

# POLITECNICO DI TORINO

Dipartimento di Ingegneria Meccanica e Aerospaziale

Tesi di Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica



*Valutazione di stabilità posturale in soggetti affetti da malattia di Parkinson tramite l'utilizzo di sensori inerziali*

Relatore  
Gabriella Olmo  
Co-relatore  
Luigi Borzì

Candidato  
Fornara Silvia

Anno Accademico 2019/2020

# *Abstract*

La malattia di Parkinson è una patologia neurodegenerativa multi-sistemica che coinvolge il controllo dei movimenti e dell'equilibrio. Un sintomo a cui prestare particolare attenzione è l'instabilità posturale, la quale può portare a cadute nel paziente. Essa viene classificata tramite l'assegnazione di un punteggio da 0 a 3 al test di retroulsione.

Lo scopo di questa tesi è l'estrazione di parametri numerici a partire da segnali registrati tramite sensori inerziali indossati dal paziente in posizione di stance, e il successivo utilizzo di tali parametri per la valutazione posturale del paziente stesso.

Il dataset comprende 42 pazienti con diagnosi di Parkinson idiopatico e 7 individui sani nel gruppo di controllo. L'acquisizione dei segnali è stata svolta tramite accelerometri e giroscopi triassiali, posizionati a livello lombare sulla schiena del paziente, mentre l'individuo si trova in posizione di stance, con gli occhi aperti. Le registrazioni hanno durata di 30 secondi. Basandosi sul punteggio di stabilità posturale assegnato da un neurologo i pazienti sono stati suddivisi in 4 classi.

Dai segnali sono state estratte feature sia nel dominio del tempo che in quello della frequenza, basandosi su articoli presenti in letteratura e sull'osservazione della densità spettrale di potenza dei segnali dei pazienti presenti nelle diverse classi.

Sono state selezionate solo le feature più significative, e in seguito combinate tramite Principal Component Analysis.

Successivamente, basandosi sulle feature selezionate, sono stati realizzati tre diversi classificatori. Confrontando le prestazioni, il migliore è risultato essere un Support Vector Machine lineare. Dopo l'ottimizzazione dei parametri di quest'ultimo è stata effettuata la classificazione dell'intero dataset. I risultati indicano che è possibile distinguere pazienti con punteggio di stabilità posturale pari a 0 da individui sani e pazienti con instabilità posturale grave da pazienti con instabilità posturale lieve con un'accuratezza del 100%, pazienti con punteggio di stabilità posturale pari ad 1 da individui sani con un'accuratezza del 95%.

Questo studio dimostra quindi la validità dell'utilizzo di sensori inerziali per valutare in modo oggettivo lo stato posturale di pazienti con malattia di Parkinson, tramite un protocollo semplice e non invasivo.

# Indice

<b>Capitolo 1</b> .....	1
1. La malattia di Parkinson.....	1
1.1. Introduzione.....	1
1.2. Patogenesi.....	1
1.2.1. <i>Fattori genetici</i> .....	2
1.3. Epidemiologia.....	3
1.3.1. <i>Prevalenza ed incidenza</i> .....	3
1.3.2. <i>Fattori di rischio</i> .....	4
1.3.3. <i>Fattori protettivi</i> .....	4
1.4. Sintomatologia.....	5
1.4.1. <i>Sintomi motori</i> .....	5
1.4.2. <i>Sintomi non-motori</i> .....	7
1.5. Diagnosi.....	7
1.5.1. <i>Scale di valutazione</i> .....	9
1.5.1.1. <i>Scala UPDRS</i> .....	9
1.5.1.2. <i>Scala Hoehn e Yahr</i> .....	10
1.6. Terapia.....	11
1.6.1. <i>Terapia farmacologica</i> .....	11
1.6.1.1. <i>Complicanze motorie date da farmaci</i> .....	12
1.6.2. <i>Terapia chirurgica</i> .....	13
<b>Capitolo 2</b> .....	14
2. Instabilità posturale.....	14
2.1. Valutazione clinica.....	14
2.2. Valutazione tramite utilizzo di sensori.....	15
2.2.1. <i>Pedane stabilometriche</i> .....	16
2.2.2. <i>Sensori inerziali</i> .....	17

<b>Capitolo 3</b> .....	20
3. Parametri stabilità posturale.....	20
3.1. Background.....	20
3.2. Campione.....	22
3.3. Protocollo acquisizione.....	23
3.4. Sensori inerziali.....	23
3.5. Processing segnali.....	24
3.5.1. <i>Feature extraction</i> .....	25
3.5.2. <i>Feature selection e dimensionality reduction</i> .....	30
3.5.2.1. <i>Principal Component Analysis</i> .....	32
3.6. Classificazione.....	33
 <b>Capitolo 4</b> .....	 37
4. Risultati.....	37
4.1. Test statistico di Wilcoxon.....	37
4.2. Principal Component Analysis.....	38
4.3. Classificazione.....	40
4.3.1. <i>Classe 0 – Controllo</i> .....	42
4.3.2. <i>Classe 1 – Controllo</i> .....	43
4.3.3. <i>Classe 0 – Classe 2</i> .....	43
4.4. Discussione.....	44
 <b>Capitolo 5</b> .....	 46
5. Conclusioni.....	46
5.1. Sviluppi futuri.....	46
 <b>Bibliografia</b> .....	 48

## *Indice delle figure*

Figura 1: Soggetto in piedi su pedana stabilometrica .....	16
Figura 2: Output pedana stabilometrica, oscillazioni del centro di massa .....	17
Figura 3: Soggetto con sensori inerziali indossati a livello lombare .....	18
Figura 4: Segnale di accelerometro filtrato con filtro passabasso - frequenza di taglio 3,5 Hz .....	18
Figura 5: Segnale di giroscopio filtrato con filtro passabasso - frequenza di taglio 3,5 Hz.....	19
Figura 6: Campione analizzato .....	22
Figura 7: Numero di pazienti per ogni classe.....	22
Figura 8: Segnale acquisito da sensore inerziale con label in corrispondenza di fase di stance .....	24
Figura 9: Processo di knowledge discovery .....	24
Figura 10: PSD pazienti in classi diverse.....	27
Figura 11: Distanza DTW tra controlli e pazienti .....	28
Figura 12: Scelta test statistico .....	29
Figura 13: Distribuzione distanze intra classe.....	29
Figura 14: Coefficiente di correlazione di Pearson per feature di segnali di accelerometro .....	30
Figura 15: Coefficiente di correlazione di Pearson per feature di segnali di giroscopio .....	31
Figura 16: Feature selection.....	32
Figura 17: Distribuzione varianza feature in classe 2 e 3 separate ed unite.....	33
Figura 18: Numero di pazienti per ogni classe – classificazione.....	34
Figura 19: Prestazioni SVM.....	35
Figura 20: Prestazioni classificatori .....	36
Figura 21: Risultati test statistico di Wilcoxon .....	37
Figura 22: PCA di tutte le feature di pazienti patologici .....	38
Figura 23: PCA di feature significative di pazienti patologici.....	39
Figura 24: PCA di tutte le feature di pazienti sani e patologici .....	39
Figura 25: PCA di feature significative di pazienti sani e patologici .....	40
Figura 26: Classificazione del dataset completo.....	41
Figura 27: Prestazioni classificazione classe 0 - controllo .....	42
Figura 28: Prestazioni classificazione classe 1 - controllo .....	43
Figura 29: Prestazioni classificazione classe 0 - classe 2 .....	44

## *Lista degli acronimi*

DTW.....	Dynamic Time Warping
GABA.....	Acido $\gamma$ -amminobutirrico
MAO-B.....	monoammino-ossidasi B
MDS.....	Movement Disorder Society
MPP+.....	1-metil 4-fenilpiridina
MPTP.....	1-metil 4-fenil 1,2,3,6-tetraidropiridina
PCA.....	Principal Component Analysis
PRKN.....	Parkin
PSD.....	Power Spectral Density
RMS.....	Root Mean Square
SNCA.....	$\alpha$ -sinucleina
SVM.....	Support Vector Machine
UCH-L1.....	Ubiquitin C-terminal hydrolase
UPDRS.....	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
UPS.....	Ubiquitin-proteasome system

# Capitolo 1

## 1. La malattia di Parkinson

### 1.1. Introduzione

La malattia di Parkinson è una malattia neurodegenerativa multi-sistemica, ad evoluzione lenta ma progressiva, che coinvolge funzioni quali il controllo dei movimenti e dell'equilibrio.

L'origine della malattia è data dalla morte di neuroni dopaminergici responsabili degli stimoli che controllano e inibiscono i movimenti corporei. In concomitanza alla morte neuronale avviene la formazione di aggregati proteici patologici in diverse parti dell'encefalo.

Le cause dell'insorgenza della malattia sono ancora sconosciute, ma diversi studi hanno evidenziato la presenza di molteplici elementi che possano concorrere allo sviluppo della stessa, come fattori genetici e ambientali.

La malattia di Parkinson colpisce circa il 4% degli individui con età superiore agli 80 anni [1]. Questo dato la rende la seconda malattia neurodegenerativa più comune, dopo il morbo di Alzheimer [2].

La diagnosi è clinica, ciò significa che è basata sull'osservazione dei sintomi; non esistono dunque esami specifici per individuarne la presenza prima che avvenga la manifestazione fisica [3].

I sintomi che la malattia causa sono sia motori, riguardanti, ad esempio, l'inizio del movimento e il controllo dello stesso, la postura, sia non motori, che coinvolgono aspetti mentali e cognitivi.

La terapia per la cura della malattia di Parkinson può essere farmacologica oppure chirurgica, ma in ogni caso è volta solamente a migliorare l'aspetto sintomatico della malattia, alleviando, quindi, i sintomi motori, per consentire al paziente di mantenere la qualità di vita migliore possibile, ma purtroppo non hanno alcun effetto che possa rallentare il progredire della malattia stessa.

### 1.2. Patogenesi

Come già indicato nel precedente paragrafo, il morbo di Parkinson causa la morte dei neuroni dopaminergici, in particolare in una specifica area del cervello, chiamata *substantia nigra* di Sommering, una formazione nervosa grigia laminare che si trova posizionata tra il mesencefalo e il diencefalo. Essa fa parte dei gangli basali, un gruppo di nuclei sottocorticali che si trovano alla base di entrambi gli emisferi cerebrali, interconnessi con la corteccia cerebrale, il talamo e il tronco dell'encefalo, ma non con il midollo spinale. I quattro nuclei che li compongono sono:

- Lo striato, ulteriormente suddiviso in nucleo caudato, *putamen* e *nucleus accumbens*
- Il *globus pallidus*, composto da un segmento esterno ed uno interno
- Il nucleo subtalamico
- La *substantia nigra*, suddivisa in porzione compatta, la quale costituisce il sistema dopaminergico, e porzione reticolata, formata da neuroni che si occupano di inibire il movimento [4] [5].

Il malattia di Parkinson colpisce maggiormente la porzione compatta della *substantia nigra*, andando a causare una perdita consistente di neuroni dopaminergici [6]. Confrontando post-mortem il cervello di individui affetti da morbo di Parkinson con quello di individui sani si nota una perdita del 50-70% di neuroni in tale regione nel primo gruppo di soggetti [1].

La principale regione di input dei gangli basali è data dallo striato, che riceve stimoli afferenti da diverse regioni della corteccia cerebrale, tra cui la corteccia motoria e premotoria. Le regioni di output, invece, sono formate dal segmento interno del *globus pallidus* e dalla *substantia nigra* reticolata. Le due regioni di input e di output sono connesse tra loro tramite vie dirette ed indirette. Il principale neurotrasmettitore utilizzato nel circuito dei gangli basali è l'acido  $\gamma$ -amminobutirrico inibitorio, detto GABA, quello utilizzato dalla *substantia nigra* compatta è la dopamina e quello utilizzato dal nucleo subtalamico è il glutammato [7].

Se vi è una prevalenza delle vie indirette rispetto a quelle dirette avviene un aumento dell'attività neuronale nei nuclei di uscita dei gangli basali, con conseguente aumento dell'inibizione dei sistemi motori, che interferisce con la normale velocità di esecuzione dei movimenti.

Se, al contrario, vi è una prevalenza delle vie dirette, diminuisce l'attività inibitoria, per cui si manifestano movimenti frammentati, come le discinesie [5].

In concomitanza con la perdita neuronale, si formano nel tessuto cerebrale aggregati proteici chiamati corpi di Lewy, formati da  $\alpha$ -sinucleina e altre proteine responsabili della proteolisi, quali l'ubiquitina, l'alfa cristallina e la proteina tau dei microtubuli. Si ipotizza che la loro formazione sia data da un malfunzionamento del UPS, ubiquitin-proteasome system, il quale si occupa di eliminare proteine in eccesso e prodotti di scarto dalle cellule. Il loro accumulo si estende oltre la regione della *substantia nigra* compatta, andando ad interessare anche il nucleo motorio dorsale del vago e i bulbi olfattivi, causando uno dei più frequenti sintomi della malattia allo stato iniziale, ossia l'anosmia, l'incapacità di percepire gli odori. Si estende, in seguito, al *locus coeruleus* e alla *substantia nigra* compatta, quando compaiono i sintomi motori. Successivamente raggiunge l'amigdala e il lobo temporale mediale, per poi arrivare fino alle aree corticali nelle fasi finali della malattia [8] [9].

Osservando un certo numero di individui affetti da malattia di Parkinson, sono state individuate differenze a livello neuropatologico che hanno portato a suddividere la malattia in due principali sottotipi:

- Parkinson dominato da tremore
- Parkinson dominato da difficoltà deambulatorie e posturali.

Nel primo sottotipo si nota una grave perdita neuronale nel mesencefalo, mentre nel secondo caso la perdita neuronale interessa maggiormente la *substantia nigra* compatta e il *locus coeruleus*, con una maggiore carenza di dopamina nel *globus pallidus* interno e un maggior numero di corpi di Lewy [10].

