R_KA Stance	145,7±4,6	144,1±6,3	147,5±7,3	144,3±5,9
MARP L_HK Swing	71,02±19,6	73,9±12,6	72,3±11,7	69,03±13,1
MARP R_HK Swing	74,2±20,5	67,6±17,8	70,07±17,7	72,2±16,8
MARP L_KA Swing	79,2±16,6	80,5±14,7	75,2±16,3	76,9±16,3
MARP R_KA Swing	86,6±6,9	85,2±14,7	85,9±9,4	85,5±8,7

Tabella 60: Media e deviazione standard del MARP per le coppie di giunti dei pazienti con patologia più severa nello stato OFF

	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
MARP L_HK Stance	109,02±7,9	110,6±10,8	108,1±12,3	106,8±10,8
MARP R_HK Stance	111,7±8,03	111,3±9,9	109,4±10	110,6±10,7
MARP L_KA Stance	153,6±3,8	156,3±2,5	155,2±2,7	154,3±3,8
MARP R_KA Stance	148,9±4,9	147,9±4,2	147,2±5	147,5±4,5
MARP L_HK Swing	76,8±7,1	78±8,9	74,6±9,2	75,8±10,5
MARP R_HK Swing	74,5±12,2	77,6±14,3	77,8±10,9	77,4±13,6
MARP L_KA Swing	80,6±13,2	89,4±15,4	91,3±14,3	91,4±12,2
MARP R_KA Swing	91,2±8,2	91,2±13,9	90,3±13,5	91,8±11,5

Tabella 61: Media e deviazione standard del MARP per le coppie di giunti dei pazienti con patologia più severa nello stato ON

Anche la statistica relativa ai valori di questo secondo gruppo di pazienti non ha restituito significatività rilevanti.

3.3.11 Discrete Phase (DP)

Per valutare la variabilità della coordinazione, e quindi la stabilità del sistema neuromuscolare nell'eseguire un task motorio, si è utilizzata la Discrete Phase; sono state analizzate separatamente le fasi di stance e swing per entrambi i gruppi di pazienti. Nelle figure 70 e 71 si riportano i valori medi ottenuti per tutti i pazienti:

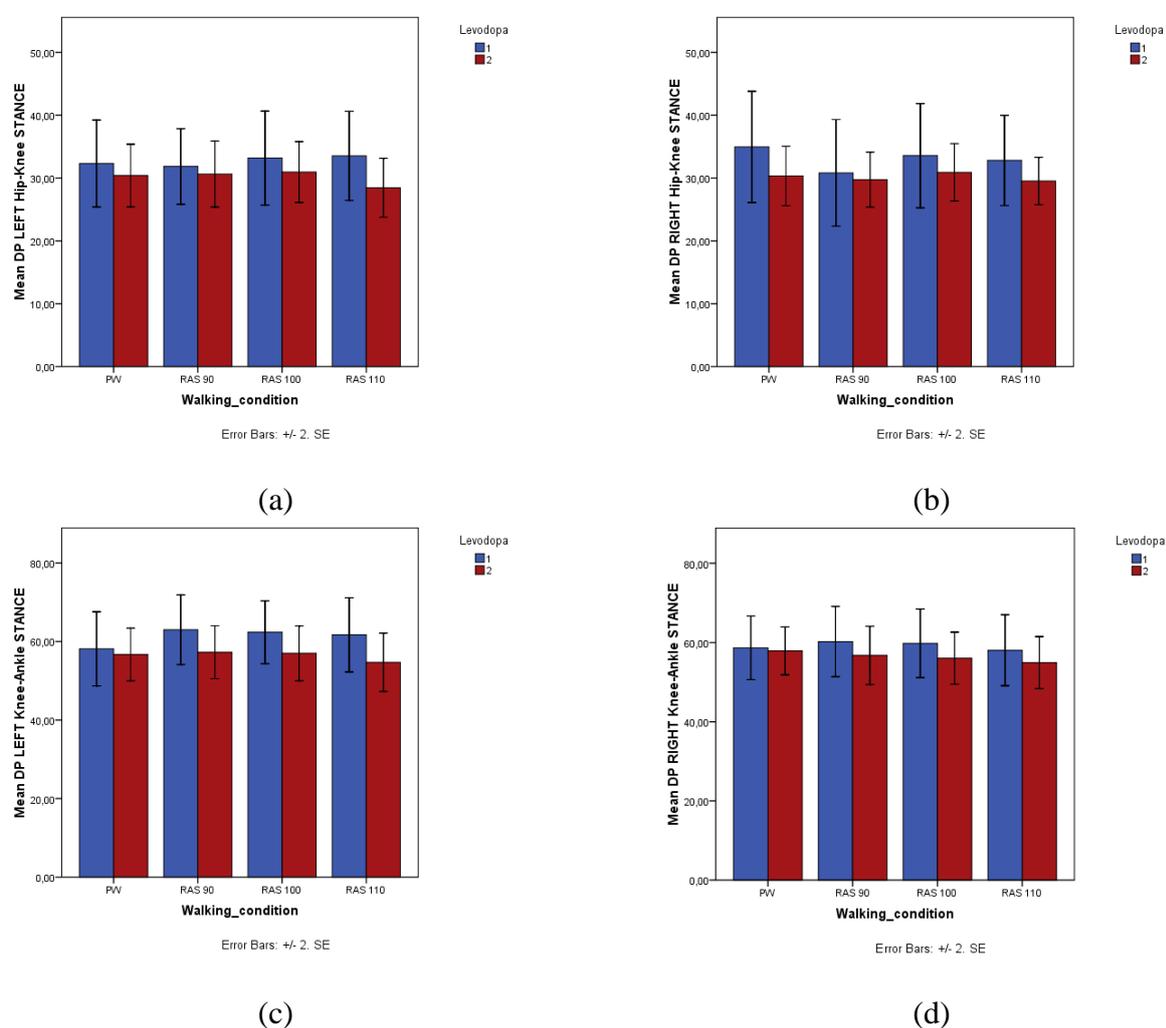


Fig. 70: valori medi della Discrete Phase di tutti i pazienti nella fase di stance per le coppie anca-ginocchio sinistra (a) e destra(b), ginocchio-caviglia sinistra (c) e destra (d)

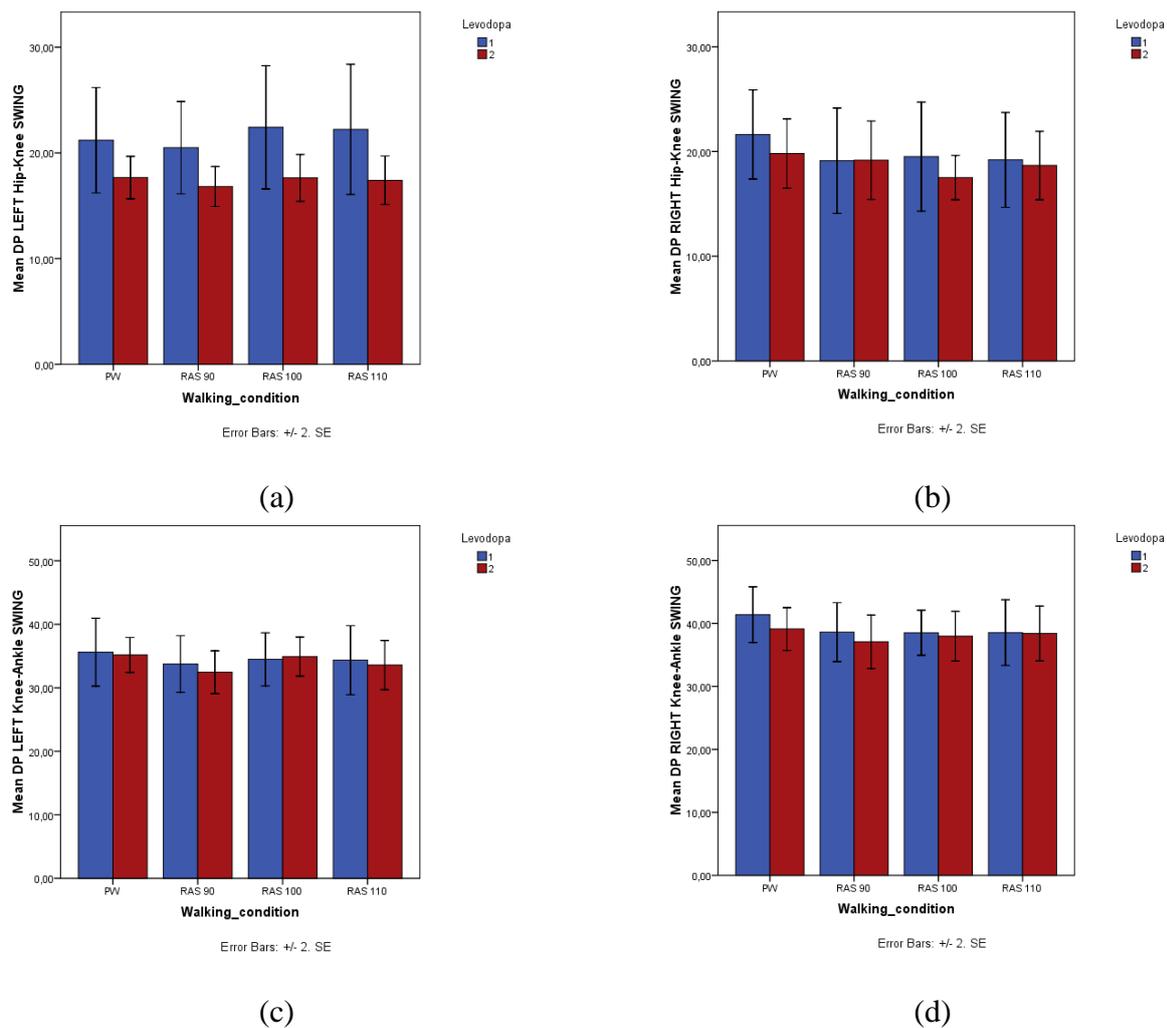


Fig. 71: valori medi della Discrete Phase di tutti i pazienti nella fase di swing per le coppie anca-ginocchio sinistra (a) e destra(b), ginocchio-caviglia sinistra (c) e destra (d)

Nelle tabelle 62 e 63 si riportano i valori di media e deviazione standard della Discrete Phase di tutti i pazienti nelle fasi di stance e swing nello stato OFF:

DP	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
L_HK Stance	32,3±19,8	31,8±16,7	33,2±21,1	33,5±20
R_HK Stance	31,3±14,9	29,4±21,1	30,2±13,9	29,6±10,07
L_KA Stance	58,1±26,3	63±23,8	60,3±23,9	61,7±24,9
R_KA Stance	58,6±21,9	60,2±23,9	59,8±22,9	56,07±25,6
L_HK Swing	21,2±14,1	20,5±11,9	22,4±16,2	22,2±17,4
R_HK Swing	21,6±12,03	18,5±14,2	19,5±14,7	19,2±12,8
L_KA Swing	35,6±14,4	33,8±11,8	34,5±11,4	34,3±14,4
R_KA Swing	40,6±12,5	38,6±12,6	38,5±9,6	38,5±13,5

Tabella 62: media e deviazione standard della Discrete Phase di tutti i pazienti nello stato OFF

DP	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
L_HK Stance	30,3±14,3	30,6±14,9	30,9±13,7	28,4±13,3
R_HK Stance	30,32±13,5	29,7±12,4	30,9±12,9	29,5±10,6
L_KA Stance	56,7±18,6	57,3±18,1	57±18,5	54,7±20,3
R_KA Stance	57,9±16,5	56,7±19,4	56,05±17,4	54,9±16,7
L_HK Swing	17,7±5,7	16,8±5,3	17,6±6,08	17,4±6,4
R_HK Swing	18,09±6,7	19,2±10,6	17,5±5,9	18,7±9,2
L_KA Swing	35,2±7,8	32,5±8,9	34,9±7,9	33,6±10,8
R_KA Swing	39,8±9,2	37,7±11,3	39,5±11,4	38,4±11,5

Tabella 63: media e deviazione standard della Discrete Phase di tutti i pazienti nello stato ON

L'ANOVA a misure ripetute a due fattori per questo indice non ha fornito importanti significatività.

Nelle figure 72 e 73 si riportano invece i valori medi ottenuti per i pazienti con patologia più grave:

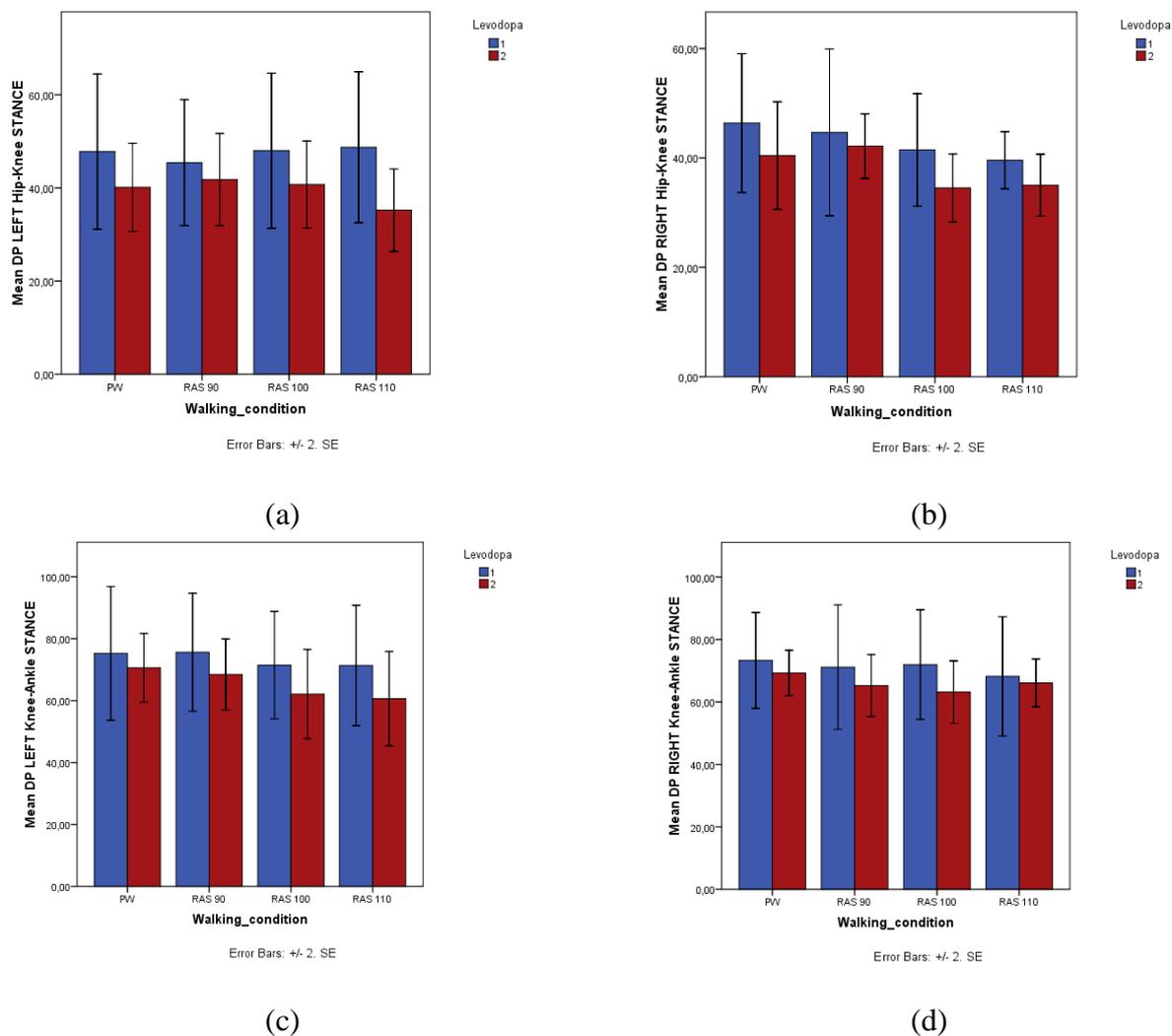


Fig.72: valori medi della Discrete Phase dei pazienti con patologia più grave nella fase di stance per le coppie anca-ginocchio sinistra (a) e destra(b), ginocchio-caviglia sinistra (c) e destra (d)

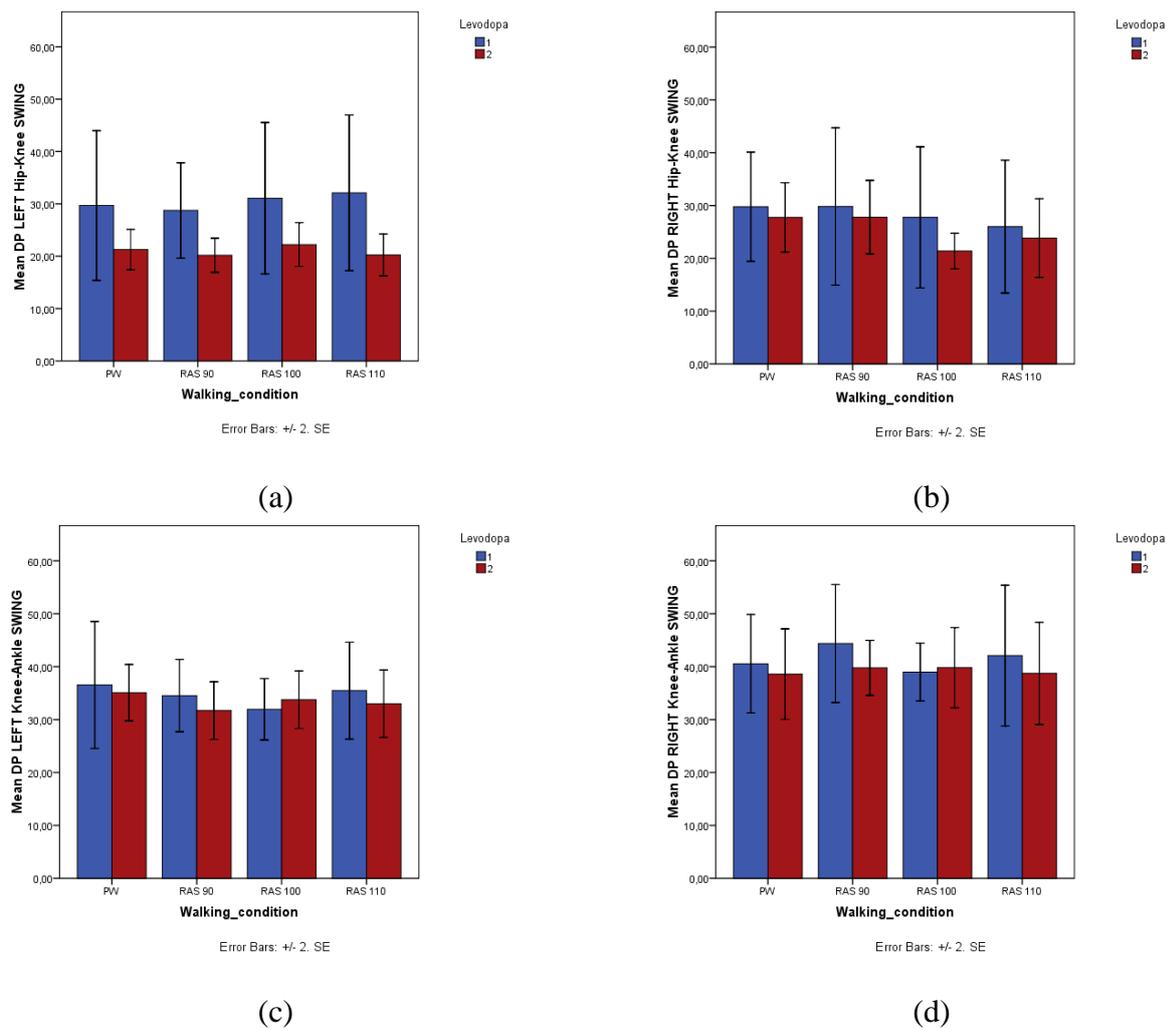


Fig.73: valori medi della Discrete Phase dei pazienti con patologia più grave nella fase di swing per le coppie anca-ginocchio sinistra (a) e destra(b), ginocchio-caviglia sinistra (c) e destra (d)

Nelle tabelle 64 e 65 si osservano i valori di media e deviazione standard della Discrete Phase dei pazienti con patologia più severa negli stati di OFF e ON:

DP	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
L_HK Stance	47,8±27,6	45,4±20,3	48±27,6	48,7±25,6
R_HK Stance	46,3±19,03	44,7±20,1	43,9±16,3	41,5±14,7
L_KA Stance	75,2±35,8	75,6±30,1	71,4±28,8	71,3±32,2
R_KA Stance	73,3±25,5	71,1±31,5	72±27,7	68,2±31,6
L_HK Swing	29,7±22,6	28,7±12,9	31,08±22,8	32,1±23,5
R_HK Swing	29,8±16,3	29,8±22,3	27,8±22,1	26,01±19,8
L_KA Swing	38,8±18,9	34,5±10,8	31,9±9,6	35,5±14,5
R_KA Swing	40,5±14,7	45,6±18,05	39,8±11,5	40,9±20,2

Tabella 64: media e deviazione standard della Discrete Phase dei pazienti con patologia più grave nello stato OFF

DP	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
L_HK Stance	40,1±16,4	41,8±17,1	40,7±16,1	35,2±15,3
R_HK Stance	40,4±17	42,1±10,2	37,3±15,2	37,8±12
L_KA Stance	70,6±18,3	68,4±19	62,1±21,6	60,6±25,2
R_KA Stance	69,3±11,4	65,2±15,7	63,2±14,9	66,1±10,8
L_HK Swing	21,3±6,3	20,2±5,4	22,2±6,6	20,2±6,6
R_HK Swing	29,2±7,8	27,8±12	21,4±5,8	23,8±12,9
L_KA Swing	36,3±9,4	35,1±12,2	37,7±11,4	35,7±12,5
R_KA Swing	39,8±11,3	40,1±7,8	40,1±11,4	38,7±15,3

Tabella 65: media e deviazione standard della Discrete Phase dei pazienti con patologia più grave nello stato ON

Anche per questo secondo gruppo di pazienti l'ANOVA a misure ripetute a due fattori non ha fornito delle significatività statistiche.

