

# POLITECNICO DI TORINO

Corso di Laurea Magistrale

In Ingegneria Biomedica

Tesi di Laurea Magistrale

Rilevamento del Freezing of Gait mediante  
smartphone in pazienti con malattia di Parkinson  
durante attività quotidiane simulate



Relatore

Prof.ssa Gabriella Olmo

Candidato

Greta Berardengo s244278

Anno Accademico 2019

## ABSTRACT

La malattia di Parkinson (PD) è una patologia neurodegenerativa che colpisce annualmente da 10 a 20 persone su 100 000; tale malattia è conseguenza della progressiva perdita di neuroni dopaminergici e causa disturbi motori e non. Un sintomo particolarmente invalidante è il Freezing of Gait (FOG), una breve ed imprevedibile impossibilità di camminare, che si stima colpisca l'80% dei pazienti affetti da PD negli stadi avanzati. Attualmente esistono terapie per alleviare gli effetti di tale fenomeno tuttavia, data l'imprevedibilità e variabilità di tale evento, è di fondamentale importanza il suo monitoraggio per la somministrazione di terapie adeguate. Esistono sia metodi soggettivi, sia metodi oggettivi per valutarne la presenza; i secondi sono ritenuti più affidabili ma richiedono l'utilizzo di un laboratorio e di apparecchiature per l'analisi del cammino. La recente diffusione di tecnologie MEMS, come i "sensori indossabili" ha però reso possibile la realizzazione di tali studi ad un costo minore e meno invasivo. Si è quindi resa necessaria l'implementazione di algoritmi per riuscire a rilevare il FOG. Il lavoro svolto in questa tesi si propone di creare un algoritmo per individuare eventi di Freezing of Gait durante attività di vita quotidiana. Lo studio è stato condotto su 100 pazienti, freezer e non, utilizzando uno smartphone durante una visita ambulatoriale standard. È stato implementato un algoritmo di machine learning supervisionato: sono state implementate una serie di feature atte a caratterizzare le varie attività e sono state scelte le più rilevanti alla classificazione. Tali feature sono state utilizzate per la costruzione di 4 classificatori binari, ognuno dedicato alla distinzione di una specifica attività dal FOG. Il risultato di ogni classificatore è stato confrontato con i restanti ed è stato applicato il metodo del "max-wins voting" per ottenere il risultato finale della classificazione. Sono stati effettuati vari test per valutarne le performances; in primo luogo è stata eseguita una 10 fold cross-validation che ha garantito una Sensibilità del 91%, una Specificità del 97%, una Precisione del 91% ed un'Accuratezza del 96%. Le prestazioni hanno subito una leggera riduzione durante la scomposizione del dataset, utilizzandone il 70% per il Training ed il 30% per il Test set, arrivando ad una Specificità del 94%. Per quanto riguarda il Leave One Patient Out è stata raggiunta una Sensibilità dell'80%. In conclusione, le prestazioni sono risultate in media buone, considerato soprattutto il dataset molto scarso per quanto riguarda i dati relativi al FOG.

# INDICE

---

---

<b>1. LA MALATTIA DI PARKINSON.....</b>	<b>1</b>
1.1. STORIA ED INCIDENZA .....	1
1.2. PATOFISIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO .....	2
1.3. DIAGNOSI.....	4
1.4. SCALE DI MISURA .....	6
1.4.1. <i>Scala Hoehn and Yahr</i> .....	6
1.4.2. <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i> .....	7
1.5. SINTOMI .....	8
1.5.1. <i>Sintomi motori</i> .....	9
1.5.2. <i>Sintomi non motori</i> .....	10
1.6. TRATTAMENTI FARMACOLOGICI .....	12
1.6.1. <i>Sintesi e Metabolismo della dopamina</i> .....	12
1.6.2. <i>Trattamenti attuali</i> .....	14
1.7. TRATTAMENTI CHIRURGICI.....	16
<b>2. IL FREEZING OF GAIT .....</b>	<b>18</b>
2.1. INTRODUZIONE .....	18
2.2. CLASSIFICAZIONE.....	19
2.3. TRATTAMENTO.....	20
2.4. METODI DI VALUTAZIONE.....	22
2.4.1. <i>Valutazione soggettiva</i> .....	22
2.4.2. <i>Valutazione oggettiva</i> .....	23
2.5. SENSORI PER L'ANALISI DEL CAMMINO: STATO DELL'ARTE .....	25
2.5.1. <i>Sistemi di visione artificiale</i> .....	26
2.5.2. <i>Sistemi da pavimento</i> .....	27
2.5.3. <i>Sistemi indossabili</i> .....	27
2.5.4. <i>Sensori inerziali</i> .....	29

<b>3.</b>	<b>AQUISIZIONE E ANALISI DEI DATI.....</b>	<b>32</b>
3.1.	DATASET .....	32
3.2.	SENSORI E PROTOCOLLO DI ACQUISIZIONE .....	33
3.3.	CARATTERISTICHE DEL SEGNALE .....	35
3.3.1.	<i>Cammino (Walk)</i> .....	35
3.3.2.	<i>Freezing of Gait (FOG)</i> .....	39
3.3.3.	<i>Turn</i> .....	40
3.3.4.	<i>Stand</i> .....	42
3.3.5.	<i>Transizioni posturali (Stand up e Sit down)</i> .....	43
<b>4.</b>	<b>ALGORITMO PER IL RILEVAMENTO DEL FOG.....</b>	<b>45</b>
4.1.	PREPARAZIONE E PREPROCESSING DEI DATI.....	45
4.2.	FEATURE EXTRACTION.....	48
4.2.1.	<i>Segmentazione</i> .....	49
4.2.2.	<i>Implementazione feature</i> .....	50
4.3.	FEATURE SELECTION .....	58
4.4.	CLASSIFICAZIONE.....	64
4.4.1.	<i>Support Vector Machine</i> .....	64
4.4.2.	<i>Training e test</i> .....	67
<b>5.</b>	<b>RISULTATI.....</b>	<b>73</b>
<b>6.</b>	<b>DISCUSSIONE.....</b>	<b>77</b>
	<b>CONCLUSIONE.....</b>	<b>79</b>

## LISTA DELLE FIGURE

<b>Figura 1:</b> Localizzazione del sistema dopaminergico all'interno del cervello umano. _____	4
<b>Figura 2:</b> DaTscan di un paziente sano (a sinistra) e di un paziente con malattia di Parkinson (a destra.) _____	6
<b>Figura 3:</b> Rappresentazione di un sistema per la stimolazione profonda del cervello (DBS). _____	17
<b>Figura 4:</b> Schema di funzionamento di un Time-of-Flight System [51]. _____	26
<b>Figura 5:</b> Esempio di un "force plate" con indicazione dei relativi assi di riferimento (a sinistra) e prototipo di pedana con sensori da pavimentazione (a destra) [51]. _____	27
<b>Figura 6:</b> Schema di funzionamento di un accelerometro. _____	29
<b>Figura 7:</b> Rappresentazione della forza apparente di Coriolis. _____	30
<b>Figura 8:</b> Principio di funzionamento dell'effetto magnetoresistivo. Percorso della corrente su cui non è applicato un campo magnetico (a) e su cui è applicato un campo magnetico (b) [50]. _____	31
<b>Figura 9:</b> Eventi e fasi presenti in un ciclo di cammino [59]. _____	36
<b>Figura 10:</b> Relazione tra l'accelerazione durante il cammino e le fasi del ciclo. _____	36
<b>Figura 11:</b> Accelerazione lineare (a sinistra) e velocità angolare (a destra) del segnale Walk. _____	37
<b>Figura 12:</b> PSD relativa alle componenti dell'accelerazione lineare del segnale Walk. _____	38
<b>Figura 13:</b> Accelerazione lineare di un soggetto con pattern di cammino irregolare _____	38
<b>Figura 14:</b> Accelerazione lineare (a sinistra) e velocità angolare (a destra) del segnale FOG. _____	39
<b>Figura 15:</b> PSD relativa alle componenti dell'accelerazione lineare del segnale FOG. _____	40
<b>Figura 16:</b> Accelerazione lineare (a sinistra) e velocità angolare (a destra) del segnale Turn. _____	41
<b>Figura 17:</b> PSD di accelerazione lineare (a sinistra) e velocità angolare (a destra) del segnale Turn. _____	41
<b>Figura 18:</b> Accelerazione lineare del segnale Stand. _____	42
<b>Figura 19:</b> PSD dell'accelerazione lineare del segnale Stand (a sinistra) e confronto tra PSD di segnale Stand e FOG (a destra). _____	43
<b>Figura 20:</b> Accelerazione lineare del segnale Postural. _____	44
<b>Figura 21:</b> PSD dell'accelerazione lineare del segnale Postural. _____	44
<b>Figura 22:</b> Modulo e fase di un filtro Butterworth passabanda di ordine 4 e particolari relativi all'attenuazione alle frequenze di taglio di 0,4 Hz (in alto) e 20 Hz (in basso) _____	46
<b>Figura 23:</b> Segnali originali (a sinistra) e filtrati (a destra) relativi alle tre componenti dell'accelerazione lineare (in alto) e della velocità angolare (in basso). _____	46
<b>Figura 24:</b> Istogramma relativo alla durata totale in secondi delle 5 attività analizzate nello studio. _____	47
<b>Figura 25:</b> Istogramma relativo alla durata in secondi delle 5 attività in seguito al bilanciamento delle classi. _____	48
<b>Figura 26:</b> Istogramma relativo alla durata degli episodi di FOG all'interno del dataset. _____	49
<b>Figura 27:</b> Passaggi attraverso l'asse dello zero della componente verticale di Walk, Turn, Stand, FOG e Transizioni posturali. _____	53
<b>Figura 28:</b> Componente antero-posteriore dell'accelerazione lineare di Walk, Turn, Stand, FOG e Transizioni posturali e relativa soglia sull'ampiezza dei picchi (in rosso). _____	54
<b>Figura 29:</b> Densità Spettrale di Potenza della componente anteroposteriore dell'accelerazione lineare di Walk, Turn, Stand, Transizioni posturali e FOG. _____	55
<b>Figura 30:</b> PSD della componente antero-posteriore dell'accelerazione lineare di Stand e FOG. _____	56
<b>Figura 31:</b> Confusion Matrix della classificazione one vs. all ottenuta mediante la 10 fold cross-correlation. _____	57
<b>Figura 32:</b> Distribuzione del coefficiente di correlazione delle feature con il target per le attività Walk e Turn e soglia per la selezione (in rosso). _____	59
<b>Figura 33:</b> Istogramma della distribuzione della potenza totale delle componenti verticale (a sinistra), medio-laterale (in centro) e antero-posteriore (a destra) dell'accelerazione lineare di Stand (in blu) e FOG (in rosso). Le componenti non risultano sovrapposte e la feature risulta significativa. _____	61
<b>Figura 34:</b> Istogramma della distribuzione della frequenza di picco delle componenti verticale (a sinistra), medio-laterale (in centro) e antero-posteriore (a destra) dell'accelerazione lineare di Transizioni posturali (in blu) e FOG (in rosso). Le componenti verticale e antero-posteriore non risultano sovrapposte e sono perciò considerate features rilevanti mentre la mediolaterale risulta sovrapposta e quindi scartata. _____	61
<b>Figura 35:</b> Istogramma della distribuzione potenza in banda motoria II (0,5 Hz-2 Hz) delle componenti verticale (a sinistra), medio-laterale (in centro) e antero-posteriore (a destra) dell'accelerazione lineare di Transizioni posturali (in blu) e FOG (in rosso). Le componenti verticale e antero-posteriore risultano	

<i>sovrapposte in minima parte e sono perciò considerate feature rilevanti mentre la mediolaterale risulta maggiormente sovrapposta e quindi scartata.</i>	62
<b>Figura 36:</b> <i>Istogramma della distribuzione della potenza in banda FOG (3,5 HZ-10Hz) delle componenti verticale (a sinistra), medio-laterale (in centro) e antero-posteriore (a destra) dell'accelerazione lineare di Transizioni posturali (in blu) e FOG (in rosso). La componente antero-posteriore non risulta sovrapposta ed è perciò considerata feature rilevante mentre la verticale e la mediolaterale risultano maggiormente sovrapposte e quindi scartate.</i>	62
<b>Figura 37:</b> <i>Istogramma della distribuzione del numero di picchi delle componenti verticale (a sinistra), medio-laterale (in centro) e antero-posteriore (a destra) dell'accelerazione lineare di Transizioni posturali (in blu) e FOG (in rosso). La componente medio-laterale non risulta sovrapposta quanto la componente verticale ed è perciò considerata feature rilevante mentre la antero-posteriore risulta avere distribuzioni troppo prossime ed è quindi scartata.</i>	63
<b>Figura 38:</b> <i>Istogramma della distribuzione rapporto picchi-zeri delle componenti verticale (a sinistra), medio-laterale (in centro) e antero-posteriore (a destra) dell'accelerazione lineare di Transizioni posturali (in blu) e FOG (in rosso). La componente medio-laterale non risulta sovrapposta ed è perciò considerata feature rilevante mentre la verticale e l'antero-posteriore risultano sovrapposte e quindi scartate.</i>	63
<b>Figura 39:</b> <i>Problema di ottimizzazione dell'SVM in cui sono mostrati i Support Vectors appartenenti alle due classi e la linea ottima che ne massimizza la distanza.</i>	65
<b>Figura 40:</b> <i>Equazioni del piano ottimo e dei margini relativi alle due classi</i>	66
<b>Figura 41:</b> <i>Trasformazione dello spazio delle feature ad uno spazio a dimensione maggiore in cui le classi risultino linearmente separabili.</i>	66
<b>Figura 42:</b> <i>Illustrazione del processo di 10 fold cross-validation.</i>	69
<b>Figura 43:</b> <i>Confusion matrix relativa alla 10 fold cross-validation.</i>	73
<b>Figura 44:</b> <i>Esempio di finestre FP, identificate erroneamente dall'algoritmo; a destra si può notare la classificazione di un pull test come FOG.</i>	74
<b>Figura 45:</b> <i>Esempio di finestra FP, il cammino è riconosciuto come FOG.</i>	75
<b>Figura 46:</b> <i>Esempio di paziente correttamente classificato (a sinistra) e con finestra FN (a destra).</i>	75
<b>Figura 47:</b> <i>Esempio di un episodio classificato correttamente ed un episodio con due finestre FN.</i>	76

## LISTA DELLE TABELLE

<b>Tabella 1:</b> <i>Confronto tra scala Hoehn &amp; Yahr originale e modificata [15].</i>	7
<b>Tabella 2:</b> <i>Numero di partecipanti e dati clinici della registrazione da me condotta.</i>	32
<b>Tabella 3:</b> <i>Numero di partecipanti e dati clinici del dataset totale a disposizione</i>	32
<b>Tabella 4:</b> <i>Caratteristiche dei sensori dello smartphone Samsung S5 mini</i>	33
<b>Tabella 5:</b> <i>Lista delle feature implementate appartenenti alla letteratura.</i>	51
<b>Tabella 6:</b> <i>Lista delle feature implementate analizzando i segnali.</i>	52
<b>Tabella 7:</b> <i>Feature rilevanti per il rilevamento Walk-FOG e Turn-FOG.</i>	60
<b>Tabella 8:</b> <i>Feature rilevanti per il rilevamento Stand-FOG e Transizioni posturali-FOG.</i>	64
<b>Tabella 9:</b> <i>Dati utilizzati come Training test.</i>	67
<b>Tabella 10:</b> <i>Riassunto di Training set e Test set usati nelle differenti prove di test.</i>	72
<b>Tabella 11:</b> <i>Tabella riassuntiva delle prestazioni ottenute durante i vari metodi di test.</i>	76

# 1. LA MALATTIA DI PARKINSON

---

## 1.1. STORIA ED INCIDENZA

---

La malattia di Parkinson (PD) è una malattia cronica, progressiva e neurodegenerativa caratterizzata dalla progressiva perdita di neuroni dopaminergici all'interno della substantia nigra<sup>1</sup>, una formazione nervosa presente nel cervello. È considerata una delle malattie neurodegenerative più comuni, seconda solo alla malattia di Alzheimer, con un tasso di incidenza annuo di 10-20 casi su 100 000 persone.

Tale malattia fu descritta per la prima volta dal medico inglese James Parkinson nel 1817 nel suo "An Essay on the Shaking Palsy" che, conducendo uno studio su sei individui, la definì come una "paralisi agitante"; successivamente la malattia fu etichettata con il suo nome dal neurologo e anatomo-patologo James Martin Charcot [1][2].

I sintomi principali di tale malattia sono in prevalenza motori, tuttavia una serie di caratteristiche non motorie come depressione, disturbo del sonno e decadimento cognitivo, possono presentarsi durante la progressione o addirittura essere fattori premonitori della patologia [2].

La malattia di Parkinson è una sindrome di cui si stima essere affetto lo 0.3% della popolazione mondiale e la cui prevalenza aumenta con l'età; l'età media di diagnosi infatti va dai 55 anni ai 60 anni e l'incidenza aumenta dell'1-2% in persone con più di sessant'anni per arrivare al 3.5% in individui di 85-89 anni [3]. Oltre all'età, l'incidenza della patologia risulta essere dipendente anche da fattori quali etnia e sesso: si è infatti riscontrata una maggiore occorrenza della malattia in popolazioni ispaniche e bianche, le quali presentano un tasso di incidenza doppio rispetto ad Africani e Asiatici [4]. Per quanto riguarda il sesso si osserva invece una maggiore incidenza negli uomini rispetto alle donne, con un rapporto di incidenza di 3:2, probabilmente dovuto alla presenza di estrogeno nel genere femminile, il quale produce un effetto neuro-protettivo sul sistema dopaminergico [2].

Si nota infine come tale malattia porti ad una diminuzione dell'aspettativa di vita, che risulta essere più pronunciata in pazienti con diagnosi in età giovanile: l'aspettativa media si riduce dai 49 anni della popolazione sana a 38 nel caso di

---

<sup>1</sup> Formazione nervosa del mesencefalo, in cui sono presenti cellule nervose pigmentate

pazienti dai 25 ai 39 anni, da 31 a 21 anni per pazienti con età compresa tra i 40 e i 60 e da 9 a 5 anni in pazienti over-65 [5].

## 1.2. PATOFISIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

---

La malattia di Parkinson è caratterizzata principalmente da una progressiva degenerazione dei neuroni dopaminergici nella substantia nigra, con conseguente diminuzione e limitazione delle funzioni motorie; tuttavia la presenza di sintomi non motori suggerisce l'implicazione di altre sezioni del cervello nel processo degenerativo [2].

Le cause scatenanti tale processo non sono ancora del tutto chiare, perciò la malattia è tutt'ora considerata idiopatica; si possono segnalare tuttavia in letteratura due ipotesi, non necessariamente esclusive, rilevanti riguardanti la patogenesi di tale malattia. La prima ipotesi suggerisce il "misfolding" e l'aggregazione delle proteine come principali protagonisti della morte cellulare dei neuroni dopaminergici nella substantia nigra pars compacta (SNpc); tali proteine possono infatti essere neurotossiche e causare danni alle cellule se l'organismo non è in grado di riconoscerle e degradarle. Una seconda ipotesi sostiene invece che la causa di tale degenerazione sia da ricercare nella disfunzione mitocondriale e nel conseguente stress ossidativo: un'aumentata produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) o una loro rimozione difettosa può infatti portare a interazioni con acidi nucleici, proteine e lipidi, causando danni cellulari; poiché il metabolismo della dopamina (DA) rende i neuroni dopaminergici territorio fertile per la produzione di ROS, tali neuroni possono essere più vulnerabili e suscettibili a stress ossidativo [6][7].

Oltre alla sostanziale perdita di neuroni, dal 30% al 70% quando i sintomi motori sono ormai evidenti, che interessa in modo particolare la pars compacta della substantia nigra, un altro elemento patologico distintivo della malattia di Parkinson è la presenza dei cosiddetti corpi di Lewy (LBs). I corpi di Lewy sono degli aggregati citoplasmatici di proteine composti da un corpo circolare circondato da fibrille, disposte radialmente e di diametro variabile tra i 7 e i 15 nm [8]; questi agglomerati vengono trovati principalmente all'interno dei neuroni dopaminergici nella substantia nigra e sono composti per la maggior parte da  $\alpha$ -sinucleina insolubile, sotto forma di filamenti, in combinazione ad una serie di proteine tra le quali è presente l'ubiquitina, responsabile del "targeting" di proteine da eliminare. I meccanismi che portano all'aggregazione dell' $\alpha$ -

sinucleina non sono del tutto chiari, tuttavia la letteratura suggerisce che un errato funzionamento del sistema ubiquitina-proteasoma (UPS), sistema che si occupa della proteolisi intercellulare rimuovendo le proteine non necessarie alle cellule, porti ad un'aggregazione anomala di proteine, tra le quali anche l' $\alpha$ -sinucleina [2][9].

Oltre all'età, fattore che influenza fortemente l'incidenza della malattia, l'etnia ed il sesso, gli specialisti credono che la malattia possa essere il risultato di una rete che comprende altri fattori, come l'inquinamento ambientale e la predisposizione genetica.

In particolar modo l'incidenza della malattia risulta essere associata all'esposizione a pesticidi professionali, erbicidi e metalli pesanti. Da alcuni studi è infatti emerso come una maggiore esposizione a sostanze come rotenone e paraquat, rispettivamente un pesticida ed un erbicida, incrementi del 70% l'incidenza di contrarre la malattia nell'arco di 10-20 anni [10]. Per quanto riguarda i fattori genetici diversi studi dimostrano come la familiarità, cioè la presenza di un parente di primo grado avente la malattia di Parkinson, incrementi maggiormente il rischio di patologia, perlopiù in fase precoce [5]; nello specifico, si stima che più del 5% dei pazienti sia affetto da una forma di PD, cosiddetto "giovanile" a causa di ereditarietà Mendeliana. A dare credito a questa teoria è l'identificazione di 23 geni, denominati PARK, la cui mutazione è fortemente correlata alla patologia; tra i più rilevanti si può osservare la mutazione del gene  $\alpha$ -sinucleina, che può portare ad una forma autosomica dominante di PD attraverso mutazione puntuale, duplicazione o triplicazione del gene, mutazioni che risultano però essere relativamente rare; la mutazione con rischio maggiore è invece quella del gene GBA1, gene che codifica la  $\beta$ -glucocerebrosidasi<sup>2</sup>.

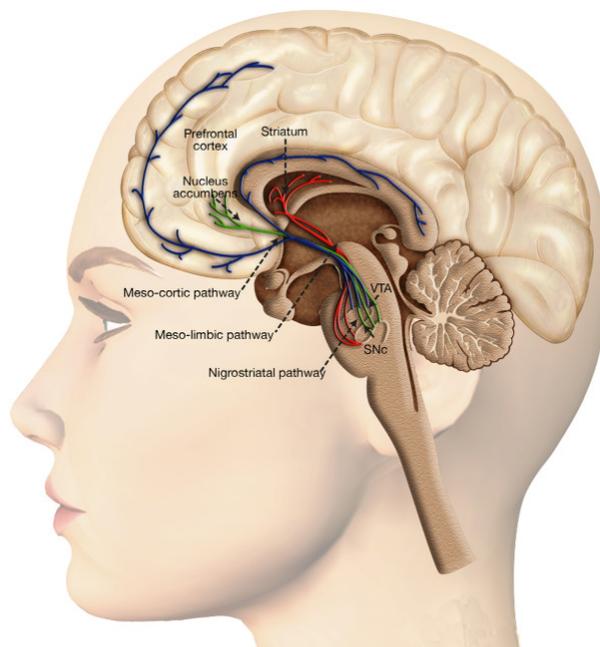
La letteratura riporta inoltre la presenza di fattori considerati "di protezione", che sembrano cioè ridurre il rischio di contrarre la malattia di Parkinson. Uno di questi è l'essere fumatori di sigarette, fattore che diminuisce il rischio di PD del 39%, probabilmente grazie alla presenza di nicotina, che stimola maggiormente il rilascio di dopamina e attiva recettori neuro protettivi nei confronti dei neuroni dopaminergici. Un altro fattore che diminuisce il rischio di patologia è la caffeina, la quale, essendo antagonista del recettore adenosina  $A_{2A}$ <sup>3</sup> risulta avere anch'essa

---

<sup>2</sup> Enzima in grado di idrolizzare il legame  $\beta$ -glicosidico dei polisaccaridi, causandone il rilascio

<sup>3</sup> Recettore che regola il consumo di ossigeno nel miocardio e il flusso sanguigno nelle arterie coronarie

una funzione neuro protettiva; alcuni studi condotti su bevitori di caffè e tè dimostrano infatti una riduzione del 25% di contrarre la patologia [11].



*Figura 1: Localizzazione del sistema dopaminergico all'interno del cervello umano.*

---

### 1.3. DIAGNOSI

---

La diagnosi della malattia di Parkinson è un passaggio molto delicato in quanto non si basa su test diagnostici che ne certifichino la presenza, ma è costituita al contrario da un'indagine clinica durante la quale l'esperto analizza principalmente i sintomi, la storia clinica del paziente e la risposta al trattamento. In particolare, poiché la malattia comporta principalmente un impedimento motorio, la diagnosi si basa su tre sintomi motori chiave; bradicinesia, tremore e rigidità. La bradicinesia è il sintomo fondamentale per la presenza della patologia, con il quale deve essere presente anche uno o entrambi i sintomi precedentemente elencati. È inoltre fondamentale, per una corretta diagnosi, osservare l'asimmetria dei sintomi in quanto la malattia in fase precoce presenta alterazioni motorie esclusivamente monolaterali.

Oltre ai sintomi motori una serie di altri sintomi può aiutare il medico a confermare la diagnosi di malattia di Parkinson, anche prima dello sviluppo dei segnali motori principali; caratteristiche come un peggioramento nella scrittura,

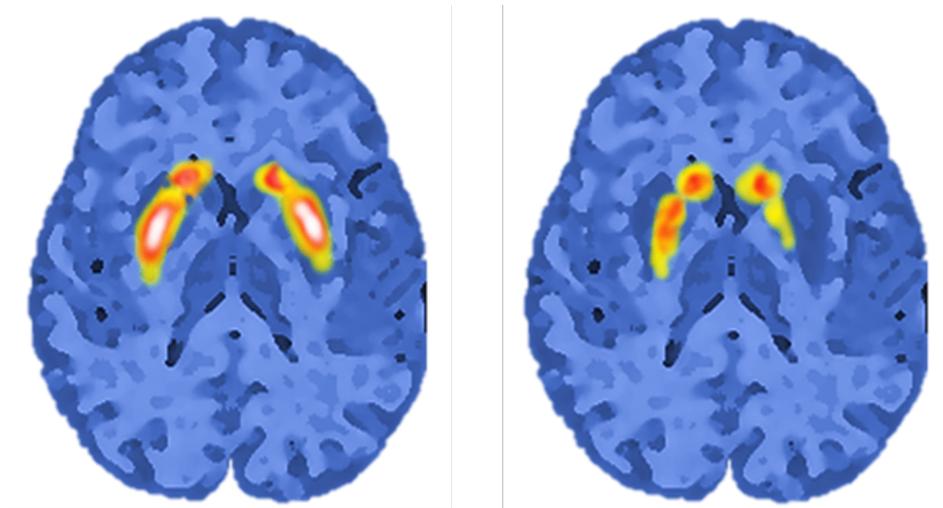
una riduzione dell'espressione facciale o una riduzione delle oscillazioni del braccio possono infatti essere segnali di patologia in fase molto precoce, segnali che è molto importante che l'esperto sappia riconoscere per iniziare al più presto una terapia. Anche la presenza di alcuni sintomi come depressione, costipazione e disturbo del comportamento del sonno REM (RBD), sperimentati anche molti anni prima della diagnosi, sono di grande supporto a quest'ultima [9]. In particolare, un sintomo non-motorio fortemente correlato all'inizio della malattia è la disfunzione olfattiva, sintomo che colpisce il 90% dei pazienti affetti da PD, soprattutto nelle fasi iniziali di decorso della patologia e a volte precedendo le disfunzioni motorie [12].

Nonostante ciò in alcuni casi, specialmente nella fase precoce della malattia, il medico può avere difficoltà nella diagnosi a causa di segni atipici, non evidenti o una mancata risposta al trattamento. In questi casi può essere utile ricorrere a tecniche di imaging per aiutare il medico ad avere una conferma nella diagnosi. Esami come la risonanza magnetica (MR) sono utili per escludere patologie che presentano gli stessi sintomi del PD ma con diverse cause, tuttavia non possiedono un'adeguata sensibilità alla diagnosi della malattia. Un metodo più accurato per una corretta diagnosi è l'utilizzo di tecniche di imaging nucleare come PET (Positron Emission Tomography) e SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography). In particolare la DaTscan, una tecnica SPECT che utilizza il tracciante  $^{123}\text{I}$ -ioflupane<sup>4</sup>, è uno strumento molto potente e sensibile per valutare e rilevare la degenerazione dei neuroni dopaminergici; tale tecnica permette di differenziare i pazienti affetti da Sindrome Parkinsoniana, i quali presentano degenerazione dei trasportatori dopaminergici, da pazienti sani o affetti da patologie che non coinvolgono la perdita di tali trasportatori, come il Tremore Essenziale o le Sindromi Parkinsoniane indotte da farmaci. Tale tecnica di imaging si basa sul legame tra il tracciante  $^{123}\text{I}$ -ioflupane e i trasportatori di dopamina (DaT) nel corpo striato<sup>5</sup> e dalla successiva visualizzazione dei livelli di trasportatore tramite SPECT; tali trasportatori sono costituiti da proteine di membrana che, in condizioni normali, permettono il ri-immagazzinamento della dopamina dalla fessura sinaptica e vengono ridotti al 50-70% in caso di patologia. Il risultato di tale tecnica si presenta come un'immagine in cui tutto il tracciante si trova convogliato nel corpo striato, zona in cui avviene la maggior parte delle trasmissioni dopaminergiche, mentre il resto del cervello è costituito

---

<sup>4</sup> Prodotto feniltropanico, analogo della dopamina

da una minima attività; tuttavia mentre in condizioni normali il corpo striato appare sotto forma di “virgole” simmetriche, in condizioni patologiche la forma di tale regione risulta asimmetrica o distorta [13][14].