### 1.2.1. Fattori genetici

Per quanto riguarda le possibili cause genetiche della malattia, sono state individuate mutazioni singole in diversi geni, correlate con l'insorgenza della malattia di Parkinson. I geni individuati sono 6:

- $\alpha$ -sinucleina (SNCA)
- ubiquitin C-terminal hydrolase (UCH-L1)
- parkin (PRKN)
- LRRK2
- PINK 1
- DJ-1.

Con l'eccezione di LRRK2, ognuno di questi geni è responsabile solo di un ridotto numero di individui che presentano il morbo di Parkinson, ma le proteine codificate da tali geni sono significative per comprendere i meccanismi della patologia [11].

È stato dimostrato che una mutazione puntiforme del gene SNCA è responsabile dell'insorgenza precoce della malattia. Al contrario, la duplicazione del gene mutato porta ad una manifestazione dei sintomi in età più avanzata.

La frequenza di mutazioni del gene LRRK2 in individui con casi di malattia di Parkinson in famiglia è del 5-7%. A questa mutazione è stata attribuita l'insorgenza di Parkinson ereditario, e nel 1,6% dei casi anche di Parkinson idiopatico [12].

Mutazioni nei geni parkin e DJ-1 caratterizzano invece l'insorgenza precoce della malattia, ma con un decorso lento e con buona risposta ai trattamenti farmacologici.

## *1.3. Epidemiologia*

### *1.3.1. Prevalenza ed incidenza*

Essendo la malattia di Parkinson una patologia neurodegenerativa correlata all'età, la sua incidenza è destinata ad aumentare in seguito ad un progressivo invecchiamento della popolazione [13].

Secondo recenti studi il numero di soggetti affetti dal morbo di Parkinson è passato da 2,5 milioni nel 1990 a 6,1 milioni nel 2016. La prevalenza media si attesta intorno ai 315 casi ogni 100.000 individui, ed aumenta con l'aumentare dell'età, fino a raggiungere i 1.903 casi su 100.000 soggetti nella popolazione con età superiore agli 80 anni [14].

Prendendo in considerazione i Paesi occidentali, l'incidenza annuale media è di 14 casi ogni 100.000 persone, arrivando a 160 casi su 100.000, nella popolazione con più di 65 anni. Nelle popolazioni asiatiche i tassi di incidenza sono minori, compresi tra 6,7 e 8,7 casi su 100.000.

Il rapporto tra l'incidenza nella popolazione maschile e quella femminile è pari ad 1,49, ciò significa che la malattia di Parkinson interessa maggiormente individui di sesso maschile [13].

Osservando l'incidenza in diverse aree geografiche si può notare come, in alcuni luoghi, negli ultimi anni vi sia stato un aumento dei casi di Parkinson, mentre in altri una diminuzione; si ipotizza che ciò possa essere dato da una differente distribuzione di fattori di rischio e protettivi nelle diverse popolazioni [13].

Per quanto riguarda l'incidenza dei due diversi sottotipi di patologia, si nota come il morbo di Parkinson dominato da tremore si verifichi principalmente in individui giovani, con età compresa tra i 20 e i 40 anni. Spesso in questi casi l'origine è genetica, ma presenta una prognosi più favorevole,

con progressione lenta e buona risposta ai trattamenti farmacologici. Al contrario, il Parkinson dominato da difficoltà deambulatorie e posturali si verifica dopo i 60 anni, e presenta, oltre ai sintomi motori, insorgenza precoce di depressione e demenza [1].

### 1.3.2. Fattori di rischio

Essendo la malattia di Parkinson una patologia multifattoriale, quindi dovuta ad una concomitanza di fattori genetici ed ambientali, è importante identificare possibili fattori di rischio per poter comprendere i meccanismi patogenici della malattia [15].

Esistono diverse sostanze, potenzialmente neurotossiche, che potrebbero aumentare il rischio di sviluppare il morbo di Parkinson, se il soggetto viene esposto ad esse. Tra queste troviamo:

- Metalli pesanti
- Prodotti chimici industriali
- Pesticidi.

I pesticidi, in particolare, rilasciano una sostanza chiamata MPTP (1-metil 4-fenil 1,2,3,6-tetraidropiridina), che ha un elevato effetto neurotossico. Quando l'MPTP viene ossidato ad opera del MAO-B (monoammino-ossidasi B), si forma il composto MPP+ (1-metil 4-fenilpiridina), che, sfruttando la dopamina, entra nelle cellule dopaminergiche della *substantia nigra* e ne provoca la morte.

Secondo recenti studi l'esposizione occupazionale ai pesticidi determina il raddoppio del rischio di sviluppare la malattia, dato riscontrabile nelle popolazioni rurali e in alcune categorie professionali, come ad esempio gli agricoltori [11] [16] [17].

Un ulteriore fattore di rischio potrebbe essere dovuto al trauma cranico. La correlazione tra esso e l'insorgenza della malattia di Parkinson è data dalla rottura della barriera ematoencefalica che avviene con il trauma, la quale causa un'inflammatione cronica e un conseguente danno mitocondriale, con aumento di rilascio di glutammato e accumulo di  $\alpha$ -sinucleina.

Secondo un recente studio il rischio di sviluppare la malattia sarebbe massimo entro i primi tre mesi dopo il trauma, ma si ridurrebbe progressivamente, fino a scomparire completamente 10 anni dopo l'evento [13].

### 1.3.3. Fattori protettivi

Tra i fattori che potrebbero avere un effetto neuroprotettivo nei confronti della malattia di Parkinson vi sono:

- Nicotina: studi recenti hanno dimostrato come vi sia una riduzione del 59% del rischio di sviluppare la malattia nei soggetti fumatori. Inoltre, tale effetto risulta essere dipendente dalla dose, sia in termini di durata di assunzione che di numero di sigarette [16].

L'effetto neuroprotettivo sarebbe dato dal fatto che nel sistema nigrostriatale sono presenti recettori nicotinici dell'acetilcolina, per cui la nicotina determina un aumento del rilascio di dopamina.

- **Caffeina:** si è valutata una riduzione del 30% del rischio di sviluppare la malattia di Parkinson in individui che consumano abitualmente caffè, con effetto dose-dipendente; tale effetto neuroprotettivo sarebbe maggiore negli uomini rispetto alle donne.  
La caffeina è un antagonista del recettore A<sub>2A</sub> dell'adenosina, per cui l'effetto neuroprotettivo sarebbe mediato dal blocco di tali recettori. Si riscontra, inoltre, una più lenta progressione della malattia in soggetti che consumano caffeina. Ulteriori studi su modelli animali hanno anche evidenziato come alcuni antagonisti dei recettori A<sub>2A</sub> dell'adenosina riescano a migliorare le disabilità motorie [18] [19].
- **Acido urico:** è un prodotto endogeno della degradazione delle basi puriniche. Ha azione antiossidante e diversi studi sperimentali evidenziano anche un'azione neuroprotettiva nei confronti dei neuroni dopaminergici. Alte concentrazioni di acido urico sono state associate ad una riduzione del 40% del rischio di insorgenza della malattia [13].

## 1.4. Sintomatologia

Inizialmente la malattia di Parkinson veniva considerata solamente come una patologia motoria, ma recentemente si è preso in considerazione come essa causi anche sintomi neurologici non motori, portando a definirla come una malattia neurodegenerativa multi-sistemica.

### 1.4.1. Sintomi motori

Le caratteristiche motorie più comuni della malattia di Parkinson sono:

- **Tremore a riposo:** inizialmente il tremore nel morbo di Parkinson si presenta normalmente in maniera unilaterale, con una frequenza che varia tra i 4 e i 6 Hz, ed è maggiormente visibile nelle parti distali di un'estremità, come ad esempio nelle mani, ma può anche coinvolgere alcune parti del volto, come labbra, mento e mandibola. Raramente è visibile nel cranio o nel collo. Normalmente non è presente durante lo svolgimento di un'attività e nel sonno.  
La presenza di tremore a riposo è molto variabile tra i diversi pazienti, e durante il progredire della malattia: nella maggioranza dei casi è presente al momento della diagnosi, ma esistono anche individui che non manifestano tremore in nessun momento della malattia; in una piccola percentuale di casi il tremore scompare nelle fasi finali della patologia [2].
- **Rigidezza:** la rigidezza è definita come un aumento della resistenza a movimenti muscolari passivi di un arto. Può verificarsi sia prossimalmente, ad esempio nel collo, nelle spalle e nelle anche, sia distalmente, nei polsi e nelle caviglie.  
Essa può essere associata a dolore nelle articolazioni; per questo motivo quando la malattia è alla fase iniziale, spesso la rigidezza correlata a morbo di Parkinson viene erroneamente diagnosticata come artrite [2].
- **Bradicinesia:** la bradicinesia è definita come "lentezza di movimento", ed è la caratteristica principale che presentano pazienti affetti da malattia di Parkinson.

Essa è data da un malfunzionamento a livello dei gangli basali, in particolare con deficit localizzati nel *putamen* e nel *globus pallidus*, in cui vi è una prevalenza di percorsi sinaptici indiretti rispetto a quelli diretti, e si manifesta tramite la difficoltà a pianificare, iniziare ed eseguire un movimento, e a svolgere più compiti contemporaneamente [3].

Allo stadio iniziale della malattia, questo sintomo si presenta tramite una lentezza nell'eseguire i normali movimenti della vita quotidiana, in particolare gesti che richiedono un controllo raffinato, come ad esempio abbottonare una camicia, e in tempi di reazione rallentati.

Altre manifestazioni della bradicinesia includono la perdita di movimenti e gesti spontanei, salivazione eccessiva causata da problemi di deglutizione e perdita di espressività facciale [20].

La bradicinesia è la caratteristica della malattia di Parkinson che più sembra essere correlata con una diminuzione dei livelli di dopamina. Ciò è stato dimostrato tramite tecniche di imaging PET che evidenziano come la diminuzione dell'assorbimento di fluorodopa nello striato sia proporzionale al grado di bradicinesia [3].

- Deformità posturali: la rigidità assiale, ovvero localizzata nel collo e nel tronco, può causare l'assunzione di posture anormali in pazienti affetti da malattia di Parkinson, soprattutto nelle fasi più avanzate della patologia [3]. Tali posture presentano, normalmente, una flessione del collo e del busto in avanti, con gomiti e ginocchia piegati.

Deformità posturali più gravi includono:

- Camptocormia, ovvero una posizione che presenta estrema flessione di fianchi e ginocchia e grave curvatura della schiena; peggiora durante il cammino, ma migliora quando il paziente sta seduto o sdraiato.
- Sindrome di Pisa e scoliosi, una flessione laterale del tronco, in alcuni casi accompagnata da rotazione delle vertebre.

L'assunzione di posture errate è data principalmente da una diminuzione di stimoli vestibolari e propriocettivi [21].

- Instabilità posturale: è data dalla perdita di riflessi posturali e si manifesta principalmente quando la malattia è allo stadio avanzato. Il grado di instabilità viene valutato tramite il pull test o test di retropulsione, il quale prevede che il paziente subisca una spinta indietro per poter osservare quanti passi sono necessari per riprendere l'equilibrio. La risposta posturale viene considerata anormale quando il paziente compie più di due passi [22].

L'instabilità posturale è la principale causa di cadute nei pazienti, e per questo motivo necessita di particolare attenzione.

Normalmente, la terapia farmacologica ha poco effetto nel ridurre questo specifico sintomo [23].

- Difficoltà deambulatorie: gli individui affetti da malattia di Parkinson presentano una ridotta ampiezza e velocità della falcata, con cadenza del passo anormale. Il sintomo più problematico è il manifestarsi del freezing del cammino, ovvero un blocco motorio temporaneo, normalmente con durata inferiore a 10 secondi, che avviene sporadicamente durante il cammino, ed impedisce al paziente di proseguire il movimento. Quasi la metà dei pazienti con diagnosi di malattia di Parkinson presenta questo particolare disturbo motorio.

Fattori di rischio per lo sviluppo del freezing del cammino comprendono rigidità, bradicinesia e instabilità posturale. Al contrario, se all'esordio della malattia è presente tremore a riposo, è meno probabile che questo sintomo si presenti.

Si nota come esso venga esacerbato da particolari situazioni che si presentano durante la deambulazione, come ad esempio il cambiamento di direzione, passare attraverso una porta o modifiche del suolo. Inoltre, si presenta più frequentemente quando il soggetto compie diverse attività contemporaneamente, come parlare e camminare. Ciò porta a pensare che possa essere causato da una diminuzione delle funzioni cognitive e delle percezioni visive e spaziali.

Gli episodi sono più frequenti quando il paziente non è sotto l'effetto di medicinali, ma vengono ridotti grazie all'utilizzo di farmaci con levodopa [3].

### *1.4.2. Sintomi non-motori*

Per quanto riguarda, invece, i sintomi non motori della malattia di Parkinson, i principali sono:

- Problemi cognitivi e neuro-comportamentali: alcuni pazienti affetti da malattia di Parkinson vanno incontro ad un declino cognitivo con il progredire della malattia. Si stima che gli individui che presentano diagnosi di morbo di Parkinson abbiano un rischio di 6 volte superiore, rispetto agli individui sani, di sviluppare demenza [3].

I deficit cognitivi possono includere diversi aspetti della vita quotidiana, tra cui memoria, linguaggio e attenzione, ed impattano negativamente sulla qualità di vita del paziente. Purtroppo, questo tipo di sintomi non viene trattato con successo tramite terapie farmacologiche e non [2].

- Depressione: interessa il 50-70% degli individui affetti da malattia di Parkinson, ed è causata dalla morte di neuroni della noradrenalina e serotonina. Viene trattata tramite la somministrazione di farmaci antidepressivi [24].
- Disturbi del sonno: un terzo dei pazienti presenta una patologia chiamata Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder, che causa un aumento di sogni violenti e movimenti durante il sonno [1].