3.3.12 Phase Coordination Index

Infine, per esaminare la coordinazione tra i due arti inferiori nelle quattro condizioni di cammino e negli stati OFF e ON, si è utilizzato il PCI. Per tutti i pazienti sono stati ottenuti i valori riportati nel diagramma a barre di Figura 74:

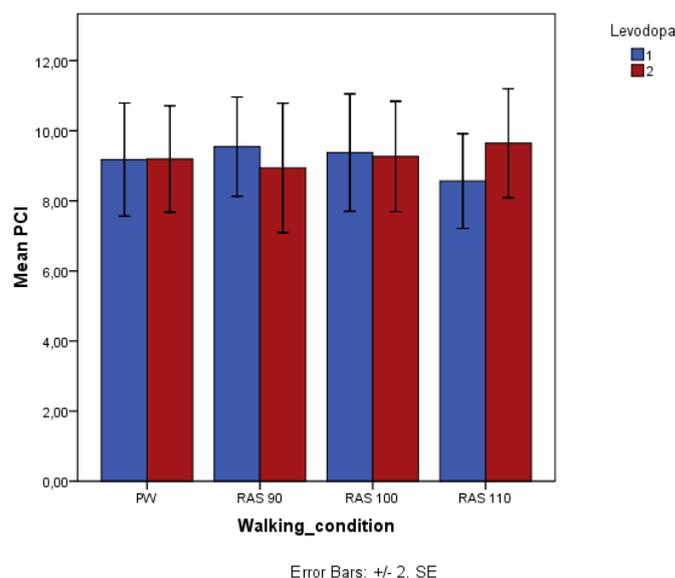


Fig. 74: valori medi del Phase Coordination Index di tutti i pazienti

Per i pazienti con patologia più severa, invece, sono stati ottenuti i seguenti valori:

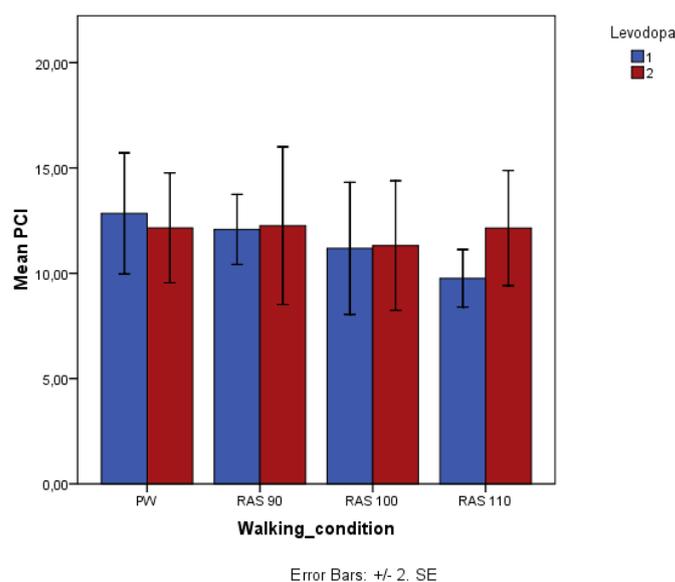


Fig. 75: valori medi del Phase Coordination Index per i pazienti con patologia più grave

Nelle tabelle 66 e 67 si riportano rispettivamente i valori del PCI di tutti i pazienti e dei pazienti con patologia più severa

	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
PCI OFF	9,18±4,6	9,55±3,87	9,37±4,7	8,56±3,8
PCI ON	9,2±4,4	8,94±5,2	9,3±4,4	9,6±4,4

Tabella 66: media e deviazione standard del PCI di tutti i pazienti

	PW	RAS 90	RAS 100	RAS 110
PCI OFF	12,84±4,76	12,08±2,5	11,2±4,9	9,76±2,2
PCI ON	12,1±4,5	12,3±6,5	11,3±5,1	12,14±4,7

Tabella 67: media e deviazione standard del PCI dei pazienti con patologia più severa

L'ANOVA a misure ripetute a due fattori, nell'indagare l'effetto dei RAS su questo indice, non ha fornito delle significatività rilevanti.

3.4 Confronto tra soggetti sani e soggetti patologici

In questo paragrafo si mostrerà un confronto tra i valori ottenuti per i soggetti sani e quelli patologici relativamente a ciascun indice analizzato. Nello specifico verranno confrontate le Preferred Walking dei soggetti sani con quelle dei pazienti, sia nello stato OFF che nello stato ON. Anche in questo caso i pazienti verranno considerati dapprima nel loro insieme e successivamente solo quelli con patologia più grave.

3.4.1 Confronto tra soggetti sani e tutti i pazienti

Verranno di seguito mostrati dei confronti tra i valori degli indici analizzati ottenuti per i soggetti sani e quelli patologici nel loro insieme. Nello specifico si farà prima un confronto per i parametri spazio-temporali e successivamente per gli indici di coordinazione.

3.4.1.1 *Step length*

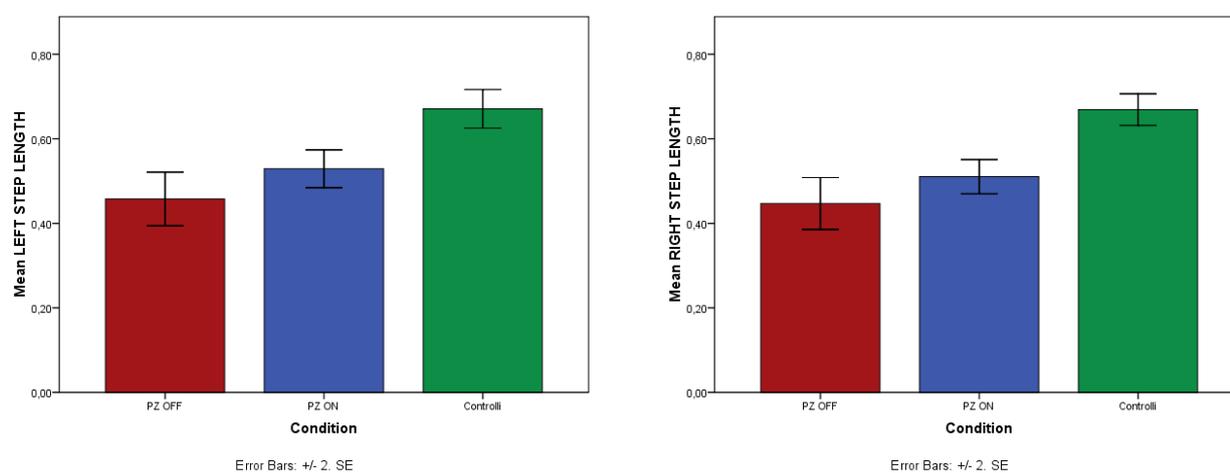


Fig. 76: lunghezza dello step destro e sinistro nella Preferred Walking dei soggetti sani (verde) e in quella dei patologici in entrambi gli stati di OFF (rosso) e ON (blu)

Confrontando la lunghezza dello step dei sani con quella dei patologici nella Preferred Walking si osservano delle evidenti differenze; quest'ultime vengono confermate dal t-test a campioni indipendenti che restituisce un p-value < 0,01 sia per il confronto tra la step length dei sani e quella dei pazienti in OFF che per il confronto tra la step length dei sani e quella dei pazienti in ON per entrambi gli arti inferiori, con un aumento del parametro per i soggetti sani.

3.4.1.2 Step length variability

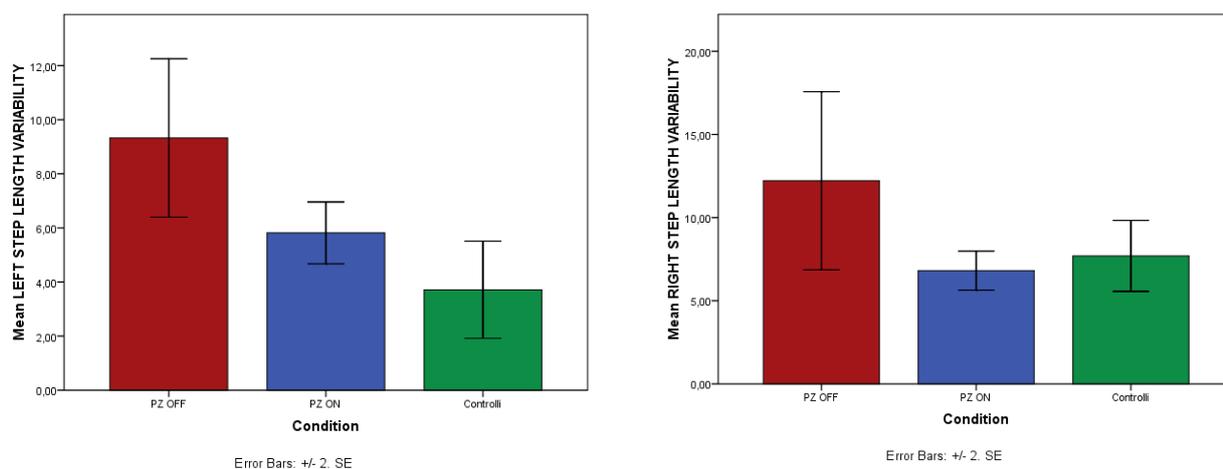


Fig. 77: variabilità della lunghezza dello step destro e sinistro nella Preferred Walking dei soggetti sani (verde) e in quella dei patologici in entrambi gli stati di OFF (rosso) e ON (blu)

Per quanto riguarda la variabilità della lunghezza dello step, sono state ottenute delle significatività statistiche solamente per il confronto tra la Preferred Walking dei pazienti in OFF e quella dei soggetti sani a sinistra, con un p-value=0,002 ed una diminuzione della variabilità nei sani.

3.4.1.3 Step length symmetry

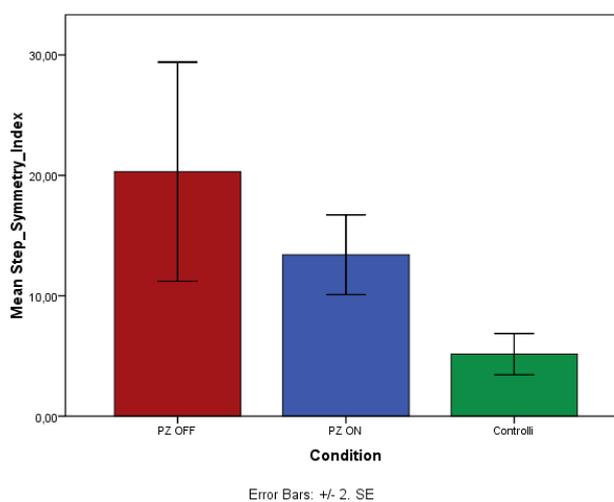


Fig. 78: indice di simmetria della lunghezza dello step dei pazienti in PW OFF (rosso), dei pazienti in PW ON (blu) e dei soggetti sani (verde)

Mettendo a confronto l'indice di simmetria della lunghezza dello step dei pazienti e dei soggetti sani, il t-test a campioni indipendenti ha restituito una significatività statistica sia nel confronto tra la simmetria dei pazienti in OFF e dei sani, con un p-value=0,002 che nel confronto tra la simmetria dei sani e quella dei pazienti in ON, con un p-value < 0,01, e in entrambi i casi si riscontra una netta diminuzione del parametro per i sani.

3.4.1.4 *Stride length*

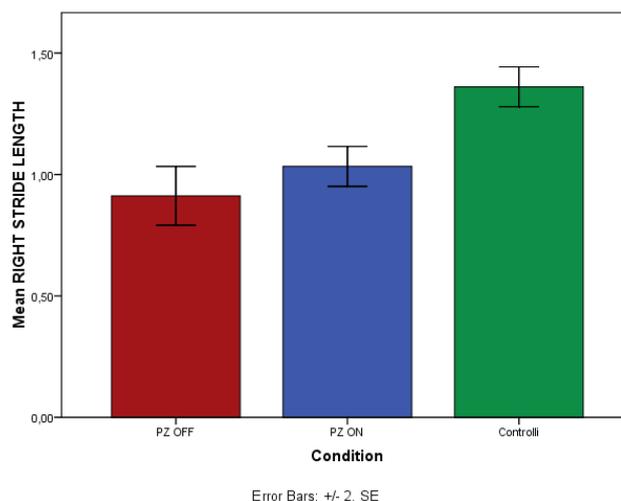


Fig. 79: lunghezza dello stride nelle Preferred Walking dei sani e dei patologici in OFF e ON

Anche per il confronto tra le lunghezze dello stride nelle tre Preferred Walking il t-test ha restituito delle significatività sia per il confronto Preferred Walking sani e Preferred Walking dei pazienti in OFF, sia per il confronto Preferred Walking sani e Preferred Walking in ON, con un p-value < 0,01 in entrambi i casi ed un aumento del parametro per i soggetti sani.

3.4.1.5 *Stride length variability*

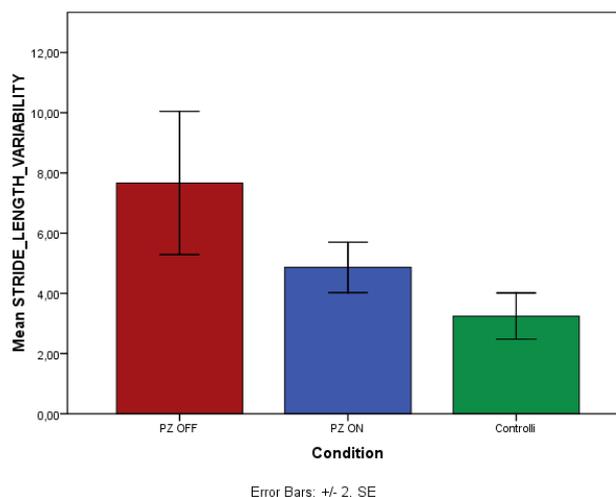


Fig. 80: variabilità della lunghezza dello stride nelle Preferred Walking dei soggetti sani e dei pazienti in OFF e ON.

Confrontando la variabilità della lunghezza dello stride dei pazienti e dei sani, il t-test a campioni indipendenti ha fornito delle significatività per il confronto PW sani e PW pazienti in OFF, con un p-value < 0,01 ed un aumento del parametro nei pazienti, ed un p-value=0,048 per il confronto PW sani e PW pazienti in ON, con un aumento della variabilità ancora nei pazienti.

3.4.1.6 *Range of Motion degli angoli di anca, ginocchio e caviglia*

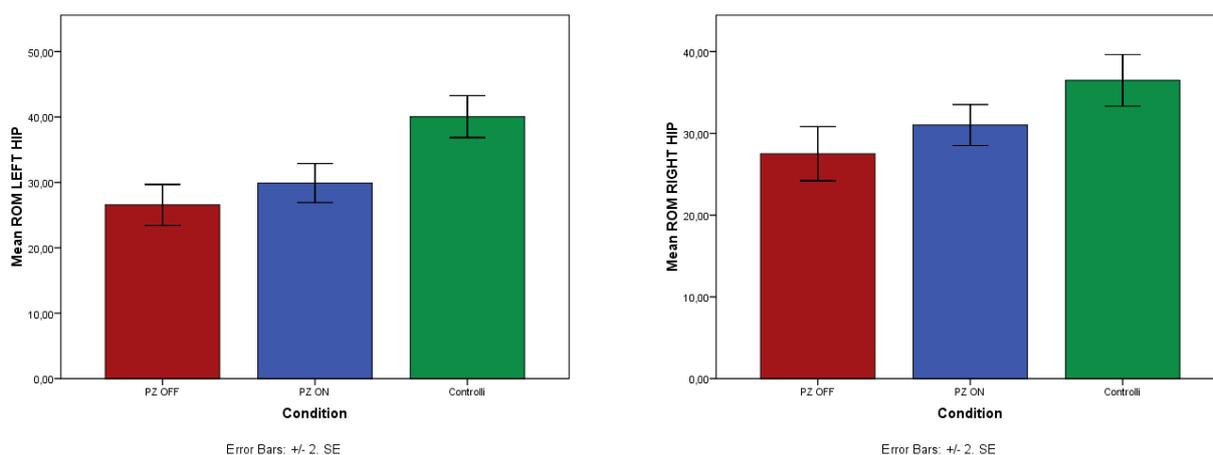


Fig. 81: range of motion degli angoli di anca destra e sinistra nelle Preferred Walking dei soggetti sani e dei pazienti in OFF e ON.

Facendo il confronto tra i ROM degli angoli di anca sia per l'arto sinistro che destro, il t-test ha restituito delle significatività in entrambi i casi. Nello specifico per i ROM dell'anca sinistra si è ottenuto un p-value $< 0,01$ nel confronto PW sani e PW pazienti in OFF, con un aumento del ROM per i sani, e un p-value=0,001 nel confronto PW sani e PW pazienti in ON ed un aumento del valore nei sani. Per l'anca destra, invece, si è ottenuto un p-value $< 0,01$ per il confronto PW sani e PW pazienti in OFF, e un p-value=0,03 per il confronto PW sani e PW pazienti in ON, e in entrambi i casi risulta sempre un aumento del parametro per i soggetti sani.

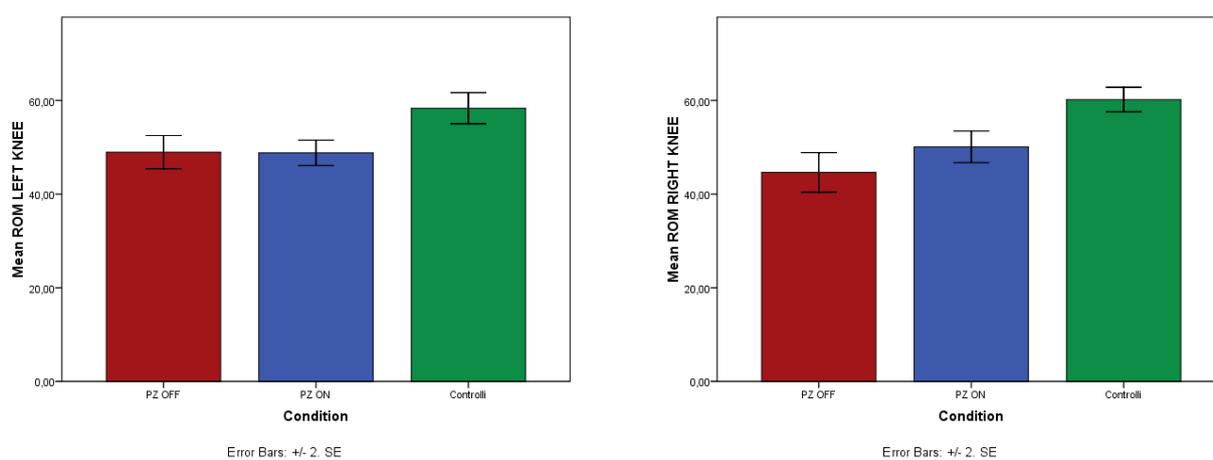


Fig. 82: range of motion degli angoli di ginocchio destro e sinistro nelle Preferred Walking dei soggetti sani e dei pazienti in OFF e ON.