*Figura 2: DaTscan di un paziente sano (a sinistra) e di un paziente con malattia di Parkinson (a destra.)*

---

## 1.4. SCALE DI MISURA

---

---

### 1.4.1. SCALA HOEHN AND YAHR

---

La scala Hoehn and Yahr (H&Y) è una diffusa scala di misura clinica ideata da Margaret Hoehn e Melvin Yahr e pubblicata per la prima volta nel 1967. Tale scala permette di descrivere in modo semplice e veloce la progressione della malattia di Parkinson andando a valutare i deficit funzionali e le caratteristiche cliniche del paziente. In particolare, la scala si basa sull'idea che la severità della malattia sia correlata alla bilateralità dei sintomi motori e alla compromissione di cammino ed equilibrio. La scala HY originale è composta da 5 livelli, che spaziano dal livello 1 (coinvolgimento unilaterale) al più severo livello 5 (il paziente è costretto a letto o su sedia a rotelle). Successivamente è stata introdotta una scala HY modificata che introduce due livelli aggiuntivi (1.5 e 2.5) per poter meglio descrivere gli stadi intermedi della malattia. La scala HY dimostra di essere un utile strumento per lo studio della progressione della malattia in quanto possiede una buona correlazione con la misura della qualità di vita e

dell'impedimento motorio; inoltre è dimostrata l'esistenza di una correlazione tra il livello HY e la riduzione dei trasportatori di dopamina, rilevata utilizzando la DaTscan. Tuttavia, la pesante influenza data all'instabilità posturale sul calcolo della severità della patologia, a scapito di altri sintomi motori e non, costituisce una limitazione all'utilizzo di tale scala di misura [15].

*Tabella 1: Confronto tra scala Hoehn & Yahr originale e modificata.*

Hoehn & Yahr scale	Modified Hoehn & Yahr scale
1: Unilateral involvement only usually minimal or no functional disability	1: Unilateral involvement only 1.5: Unilateral and axial involvement
2: Bilateral or midline involvement without impairment of balance	2: Bilateral involvement without impairment of balance 2.5: Mild bilateral disease with recovery on pull test
3: Bilateral disease: mild to moderate disability with impaired postural reflexes; physically independent	3: Mild to moderate bilateral disease; some postural instability; physically independent
4: Severely disabling disease; able to walk or stand unassisted	4: Severe disability; still able to walk or stand unassisted
5: Confinement to bed or wheelchair unless aided	5: Wheelchair bound or bedridden unless aided

#### 1.4.2. UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE

La Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) è la più utilizzata scala di misura clinica per la definizione della severità della malattia di Parkinson. Sviluppata originariamente negli anni 80, la scala valuta sia i sintomi motori che gli aspetti non motori legati alla patologia, seppure ponendo sempre la priorità sui primi. Nel 2001 subisce una revisione da parte della Movement Disorder Society, la quale ne sottolinea alcune debolezze ed ambiguità; questa critica ha portato alla redazione di una nuova versione della scala, denominata "MDS sponsored UPDRS revision" (MDS-UPDRS).

La MDS-UPDRS si presenta come una serie di 65 domande/valutazioni rispettivamente suddivise in 4 sezioni; per ciascuna domanda è possibile la scelta tra 5 diverse risposte, ognuna delle quali correlata a termini medici:

- 0 : Normale
- 1 : Minimo, sintomi/segni con bassa frequenza o intensità tali da non causare ripercussioni sulle funzionalità
- 2 : Lieve, sintomi/segni con frequenza o intensità sufficienti a causare modeste ripercussioni sulle funzionalità
- 3 : Moderato, sintomi/segni con frequenza o intensità tali da impattare considerevolmente sulle funzionalità, senza però impedirle
- 4 : Grave, sintomi/segni che impediscono le funzionalità

La MDS-UPDRS si compone quindi come un questionario a cui risponde in parte il paziente stesso, o il caregiver, e in parte il medico. La sezione I tratta i sintomi non motori provati dal paziente durante le attività di vita quotidiana, la sezione II è incentrata sui sintomi motori provati dal paziente durante la vita quotidiana, la sezione III è una valutazione dei sintomi motori del paziente e infine la sezione IV è un'analisi delle complicazioni motorie [16][57].

---

## 1.5. SINTOMI

---

La malattia di Parkinson è principalmente classificata come un disturbo del movimento. I sintomi principali sono quindi in prevalenza motori e sono dovuti alla costante e progressiva perdita di dopamina all'interno dei neuroni; le caratteristiche motorie più frequenti sono comunemente raggruppate sotto il termine di *parkinsonismo*, che include la bradicinesia, il tremore a riposo, la rigidità e l'instabilità posturale [17]. Tuttavia, in svariati casi sono presenti una serie di sintomi non motori, alcuni dei quali spesso precedono la diagnosi e in alcuni casi costituiscono un elemento fondamentale per lo sviluppo di quest'ultima, la cui severità aumenta con il protrarsi della malattia e che contribuiscono ad incrementare il livello di disabilità ed a ridurre la qualità di vita del paziente. Purtroppo i sintomi non-motori sono spesso fraintesi o non riconosciuti come correlati alla malattia con una conseguente mancanza di adeguato trattamento [18][19][20].

---

### 1.5.1. SINTOMI MOTORI

---

**Bradicinesia:** è il segno motorio tipico e il più facilmente riconoscibile della malattia di Parkinson. La bradicinesia consiste in una lentezza nei movimenti del paziente, risultato della diminuzione dopaminergica all'interno della corteccia motoria. Tale lentezza si riflette sul paziente in maggiori difficoltà nel iniziare attività e nell'eseguire compiti sequenziali o che richiedano un controllo motorio molto fine (come l'utilizzo di utensili) [19]. Tale segno può essere valutato chiedendo al paziente di compiere movimenti ripetitivi veloci e ampi (aprire e chiudere una mano, picchiettare indice e pollice o battere un piede per terra) e osservando la presenza o meno di perdita di velocità o di ampiezza [18].

**Tremore a riposo:** è un movimento involontario e oscillatorio, la cui frequenza è compresa tra i 4 e i 6 Hz, che di solito risulta evidente in parti distali delle estremità del corpo, come mani e piedi, ma può essere presente anche in labbra, mento o mascella. Tale tremore viene definito "a riposo" in quanto tende a svanire quando il paziente intraprende movimenti e azioni per poi ripresentarsi dopo alcuni secondi. Esistono vari tipi di tremore presenti nella malattia, come la flessione-estensione delle dita o l'adduzione-abduzione, tuttavia il più caratteristico è il "pill-rolling", una sorta di strofinamento di pollice e indice della mano. Il tremore risulta essere presente nel 75% dei pazienti nel corso della malattia, tuttavia tale segno può diminuire negli stadi avanzati [18][19].

**Rigidità:** tale sintomo consiste in un aumento del tono muscolare e della resistenza a movimenti passivi; può coinvolgere collo, spalle, anche e polsi e causa nel paziente una sensazione di tensione. La rigidità è uno dei sintomi principali della malattia, riscontrato nella maggior parte dei pazienti, ed è spesso associata a dolore nelle zone interessate [19].

**Instabilità posturale e del cammino:** è un segno comune soprattutto nelle fasi avanzate della malattia ed è la maggiore causa di cadute, insieme al freezing del cammino. L'instabilità è dovuta principalmente alla perdita di riflessi posturali; tale segno porta ad una compromissione dell'equilibrio, con conseguente difficoltà nel cammino e nelle attività quotidiane, e porta il paziente ad assumere una posizione curva [21]. La camminata del paziente affetto da

morbo di Parkinson diventa lenta e strisciante, vengono persi i movimenti oscillanti delle braccia e cambiare direzione diventa lento e difficile. In alcuni casi infine la normale camminata può essere interrotta da eventi come la *festinazione*, in cui il paziente subisce un'accelerazione del cammino eseguendo una successione rapida di piccoli passi, o dal *freezing del cammino* (FOG), durante il quale il paziente subisce un blocco motorio, soprattutto in presenza di ostacoli o cambi direzionali.

Per valutare l'instabilità posturale e del cammino il medico osserva la deambulazione del paziente in corridoi e passaggi stretti; in aggiunta si utilizza un particolare metodo di valutazione denominato *pull test*, che consiste in una spinta forte e decisa a livello delle spalle del paziente con il fine di valutarne la risposta posturale [18].

Il paziente può eventualmente riscontrare altri sintomi motori, ad esempio problemi nella scrittura a mano, come la *micrografia* (riduzione dei caratteri scritti) o difficoltà nell'afferrare con precisione oggetti piccoli.

---

## 1.5.2. SINTOMI NON MOTORI

---

I sintomi non motori, alle volte considerati secondari alle quattro caratteristiche fondamentali ma in alcuni casi ancora più limitanti e invalidanti dei precedenti, possono essere causati dalla malattia di Parkinson stessa o alle volte essere dovuti alle cure ed ai trattamenti eseguiti.

**Disturbi neuropsichiatrici:** sono molto comuni nei pazienti affetti da malattia di Parkinson. Il disturbo più diffuso è la *depressione*, di cui si stima sia affetto il 40% dei pazienti. I pazienti aventi sintomi depressivi sono caratterizzati da un ritardo psicomotorio, poca concentrazione, mancanza di energia e disturbi del sonno, in unione con irritabilità e ansia. Altro disturbo, meno frequente della depressione ma caratteristico delle fasi avanzate della patologia, è la *psicosi*, che si presenta sotto forma di allucinazioni visive e paranoia, di solito legata a sospetto di infedeltà o abbandono; la psicosi può essere legata al progressivo degenerare della malattia stessa ma nella maggior parte dei casi è causata dagli effetti collaterali degli agonisti dopaminergici [22]. Infine un sintomo rilevante,

che colpisce il 40% dei pazienti, è l'*ansia*, che si manifesta sotto forma di sudorazione eccessiva, dolore al petto, mancanza di respiro e vertigini [23].

**Disturbi cognitivi:** si stima che il 30-40% dei pazienti affetti da malattia di Parkinson sia portata a sviluppare forme di demenza. Tale disturbo porta a rallentamento psicomotorio, disturbi della memoria, alterazioni di umore e personalità, deficit di attenzione e apatia. A causa di tali sintomi molto limitanti la demenza è associata ad una progressione più rapida della malattia, un peggioramento della qualità di vita ed una maggiore mortalità [22].

**Disfunzione olfattiva:** è considerata uno dei primi indicatori di diagnosi di Parkinson in quanto avviene nei primi stadi della malattia e affligge il 90% dei pazienti; la causa di tale disfunzione è da ricercarsi in un difetto del sistema nervoso centrale piuttosto che in un problema al sistema olfattivo periferico [12].

**Costipazione:** è considerata uno dei primi sintomi della malattia di Parkinson e può presentarsi molti anni prima dell'instaurarsi dei sintomi motori; si stima che il 90% dei pazienti soffra di tale patologia. Il disturbo tende ad aumentare con l'avanzare della terapia ed è causata dalla degenerazione dei corpi di Lewy all'interno del sistema nervoso autonomo [22][23].

**Disturbo del sonno:** è il sintomo non motorio più frequente, con un'incidenza che varia dal 60% al 98% dei pazienti. Tale problematica non è di solito risolvibile con l'utilizzo di terapie dopaminergiche in quanto esse stesse sono, nella maggior parte dei casi, la causa di questo disturbo. Il disturbo del sonno comprende problemi quali l'eccessiva sonnolenza durante il giorno, gli attacchi di sonno, lo svegliarsi molto presto di mattina ed il disturbo del comportamento del sonno REM. Il disturbo del comportamento del sonno REM (RBD) in particolare presenta un'incidenza tra il 15% ed il 40% ed è un sintomo molto invalidante sia per il paziente, sia per chi dorme accanto a lui in quanto consiste nella perdita dell'atonia muscolare fisiologica e in conseguenti sobbalzi e movimenti, a volte anche violenti, che il paziente compie durante i sogni [22][24]. Tale sintomo costituisce un fattore prognostico negativo per l'evolversi della malattia.

**Ipotensione ortostatica:** è un sintomo caratteristico della malattia in fase avanzata e si stima essere presente in forma sintomatica nel 30% dei pazienti; consiste in un rapido calo della pressione arteriosa quando il paziente passa in posizione eretta, con conseguente debolezza, senso di vertigine, confusione e visione offuscata nei casi più leggeri, fino ad arrivare a cadute e sincopi nei casi più gravi. La gravità di tale condizione dipende fortemente dai trattamenti dopaminergici, i quali possono peggiorare la situazione del paziente [22][23].

Altri sintomi non motori includono nausea, problemi urogenitali, eccessiva sudorazione, disfunzione sessuale, disfagia, eccessiva salivazione, problemi legati alla parola, fatica, dolore e apatia.

---

## 1.6. TRATTAMENTI FARMACOLOGICI

---

Poiché la malattia di Parkinson è una patologia neurodegenerativa, che causa la progressiva perdita di neuroni dopaminergici, i trattamenti farmacologici per la cura sono mirati principalmente ad alleviare e migliorare i sintomi motori del paziente, cercando così di conferirgli una migliore qualità di vita ed una maggiore autonomia. Alcuni trattamenti permettono oltretutto di attenuare in maniera leggera anche sintomi non motori; tuttavia in contemporanea tali farmaci presentano un largo spettro di effetti collaterali di cui tenere conto nella scelta del trattamento.

Il tipo di trattamento non è quindi stabilito e definito a priori ma dipende da diversi fattori tra i quali l'età del paziente, lo stadio della malattia, la presenza di disturbi cognitivi e la presenza di complicanze date dai farmaci [25].

---

### 1.6.1. SINTESI E METABOLISMO DELLA DOPAMINA

---

La dopamina è un neurotrasmettitore che presenta funzioni importanti per il controllo del movimento volontario, oltre al ruolo in comportamento e umore, al controllo del sonno e all'apprendimento. Poiché la barriera ematoencefalica costituisce un blocco al passaggio della dopamina, quest'ultima viene principalmente prodotta all'interno del cervello, in particolar modo nella

substantia nigra, mentre una piccola quantità è sintetizzata dalle ghiandole surrenali.

In natura esistono principalmente due vie per la sintesi della dopamina ed entrambe hanno origine dall'L-tirosina, un amminoacido ottenuto dalla conversione della L-fenilalanina all'interno del fegato tramite l'enzima fenilalanina idrossilasi:

- La tirosina prodotta è trasportata all'interno dei neuroni dopaminergici presenti nel cervello, dove viene convertita in L-diidrossifenilalanina (comunemente chiamata Levodopa o L-dopa) dall'enzima tirosina idrossilasi attraverso un processo di idrossilazione; la L-dopa subisce una successiva decarbossilazione per mezzo dell'enzima L-3,4 diidrossifenilalanina decarbossilasi (DOPA decarbossilasi), il quale sintetizza la 3,4 diidrossifenilalanina (dopamina).
- La tirosina viene convertita in p-tiramina dall'enzima L-3,4 diidrossifenilalanina decarbossilasi (DOPA decarbossilasi) e successivamente idrossilata in 3,4 diidrossifenilalanina (dopamina) per mezzo dell'enzima CYP2D6.

Anche la successiva metabolizzazione della dopamina prodotta avviene seguendo due differenti percorsi, che portano entrambi alla produzione dell'acido omovanillico, metabolita inattivo che viene espulso dal corpo umano attraverso l'urina:

- La dopamina subisce una deaminazione ossidativa tramite l'enzima monoamino ossidasi (MAO), producendo l'aldeide reattiva 3,4 diidrossifenilacetaldeide; l'aldeide viene reso inattivo dalla trasformazione in 3,4 diidrossifeniletanolo tramite l'alcol deidrogenasi o in acido 3,4 diidrossifenilacetico per mezzo dell'aldeide deidrogenasi. Quest'ultimo viene infine degradato per mezzo dell'enzima catecolo-O-metiltransferasi (COMT) ad acido omovanillico.
- La dopamina viene convertita in 3-metossitiramina per mezzo dell'enzima catecolo-O-metiltransferasi (COMT) e successivamente trasformata in 4-idrossiacetaldeide grazie all'enzima monoamino ossidasi (MAO). Infine tale aldeide è convertita in acido omovanillico attraverso l'aldeide deidrogenasi [11].

---

## 1.6.2. TRATTAMENTI ATTUALI

---

**Levodopa:** l'introduzione della Levodopa nel trattamento della malattia di Parkinson, avvenuto più di 30 anni fa, ha portato ad un miglioramento sostanziale dei sintomi, permettendo ai pazienti una maggiore autonomia ed indipendenza per periodi di tempo più lunghi rispetto alle possibilità di cura precedentemente utilizzate. Poiché la principale causa della malattia consiste nella graduale riduzione di dopamina all'interno dei neuroni, la somministrazione di L-dopa esogena permette di colmare tale mancanza, fornendo al paziente una riserva del precursore della dopamina. La Levodopa è considerata il farmaco più efficace per il trattamento della patologia, di cui si stima una risposta ed una riduzione dei sintomi nell'80% dei pazienti [26][3]. Tale trattamento risulta particolarmente efficace nella riduzione di bradicinesia e rigidità, mentre effetti meno evidenti si ottengono per il controllo del tremore, per cui servono dosaggi più elevati. Il farmaco viene prodotto in forma combinata insieme alla carbidopa con l'obiettivo di ridurre gli effetti collaterali, quali nausea, e diminuire il dosaggio. La Levodopa viene commercializzata in formulazione a rilascio immediato oppure a rilascio prolungato o come gel intestinale, infuso direttamente all'interno dell'intestino attraverso l'impianto di una pompa, atti ad alleviare l'effetto "on-off" [27]. Nonostante l'efficacia, la Levodopa presenta però tutta una serie di effetti collaterali che possono presentarsi in associazione al trattamento a lungo termine; le complicazioni più frequenti sono la discinesia indotta, legata principalmente alla durata del trattamento ed alla dose acquisita, che si presenta come un movimento incontrollato, solitamente associato al picco della dose, e il problema del "wearing off", cioè la diminuzione sempre più marcata dell'effetto della dose, che porta a fluttuazioni tra lo stadio "on" durante il quale il paziente riesce a controllare i sintomi e stadio "off" durante il quale la dopamina non ha effetto e il paziente non ha controllo delle fluttuazioni motorie. A causa di queste complicazioni si preferisce ritardare il trattamento con Levodopa in persone giovani o nelle prime fasi di malattia, in modo da non comprometterne la qualità della vita [25].

**Agonisti dopaminergici:** tali farmaci permettono una stimolazione diretta dei recettori dopaminergici in quanto non si ha la conversione in dopamina, come nel caso della Levodopa, ma si infonde un farmaco che ne mima le funzionalità. Gli antagonisti dopaminergici non garantiscono un controllo

motorio efficace come la Levodopa ma vengono utilizzati soprattutto come mono terapia nelle prime fasi della malattia, per ritardare l'uso della Levodopa, o in aggiunta ad essa nelle fasi avanzate in quanto prevengono l'insorgere delle complicazioni motorie indotte [25]. Tuttavia, anche questi farmaci presentano una serie di effetti collaterali che ne limitano l'utilizzo quali sonnolenza e colpi di sonno, nausea, allucinazioni, confusione e disturbi compulsivi (shopping compulsivo o gioco d'azzardo patologico) [1][3].

**Inibitori MAO B:** gli inibitori MAO-B permettono di ridurre, o almeno ritardare, la metabolizzazione della dopamina in acido diidrossifenilacetico andando ad inibire in modo irreversibile la monoamina ossidasi B. Anche questi farmaci, se usati come mono terapia, permettono di ritardare le complicazioni motorie indotte dalla Levodopa mentre se usati in unione ad essa tendono a migliorare l'effetto "on-off" [1][25].

**Inibitori COMT:** tale farmaco viene utilizzato esclusivamente come sostegno alla Levodopa nelle fasi avanzate della malattia. Permette di aumentare i livelli di Levodopa all'interno del cervello andando a ridurre la metabolizzazione periferica. Tali inibitori permettono quindi di aumentare gli effetti di una dose ma presentano effetti collaterali come nausea, disturbi del sonno e maggiore incremento delle discinesie [25].

**Amantadina:** è un agente antivirale che viene usato nel trattamento del Parkinson per i suoi effetti benefici in particolar modo su acinesia e rigidità. Tale farmaco influisce sulla sintesi della dopamina aumentandola e riducendone il riassorbimento a livello presinaptico. L'Amantadina permette di ridurre le discinesie indotte da Levodopa senza inibirne però gli effetti antiparkinsoniani; tuttavia anche questo farmaco può causare allucinazioni, incubi o insonnia, livedo reticolare ed edema alle caviglie come effetti collaterali [25].

**Anticolinergici:** gli agenti anticolinergici sono utilizzati in particolare per il trattamento di tremore e rigidità; utilizzati ancora prima dell'introduzione della Levodopa come trattamento, presentano un'efficacia minore e possono portare all'insorgenza di glaucoma, costipazione, visione offuscata, bocca secca e causare uno stato confusionale nel paziente [25].

## 1.7. TRATTAMENTI CHIRURGICI

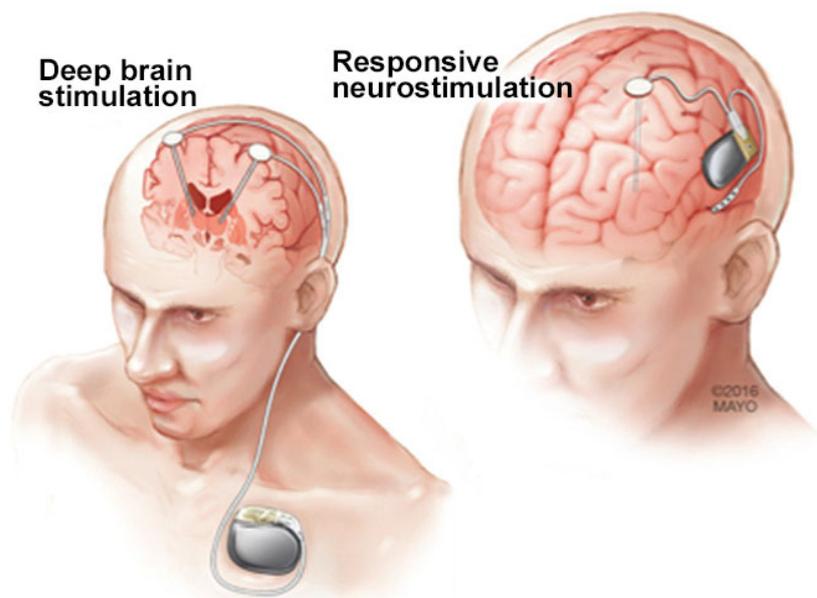
---

Gli interventi chirurgici per il trattamento della malattia di Parkinson possono essere considerati il primo approccio alla cura, precedente all'introduzione della Levodopa. Attualmente, i trattamenti chirurgici sono indirizzati a pazienti con malattia in fase avanzata e la cui risposta al trattamento farmacologico non è più considerata efficace; ad oggi gli interventi eseguibili sono la talamotomia, la pallidotomia e la stimolazione profonda del cervello (DBS) tuttavia quest'ultima risulta essere la più frequente ed efficace, con una ristretta gamma di effetti collaterali [28].

La DBS è la tecnica chirurgica più diffusa per il trattamento del Parkinson in fase avanzata e la riduzione di sintomi motori legati al trattamento prolungato con Levodopa o dove il trattamento con quest'ultima non risulti più efficace. Consiste nella stimolazione elettrica di aree specifiche del cervello attraverso l'impianto di alcuni elettrodi, collegati ad un generatore interno di impulsi. Le aree del cervello interessate da tale intervento sono l'area interna del globus pallidus o i nuclei subtalami, la cui stimolazione permette un netto miglioramento del tremore, della rigidità e della bradicinesia, oltre che ad un miglioramento di discinesie e fluttuazioni "on-off", benefici che si stima rimangano stabili fino a 8 anni dall'intervento [3][29]. I parametri utilizzati per tale stimolazione sono molto variabili in base al paziente e, soprattutto durante i primi mesi dall'impianto, possono subire aggiustamenti frequenti, tuttavia i range stabiliti sono:

- Frequenza: tra i 130 Hz e i 185 Hz
- Ampiezza dell'impulso: tra i 60  $\mu$ s e i 120  $\mu$ s
- Tensione: tra i 2V e i 5V [31]

Non tutte le persone affette da malattia di Parkinson possono essere sottoposte a tale intervento in quanto solo a pazienti con adeguata risposta alle terapie, età inferiore a 70 anni e assenza di disturbi cognitivi e psichiatrici può essere garantito un effetto benefico e duraturo nel tempo [30].



*Figura 3: Rappresentazione di un sistema per la stimolazione profonda del cervello (DBS).*

## 2. IL FREEZING OF GAIT

---

### 2.1. INTRODUZIONE

---

I disturbi del cammino sono sintomi molto invalidanti per le persone affette da malattia di Parkinson in quanto portano ad una riduzione dell'autonomia e ad un peggioramento della qualità della vita; tra questi, un problema molto frequente è il freezing del cammino.

Il Freezing del cammino (FOG) è un sintomo molto invalidante che si stima colpisca l'80% dei pazienti affetti da PD in fase avanzata della malattia. Tale sintomo è definito come un breve e imprevedibile episodio di inability ad iniziare (start hesitation) o continuare la camminata a scapito dell'intenzione del paziente di camminare ed è comunemente descritto dai pazienti come una sensazione di "piedi incollati a terra"; il paziente che subisce un episodio di freezing mostra caratteristiche come passi lenti e strisciati, tremore alle gambe fino a presentare un blocco motorio completo [31][32]. Il FOG è stimato essere una delle maggiori cause di cadute nelle persone con il Parkinson e può portare a gravi danni e ferite, riducendo drasticamente la qualità della vita del paziente e costringendolo in casa o su sedia a rotelle. Le cause di tale fenomeno e i processi che lo scatenano non sono del tutto chiari, tuttavia si associa il FOG alla presenza di lesioni nello striato, nei gangli alla base frontali e nel lobo frontale. Il freezing è un sintomo particolarmente frequente nei pazienti in fase avanzata della malattia, tuttavia anche il 7% di pazienti in fase precoce ne risulta affetto [32]. Altri fattori di rischio che aumentano la probabilità di presentare tale sintomo sono legati al tipo di trattamenti, ai sintomi presentati dal paziente nonché al suo stato cognitivo: il fenomeno sembra essere infatti maggiormente presente nei casi di malattia caratterizzata da sintomi rigido-acinetici rispetto a tremore e bradicinesia; in più sembra presentarsi con una frequenza maggiore nei pazienti trattati con agonisti dopaminergici rispetto al trattamento con inibitori MAO-B [33]. Tale inability di movimento è di solito scatenata dal passaggio in spazi stretti, dalla presenza di ostacoli lungo il cammino, da cambi di direzione o dal compimento di attività simultanee, tuttavia anche stati d'animo ed emozioni, come ansia e stress, ricoprono un ruolo importante tra le cause scatenanti [34][35].

Tale evento non è del tutto prevedibile in quanto può manifestarsi sia durante la fase “off” dalla medicazione sia durante la fase “on”, nonostante quest’ultima risulti meno frequente; si stima che la durata di ogni episodio sia in generale di breve durata, con episodi che spaziano da 1-2 secondi fino a più di 10 secondi nei casi più severi [36].

Nonostante le caratteristiche decisamente evidenti ed invalidanti nella vita quotidiana del paziente, l’accertamento e la diagnosi del freezing del cammino in ambito clinico, di fondamentale importanza per effettuare un trattamento corretto ed efficace, risultano essere però molto complicate a causa della dipendenza di tale evento da fattori esterni ed emozioni. Non esistono trattamenti specificatamente indirizzati a risolvere il problema del FOG in quanto sia i sostitutivi dopaminergici sia i trattamenti chirurgici presentano effetti di breve durata, tuttavia l’utilizzo dei farmaci, atto a ridurre il tempo in “off”, in combinazione con stimolazione elettrica, allenamento comportamentale e cognitivo del paziente e l’uso di segnali acustici e visivi sembra alleviare i sintomi di tale blocco motorio, permettendo al paziente di riprendere, seppur con difficoltà, la deambulazione [32].