Un altro disturbo frequente è l'insonnia, presente nel 50% dei casi, causata dalla perdita di neuroni che utilizzano come neurotrasmettitore l'ipocretina, responsabile della regolazione del ritmo sonno-veglia [3].

## *1.5. Diagnosi*

Purtroppo, per diagnosticare la malattia di Parkinson non esistono dei test clinici specifici. Infatti, la diagnosi si basa unicamente sull'osservazione da parte del medico dei sintomi presentati dal paziente, principalmente quelli motori [25].

Storicamente, l'unico modo per avere una diagnosi definitiva è verificare la presenza di corpi di Lewy nel cervello, tramite autopsia. Nella pratica clinica la diagnosi viene effettuata valutando la presenza

di problemi motori e la risposta del paziente alla somministrazione di farmaci a base di levodopa [3].

Rimane, quindi, molto complesso eseguire una diagnosi, soprattutto allo stadio iniziale della malattia, a causa della sovrapposizione di sintomi con quelli di altri tipi di patologie. Inoltre, i sintomi principali, quali tremore e rigidità, potrebbero essere dati semplicemente dall'invecchiamento fisiologico.

I criteri diagnostici da utilizzare sono stati sviluppati dal Parkinson's Disease Society Brain Bank e dal National Institute of Neurological Disorders and Stroke, in Inghilterra.

Questi criteri di valutazione sono suddivisi in diverse fasi:

- Fase 1: valutazione della presenza di bradicinesia, associata a:
  - Rigidità muscolare
  - Tremore a riposo
  - Instabilità posturale non correlata a disturbi di tipo visivo, vestibolare o propriocettivo.
- Fase 2: valutazione dei criteri di esclusione della malattia di Parkinson, quali:
  - Ripetuti ictus con progressione graduale dei deficit
  - Traumi cerebrali ripetuti
  - Farmaci antipsicotici
  - Encefalite
  - Numero di parenti affetti dalla patologia
  - Remissione permanente dei deficit
  - Risposta negativa a dosi elevate di levodopa
  - Sintomatologia esclusivamente monolaterale dopo 3 anni
  - Altre patologie neurologiche
  - Esposizione a neurotossine
  - Presenza di neoplasia cerebrale o idrocefalo.
- Fase 3: formulazione di una diagnosi definitiva in base alla presenza di almeno 3 dei seguenti elementi
  - Insorgenza monolaterale dei sintomi
  - Ottima risposta alla levodopa
  - Presenza di tremore a riposo
  - Gravi discinesie indotte dalla levodopa
  - Sintomi progressivi
  - Risposta alla levodopa per oltre 5 anni
  - Asimmetria dei sintomi persistente, con coinvolgimento maggiore del lato di esordio della patologia
  - Decorso clinico di oltre 10 anni [26].

Può accadere che in alcuni casi la diagnosi clinica non sia poi confermata dall'esito dell'autopsia. Si nota, però, che la correttezza della diagnosi aumenta quando questa viene eseguita da neurologi specializzati in patologie del movimento [27] [28].

I disordini parkinsoniani possono essere suddivisi in 4 tipi:

- Parkinson primario o idiopatico
- Parkinson secondario
- Parkinson ereditario
- Degenerazione multisistema.

Alcune caratteristiche come tremore, freezing del cammino e instabilità posturale, possono essere utilizzate per differenziare il Parkinson idiopatico da altri tipi di parkinsonismi. Le differenze neurologiche riguardano, invece, le diverse densità di recettori post-sinaptici per la dopamina. Ciò spiega anche la differente risposta dei soggetti non affetti da Parkinson idiopatico al trattamento con levodopa. Tali differenze si riscontrano anche nei risultati ottenuti tramite imaging PET e SPECT DaTSCAN, che mostrano come, in soggetti con forme di parkinsonismo più lievi, i recettori della dopamina vengano preservati [2].

### *1.5.1. Scale di valutazione*

Per valutare la gravità e lo stadio della malattia di Parkinson vengono utilizzate delle scale internazionali che prevedono l'assegnazione di un punteggio al paziente, in base all'esito di diversi test, motori e non.

Le scale utilizzate sono:

- UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale
- Hoehn e Yahr.

#### *1.5.1.1. Scala UPDRS*

La Unified Parkinson's Disease Rating Scale è stata proposta per la prima volta nel 1980, ed è diventato il metodo più utilizzato per valutare lo stato di pazienti affetti da morbo di Parkinson. Nel 2001 è stata rivisitata dalla Movement Disorder Society (MDS), mantenendo gli aspetti positivi dell'originale ma incorporando un certo numero di problemi clinici legati alla malattia che risultavano mancanti [29].

Essa è suddivisa in 4 parti:

- Parte I: esperienze non-motorie della vita quotidiana
- Parte II: esperienze motorie della vita quotidiana
- Parte III: valutazione motoria
- Parte IV: complicanze motorie.

La parte I è a sua volta suddivisa in due sezioni, la prima delle quali prevede una valutazione, svolta dal medico, relativa ad aspetti comportamentali, sulla base delle informazioni ottenute da paziente e caregiver, mentre la seconda viene completata dal paziente, senza l'intervento del medico.

Gli aspetti che vengono indagati in questa prima parte sono di tipo cognitivo e comportamentale. Viene richiesto al paziente di descrivere eventuali episodi di depressione o apatia, deficit cognitivi e disturbi del sonno.

La parte II è presentata sotto forma di questionario autogestito, come la seconda sezione della parte I, e permette di valutare aspetti motori quali il parlare, il vestirsi e altri normali gesti della vita

quotidiana. Inoltre, in questa sezione viene valutata la deambulazione e la presenza di freezing del cammino.

La parte III è basata su un esame motorio, che prevede istruzioni che il medico può fornire al paziente, ed un questionario, che sarà compilato dal medico. In questa fase il medico deve indicare se il paziente è in terapia con levodopa, e il tempo trascorso dall'ultima somministrazione. Nel caso in cui il paziente sia in terapia, è necessario indicare se al momento della visita si trova in fase ON, cioè sotto l'effetto dei farmaci, oppure in fase OFF, tipico dei pazienti con scarsa risposta alla terapia farmacologica. L'esame prevede l'osservazione di sintomi motori da parte del medico, come ad esempio:

- Rigidezza degli arti
- Mimica facciale
- Postura
- Bradicinesia
- Tremore a riposo.

Vengono inoltre eseguiti dei semplici test motori, che prevedono:

- Movimenti della mano e delle dita
- Movimenti ripetuti delle dita dei piedi
- Agilità delle gambe
- Alzarsi da una sedia
- Camminare, con eventuale valutazione della presenza di freezing del cammino
- Test di propulsione per valutare la stabilità posturale.

Durante questa valutazione il medico deve anche indicare l'eventuale presenza di discinesie, e l'impatto di queste ultime sullo svolgimento dell'esame.

La parte IV prevede la valutazione di due complicanze motorie: le discinesie, movimenti casuali involontari, e le fluttuazioni motorie, ovvero la variabilità di risposta ai farmaci. In questa fase le informazioni vengono raccolte tramite questionario sottoposto dal medico al paziente.

Ad ognuno dei task presenti nelle quattro parti della valutazione viene assegnato un punteggio, con valore numerico variabile da 0 a 4, in cui 0 significa che il sintomo non è presente e 4 significa che il sintomo è grave. In base al punteggio assegnato ai singoli test è poi possibile valutare, sempre tramite un valore numerico, lo stato del paziente nella sua totalità [30].

#### *1.5.1.2. Scala Hoehn e Yahr*

La scala Hoehn e Yahr è un sistema utilizzato per descrivere la progressione dei sintomi della malattia di Parkinson, associando ai sintomi un valore numerico che va da 0 a 5:

- 0: paziente asintomatico
- 1: presenza unilaterale dei sintomi
- 2: presenza bilaterale dei sintomi, ma senza disturbi dell'equilibrio
- 3: presenza di instabilità posturale, ma paziente indipendente
- 4: disabilità grave con paziente ancora in grado di rimanere in piedi senza assistenza
- 5: paziente su sedia rotelle o allettato.

Questa scala si basa unicamente su sintomi motori [30].

## 1.6. *Terapia*

In seguito ad una diagnosi di malattia di Parkinson è necessario valutare le tempistiche di inizio dei trattamenti terapeutici, basandosi sullo stato dei sintomi, l'età del paziente, la presenza di deficit cognitivi e altre patologie, anche non neurologiche, che il paziente presenta.

L'unico scopo della terapia è quello di alleviare i sintomi per permettere ai pazienti di continuare ad avere la qualità di vita migliore possibile [1].

La terapia per il morbo di Parkinson può essere sia farmacologica che chirurgica.

### 1.6.1. *Terapia farmacologica*

La terapia farmacologica per la malattia di Parkinson prevede l'utilizzo di medicinali, somministrati per via orale più volte al giorno, che attenuino i sintomi motori del paziente per permettergli di vivere in maniera il più normale possibile. Tra i farmaci più utilizzati si trovano:

- Levodopa: per molti anni la terapia consistente nella somministrazione di levodopa, in combinazione con un inibitore periferico per la carbosilasi, è stata considerata il gold standard per il trattamento della malattia di Parkinson [1].

La levodopa è un precursore della dopamina e, quando attraversa la barriera ematoencefalica ed entra nei neuroni dopaminergici, viene convertita in dopamina, andando quindi a sopperire alla mancanza causata dalla patologia.

Un grave problema di questo tipo di terapia è che, quando viene somministrata a lungo termine, provoca effetti collaterali che aggravano i sintomi già presenti a causa della malattia, portando, ad esempio, alla comparsa o all'aggravarsi di discinesie, causate dalla stimolazione intermittente di recettori della dopamina. Studi farmacologici mettono in evidenza come tali effetti collaterali dipendano sia dalla dose di levodopa somministrata, che dal livello di perdita neuronale del paziente al momento dell'inizio del trattamento [31].

Un'ulteriore criticità della terapia è data dal cosiddetto fenomeno del "wearing off". Infatti, a seguito di anni di somministrazioni di levodopa, il suo effetto diventa progressivamente meno efficace, rendendo necessario l'aumento della dose, con un conseguente aumento delle complicanze motorie causate dai farmaci.

- Agonisti della dopamina: il secondo metodo terapeutico più utilizzato consiste nella somministrazione di farmaci agonisti della dopamina, che funzionano tramite la stimolazione dei recettori post-sinaptici della dopamina, andando quindi a mimare la funzione del neurotrasmettitore.

In alcuni casi viene utilizzato come primo trattamento, in quanto permette di ottenere, innanzitutto, un buon miglioramento dell'aspetto sintomatico della patologia, e in secondo luogo di ritardare l'introduzione della levodopa, e di conseguenza gli effetti motori causati dalla stessa.

In casi in cui la patologia è più avanzata vengono prescritti in concomitanza con la levodopa per aumentare l'efficacia della terapia [1].

Studi recenti dimostrano che pazienti trattati inizialmente solo con agonisti della dopamina presentano una ridotta insorgenza di complicanze motorie dovute alla terapia rispetto ad individui trattati con levodopa [32].

Gli effetti collaterali non motori causati da questo tipo di terapia farmacologica, quali confusione o allucinazioni, sono presenti con meno frequenza rispetto al trattamento con solo levodopa, ma tendono a presentarsi con maggiore frequenza comportamenti di tipo compulsivo.

Per quanto riguarda invece l'effetto sul progredire della malattia, pazienti trattati solo tramite farmaci agonisti della dopamina tendono ad avere un peggioramento del punteggio valutato tramite UPDRS, rispetto a pazienti trattati solo con levodopa [1].

- Inibitori di MAO-B: la terapia farmacologica con utilizzo di inibitori della monoammino-ossidasi B permette di inibire l'azione di tale enzima sui neurotrasmettitori responsabili della regolazione del tono dell'umore, come ad esempio serotonina, adrenalina e dopamina, così da averne una maggiore quantità a livello cerebrale. È stato dimostrato che tali farmaci hanno un'elevata efficacia nell'alleviare i sintomi motori della malattia di Parkinson e la conseguente disabilità del paziente, oltre a permette di ritardare o ridurre l'uso di levodopa, diminuendo, quindi, anche l'incidenza delle fluttuazioni motorie causate dal farmaco. Non presenta particolari effetti collaterali, né sembra avere incidenza sulla mortalità dei pazienti [33].
- Inibitori COMT: l'entacapone è un farmaco inibitore dell'enzima catecol-metil-transferasi, responsabile del metabolismo della dopamina, che agisce in concomitanza con gli inibitori dell'aminoacido decarbossilasi. Somministrando questo farmaco in aggiunta alla terapia con levodopa si aumenta l'emivita della stessa del 45%, incrementando, così, la dose presente a livello del sistema nervoso centrale e prolungando l'azione di ogni singola dose di farmaco [1].

L'aggiunta di entacapone alla terapia permette, inoltre, di diminuire le fluttuazioni motorie, riducendo la durata della fase di OFF e prolungando quella di ON.

Può essere utilizzato sia nelle fasi finali della patologia, quando sopraggiunge un problema di adattamento ai farmaci che si tradurrebbe in un aumento della dose di levodopa, sia nelle fasi iniziali, come primo trattamento [1].

Qualsiasi sia il farmaco utilizzato, la terapia viene introdotta al paziente con dosi basse per valutarne l'efficacia e gli eventuali effetti collaterali, per poi aumentare gradualmente le dosi fino ad arrivare a regime.

#### *1.6.1.1. Complicanze motorie date da farmaci*

Accade spesso che dopo anni di utilizzo di farmaci con levodopa, pazienti che presentavano una risposta molto buona al trattamento, con diminuzione dei sintomi e ottima qualità della vita, sviluppano delle fluttuazioni motorie: l'arco di tempo in cui il farmaco ha effetto diventa sempre

minore, portando alla necessità di aumentarne la dose, con conseguente comparsa di discinesie nel 50% dei pazienti, a 5-10 anni dall'inizio della terapia.