Analogamente a quanto fatto per i range of motion degli angoli di anca, si fa un confronto anche per i ROM degli angoli di ginocchio destro e sinistro nelle tre Preferred Walking. Anche in questo caso il test statistico restituisce delle significatività: per il ginocchio sinistro, confrontando la PW dei sani con quella dei pazienti in OFF, si ottiene un p-value=0,008 mentre per il confronto PW sani e PW dei pazienti in ON si ha un p-value=0,001. Per il ginocchio a sinistra, invece, il t-test restituisce per entrambi i confronti un p-value $< 0,01$. Anche in questo caso, tutte le significatività sono rappresentative di un aumento dei valori per i soggetti sani.

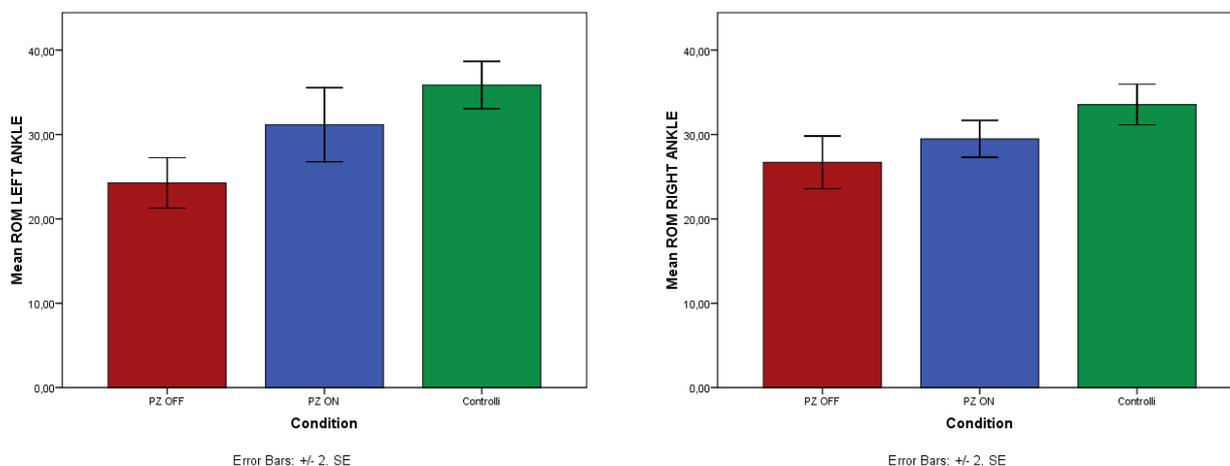


Fig. 83: range of motion degli angoli di caviglia destra e sinistra nelle Preferred Walking dei soggetti sani e dei pazienti in OFF e ON.

Si confrontano, infine, i range of motion degli angoli di caviglia di entrambi gli arti inferiori nelle tre Preferred Walking. A sinistra, il test ha restituito una significatività nel confronto tra la PW dei sani e quella dei pazienti in OFF, con un p-value < 0,01. A destra, invece, si è ottenuta una significatività statistica solamente per il confronto tra la PW dei sani e quella dei pazienti in OFF, con un p-value=0,002. Anche per i ROM di caviglia tutte le significatività rivelano valori maggiori per i sani.

3.4.1.7 Velocità

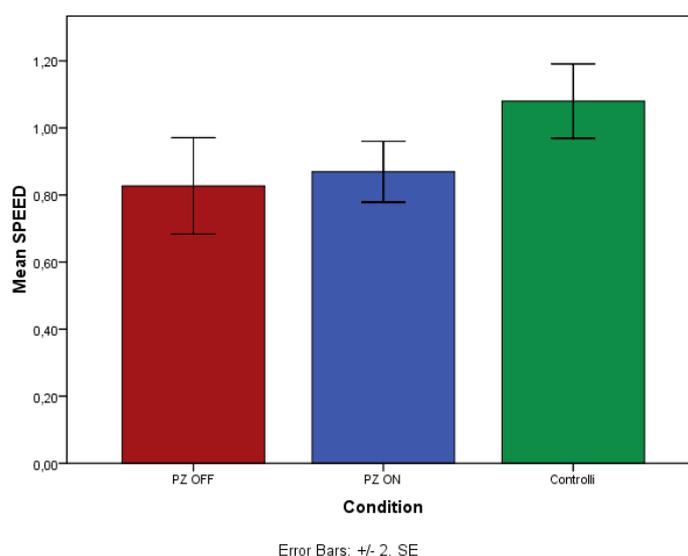
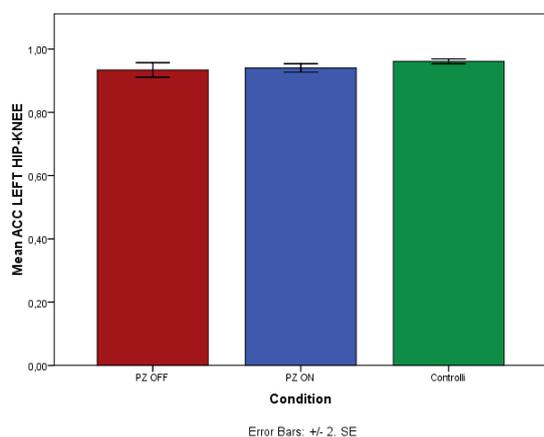


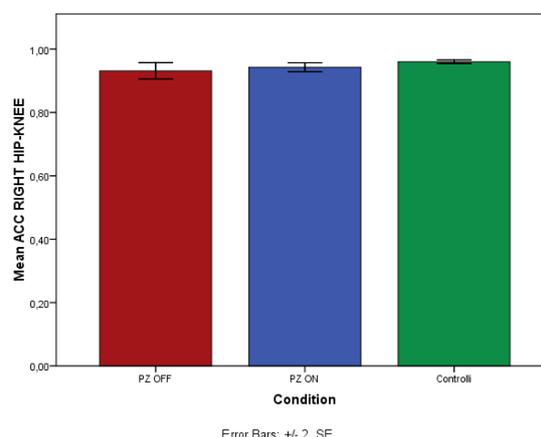
Fig. 84: velocità nella Preferred Walking dei soggetti sani e in quella dei pazienti in OFF e ON.

Confrontando la velocità dei soggetti sani in Preferred Walking con quella dei pazienti in Preferred Walking negli stati OFF e ON, il t-test a campioni indipendenti ha fornito un p-value=0,006 per il confronto tra i sani e i pazienti in OFF, mentre ha restituito un p-value=0,02 per il confronto tra sani e pazienti in ON, e in entrambi i casi nei pazienti i valori sono minori.

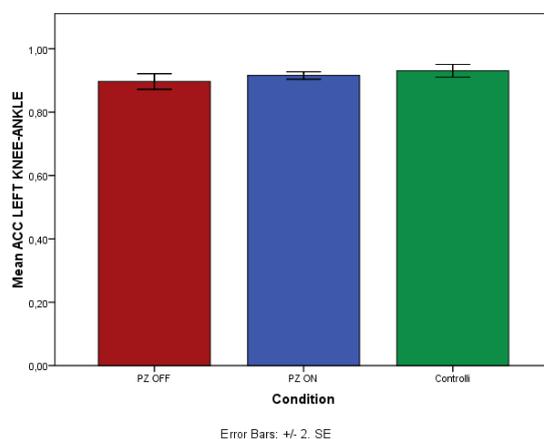
3.4.1.8 Coefficient of Corrispondence ACC



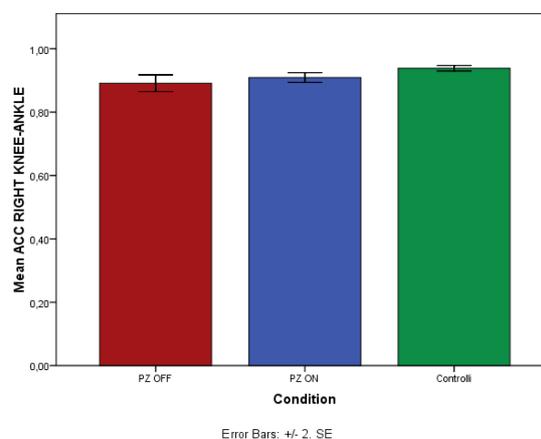
(a)



(b)



(c)



(d)

Fig. 85: ACC per le coppie anca-ginocchio sinistra (a) e destra (b) e ginocchio-caviglia sinistra (c) e destra (d) nella Preferred Walking dei soggetti sani e dei pazienti in OFF e ON

Facendo un confronto tra i valori assunti dall'ACC per la coppia anca-ginocchio nelle tre Preferred Walking, il t-test a campioni non appaiati ha fornito una differenza statisticamente rilevante solamente per il confronto tra l'ACC della coppia anca-ginocchio a destra nella Preferred Walking dei sani e l'ACC dei pazienti in ON, con un p-value=0,03 ed una diminuzione nei pazienti. Per

l'ACC della coppia ginocchio-caviglia, invece, sono state ottenute delle significatività solamente a destra per entrambi i confronti, con un $p\text{-value}=0,002$ in tutti e due i casi, ed una diminuzione dei valori per i soggetti patologici.

3.4.1.9 *Coupling Angle*

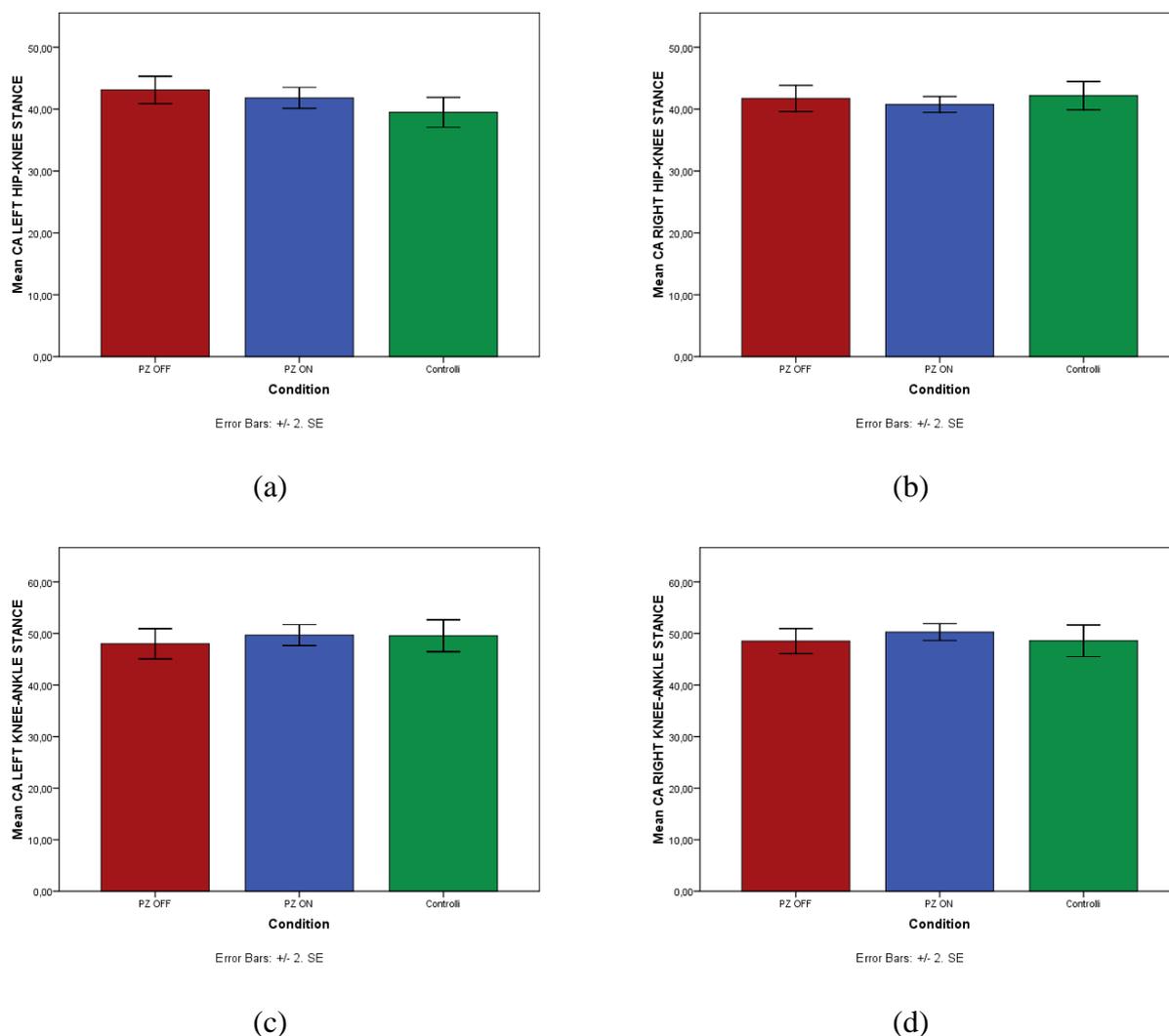
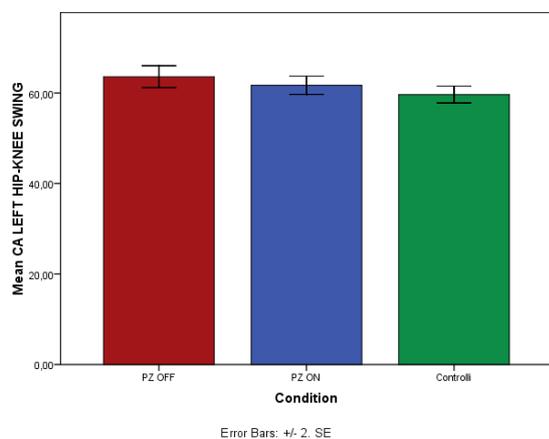


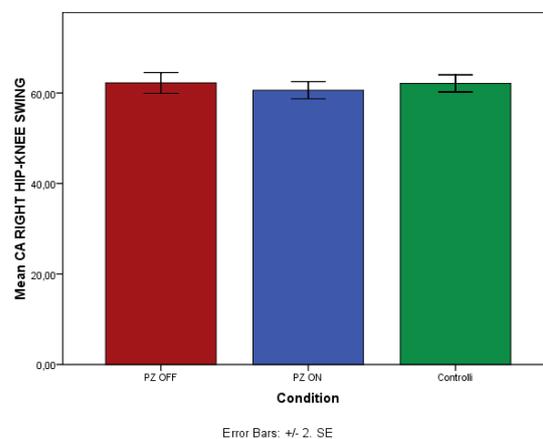
Fig. 86: Coupling Angle per le coppie anca-ginocchio sinistra (a) e destra (b) e ginocchio-caviglia sinistra (c) e destra (d) nella Preferred Walking dei soggetti sani e dei pazienti in OFF e ON nella fase di stance

Per i valori del Coupling Angle nella fase di stance e per entrambe le coppie anca-ginocchio e ginocchio-caviglia, il t-test ha mostrato una differenza statisticamente rilevante confrontando il coupling angle di anca e ginocchio a destra nella Preferred Walking dei sani e il corrispondente

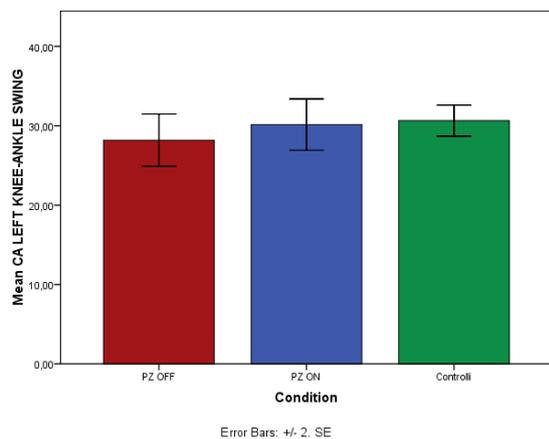
coupling angle nella Preferred Walking dei pazienti in OFF, con un $p\text{-value}=0,04$, che rappresenta un aumento del parametro nei sani.



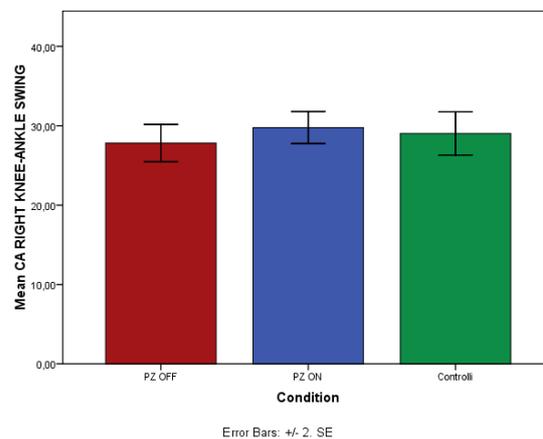
(a)



(b)



(c)

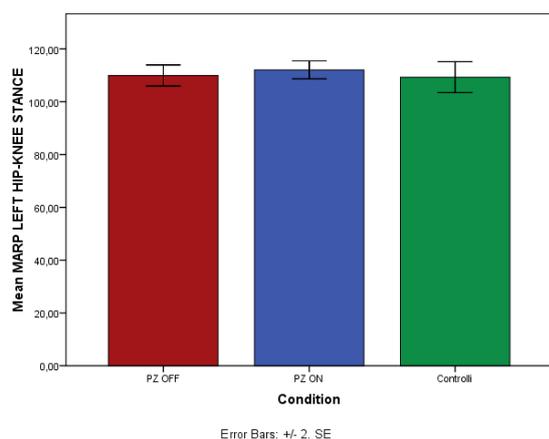


(d)

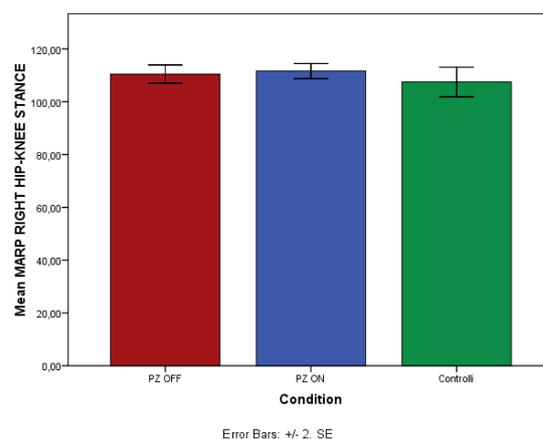
Fig. 87: Coupling Angle per le coppie anca-ginocchio sinistra (a) e destra (b) e ginocchio-caviglia sinistra (c) e destra (d) nella Preferred Walking dei soggetti sani e dei pazienti in OFF e ON nella fase di swing

Nella fase di swing, invece, si è ottenuta una significatività solamente confrontando il Coupling Angle della coppia anca-ginocchio a sinistra nella Preferred Walking dei sani con il corrispondente indice nella Preferred Walking dei pazienti in OFF, e nello specifico un $p\text{-value}=0,01$ ed un aumento nei soggetti patologici.