## 2.2. CLASSIFICAZIONE

---

Il Freezing del cammino può essere classificato in diversi modi in base all’evento scatenante, al tipo di movimento eseguito dalle gambe, ai fondamenti neurobiologici che si nascondono dietro all’azione o in base alla resistenza alla terapia dopaminergica.

La classificazione eseguita nel 1995 da Fahn suddivide il FOG in 5 tipologie a seconda dell’evento che ne scatena i sintomi:

- *Start hesitation*: il freezing è causato dall’intenzione del paziente ad iniziare la camminata;
- *Turn hesitation*: il passo risulta congelato nel momento di eseguire un cambio di direzione;
- *Apparent hesitation in stanze strette*: il FOG è il risultato del passaggio in spazi ristretti;
- *Destination hesitation*: il FOG si manifesta quando il paziente si avvicina ad un obiettivo;

- *Open space hesitation*: il FOG si presenta in uno spazio aperto senza cause apparenti [37].

La classificazione in base al movimento delle gambe divide il FOG in 3 differenti categorie:

- *FOG con tremore alternato delle gambe*, con una frequenza che va da 3 Hz a 8 Hz;
- *FOG con passi piccoli e strisciati*;
- *FOG acinetico*, in cui le gambe non compiono movimenti osservabili [31].

La classificazione che si basa sui fondamenti neurobiologici divide il FOG in base a:

- *Impedimento motorio*, quando il paziente presenta difficoltà ad aggirare un ostacolo;
- *Elevato livello di ansia*, quando il paziente è agitato o affrettato;
- *Impedimento relativo all'attenzione*, quando il paziente rileva difficoltà a compiere compiti simultanei alla camminata ("dual task") [31].

Infine, il FOG può essere classificato in base alla sua risposta al trattamento come:

- *Sensibile al trattamento dopaminergico*, quando il paziente ottiene un miglioramento dei sintomi una volta assunto il farmaco;
- *Resistente al trattamento dopaminergico*, quando l'assunzione del farmaco non influisce sui sintomi del FOG;
- *Indotto dal trattamento dopaminergico*, quando il FOG è scatenato dall'assunzione del farmaco.

## 2.3. TRATTAMENTO

---

Il Freezing del cammino è particolarmente resistente ai trattamenti utilizzati per alleviare i sintomi motori legati alla malattia di Parkinson; poiché non presenta una specifica metodologia di trattamento è necessario accertarne la presenza e osservarne la severità per poter valutare quali siano le cure più adatte ad alleviare il fenomeno.

Ad ora la terapia più utilizzata risulta essere sempre a base di sostitutivi dopaminergici tuttavia la diminuzione dell'efficacia del farmaco nel corso degli anni di trattamento e la presenza di una tipologia di FOG resistente a tali trattamenti ha favorito la diffusione di trattamenti chirurgici e terapie non farmacologiche, atti a migliorare ed alleviare i sintomi motori del paziente durante gli episodi.

**Terapia farmacologica:** nuove formulazioni di sostitutivi dopaminergici sono state ideate in modo da ridurre l'incidenza del FOG in pazienti durante il wearing off, come il cerotto transdermico di Rigotina, e in modo da alleviare i sintomi del FOG resistente al trattamento, come l'infusione continua del gel intestinale Levodopa/Carbidopa.

**Trattamento chirurgico:** il principale trattamento chirurgico per il trattamento del FOG consiste nella stimolazione profonda del cervello; tuttavia la tradizionale stimolazione di nuclei subtalami (STN) e globo pallido interno (GPi) non hanno dato risultati soddisfacenti sul FOG per cui sono state ideate nuove modalità di stimolazione in fase di sperimentazione. Alcuni metodi innovativi comprendono la stimolazione multi target del nucleo peduncolopontino (PPN), la stimolazione del STN a basse frequenze (60 Hz) e la stimolazione adattiva, che modifica l'output in base all'attività neurale [36].

**Trattamenti non farmacologici:** tali trattamenti includono esercizi di allenamento, fisioterapia, dispositivi di assistenza meccanica, routine da seguire e allenamento del cammino robotizzato; tuttavia la terapia più frequente è l'utilizzo di segnali acustici o visivi, atti a stimolare la corteccia motoria e indirizzarla su un controllo motorio orientato ad un obiettivo [38]. Gli stimoli visivi, come l'utilizzo di linee sulla pavimentazione, scarpe dotate di puntatore laser [44] o occhiali a realtà aumentata [39] permettono di migliorare i parametri relativi alla camminata; i segnali acustici invece consentono di aumentarne la velocità e comprendono l'utilizzo di musica o di un metronomo per dare il tempo. Tuttavia, è necessario che tali stimoli siano dati solo in presenza dell'episodio specifico per evitare che il paziente si abitui e il trattamento perda la sua efficacia. L'utilizzo di questi segnali, in combinazione con l'allenamento del paziente riguardo al comportamento da assumere durante gli episodi, permette di prevenire il FOG o consentire al paziente di riprendere una normale deambulazione [36].

## 2.4. METODI DI VALUTAZIONE

---

L'accertamento e la valutazione degli eventi di freezing sono di fondamentale importanza per stabilire le condizioni e l'evoluzione del fenomeno e per stabilire la terapia migliore per il paziente e per poterne valutare l'efficacia o un eventuale peggioramento. Tuttavia il FOG è un fenomeno molto difficile da valutare a causa della sua grande variabilità, correlata principalmente alla severità della malattia, a fattori cognitivi, come attenzione, stress e ansia, o legati all'ambiente circostante, come ostacoli o passaggi stretti, e all'assunzione o meno della terapia (stato "on/off") [40]. Il freezing del cammino è pertanto un fenomeno che è solito presentarsi nell'ambiente domestico del paziente e nelle attività di ogni giorno mentre nell'ambito clinico è difficile da valutare a causa di condizioni ambientali sfavorevoli e di uno stato emozionale del paziente maggiormente concentrato sulla camminata e atto ad impressionare il medico. A causa di ciò è spesso necessario forzare lo scatenarsi del fenomeno nel paziente attraverso una serie di stratagemmi legati al cammino (compiere un giro di 180°), al fattore cognitivo (svolgere compiti simultanei alla deambulazione) o ponendo il paziente in situazioni di maggiore stress [41].

---

### 2.4.1. VALUTAZIONE SOGGETTIVA

---

**Scale di misura e Questionari:** Una serie di questionari, ad oggi, sono uno degli strumenti maggiormente utilizzati per la valutazione del FOG. Le *scale UPDRS e MDS-UPDRS*, in particolare le domande 14 e 2.13, sono utilizzate dal medico per fare domande al paziente riguardanti la presenza e la severità del freezing durante gli stati "on" e "off" della medicazione, tuttavia non permettono di capire appieno i limiti che tale fenomeno comporta sulla vita quotidiana. Il questionario *Freezing of Gait Questionnaire (FOGQ)* e successivamente la nuova versione *New Freezing of Gait Questionnaire (NFOGQ)*, resa più specifica sul freezing, sono composti da sei domande atte a verificare sia le condizioni cliniche, come la frequenza, la durata e l'intensità dell'episodio, sia l'influenza sulle attività quotidiane. Tuttavia, viene meno la distinzione tra fasi "on" e "off" e non vengono valutati tutti gli eventi scatenanti. Infine il *Gait and Falls Questionnaire* tratta domande generali relative al cammino e ad episodi di cadute, tuttavia il suo utilizzo non è molto frequente a causa della poca specificità sul FOG [41]. Nonostante il loro vasto utilizzo in ambito clinico i questionari non

sono del tutto affidabili in quanto il paziente alle volte non risponde in modo appropriato alle domande, negando di aver subito un episodio di FOG o non riconoscendolo [31].

**Diari:** Poiché il FOG è un episodio che ricorre abitualmente nell'ambiente domestico, il diario del paziente, sia in forma cartacea che elettronica, è un ottimo strumento per la valutazione degli episodi in quanto permette all'interessato di annotare frequenza degli episodi, l'evento scatenante, l'ora e il giorno e le conseguenze di fenomeni di freezing sperimentati dal paziente nella vita quotidiana. Per garantire il corretto utilizzo di tale strumento è necessario che il medico informi il paziente sulle caratteristiche e il comportamento del FOG, in modo da favorirne un corretto riconoscimento. Aspetti negativi del diario sono però costituiti dalla non attendibilità di quanto scritto dal paziente o dalla incompleta registrazione di tutti gli eventi; inoltre il diario non può essere destinato a pazienti con problemi cognitivi [41].

---

## 2.4.2. VALUTAZIONE OGGETTIVA

---

**Valutazione clinica:** Ad oggi, la valutazione principale e più utilizzata per rilevare gli episodi di FOG consiste nell'esame condotto dal medico in ambito clinico. Per valutare nel modo più oggettivo possibile la severità di tale fenomeno il medico ricorre all'utilizzo di FOG score e registrazioni video. Il *FOG score* è un test della durata di circa 15 minuti che valuta il cammino su una scala da 0 a 3 durante quattro possibili circostanze scatenanti e compiendo o meno azioni simultanee; tuttavia questo test è limitato in quanto non tiene conto della camminata in linea retta come evento scatenante, della durata degli episodi e non valuta le fluttuazioni giornaliere. Le *registrazioni video* della camminata di un paziente sono lo strumento maggiormente diffuso e affidabile per valutare la severità degli episodi; sono osservate da uno a tre esperti per garantire l'oggettività dell'analisi. Tuttavia, questo approccio è limitato dalla moderata corrispondenza tra le valutazioni degli operatori, oltre a questioni di tempo e costo [31][41].

**Valutazione in laboratorio:** La vasta gamma di strumenti dedicati all'analisi del cammino presenti in laboratorio permette di eseguire una

valutazione più oggettiva riguardante gli episodi di FOG. In laboratorio infatti le registrazioni video della camminata possono essere incorporate e sincronizzate a strumenti di analisi motoria in modo da poter rilevare segni di deterioramento del cammino precedenti all'episodio di FOG o per riuscire a valutare anche episodi così brevi da essere sfuggiti all'analisi degli esperti. Alcuni strumenti utilizzati in laboratorio consistono in sistemi di acquisizione del movimento, per misurare la cinematica del corpo, "force plates" per la rilevazione della forza sotto il piede, soles per il monitoraggio della pressione o del contatto con il terreno, sensori inerziali ed elettromiografia di superficie (EMG), per osservare l'attività dei muscoli dell'arto inferiore [31]. Un grande vantaggio della valutazione in laboratorio è la possibilità di valutare i pazienti sia nello stato "on" che nello stato "off", permettendo così di apprezzare gli effetti della terapia su tale fenomeno. Tuttavia, nonostante tale valutazione permetta una più accurata comprensione e analisi del freezing, l'ambiente domestico rimane la prima causa scatenante del FOG ed è quindi necessario complementare tali misure con questionari, diari o misure in casa per valutare l'impatto sulle attività quotidiane e la qualità di vita [41].

**Valutazione in ambiente domestico:** Il freezing del cammino è un fenomeno frequente per lo più in ambiente domestico e durante le attività quotidiane del paziente; un'analisi del fenomeno in queste circostanze e per un periodo di tempo prolungato ne permette una maggiore comprensione, consentendo la registrazione di fluttuazioni, durata e frequenza durante l'arco della giornata e permettendo quindi trattamenti più efficaci e mirati [42]. Tale valutazione è resa possibile grazie alle innovative tecnologie non invasive sui cosiddetti "wearable sensors", simili a strumenti e sensori utilizzati in laboratorio ma con un costo ed una potenza più bassi, atti ad essere letteralmente indossati dal paziente. Sensori per elettromiografia (EMG), per l'analisi del cammino o per la misura di forza e resistenza sono resi indossabili e permettono la registrazione nell'ambiente domestico. Tra i sensori indossabili per la valutazione del FOG, i più utilizzati sono però i sensori inerziali: accelerometri triassiali, spesso utilizzati in unione a giroscopi e magnetometri, permettono di ottenere informazioni utili per lo studio del fenomeno; inoltre, grazie alla loro diffusione sempre più frequente come componenti base degli smartphone, tali sensori consentono una portabilità ancora maggiore e permettono quindi di registrare e descrivere al meglio il comportamento del freezing [43].

## 2.5. SENSORI PER L'ANALISI DEL CAMMINO: STATO DELL'ARTE

---

La valutazione oggettiva del cammino e la quantificazione delle caratteristiche motorie, come parametri cinetici e cinematici e funzionalità muscolo-scheletriche, svolgono un ruolo fondamentale nella diagnosi e nella riabilitazione, permettendo all'esaminatore di discriminare in modo più semplice e rapido tra pazienti sintomatici e non. L'estrazione di tali parametri è resa possibile dal continuo sviluppo di tecniche e dispositivi di misura quali sensori e tecniche di cattura dell'immagine che, in combinazione a metodi di elaborazione computazionale dei dati, permettono una valutazione oggettiva del cammino.

L'analisi del cammino viene svolta principalmente in laboratori specializzati, dotati di attrezzatura costosa e aventi tempi di montaggio ed elaborazione molto lunghi; tuttavia un metodo alternativo, basato su attrezzatura a basso costo e svincolato dall'ambiente ristretto del laboratorio, è costituito dai "sensori indossabili", che permettono di valutare il cammino nelle attività quotidiane dei pazienti [44],[45].

I sistemi per l'analisi del cammino possono essere classificati in 3 categorie principali, a seconda che si basino su:

- *Visione artificiale*, collezionano dati attraverso sensori ottici ed elaborazione di immagini digitali; il loro utilizzo è limitato all'ambiente di laboratorio, in particolare sono utilizzati maggiormente in ambito legale e vigilanza.
- *Sensori da pavimento*, permettono di misurare la forza esercitata dal soggetto quando questo transita sopra ad uno di essi; il vantaggio di tali sensori è il fatto di non costituire un impedimento nel soggetto tuttavia anch'essi sono limitati all'utilizzo in laboratorio.
- *Sensori indossabili*, vengono localizzati in diverse parti del corpo e permettono di analizzare il cammino durante l'attività quotidiana poiché non sono di intralcio al soggetto; sono di solito costituiti da sensori inerziali o di pressione e forza che permettono di ricavare diversi segnali ed elaborarli [45],[46].

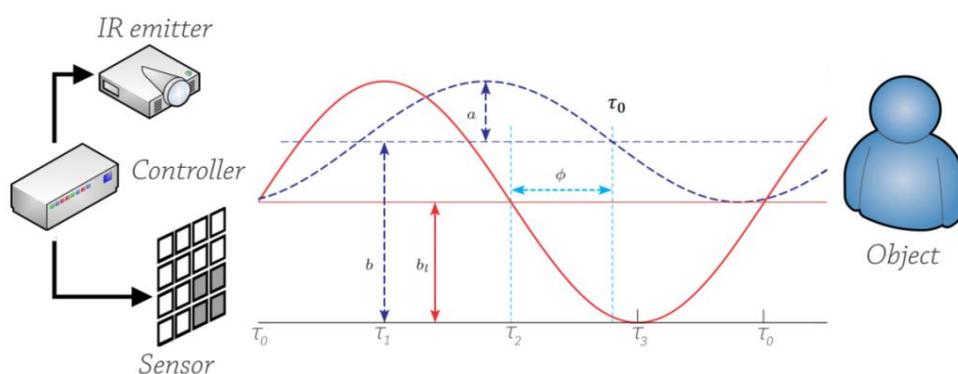
## 2.5.1. SISTEMI DI VISIONE ARTIFICIALE

**Stereoscopic vision:** il sistema è composto da un emettitore di luce e da un sensore ottico i quali permettono, attraverso l'acquisizione di immagini multiple, di ricavare la profondità di punti in un ambiente [45].

**Time-of-Flight System(ToF):** il dispositivo permette di calcolare la distanza tra una sorgente di luce modulata e un oggetto sfruttando lo sfasamento della luce riflessa; la sorgente emette luce nell'infrarosso vicino (850 nm), la quale viene raccolta da un sensore che ne converte l'energia in corrente [47].

**Structured Light:** tale dispositivo consente di ricavare la forma di un oggetto osservando la deformazione che subisce la proiezione di un definito pattern di luce in una scena; la sorgente di luce deve essere modulata in maniera opportuna da un modulatore spaziale di luce. Un dispositivo diffuso che segue questo principio è il sensore Kinect [45].

**Infrared Thermography (IRT):** questo sistema sfrutta l'elevata emissività della pelle per misurare la temperatura corporea superficiale; tale misura viene successivamente processata in immagine, da cui vengono estratte le caratteristiche principali del cammino [45].



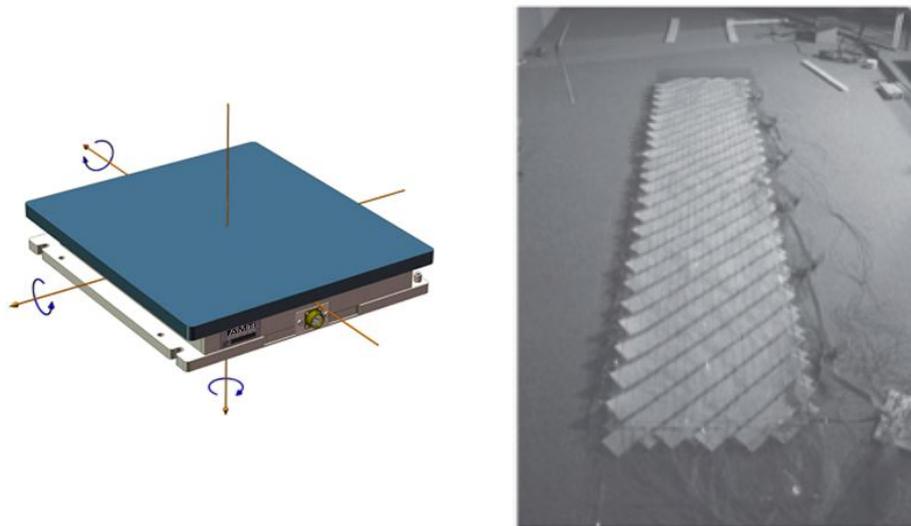
**Figura 4:** Schema di funzionamento di un Time-of-Flight System.

---

## 2.5.2. SISTEMI DA PAVIMENTO

---

Il sistema da pavimento è composto da una serie di sensori di pressione e di forza che vengono disposti sotto speciali pedane, chiamate “force platforms”, all’interno dell’ambiente di laboratorio; camminando sopra a tali pedane i sensori misurano il cammino al passaggio del soggetto sopra ad essi. Tali sistemi si basano sulla misura della forza di reazione del terreno (GRF, Ground Reaction Force), trasmessa ad esso durante la camminata, e consentono di quantificare l’evoluzione della pressione del piede nel tempo, indice di problemi se alterata [45]. I *sensori di forza* permettono di ottenere una misura del vettore di forza applicato al suolo e di ricavarne quindi le componenti lungo i vari assi [45]; i *sensori di pressione* consentono invece, attraverso l’utilizzo di matrici, di mappare l’attivazione dei vari settori del piede nel tempo in quanto forniscono la pressione esercitata sotto il piede nel tempo [48].



*Figura 5: Esempio di un “force plate” con indicazione dei relativi assi di riferimento (a sinistra) e prototipo di pedana con sensori da pavimentazione (a destra).*

---

## 2.5.3. SISTEMI INDOSSABILI

---

Tali sistemi permettono di misurare e valutare un elevato numero di caratteristiche del cammino attraverso l’utilizzo di sensori singoli o in combinazione tra loro. Grazie al continuo sviluppo nella miniaturizzazione di

sistemi elettronici (MEMS), questi sensori possono essere prodotti a basso costo ed essere facilmente integrati in strumentazione indossabile. Sono vantaggiosi rispetto agli altri sistemi di analisi in quanto permettono un monitoraggio non invasivo del cammino non solo in laboratorio ma durante ogni attività quotidiana del paziente, in più presentano elevata accuratezza e validità [49].

**Sensori di forza e pressione:** seguono lo stesso meccanismo dei relativi sistemi da pavimentazione descritti in precedenza tuttavia possono essere integrati in scarpe, come ad esempio la Instrumented Shoe, di Smartxa Project, o in solette baropodrometriche [45]. Tali sensori permettono di ovviare alle limitazioni dei corrispondenti sistemi da pavimentazione; non essendo infatti vincolati alle specifiche pedane, tali strumenti permettono di registrare tipi di deambulazione differenti dal cammino in linea retta valutato in laboratorio, aumentando così la variabilità del cammino e permettendone una migliore valutazione [50].

**Goniometri:** questi sensori permettono di misurare un determinato angolo, di solito relativo ad un'articolazione come ginocchio, anca o fianchi. Tale dispositivo si basa sulla misura della resistenza al variare della deformazione del materiale; una deformazione maggiore comporta infatti un aumento del percorso svolto dalla corrente e, di conseguenza, una maggiore resistenza [45].

**Elettromiografia (EMG):** tale tipo di sensori consente di misurare il segnale dato dalla contrazione del muscolo, sia volontaria che involontaria. Il segnale può essere prelevato in modo non-invasivo, attraverso elettrodi di superficie, per ottenere dati generali sull'attività muscolare mentre il metodo invasivo, sfruttando elettrodi ad ago, permette di rilevare caratteristiche più specifiche [45].

**Sensori inerziali:** l'Inertial Measurement Units (IMUs) è uno degli strumenti più utilizzati per quanto riguarda l'analisi del cammino e permette di misurare velocità, accelerazione, orientazione e forza di gravità di un oggetto attraverso la combinazione di vari sensori. Tra i sensori maggiormente implementati all'interno di una IMU troviamo l'accelerometro, il giroscopio e, in alcuni casi, il magnetometro [49]. Tali sensori vengono maggiormente impiegati come sensori indossabili in quanto sono elementi base presenti in ogni

smartphone, strumento sempre più utilizzato nell'analisi del cammino per l'intralcio minimo nel fissaggio alle varie zone corporee e per la sua diffusione sempre maggiore in ogni fascia d'età, che ne permettono un utilizzo confortevole e quotidiano. Le zone corporee in cui viene maggiormente localizzato il dispositivo, per quanto riguarda l'analisi del Freezing del cammino, sono la parte inferiore della schiena, i piedi, gli stinchi, le cosce, le ginocchia e la vita [51].

---

## 2.5.4. SENSORI INERZIALI

---

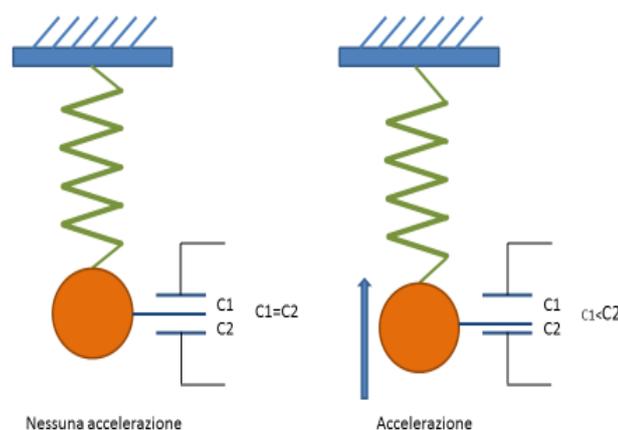
### ACCELEROMETRO

---

L'accelerometro è un dispositivo atto alla misurazione dell'accelerazione lungo i propri assi. È composto principalmente da una massa di prova collegata ad un sistema di sospensione meccanico. Il principio di funzionamento di un accelerometro si basa sulla seconda Legge di Newton per cui un'accelerazione può causare uno spostamento della massa di prova dovuto alla produzione di una forza inerziale secondo la formula:

$$F = m \times a$$

dove  $F$  è la forza inerziale applicata al corpo,  $m$  è la massa e  $a$  è l'accelerazione subita dal corpo. La variazione di posizione rispetto al riferimento, dovuta alla forza, genera quindi una carica elettrica proporzionale all'accelerazione, permettendone così la misura.



*Figura 6: Schema di funzionamento di un accelerometro.*

Gli accelerometri maggiormente utilizzati nell'analisi del cammino sono di tipo piezoresistivo e capacitivo in quanto permettono un'elevata stabilità e forniscono l'accelerazione in componenti duali [44].

## GIROSCOPIO

---

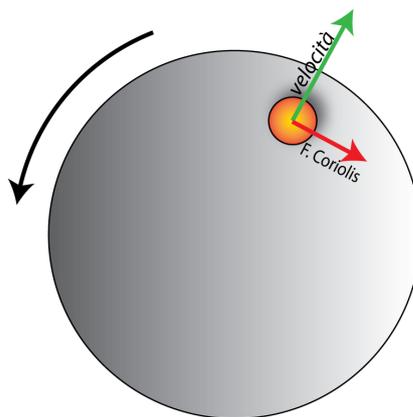
Il giroscopio è un dispositivo per la misura della velocità angolare. La struttura di tale sensore è formata da una massa di prova risonante e si basa sulla misura della forza di Coriolis applicata a tale massa per ottenere la suddetta velocità.

La forza di Coriolis è una forza apparente in quanto risulta essere applicata ad un corpo in moto quando lo si osserva da un sistema di riferimento in rotazione rispetto ad un sistema inerziale e la relativa velocità angolare può essere ricavata dalla seguente formula:

$$F_c = -2m\omega \times v$$

dove  $F_c$  è la forza di Coriolis,  $m$  è la massa dell'oggetto, e  $\omega \times v$  è il prodotto vettoriale tra la velocità angolare dell'oggetto nel sistema inerziale e la velocità dell'oggetto rispetto al sistema di riferimento non inerziale rotante [52].

Il giroscopio è utilizzato principalmente per la misura di postura e movimento di segmenti del corpo umano [44].



*Figura 7: Rappresentazione della forza apparente di Coriolis.*

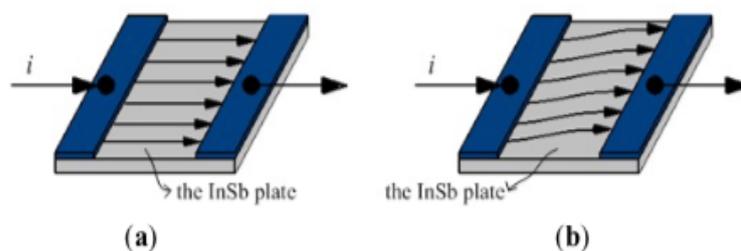
## MAGNETOMETRO

Il magnetometro è un dispositivo che misura le variazioni di orientazione di un corpo rispetto al Nord magnetico (l'asse verticale nel caso di analisi del cammino) sfruttando l'effetto magnetoresistivo.

L'effetto magnetoresistivo consiste in una modifica nella resistività, e di conseguenza nella resistenza, di un materiale durante l'applicazione di un flusso magnetico tra due piastre; nel caso di flusso magnetico infatti la corrente subisce l'effetto della forza di Lorentz, proporzionale alla densità del flusso in base alla formula:

$$F = q(E + v \times B)$$

Dove  $F$  è la forza tra campo elettromagnetico e carica,  $q$  è la carica elettrica puntiforme,  $E$  è il campo elettrico applicato e  $v \times B$  è il prodotto vettoriale tra la velocità istantanea della carica e il campo magnetico [53].



*Figura 8: Principio di funzionamento dell'effetto magnetoresistivo. Percorso della corrente su cui non è applicato un campo magnetico (a) e su cui è applicato un campo magnetico (b).*

Tale forza, se applicata, causa una modifica del percorso della corrente tra le piastre, la quale dovrà percorrere una distanza più lunga, con conseguente aumento della resistenza [44].

## 3. AQUISIZIONE E ANALISI DEI DATI

### 3.1. DATASET

Per questo studio è stato utilizzato un totale di 100 pazienti da cui sono stati ricavati i dati necessari: i segnali di 33 pazienti sono stati raccolti tra maggio 2019 e luglio 2019 presso l'ambulatorio del Centro Parkinson e Disturbi del Movimento, situato all'ospedale Molinette di Torino.

Per quanto riguarda i dati da me rilevati, lo studio è stato condotto durante normali visite ambulatoriali di controllo con la supervisione dei neurologi, i quali hanno indicato i soggetti da includere ed hanno fornito dati e storia clinica del paziente, previo consenso di quest'ultimo. Nello studio sono stati inclusi pazienti di ogni sesso ed età, aventi una diagnosi certa di malattia di Parkinson e le registrazioni sono state condotte sia su pazienti freezer, con precedenti esperienze di freezing, sia su pazienti non-freezer. Dallo studio sono stati esclusi i pazienti con gravi disturbi neurologici e con importanti difficoltà o impossibilità di deambulazione.

*Tabella 2: Numero di partecipanti e dati clinici della registrazione da me condotta.*

	Partecipanti	Età (Media $\pm$ Std)	Durata malattia (Media $\pm$ Std)	H&Y (Media $\pm$ Std)
Totale	33	68,97 $\pm$ 9,85	8,42 $\pm$ 6,11	2,08 $\pm$ 0,80
Uomini	18 (54,5%)	68,13 $\pm$ 9,60	8,00 $\pm$ 4,08	2,19 $\pm$ 0,66
Donne	15 (45,5%)	69,93 $\pm$ 10,40	8,89 $\pm$ 7,97	1,90 $\pm$ 0,99

A tali segnali sono stati incorporati 67 segnali precedentemente collezionati in modo da poter ottenere un'elevata variabilità, soprattutto per quanto riguarda il segnale alquanto scarso di freezing, a disposizione di successive elaborazioni.