Il trattamento delle discinesie indotte dai farmaci non porta a risultati soddisfacenti, inoltre, quando il paziente si trova nella fase di OFF il sintomo più frequente è l'immobilità, che peggiora ulteriormente il quadro motorio.

### ***1.6.2. Terapia chirurgica***

L'utilizzo di tecniche chirurgiche per la terapia della malattia di Parkinson risale all'inizio degli anni '50 e prevede l'esecuzione di un intervento chiamato pallidotomia, che consiste in un surriscaldamento, fino ad 80°C di una determinata area del *globus pallidus*. Praticando questa rimozione di tessuto cerebrale si ottengono buoni risultati per quanto riguarda le discinesie e il tremore, anche indotti da trattamento farmacologico con levodopa, con una netta diminuzione dei sintomi.

Più recentemente sono stati introdotti stimolatori cerebrali, che utilizzano segnali ad alta frequenza, indirizzati verso un target preciso nell'area dei gangli basali, per causare un'inibizione funzionale temporanea dell'area trattata. Comunemente la zona stimolata per tale scopo è il nucleo subtalamico, in quanto permette di ridurre bradicinesie, tremore e rigidità [1].

Uno degli effetti collaterali della stimolazione cerebrale è la depressione; per questo motivo individui che soffrono di depressione o di problemi cognitivi non possono essere sottoposti a questo tipo di intervento [34].

## Capitolo 2

### 2. Instabilità posturale

L'instabilità posturale è un sintomo motorio che inevitabilmente si presenta in individui affetti da malattia di Parkinson, e che tende a peggiorare con il progredire della patologia. Esso è associato ad una ridotta risposta posturale [35], una diminuzione degli aggiustamenti posturali precedenti ad un movimento, e a ridotti limiti di stabilità [36]. A causa dell'inabilità di bilanciare il centro di massa, gli individui affetti dalla patologia sono ad alto rischio di cadute [37].

Allo stadio iniziale della malattia l'instabilità posturale non è particolarmente evidente, motivo per cui non viene solitamente utilizzata come criterio diagnostico. Infatti, una risposta anormale al test di retropulsione, che solitamente viene usato per valutare la stabilità posturale di un individuo, è indice di una progressione della patologia da stadio 2 a stadio 3 della scala Hoehn e Yahr, mentre per gli stadi 1 e 2 il punteggio assegnato è considerato nei limiti di normalità [38]. La valutazione della risposta posturale viene quindi utilizzata per distinguere casi in cui la malattia di Parkinson è allo stadio lieve, ovvero quantificata con un punteggio Hoehn e Yahr pari a 1 e 2, da quelli più gravi, con punteggio da 3 a 5 [39].

Si rende quindi necessario lo sviluppo di un metodo in grado di discriminare lo stato posturale di pazienti con morbo di Parkinson in maniera più sensibile.

#### 2.1. Valutazione clinica

Nell'ambito di una visita neurologica lo stato posturale del paziente viene valutato tramite sia l'osservazione di alcune caratteristiche, quali la deambulazione e la postura, sia attraverso l'esecuzione di alcuni semplici test, assegnando un punteggio ad ognuna delle attività svolte. I test che vengono eseguiti sono:

- sit-to-stand, durante il quale viene richiesto al paziente di alzarsi dalla sedia per osservare se sono presenti problemi di equilibrio nella transizione da posizione seduta a posizione eretta
- pull test, o test di retropulsione, durante il quale il paziente riceve una spinta all'indietro da parte del neurologo, il quale osserva il numero di passi necessari al paziente per riprendere l'equilibrio.

Il pull test in particolare permette di valutare lo stato dei riflessi posturali; infatti, la differenza sostanziale tra soggetti sani e pazienti con malattia di Parkinson è data dall'incapacità di questi ultimi di recuperare l'equilibrio in seguito ad una perturbazione [40]. Quando la patologia è allo stadio iniziale e l'equilibrio non è ancora compromesso, al paziente servono fino a 2 passi per recuperare, esattamente come accade per una persona sana, mentre con il progredire della malattia serviranno al paziente più passi, fino ad arrivare ai casi più gravi in cui la risposta posturale è assente e il paziente non recupera l'equilibrio, con conseguente caduta.

Dopo aver eseguito il test di retropulsione viene assegnato un punteggio alla stabilità posturale del paziente, che può variare da 0 a 4:

- 0: il recupero dell'equilibrio avviene con uno o due passi
- 1: il paziente recupera senza aiuto, eseguendo da 3 a 5 passi
- 2: il paziente recupera l'equilibrio senza aiuto, con più di 5 passi
- 3: risposta posturale assente, il paziente cade se non sorretto dall'esaminatore ma sta in piedi senza problemi di stabilità
- 4: il paziente è molto instabile e perde l'equilibrio spontaneamente o non riesce a stare in piedi senza assistenza [30].

Il vantaggio dell'utilizzo del pull test è dato dal fatto che non richiede nessuna strumentazione specifica e può essere eseguito nell'ambito della visita neurologica. Presenta, però, una scarsa sensibilità e specificità nel discriminare individui ad alto rischio di cadute da quelli che presentano instabilità posturale più lieve [41]. Inoltre, a causa della variabilità intrinseca nella sua esecuzione, non è sufficientemente accurato nello stabilire lo stato posturale del paziente. L'esito del test di retropulsione è fortemente dipendente da:

- Entità della spinta che viene data al paziente
- Conoscenza del paziente delle modalità con cui viene eseguito il test, che potrebbero portarlo ad attuare una maggiore resistenza alla spinta
- Numero di volte per cui il test viene eseguito, se viene fatto più di una volta il paziente si abitua a ricevere la spinta e reagisce in maniera differente
- Valutazione soggettiva del neurologo [42][43].

Per ovviare alle limitazioni del pull test è stato ideato il push and release test, il quale prevede che il paziente venga inizialmente sorretto dal neurologo, il quale in seguito andrà a togliere l'appoggio al paziente, che dovrà recuperare l'equilibrio tramite dei passi all'indietro.

È stato dimostrato che il push and release test ha maggiore sensibilità nell'individuare soggetti con elevata instabilità posturale rispetto al pull test; inoltre, la perturbazione subita dal paziente è meno variabile, e ciò permette di ottenere risultati ripetibili nel tempo [39].

## *2.2. Valutazione tramite utilizzo di sensori*

Il controllo posturale di pazienti affetti da malattia di Parkinson è correlato ai movimenti del centro di massa dell'individuo, i quali riflettono l'attività che il sistema nervoso centrale svolge per mantenere l'equilibrio, integrando stimoli sensoriali, visivi e vestibolari [37].

La misura quantitativa degli spostamenti del centro di massa è un dato importante per supportare il neurologo nella valutazione dello stato posturale del paziente. Per eseguire tale misura vengono utilizzati dei sensori, che possono essere integrati in dispositivi non indossabili, come ad esempio pedane stabilometriche, o indossabili, quali accelerometri o giroscopi.

I segnali acquisiti tramite tali sensori vengono poi analizzati e utilizzati per ricavare dei parametri numerici identificativi dello stato posturale del paziente.

L'utilizzo di metodi quantitativi in aggiunta alla valutazione neurologica permette di individuare anomalie nel controllo posturale anche in pazienti che presentano malattia di Parkinson allo stadio

iniziale, in cui non sono ancora presenti sintomi motori quali problemi di deambulazione o perdita di equilibrio, e che risultano avere un normale riflesso posturale se sottoposti a pull test.

Alcuni studi hanno mostrato come pazienti con diagnosi di morbo di Parkinson, non trattati con terapie farmacologiche a base di levodopa, presentino lo stesso livello di stabilità posturale di soggetti sani, valutato tramite test di retropulsione, con un'area data dalle oscillazioni posturali normale, ma mettano in atto più frequentemente correzioni della postura [37].

Diventa quindi importante andare a monitorare parametri numerici basati sull'oscillazione posturale in pazienti che non presentano sintomi motori tipici della malattia di Parkinson, non solo in ambito ospedaliero, durante, ad esempio, una visita neurologica, ma anche in ambito domestico, per poter individuare i pazienti ad alto rischio di cadute ed effettuare un'adeguata prevenzione.

### *2.2.1. Pedane stabilometriche*

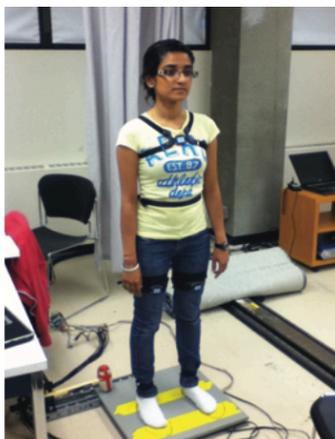
Le pedane stabilometriche sono degli strumenti in grado di rilevare la forza esercitata da un individuo che si trova in piedi sulla stessa, e permettono di valutare le variazioni di tale forza in base alla posizione e ai movimenti del centro di massa dell'individuo.

I sensori integrati in questo dispositivo sono di tipo piezoelettrico, ovvero in seguito ad una deformazione meccanica, data dalla forza peso dell'individuo, subiscono modifiche delle proprie proprietà elettriche, generando una differenza di potenziale misurabile e riconducibile all'entità della forza che causa la deformazione. Valutando l'entità di una variabile elettrica è quindi possibile ricavare le variazioni di pressione esercitate sulla pedana.

Vengono utilizzate nell'ambito di laboratori di ricerca e permettono di acquisire segnali senza che il paziente debba indossare alcun tipo di dispositivo.

I segnali ricavati tramite le pedane permettono di notare come la velocità e la frequenza delle oscillazioni posturali siano maggiori in pazienti affetti da malattia Parkinson rispetto ad individui sani, anche se i soggetti in questione riportano una normale risposta al test di retropulsione. Ciò consente di individuare pazienti a rischio di cadute già all'esordio della malattia.

Lo svantaggio di questo metodo è dato dal fatto che la strumentazione ha costi elevati ed è necessaria la presenza di personale esperto nell'utilizzo dello strumento, per questo motivo non può essere utilizzata durante le periodiche visite neurologiche, o in ambito domestico [37].



*Figura 1: Soggetto in piedi su pedana stabilometrica [44]*

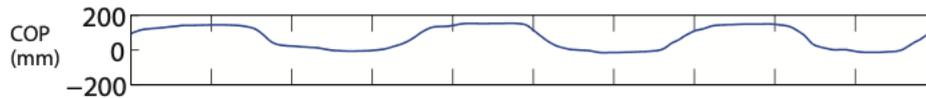


Figura 2: Output pedana stabilometrica, oscillazioni del centro di massa [44]

### 2.2.2. Sensori inerziali

Per poter avere un monitoraggio costante dello stato posturale del paziente, in ambito domiciliare, è necessario utilizzare dispositivi portatili con sensori integrati in grado di registrare segnali per lunghi periodi di tempo. Tali dispositivi devono essere di piccole dimensioni e di facile utilizzo, per non impattare negativamente sulla qualità di vita del paziente.

Grazie allo sviluppo tecnologico è stato possibile introdurre l'uso di sensori inerziali, il cui principio di funzionamento è basato, appunto, sull'inerzia, e che permettono di misurare lo spostamento di un corpo dalla sua posizione di equilibrio. Sono sistemi miniaturizzati e a basso costo, che possono essere integrati in dispositivi indossabili delle dimensioni di uno smartphone, che il paziente può portare costantemente con sé per registrare segnali di oscillazioni posturali in maniera continua [41].

Solitamente i sensori inerziali utilizzati sono accelerometri e giroscopi triassiali, ma in alcuni casi possono essere usati anche magnetometri triassiali.

È stato dimostrato che i segnali acquisiti tramite l'utilizzo di accelerometri e giroscopi, posizionati a livello lombare, permettono di discriminare pazienti sani da pazienti patologici non trattati farmacologicamente, in particolare tramite la misura di un parametro di JERK posturale, il quale è indicativo delle correzioni di postura attuate dall'individuo [38].

È possibile posizionare i sensori anche in altre parti del corpo, come le gambe o le caviglie, per avere una registrazione più precisa per quanto riguarda la deambulazione del paziente e il suo rischio di cadute, ma è stato dimostrato che la maggiore accuratezza possibile nel percepire le variazioni posturali è ottenibile posizionando i sensori nella zona lombare [45].

Andando a valutare il valore dei parametri misurati ad un anno di distanza, si nota un peggioramento dell'equilibrio nei pazienti affetti da morbo di Parkinson, anche se i punteggi assegnati tramite scala UPDRS rimangono invariati. Ciò porta a sostenere che l'utilizzo di sensori indossabili possa essere utile nel monitorare l'evoluzione della patologia, in quanto presentano una sensibilità che permette di percepire variazioni anche minime dello stato posturale del paziente [38].

Paragonando i risultati ottenuti tramite sensori inerziali con quelli ottenuti tramite pedane stabilometriche, considerate gold standard nella misura quantitativa di oscillazioni posturali, si può affermare che le informazioni ricavate tramite l'utilizzo di accelerometri e giroscopi sono correlate a quelle ricavate tramite pedane, rendendo quindi l'uso di dispositivi indossabili una valida alternativa per il monitoraggio posturale di pazienti con malattia di Parkinson, in modo non invasivo e in ambiente diverso da quello ambulatoriale o di laboratorio [44].