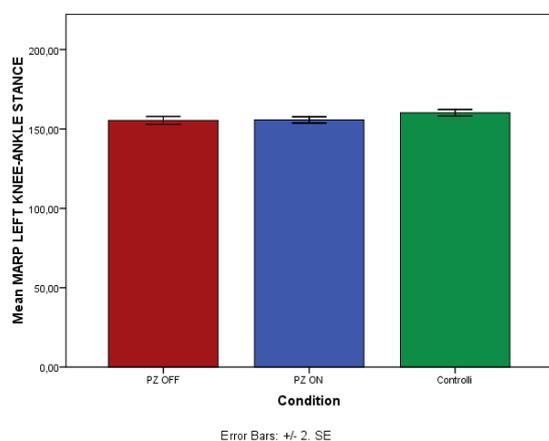
3.4.1.10 Mean Absolute Relative Phase



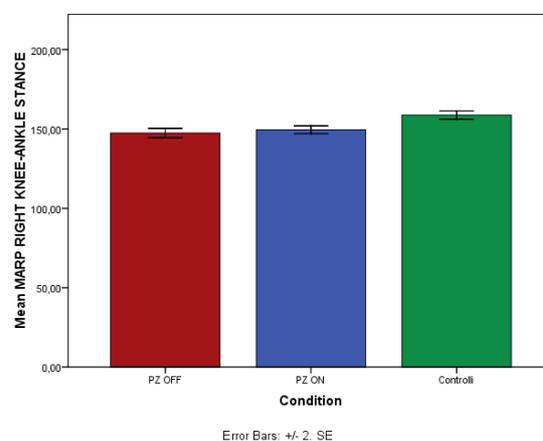
(a)



(b)



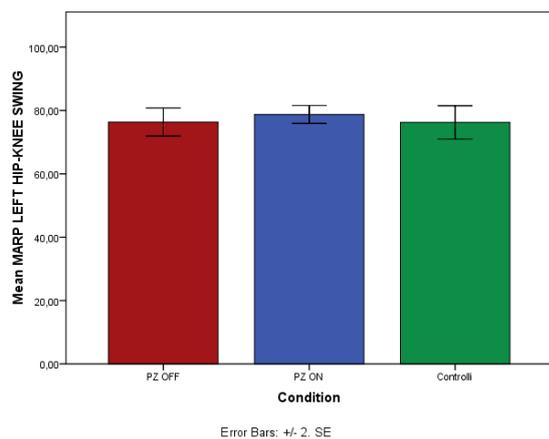
(c)



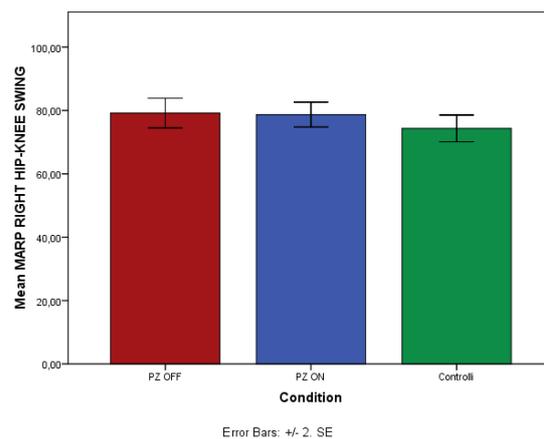
(d)

Fig. 88: Mean Absolute Relative Phase per le coppie anca-ginocchio sinistra (a) e destra (b) e ginocchio-caviglia sinistra (c) e destra (d) nella Preferred Walking dei soggetti sani e dei pazienti in OFF e ON nella fase di stance

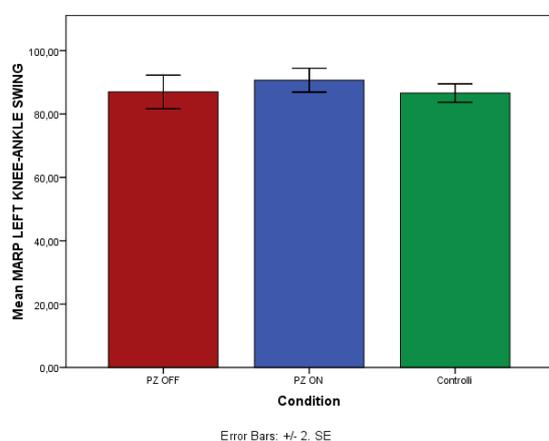
Per questo terzo indice, nella fase di stance, il test ha rilevato delle significatività relativamente al MARP della coppia ginocchio-caviglia sia a destra che a sinistra. Nello specifico, a destra si è ottenuto un $p\text{-value}=0,03$ confrontando il MARP nella PW dei sani con quello nella PW dei pazienti in OFF, e un $p\text{-value}=0,02$ confrontando la PW dei sani con quella dei patologici in OFF. A destra, invece, per entrambi i confronti si è ottenuto un $p\text{-value} < 0,01$. In entrambi i casi le significatività rappresentano un aumento del parametro nei sani.



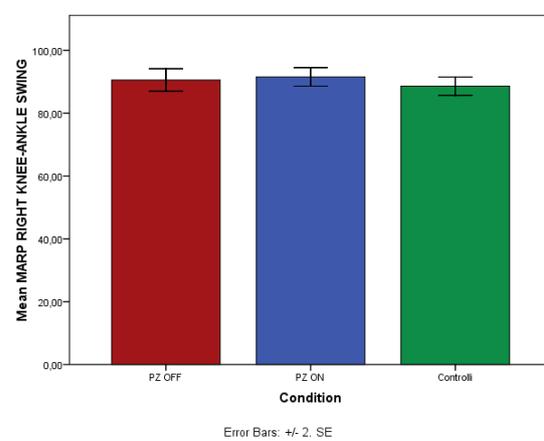
(a)



(b)



(c)

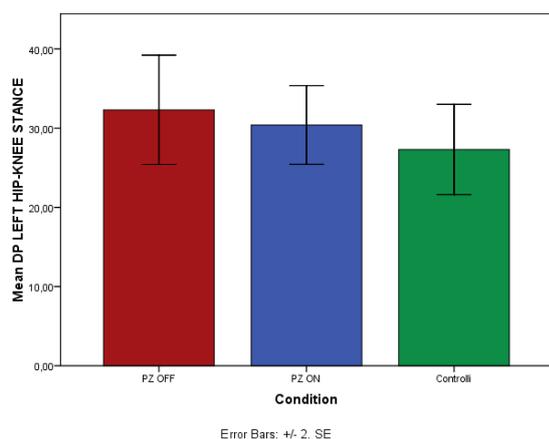


(d)

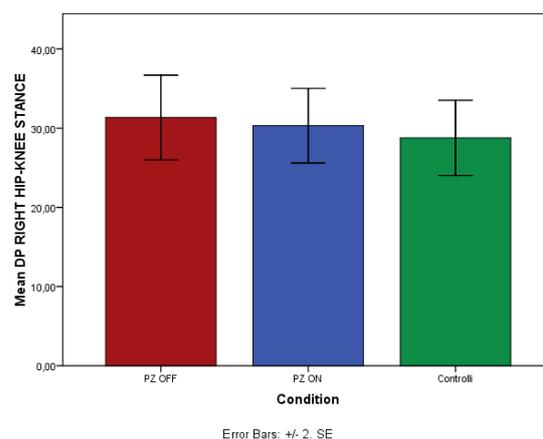
Fig. 89: Mean Absolute Relative Phase per le coppie anca-ginocchio sinistra (a) e destra (b) e ginocchio-caviglia sinistra (c) e destra (d) nella Preferred Walking dei soggetti sani e dei pazienti in OFF e ON nella fase di swing

Per la fase di swing il t-test a campioni indipendenti non ha rilevato delle significatività statistiche.

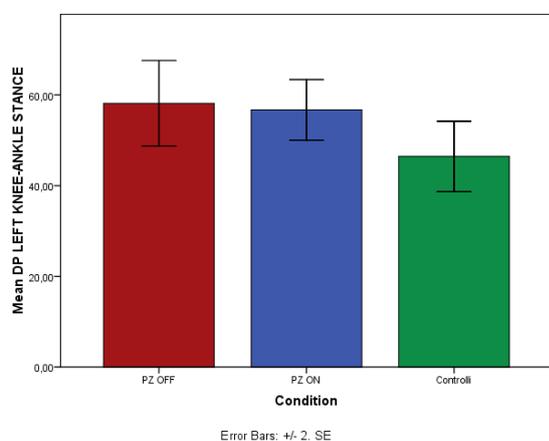
3.4.1.11 Discrete Phase



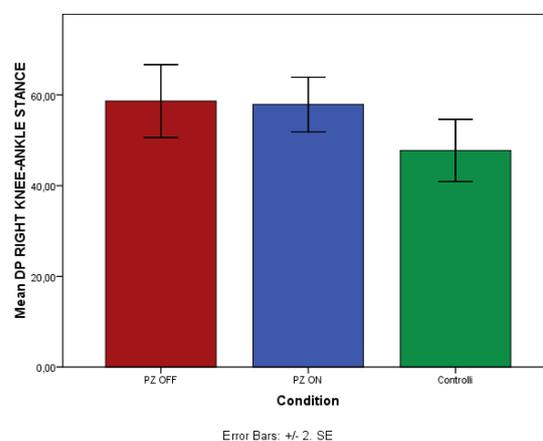
(a)



(b)



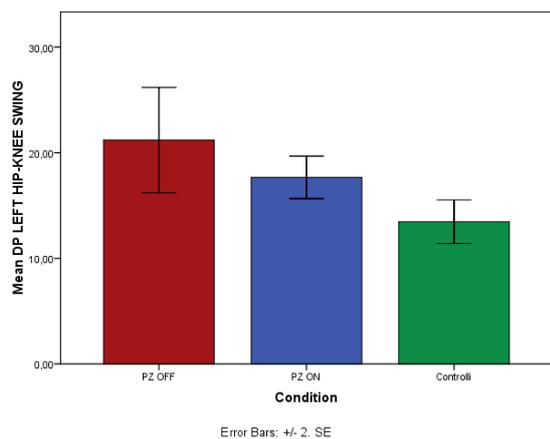
(c)



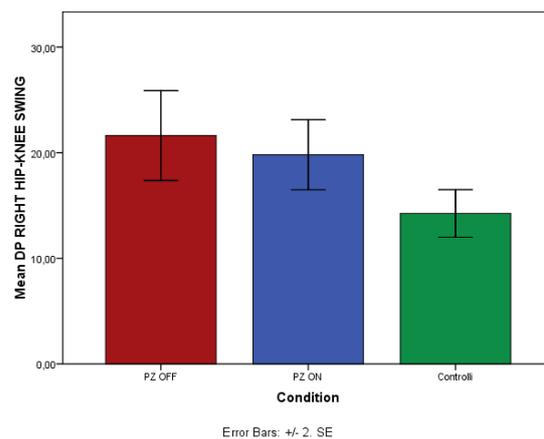
(d)

Fig. 90:DP per le coppianca-ginocchio sinistra (a) e destra (b) e ginocchio-caviglia sinistra (c) e destra (d) nella Preferred Walking dei soggetti sani e dei pazienti in OFF e ON nella fase di stance

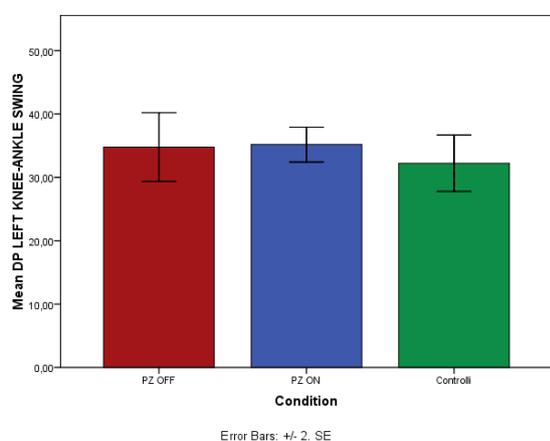
Relativamente alla Discrete Phase nella fase di stance, il t-test non ha rilevato delle significatività confrontando i valori dell'indice nella Preferred Walking dei soggetti sani e quelli nella Preferred Walking dei patologici in OFF e in ON.



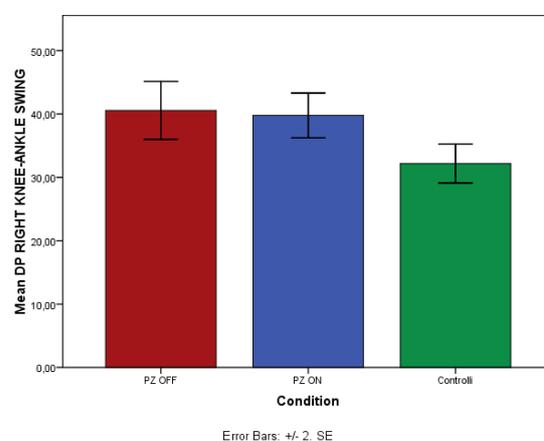
(a)



(b)



(c)



(d)

Fig. 91: DP per le coppie anca-ginocchio sinistra (a) e destra (b) e ginocchio-caviglia sinistra (c) e destra (d) nella Preferred Walking dei soggetti sani dei pazienti in OFF e in ON nella fase di swing

Nella fase di swing sono state ottenute delle significatività, sia a destra che a sinistra, per i valori dell'indice relativo alla coppia anca-ginocchio; nello specifico a sinistra è stato ottenuto un p-value=0,03 confrontando la PW dei sani con quella dei patologici in ON, mentre a destra per il confronto PW dei sani e PW dei pazienti in OFF si è ottenuto un p-value=0,004 e un p-value=0,008 confrontando la PW dei sani con quella dei pazienti in ON. In tutti i casi si osserva una diminuzione significativa del parametro nei soggetti sani.

3.4.1.12 Phase Coordination Index

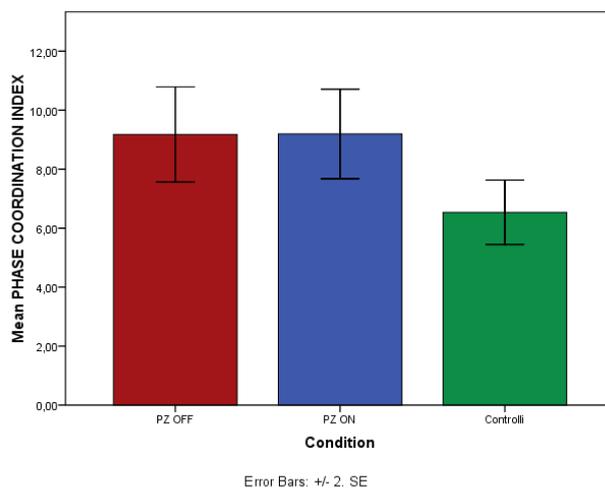


Fig. 92: Phase Coordination Index nella Preferred Walking dei soggetti sani e dei pazienti in OFF e ON

Relativamente al PCI, il test statistico ha fornito una significatività nel confronto tra i valori dell'indice nella Preferred Walking dei sani con quelli della Preferred Walking dei patologici in OFF, con un $p\text{-value}=0,01$, ed un $p\text{-value}=0,007$ confrontando la Preferred Walking dei sani con quella dei patologici in ON. Anche in questo caso l'indice assume valori nettamente inferiore per i soggetti sani.

3.4.2 Confronto tra soggetti sani e pazienti con patologia più grave

Così come fatto nel paragrafo precedente, di seguito si mostreranno i confronti fatti per tutti gli indici analizzati tra i soggetti sani e quelli a cui è stata diagnosticata una patologia più grave.

3.4.2.1 *Step length*

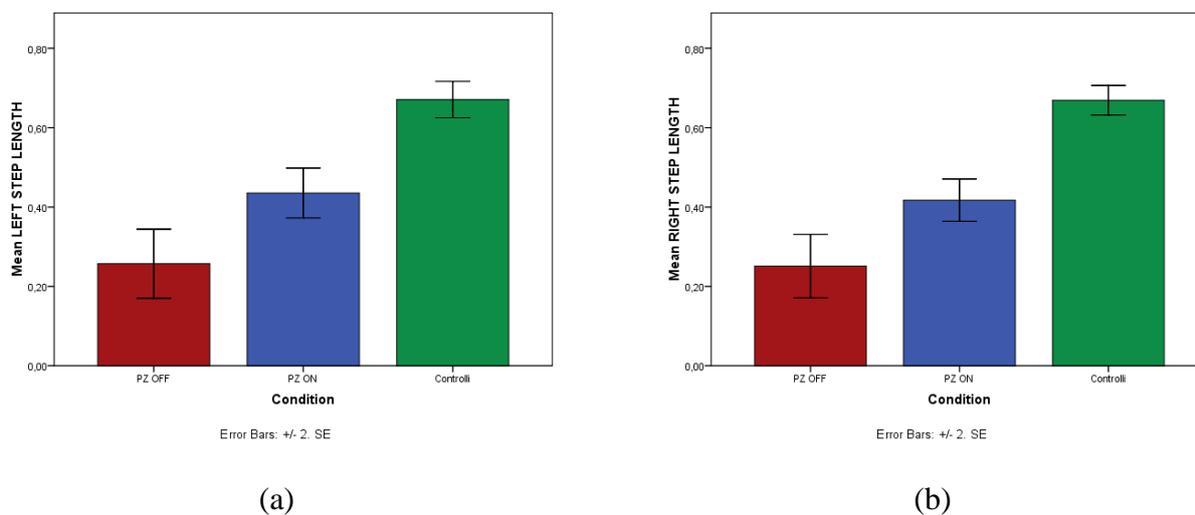


Fig. 93: lunghezza dello step sinistro (a) e destro (b) nella Preferred Walking dei pazienti con patologia più grave negli stati OFF e ON e nella Preferred Walking dei soggetti sani

Il t-test a campioni non appaiati, mettendo a confronto la lunghezza dello step dei pazienti e dei soggetti sani ha rilevato delle differenze significative; in particolare, sia a destra che a sinistra, per entrambi i confronti PW dei sani e PW dei pazienti in OFF prima e in ON poi, si è ottenuto un $p\text{-value} < 0,001$, che dimostra una diminuzione rilevante nei pazienti.

3.4.2.2 Step length variability

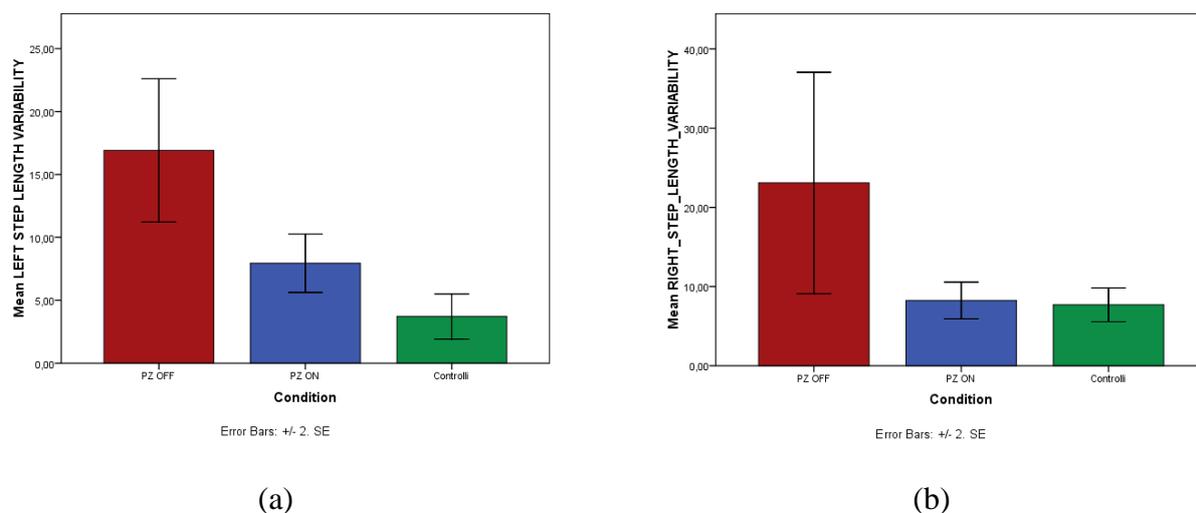


Fig. 94: variabilità della lunghezza dello step sinistro (a) e destro (b) nella Preferred Walking dei pazienti con patologia più grave negli stati OFF e ON e nella Preferred Walking dei soggetti sani

Confrontando la variabilità della lunghezza dello step, il test statistico ha rilevato delle significatività solamente a sinistra, ottenendo un p-value=0,001 per il confronto PW sani e PW dei pazienti in OFF, e un p-value=0,01 per il confronto PW dei sani e PW dei pazienti in ON; questo perché, come si può vedere dal grafico a barre (b), la variability in OFF di per sé presenta una variabilità molto elevata. A queste significatività corrisponde un aumento della variabilità della lunghezza dello stride nei pazienti.

3.4.2.3 Step length symmetry

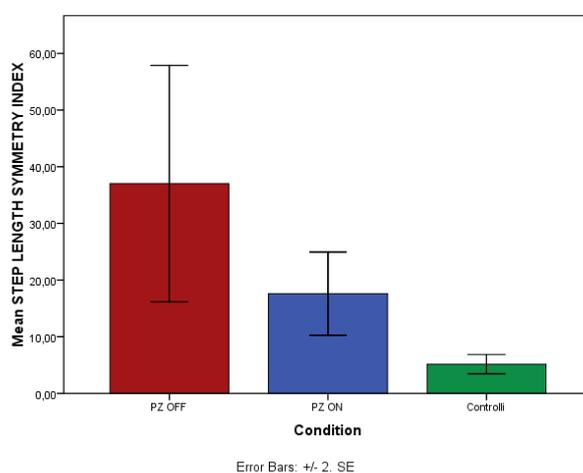


Fig. 95: indice di simmetria della lunghezza dello step nella Preferred Walking dei pazienti con patologia più grave negli stati OFF e ON e nella Preferred Walking dei soggetti sani

Andando a confrontare l'indice di simmetria della lunghezza dello step nelle tre Preferred Walking, il test ha restituito un $p\text{-value}=0,01$ per il confronto PW dei sani e PW dei pazienti in OFF, e un $p\text{-value}=0,006$ per il confronto PW dei sani e PW dei pazienti in ON. In entrambi i casi si evince una diminuzione del parametro per i sani.