*Tabella 3: Numero di partecipanti e dati clinici del dataset totale a disposizione*

	Partecipanti	Età (Media $\pm$ Std)	Durata malattia (Media $\pm$ Std)	H&Y (Media $\pm$ Std)
Totale	100	69,76 $\pm$ 9,79	7,31 $\pm$ 5,47	2,14 $\pm$ 0,8
Uomini	62 (62%)	68,66 $\pm$ 9,72	6,81 $\pm$ 4,04	2,15 $\pm$ 0,71
Donne	38 (38%)	71,49 $\pm$ 9,76	8,41 $\pm$ 7,27	2,13 $\pm$ 0,94
Freezers	12	74,08 $\pm$ 4,91	7,70 $\pm$ 4,08	2,67 $\pm$ 0,5
Non-Freezers	88	69,13 $\pm$ 10,18	7,38 $\pm$ 5,67	2,08 $\pm$ 0,80

La *Tabella 3* illustra le informazioni statistiche relative al data set completo utilizzato. Come si può notare i pazienti freezer presentano un'età media ed un grado della malattia leggermente superiori rispetto ai pazienti PD che non presentano tale sintomo.

### 3.2. SENSORI E PROTOCOLLO DI ACQUISIZIONE

Il prelievo dei segnali è stato condotto utilizzando un comune telefono cellulare posizionato sulla schiena del paziente all'altezza dei fianchi. In questo modo il dispositivo risulta essere collocato vicino al centro di massa del soggetto, riducendo così il rumore e l'interferenza [54].

Per tali misurazioni sono stati utilizzati i sensori integrati all'interno di un cellulare Samsung S5 mini: un accelerometro tri-assiale ed un giroscopio. Poiché l'ampiezza della camminata, misurata all'altezza della vita, è compresa in un range da -0.3 g a 0.4 g per l'accelerazione lineare e raggiunge i 500 dps per la velocità angolare, e le attività fisiche quotidiane presentano una frequenza massima di 20 Hz [55][56] le caratteristiche di tali sensori, riportate nella *Tabella 4*, sono adeguate alla misurazione dei segnali scelti, in particolar modo la frequenza di campionamento è adatta ad evitare l'aliasing.

*Tabella 4: Caratteristiche dei sensori dello smartphone Samsung S5 mini*

Sensor Type	Range	Resolution	Sample frequency
Accelerometer	$\pm 2g$	40 mg	200 Hz
Gyroscope	$\pm 2000$ dps	60 mdps	200Hz

Il sistema di rilevazione è stato posizionato in modo tale che i sensori avessero l'asse y disposto orizzontalmente ed è stato ancorato al paziente inserendolo all'interno di una fascia elastica sportiva dotata di tasca, in modo da rendere impossibile la perdita del cellulare durante la misura e limitarne i cambi di posizione e direzione indesiderati.

La registrazione dei segnali di interesse è stata condotta durante l'ispezione motoria del paziente, seguendo le linee guida della *MDS-UPDRS Part III*: in particolare, in un primo momento il neurologo esamina il parlato e l'espressione facciale del soggetto e ne constata la rigidità svolgendo movimenti passivi alle

articolazioni; la parte successiva dell'esame consiste nello svolgimento, previa illustrazione da parte del neurologo, di alcuni movimenti ripetitivi degli arti, come il finger tapping, la prono-supinazione delle mani, la leg agility e il toe tapping, atti a valutare il ritmo, la velocità e l'ampiezza di tali movimenti e la presenza o meno di tremore. Infine viene valutata la capacità del paziente di compiere movimenti indipendenti per alzarsi da una sedia (*arising from chair*), il suo cammino e la sua postura e stabilità e il tutto viene valutato dal neurologo con una votazione da 0 (*Normale*) a 4 (*Grave*) [57]. Le ultime tre attività sono le più importanti dal punto di vista del segnale ricavato e dello studio successivamente condotto.

In particolare, l'analisi della deambulazione è stata condotta facendo camminare il paziente in linea retta all'interno dell'ambulatorio per 2/3 volte e facendogli compiere un giro su sé stesso una volta raggiunto il limite della stanza; la presenza di alcuni ostacoli di uso comune nell'ambiente, quali sedie o tavolini, ha permesso di poter scatenare in alcuni pazienti il freezing del cammino, tuttavia non è stato utilizzato alcun protocollo specifico per provocare il FOG. Per quanto riguarda l'esame della stabilità posturale è stato invece svolto dal neurologo, previa spiegazione al paziente, il pull test, che consiste in una serie di spinte di intensità crescente al paziente per valutarne l'equilibrio e la tendenza a cadute. Tali valutazioni sono state eseguite indistintamente sia su pazienti sotto effetto di Levodopa (stato on) sia su pazienti in assenza di medicazione (stato off) e l'utilizzo di un ausilio di aiuto alla deambulazione non ha costituito un fattore di esclusione. In questo studio non è stata utilizzata alcuna apparecchiatura per la registrazione video tuttavia ogni attività svolta è stata annotata con l'aiuto di un cronometro.

Per quanto riguarda i segnali in archivio le registrazioni sono sempre state eseguite durante la visita ambulatoriale seguendo le direttive della *MDS-UPDRS Part III*. Tuttavia, oltre a tali esercizi, sono state aggiunte alcune attività tipicamente svolte nella vita quotidiana, come prendere o posare un libro e lavarsi le mani.

I dati collezionati sullo smartphone sono stati in seguito trasferiti su PC per eseguire una prima classificazione manuale offline, svolta attraverso un apposito algoritmo Matlab. Ogni segnale è stato classificato osservando le componenti x, y e z di accelerometro e giroscopio e catalogando con un numero diverso l'attività svolta in un preciso intervallo di tempo (1: camminata, 2: giri, 3: stand, 4: FOG, 5: stand up, 6: sit down, etc.) Per poter classificare al meglio ogni attività di un dato segnale, durante la registrazione in laboratorio, è stato utilizzato un cronometro

per poter appuntare l'istante di inizio e fine di ogni attività svolta da un determinato paziente ed è stato successivamente compilato un report di aiuto alla classificazione.

### 3.3. CARATTERISTICHE DEL SEGNALE

---

Il segnale registrato in ambulatorio presenta 6 componenti, relative all'accelerazione e alla velocità angolare lungo la direzione verticale (asse x), la direzione medio-laterale (asse y) e la direzione antero-posteriore (asse z). Osservando le rispettive componenti di ogni segnale si possono notare caratteristiche e differenze, che permettono di distinguere le diverse attività che un soggetto può svolgere. In particolare, per quanto riguarda questo studio, si sono analizzati i segnali relativi alla camminata (walk), ai cambi di direzione (turn), allo stand e alle transizioni posturali (sit down e stand up) con l'intento di poterli differenziare dal segnale di Freezing del cammino (FOG).

I segnali sono stati analizzati in finestre di osservazione di 2 s sia nel dominio del tempo, sia nel dominio della frequenza attraverso la Densità Spettrale di Potenza (PSD); le PSD riportate di seguito sono state ottenute attraverso un algoritmo Matlab calcolando il valore assoluto della Discrete Fourier Transform, tramite apposita funzione, su un numero di punti N uguale al numero di campioni contenuti in una finestra di osservazione, pari a 400.

---

#### 3.3.1. Cammino (Walk)

---

Il cammino di un soggetto sano è un movimento periodico, composto dal susseguirsi di cicli. Ogni ciclo è composto da una serie di azioni ripetitive ed ordinate, che si susseguono ad intervalli di tempo stabiliti. In particolare, l'inizio del ciclo di camminata corrisponde con l'istante in cui il tallone del piede tocca il terreno (fase di Heel-strike) ed è seguito dalla fase in cui il piede risulta completamente appoggiato al terreno, dopo che le dita hanno toccato terra (fase di Foot-flat); in seguito il tallone del piede si stacca da terra (fase di Heel-off) e successivamente anche le dita del piede si staccano da terra per lasciare il piede in aria (fase di Toe-off). Un ciclo di cammino completo consiste nell'intervallo di tempo tra due eventi di Heel-strike appartenenti allo stesso piede e, in condizioni

normali, dura in media 1,2 s [58]. Ogni ciclo può essere suddiviso in fase di Stance, che costituisce il 60% del ciclo e durante la quale il piede tocca terra e in seguito si stacca da essa, e in fase di Swing, in cui la gamba subisce in un primo momento un'accelerazione e successivamente una decelerazione [59][60].

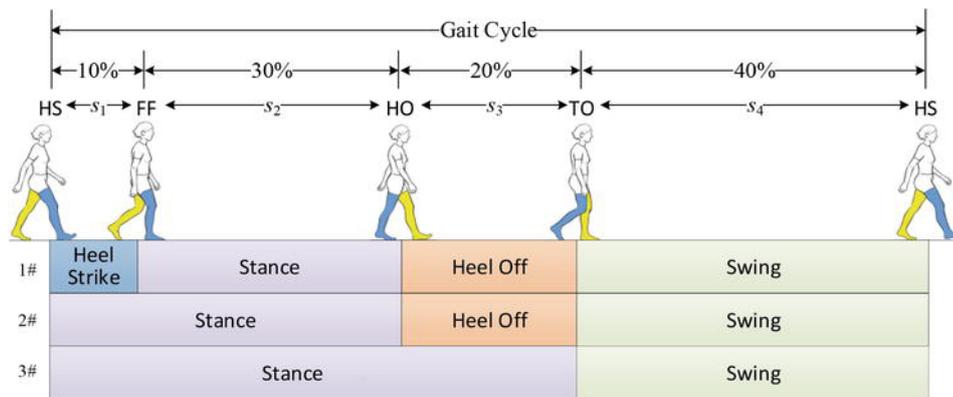


Figura 9: Eventi e fasi presenti in un ciclo di cammino.

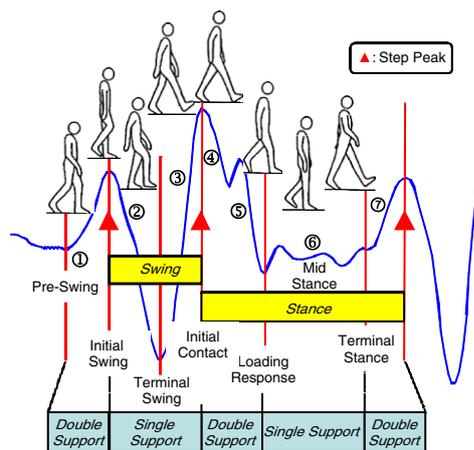


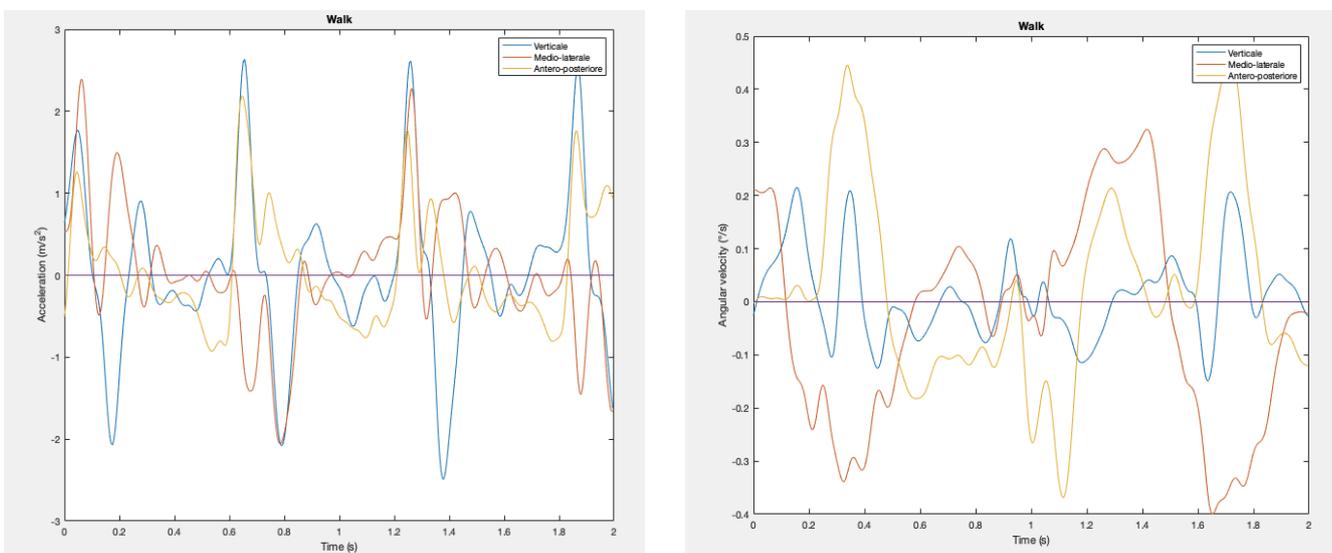
Figura 10: Relazione tra l'accelerazione durante il cammino e le fasi del ciclo.

Il segnale relativo al cammino, prelevato attraverso sensori inerziali, presenta un pattern regolare. Osservando il segnale appartenente alle varie componenti, in particolar modo le derivazioni verticale e antero-posteriore, si può rilevare che:

- Il segnale presenta un andamento quasi periodico, visibile in particolar modo nelle componenti verticale e antero-posteriore dell'accelerazione lineare; la componente medio-laterale risulta invece meno ripetitiva rispetto alle precedenti.
- Le componenti x e z relative all'accelerometro presentano picchi positivi, di ampiezza elevata e ad intervalli regolari di tempo, relativi alla fase di

swing. Sono poi presenti una serie di picchi di ampiezza minore relativi al Toe-off.

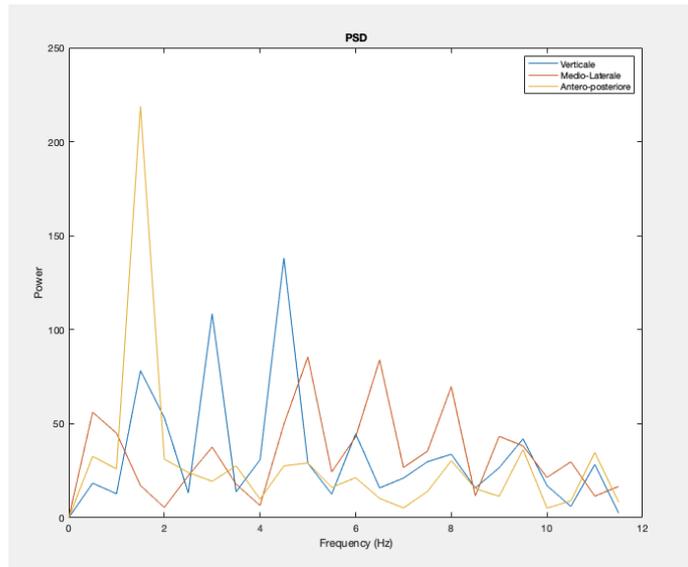
- I picchi relativi alle due componenti sono prodotti nello stesso istante temporale e risultano quindi sovrapposti.
- La componente antero-posteriore della velocità angolare presenta picchi di elevata ampiezza corrispondenti alla fase di swing.
- L'ampiezza del segnale relativo all'accelerazione lineare arriva fino a  $6 \text{ m/s}^2$  mentre, per quanto riguarda la velocità angolare, il segnale presenta un'ampiezza minore, che va dagli  $0,4-0,8 \text{ }^\circ/\text{s}$ .



**Figura 11:** Accelerazione lineare (a sinistra) e velocità angolare (a destra) del segnale Walk.

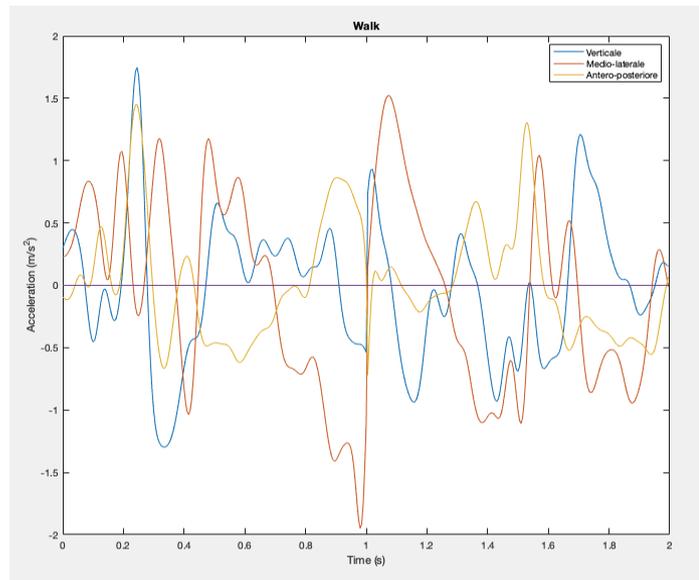
Valutando il segnale nel dominio della frequenza si possono riscontrare caratteristiche particolari, relative in particolar modo all'accelerazione lineare. Attraverso la Densità Spettrale di Potenza delle rispettive componenti, si può infatti notare che:

- La potenza, soprattutto quella relativa alla componente antero-posteriore, risulta concentrata maggiormente nella banda compresa tra  $0,5 \text{ Hz}$  e  $3,5 \text{ Hz}$ .
- La frequenza di picco, corrispondente alla frequenza a cui è presente la potenza massima, si trova circa attorno ai  $2 \text{ Hz}$ .



**Figura 12:** PSD relativa alle componenti dell'accelerazione lineare del segnale Walk.

Tali caratteristiche e regolarità del segnale vengono in parte perse o possono variare in presenza di disturbi del cammino; lo stesso cammino di pazienti affetti da malattia di Parkinson, in alcuni casi, può non presentare la stessa regolarità e periodicità rispetto al cammino di un soggetto sano.

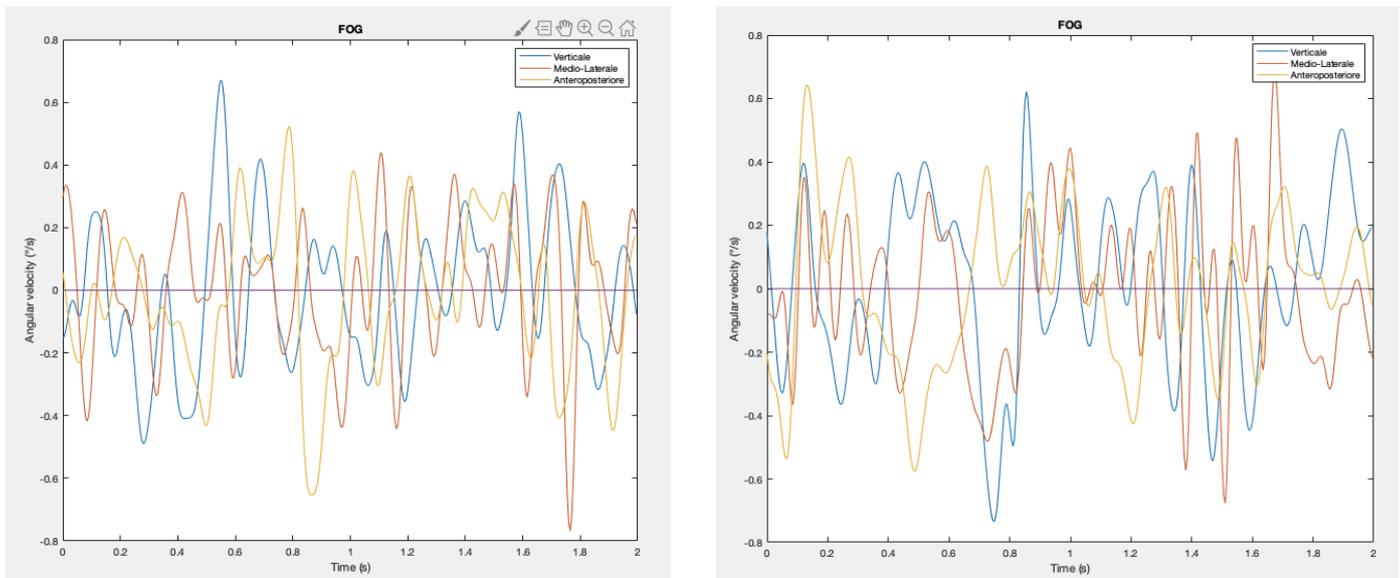


**Figura 13:** Accelerazione lineare di un soggetto con pattern di cammino irregolare

### 3.3.2. Freezing of Gait (FOG)

Il segnale di Freezing del cammino presenta un pattern molto irregolare. Osservando il segnale nel dominio del tempo si possono estrarre alcune caratteristiche comuni che lo differenziano dalle altre attività, in particolare dal cammino:

- Tutte le componenti del segnale, sia appartenenti all'accelerazione lineare che alla velocità angolare, perdono la periodicità tipica del cammino.
- Il segnale presenta un numero molto elevato di picchi di ampiezza elevata e passa frequentemente attraverso lo zero, aumentando così la frequenza delle rispettive componenti.
- L'ampiezza dei picchi dell'accelerazione nelle 3 direzioni varia tra 1 e 2  $m/s^2$ , fino ad arrivare a 4  $m/s^2$  in alcuni casi, mentre la velocità angolare presenta ampiezze minori, comprese tra 0,2 e 0,4  $^\circ/s$ , fino ad un massimo di 0,7 $^\circ/s$ .

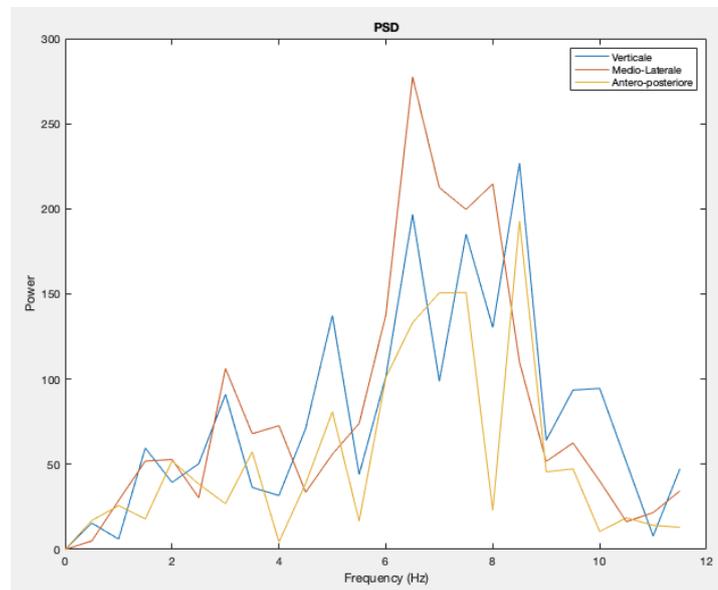


**Figura 14:** Accelerazione lineare (a sinistra) e velocità angolare (a destra) del segnale FOG.

Per quanto riguarda il segnale valutato nel dominio della frequenza si possono evidenziare alcune caratteristiche comuni, rilevabili in particolar modo nelle componenti relative all'accelerazione. Osservando infatti la Densità Spettrale di Potenza (PSD) relativa alle 3 componenti dell'accelerometro si nota che:

- La potenza del segnale FOG è compresa per la maggior parte all'interno della banda che va dai 3,5 Hz ai 10 Hz.

- La frequenza di picco è spostata a destra rispetto alla frequenza fondamentale del cammino, verso le alte frequenze.



*Figura 15: PSD relativa alle componenti dell'accelerazione lineare del segnale FOG.*

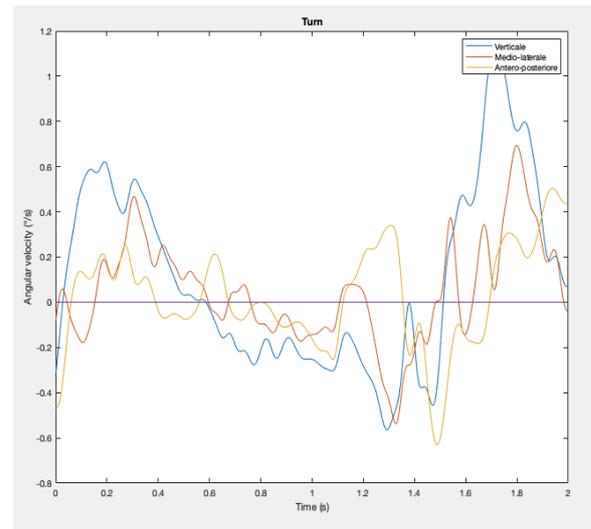
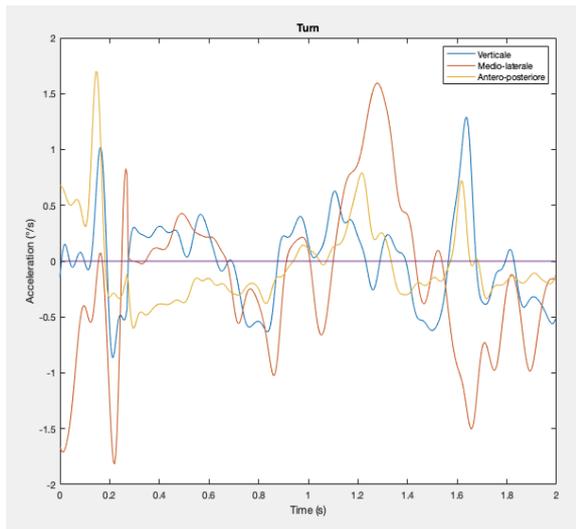
---

### 3.3.3. Turn

---

Il segnale di turn rappresenta i giri o i cambi direzionali che il paziente registrato compie. La componente relativa all'accelerazione lineare di tale segnale non presenta particolari caratteristiche ricorrenti, atte a distinguerlo dalle altre attività, tuttavia le derivazioni della velocità angolare presentano caratteristiche utili a tale distinzione. Osservando il segnale nel dominio del tempo si nota che:

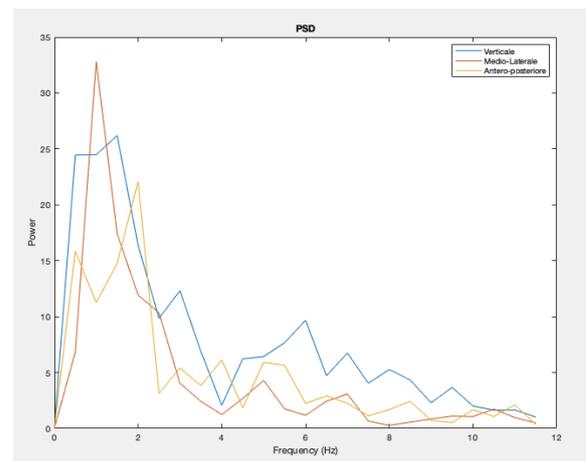
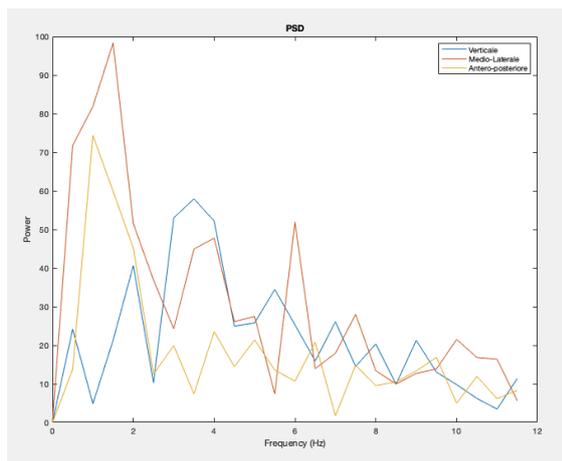
- I picchi delle componenti x e z dell'accelerazione lineare perdono la loro sovrapposizione nel tempo.
- Le componenti dell'accelerazione, in particolar modo la verticale e l'antero-posteriore, subiscono una riduzione di ampiezza rispetto al cammino.
- Le componenti relative al giroscopio presentano picchi di ampiezza e di durata temporale maggiori rispetto alle altre attività.



**Figura 16:** Accelerazione lineare (a sinistra) e velocità angolare (a destra) del segnale Turn.

Valutando il segnale nel dominio della frequenza si può osservare che, sia per quanto riguarda l'accelerazione lineare che per la velocità angolare:

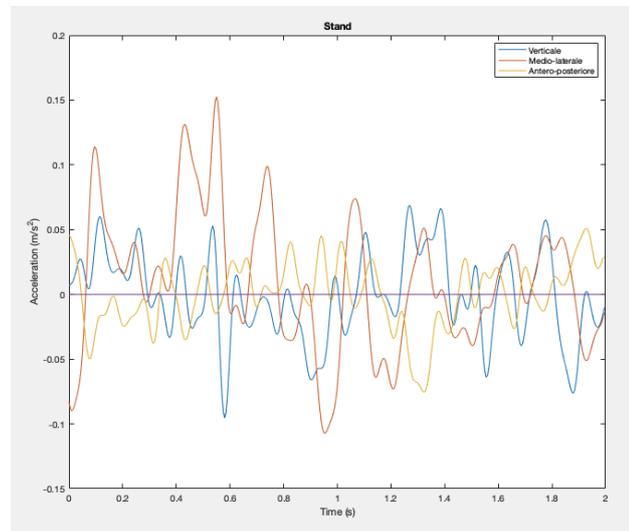
- La potenza maggiore è concentrata nella banda di frequenza compresa tra 0,5 Hz e 2 Hz, in modo pressoché analogo alla camminata.
- Anche in questo caso la frequenza di picco è collocata nelle basse frequenze.