Figura 3: Soggetto con sensori inerziali indossati a livello lombare [46]

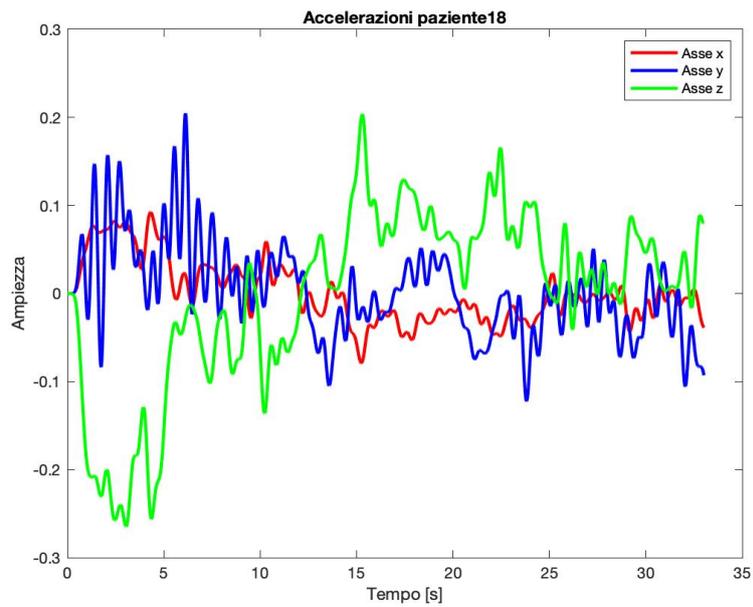


Figura 4: Segnale di accelerometro filtrato con filtro passabasso - frequenza di taglio 3,5 Hz

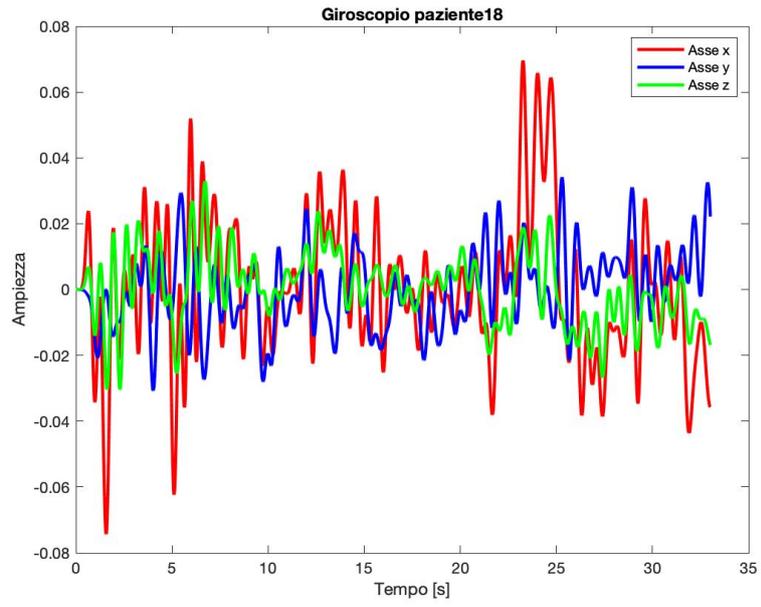


Figura 5: Segnale di giroscopio filtrato con filtro passabasso - frequenza di taglio 3,5 Hz

# Capitolo 3

## 3. Parametri stabilità posturale

L'obiettivo di questo lavoro di tesi è stato l'individuazione di parametri numerici indicativi dello stato posturale del paziente, ricavati tramite l'analisi temporale ed in frequenza di segnali acquisiti tramite sensori inerziali, in particolare accelerometri e giroscopi triassiali. I segnali sono stati acquisiti durante un periodo di stanche, ovvero mentre il paziente si trova fermo in posizione eretta. In base al valore dei parametri più rilevanti è stato possibile eseguire una classificazione dei pazienti, che sono stati suddivisi in diversi gruppi in base al punteggio di stabilità posturale assegnato dal neurologo durante una visita di controllo.

### 3.1. Background

Il lavoro svolto è basato su diversi studi presenti in letteratura, i quali evidenziano come tramite l'analisi di segnali di stanche acquisiti con l'utilizzo di sensori inerziali sia possibile raggiungere diversi obiettivi, tra cui:

- Discriminare individui che presentano malattia di Parkinson da individui sani [37]
- Discriminare tra pazienti con malattia allo stadio lieve, in cui l'equilibrio non è ancora compromesso, e pazienti con malattia allo stadio più avanzato, in cui viene coinvolta la risposta posturale [38]
- Distinguere tra pazienti con diagnosi di malattia di Parkinson che sono a rischio di cadute da coloro che non lo sono [47]
- Valutare il progredire della patologia tramite il monitoraggio di parametri quantitativi [38].

Il campione analizzato nei diversi studi è composto da individui con diagnosi di Parkinson idiopatico e da eventuale gruppo di controllo composto da individui sani, con età simile a quella dei pazienti. Ad esempio, negli articoli [37][38] il dataset è formato da 13 soggetti con malattia di Parkinson, di cui 7 maschi e 6 femmine, con un'età media di  $60,4 \pm 8,5$  anni, e il gruppo di controllo è composto da 12 soggetti sani, di cui 5 maschi e 7 femmine, con un'età media di  $60,2 \pm 8,2$  anni.

Per ognuno degli studi considerati i criteri di inclusione sono:

- Diagnosi di malattia di Parkinson idiopatico
- Paziente in grado di mantenere la postura eretta senza assistenza per almeno 2 minuti
- Paziente in grado di camminare in maniera indipendente senza l'utilizzo di dispositivi di supporto, quali bastone o deambulatore.

Sono stati esclusi individui che presentano malattie neurologiche diverse dal morbo di Parkinson o patologie muscolo-scheletriche che influiscono in qualsiasi modo sull'equilibrio.

Lo stadio della malattia di Parkinson e lo stato posturale del paziente sono stati valutati da un esaminatore tramite l'assegnazione di un punteggio relativo alla sezione motoria della scala UPDRS e tramite scala Hoehn e Yahr, immediatamente prima dell'inizio delle misurazioni sperimentali.

Per quanto riguarda il gruppo di controllo sono stati selezionati individui che non presentassero patologie muscolo-scheletriche o neurologiche che potessero influire sull'equilibrio.

I sensori inerziali utilizzati sono accelerometro e giroscopio triassiali, posizionati a livello delle vertebre lombari, sulla schiena del paziente. In alcuni studi sono state utilizzate anche pedane stabilometriche per la validazione dei risultati ottenuti [37].

La procedura di acquisizione prevede che i pazienti rimangano fermi in posizione eretta, con i piedi distanziati di 10 centimetri, gli occhi aperti e lo sguardo fisso ad un target a circa 6 metri di distanza. Le registrazioni dei segnali hanno una durata che varia da 30 secondi a 2 minuti. In alcuni casi, quali ad esempio [37][38], le registrazioni vengono ripetute più volte, in altri solamente una volta.

I segnali così acquisiti subiscono un pre-processing, il quale prevede un filtraggio, che ad esempio nel caso dell'articolo [38] è svolto tramite filtro passa-basso di Butterworth con frequenza di taglio pari a 3,5 Hz, in modo da eliminare eventuali componenti frequenziali dovute a tremore, presente tra 4 e 7 Hz.

Per quanto riguarda l'analisi dei segnali, sono stati ricavati parametri numerici, tra cui:

- Spostamento, il quale indica i movimenti del centro di massa dell'individuo [48]
- Deviazione standard e varianza, descrittive della variabilità del segnale
- Valore RMS (Root Mean Square), indicativo dell'ampiezza dei movimenti del centro di massa [37][46]
- Velocità media degli spostamenti del centro di massa [37][46]
- Jerk, calcolato in direzione medio-laterale e antero-posteriore tramite la derivata prima dell'accelerazione, e in valor medio, come somma delle due componenti; esso è indicativo della velocità di variazione dell'accelerazione, ovvero riflette gli aggiustamenti posturali che il paziente attua per mantenere l'equilibrio [37]
- Potenza totale e massima del segnale
- Entropia, indice della complessità del segnale
- Frequenze al di sotto delle quali è presente il 50% ed il 95% della potenza del segnale.

I parametri analizzati risultano avere un valore numerico maggiore in pazienti affetti da malattia di Parkinson rispetto ad individui appartenenti al gruppo di controllo. Si può quindi affermare che l'analisi di tali parametri può essere utilizzata per discriminare soggetti patologici da soggetti sani quando non sono ancora presenti sintomi motori visibili e la stabilità posturale risulta normale se valutata tramite pull test.

Inoltre, il confronto tra i risultati ottenuti tramite sensori inerziali e quelli ottenuti tramite pedane stabilometriche indica che l'utilizzo di dispositivi indossabili per la registrazione delle oscillazioni posturali permette di ottenere risultati comparabili con quelli ottenibili tramite pedane.

Dai test statistici applicati risulta che la significatività dei risultati è elevata per la maggioranza dei parametri indagati [46][37].

### 3.2. Campione

Il campione analizzato è composto da 42 individui, 31 uomini e 11 donne, con età media di  $68,6 \pm 10,7$  anni.

<b>Numero di pazienti</b>	<b>Età (mean <math>\pm</math> std )</b>	<b>Anni dalla diagnosi</b>	<b>H&amp;Y</b>	<b>Postural Stability</b>
42 (73,8 % Male)	$68,6 \pm 10,7$	$10,3 \pm 6,6$	$2,3 \pm 0,6$	$1,1 \pm 1,1$

Figura 6: Campione analizzato

L'acquisizione dei segnali è stata svolta presso l'ambulatorio Parkinson dell'ospedale Molinette di Torino, nell'ambito di una visita neurologica di controllo. La valutazione della stabilità posturale del paziente è stata effettuata da un neurologo tramite l'esecuzione del test di retropulsione. Osservando l'esito dello stesso, al paziente è stato assegnato un punteggio, variabile tra 0 e 3, secondo le linee guida della sezione motoria della scala UPDRS. In base a tale punteggio i pazienti sono stati suddivisi in 4 classi:

- Classe 0, con un totale di 16 individui
- Classe 1, con un totale di 15 individui
- Classe 2, con un totale di 3 individui
- Classe 3, con un totale di 8 individui.

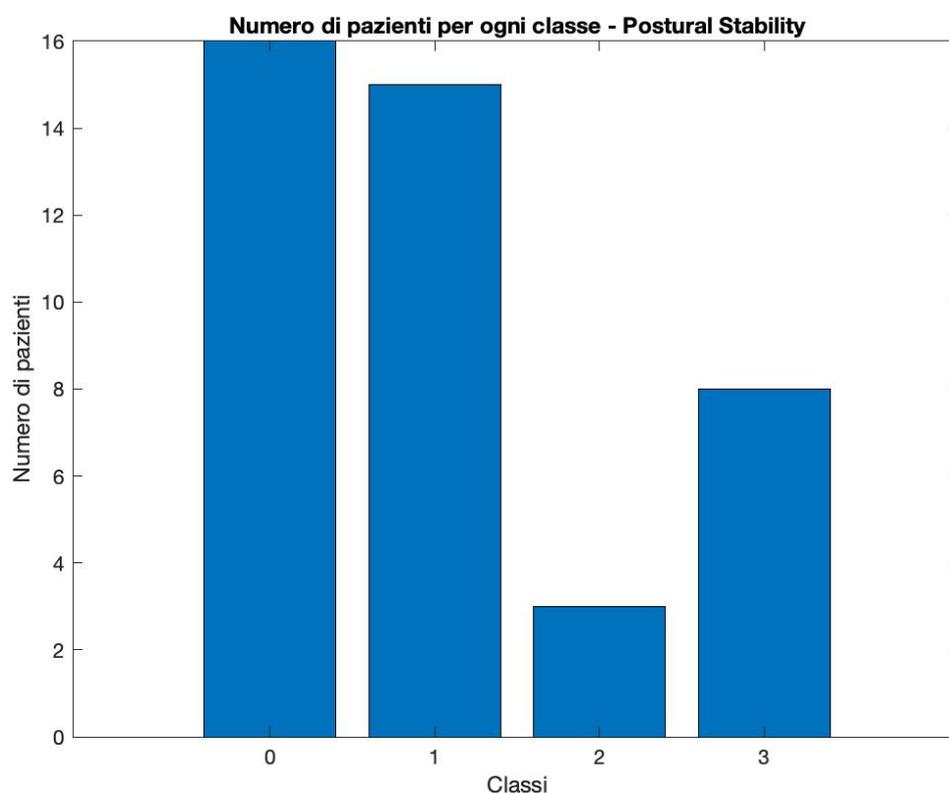


Figura 7: Numero di pazienti per ogni classe

I criteri di inclusione sono:

- Diagnosi di malattia di Parkinson idiopatico
- Capacità di stare in piedi senza assistenza per circa un minuto
- Assenza di discinesie.

Sono invece stati esclusi pazienti che presentano:

- Diagnosi di malattie neurologiche diverse da morbo di Parkinson, quali parkinsonismi tipici e atipici o tremore essenziale
- Diagnosi di malattia di Parkinson in concomitanza con altre patologie che potessero influire negativamente sull'equilibrio
- Discinesie
- Incapacità di stare in piedi senza l'assistenza del medico o caregiver, o senza ausilio di bastone o deambulatore.

Sono stati acquisiti segnali di 7 individui sani, di cui 5 maschi e 2 femmine, con età media di  $27,2 \pm 2$  anni, presso il Politecnico di Torino, per effettuare confronti con un gruppo di controllo.

### *3.3. Protocollo acquisizione*

I segnali sono stati acquisiti tramite sensori inerziali integrati in uno smartphone Samsung S5 mini, inserito all'interno di una fascia elastica che il paziente ha indossato intorno alla vita, posizionando il telefono sulla schiena, a livello lombare. La registrazione viene effettuata tramite un'applicazione in grado di salvare i valori di accelerazione e velocità angolare in direzione verticale (x), medio-laterale (y) e antero-posteriore (z), oltre agli istanti temporali.

Durante l'acquisizione il paziente si trova in posizione di stanche, ovvero fermo in posizione eretta, con i piedi a pochi centimetri di distanza l'uno dall'altro, le braccia rilassate lungo il corpo, gli occhi aperti e lo sguardo fisso al muro davanti a sé. La durata della registrazione è pari a 30 secondi, ripetuta una sola volta.