3.4.2.4 *Stride length*

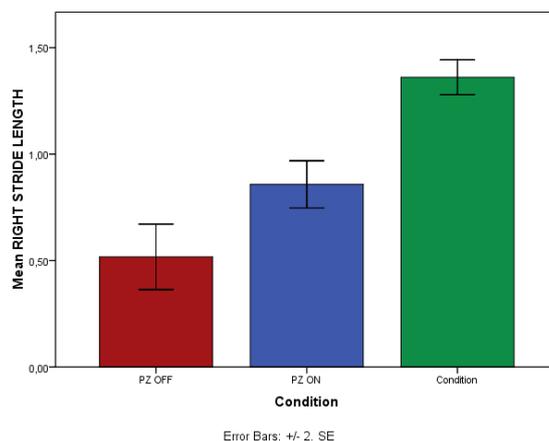


Fig. 96: lunghezza dello stride destro nella Preferred Walking dei pazienti con patologia più grave negli stati OFF e ON e nella Preferred Walking dei soggetti sani

Il confronto tra la lunghezza dello stride in Preferred Walking dei sani con quella dei pazienti in OFF e successivamente il confronto tra i soggetti sani e pazienti in ON ci ha fornito un $p\text{-value} < 0,01$ in entrambi i casi, rappresentativo di un aumento dei valori nei sani.

3.4.2.5 *Stride length variability*

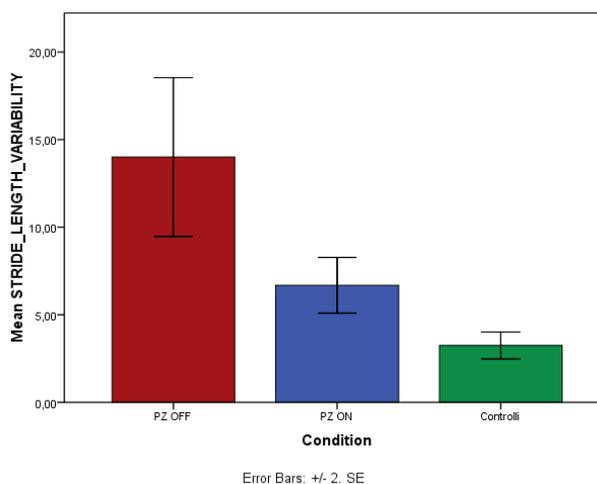


Fig. 97: variabilità della lunghezza dello stride nella Preferred Walking dei pazienti con patologia più grave negli stati OFF e ON e nella Preferred Walking dei soggetti sani

Anche i confronti relativamente alla variabilità della lunghezza dello stride hanno restituito in entrambi i casi un p-value uguale e pari a 0,001, e valori significativamente maggiori per i pazienti .

3.4.2.6 Range of Motion degli angoli di anca, ginocchio e caviglia

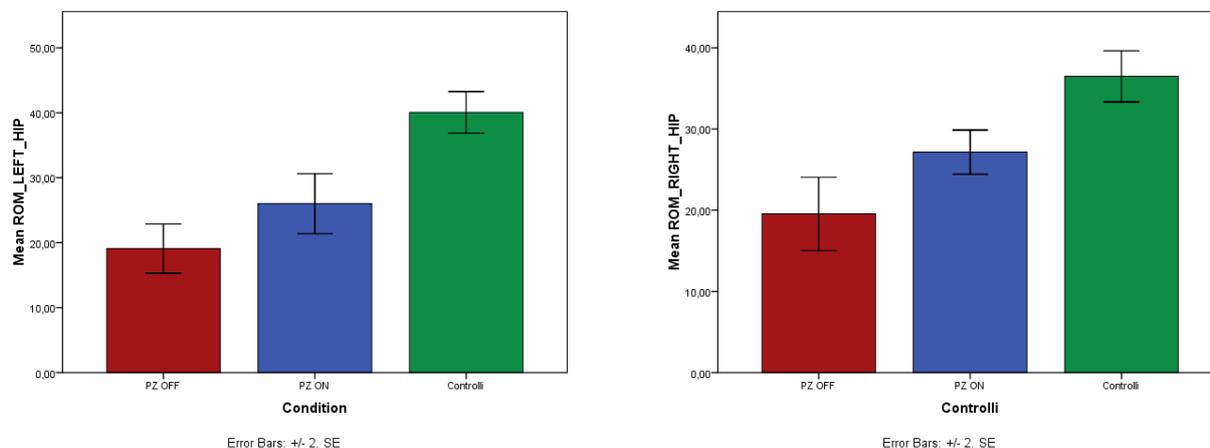


Fig. 98: Range of Motion degli angoli di anca destra e sinistra nella Preferred Walking dei pazienti con patologia più grave negli stati OFF e ON e nella Preferred Walking dei soggetti sani

Il confronto tra gli angoli di anca sia destra che sinistra dei soggetti sani e dei pazienti negli stati OFF e ON ha restituito in tutti i casi un p-value <0,01, rappresentativo di un aumento del parametro per i soggetti sani.

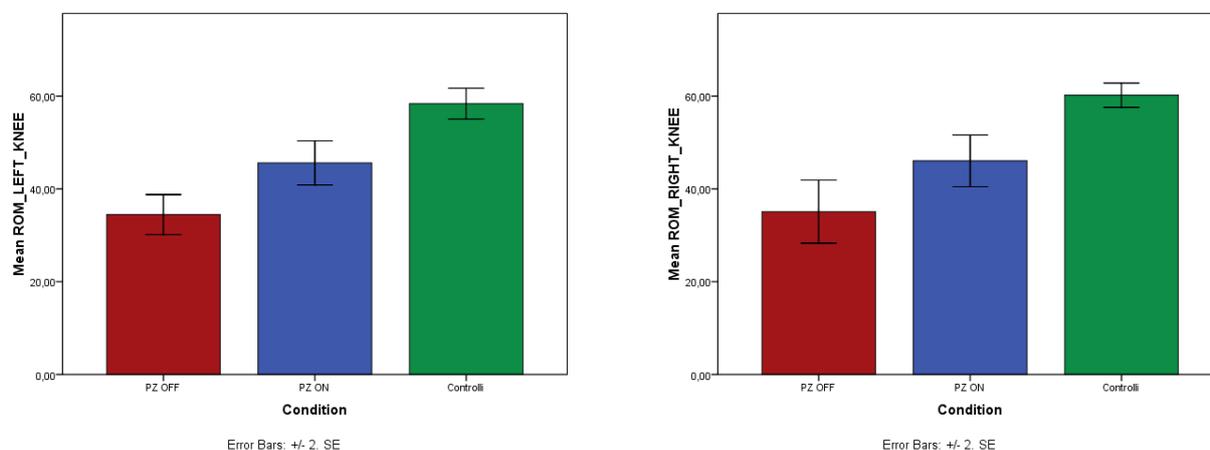


Fig. 99: Range of Motion degli angoli di ginocchio destro e sinistro nella Preferred Walking dei pazienti con patologia più grave negli stati OFF e ON e nella Preferred Walking dei soggetti sani

Anche per i range of motion degli angoli di ginocchio il t-test ha restituito per tutti i confronti tra pazienti e soggetti sani, sia a destra che a sinistra, un p-value <0,05 rappresentativo di un aumento dell'indice nei soggetti sani.

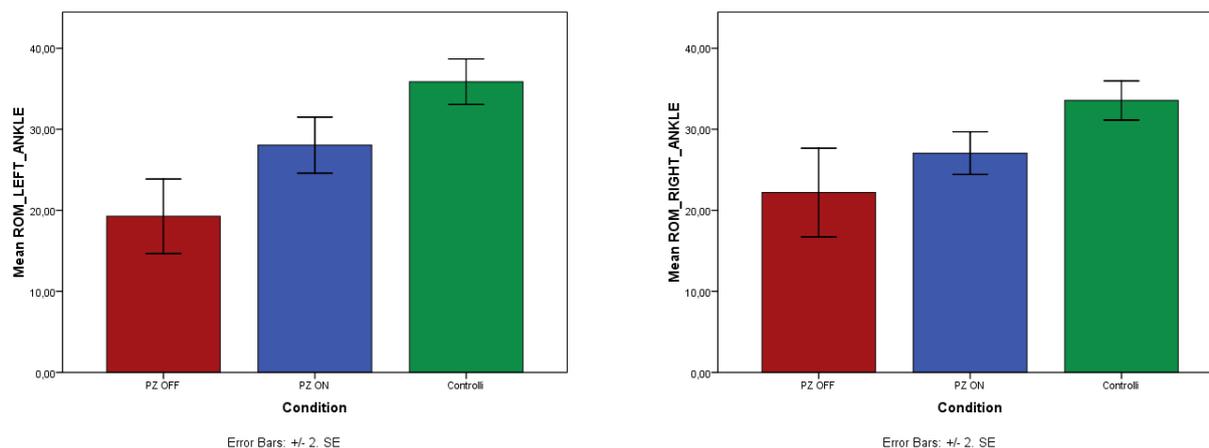


Fig. 100: Range of Motion degli angoli di caviglia destra e sinistra nella Preferred Walking dei pazienti con patologia più grave negli stati OFF e ON e nella Preferred Walking dei soggetti sani

Facendo il confronto tra i valori del Range of Motion degli angoli di caviglia dei pazienti e dei sani il t-test ha mostrato delle differenze statisticamente significative. Per gli angoli di caviglia destra si è ottenuto un p-value=0,000 nel confronto PW dei pazienti in OFF e PW dei soggetti sani, con un aumento del parametro in questi ultimi; per il confronto tra pazienti in ON e sani, invece, si è ottenuto un p-value=0,003 rappresentativo anche in questo caso di un aumento del ROM nei soggetti sani. Per gli angoli di caviglia sinistra il test ha restituito per entrambi i confronti un p-value=0,002, con un aumento del ROM nei soggetti sani.

3.4.2.7 Velocità

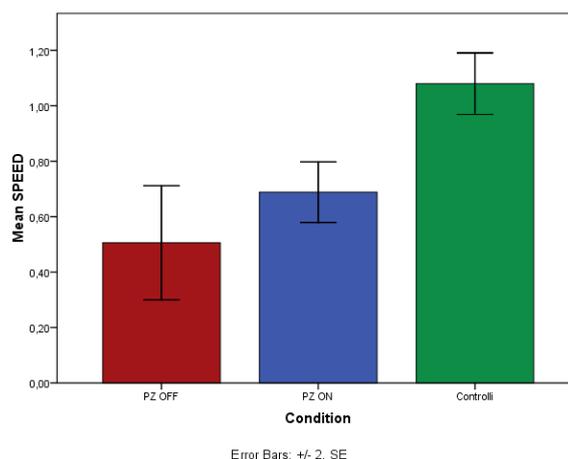


Fig. 101: velocità nella Preferred Walking dei pazienti con patologia più grave negli stati OFF e ON e nella Preferred Walking dei soggetti sani

Il t-test in questo caso, per entrambi i confronti, ha restituito un p-value $< 0,01$ che rappresenta un aumento del parametro per i soggetti sani.

3.4.2.8 Coefficient of Corrispondence ACC

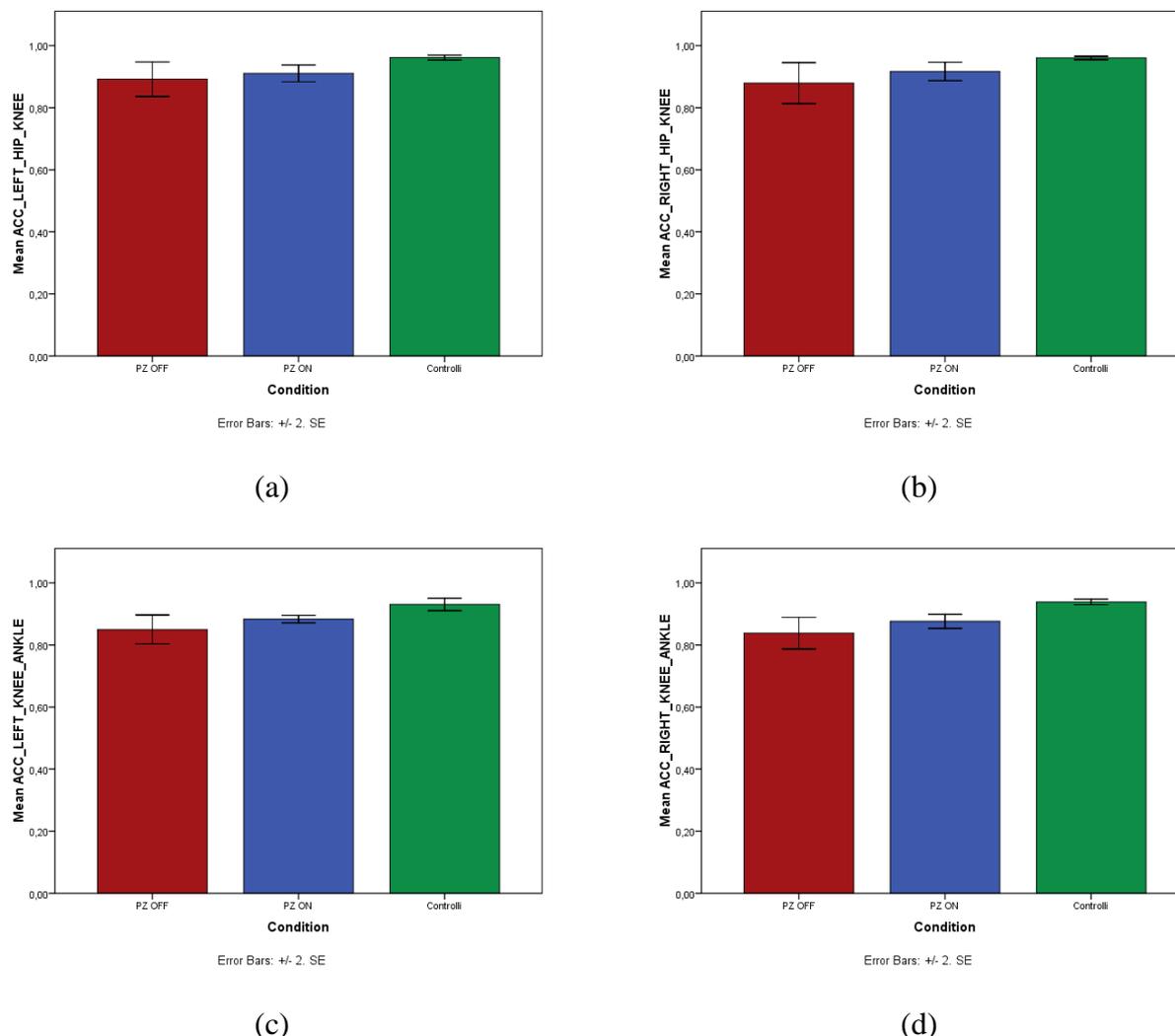


Fig. 102: ACC per le coppie anca-ginocchio sinistra (a) e destra (b) e ginocchio-caviglia sinistra (c) e destra (d) nella Preferred Walking dei soggetti sani e dei pazienti in OFF e ON

Per il confronto tra i valori dell'ACC della coppia anca-ginocchio dei pazienti in OFF e dei sani, il t-test ha fornito un p-value=0,03, sia a destra che a sinistra, mostrando un aumento dell'indice per i sani; per il confronto tra i pazienti in ON e i sani, invece, il p-value=0,003 a sinistra e p-value=0,01 a destra, con valori maggiori sempre per i sani. I confronti tra i valori dell'ACC della coppia ginocchio-caviglia dei pazienti in OFF e dei soggetti sani hanno fornito un p-value=0,006 a sinistra e un p-value=0,002 a destra, mentre il confronto tra pazienti in ON e sani ha fornito sia a destra che

a sinistra un p-value $< 0,01$. Anche per questa coppia di giunti, le significatività corrispondono a valori maggiori nei sani.

3.4.2.9 *Coupling Angle*

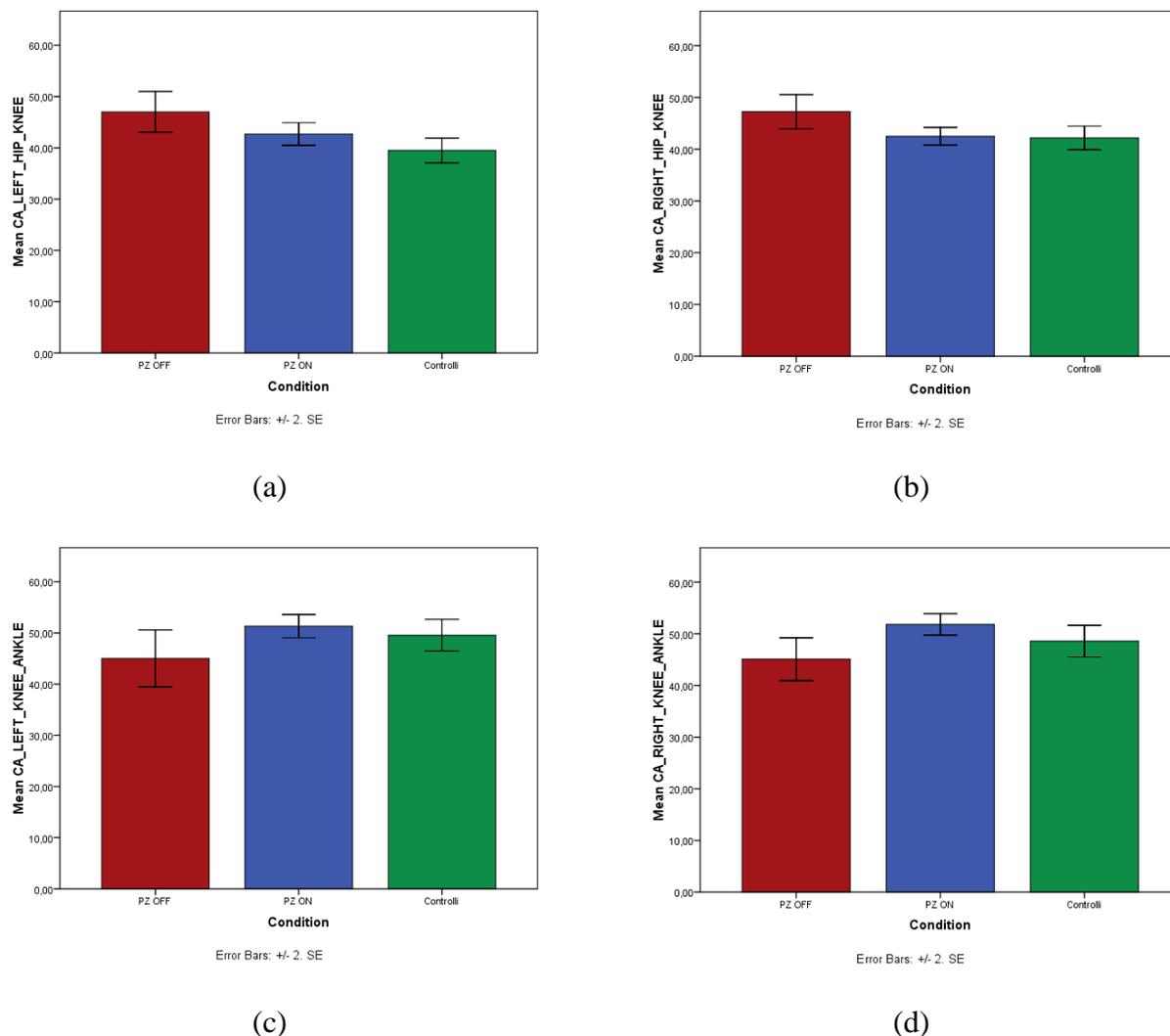
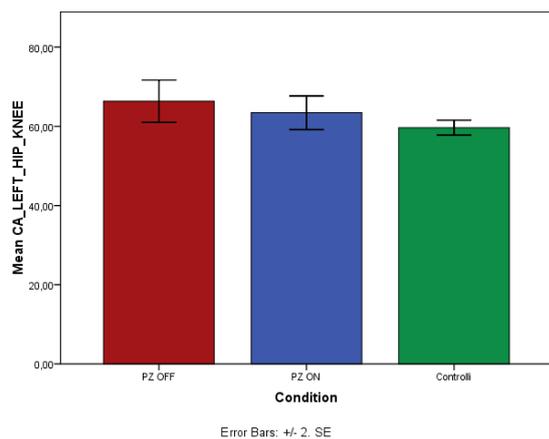
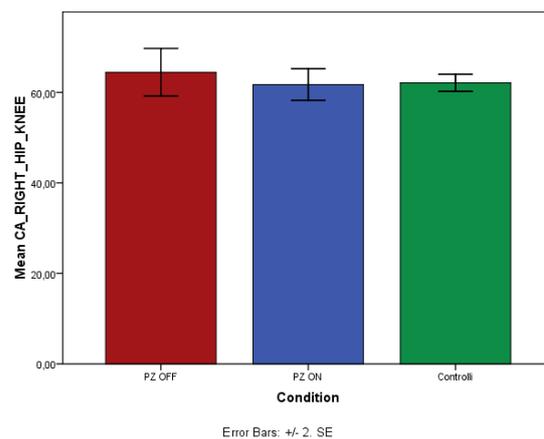


Fig. 103: Coupling Angle per le coppie anca-ginocchio sinistra (a) e destra (b) e ginocchio-caviglia sinistra (c) e destra (d) nella Preferred Walking dei soggetti sani e dei pazienti in OFF e ON nella fase di stance

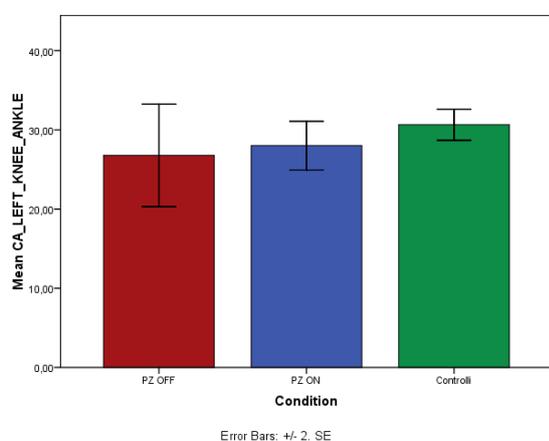
Per il Coupling Angle nella fase di stance, il test ha restituito delle significatività relativamente ai valori della coppia anca-ginocchio, confrontando la Preferred Walking dei pazienti in OFF con la Preferred Walking dei sani; nello specifico a sinistra si è ottenuto un p-value=0,005 e a destra un p-value=0,02, con una diminuzione per i sani in entrambi i casi.