**Figura 17:** PSD di accelerazione lineare (a sinistra) e velocità angolare (a destra) del segnale Turn.

### 3.3.4. Stand

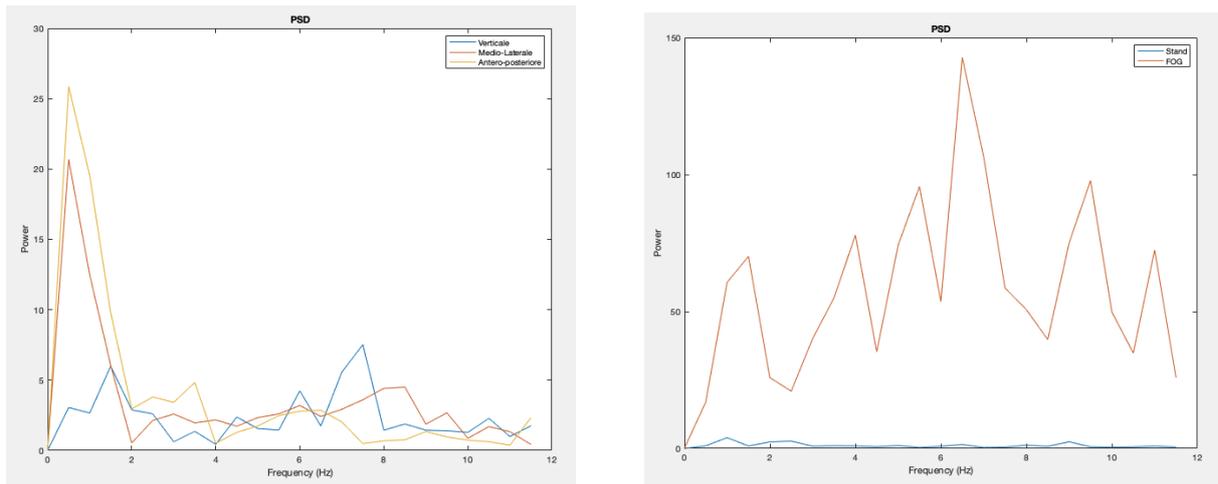
Lo stand corrisponde al segnale prelevato quando il paziente si trova in piedi. Osservando il segnale nel dominio del tempo, soprattutto per quanto riguarda l'accelerazione lineare, si può notare come tutte le componenti risultino irregolari e prive di periodicità o asimmetria; in più il segnale presenta numerosi picchi a distanza molto breve gli uni dagli altri e attraversa lo zero un elevato numero di volte. Tutte queste caratteristiche lo rendono molto simile al segnale relativo al FOG tuttavia un importante elemento distintivo, di fondamentale importanza per la classificazione, è l'ampiezza di tale segnale che risulta inferiore di un ordine di grandezza rispetto all'accelerazione lineare relativa alle altre attività.



**Figura 18:** Accelerazione lineare del segnale Stand.

Questa riduzione di ampiezza può essere osservata anche dalla valutazione della Densità Spettrale di Potenza. Osservando il segnale nel dominio della frequenza si nota come il segnale presenti una potenza maggiore nella banda compresa tra i 0 Hz e i 2 Hz.

Tuttavia, confrontando la PSD del segnale Stand con quella relativa al FOG, come illustrato in *Figura 19*, salta subito all'occhio quanto la potenza totale del primo risulti estremamente inferiore a quella relativa al secondo segnale.



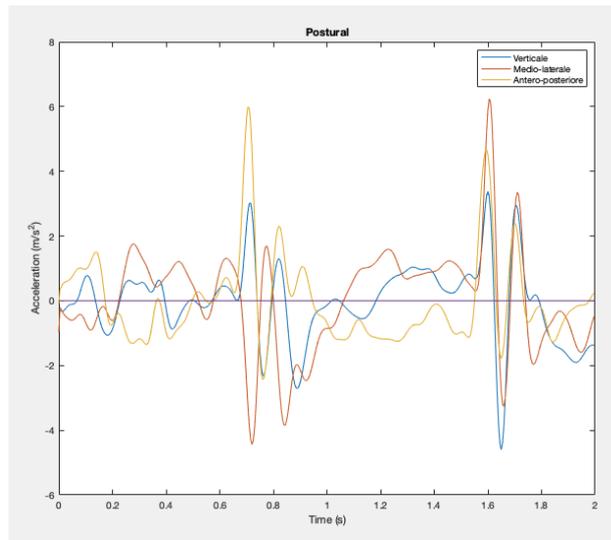
**Figura 19:** PSD dell'accelerazione lineare del segnale Stand (a sinistra) e confronto tra PSD di segnale Stand e FOG (a destra).

### 3.3.5. Transizioni posturali (Stand up e Sit down)

Il segnale relativo alle transizioni posturali viene registrato quando il paziente si alza in piedi o si siede. Osservando tale segnale nel dominio del tempo e della frequenza si possono evidenziare alcune caratteristiche che permettono di distinguerlo dai segnali relativi alle altre attività, in particolare dal FOG.

Il segnale relativo al giroscopio non risulta informativo al fine della distinzione tuttavia, osservando l'accelerazione lineare si nota che:

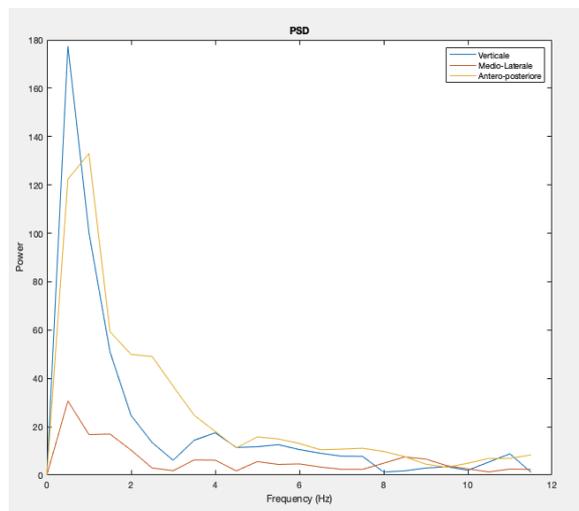
- Il segnale presenta un numero di picchi di ampiezza elevata molto minore rispetto alle altre attività; i picchi del segnale sono infatti il segno di una transizione in corso e sono seguiti da varie oscillazioni di ampiezza inferiore causati dall'assestamento della molla all'interno del sensore.
- Il segnale transita frequentemente attraverso lo zero; è quindi presente un numero di passaggi attraverso lo zero maggiore rispetto al numero di picchi.



**Figura 20:** Accelerazione lineare del segnale *Postural*.

Anche nel dominio della frequenza il segnale presenta alcune caratteristiche fondamentali al suo riconoscimento. Osservando la Densità Spettrale di Potenza relativa all'accelerazione lineare si può infatti notare che:

- Il segnale, per quanto riguarda le componenti verticale e antero-posteriore, presenta una potenza concentrata maggiormente nella banda compresa tra 0,5 e 1,5 Hz.
- La frequenza di picco, anche in questo caso, risulta collocata nelle basse frequenze.
- La componente medio-laterale invece risulta avere potenza nettamente minore rispetto alle restanti e non risulta quindi informativa.



**Figura 21:** PSD dell'accelerazione lineare del segnale *Postural*.

## 4. ALGORITMO PER IL RILEVAMENTO DEL FOG

---

In seguito al prelievo ed alla classificazione manuale dei dati è stato realizzato, utilizzando Matlab, un algoritmo per il rilevamento e la classificazione del FOG. In un primo momento i dati da fornire al classificatore sono stati elaborati e preparati alle elaborazioni successive; a seguito dell'analisi dei segnali sono state estratte le "feature" necessarie a rappresentare il dataset ed è stata applicata la "feature selection" per individuare le feature più rilevanti ed informative alla classificazione. Infine, è stato scelto un classificatore, che è stato allenato e successivamente testato con metodologie differenti in modo da poterne valutare le prestazioni.

### 4.1. PREPARAZIONE E PREPROCESSING DEI DATI

---

In questa prima fase, i campioni del segnale relativi all'accelerazione lineare ed alla velocità angolare di ogni paziente appartenente al training test, sia freezer che non, sono stati caricati, filtrati e suddivisi a seconda dell'attività svolta, grazie alla precedente classificazione manuale.

Su ogni segnale caricato, relativo ad un determinato paziente, è stato necessario effettuare un pre-processing delle sei componenti misurate. Ad ogni componente è infatti stato rimosso il valore medio ed è stato eseguito un filtraggio utilizzando un filtro Butterworth, come riportato nella letteratura [61][62]. Il filtro Butterworth utilizzato è un passabanda di quart'ordine avente frequenza di taglio inferiore impostata a 0,4 Hz e frequenza di taglio superiore a 20 Hz, il cui modulo e fase sono rappresentati in *Figura 22*. Ad ogni segnale è stato applicato un filtraggio a doppia passata, utilizzando il comando `filtfilt`, in modo tale da non alterare la sua morfologia nel dominio del tempo. Il filtraggio è reso necessario dall'esigenza di correggere eventuali disallineamenti dei sensori, rimuovere l'influenza dell'accelerazione di gravità sulla componente verticale ed eliminare il rumore ad alta frequenza, come si può osservare in *Figura 23* [63].

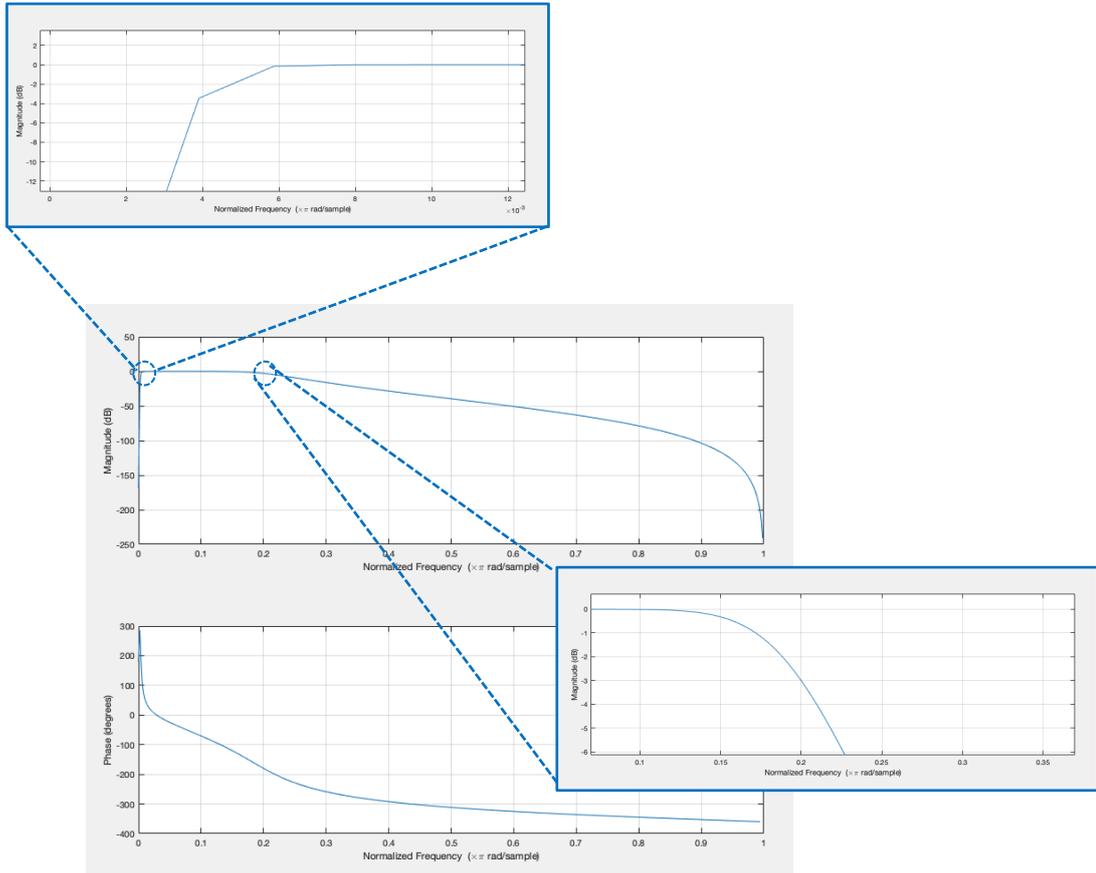


Figura 22: Modulo e fase di un filtro Butterworth passbanda di ordine 4 e particolari relativi all'attenuazione alle frequenze di taglio di 0,4 Hz (in alto) e 20 Hz (in basso)

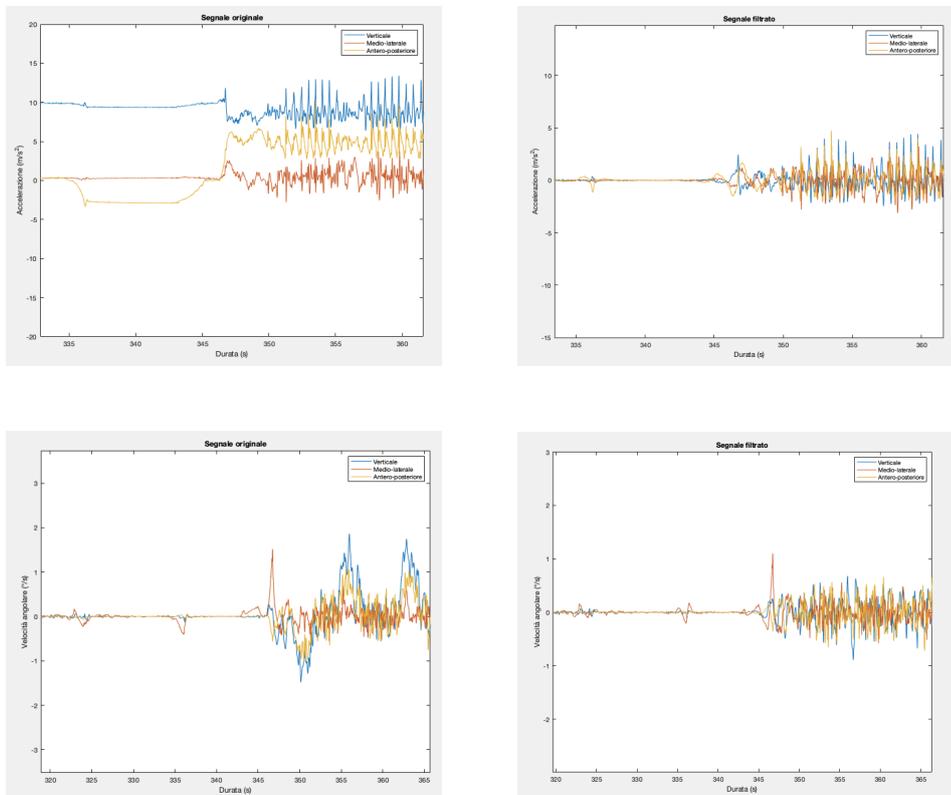
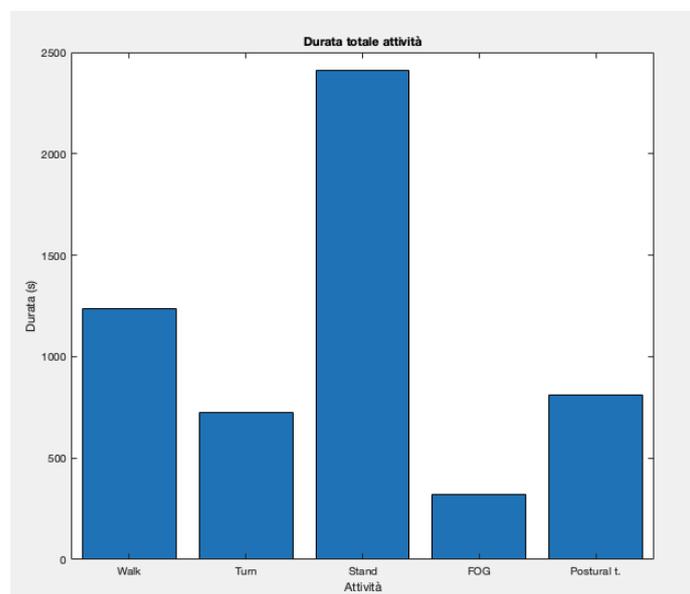


Figura 23: Segnali originali (a sinistra) e filtrati (a destra) relativi alle tre componenti dell'accelerazione lineare (in alto) e della velocità angolare (in basso).

I segnali appartenenti alla medesima attività sono stati successivamente concatenati per formare un unico segnale. Di tali segnali sono state ritenute utili ai fini dello studio solamente le componenti relative alle attività di walk, turn, stand, FOG e transizioni posturali, che sono state inserite in matrici separate aventi un numero di righe pari al numero di campioni totali e un numero di colonne pari alle componenti di ogni segnale; in più è stata inserita un'ulteriore colonna per contenere la classificazione manuale. Le matrici ottenute sono state infine inserite in un vettore cella in modo da poterne valutare la durata complessiva ed avere un dataset completo, diviso nelle singole attività. Tuttavia, come si può osservare nella *Figura 24*, la durata dei segnali relativi alle varie classi risulta estremamente sbilanciata; in particolare i segnali relativi a Walk e Stand presentano una durata in secondi maggiore rispetto al segnale relativo al FOG. Tale sbilanciamento causa errori nella successiva classificazione, in quanto nuovi elementi appartenenti alle classi meno numerose rischierebbero di subire errori di classificazione più frequenti rispetto alle classi di prevalenza [64].

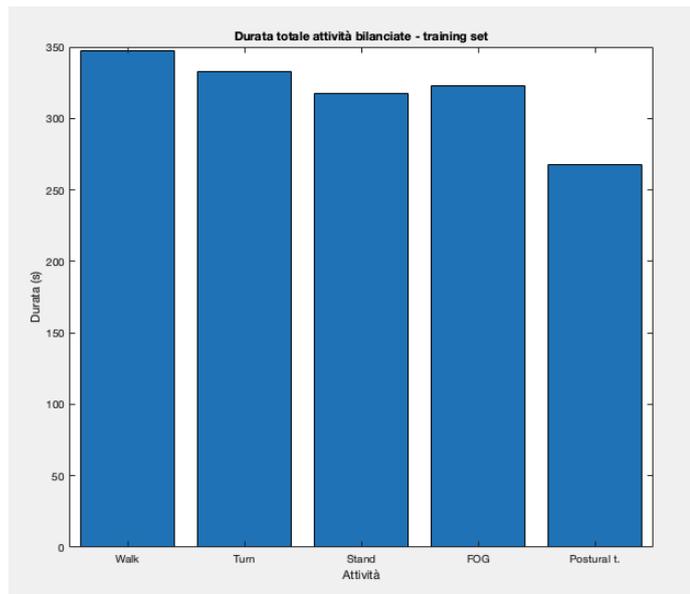
Per ovviare a questo problema si è deciso di riequilibrare le classi relative alle varie attività in modo da renderne la durata il più simile possibile al segnale contenente tutti gli episodi di FOG concatenati.



*Figura 24: Istogramma relativo alla durata totale in secondi delle 5 attività analizzate nello studio.*

Per effettuare tale bilanciamento si è deciso di estrarre, per ogni paziente, 6 s di segnale per ognuna delle quattro differenti attività, corrispondente a 1200

campioni. Nel caso di attività con una durata inferiore a 6 s si è scelto di non scartare il campione ma includerlo comunque tutto in modo da mantenere un'elevata variabilità all'interno del dataset e consentire così una maggiore robustezza del classificatore. Ogni campione estratto è stato infine concatenato e collocato in un vettore cella come descritto in precedenza. La *Figura 25* mostra la durata in secondi del training set bilanciato.



*Figura 25: Istogramma relativo alla durata in secondi delle 5 attività in seguito al bilanciamento delle classi.*

## 4.2. FEATURE EXTRACTION

---

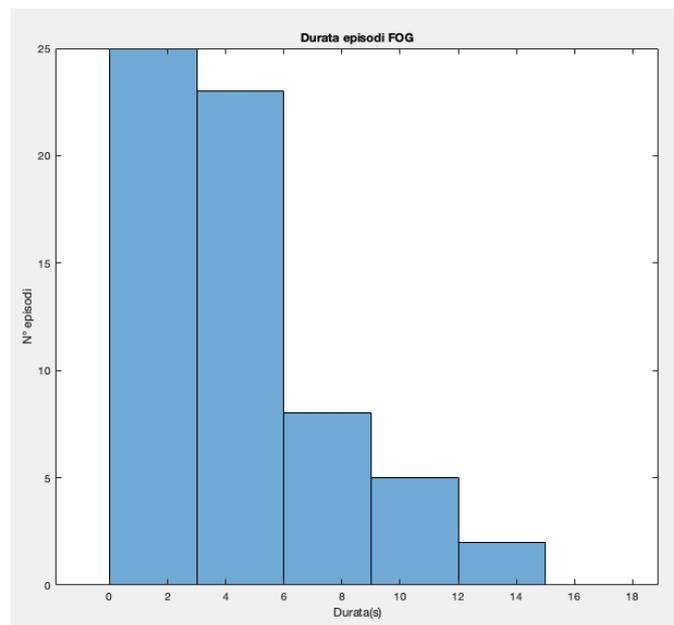
Una feature è una qualsiasi misura, valutazione o giudizio, sotto forma di dato binario, numerico, serie temporale o immagine che serve a rappresentare le caratteristiche di un determinato elemento.

L'estrazione di feature che permettano di rappresentare le caratteristiche di un set di dati è quindi di fondamentale importanza per la classificazione, in quanto sono tali caratteristiche che permettono al classificatore di valutare l'appartenenza di un dato ad una classe rispetto che ad un'altra.

### 4.2.1. SEGMENTAZIONE

Per estrarre le feature dal database a disposizione è stato necessario segmentare i segnali, facendo scorrere su ognuno di essi una finestra di acquisizione di lunghezza (in secondi) definita e fissa. La scelta di tale lunghezza è stata impostata seguendo sia quanto riportato in letteratura, sia valutando i segnali fisici. La letteratura riporta infatti che gli episodi di FOG hanno durata compresa tra i 2 s e i 128 s; tuttavia, il 50% degli episodi risulta avere durata inferiore ai 10 s [65][66]. La lunghezza della finestra di acquisizione, suggerita in letteratura varia tra gli 0,8 s e i 6,4 s [63]. La scelta della finestra è di fondamentale importanza in quanto finestre troppo lunghe tendono a limitare il rilevamento di episodi di FOG molto brevi, che risulterebbero sparire all'interno del segnale, mentre finestre troppo corte rischiano di causare un errato riconoscimento delle attività, come il cammino. Zach et al. consigliano quindi lunghezze comprese tra i 2s e i 4s mentre uno studio empirico afferma che la lunghezza della finestra debba essere lunga almeno il doppio del più breve episodio di Freezing [66][67].

Andando a valutare la durata di ogni episodio di FOG presente all'interno del dataset, come mostrato in *Figura 26*, si nota come la maggior parte degli episodi presenti una durata inferiore ai 6 s. In particolare, 25 episodi presentano una durata inferiore ai 3 s e l'episodio di durata minore risulta essere lungo 0,46 s (durata molto breve che ne rende discutibile la classificazione come FOG o esitazione).



*Figura 26: Istogramma relativo alla durata degli episodi di FOG all'interno del dataset.*

Al fine di garantire una buona capacità dell'algoritmo di rilevare episodi di FOG, anche di breve durata, ed al contempo di garantire un adeguato riconoscimento delle varie attività presenti in questo studio è stato scelto di utilizzare una finestra che scorre sui segnali con lunghezza pari a 2 s, corrispondenti a 400 campioni, ed un overlap tra finestre consecutive di 1 s, cioè 200 campioni, in modo da evitare di perdere informazioni tra finestre.

---

#### 4.2.2. IMPLEMENTAZIONE FEATURE

---

Per la scelta delle feature rappresentative delle caratteristiche dei segnali, e da fornire successivamente al classificatore, sono state seguite 2 vie differenti:

1. Sono state fornite al classificatore tutte le feature presenti nella letteratura relativa al rilevamento del FOG;
2. Sono state implementate nuove feature, ricavate osservando i segnali relativi alle 5 diverse attività e valutando le sostanziali differenze tra essi.

Ogni feature è stata calcolata su finestre di segnale di 2 s, come precedentemente illustrato, e per ogni componente delle 5 attività; tutte le feature ricavate sono state salvate in un'unica matrice avente per righe le finestre relative ai 5 segnali e per colonne le feature implementate, suddivise per componenti; l'ultima colonna di tale matrice è stata riservata alla classe di appartenenza della relativa finestra.

##### **Ipotesi 1: Feature in letteratura**

Una serie di 33 feature è stata implementata a seguito di una ricerca nella letteratura e ogni feature è stata calcolata rispetto ad ogni componente producendo un totale di 198 feature. Sono state incluse in tale lista sia feature che caratterizzano il segnale nel dominio del tempo, sia nel dominio della frequenza [68][69][67][70]. Tali feature sono state estratte con l'intento di costruire un singolo classificatore "one vs all" in modo da distinguere il FOG dalle restanti attività. La *Tabella 5* riporta le feature utilizzate nella prima fase di costruzione del classificatore.

*Tabella 5: Lista delle feature implementate appartenenti alla letteratura.*

Feature n°	Descrizione
1	Media aritmetica
2	Mean Absolute Error (MAV)
3	Media armonica
4	Media geometrica
5	Media trimmer
6	Mediana
7	Moda
8	Deviazione standard (STD)
9	Root Mean Square (RMS)
10	Varianza
11	Valore minimo
12	Valore massimo
13	Range
14	Integrali
15	Skewness
16	Kurtosis
17	Coefficiente di asimmetria
18	Coefficiente di correlazione
19	Energia
20	Entropia nel dominio del tempo
21	Potenza totale
22	Potenza in banda FOG (banda 3Hz-8Hz)
23	Potenza in banda motoria (banda 0,5Hz-3Hz )
24	Frequenza media
25	STD in banda FOG
26	STD in banda motoria
27	Skewness in banda FOG
28	Skewness in banda motoria
29	Kurtosis in banda FOG
30	Kurtosis in banda motoria
31	Freezing Index
32	Entropia nel dominio della frequenza
33	Ampiezza dell'armonica massima

### **Ipotesi 2: Feature analizzando i segnali**

Osservando le caratteristiche dei segnali descritti nel *Capitolo 3.3* sono state scelte 13 feature relative ad ogni componente del segnale per un totale di 78 feature contenute nelle colonne di una matrice. Sono state implementate feature sia nel dominio del tempo che nel dominio della frequenza utilizzando alcune funzioni fornite dal pacchetto di “Signal Processing” di Matlab. Tali feature sono state selezionate con l’intento di costruire 4 classificatori “one vs one” per la distinzione del FOG da ogni singola attività. La *Tabella 6* riporta le nuove feature estratte per ogni componente del segnale nella seconda fase di Feature extraction.

Tabella 6: Lista delle feature implementate analizzando i segnali.

Feature n°	Descrizione
1	Deviazione standard (STD)
2	Zero-Crossing Rate
3	N° picchi
4	Ampiezza picchi
5	Distanza tra i picchi
6	Area sottesa alla curva
7	Rapporto picchi-zeri
8	Potenza totale
9	Potenza in banda motoria (banda 0,5Hz-3,5Hz)
10	Potenza in banda FOG (banda 3,5Hz-10Hz)
11	Potenza in banda motoria II (banda 0,5Hz-2Hz)
12	Freezing Index
13	Frequenza di picco

Di seguito è riportata una breve descrizione delle feature implementate e del perché si è scelto di utilizzarle.

Feature nel dominio del tempo:

- **Deviazione standard**

La deviazione standard di ognuna delle componenti del segnale indica quanto l'ampiezza dei segnali è distribuita attorno al valore medio; tale feature è stata implementata attraverso la relativa funzione std, secondo la formula seguente

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \mu)^2}{N}}$$

Dove  $x_i$  è l'ampiezza dell'i-esimo campione, N è il totale dei campioni nella finestra di osservazione e  $\mu$  il valore medio.