### *3.4. Sensori inerziali*

I sensori integrati nello smartphone sono:

- accelerometro triassiale, con range pari a  $\pm 2$  g e sensibilità di 40 mg
- giroscopio triassiale, con range pari a  $\pm 2000$  dps e sensibilità di 60 mdps.

Per entrambi la frequenza di campionamento è di 200 Hz.

Il risultato che si ottiene dalla registrazione è mostrato in *Figura 8*, nella quale viene evidenziata, tramite una label pari a 3, la porzione della registrazione in cui il paziente è nella fase di stanche.

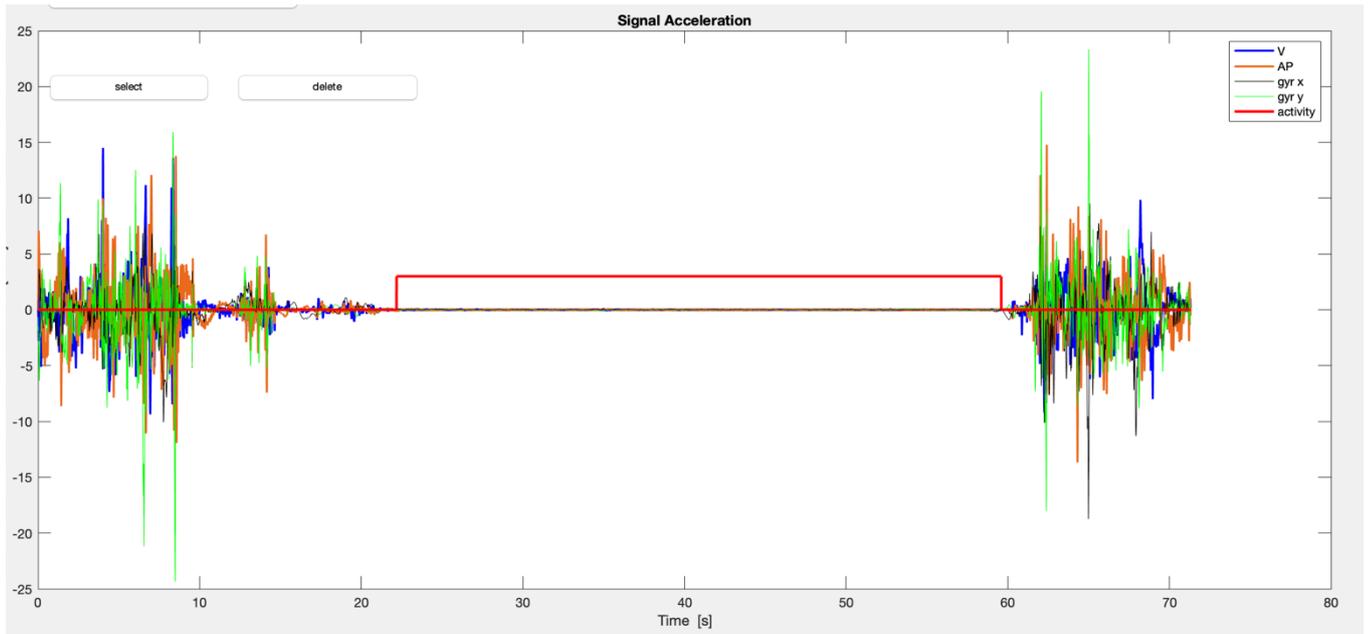


Figura 8: Segnale acquisito da sensore inerziale con label in corrispondenza di fase di stance

### 3.5. Processing segnali

Il processo seguito è quello di knowledge discovery, ovvero partendo dai segnali acquisiti è stata effettuata:

- Feature extraction, per ricavare parametri numerici indicativi dello stato posturale del paziente
- Feature selection e dimensionality reduction, tramite cui sono stati individuati i parametri più significativi
- Implementazione di un classificatore, utilizzando le feature significative.

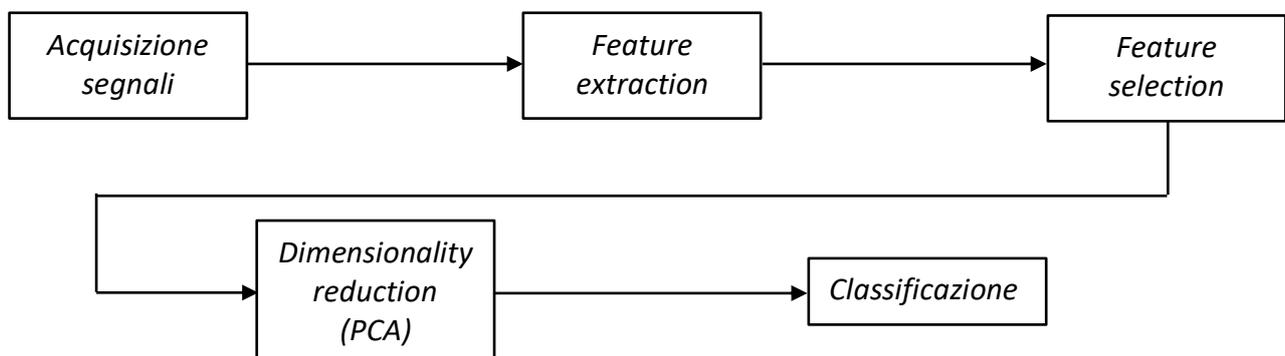


Figura 9: Processo di knowledge discovery

### 3.5.1. Feature extraction

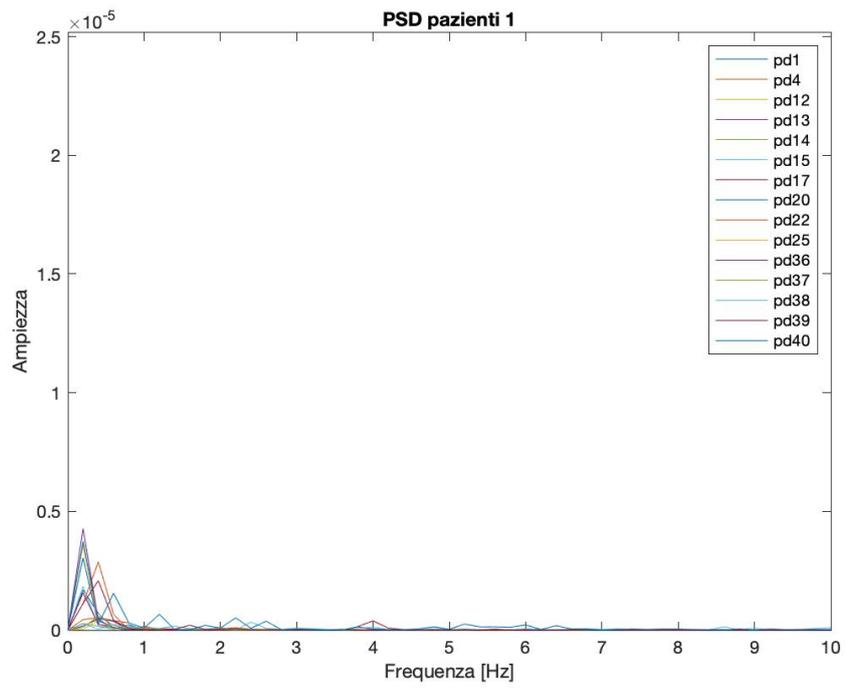
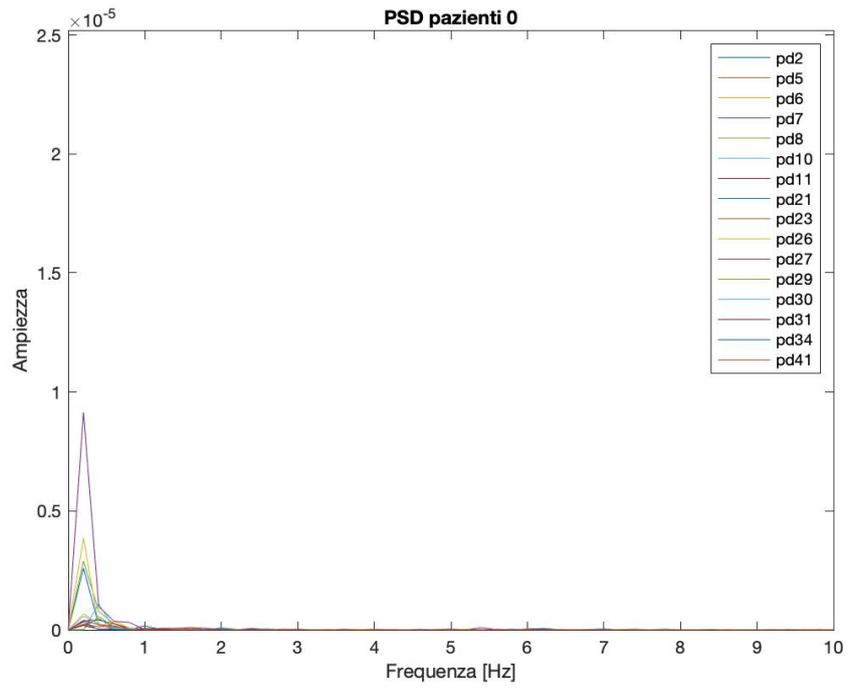
Per ognuno dei segnali acquisiti è stata individuata solo la porzione di registrazione in cui il paziente si trova in fase di stance. Dopo aver rimosso il valor medio dal segnale, sono state ricavate feature sulla base di studi presenti in letteratura. Tra queste troviamo, nel dominio del tempo:

- Valor medio, deviazione standard e varianza
- Massimo, minimo e range [48] [49] [50]
- Valore RMS [51] [47] [48] [37] [50]
- Velocità media, indice della velocità degli spostamenti del centro di massa [51] [37]
- Jerk posturale, in direzione antero-posteriore e medio-laterale, e in valor medio, ricavato tramite la derivata prima dell'accelerazione; è indice degli aggiustamenti posturali eseguiti dal paziente [51] [37] [50]
- Mean Absolute Linear Acceleration [46]
- Mean Absolute Deviation, indica la variabilità complessiva del segnale [46]
- Simple Moving Average [46]
- Zero Cross Rate, indice dei cambiamenti di direzione delle oscillazioni del centro di massa [46]
- Spostamento medio, rappresenta la traiettoria compiuta dal centro di massa dell'individuo.

Per quanto riguarda invece il dominio della frequenza sono state estratte:

- Densità spettrale di potenza totale e massima [51] [50]
- Frequenza media e di picco [51]
- Entropia spettrale
- Frequenze al di sotto delle quali è presente il 50% e il 95% della potenza totale [51] [37].

In seguito è stata ricavata la densità spettrale di potenza di pazienti presenti in classi diverse tramite periodogramma di Welch, utilizzando una finestra pari alla lunghezza totale del segnale e un overlap pari a 0, così da lavorare con la risoluzione spettrale migliore possibile. Gli spettri ottenuti sono rappresentati nella figura seguente.



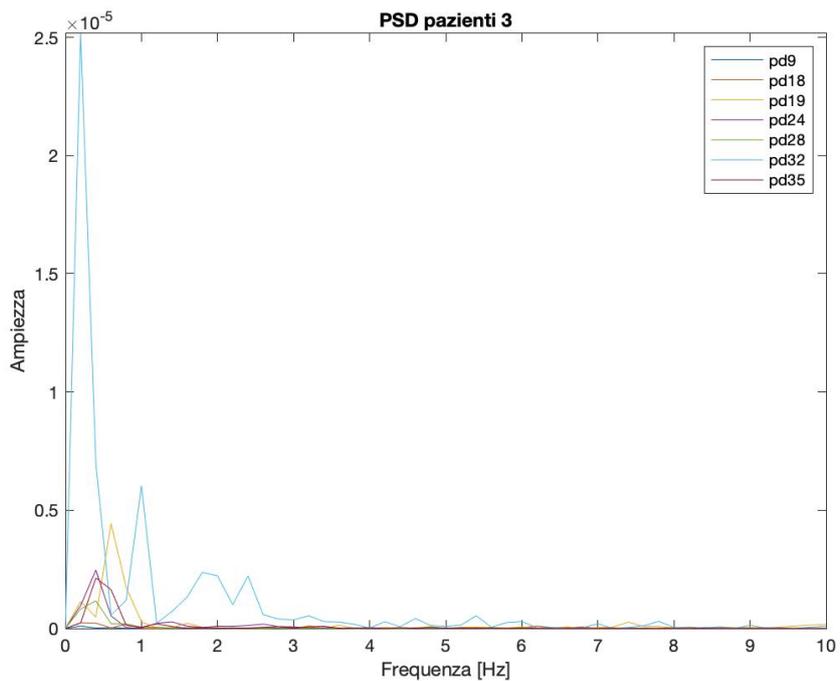
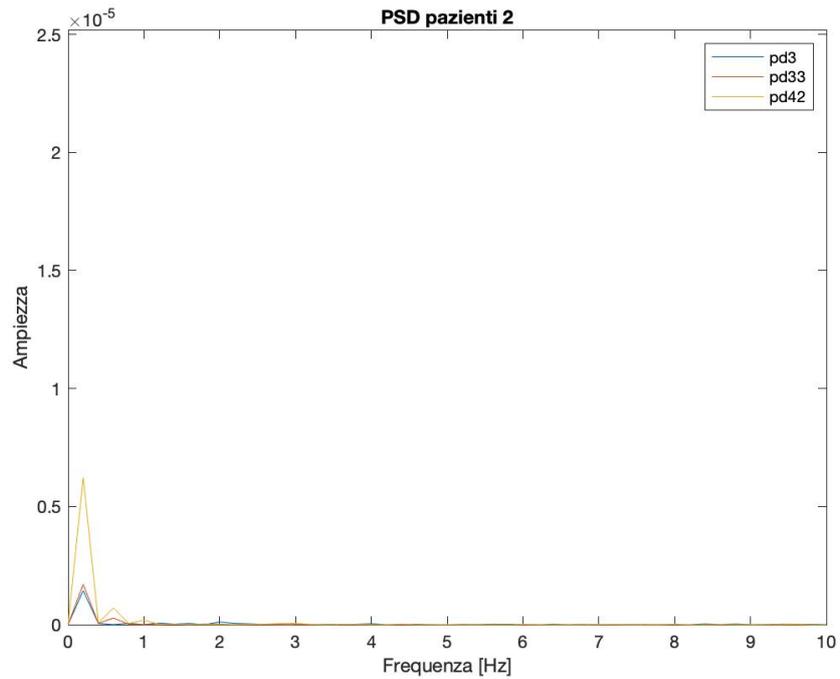


Figura 10: PSD pazienti in classi diverse

È possibile osservare che i pazienti in classe 3 presentano una densità spettrale di potenza maggiore e più distribuita rispetto agli altri gruppi. Infatti, se per i pazienti in classe 0, 1 e 2 la maggior parte della potenza si trova concentrata sotto la frequenza di 1 Hz, per i pazienti in classe 3 si osserva che è presente fino a 5 Hz.