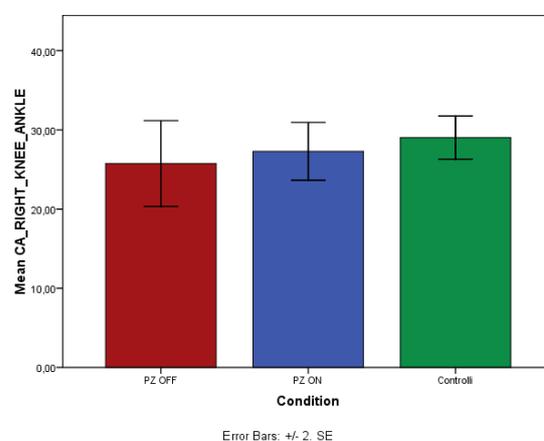
(a)



(b)



(c)



(d)

Fig. 104: Coupling Angle per le coppie anca-ginocchio sinistra (a) e destra (b) e ginocchio-caviglia sinistra (c) e destra (d) nella Preferred Walking dei soggetti sani e dei pazienti in OFF e ON nella fase di swing

Nella fase di swing, il t-test a campioni non appaiati ha restituito una significatività solamente confrontando i valori dell'indice della coppia anca-ginocchio a sinistra nella Preferred Walking dei pazienti in OFF e in quella dei sani, con un p-value=0,03 ed una diminuzione dei valori nei sani.

3.4.2.10 Mean Absolute Relative Phase

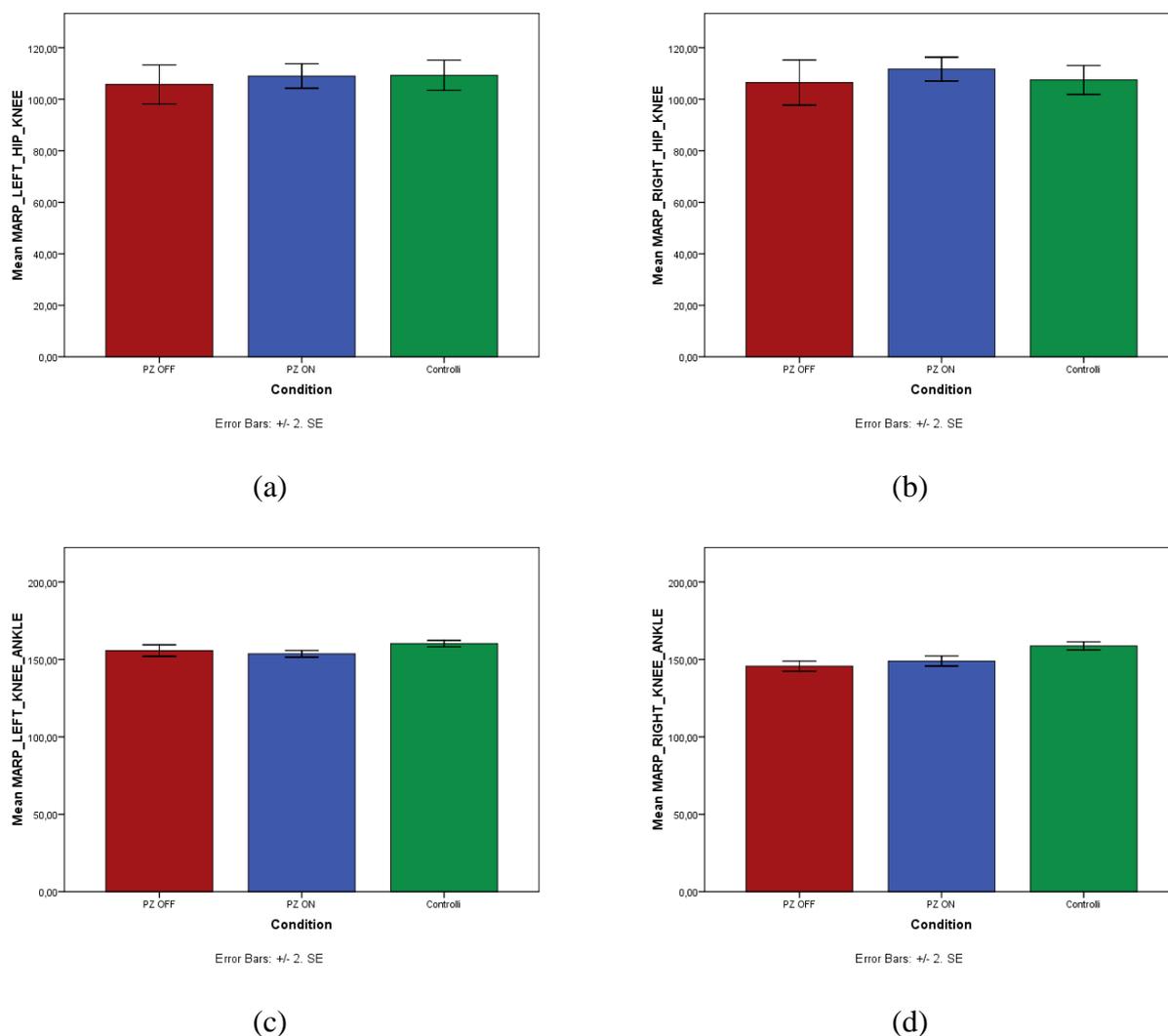
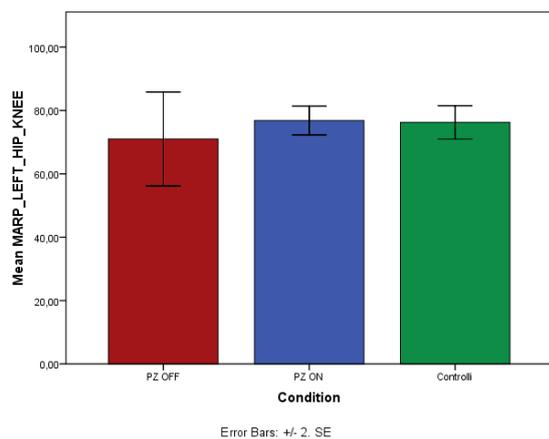
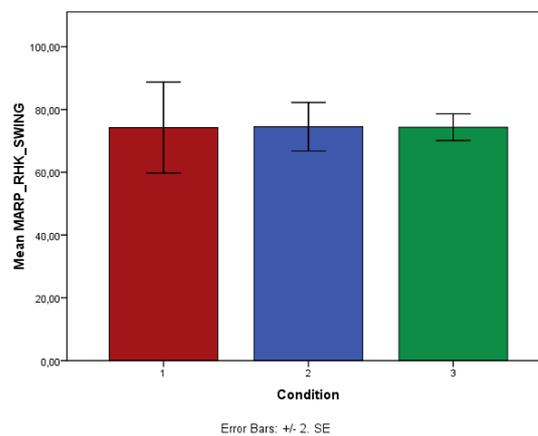


Fig. 105: Mean Absolute Relative Phase per le coppie anca-ginocchio sinistra (a) e destra (b) e ginocchio-caviglia sinistra (c) e destra (d) nella Preferred Walking dei soggetti sani e dei pazienti in OFF e ON nella fase di stance

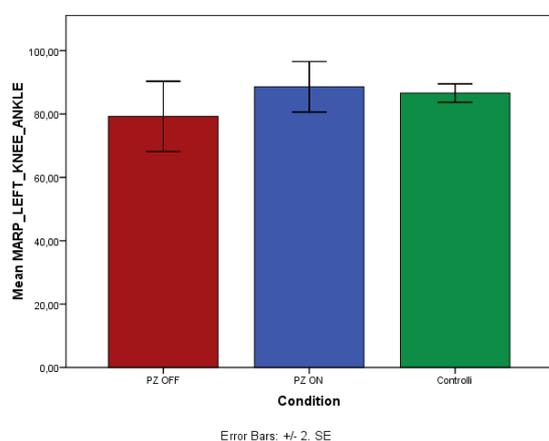
Confrontando i valori del MARP nella fase di stance, sono state ottenute delle significatività relativamente ai valore della coppia ginocchio-caviglia, sia a destra che a sinistra. A destra, confrontando i valori dei pazienti in OFF e dei sani, si è ottenuto un p-value=0,004 con un aumento nei sani, e un p-value <0,01 per il confronto tra pazienti in ON e sani, con un aumento sempre nei sani. A destra, invece, si è ottenuto un p-value <0,01 per entrambi i confronti e in entrambi i casi un aumento nei sani.



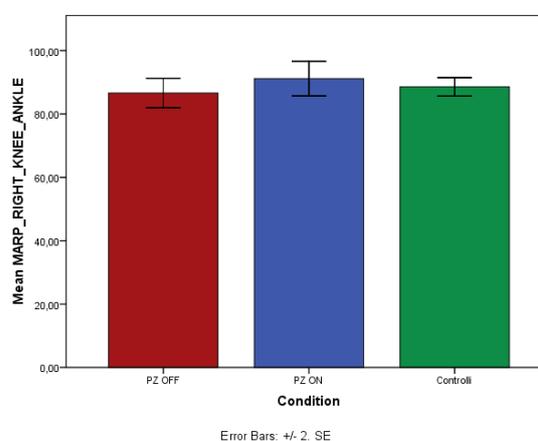
(a)



(b)



(c)



(d)

Fig. 106: Mean Absolute Relative Phase per le coppie anca-ginocchio sinistra (a) e destra (b) e ginocchio-caviglia sinistra (c) e destra (d) nella Preferred Walking dei soggetti sani e dei pazienti in OFF e ON nella fase di swing

Nella fase di swing il test statistico per il confronto tra sani e patologici non ha restituito significatività rilevanti.

3.4.2.11 Discrete Phase

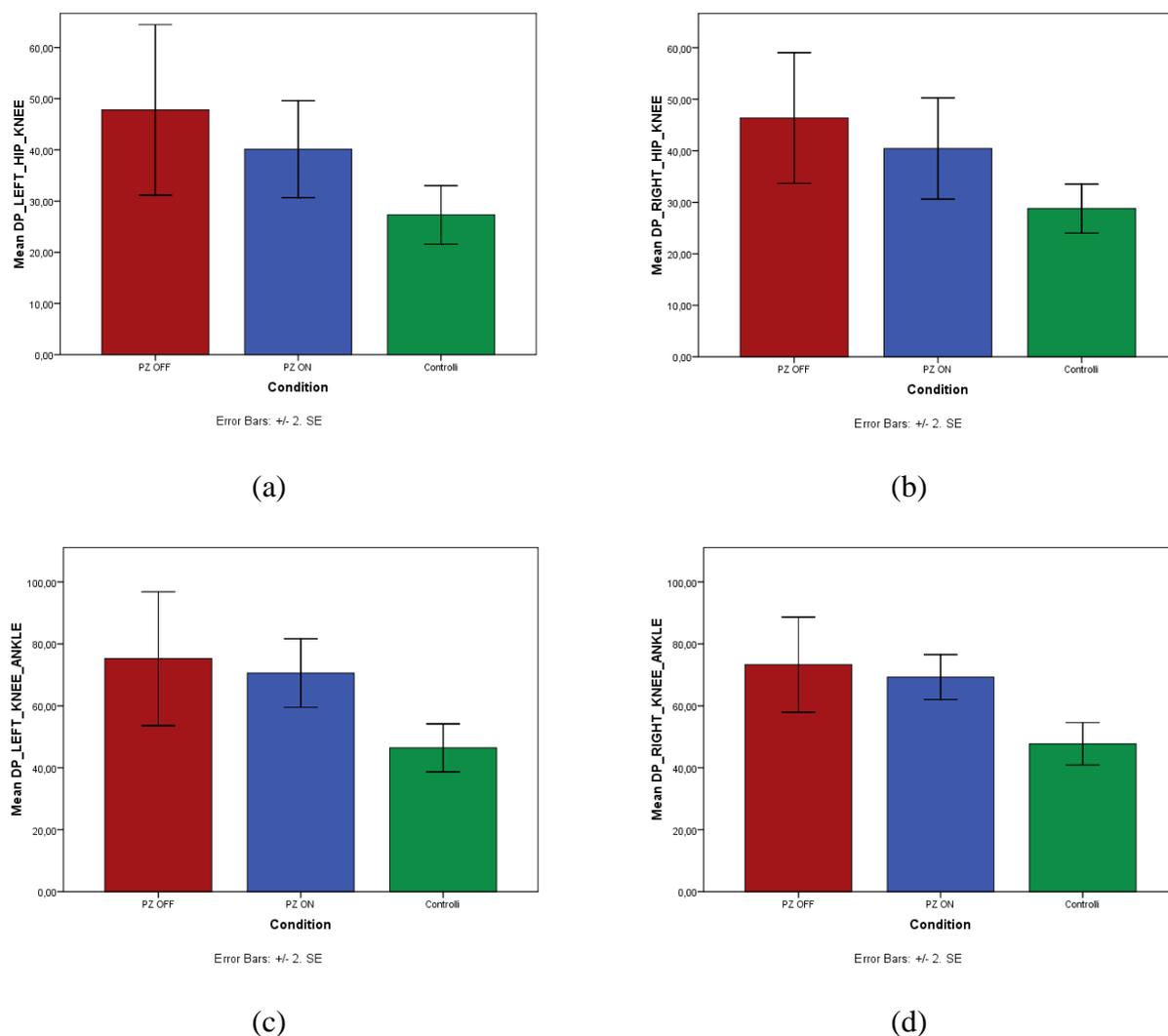
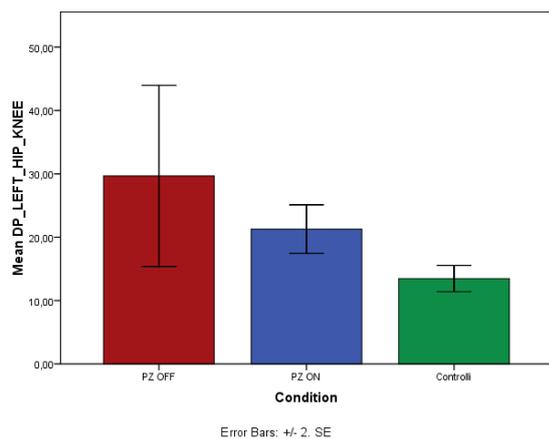
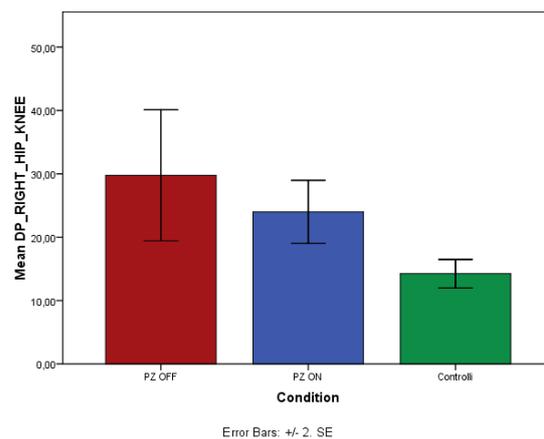


Fig. 107: DP per le coppie anca-ginocchio sinistra (a) e destra (b) e ginocchio-caviglia sinistra(c) e destra (d) nella Preferred Walking dei soggetti sani e dei pazienti in OFF e ON nella fase di stance

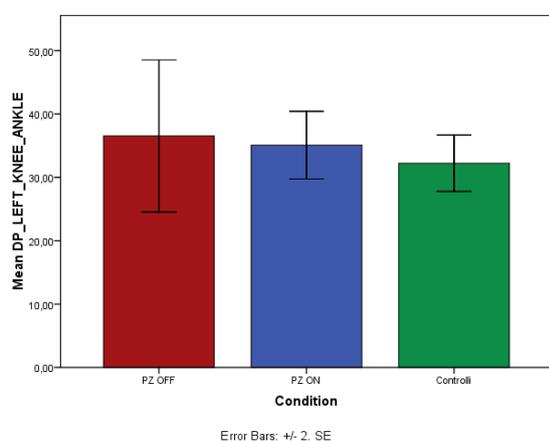
Confrontando i valori della Discrete Phase dei pazienti e sani per entrambe le coppie di giunti si ottengono delle significatività. Per la coppia anca-ginocchio a sinistra si ottiene un p-value=0,04 nel confronto tra pazienti in OFF e sani, e un p-value=0,03 confrontando i pazienti in ON e i soggetti sani. A destra, per la stessa coppia di giunti, si ottiene un p-value=0,03 nel confronto tra pazienti in OFF e sani. Per la coppia ginocchio-caviglia, invece, a sinistra si è ottenuto per i due confronti PW pazienti in OFF e PW sani e PW pazienti in ON e PW sani rispettivamente un p-value=0,03 e p-value=0,002. A destra per i due confronti sono stati ottenuti p-value=0,007 e p-value=0,000. In tutti i casi le significatività sono rappresentative di una diminuzione dell'indice nei sani.



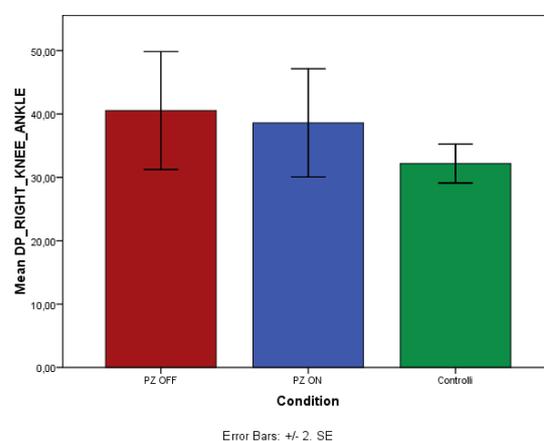
(a)



(b)



(c)



(d)

Fig. 108: DP per le coppie anca-ginocchio destra (a) e sinistra (b) e ginocchio-caviglia destra (c) e sinistra (d) nella Preferred Walking dei soggetti sani e dei pazienti in OFF e ON nella fase di swing.

Nella fase di swing, il t-test a campioni indipendenti ha fornito una significatività solamente per i valori di DP della coppia anca-ginocchio. A destra il confronto tra i pazienti in OFF e i sani ha restituito un p-value=0,05, mentre il confronto tra pazienti in ON e sani un p-value=0,002. A sinistra, gli stessi confronti hanno fornito rispettivamente un p-value=0,01 e un p-value=0,004. Anche in questo caso tutte le significatività rappresentano una diminuzione dei valori nei sani.