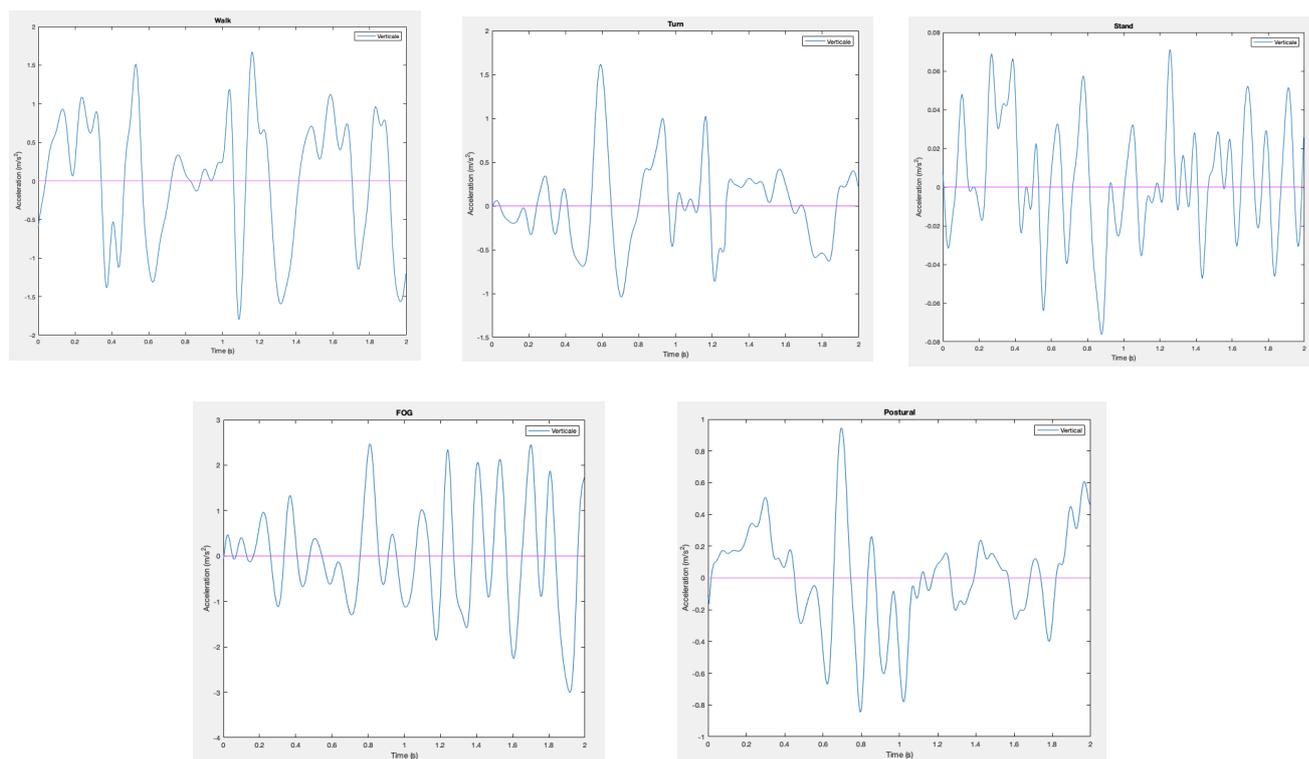
Tale feature è stata scelta in quanto segnali in cui è presente maggiore movimento presentano deviazione standard maggiore; in questo modo è possibile valutare la distribuzione di ampiezza del segnale.

- **Zero-Crossing Rate**

La feature Zero-Crossing Rate rappresenta il numero di volte in cui una data componente del segnale ha attraversato l'asse relativo allo zero, normalizzata rispetto al numero di campioni appartenenti alla finestra. Tale

feature è stata implementata attraverso l'apposita funzione `zcd`, previa costruzione dell'oggetto `ZeroCrossingDetector`.

Lo Zero-Crossing Rate è stato scelto in quanto segnali differenti presentano un numero di attraversamenti differenti: infatti è stato osservato che segnali con una certa periodicità, come il walk, passano attraverso lo zero un numero minore di volte rispetto a segnali pseudo-casuali, come il FOG e lo stand.

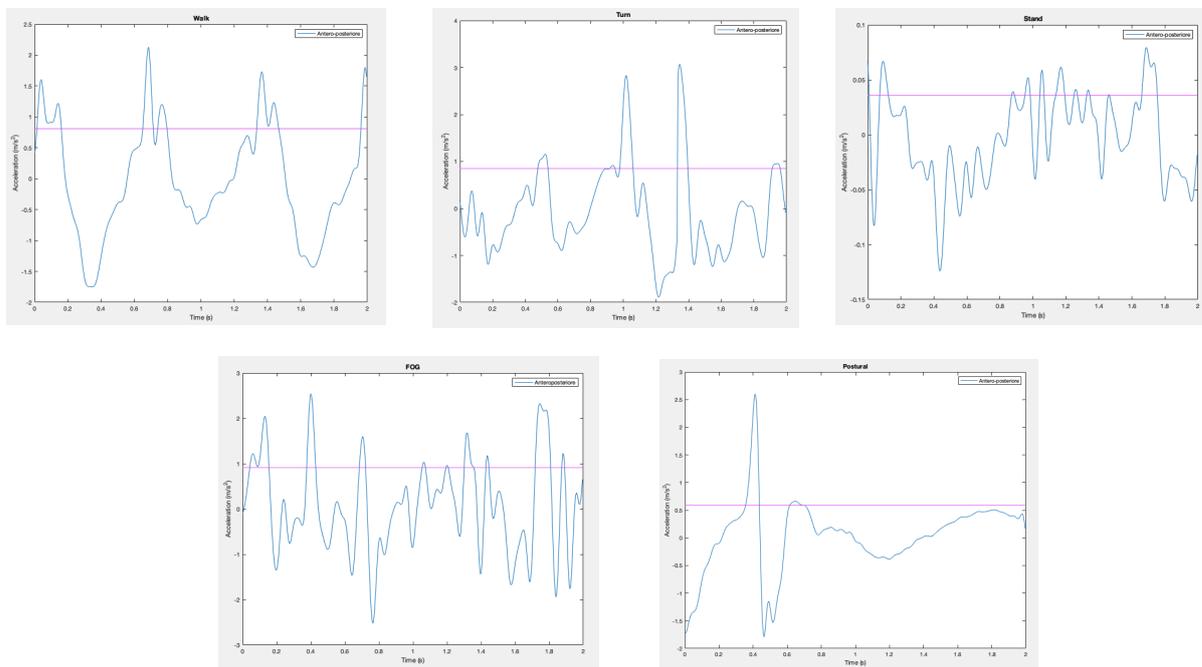


**Figura 27:** Passaggi attraverso l'asse dello zero della componente verticale di Walk, Turn, Stand, FOG e Transizioni posturali.

- **Numero di picchi, Ampiezza dei picchi e Distanza tra i picchi**

Tali feature servono a conteggiare il numero e l'ampiezza media dei picchi, aventi ampiezza e prominente al di sopra di una certa soglia impostata, e la distanza media tra essi. Le feature sono state implementate utilizzando la funzione `findpeaks` e si è ritenuto adeguato impostare una soglia sull'ampiezza pari al 90% della deviazione standard della finestra e una prominente di 1,5 per quanto riguarda l'accelerometro e 0,15 per quanto riguarda il giroscopio. Tali limiti sono stati impostati in modo da riuscire a rilevare unicamente i picchi di interesse; in particolar modo la prominente è stata utilizzata per escludere dal conteggio i picchi successivi al contatto iniziale del piede durante il cammino ed alle oscillazioni della molla del sensore durante le transizioni posturali. Le feature sono state scelte in quanto i segnali di walk

e transizioni posturali presentano un numero di picchi molto minore e maggiormente distanziati tra loro rispetto al FOG, che presenta molti picchi ravvicinati.



**Figura 28:** Componente antero-posteriore dell'accelerazione lineare di Walk, Turn, Stand, FOG e Transizioni posturali e relativa soglia sull'ampiezza dei picchi (in rosso).

- **Area sottesa alla curva**

L'area sottesa alla curva è stata implementata manualmente seguendo la formula

$$Area = T \sum_{i=1}^N x_i$$

Dove T indica il periodo,  $x_i$  è l'ampiezza dell'i-esimo campione del segnale e N sono i campioni appartenenti ad una finestra

Tale feature è stata scelta in quanto segnali con ampiezza temporale maggiore, come il turn, presentano un'area maggiore, in particolar modo per quanto riguarda la componente verticale del giroscopio.

- **Rapporto Picchi-Zeri**

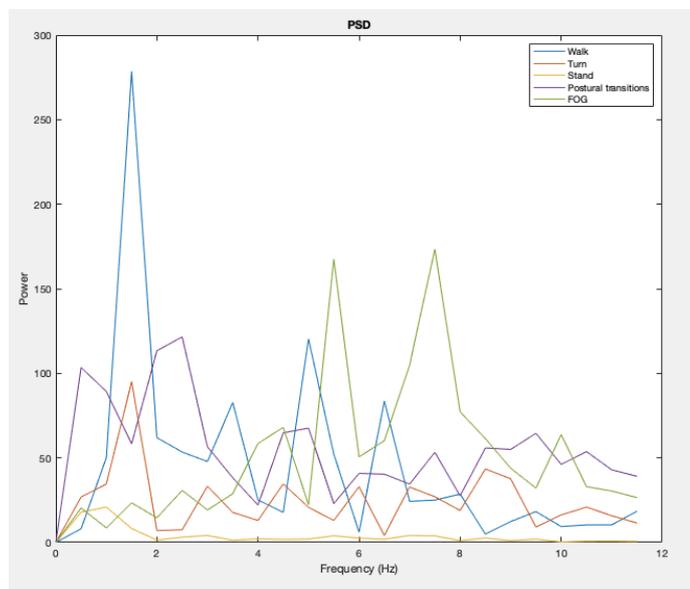
Tale feature è stata implementata appunto come rapporto tra il numero di picchi precedentemente misurati all'interno della finestra ed il relativo numero di zeri. Si è ritenuto di utilizzare questa feature per differenziare

meglio il FOG, che presenta in media un attraversamento dell'asse zero in seguito ad ogni picco, da walk e transizioni posturali. Il primo presenta un numero di zeri e picchi molto inferiore rispetto a quelli mostrati dal FOG; il secondo presenta invece una serie di passaggi frequenti attorno allo zero, dovuti a piccole oscillazioni, ed un numero di picchi più basso.

### Feature nel dominio della frequenza

Per l'implementazione delle feature nel dominio della frequenza è stata calcolata la Densità Spettrale di Potenza (PSD), cioè il quantitativo di potenza per ogni componente frequenziale. La PSD è stata calcolata come il quadrato del valore assoluto della Fast Fourier Transform, utilizzando l'apposita funzione `fft`, su una finestra di segnale di 2 s ed utilizzando un numero di punti pari ai campioni presenti nella finestra, cioè 400 punti.

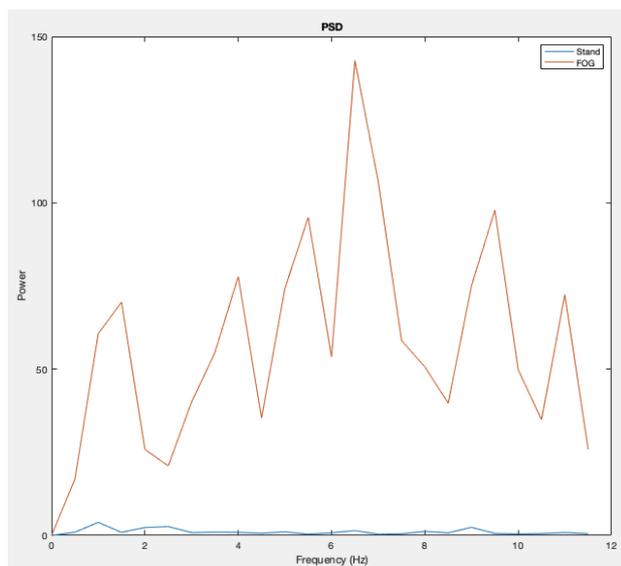
In particolare, è stato scelto di ricavare una serie di feature dalla PSD dei vari segnali in quanto ognuno di essi presenta alcuni elementi distintivi evidenti rispetto alla PSD del FOG.



**Figura 29:** Densità Spettrale di Potenza della componente anteroposteriore dell'accelerazione lineare di Walk, Turn, Stand, Transizioni posturali e FOG.

- **Potenza totale**

La potenza totale, ottenuta sommando la potenza contenuta in tutto lo spettro, è stata scelta poiché permette in particolare di distinguere il FOG dallo stand, il quale possiede una potenza relativamente prossima allo zero.



*Figura 30: PSD della componente antero-posteriore dell'accelerazione lineare di Stand e FOG.*

- **Potenza in banda motoria, in banda motoria II e in banda FOG**

La potenza in una determinata banda è stata calcolata sommando ogni contenuto in potenza compreso all'interno di un determinato intervallo di frequenza e rapportandolo alla potenza totale.

Come si può vedere in *Figura 29* è presente una netta distinzione tra la potenza del FOG e la potenza presente nelle altre attività; il FOG presenta infatti un contenuto frequenziale più alto rispetto a qualsiasi altra attività. In letteratura viene definita una banda del FOG, compresa tra i 3 Hz e gli 8 Hz, ed una banda motoria appartenente all'intervallo 0,5 Hz-3 Hz [67].

In questo studio, tuttavia, sono state apportate alcune modifiche a tali bande; osservando la PSD dei segnali si è deciso di:

- Utilizzare una **banda FOG** compresa tra 3,5 Hz e 10 Hz;
- Utilizzare una **banda motoria** compresa tra 0,5 Hz e 3,5 Hz;
- Effettuare prove su bande differenti per valutare la più adatta a distinguere le 4 attività dal FOG. Una nuova banda motoria più ristretta, definita **banda motoria II** e compresa tra 0,5 Hz e 2 Hz è risultata maggiormente adatta alla distinzione.

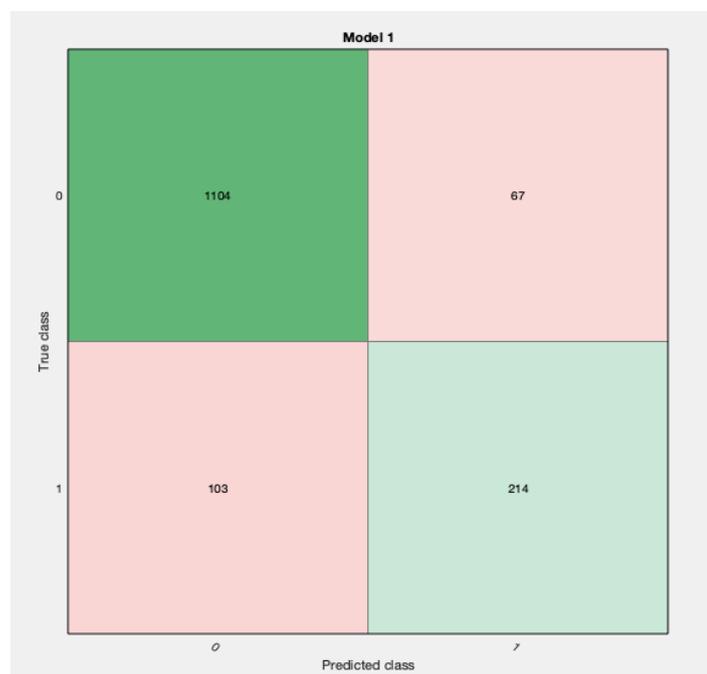
- **Freezing index**

Il Freezing Index è definito come il rapporto tra la potenza contenuta nella banda del FOG e la potenza in banda motoria. È stato scelto di utilizzare questa feature in quanto la più rappresentativa tra quelle in letteratura [67].

- **Freuenza di picco**

La frequenza di picco corrisponde alla frequenza a cui la PSD riporta il massimo contributo in potenza. Tale feature è stata scelta in quanto le 4 attività presentano una frequenza di picco spostata sulla sinistra della PSD, verso le basse frequenze, mentre il FOG presenta un picco a frequenze più alte come si può vedere in *Figura 29*.

I due diversi set di feature, dopo la fase di Feature Selection che verrà successivamente descritta, sono stati utilizzati per la classificazione e ne sono state valutate le prestazioni raggiungibili in modo da poter scegliere il pacchetto che fornisse le migliori prestazioni per la classificazione. L'ipotesi 1 ha tuttavia fornito scarsi risultati in quanto il classificatore creato raggiunge un'Accuratezza dell'88,6% e, sebbene presenti un buon indice di riconoscimento delle attività quotidiane (Veri Negativi), presenta numerosi errori nel rilevare il FOG (Falsi Negativi) come si può osservare dalla Confusion Matrix in *Figura 31*, il cui significato verrà successivamente descritto al *Paragrafo 4.4.2*. Tale ipotesi è quindi stata scartata e non verrà successivamente illustrata.



**Figura 31:** Confusion Matrix della classificazione one vs. all ottenuta mediante la 10 fold cross-correlation.

### 4.3. FEATURE SELECTION

---

Poiché un numero elevato di feature è stato estratto dai segnali si è reso necessario ricorrere ad un meccanismo di feature selection in modo da ridurre il numero.

La feature selection è costituita da una serie di algoritmi che permettono di individuare e selezionare le feature più rilevanti ed informative per eseguire una classificazione. Una feature è considerata rilevante se è necessaria ad ottenere buone prestazioni, ed informativa se altamente correlata con il target e scorrelata con le altre feature. La feature selection, oltre all'importanza relativa alla riduzione del set di feature, è fondamentale anche per altri aspetti quali:

- Riduzione dei dati generali: permette di velocizzare l'esecuzione dell'algoritmo e limitare l'utilizzo della memoria;
- Miglioramento delle prestazioni: consente di ottenere una migliore accuratezza nella predizione
- Comprensione dei dati: dà la possibilità di capire e visualizzare meglio i dati e il processo da cui sono stati generati [71].

Esistono diverse tecniche di feature selection:

- Le *filters*, che selezionano le feature prima della costruzione del classificatore in base ad indici di rilevanza; metodi inclusi in questa categoria sono il coefficiente di correlazione e test statistici come il T-test o l'F-test.
- Le *wrappers*, che valutano la qualità di una feature valutando le prestazioni ottenute dal classificatore [71].

In questo studio è stata utilizzata una tecnica filter di feature selection per individuare le feature adatte alla costruzione dei 4 classificatori. La tecnica del coefficiente di correlazione è stata applicata ad ogni dataset contenente tutte le finestre appartenenti ad una determinata attività ed al FOG, rispettivamente walk-FOG, turn-FOG, stand-FOG e transizioni posturali-FOG.

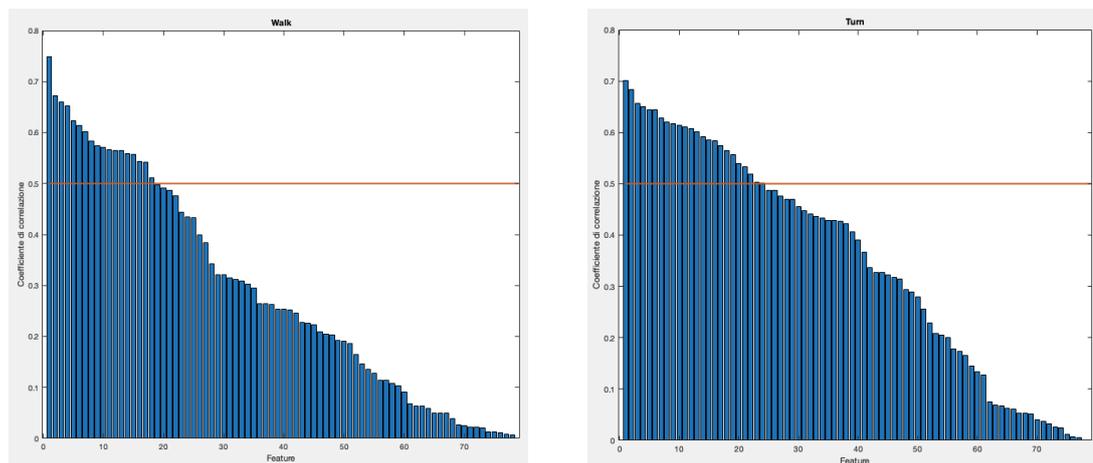
Il coefficiente di correlazione per ogni coppia di attività (al FOG è stata impostata una classe uguale a 1 mentre ad ogni altra attività una classe pari a 0) è stato calcolato attraverso l'apposita funzione `corrcoef`; tale funzione ha restituito una matrice contenente le correlazioni tra coppie di feature e in ultima colonna la correlazione di ciascuna feature con il target.

Per ricavare le feature più rilevanti è stato necessario impostare una soglia al coefficiente di correlazione: una soglia di 0,5 è stata considerata adatta ad includere le feature più rilevanti alla classificazione. Successivamente è stato fatto un controllo sulle feature aventi correlazione maggiore della soglia e, per eliminare eventuali ridondanze tra le feature, ogni feature avente correlazione maggiore con un'altra rispetto a quella con il target è stata eliminata.

Tuttavia, a causa dello scarso dataset le feature selezionate per la classificazione stand-FOG e transizioni posturali-FOG hanno fornito basse prestazioni. Per ovviare a tale problema sono state selezionate, esclusivamente per questi due classificatori, una serie di feature considerate rilevanti perché aventi differenze evidenti sui segnali e ne è stata valutata la distribuzione in un istogramma per accertarne la rilevanza.

### 1. Classificazione Walk-FOG e Turn-FOG

Per tali problemi di classificazione, l'algoritmo di feature selection ha individuato rispettivamente come rilevanti un set di 7 features per la classificazione **Walk-FOG** e un totale di 10 feature per la classificazione **Turn-FOG**. Poiché, come si può osservare in *Figura 32*, il grafico contenente la distribuzione in ordine decrescente delle correlazioni non presenta scalini netti atti ad individuare un set di feature rilevanti definito, è stata appunto impostata una soglia per limitarne il numero eccessivo.



*Figura 32: Distribuzione del coefficiente di correlazione delle feature con il target per le attività Walk e Turn e soglia per la selezione (in rosso).*

Nella *Tabella 7*, di seguito riportata, sono state elencate le feature scelte dall'algoritmo per la costruzione dei due classificatori.

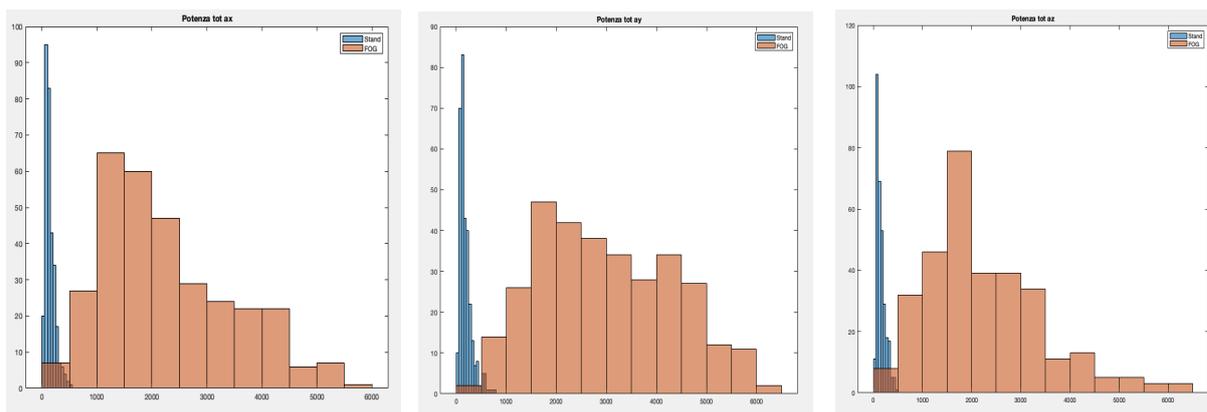
*Tabella 7: Feature rilevanti per il rilevamento Walk-FOG e Turn-FOG.*

Feature	Walk-FOG	Turn-FOG
Deviazione standard ax	x	
Deviazione standard gx		x
Zero-Crossing Rate ax	x	
Zero-Crossing Rate gz		x
N° picchi gx		x
Distanza tra i picchi az	x	
Distanza tra i picchi gx		x
Distanza tra i picchi gz	x	x
Potenza in banda FOG az	x	x
Potenza in banda FOG gx		x
Potenza in banda motoria ll ay		x
Potenza in banda motoria ll az	x	x
Frequenza picco az	x	x

## 2. Classificazione Stand-FOG e Transizioni posturali-FOG

L'estrazione delle features rilevanti atte a distinguere lo Stand e le Transizioni posturali dal FOG risulta più complicato, probabilmente a causa della presenza di rumore di fondo. Oltre alla feature selection quindi è stata eseguita un'analisi visiva dei segnali e delle caratteristiche atte a permettere una distinzione netta con il FOG. In seguito ne è stata valutata la distribuzione in un istogramma per accertarne la rilevanza.

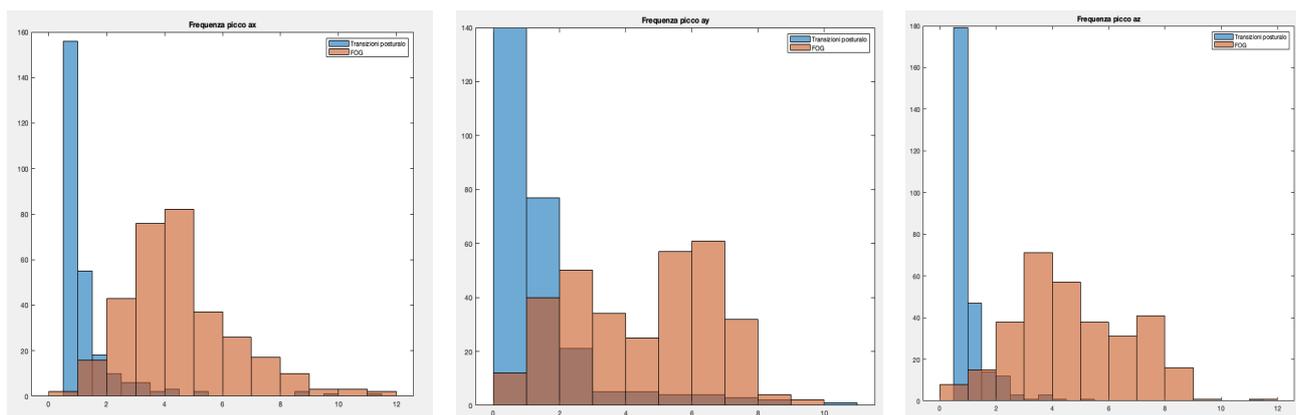
Per quanto riguarda la classificazione **Stand-FOG** si è immediatamente osservato che la differenza sostanziale tra tale attività ed il FOG è principalmente la potenza totale dell'accelerazione lineare che, come descritto nei capitoli precedenti, risulta estremamente bassa per lo Stand e molto più elevata per il FOG. Si è quindi deciso di utilizzare unicamente questa feature, scomposta nelle tre componenti verticale, medio-laterale e antero-posteriore, per la classificazione. Tale scelta è stata confermata dalla valutazione del grafico contenente le distribuzioni dei valori, mostrato in *Figura 33*.



**Figura 33:** Istogramma della distribuzione della potenza totale delle componenti verticale (a sinistra), medio-laterale (in centro) e antero-posteriore (a destra) dell'accelerazione lineare di Stand (in blu) e FOG (in rosso). Le componenti non risultano sovrapposte e la feature risulta significativa.

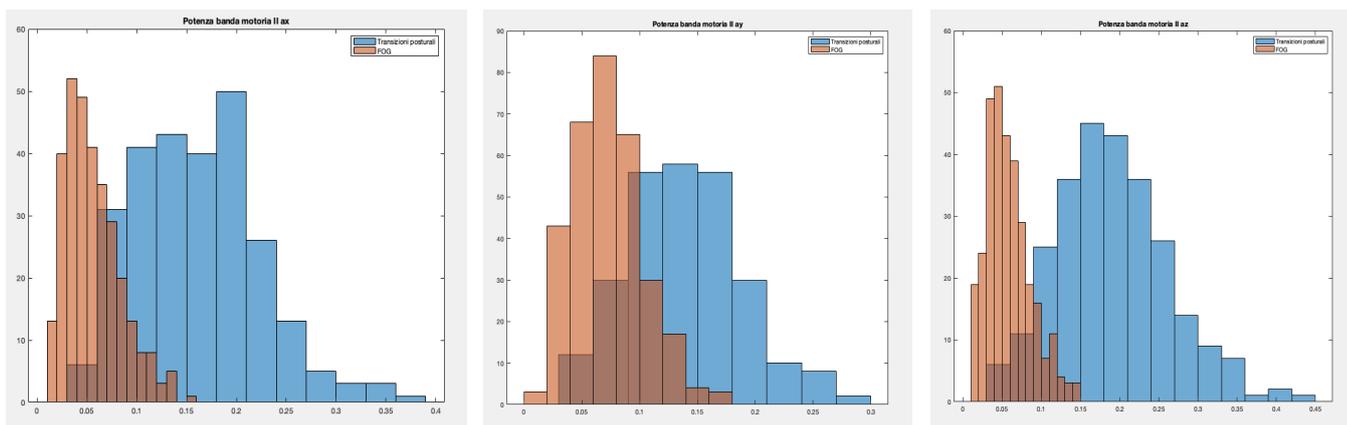
Per quanto riguarda invece la classificazione **Transizioni posturali-FOG**, osservando i segnali, si sono considerate di fondamentale rilevanza alla distinzione delle due attività un totale di 7 feature. Le feature scelte sono le seguenti:

- Frequenza di picco delle componenti verticale e antero-posteriore dell'accelerazione lineare, in quanto, come illustrato precedentemente, le due componenti presentano una frequenza nettamente inferiore per le transizioni posturali rispetto al FOG, che presenta elevate frequenze.