Sulla base di queste osservazioni sono state estratte nuove feature nel dominio della frequenza:

- Potenza totale e relativa presente in diverse bande, come ad esempio in frequenze minori di 1 Hz e tra 1 e 2 Hz

- Rapporti tra le potenze calcolate in bande diverse
- Numero di picchi totale dello spettro di potenza
- Numero di picchi in ognuna delle bande di frequenza considerate
- Ampiezza e larghezza del picco massimo, e frequenza a cui si trova
- Numero di picchi che hanno ampiezza pari almeno al 40% di quella del picco massimo.

Partendo dai segnali di accelerometro e giroscopio acquisiti, sia per i pazienti patologici che per il gruppo di controllo, è stato calcolato il valore di ognuna di queste feature in direzione antero-posteriore, medio-laterale e verticale. In seguito è stata effettuata un'operazione di rimozione di eventuali outlier. Sono considerati come outlier gli elementi che hanno valore maggiore di tre volte la Mean Absolute Deviation dal valore mediano, per ogni feature. Gli outlier rimossi sono stati sostituiti con un valore pari all'interpolazione lineare dei valori non outlier per il parametro considerato.

A partire dalla densità spettrale di potenza è stata calcolata la distanza tra gli spettri sia all'interno della stessa classe che tra classi diverse tramite Dynamic Time Warping (DTW). Questo metodo consiste nell'individuare il valore minimo della distanza euclidea calcolata tra i campioni dei due segnali considerati. La formula matematica per il calcolo della distanza tramite DTW è:

$$DTW(x, y) = \min_W \left\{ \sum_{k=1}^K d_k, W = \langle w_1, w_2, \dots, w_K \rangle \right\}$$

dove  $W$  rappresenta il segnale considerato e  $d_k = d(x_i, y_i)$  indica la distanza euclidea.

Anche in questo caso è stato eseguito il processo di rimozione di valori outlier, secondo il metodo descritto in precedenza.

Nella *Figura 11* è rappresentata la distanza intra classe del gruppo di controllo, e le distanze inter classe tra gruppo di controllo e ognuna delle classi in cui sono suddivisi i pazienti.

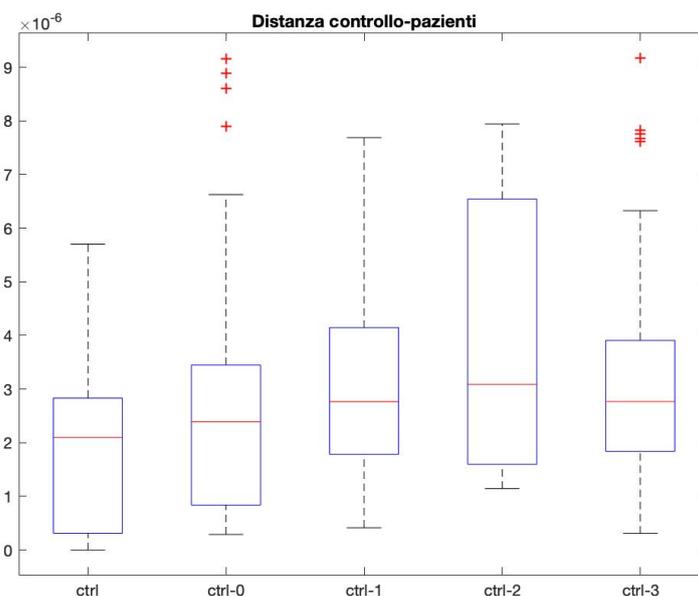


Figura 11: Distanza DTW tra controlli e pazienti

Si può osservare come sia il valore medio che la variabilità della distanza calcolata aumentino all'aumentare del punteggio di stabilità posturale, con l'eccezione della classe 3, in cui tali valori rimangono pressoché invariati rispetto alla classe 1.

In seguito è stata osservata la continuità e la normalità delle distribuzioni delle distanze intra classe, così da poter stabilire se le differenze osservabili nelle diverse classi siano statisticamente rilevanti.

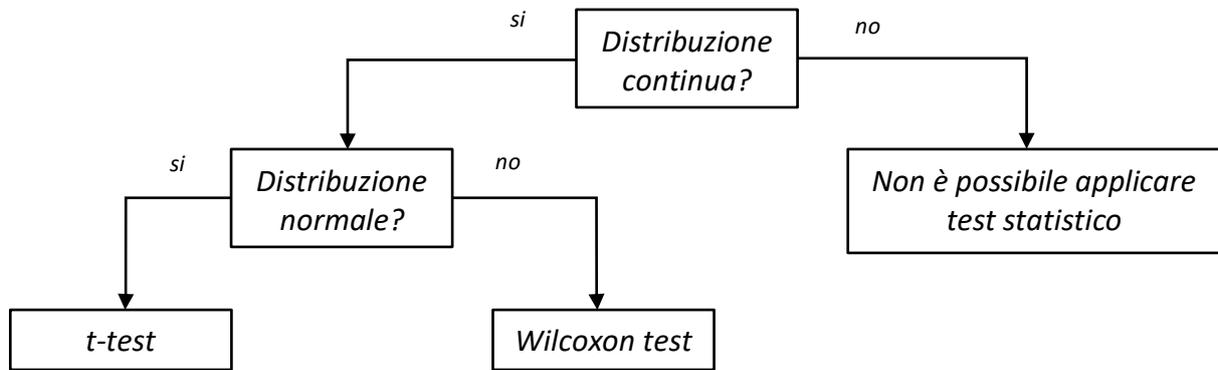


Figura 12: Scelta test statistico

Osservando la distribuzione, questa risulta essere continua; per stabilirne la normalità è stato utilizzato il test di Lilliefors. In questa fase la classe 2 non è stata considerata a causa del numero esiguo di pazienti che vi appartengono.

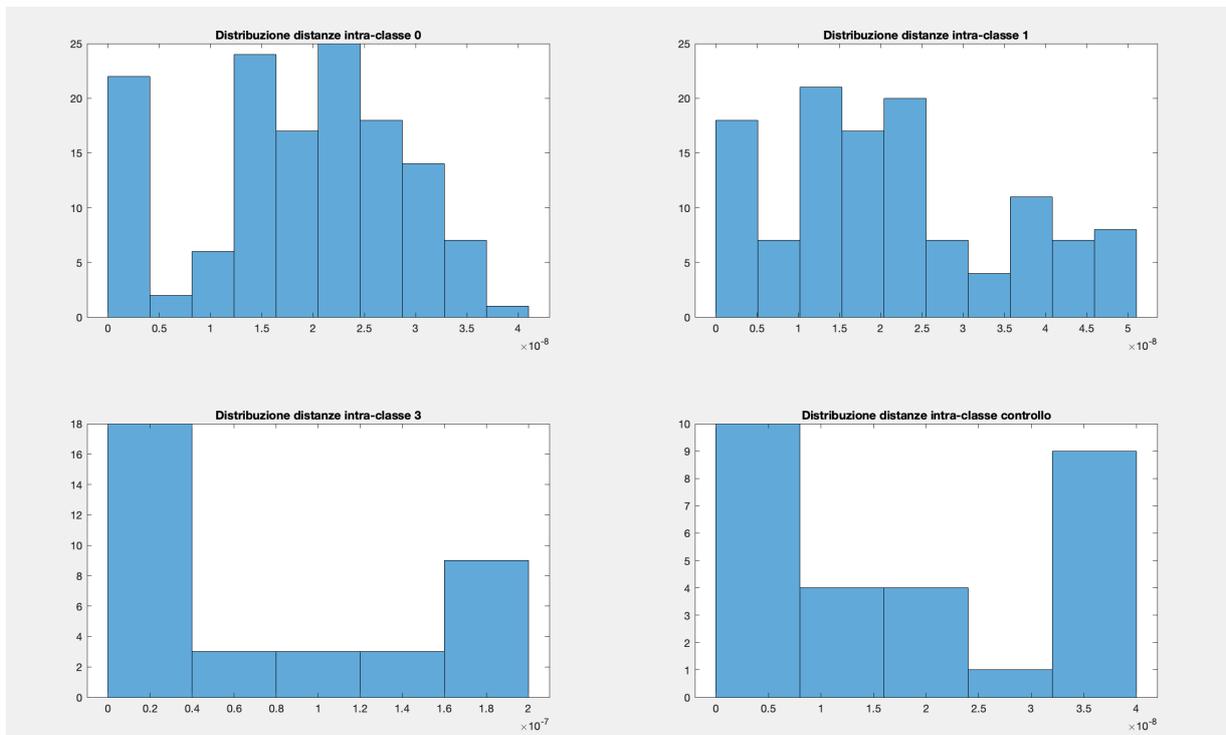


Figura 13: Distribuzione distanze intra classe

Le distribuzioni risultano essere continue ma non normali, motivo per cui è stato applicato il test statistico dei ranghi di Wilcoxon, che permette di calcolare la probabilità che due campioni indipendenti provengano da distribuzioni continue, anche non normali, con uguale mediana.

### 3.5.2. Feature selection e dimensionality reduction

Per individuare solo le feature significative tra tutte quelle ricavate è stato calcolato il coefficiente di correlazione di Pearson tra valore numerico delle feature e punteggio di stabilità posturale. Tale parametro indica una correlazione lineare tra le variabili. Ha un valore numerico che può variare tra -1 e 1, dove -1 indica correlazione completa negativa, 0 indica assenza di correlazione e 1 indica correlazione completa positiva. Matematicamente è definito tramite l'equazione:

$$\rho_{XY} = \frac{\sigma_{XY}}{\sigma_X * \sigma_Y}$$

Dove  $\sigma_X$  e  $\sigma_Y$  indicano la deviazione standard delle due variabili  $X$  e  $Y$ , e  $\sigma_{XY}$  la covarianza tra  $X$  e  $Y$ .

Se il valore assoluto di  $\rho_{XY}$  è minore di 0,3 la correlazione si definisce debole, se compreso tra 0,3 e 0,7 la correlazione è moderata, se è maggiore di 0,7 la correlazione è forte [51].

In *Figura 14* e *Figura 15* viene rappresentato il valore assoluto di coefficiente di correlazione di Pearson in funzione della feature corrispondente, in ordine decrescente, sia per segnali di accelerometro che di giroscopio.

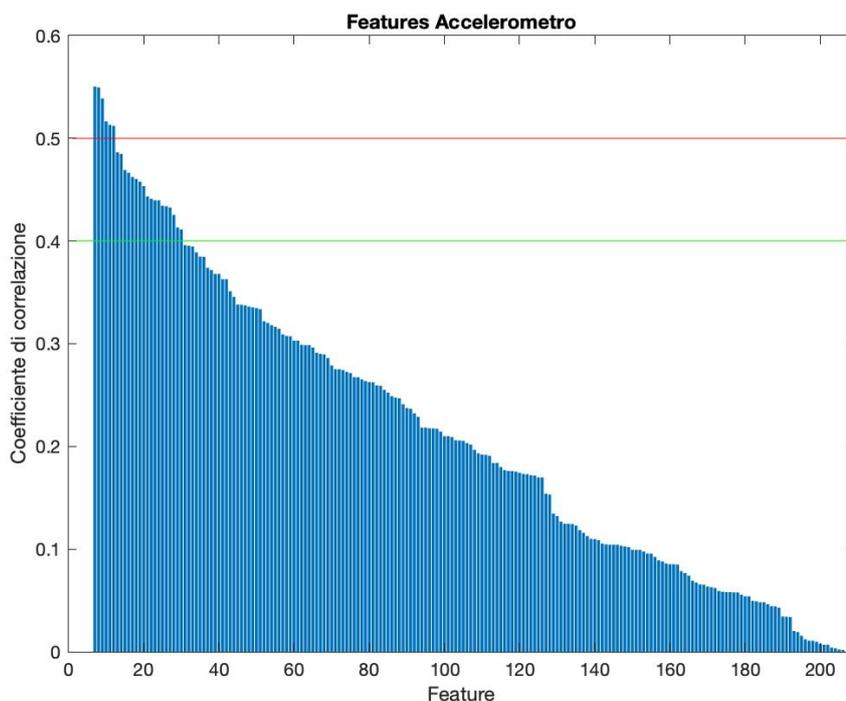


Figura 14: Coefficiente di correlazione di Pearson per feature di segnali di accelerometro

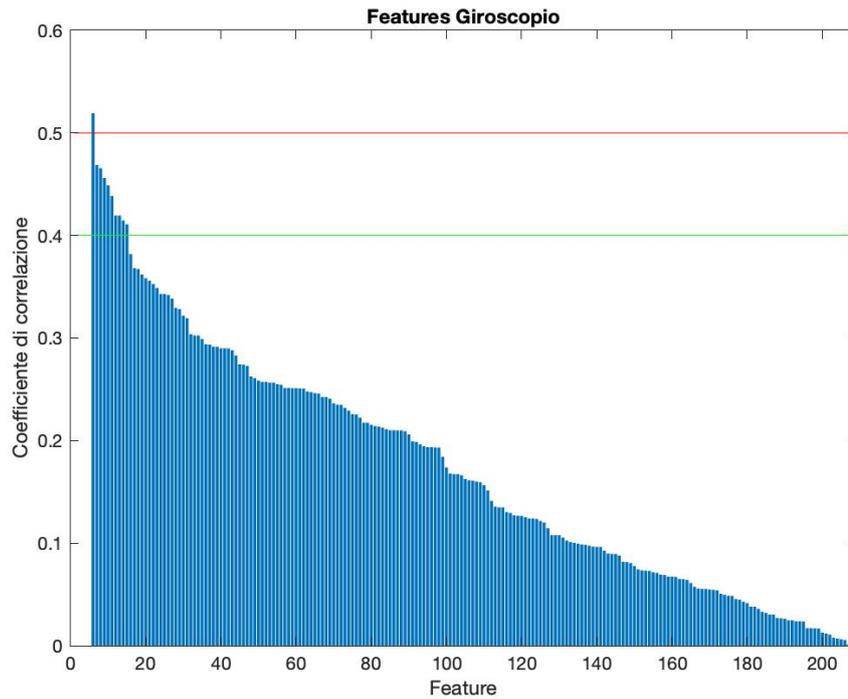


Figura 15: Coefficiente di correlazione di Pearson per feature di segnali di giroscopio

In base ai valori di coefficiente di correlazione ottenuti, si considerano come significative le feature che presentano un valore di tale parametro maggiore o uguale a 0,4.