3.4.2.12 Phase Coordination Index

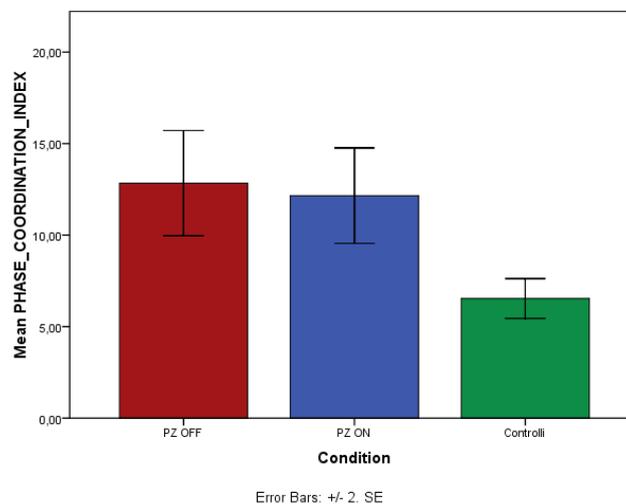


Fig. 109: Phase Coordination Index nella Preferred Walking dei soggetti sani e dei pazienti in OFF e ON

Per la coordinazione interlimb valutata attraverso il Phase Coordination Index, il t-test ha restituito un p-value=0,001 per il confronto PW OFF e PW dei sani, ed un p-value=0,001 per il confronto PW ON e PW dei sani, con una diminuzione dei valori in questi ultimi.

3.5 Conclusioni

In questo capitolo sono stati esposti i risultati per ciascun indice considerato sia per i soggetti sani che per quelli patologici. Al fine di comprendere meglio i valori ottenuti sono stati utilizzati dei grafici a barre e delle tabelle e sono stati riportati i valori del p-value corrispondenti alle significatività ottenute dalla statistica. Infine si è fatto un confronto tra i valori assunti da ciascun indice nelle Preferred Walking dei sani e dei patologici negli stati OFF e ON.

Capitolo 4 Discussioni

4.1 Introduzione

In questo capitolo si discuteranno i risultati ottenuti nel capitolo 3, si farà un confronto tra i valori ottenuti per i parametri esaminati con quelli presenti in letteratura e si mostreranno le significatività ottenute relativamente all'effetto dei RAS.

4.2 Discussioni per i soggetti sani

4.2.1 Parametri spazio – temporali

Analizzando i parametri spazio-temporali dei soggetti sani e facendo un confronto con i dati presenti in letteratura, si può dedurre che per quanto riguarda la lunghezza dello step e dello stride in Preferred Walking tali parametri assumono valori confrontabili con quelli ottenuti rispettivamente da Chee *et al.* [78] e McIntosh *et al.* [3] su soggetti sani di uguale età, e non si hanno particolari variazioni con la somministrazione dei RAS. Anche la variabilità di tali indici non subisce variazioni significative rispetto alla Preferred Walking; si può solamente notare un aumento della variabilità dello step con il RAS 110 a sinistra e il RAS 100 a destra, ma senza significatività statistiche. Diverso è il caso relativo alla simmetria della lunghezza dello step: per tale indice si ottiene un aumento importante rispetto alla Preferred Walking con il RAS al 100% della PW. Questo risultato è confrontabile con quello rilevato da Brodie *et al.* [79] per soggetti adulti neurologicamente sani; gli stimoli acustici sembrano interferire con i pattern di movimento ben appresi da soggetti senza deficit dei gangli della base, con conseguente perturbazione della funzionalità dei meccanismi interni. Inoltre le persone anziane trovano spesso difficoltà a modificare il proprio task motorio e tendono ad effettuare degli step correttivi, soprattutto durante un task di cammino impegnativo come può essere appunto l'adattamento ad un ritmo esterno diverso dal proprio. Per quanto riguarda la velocità, i valori ottenuti rispettano il normale range individuato da Sofuwa *et al.* [46] e la somministrazione del RAS 90 comporta una diminuzione significativa rispetto al valore medio in Preferred Walking. Infine, per i Range of Motion degli angoli di flesso-estensione sul piano sagittale di anca, ginocchio e caviglia non sono state ottenute differenze rilevanti tra le camminate con i RAS e quella in Preferred Walking, sia a destra che a sinistra. Per tutti i giunti i valori dei ROM sono confrontabili con quelli dei soggetti sani anziani rilevati da Morris *et al.* [48].

4.2.2 Indici di coordinazione

Il primo indice utilizzato per la valutazione della coordinazione intralimb è stato l'ACC, calcolato su tutto il ciclo del passo così come fatto da Field-Fote *et al.* [62]. Un valore dell'indice pari a 1 comporta una perfetta coerenza di movimento tra i vari cicli, e per i soggetti di controllo esaminati in questo lavoro di tesi si ottengono dei valori prossimi a 1 per entrambe le coppie anca-ginocchio e ginocchio-caviglia sia dell'arto destro che sinistro, mostrando come i sani riescono ad eseguire coerentemente il movimento tra un ciclo del passo e l'altro. Non si evidenziano particolari differenze dell'indice tra le quattro condizioni di cammino. Come secondo parametro si è utilizzato il Coupling Angle per valutare il movimento relativo tra le coppie di giunti anca-ginocchio e ginocchio-caviglia nelle fasi di *stance* e *swing*. Analizzando i normali profili angolari dei tre giunti, si può dedurre che nella fase di *stance* il movimento di anca e caviglia sia maggiore rispetto a quello di ginocchio, e in termini di Coupling Angle ciò equivale ad un valore inferiore a 45° per la coppia anca-ginocchio, e un valore maggiore di 45° per la coppia ginocchio-caviglia. Per i soggetti sani esaminati sono stati ottenuti valori di Coupling Angle prossimi a 45° per entrambe le coppie di giunti, il che equivale ad un aumento di movimento di anca, ginocchio e caviglia nella stessa direzione. È stato però rilevato un effetto del RAS al 90% della Preferred Walking sul valore dell'indice della coppia anca-ginocchio a destra, con una diminuzione rispetto a 45° che testimonia una maggiore strategia di anca, e sull'indice della coppia ginocchio-caviglia a destra con un aumento rispetto a 45° rappresentativo di un movimento maggiore di caviglia. Nella fase di *swing*, invece, prevale il movimento di flessione del ginocchio rispetto a quello di anca e caviglia; si ottengono infatti in Preferred Walking valori dell'indice maggiore di 45° per la coppia anca-ginocchio e minori di 45° per la coppia ginocchio-caviglia, valori che non subiscono importanti variazioni nelle camminate con i RAS. Per quanto riguarda il Mean Absolute Relative Phase e la Discrete Phase, i valori ottenuti per le fasi di *stance* e *swing* per le coppie anca-ginocchio e ginocchio-caviglia di entrambi gli arti inferiori sono confrontabili con quelli di Ranavolo *et al.* [66], ma anche in questo caso non sono state evidenziate importanti differenze tra le camminate con i RAS e la Preferred Walking. Infine per la valutazione della coordinazione interlimb si è utilizzato come indice il Phase Coordination Index; i valori ottenuti in Preferred Walking sono simili a quelli individuati da Plotnik *et al.* [76] per soggetti sani, ma non sono state ottenute delle significatività statistiche nell'indagare l'effetto dei RAS.

4.3 Discussioni per i pazienti

4.3.1 Parametri spazio-temporali

La lunghezza dello step dei pazienti nello stato OFF risulta essere nettamente inferiore rispetto a quella dei soggetti sani, e il valore misurato in Preferred Walking è confrontabile con quello individuato da Mak *et al.* [80] per soggetti in OFF state. D'altro canto, la ridotta lunghezza dello step è una delle principali caratteristiche della patologia e subisce un miglioramento dopo l'assunzione della terapia farmacologica; si può infatti notare come i valori aumentino nel passaggio dallo stato OFF allo stato ON, ma è anche evidente come la somministrazione dei RAS, in entrambi i casi, non comporti delle differenze significative rispetto alla Preferred Walking. Risultati analoghi si riscontrano per i pazienti con patologia più severa, i quali mostrano una lunghezza dello step ulteriormente piccola che tende ad aumentare dopo l'assunzione di levodopa. Anche la variabilità dello step diminuisce significativamente con l'effetto del farmaco, ma né in OFF né in ON si possono apprezzare delle differenze tra le camminate con i RAS e quella alla frequenza naturale, sia considerando tutti i pazienti nel loro insieme sia quelli con patologia più grave. Analizzando poi l'indice di simmetria della lunghezza dello step di entrambi i gruppi di pazienti in OFF è possibile notare come i valori si discostino significativamente rispetto a quelli calcolati per i soggetti sani, e per questo parametro non si ottengono significatività né per l'effetto dei RAS né per la levodopa. La ridotta lunghezza dello stride è un'altra caratteristica tipica del cammino dei soggetti con patologia di Parkinson e il valor medio calcolato per tutti i pazienti in OFF è minore rispetto a quello dei sani ed è confrontabile con quello ottenuto da O'Sullivan *et al.* [43] per soggetti nello stato OFF. I pazienti con un livello più severo della patologia presentano una lunghezza dello stride ancora più ridotta, ma per entrambi i gruppi l'analisi statistica restituisce un p-value=0,04 solamente per l'effetto del farmaco, mostrando un miglioramento del parametro, e non per l'effetto dei RAS. Altra significatività statisticamente rilevante per l'effetto della levodopa si ottiene relativamente alla variabilità della lunghezza dello stride che, in entrambi i gruppi di pazienti, subisce una diminuzione ed un avvicinamento ai valori dei soggetti sani, e un t-test a campioni appaiati mette in evidenza un effetto del RAS 100 (p=0,02) che comporta una diminuzione della variabilità dello stride, rispetto alla Preferred Walking, per i soli pazienti con patologia più grave. Il valor medio della velocità in PW di tutti i pazienti in OFF è confrontabile ancora con i valori di O' Sullivan *et al.* [43], e in questo caso si ottiene un effetto del RAS 90 (p=0,02) con una diminuzione del parametro. La stessa significatività non è stata ottenuta per i pazienti con gait 2 e 3, ma per entrambi

i gruppi l'ANOVA a misure ripetute ha restituito per tutti i pazienti un $p\text{-value}=0,02$ e per il secondo campione un $p\text{-value}=0,006$ per l'azione del farmaco, con un aumento dell'indice nello stato ON. I range of motion degli angoli di anca, ginocchio e caviglia dei pazienti in OFF sono ridotti rispetto a quelli dei soggetti sani, e sono confrontabili con i ROM rilevati da Svehlík *et al.* [47] per un gruppo di pazienti senza terapia farmacologica. Per tutti e tre i giunti, tuttavia, non si ottengono significatività rilevanti tra RAS e Preferred Walking andando a mediare i valori di tutti i pazienti, così come non si ottengono differenze per i soli pazienti con gait di livello 2 e 3. Mediamente, quindi, non si riscontra un effetto dei RAS, malgrado singolarmente alcuni soggetti presentano un miglioramento dei range of motion. In tutti i casi, invece, c'è l'effetto del farmaco che determina un aumento dei movimenti per i tre giunti.

4.3.2 Indici di coordinazione

Per quanto riguarda l'ACC, primo indice utilizzato per l'analisi della coordinazione intralimb definita come l'abilità di produrre uno schema costante di accoppiamento tra due giunti articolari [62], si è trovato che per tutti i pazienti nello stato OFF i valori rimangono piuttosto stabili nelle quattro condizioni di cammino, sia per la coppia anca-ginocchio che per la coppia ginocchio-caviglia. Con il passaggio nello stato ON, i valori dell'indice subiscono un lieve incremento senza importanti significatività e anche in tal caso non sono evidenti gli effetti dei RAS. Considerando solo i pazienti con patologia più severa, è possibile notare solo una diminuzione qualitativa dei valori dell'indice, in accordo con quelli definiti da Awai *et al.* [81] per soggetti con lesioni della colonna vertebrale. Anche per questi pazienti, tuttavia, non sono significativi né gli effetti dei RAS né quelli della levodopa. Il secondo indice utilizzato per la valutazione della coordinazione intralimb, il Coupling Angle, è stato valutato per le coppie anca-ginocchio e ginocchio-caviglia nelle fasi di stanche e swing del ciclo di cammino. Relativamente al gruppo di tutti i pazienti, è stata rilevata una significatività del RAS 90 in OFF per il Coupling Angle della coppia anca-ginocchio dell'arto inferiore sinistro, con un $p\text{-value}=0,03$ rappresentativo di una diminuzione dell'indice rispetto alla Preferred Walking e quindi una maggiore strategia di anca. Per i soli pazienti con patologia più severa, un t-test a campioni appaiati ha messo in evidenza l'effetto del RAS 90 e del RAS 100 sul Coupling Angle della coppia ginocchio-caviglia dell'arto destro con un aumento dell'indice, rappresentativo di una maggiore strategia di caviglia. Per la fase di swing, invece, non sono stati ottenuti effetti dei RAS. Questi risultati dimostrano come gli stimoli acustici riescano a

sopperire al deficit della regione cerebrale che ha il compito di inviare dei segnali fasici all'area motoria supplementare per l'esecuzione corretta dei movimenti. Nello specifico il Coupling Angle in questo caso suggerisce, in presenza dei RAS, delle migliori strategie di anca e caviglia che rispecchiano i profili angolari nella fase di stance e che sono anche alla base dei normali meccanismi di mantenimento dell'equilibrio e della postura [82]. Con l'assunzione del farmaco e il passaggio nello stato ON in entrambe le fasi l'indice assume valori che si avvicinano a quelli definiti per i soggetti sani, senza differenze significative rispetto allo stato OFF per tutti i pazienti, mentre per quelli con patologia più grave si osserva l'azione del farmaco maggiormente nella fase di stance. Anche il Mean Absolute Relative Phase e la Discrete Phase, utilizzate per la valutazione della coordinazione intralimb, sono state calcolate per le coppie anca-ginocchio e ginocchio-caviglia di entrambi gli arti per le fasi di stance e swing. Relativamente al MARP non sono state rilevate particolari differenze tra i valori medi di tutti i pazienti in Preferred Walking e nelle camminate con i RAS in entrambe le fasi del ciclo del passo, così come non è significativamente evidente l'effetto del farmaco. Analoga situazione si ha per i pazienti con gait di livello 2 e 3, ma in tal caso è possibile apprezzare maggiormente l'effetto della levodopa nella fase di swing, soprattutto per la coppia di giunti ginocchio-caviglia. Anche per quanto riguarda la Discrete Phase i test statistici non hanno messo in evidenza possibili effetti dei RAS rispetto alla PW, per entrambi i gruppi di pazienti e fasi di stance e swing. Inoltre l'effetto della levodopa non è significativo, anche se dai diagrammi a barre è possibile notare come con il passaggio nello stato ON i valori di DP subiscono una diminuzione, a testimonianza del fatto che la terapia farmacologica contribuisce a rendere più stabile la coordinazione e aiuta il sistema neuromuscolare a portare a termine il task motorio. Dal confronto con i soggetti sani è visibile per i pazienti un miglioramento dei valori dell'indice che tendono a diventare prossimi a quelli dei sani. Nonostante non siano stati ottenuti dei miglioramenti con i RAS, Paltsev *et al.* [83] hanno rilevato che gli stimoli acustici aumentano l'eccitabilità dei motoneuroni spinali attraverso il tratto reticolospinale con conseguente riduzione del tempo di risposta dei muscoli ai comandi motori, permettendo quindi di eseguire il task motorio correttamente e con maggiore stabilità. Infine per lo studio della coordinazione tra i due arti inferiori si è utilizzato il Phase Coordination Index, calcolato su tutto il ciclo del passo. I valori ottenuti per tutti i pazienti sono confrontabili con quelli definiti da Plotnik *et al.* [76] per pazienti parkinsoniani senza freezing del cammino di uguale età. I pazienti con gait di livello 2 e 3, invece, presentano come visto dei passi di lunghezza particolarmente ridotta che consentono un paragone con il fenomeno del freezing, e a conferma di ciò il PCI che li caratterizza è confrontabile con

quello misurato dallo stesso Plotnik per pazienti con freezing del cammino, in particolare nello stato di ON, in cui i valori sono in entrambi i casi prossimi al 13%. Nello stato di OFF, invece, Plotnik stima per i suoi pazienti valori del PCI più elevati e pari al 31% rispetto a quelli che caratterizzano i pazienti esaminati con un elevato grado della malattia. Anche per questo indice non sono state ottenute significatività statistiche né per l'effetto dei RAS né per la levodopa.

Capitolo 5 Conclusioni

L'obiettivo di questo lavoro di tesi è stato quello di analizzare l'effetto delle *auditory cues* sulla coordinazione dei pazienti con patologia di Parkinson, e in aggiunta sono stati presi in considerazione anche i parametri spazio-temporali. Dall'analisi dei risultati ottenuti per quest'ultimi indici è stato possibile rilevare un miglioramento della variabilità dello stride nei pazienti che mostrano una disabilità motoria maggiore in accordo con la scala clinica del UPDRS-III, e un effetto delle stimolazioni a frequenza pari al 90% di quella naturale sulla velocità. Per quanto riguarda i *range of motion*, così come nello studio di Picelli *et al.* [6], non si riscontrano dei miglioramenti con i RAS, nonostante da un'analisi qualitativa della cinematica di alcuni pazienti con grado di severità elevato della malattia si osservano degli effetti positivi indotti dagli stimoli acustici. In termini di coordinazione, in letteratura sono rari gli studi che indagano gli effetti delle *auditory cues* e riguardano gli arti superiori, mentre diversi sono quelli che analizzano soprattutto la coordinazione interlimb, come quelli di Plotnik *et al.* [76], sia in OFF che in ON ma senza RAS. In questo lavoro si è esaminata sia la coordinazione intralimb che quella interlimb, utilizzando una serie di indici, ma solo per uno di questi è stato rilevato l'effetto del RAS al 90% della PW sia per i soggetti sani che per quelli patologici, permettendo loro di eseguire correttamente il movimento ma anche di mantenere l'equilibrio, soprattutto nella fase di *stance*. I risultati ottenuti in questo lavoro rispecchiano quelli della letteratura per quanto riguarda l'indice di simmetria della lunghezza dello step per i soggetti sani, la velocità che diminuisce in presenza del RAS 90, risultato confrontabile con quello di Howe *et al.* [84], e l'effetto della levodopa. Per gli altri indici, invece, non si è ottenuta significatività, soprattutto per i pazienti, e ciò è dovuto probabilmente all'eterogeneità del campione esaminato, che potrebbe comportare una dispersione dei dati. Un altro aspetto potrebbe essere legato alla mancanza di un periodo di adattamento con i RAS, ma questo non sarebbe stato possibile in quanto i soggetti in OFF, talvolta impossibilitati anche ad alzarsi dalla sedia, non sarebbero stati in grado di eseguire ulteriori trial con i RAS. Per studi futuri si suggerisce dunque di analizzare l'effetto delle *auditory cues* considerando un periodo di adattamento e restringendo il campione a soggetti con il *freezing of gait* in condizione di ON.

Bibliografia

1. L.Tan, Lonneke M L de Lau, Monique Breteler, “Epidemiology of Parkinson’s disease”, *Neurology Asia*, vol.18, Issue 3, pp. 231-238, 2013
2. Tamar C. Rubinstein, Nir Giladi, and Jeffrey M. Hausdorff, “ The Power of Cueing to Circumvent Dopamine Deficits: A Review of Physical Therapy Treatment of Gait Disturbances in Parkinson’s Disease “, *Movement Disorderder.*, 17(6), pp. 1148-60, 2002.
3. Gerald C McIntosh, Susan H Brown, Ruth R Rice, Michael H Thaut, “Rhythmic auditory-motor facilitation of gait patterns in patients with Parkinson's disease”, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, vol.62, pp.22-26, 1997
4. Rochester, Hetherington, Jones, Nieuwboer, Willems, Kwakkei, Van Wegen, “ The effect of external rhythmic cues on walking during a functional task in homes of people with Parkinson’s disease”, *Arch. Phys. Med. Rehabil*, Vol. 88, pp. 999-1006, 2005.
5. Thaut, McIntosh, Rice, Miller, Rathbun, Brauet, “Rhythmic Auditory Stimulation in Gait Training for Parkinson’s Disease Patients”, *Movement Disorders*, Vol. 11, pp. 193-200, 1996.
6. A. Picelli, M. Camin, M. Tinazzi, A. Vangelista, A. Cosentino, A. Fiaschi, and N. Smania, “Three-dimensional motion analysis of the effects of auditory cueing on gait pattern in patients with Parkinson’s disease: a preliminary investigation,” *Neurol. Sci.*, vol. 31, no. 4, pp. 423–430, 2010.
7. Suteerawattananon, Morris, Etnyre, Jankovic, Protas, “Effect of visual and auditory cues on gait of individuals with Parkinson’s disease”, *Journal of the Neurological Sciences*, 219 (2004) 63– 69.
8. Stephen K. Van Den Eeden, Caroline M. Tanner, Allan L. Bernstein, Robin D. Fross, Amethyst Leimpeter, Daniel A. Bloch, Lorene M. Nelson, “Incidence of Parkinson’s Disease: Variation by Age, Gender, and Race/Ethnicity”, *American Journal of Epidemiology*, pp. 1015-1022, 2003.
9. A. Samà, C. Pérez-Lopez, J. Romagosa, D. Rodríguez-Martín, A. Català, J. Cabestany, D.A. Pérez-Martínez and A. Rodríguez-Molinero, “Dyskinesia and motor state detection in Parkinson’s Disease patients with a single movement sensor”, *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, pp. 1194-7 , 2012.