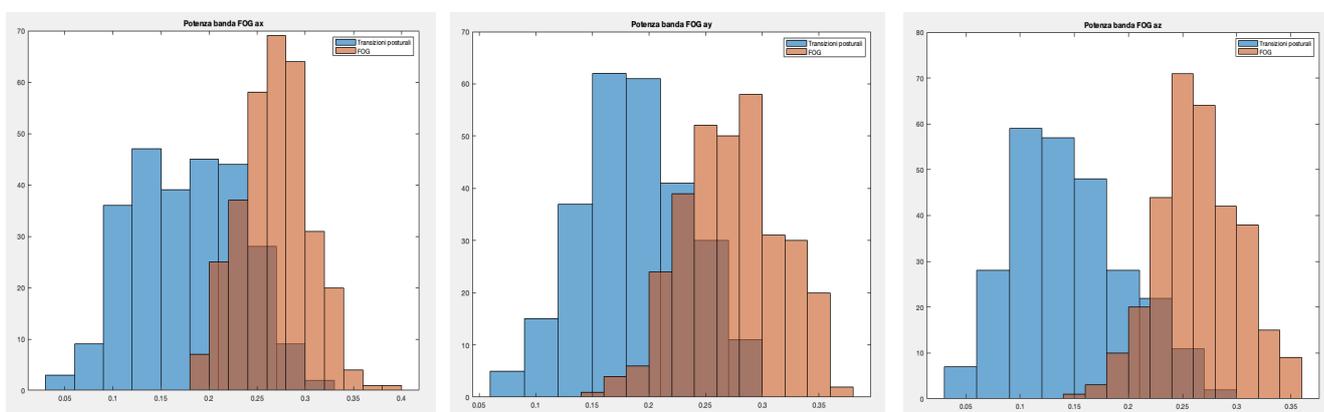
**Figura 34:** Istogramma della distribuzione della frequenza di picco delle componenti verticale (a sinistra), medio-laterale (in centro) e antero-posteriore (a destra) dell'accelerazione lineare di Transizioni posturali (in blu) e FOG (in rosso). Le componenti verticale e antero-posteriore non risultano sovrapposte e sono perciò considerate features rilevanti mentre la mediolaterale risulta sovrapposta e quindi scartata.

- Potenza in banda motoria II delle componenti verticale e antero-posteriore dell'accelerazione lineare; le transizioni posturali presentano un'elevata potenza nella banda compresa tra 0,5 Hz e 2 Hz mentre il FOG in tale banda risulta avere potenza molto bassa; per questo motivo tali feature sono state considerate rilevanti alla classificazione.



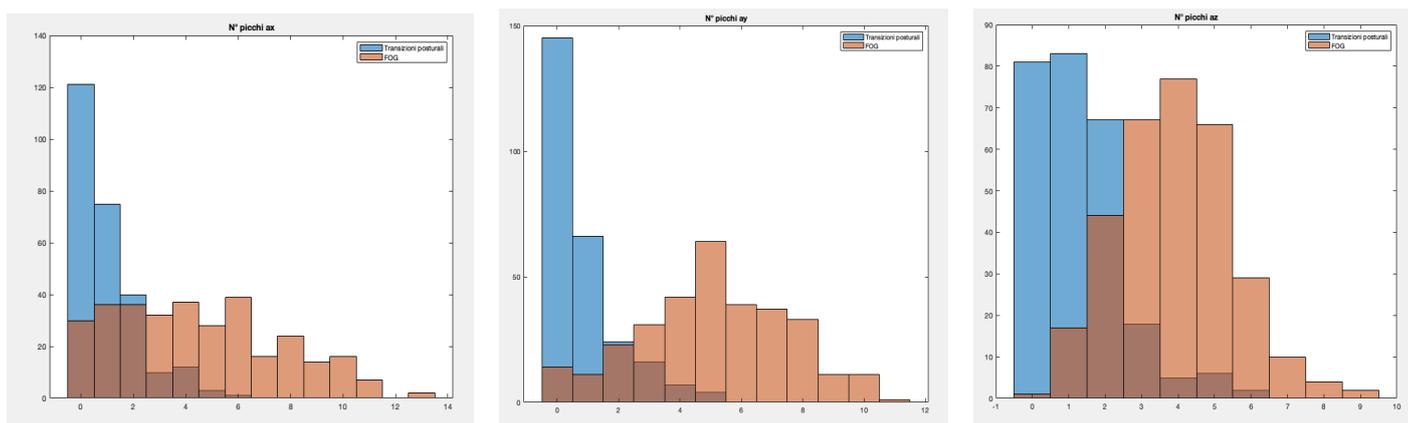
**Figura 35:** Istogramma della distribuzione potenza in banda motoria II (0,5 Hz-2 Hz) delle componenti verticale (a sinistra), medio-laterale (in centro) e antero-posteriore (a destra) dell'accelerazione lineare di Transizioni posturali (in blu) e FOG (in rosso). Le componenti verticale e antero-posteriore risultano sovrapposte in minima parte e sono perciò considerate feature rilevanti mentre la mediolaterale risulta maggiormente sovrapposta e quindi scartata.

- Potenza in banda FOG della componente antero-posteriore dell'accelerazione lineare, in relazione a quanto detto precedentemente, la potenza nella banda compresa tra 3,5 Hz e 10 Hz presenta valori maggiori nel FOG rispetto alle transizioni posturali. Anche in questo caso tale feature è stata inclusa nel set.

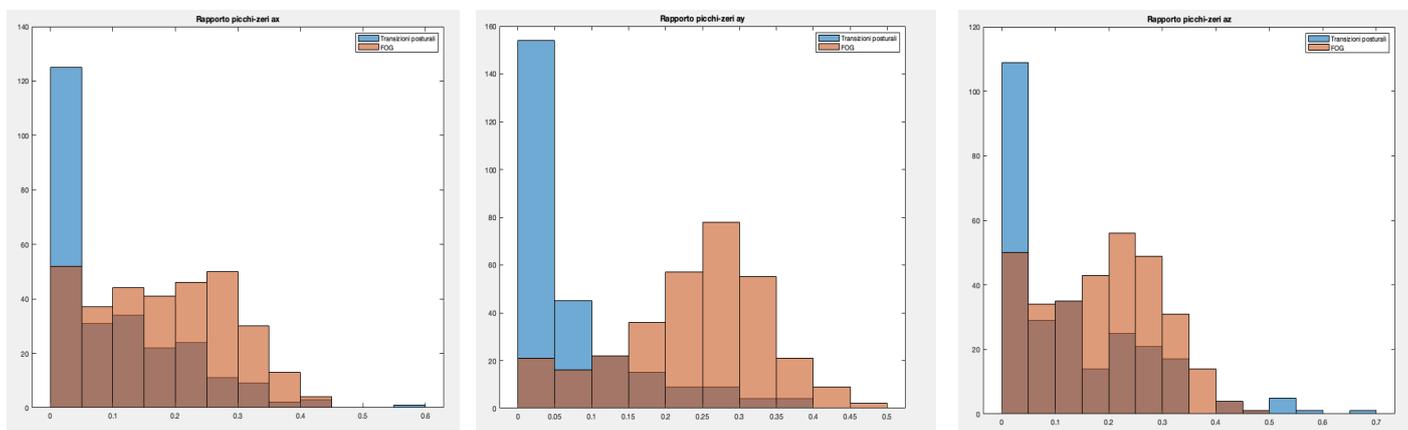


**Figura 36:** Istogramma della distribuzione della potenza in banda FOG (3,5 HZ-10Hz) delle componenti verticale (a sinistra), medio-laterale (in centro) e antero-posteriore (a destra) dell'accelerazione lineare di Transizioni posturali (in blu) e FOG (in rosso). La componente antero-posteriore non risulta sovrapposta ed è perciò considerata feature rilevante mentre la verticale e la mediolaterale risultano maggiormente sovrapposte e quindi scartate.

- Numero picchi e Rapporto Picchi-Zeri della componente medio-laterale dell'accelerazione lineare, tali features sono state considerate rilevanti alla classificazione in quanto il FOG presenta un numero di picchi estremamente maggiore rispetto alle transizioni posturali, tuttavia la presenza di numerosi passaggi attraverso lo zero di entrambe le attività rende molto differenti i rispettivi rapporti con i picchi, il che rafforza la classificazione.



**Figura 37:** Istogramma della distribuzione del numero di picchi delle componenti verticale (a sinistra), medio-laterale (in centro) e antero-posteriore (a destra) dell'accelerazione lineare di Transizioni posturali (in blu) e FOG (in rosso). La componente medio-laterale non risulta sovrapposta quanto la componente verticale ed è perciò considerata feature rilevante mentre la antero-posteriore risulta avere distribuzioni troppo prossime ed è quindi scartata.



**Figura 38:** Istogramma della distribuzione rapporto picchi-zeri delle componenti verticale (a sinistra), medio-laterale (in centro) e antero-posteriore (a destra) dell'accelerazione lineare di Transizioni posturali (in blu) e FOG (in rosso). La componente medio-laterale non risulta sovrapposta ed è perciò considerata feature rilevante mentre la verticale e l'antero-posteriore risultano sovrapposte e quindi scartate.

Di seguito è riportata la *Tabella 8*, contenente un riassunto delle feature considerate più rilevanti alla classificazione.

*Tabella 8: Feature rilevanti per il rilevamento Stand-FOG e Transizioni posturali-FOG.*

Feature	Stand-FOG	Transizioni posturali-FOG
Potenza totale ax	x	
Potenza totale ay	x	
Potenza totale az	x	
N° picchi ay		x
Rapporto picci-zero ay		x
Potenza in banda FOG az		x
Potenza in banda motoria II ax		x
Potenza in banda motoria II az		x
Frequenza picco az		x

#### 4.4. CLASSIFICAZIONE

---

A causa delle basse performances ottenute con un unico classificatore per la distinzione del FOG dal resto delle attività è stato scelto di implementare 4 classificatori binari per il riconoscimento di una singola attività, rispettivamente walk, turn, stand e transizioni posturali, distinguendole dal FOG. I risultati sono stati successivamente valutati utilizzando una variante del “max-wins voting” per ottenere il risultato finale della classificazione [72]. La scelta del tipo di classificatore utilizzato è ricaduta sul Support Vector Machine (SVM) lineare. Nel capitolo corrente viene illustrato il perché di tale scelta e le modalità di allenamento e test di tali classificatori.

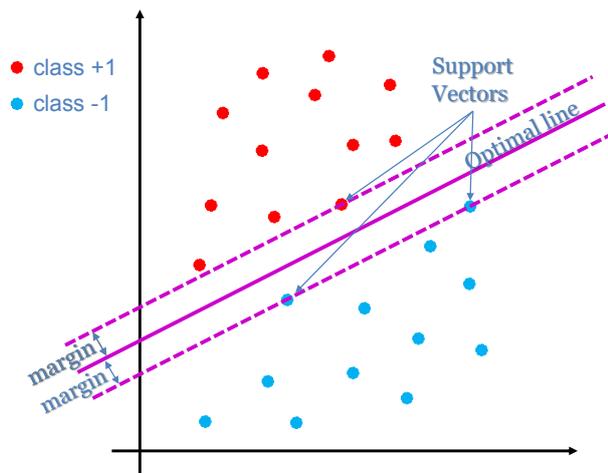
---

##### 4.4.1. SUPPORT VECTOR MACHINE

---

Il Support Vector Machine (SVM) è una tecnica di apprendimento supervisionato per la classificazione binaria utilizzata in numerosi campi. L’idea su cui si fonda questo tipo di classificazione è la ricerca dell’iperpiano che meglio separa due classi linearmente separabili.

Nel caso più semplice, di elementi appartenenti a due classi distinte **linearmente separabili**, la tecnica SVM cerca, analizzando un training set fornito, l'iperpiano ottimo, cioè la retta che divide con il margine maggiore gli elementi delle due classi. Tale margine è definito come la distanza tra la linea ottima ed i "Support Vectors", cioè gli elementi del training set più vicini a tale linea e quindi più difficili da classificare. L'allenamento di tale classificatore può quindi essere riassunto in una procedura di ottimizzazione di tali margini.



*Figura 39: Problema di ottimizzazione dell'SVM in cui sono mostrati i Support Vectors appartenenti alle due classi e la linea ottima che ne massimizza la distanza.*

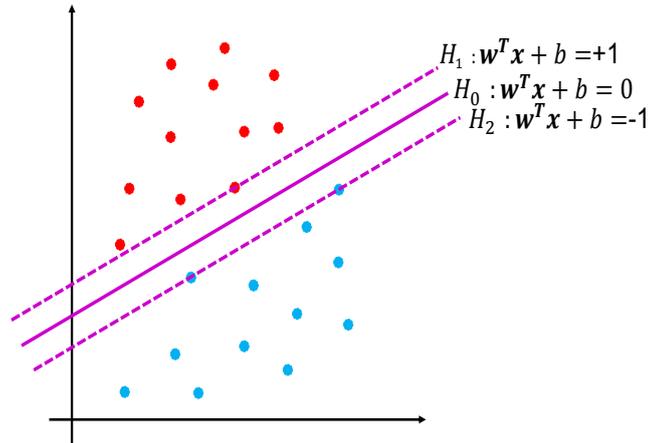
Dato un iperpiano di formula:

$$w^T x + b = 0$$

con  $w$  vettore di pesi,  $x$  un elemento del training set e  $b$  il bias, il problema di ottimizzazione consiste nel massimizzare la distanza totale tra i piani  $H_1$  e  $H_2$ , data dalle rispettive distanze dal piano ottimo:

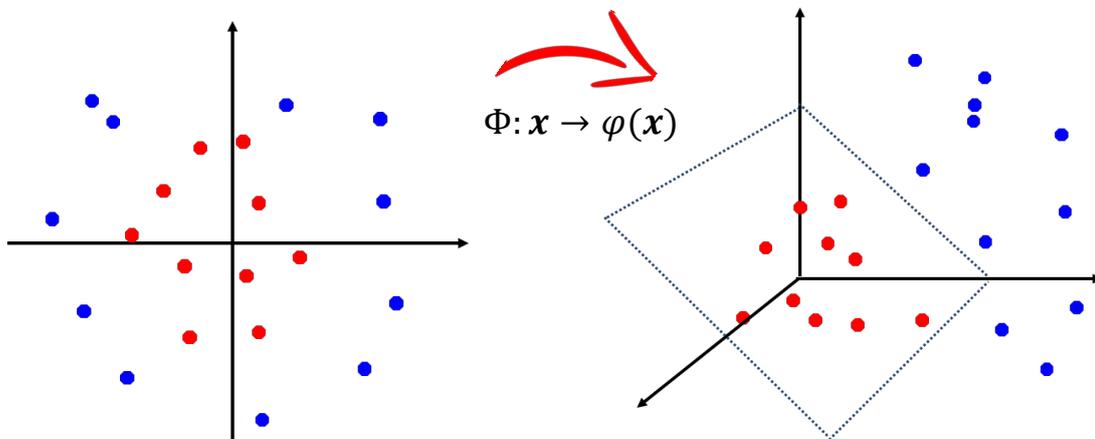
$$\frac{w^T x + b}{\|w\|} = \frac{1}{\|w\|}$$

cioè massimizzare la distanza tra le due classi  $D = \frac{2}{\|w\|}$  e, di conseguenza, minimizzare la funzione  $M(w) = \frac{1}{2} w^T w$  [73].



*Figura 40: Equazioni del piano ottimo e dei margini relativi alle due classi*

Poiché nella maggior parte dei casi reali, le due classi sono **non linearmente separabili** la tecnica SVM ricorre all'utilizzo di una funzione Kernel per proiettare i campioni del training set in un nuovo spazio a dimensioni maggiori in cui le classi siano linearmente separabili.



*Figura 41: Trasformazione dello spazio delle feature ad uno spazio a dimensione maggiore in cui le classi risultino linearmente separabili.*

Si è scelto di utilizzare la tecnica SVM lineare per la costruzione e l'allenamento dei classificatori in quanto, da un'analisi della letteratura, tale metodo risulta fornire migliori risultati nel rilevamento del FOG [63][67][69][74][75][76]. In particolare, tale tecnica presenta:

- prestazioni elevate nella classificazione binaria;
- una maggiore facilità di implementazione rispetto ad altri algoritmi [67];

- una maggiore generalizzazione rispetto ad altre tecniche in quanto, massimizzando i margini, si ottengono minori errori di classificazione su dati non utilizzati per l'allenamento e si rende il sistema più robusto [77];
- un minore overfitting sui dati nel caso di kernel lineare rispetto all'utilizzo di kernel più complessi [78].

---

#### 4.4.2. TRAINING E TEST

---

In questo studio sono stati costruiti 4 differenti classificatori per la rilevazione del FOG rispetto a ciascuna differente attività. Nonostante la maggiore complessità del sistema ed il maggiore tempo di esecuzione dell'algoritmo, la combinazione di più classificatori permette di ottenere maggiori prestazioni nella classificazione, migliorando l'accuratezza e la robustezza del sistema [63].

Per la costruzione e l'**allenamento** dei classificatori è stato utilizzato in un primo momento il training set, precedentemente bilanciato, composto come mostrato in *Tabella 9*:

*Tabella 9: Dati utilizzati come Training test.*

	N° pazienti	Durata segnale
Freezer	12	1h 17 min
Non-freezer	57	1h 21 min
Walk		6 min 2 s
Turn		5 min 55 s
Stand		5 min 28 s
FOG		5 min 38 s
Transizioni posturali		4 min 46 s

I classificatori costruiti sono i seguenti:

- **Classificatore 1**, allenato con un dataset composto da 659 finestre di segmentazione appartenenti alla classe 1 (walk) ed alla classe 4 (FOG). Il classificatore è stato allenato con 7 features elencate al *Capitolo 4.3* e permette di distinguere il walk, classificato con classe 0, dal FOG, avente classe 1.
- **Classificatore 2**, è stato costruito per la distinzione del FOG dal turn; è stato allenato usando 10 features appartenenti a 645 finestre di classe 2

(turn) e classe 4 (FOG); tale classificatore restituisce una classe pari a 0 in caso di rilevamento del turn e 1 in caso di FOG.

- **Classificatore 3**, permette la classificazione tra le attività relative allo stand ed al FOG. L'allenamento è avvenuto attraverso un dataset di 629 finestre di segmentazione appartenenti alla classe 3 (stand) ed alla classe 4 (FOG), utilizzando 3 features. Il classificatore fornisce come risultato 0 nel caso di stand e 1 in caso di FOG.
- **Classificatore 4**, consente di riconoscere il FOG dalle transizioni posturali. Il classificatore è stato allenato utilizzando 6 features, descritte precedentemente, calcolate su 579 finestre di osservazione con classe 5 e 6 (stand up e sit down) e classe 4 (FOG). Il classificatore restituisce in uscita 0 se la finestra è riconosciuta come transizione posturale e 1 se riconosciuta come FOG.

Il risultato finale della classificazione è stato ottenuto combinando i risultati finali dei 4 classificatori. Il metodo utilizzato per combinare i risultati è una variante del "max-win voting": per ogni finestra di osservazione sono stati sommati i risultati dei singoli classificatori ed è stato individuato come FOG unicamente il caso in cui tale somma desse come risultato 4, cioè in cui tutti i classificatori mostrassero 1 come risultato. Si è scelto di usare questo metodo restrittivo per ottenere il minor numero possibile di errori nella classificazione del FOG dove non realmente presente.

In seguito all'allenamento dei classificatori sono stati eseguiti **test** differenti per valutarne le prestazioni. In un primo momento è stata eseguita la 10 fold cross-validation per valutare specificità, sensibilità, accuratezza e precisione del sistema; successivamente sono stati eseguiti due test per valutare la specificità del classificatore su dati non presenti nel training set ed infine sono stati implementati due test Leave-One-Out per valutare la specificità del sistema.

Di seguito viene illustrata la metodologia utilizzata per i vari tipi di test:

### **1. 10 fold cross-validation**

La 10 fold cross-validation è un test statistico per la valutazione di un classificatore. Consiste nel dividere il training set in k parti di uguali dimensioni, in questo caso 10 e, con tali, eseguire k iterazioni di training e validazione del classificatore. Per ogni iterazione k-1 gruppi sono utilizzati per la fase di allenamento mentre il restante è utilizzato per la fase di test.



Figura 42: Illustrazione del processo di 10 fold cross-validation.

Per ogni iterazione è stata ottenuta una confusion matrix contenente il numero di

- Veri Negativi (VN), il numero di finestre classificate come no-FOG ed effettivamente appartenenti ad attività diverse dal FOG;
- Veri Positivi (VP), il numero di finestre classificate come FOG ed aventi effettiva classe FOG;
- Falsi Negativi (FN), il numero di finestre classificate come no-FOG ma appartenenti a classe reale FOG;
- Falsi Positivi (FP), il numero di finestre classificate come FOG ma effettivamente appartenenti ad altre attività.

Le confusion matrix di ogni iterazione sono state sommate per ottenere la confusion matrix calcolata sul totale delle iterazioni e sono state valutate le seguenti prestazioni:

- Specificità: è la percentuale di finestre con classe reale negativa (no-FOG) effettivamente classificate negativamente. Tale valore è calcolato come il rapporto tra i negativi classificati correttamente sul totale di elementi realmente negativi, secondo la formula:

$$Specificità = \frac{VN}{VN + FP}$$

- Sensibilità: è la percentuale di elementi con classe reale positiva (FOG) effettivamente classificati come positivi. Costituisce il rapporto tra il numero di finestre classificate correttamente come positive ed il totale di finestre realmente positive ed è dato dalla formula:

$$\text{Sensibilità} = \frac{VP}{VP + FN}$$

- Precisione: è la percentuale di elementi positivi classificati correttamente ed è data dal rapporto tra il numero di finestre classificate correttamente come positive ed il totale di finestre classificate come positive, secondo la formula:

$$\text{Precisione} = \frac{VP}{VP + FP}$$

- Accuratezza: indica la percentuale di finestre classificate correttamente ed è data dalla formula:

$$\text{Accuratezza} = \frac{VP + VN}{N}$$

dove N è il numero totale delle finestre.

## 2. Test sulla specificità

Sono stati eseguiti due test differenti per valutare la capacità del classificatore di rilevare correttamente le finestre in cui non è presente il FOG, utilizzando dati di pazienti non-freezer su cui il classificatore non è stato allenato.

1. Il classificatore è stato allenato utilizzando il training set intero ed è stato testato su dati appartenenti a 31 pazienti non-freezer, quindi Veri-Negativi, non utilizzati per l'allenamento.
2. Il classificatore è stato ulteriormente testato dividendo il data set utilizzato per la costruzione in training set e test set. In particolare, il training set risulta composto con il 70% degli elementi appartenenti al data set mentre il test set è costituito dal restante 30%. In questo test tutte le finestre appartenenti a classe FOG sono state inserite nel training set in quanto, essendo presente un numero relativamente basso di campioni relativi a tale attività, una

divisione del dataset avrebbe compromesso la precisione del classificatore.

In entrambi i casi è stato calcolato il rapporto tra la somma delle finestre erroneamente classificate come FOG e la somma delle finestre totali del segnale per individuare il rate di FP (FPR) ed è stata ottenuta la Specificità utilizzando la formula alternativa:

$$\text{Specificità} = 1 - \text{FPR}$$

### 3. *Test Leave-One-Out*

Il test Leave-One-Out è stato scelto per valutare l'abilità del classificatore di riconoscere gli eventi FOG. Si è scelto di utilizzare questo test in quanto i pochi dati relativi al FOG non consentono di valutare efficacemente le performance dei classificatori con metodi differenti.

Sono stati utilizzati due metodi di test differenti:

1. *Test Leave One Patient Out (LOPO)*. Il test è stato eseguito per valutare la robustezza del classificatore e la sua capacità di rilevare il FOG una volta rimosso il segnale di un intero paziente freezer dal training set. Sono state eseguite  $m$  iterazioni, corrispondenti a  $m$  pazienti: per il training set sono stati utilizzati tutto il segnale appartenente alle attività di walk, turn, stand e transizioni posturali precedentemente utilizzato e  $m-1$  segnali di pazienti FOG; il segnale relativo al paziente rimosso dal training set è stato utilizzato come test per valutare la sensibilità.
2. *Test Leave One Episode Out*. Il test è stato utilizzato per valutare la capacità del classificatore di rilevare il FOG una volta rimosso un episodio di Freezing dal training set. Anche in questo caso sono state eseguite  $n$  iterazioni, relative a  $n$  episodi. Per allenare il classificatore sono state utilizzate tutte le attività di walk, turn, stand e transizioni posturali e  $n-1$  episodi FOG; l'episodio  $n$  escluso è stato utilizzato come test per valutare la sensibilità.

In entrambi i casi la Sensibilità è stata ricavata come rapporto tra la somma delle finestre correttamente classificate ed il numero totale delle finestre presenti in ogni test. La sensibilità è stata calcolata per  $k$  iterazioni ed è infine stata calcolata la sensibilità media di queste ultime.

*Tabella 10: Riassunto di Training set e Test set usati nelle differenti prove di test.*

Test	Training set		Test set	
	Pazienti	Durata segnale	Pazienti	Durata segnale
10 fold cross-validation	69	22 min 47 s	69	22 min 47 s
Test su pazienti non allenati	69	22 min 47 s	31	5 h 47 min
70% Training 30% Test	49	18 min	20	3 h 25 min
LOPO	69	22 min 47 s	12	5 min 38 s
Leave-One-Episod-Out	69	22 min 47 s	12	5 min 38 s

## 5. RISULTATI

---

Nel seguente capitolo vengono riportati i risultati ottenuti nella fase di test descritta precedentemente.

Il classificatore SVM lineare costruito ha riportato le seguenti prestazioni in differenti test svolti:

1. Classificatore testato utilizzando la 10 fold cross-validation

In questo test il classificatore ha riportato i seguenti risultati, valutati attraverso la confusion matrix ottenuta:

- Sensibilità pari al 91,9%;
- Specificità pari al 97,5%;
- Precisione del 91,9%;
- Accuratezza del 96,2%.

La Confusion Matrix, riportata in *Figura 43*, mostra un numero relativamente basso di Falsi Positivi e Falsi Negativi se rapportato al numero totale di elementi appartenenti alle rispettive classi; il numero di finestre FP e FN risulta infatti essere in entrambi i casi pari a 3.

		Classe predetta	
		0	1
Classe reale	0	116	3
	1	3	34

*Figura 43: Confusion matrix relativa alla 10 fold cross-validation.*

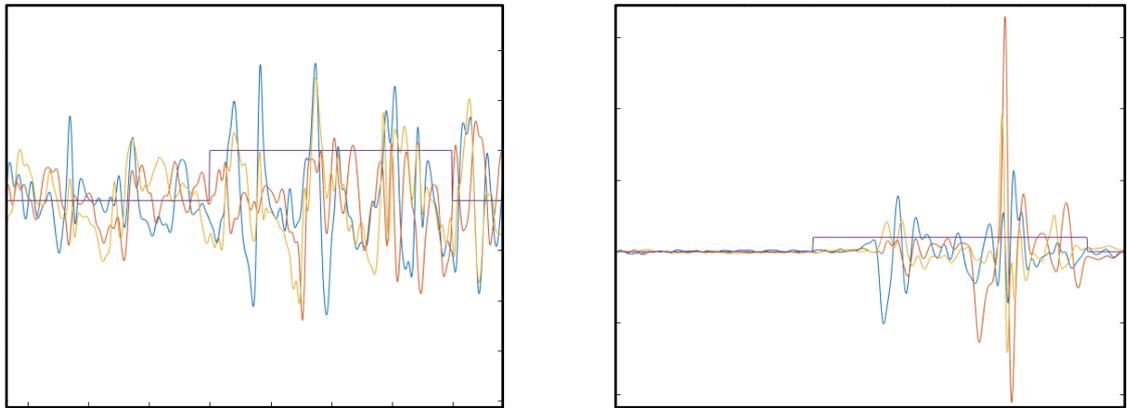
2. Classificatore testato utilizzando dati non costituenti il training set

In questo test è stata valutata la specificità del classificatore su segnali relativi a pazienti non freezer non presenti nel training test. Ogni finestra rilevata come classe 1 dal classificatore è stata quindi considerata un Falso

Positivo e la specificità è stata calcolata come descritto nel capitolo precedente.

Per tale test il classificatore ha riportato:

- Specificità pari al 96,2%;
- Specificità pari a 98,5% eliminando ogni finestra di dimensioni inferiori a 2s; tali finestre potrebbero essere infatti classificate più correttamente come esitazione che come vero e proprio evento FOG.



**Figura 44:** Esempio di finestre FP, identificate erroneamente dall'algoritmo; a destra si può notare la classificazione di un pull test come FOG.

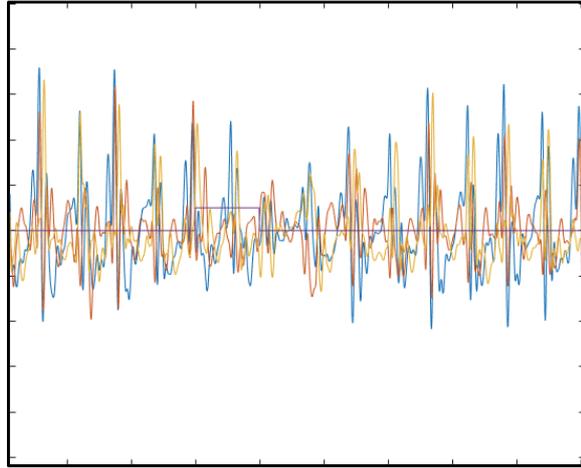
### 3. Classificatore testato con Training = 70% dataset e Test = 30% dataset

In questo test il classificatore è stato allenato con il 70% dei pazienti appartenenti al dataset, tra i quali sono stati inclusi tutti i pazienti freezer, ed è stato testato con il restante 30% non-freezer per poterne valutare la specificità.