10. Mahlon R. DeLong, "Primate models of movement disorders of basal ganglia origin", *Trends in Neurosciences*, Vol.13, pp- 281-285, 2003.
11. Mihael H. Polymeropoulos, Christian Lavedan, Elisabeth Leroy, Susan E. Ide, Anindya Dehejia, Amalia Dutra, Brian Pike, Holly Root, Jeffrey Rubenstein, Rebecca Boyer, Edward S. Stenroos, Settara Chandrasekharappa, Aglaia Athanassiadou, Theodore Papapetropoulos, William G. Johnson, Alice M. Lazzarini, Roger C. Duvoisin, Giuseppe Di Iorio, Lawrence I. Golbe, Robert L. Nussbaum, "Mutation in the α -Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson's disease", *Science* 27, Vol. 276, Issue 5321, pp. 2045-2047, Jun 1997.
12. W. R. Gibb and A. J. Lees, "The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease.," *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 51, no. 6, pp. 745-52, 1988.
13. Arash Salarian, Member, IEEE, Heike Russmann, François J. G. Vingerhoets, Catherine Dehollain, Member, IEEE, Yves Blanc, Pierre R. Burkhard, and Kamiar Aminian, Member, "Gait Assessment in Parkinson's Disease: Toward an Ambulatory System for Long-Term Monitoring", *IEEE Transactions on biomedical engineering*, Vol. 51, NO. 8, August 2004.
14. J.Jankovic, "Parkinson disease: clinical features and diagnosis", *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 79, Issue 1957, pp. 368-376, 2008.
15. Lee R.G. Department of Clinical Neurosciences, University of Calgary, Canada, "Pathophysiology of Rigidity and Akinesia in Parkinson's Disease ", *European Journal of Neurology* , vol. 29, pp. 13-18, 1989.
16. Jorik Nonnekes, Rianne Goselink, Vivian Weerdesteyn, Bastiaan R. Bloem, "The Retropulsion Test: A Good Evaluation of Postural Instability in Parkinson's Disease?", *Journal of Parkinson's Disease*, vol.5, Issue 1, pp. 43-47, 2015.
17. Steven T. Moorea, Hamish G. MacDougall , William G. Ondo, " Ambulatory monitoring of freezing of gait in Parkinson's disease", *Journal of Neuroscience Methods* 167 , pp. 340-348, 2008.
18. C. A. Coste, B. Sijobert, R. Pissard-Gibollet, M. Pasquier, B. Espiau, and C. Geny, "Detection of freezing of gait in Parkinson disease: preliminary results.," *Sensors (Basel)*., vol. 14, no. 4, pp. 6819-27, 2014.
19. Milica Djuric-Jovicic, Nenad S. Jovicic, Ivana Milovanovic, Saša Radovanovic, Nikola Kresojevic and Mirjana B. Popovic, "Classification of Walking Patterns in Parkinson's

- Disease Patients Based on Inertial Sensor Data”, 10th Symposium on Neural Network Applications in Electrical Engineering, September 2010.
20. J. D. Schaafsma, Y. Balash, T. Gurevich, A. L. Bartels, J. M. Hausdorff, and N. Giladi, “Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson’s disease”, *European Journal of Neurology*, Vol. 10: pp. 391–398, 2003.
 21. Christopher G. Goetz, “Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, Format, and Clinimetric Testing Plan, Movement Disorders”, *Movement Disorder*, Vol. 22, No. 1, 2007, pp. 41–47, 2006.
 22. Hoehn MM, Yahr MD. “Parkinsonism: onset, progression, and mortality.”, *Neurology*, 17, pp. 427–42, 1967.
 23. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al.. “Movement disorder society task force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations.” *Movement Disorder.*, 19, pp. 1020–8, 2004.
 24. Talia Herman, Nir Giladi, Jeffrey M. Hausdorff, “Properties of the ‘Timed Up and Go Test: More than Meets the Eye”, *Gerontology*, vol.57, pp. 203-210, 2011
 25. Shumway-Cook A, Brauer S, Woollacott M. “Predicting the probability for falls in community-dwelling older adults using timed up& go test.” *Physical Therapy*, vol. 80(9), pp. 896-903, 2000.
 26. L. Blum and N. Korner-Bitensky, “Usefulness of the Berg Balance Scale in Stroke Rehabilitation: A Systematic Review,” *Physical Therapy.*, vol. 88, no. 5, pp. 559–566, 2008.
 27. Whetten-Goldstein K, Sloan F, Kulas E, Cutson T, Schenkman.M, “The burden of Parkinson’s disease in society, family, and the individual.” *Journal of the American Geriatrics Society*, vol. 45, pp. 844–849, 1997.
 28. B. Bergamasco, Linee Guida per il Trattamento della Malattia di Parkinson 2002, *Neurological Sciences*, Supplement Volume 23, September 2002.
 29. Hashimoto T, Elder CM, Okun MS, Patrick SK, Vitek JL., “Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons.”, *Journal of Neuroscience*, 23, pp. 1916-1923, 2003.
 30. Stowe RL et al.. “Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease”. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2, 2008.
 31. Moro E, Lang AE, "Criteria for deep-brain stimulation in Parkinson's disease: review and analysis". *Expert Review of Neurotherapeutics*. 6 (11), pp. 1695–705, November 2006.

32. Alfonso Fasano, Antonio Daniele, Alberto Albanese, “Treatment of motor and non-motor features of Parkinson’s disease with deep brain stimulation”, *Lancet Neurol*, 11, pp. 429–42, 2012.
33. Fabbrini G, Moruadian MM, Juncos JL, et al.. “Motor fluctuations in Parkinson's Disease: central pathophysiological mechanisms”, Part I., *Ann Neurol*, 24(3), pp. 366-371, 1998.
34. Rajput AH, Fenton ME, Birdi S, et al.. “Clinical-pathological study of levodopa complications.” *Movement Disorder*, 17, pp. 289 –296, 2002.
35. A. Samà, C. Pérez-Lopez, J. Romagosa, D. Rodríguez-Martín, A. Català, J. Cabestany, D.A. Pérez-Martínez and A. Rodríguez-Molinero “Dyskinesia and motor state detection in Parkinson’s Disease patients with a single movement sensor”, 34th Annual International Conference of the IEEE EMBS San Diego, California USA, 28 August - 1 September, 2012.
36. Qinn NP. “Classification of fluctuations in patients with Parkinson's Disease.”, *Neurology*, vol. 51, no. 2 Suppl 2 S25-S29, August 1998.
37. Lang AE, Lozano AM.” Parkinson’s disease. First of two parts.” *N Engl J Med*, 339, pp. 1044 –1053, 1998.
38. Heike Russmann, François J. G. Vingerhoets, Catherine Dehollain, Yves Blanc, Pierre R. Burkhard, and Kamiar Aminian, Member, “Gait Assessment in Parkinson’s Disease: Toward an Ambulatory System for Long-Term Monitoring Arash Salarian”, *IEEE transactions on biomedical engineering*, Vol. 51, NO. 8, August 2004.
39. Meg E. Morris, Frances Huxham, Jennifer McGinley; Karen Dodd, Robert Iansek, “The biomechanics and motor control of gait in Parkinson disease”, *Clinical Biomechanics*, Volume 16; Issue 6, Pages 459-470, July 2001.
40. P. Martin, “The basal ganglia and posture”, *Proc R Soc Med.*, 61(4), pp. 434–435, April 1968.
41. Murray, M.P., Sepic, S.B., Gardner, G.M., Downes, W.J., “Walking patterns of men with Parkinsonism”, *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, pp. 278-294, 1978.
42. Morris, M.E., Matyas, T.A., Iansek, R., Summers, J.J. “Temporal stability of gait in Parkinson's disease.”, *Physical Therapy.*, pp. 763–789, 1996.
43. O'Sullivan, J.D., Said, C.M., Dillon, L.C., Hoffman, M., Hughes, A.J., “Gait analysis in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: influence of levodopa and comparison with other measures of motor function.”, *Movement Disorder.*, 13, pp.900–906, 1998.

44. Kerrigan, D.C., Todd, M.K., Croce, U.D., Lipsitz, L.A., Collins, J.J., “Biomechanical gait alterations independent of speed in the healthy elderly: evidence for specific limiting impairments.”, *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 79, pp.317–322, 1998.
45. Morris, M.E., McGinley, J., Huxham, F., Collier, J., Ianseck, R., “Constraints on the kinetic, kinematic and spatiotemporal parameters of gait in Parkinson's disease.”, *Journal of Human Movement Science*, 18, pp.461–483, 1999.
46. O. Sofuwa, A. Nieuwboer, K. Desloovere, A.-M. Willems, F. Chavret, and I. Jonkers, “Quantitative gait analysis in Parkinson’s disease: comparison with a healthy control group.”, *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, vol. 86, no. 5, pp. 1007–13, 2005.
47. M. Svehlík, E. B. Zwick, G. Steinwender, W. E. Linhart, P. Schwingenschuh, P. Katschnig, E. Ott, and C. Enzinger, “Gait analysis in patients with Parkinson’s disease off dopaminergic therapy.”, *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, vol. 90, no. 11, pp. 1880–6, 2009.
48. M. Morris, R. Ianseck, J. McGinley, T. Matyas, and F. Huxham, “Three-dimensional gait biomechanics in Parkinson’s disease: evidence for a centrally mediated amplitude regulation disorder.”, *Movement Disorder.*, vol. 20, no. 1, pp. 40–50, 2005.
49. Bowes, S.G., Clark, P.K., Leeman, A.L., O'Neill, C.J.A., Weller, C., Nicholson, P.W., Deshmukh, A.A., Dobbs, S.M., Dobbs, R.J., “Determinants of gait in the elderly Parkinsonian on maintenance levodopa/carbidopa therapy.”, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1, pp. 13–24, 1990.
50. Blin, O., Ferrandez, A.M., Pailhous, J., Serratrice, G., “Dopa-sensitive and Dopa resistant gait parameters in Parkinson's disease.”, *J. Neurol. Sci.*, 103, pp. 1–54, 1991.
51. Bhomraj Thanvi, Nelson Lo, Tom Robinson, “Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson’s disease: clinical features, pathogenesis, prevention and treatment”, *Postgrad Med J*, 83, pp. 384–388, 2007.
52. Martin JP., “The basal ganglia.”, Toronto: JP Lippincot, 1967.
53. Forsberg H, Johnels B, Steg S., “Is parkinsonian gait caused by a regression to an immature walking pattern?”, *Adv Neurol*, vol40, pp.375-9, 1984
54. Richards CL, Malouin F, Bedard PJ, Cioni M, “Changes induced by L-dopa and sensory cues on the gait of parkinsonian patients”, *Posture and gait: control mechanisms*. Vol II, pp. 126-129, 1992.
55. Morris ME, Ianseck R, Matyas TA, Summers JJ., “Stride length regulation in Parkinson’s disease. Normalization strategies and underlying mechanisms.”, *Brain* 1996;119:551–568.

56. Cunnington R, Iansek R, Bradshaw J, Phillips J., “Movement-related potentials in Parkinson’s disease: presence and predictability of temporal and spatial cues.”, *Brain* 1995;118:935–950.
57. Giladi N, McDermont M, Fahn S, Przedborski S, Jankovic J, Stern M, Tanner C; “The Parkinson Study Group. Freezing of gait in Parkinson’s disease.”, *Neurology* 2001;56:1712–1721.
58. T. Howe, B. Lovgreen, F. Cody, V. Ashton, and J. Oldham, “Auditory cues can modify the gait of persons with early-stage Parkinson’s disease: a method for enhancing parkinsonian walking performance?,” *Clinical Rehabilitation*, vol. 17, no. 4, pp. 363–367, 2003.
59. G. C. Mcintosh, S. H. Brown, R. R. Rice, and M. H. Thaut, “Rhythmic auditory-motor facilitation of gait patterns in patients with Parkinson ’ s disease”, *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, pp. 22–26, 1997.
60. J. M. Hausdorff, J. Lowenthal, T. Herman, L. Gruendlinger, C. Peretz, and N. Giladi, “Rhythmic auditory stimulation modulates gait variability in Parkinson’s disease,” *Eur. J. Neurosci.*, vol. 26, no. 8, pp. 2369–2375, 2007.
61. P. Arias and J. Cudeiro, “Effect of Rhythmic Auditory Stimulation on Gait in Parkinsonian Patients with and without Freezing of Gait,” *PLoS One*, vol. 5, no. 3, p. e9675, 2010.
62. E. C. Field-Fote and D. Tepavac, “Improved intralimb coordination in people with incomplete spinal cord injury following training with body weight support and electrical stimulation.”, *Phys. Ther.*, vol. 82, no. 7, pp. 707–715, 2002.
63. M. Morris, R. Iansek, J. McGinley, T. Matyas, and F. Huxham, “Three-dimensional gait biomechanics in Parkinson’s disease: evidence for a centrally mediated amplitude regulation disorder.”, *Movement. Disorder.*, vol. 20, no. 1, pp. 40–50, 2005.
64. C. Collin Herb, Lisa Chinn, Jay Dicharry, Patrick O. McKeon, Joseph M. Hart, and Jay Hertel, “Shank-Rearfoot Joint Coupling With Chronic Ankle Instability”, *Journal of Applied Biomechanics*, 30, pp. 366-372, 2014.
65. Hamill J., Haddad J. M., McDermott W.J, “Issues in quantifying variability from a dynamical system perspective”, *Journal of Applied Biomechanics*, vol. 16, pp. 407-418.
66. Alberto Ranavolo, Lorenzo M. Donini, Silvia Mari, Mariano Serrao, Alessio Silvetti, Sergio Iavicoli, Edda Cava, Rosa Asprino, Alessandro Pinto, and Francesco Draicchio, “Lower-Limb Joint Coordination Pattern in Obese Subjects”, Hindawi Publishing Corporation, *BioMed Research International*, Article ID 142323, pages 9, 2013.

67. Joseph Hamill , Richard E.A. van Emmerik, Bryan C. Heiderscheit, Li, “A dynamical systems approach to lower extremity running injuries”, *Clinical Biomechanics* ,vol.14, pp. 297-308, 1999.
68. Nicholas Stergiou, Jody L. Jensen, Barry T. Bates, Shane D. Scholten, George Tzetzis, “A dynamical systems investigation of lower extremity coordination during running over obstacles “, *Clinical Biomechanics*, Volume 16, Issue 3, Pages 213-221, March 2001.
69. Jonathan S. Wheat, and Paul S. Glazier, “Measuring Coordination and Variability in Coordination”, *Movement System Variability*, cap. 9, pp.167-181, January 2006.
70. Anne K. Galgon and Patricia A. Shewokis ,“Using Mean Absolute Relative Phase, Deviation Phase and Point-Estimation Relative Phase to Measure Postural Coordination in a Serial Reaching Task “,*Journal of Sports Science and Medicine*, 15, pp. 131-141, 2016.
71. Lindsay K. Drewes, Patrick O. McKeon, Gabriele Paolini, Patrick Riley, D. Casey Kerrigan, Christopher D. Ingersoll, and Jay Hertel, “Altered Ankle Kinematics and Shank-Rear-Foot Coupling in Those With Chronic Ankle Instability”, *Journal of Sport Rehabilitation*, 2009, 18, 375-388, Human Kinetics, Inc., 2009.
72. C. Collin Herb, Lisa Chinn, Jay Dicharry, Patrick O. McKeon, Joseph M. Hart, and Jay Hertel, “Shank-Rearfoot Joint Coupling With Chronic Ankle Instability”, *Journal of Applied Biomechanics*, 30, pp. 366-372, 2014.
73. M. Plotnik, N. Giladi, and J. M. Hausdorff, “A new measure for quantifying the bilateral coordination of human gait: Effects of aging and Parkinson’s disease,” *Exp. Brain Res.*, vol. 181, no. 4, pp. 561–570, 2007.
74. Tal Krasovsky and Mindy F. Levin , “Toward a Better Understanding of Coordination in Healthy and Poststroke Gait”, *Neurorehabilitation and Neural Repair* ,24(3), pp. 213–224,2010.
75. Ronald Meijer, Meir Plotnik, Esther Groot Zwaafink, Rob C van Lummel, Erik Ainsworth, Juan D Martina, Jeffrey M Hausdorff, “Markedly impaired bilateral coordination of gait in post-stroke patients: Is this deficit distinct from asymmetry? A cohort study”, *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, pp. 8:23, 2011.
76. Meir Plotnik, Nir Giladi, Jeffrey M. Hausdorff, “Bilateral coordination of walking and freezing of gait in Parkinson’s disease”, *European Journal of Neuroscience*, Vol. 27, pp. 1999–2006, 2008.

77. G. Wu, S. Siegler, P. Allard, C. Kirtley, A. Leardini, D. Rosenbaum, M. Whittle, D. D. D'Lima, L. Cristofolini, H. Witte, O. Schmid, and I. Stokes, "ISB recommendation on definitions of joint coordinate system of various joints for the reporting of human joint motion-part I: ankle, hip, and spine," *Journal of Biomechanics*, vol. 35, no. 4, pp. 543–548, 2002.
78. Rachel Chee, Anna Murphy, Mary Danoudis, Nellie Georgiou- Karisitanis, Robert Iansek, "Gait freezing in Parkinson's disease and the stride length sequence effect interaction", *Brain*, Vol. 132, pp. 2151-2160, May 2009.
79. Brodie, Dean, Beijer, Canning, Smith, Menant, Cord, "Symmetry matched auditory cues improve gait steadiness in most people with Parkinson's disease but not in healthy older people", *Journal of Parkinsons Disorders*, vol.5, pp-105-16, 2015.
80. Mak MK, "Reduced step length, not step length variability is central to gait hypokinesia in people with Parkinson's disease", *Clin Neurol Neurosrg*, Vo. 115, pp. 587-90, May 2013.
81. Lea Awai and Armin Curt, "Intralimb coordination as a sensitive indicator of motor-control impairment after spinal cord injury", *Frontiers in Human Neuroscience*, pp. 8-148, 2014.
82. Horak, Nashner, Diener, "Postural strategies associated with somatosensory and vestibular loss", *Experimental Brain Research*, vol. 82, pp. 167-177, 1990.
83. Paltsev, Elner, "Change in the functional state of segmental appartus of the spinal cord under the influence of sound stimuli and its role in voluntary movement", *Biophysics*, Vol. 12, pp . 1219-1226, 1967.
84. Howe, Lovgreen, Cody, Ashton, Oldham, "Auditory cues can modify the gait of persons with early-stage Parkinson's disease: A method for enhancing parkinsonian walking performance?", *Clinical Rehabilitation*, Vol. 17, pp. 383-367, July 2003.

Ringraziamenti

I ringraziamenti più speciali vanno a mia madre, che mi ha permesso di arrivare al traguardo, vivendo con me e come me tutte le emozioni di questo percorso, e a mia sorella, che nel suo essere speciale mi ha sempre incoraggiata e sostenuta.

Ringrazio la mia bella e grande famiglia, dal più grande al più piccolo, che non ha mai smesso di credere in me e non mi ha permesso di mollare quando invece la vita ha provato a farlo.

Un sentito e doveroso ringraziamento va a zia Benedetta e alla sua piccola ma speciale famiglia, Tony, Civita, Gina e Giorgia che mi hanno accolto nella loro casa come una figlia, rendendo il mio percorso di studi più piacevole.

Un grande ringraziamento è per le mie amiche Valeria, Antonella e Maria Pia, con le quali ho condiviso vittorie e sconfitte e nelle quali ho sempre trovato un sostegno, un sorriso e importanti consigli.

Ringrazio tutte le persone che questo viaggio mi ha portato a conoscere, e quelle che, più forti della malattia, hanno saputo darmi delle importanti e preziose lezioni di vita.

Ringrazio il Prof. Ing. Eduardo Palermo che mi ha dato la possibilità di svolgere questo lavoro, e l'Ing. Ilaria Mileti per avermi pazientemente affiancata in questi mesi.

E infine ringrazio me stessa, per non essermi mai arresa, e per essere giunta al traguardo con la consapevolezza che non avrei potuto fare altro nella vita!

“ Scegli il tuo cammino e metti il cuore...perché se lo fai con il cuore sei arrivato ancor prima di partire”