Anche in questo caso le finestre classificate come 1 dall'algoritmo sono state considerate Falsi Positivi.

Per tale test il classificatore ha riportato:

- Specificità pari al 94,5%;
- Specificità pari al 98,4% eliminando le finestre di durata inferiore a 2s.

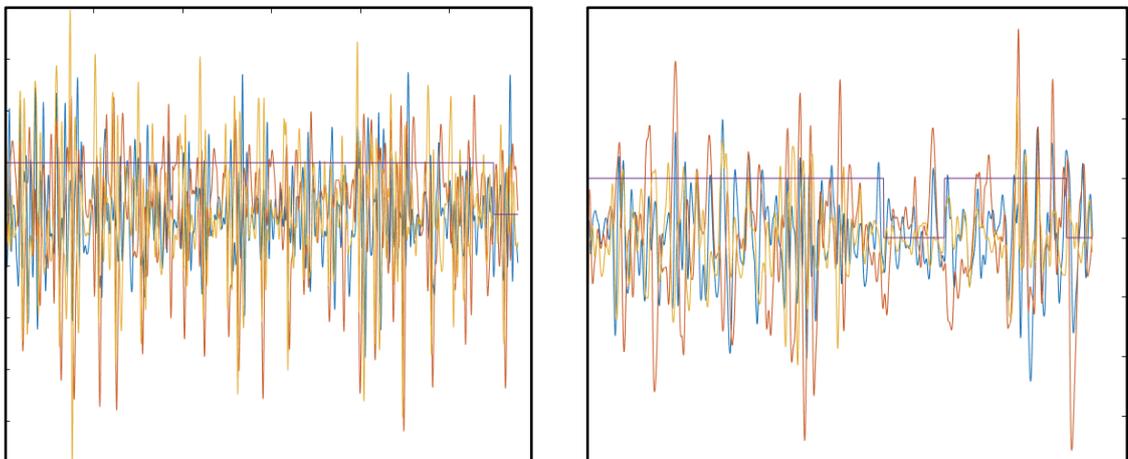


**Figura 45:** Esempio di finestra FP, il cammino è riconosciuto come FOG.

#### 4. Test Leave One Patient Out (LOPO)

In questo test il classificatore è stato valutato unicamente sugli episodi FOG di ogni paziente freezer. Le finestre classificate come 1 sono state quindi considerate come Veri Positivi mentre le finestre classificate come 0 sono state ritenute Falsi Negativi.

Per tale test il classificatore ha riportato una Sensibilità pari a 79,8%.

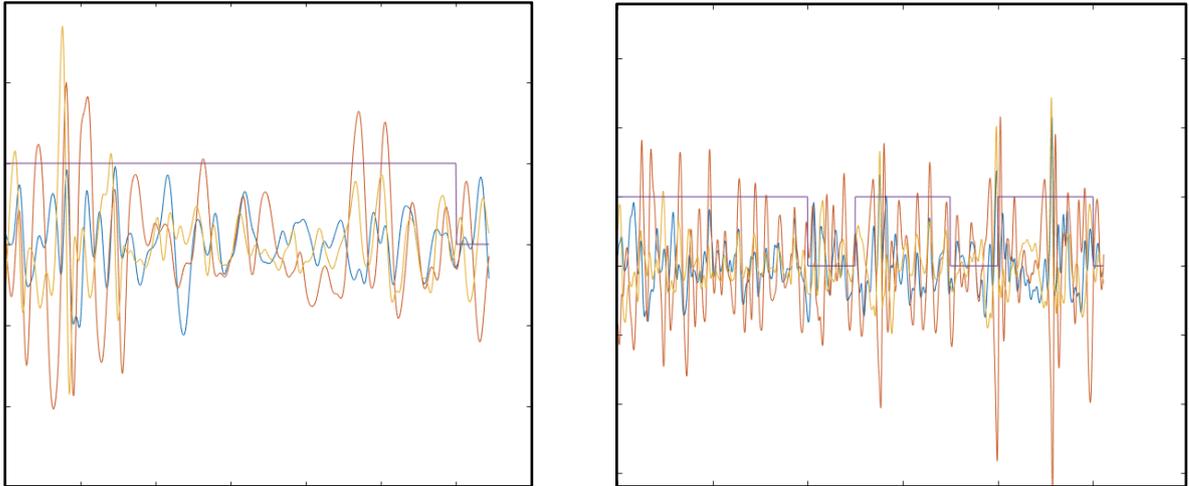


**Figura 46:** Esempio di paziente correttamente classificato (a sinistra) e con finestra FN (a destra).

#### 5. Test Leave One Episode Out

In questo test il classificatore è stato valutato su ogni singolo episodio di FOG. Le finestre classificate come 1 sono state considerate Veri Positivi mentre quelle rilevate come 0 Falsi Negativi.

Per questo test il classificatore ha riportato una Sensibilità pari all'83,3%.



*Figura 47: Esempio di un episodio classificato correttamente ed un episodio con due finestre FN.*

Di seguito è riportata una tabella che riassume i test eseguiti, le performances raggiunte, la durata del segnale di test utilizzato ed il numero di finestre osservate.

*Tabella 11: Tabella riassuntiva delle prestazioni ottenute durante i vari metodi di test.*

	Test	Prestazioni	Valore	Durata segnale	N° finestre
PD freezer e non	10 fold cross-validation	Sensibilità	91,90%	22 min 47 s	157
		Specificità	97,50%		
		Precisione	91,90%		
		Accuratezza	96,20%		
PD non-freezer	Test su pazienti non allenati	Specificità	96,20%	5 h 47 min	19677
	70% Training 30% Test	Specificità	94,50%	3 h 25 min	10640
PD-freezer	LOPO	Sensibilità	79,80%	5 h 47 min	304
	Leave-One-Episod-Out	Sensibilità	83,30%	5 h 47 min	175

## 6. DISCUSSIONE

---

In questo lavoro di tesi è stato proposto un algoritmo automatico offline per la rilevazione del FOG. Le prestazioni ottenute attraverso differenti metodi di test hanno mostrato risultati promettenti; le prestazioni risultano infatti superare il 90% per quanto riguarda la specificità e raggiungono una sensibilità minima di circa l'80%.

In particolare, i risultati ottenuti dal test sui pazienti non-freezer mostrano un'elevata capacità del classificatore di riconoscere correttamente le finestre in cui non è presente il FOG, evidenziandone una buona capacità di generalizzazione; si nota infatti come l'elevata variabilità dei dati presenti nel dataset non conduca ad un overfitting del classificatore sui dati testati. La presenza di pattern molto differenti tra i pazienti non risulta aver complicato in maniera significativa la classificazione, e di conseguenza le prestazioni del classificatore.

L'utilizzo del metodo di test Leave-One-Out, utilizzato escludendo un paziente alla volta ed un episodio alla volta dal training set, è stato utilizzato per ottenere una valutazione delle prestazioni più affidabile, valutare la robustezza del sistema una volta eliminato un singolo dato FOG dal training set e valutare la capacità di generalizzazione su dati non allenati. L'algoritmo si è dimostrato essere abbastanza robusto nell'identificazione degli eventi di Freezing. Tuttavia, le prestazioni di questi due metodi si abbassano notevolmente rispetto alla sensibilità ottenuta nella cross-validation a causa dello scarso numero di dati relativi al FOG; ogni evento FOG risulta quindi di fondamentale importanza per l'allenamento. Ci si aspetta che in presenza di un maggior numero di episodi le prestazioni aumenterebbero sostanzialmente.

La presenza nel corso della visita di un elevato numero di attività differenti, non trattate in questo studio, può essere la causa di un maggiore numero di Falsi Positivi, causando quindi una riduzione della specificità. Tuttavia, lo scopo finale di tale studio è l'utilizzo dell'algoritmo in ambito domestico, ambiente in cui alcune attività, quali ad esempio il pull test, non vengono svolte dal paziente; il classificatore in questo caso risulterebbe avere prestazioni maggiori.

Il fatto di avere una Sensibilità inferiore alla Specificità non è stato considerato uno svantaggio. Infatti, nell'ottica di un dispositivo di monitoraggio utilizzato tutto il giorno, è stato ritenuto più importante il corretto riconoscimento di ogni finestra non appartenente a FOG per non somministrare stimoli inappropriati

mentre la perdita di alcune finestre di segnale FOG non rappresenta un problema considerato l'elevato numero di eventi in una giornata.

In questo studio è stato ritenuto opportuno implementare una finestra di segmentazione di 2 s. Tuttavia, ulteriori prove con lunghezza della finestra differente sarebbero necessarie a valutare un eventuale miglioramento delle performances. Finestre di dimensioni maggiori rischierebbero però di non rilevare episodi di Freezing di breve durata.

La presenza di un ridotto numero di dati relativi al Freezing e l'estrema variabilità di tale fenomeno costituiscono la principale causa di sub-ottimalità dei risultati di questo studio; un maggiore numero di dati permetterebbe una migliore comprensione dei molteplici e differenti pattern del fenomeno, consentendo una migliore scelta di features adatte ed un migliore allenamento del classificatore, portando a performances maggiori.

## CONCLUSIONE

---

In questo lavoro di tesi è stato proposto un algoritmo di machine learning supervisionato per il rilevamento del Freezing of Gait (FOG) in pazienti affetti da malattia di Parkinson. Tale patologia causa sintomi molto invalidanti e richiede un continuo monitoraggio del paziente per garantirne cure efficaci. Il Freezing of Gait è senza dubbio uno dei sintomi più problematici, soprattutto nelle fasi avanzate della malattia, a causa della sua imprevedibilità e variabilità ed il monitoraggio nell'ambiente domestico di tale fenomeno risulta essere fondamentale in primo luogo per rilevarne la presenza, difficile da riscontrare in ambito clinico, e riconoscerne le cause scatenanti e la giusta terapia da utilizzare.

Questo studio è stato condotto utilizzando dati provenienti dai sensori inerziali, accelerometro e giroscopio, di uno smartphone in ambito clinico. Tale strumento è stato scelto per la sua facilità d'uso, la sua interfaccia intuitiva e poiché non costituisce impedimento ai movimenti, caratteristiche che lo rendono adatto anche ad un futuro uso quotidiano in ambiente domestico.

I test eseguiti sull'algoritmo hanno mostrato una promettente capacità di rilevare correttamente il FOG e di distinguerlo dalle attività quotidiane simulate svolte in ambulatorio. Tuttavia, un maggior numero di campioni relativi a tale sintomo e la registrazione di dati nell'ambiente di vita abituale del paziente permetterebbe uno studio più approfondito delle sue caratteristiche ed un migliore allenamento del classificatore, in modo da ottenere risultati migliori e più accurati.

In questo modo l'utilizzo di tale sistema non risulterebbe limitato all'ambiente clinico, in cui il paziente viene visitato 1-2 volte all'anno, ma offrirebbe la possibilità di un monitoraggio continuo della sua patologia in ambiente domestico; in più l'implementazione di tale algoritmo in modalità online permetterebbe anche l'utilizzo di stimoli per ristabilire una corretta deambulazione in presenza di eventi FOG.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] J. Parkinson, "Parkinson's disease," no. April, pp. 43–47, 2010.
- [2] P. D. Entity and R. Factors, "MSW and its management," *Munic. Solid Waste Manag. Dev. Ctries.*, vol. 40, no. 8, pp. 11–27, 2016.
- [3] A. Medical and S. Ontario, "00002792-201611010-00011 (1)," vol. 188, no. 16, pp. 1157–1165, 2016.
- [4] N. Dahodwala, A. Siderowf, M. Xie, E. Noll, M. Stern, and D. S. Mandell, "Racial differences in the diagnosis of Parkinson's disease," *Mov. Disord.*, vol. 24, no. 8, pp. 1200–1205, 2009.
- [5] K. Wirdefeldt, H. O. Adami, P. Cole, D. Trichopoulos, and J. Mandel, "Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: A review of the evidence," *Eur. J. Epidemiol.*, vol. 26, no. SUPPL. 1, 2011.
- [6] W. Dauer and S. Przedborski, "Parkinson's disease: Mechanisms and models," *Neuron*, vol. 39, no. 6, pp. 889–909, 2003.
- [7] K. F. Winklhofer and C. Haass, "Biochimica et Biophysica Acta Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease," *BBA - Mol. Basis Dis.*, vol. 1802, no. 1, pp. 29–44, 2010.
- [8] "Occasional review The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease," pp. 745–752, 1988.
- [9] C. A. Davie, "A review of Parkinson's disease," *Br. Med. Bull.*, vol. 86, no. 1, pp. 109–127, 2008.
- [10] A. Ascherio *et al.*, "Pesticide exposure and risk for Parkinson's disease," *Ann. Neurol.*, vol. 60, no. 2, pp. 197–203, 2006.
- [11] C. Aspects, *Parkinson's Disease*. .
- [12] E. Iannilli, L. Stephan, T. Hummel, H. Reichmann, and A. Haehner, "Olfactory impairment in Parkinson's disease is a consequence of central nervous system decline," *J. Neurol.*, vol. 264, no. 6, pp. 1236–1246, 2017.
- [13] T. C. Booth, M. Nathan, A. D. Waldman, A. M. Quigley, A. H. Schapira, and J. Buscombe, "The role of functional dopamine-transporter SPECT imaging in parkinsonian syndromes, part 2," *Am. J. Neuroradiol.*, vol. 36, no. 2, pp. 236–244, 2015.
- [14] K. D. Seifert and J. I. Wiener, "The impact of DaTscan on the diagnosis and management of movement disorders: A retrospective study," *Am. J. Neurodegener. Dis.*, vol. 2, no. 1, pp. 29–34, 2013.
- [15] C. G. Goetz *et al.*, "Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations," *Mov. Disord.*, vol. 19, no. 9, pp. 1020–1028, 2004.
- [16] C. G. Goetz *et al.*, "Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results," *Mov. Disord.*, vol. 23, no. 15, pp. 2129–2170, 2008.
- [17] A. A. Moustafa *et al.*, "Motor symptoms in Parkinson's disease: A unified framework," *Neurosci. Biobehav. Rev.*, vol. 68, pp. 727–740, 2016.

- [18] J. Massano and K. P. Bhatia, "Clinical approach to Parkinson's disease: Features, diagnosis, and principles of management," *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, vol. 2, no. 6, pp. 1–15, 2012.
- [19] J. Jankovic, "Parkinson's disease: clinical features and diagnosis Parkinson's disease: clinical features and diagnosis," *J. Neurol. Neurosurg. Physiatry*, no. May, pp. 368–376, 2008.
- [20] T. Simuni and K. Sethi, "Nonmotor manifestations of Parkinson's disease," *Ann. Neurol.*, vol. 64, no. SUPPL. 2, pp. 65–80, 2008.
- [21] K. Kimmell, V. K. Pulusu, K. J. Bharucha, and E. D. Ross, "Postural instability in Parkinson Disease: To step or not to step," *J. Neurol. Sci.*, vol. 357, no. 1–2, pp. 146–151, 2015.
- [22] W. Poewe, "Non-motor symptoms in Parkinson's disease," *Eur. J. Neurol.*, vol. 15, pp. 14–20, 2008.
- [23] A. Park, M. A. Stacy, A. Park, and Æ. M. Stacy, "Non-motor symptoms in Parkinson's disease Non-motor symptoms in Parkinson's disease," vol. 256, no. May, pp. 293–298, 2015.
- [24] C. R. Baumann, "Sleep-wake and circadian disturbances in Parkinson disease: a short clinical guide," *J. Neural Transm.*, vol. 126, no. 7, pp. 863–869, 2019.
- [25] C. B.S. and L. A.E., "Pharmacological treatment of Parkinson disease: A review," *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 311, no. 16, pp. 1670–1683, 2014.
- [26] P. J. Loehrer, "Current approaches to the treatment of thymoma," *Ann. Med.*, vol. 31, no. SUPPL. 2, pp. 73–79, 1999.
- [27] A. Antonini *et al.*, "Effect of levodopa-carbidopa intestinal gel on dyskinesia in advanced Parkinson's disease patients," *Mov. Disord.*, vol. 31, no. 4, pp. 530–537, 2016.
- [28] N. Current and I. Finally, "Surgery for Parkinson's," pp. 2–8, 1997.
- [29] W. C. Koller, R. Pahwa, K. E. Lyons, and A. Albanese, "Surgical treatment of Parkinson's disease," vol. 167, pp. 1–10, 1999.
- [30] F. Fröhlich, "Deep Brain Stimulation," *Netw. Neurosci.*, vol. 210002, pp. 187–196, 2016.
- [31] M. Mancini, B. R. Bloem, F. B. Horak, S. J. G. Lewis, A. Nieuwboer, and J. Nonnekes, "Clinical and methodological challenges for assessing freezing of gait: Future perspectives," *Mov. Disord.*, vol. 34, no. 6, pp. 783–790, 2019.
- [32] K. A. Ehgoetz Martens *et al.*, "Predicting the onset of freezing of gait: A longitudinal study," *Mov. Disord.*, vol. 33, no. 1, pp. 128–135, 2018.
- [33] A. Contreras and F. Grandas, "Risk factors for freezing of gait in Parkinson's disease," *J. Neurol. Sci.*, vol. 320, no. 1–2, pp. 66–71, 2012.
- [34] K. A. Ehgoetz Martens, C. G. Ellard, and Q. J. Almeida, "Does anxiety cause freezing of gait in Parkinson's disease?," *PLoS One*, vol. 9, no. 9, 2014.
- [35] E. Heremans *et al.*, "Cognitive aspects of freezing of gait in Parkinson's disease: A challenge for rehabilitation," *J. Neural Transm.*, vol. 120, no. 4, pp. 543–557, 2013.
- [36] M. Gilat, A. Lígia Silva de Lima, B. R. Bloem, J. M. Shine, J. Nonnekes, and S. J. G.

- Lewis, "Freezing of gait: Promising avenues for future treatment," *Park. Relat. Disord.*, vol. 52, pp. 7–16, 2018.
- [37] 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," *Eur. J. Neurol.*, vol. 10, no. 4, pp. 391–398, 2003.
- [38] R. Moreira, H. Gonçalves, A. Rodrigues, and C. Santos, "The potential of visual cues to overcome freezing of gait in Parkinson's disease," *6th IEEE Port. Meet. Bioeng. ENBENG 2019 - Proc.*, 2019.
- [39] S. Janssen *et al.*, "Usability of three-dimensional augmented visual cues delivered by smart glasses on (Freezing of) gait in parkinson's disease," *Front. Neurol.*, vol. 8, no. JUN, pp. 1–10, 2017.
- [40] N. Tambasco *et al.*, "The validation of an Italian version of the Freezing of Gait Questionnaire," *Neurol. Sci.*, vol. 36, no. 5, pp. 759–764, 2015.
- [41] C. Barthel, E. Mallia, B. Debû, B. R. Bloem, and M. U. Ferraye, "The Practicalities of Assessing Freezing of Gait," *J. Parkinsons. Dis.*, vol. 6, no. 4, pp. 667–674, 2016.
- [42] L. Borzì *et al.*, "Home monitoring of motor fluctuations in Parkinson's disease patients," *J. Reliab. Intell. Environ.*, pp. 145–162, 2019.
- [43] G. V. Prateek, I. Skog, M. E. McNeely, R. P. Duncan, G. M. Earhart, and A. Nehorai, "Modeling, detecting, and tracking freezing of gait in Parkinson disease using inertial sensors," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 65, no. 10, pp. 2152–2161, 2018.
- [44] W. Tao, T. Liu, R. Zheng, and H. Feng, "Gait analysis using wearable sensors.," *Sensors (Basel)*, vol. 12, no. 2, pp. 2255–83, 2012.
- [45] A. Muro-de-la-Herran, B. García-Zapirain, and A. Méndez-Zorrilla, "Gait analysis methods: An overview of wearable and non-wearable systems, highlighting clinical applications," *Sensors (Switzerland)*, vol. 14, no. 2, pp. 3362–3394, 2014.
- [46] D. Shanmugapriya and G. Padmavathi, "A Survey of Biometric keystroke Dynamics: Approaches, Security and Challenges," no. January 2007, 2009.
- [47] L. Li, "Time-of-Flight Camera – An Introduction," no. January, 2014.
- [48] E. B. Titianova, P. S. Mateev, and I. M. Tarkka, "Footprint analysis of gait using a pressure sensor system," *J. Electromyogr. Kinesiol.*, vol. 14, no. 2, pp. 275–281, 2004.
- [49] D. Tarniță, "Wearable sensors used for human gait analysis," *Rom. J. Morphol. Embryol.*, vol. 57, no. 2, pp. 373–382, 2016.
- [50] T. Liu, Y. Inoue, and K. Shibata, "A wearable ground reaction force sensor system and its application to the measurement of extrinsic gait variability," *Sensors (Switzerland)*, vol. 10, no. 11, pp. 10240–10255, 2010.
- [51] A. L. Silva de Lima *et al.*, "Freezing of gait and fall detection in Parkinson's disease using wearable sensors: a systematic review," *J. Neurol.*, vol. 264, no. 8, pp. 1642–1654, 2017.
- [52] P. Mazzoldi, M. Nigro, Cesare Voci, *Fisica*, vol. I. .
- [53] C. V. P. Mazzoldi, M. Nigro, *Fisica*, vol. II. .
- [54] G. S. Huang, C. C. Wu, and J. Lin, "Gait analysis by using tri-axial accelerometer

- of smart phones," *ICCH 2012 Proc. - Int. Conf. Comput. Healthc.*, pp. 29–34, 2012.
- [55] C. V. C. Bouten, K. T. M. Koekkoek, M. Verduin, R. Kodde, and J. D. Janssen, "A triaxial accelerometer and portable data processing unit for the assessment of daily physical activity," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 44, no. 3, pp. 136–147, 1997.
- [56] C. Ramos, "DRAFT COMMUNICATION AND NAVIGATION SYSTEMS ROADMAP," pp. 1–10, 2010.
- [57] C. G. Goetz, P. Martinez-martin, G. T. Stebbins, M. B. Stern, B. C. Tilley, and A. E. Lang, "MDS-UPDRS," vol. 1, no. 414, 2008.
- [58] G. Yang, W. Tan, H. Jin, T. Zhao, and L. Tu, "Review wearable sensing system for gait recognition," *Cluster Comput.*, pp. 1–9, 2018.
- [59] H. Zhao, S. Qiu, Z. Wang, N. Yang, J. Li, and J. Wang, "Applications of MEMS Gyroscope for Human Gait Analysis," *Gyroscopes - Princ. Appl. [Working Title]*, pp. 0–24, 2019.
- [60] J.-Y. Kim, J.-Y. Lee, K. S. Park, and B. S. Jeon, "Automated gait detection algorithm from three dimensional acceleration signals of ankles in patients with Parkinson's disease," *Mov. Disord.*, vol. 22, no. 16, p. S245, 2007.
- [61] K. Nazarzadeh, S. P. Arjunan, D. K. Kumar, and D. P. Das, "Non-invasive detection of the freezing of gait in Parkinson's disease using spectral and wavelet features," *Proc. Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. EMBS*, vol. 2016-Octob, pp. 876–879, 2016.
- [62] S. Aich, P. M. Pradhan, J. Park, N. Sethi, V. S. S. Vathsa, and H. C. Kim, "A validation study of freezing of gait (FoG) detection and machine-learning-based FoG prediction using estimated gait characteristics with a wearable accelerometer," *Sensors (Switzerland)*, vol. 18, no. 10, 2018.
- [63] A. Bayat, M. Pomplun, and D. A. Tran, "A study on human activity recognition using accelerometer data from smartphones," *Procedia Comput. Sci.*, vol. 34, pp. 450–457, 2014.
- [64] Y. Sun, A. K. C. Wong, and M. S. Kamel, "Classification of imbalanced data: A review," *Int. J. Pattern Recognit. Artif. Intell.*, vol. 23, no. 4, pp. 687–719, 2009.
- [65] S. Mazilu *et al.*, "Online detection of freezing of gait with smartphones and machine learning techniques," *2012 6th Int. Conf. Pervasive Comput. Technol. Healthc. Work. PervasiveHealth 2012*, pp. 123–130, 2012.
- [66] S. T. Moore, H. G. MacDougall, and W. G. Ondo, "Ambulatory monitoring of freezing of gait in Parkinson's disease," *J. Neurosci. Methods*, vol. 167, no. 2, pp. 340–348, 2008.
- [67] D. Rodríguez-Martín *et al.*, "Home detection of freezing of gait using Support Vector Machines through a single waist-worn triaxial accelerometer," *PLoS One*, vol. 12, no. 2, pp. 1–26, 2017.
- [68] J. Siekmann, "Machine Learning and Data Mining in Pattern Recognition 2005," vol. 3587, no. July, 2005.
- [69] A. Samà *et al.*, "Determining the optimal features in freezing of gait detection through a single waist accelerometer in home environments," *Pattern Recognit. Lett.*, vol. 105, pp. 135–143, 2018.
- [70] V. Mikos *et al.*, "Optimal window lengths, features and subsets thereof for

- freezing of gait classification," *ICIIBMS 2017 - 2nd Int. Conf. Intell. Informatics Biomed. Sci.*, vol. 2018-Janua, pp. 1–8, 2018.
- [71] S. Sen, A. Dutta, and N. Dey, "Feature extraction," *SpringerBriefs Appl. Sci. Technol.*, pp. 45–66, 2019.
- [72] K. B. Duan and S. S. Keerthi, "Which is the best multiclass SVM method? An empirical study," *Lect. Notes Comput. Sci.*, vol. 3541, pp. 278–285, 2005.
- [73] "Clinical Informatics notes." 2019.
- [74] P. Tahafchi *et al.*, "Freezing-of-Gait Detection Using Temporal, Spatial, and Physiological Features with a Support-Vector-Machine Classifier," no. 352, pp. 2867–2870, 2017.
- [75] C. Ahlrichs *et al.*, "Detecting freezing of gait with a tri-axial accelerometer in Parkinson's disease patients," *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 54, no. 1, pp. 223–233, 2016.
- [76] M. Capecchi, L. Pepa, F. Verdini, and M. G. Ceravolo, "A smartphone-based architecture to detect and quantify freezing of gait in Parkinson's disease," *Gait Posture*, vol. 50, pp. 28–33, 2016.
- [77] M. Pontil and A. Verri, "Properties of Support Vector Machines," *Neural Comput.*, vol. 10, no. 4, pp. 955–974, 1998.
- [78] O. Support, V. Machine, and D. Overfitting, "Cancer Informatics," vol. 13, pp. 145–158, 2014.

## Ringraziamenti

A conclusione di questo elaborato, desidero ringraziare tutte le persone che mi hanno aiutata e supportata durante questo lavoro di tesi.

In primo luogo, un ringraziamento particolare va alla Professoressa Olmo per avermi offerto l'opportunità di svolgere questo interessante lavoro di tesi, per la sua infinita disponibilità e per la sua capacità di farmi sentire immediatamente a mio agio.

Un secondo ringraziamento va all'Ing. Luigi Borzì per avermi aiutata in ogni fase di questo elaborato, fornendomi utili suggerimenti e consigli ed essendo sempre disponibile per un aiuto.

Un ringraziamento speciale va a tutto il Centro Parkinson e Disturbi del Movimento, dell'ospedale Molinette di Torino, coordinato dal Prof. Lopiano. Un sentito grazie in particolare al Dott. Zibetti, al Dott. Romagnolo, al Dott. Rizzone, alla Dott.ssa Fabbri, alla Dott.ssa Cormio ed al Dott. Artusi per la loro disponibilità e la loro partecipazione a questo lavoro.

Un grazie infinito va alle mie compagne di avventura, Anastasia, Deniz, Roberta e Silvia per aver condiviso con me momenti felici e fatiche ed aver reso questi anni più leggeri e pieni di risate. Mi mancheranno le giornate passate con voi.

Un profondo ringraziamento va a casa BPR, a Neury e Francy; grazie per essere state per me una seconda casa dove poter sempre tornare. Grazie per i momenti di follia vissuti tra quelle mura, per le serate in pigiama a guardare film senza senso e grazie soprattutto per essere state il motivo che mi spingeva ogni settimana a tornare a Torino, nonostante la mancanza di casa.

Un ringraziamento alla mia amica di sempre Martina, perché, nonostante la distanza che ci separa, mi è sempre stata vicina ed è sempre stata pronta a darmi sostegno in ogni situazione.

Ringrazio con tutto il cuore il mio Nicolò, che ha sopportato le mie lamentele e le mie insicurezze ed ha sempre creduto in me più di quanto credessi io in me stessa. Grazie per essere stato sempre al mio fianco sia nei miei momenti felici, sia quando credevo di non farcela, ed aver sempre avuto fiducia in me. Ma soprattutto grazie perché d'ora in poi potrò essere l'unico ingegnere che ti sta simpatico.

Ed infine, un enorme ed infinito grazie ai miei genitori, perché senza di loro e senza i loro sacrifici non avrei mai potuto intraprendere e terminare questo percorso di studi. Grazie per avermi sempre supportata in ogni mia scelta e soprattutto per avermi supportata in questi anni, durante alti e bassi. Questa laurea è anche vostra che siete sempre stati al mio fianco.