Tramite il processo di feature selection è stato quindi possibile passare da un numero totale di feature pari a 69, sia per segnali di accelerometro che di giroscopio, ad un numero di feature significative pari a 34, complessivamente per i due sensori.

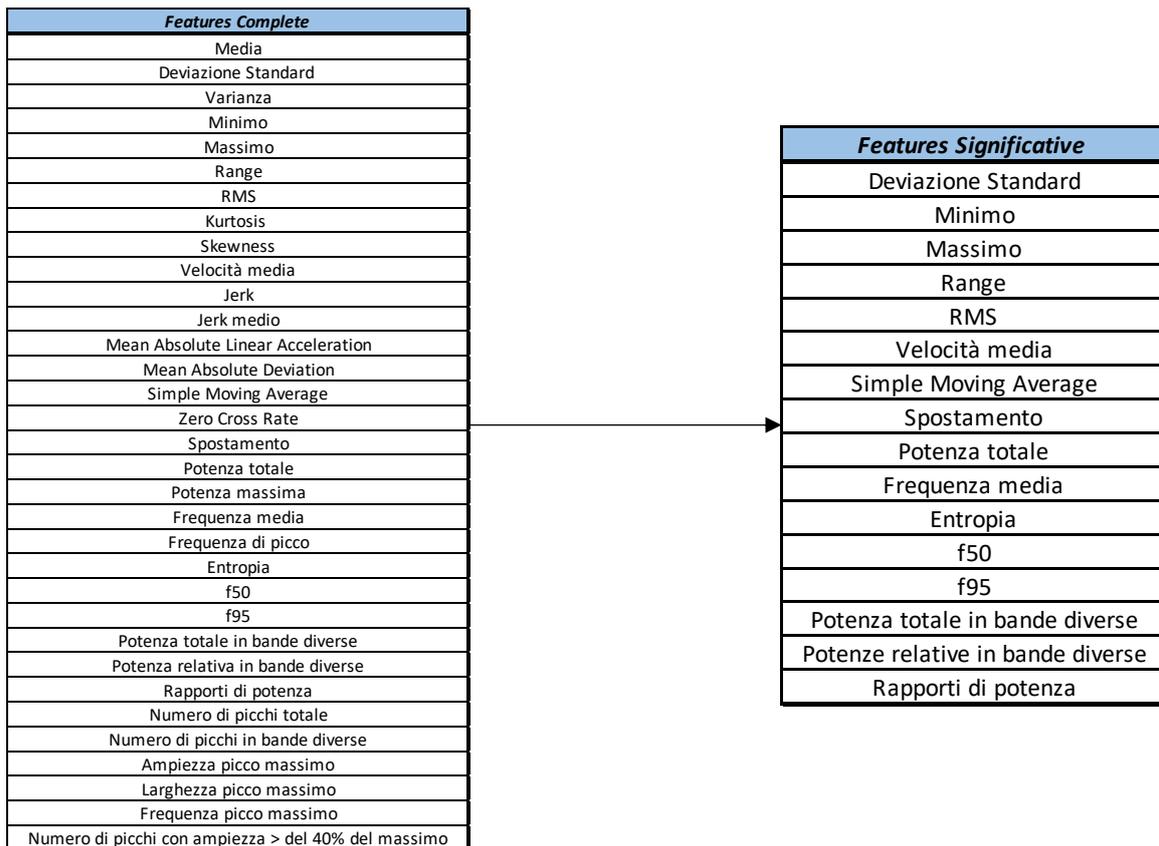


Figura 16: Feature selection

Tra le feature selezionate troviamo:

- Deviazione standard e RMS, indicative delle variabilità del segnale
- Velocità media e spostamento, rappresentative delle oscillazioni del centro di massa dell'individuo
- Potenze totali e relative presenti in differenti bande di frequenza, e loro rapporti, che riflettono le differenze tra spettri di potenza osservabili in Figura 10.

### 3.5.2.1. Principal Component Analysis

L'analisi delle componenti principali è una tecnica utilizzata per ridurre il numero di variabili descrittive di un insieme di dati, tramite una combinazione lineare delle variabili stesse, che vengono rappresentate in un nuovo sistema cartesiano, in cui la variabile con varianza maggiore si trova sull'asse principale. Lo svantaggio di tale metodo è dato dal fatto che essendo le nuove variabili ottenute da una combinazione delle variabili iniziali, viene perso il significato originale della variabile stessa.

Inizialmente il metodo di Principal Component Analysis (PCA) è stato applicato alla totalità delle feature di pazienti patologici, e in seguito solamente alle feature significative, ovvero quelle con coefficiente di correlazione maggiore di 0,4.

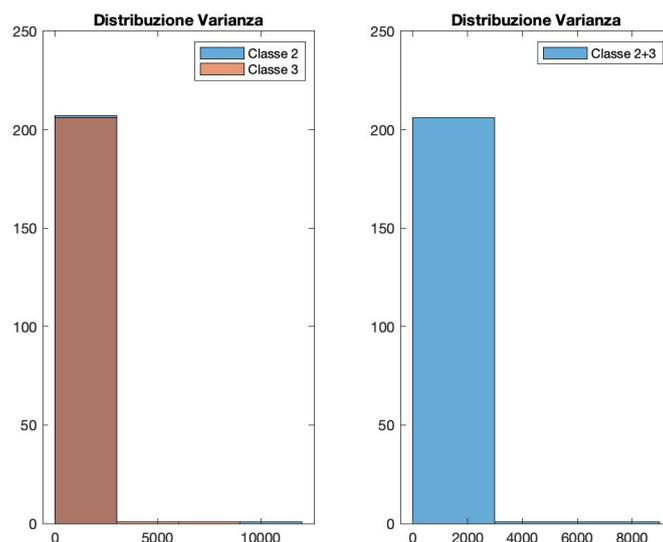
Successivamente sono state considerate sia le feature ricavate da segnali di pazienti patologici sia quelle ricavate da segnali di individui sani. In un primo momento la PCA è stata applicata al numero totale delle feature, e dopo aver individuato le feature del gruppo di controllo corrispondenti a

quelle risultate significative nel gruppo di pazienti, è stata applicata la PCA solamente al sottoinsieme di feature significative.

### 3.6. Classificazione

Per il processo di classificazione si è deciso di considerare i pazienti con punteggio di stabilità posturale pari a 2 e 3 come appartenenti ad un'unica classe, in quanto:

- il numero esiguo di pazienti presenti nelle classe 2 non permetterebbe di effettuare una classificazione adeguata
- L'assegnazione del punteggio di stabilità posturale pari a 2 è ambigua, dato che tramite le linee guida fornite dalla scala UPDRS è difficile stabilire se l'esito del pull test sia riconducibile ad una stabilità posturale con punteggio 2 oppure 3.
- La variabilità dei dati considerando le classi 2 e 3 separate oppure unite rimane pressoché invariata, come mostrato in *Figura 17*.



*Figura 17: Distribuzione varianza feature in classe 2 e 3 separate ed unite*

La suddivisione dei pazienti nelle varie classi risulta quindi essere:

- 16 individui in classe 0
- 15 individui in classe 1
- 11 individui in classe 2

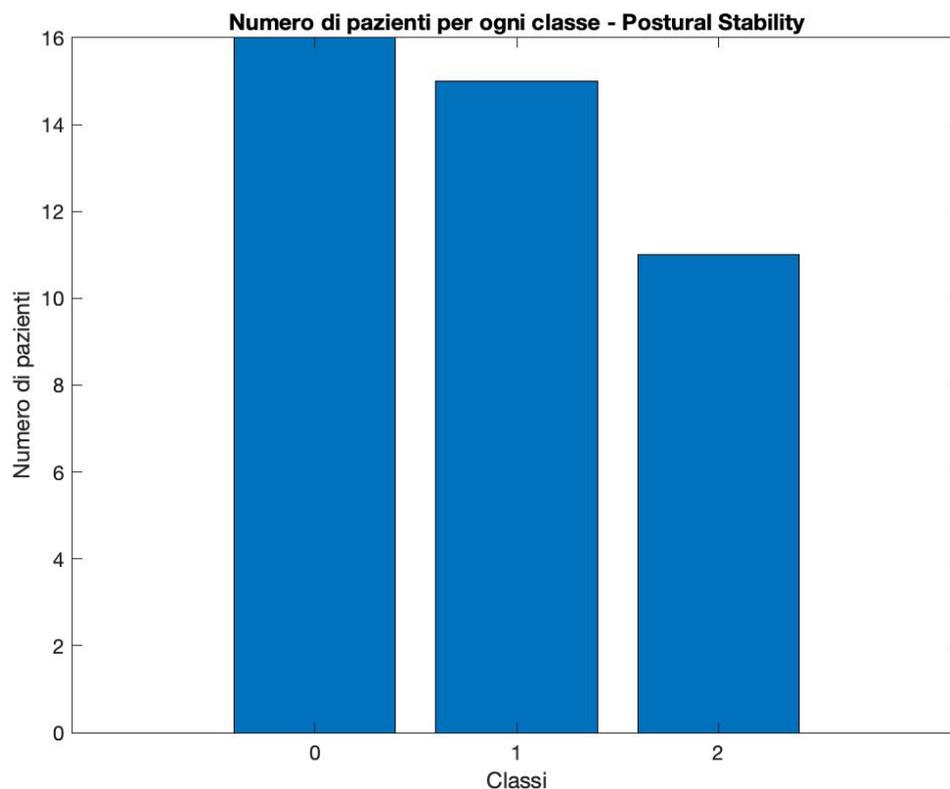


Figura 18: Numero di pazienti per ogni classe – classificazione

Operando questa nuova suddivisione è possibile, inoltre, avere dimensioni delle classi più simili tra loro.

Per eseguire il processo di classificazione è stato necessario innanzitutto identificare il sottoinsieme ottimale di feature con cui effettuare il training del classificatore. Per fare ciò è stato realizzato un Support Vector Machine lineare. La scelta di utilizzare un SVM è stata effettuata sulla base del fatto che, tra i diversi tipi di classificatori, è quello che permette di ottenere le prestazioni migliori [52]. Esso è un modello di apprendimento supervisionato che permette di eseguire una classificazione binaria, ovvero suddividendo gli elementi in due classi. Viene allenato su un sottoinsieme dei dati originali, chiamato training set, formato sia da dati che dalle corrispondenti classi di appartenenza, e testato su un altro sottoinsieme, chiamato test set.

I dati vengono rappresentati come punti nello spazio e la classificazione viene eseguita andando a definire un iperpiano, che separi le due classi andando a massimizzare la distanza presente tra i due punti appartenenti a classi diverse più vicini all'iperpiano stesso. Tale distanza è definita margine. L'iperpiano è definito tramite una funzione kernel, che può essere lineare, polinomiale o gaussiana. L'equazione che identifica un iperpiano è:

$$D = r * \|w\|$$

dove  $r$  indica la distanza di un campione dall'iperpiano e  $w$  il vettore normale ad esso. Considerando i punti delle due classi più vicini all'iperpiano, la loro distanza dallo stesso sarà pari a  $\frac{1}{\|w\|}$ ; il margine da massimizzare sarà quindi pari a  $\frac{2}{\|w\|}$ .

La scelta del sottoinsieme di feature ottimale per la classificazione è stata effettuata sulla base delle prestazioni di un SVM allenato e testato su due differenti sottoinsiemi:

- Feature di pazienti ed individui sani con valore del coefficiente di correlazione maggiore di 0,4
- Feature di pazienti ed individui sani con valore del coefficiente di correlazione maggiore di 0,5.

In entrambi i casi sono state utilizzate solo feature di soggetti del gruppo di controllo e pazienti in classe 2. Il metodo di validazione scelto è leave-one-out, il quale prevede che ad ogni iterazione il training set sia formato dalla totalità delle feature meno una, che verrà invece utilizzata come test set. Tale metodo è stato scelto per avere la certezza che il classificatore potesse essere allenato con feature appartenenti ad ognuno dei gruppi.

In base alle prestazioni ottenute, il sottoinsieme di feature ottimale è risultato essere il primo, in quanto permette di classificare correttamente tutti i pazienti appartenenti alla classe 2 e commette solamente un errore nel classificare gli individui appartenenti al gruppo di controllo.

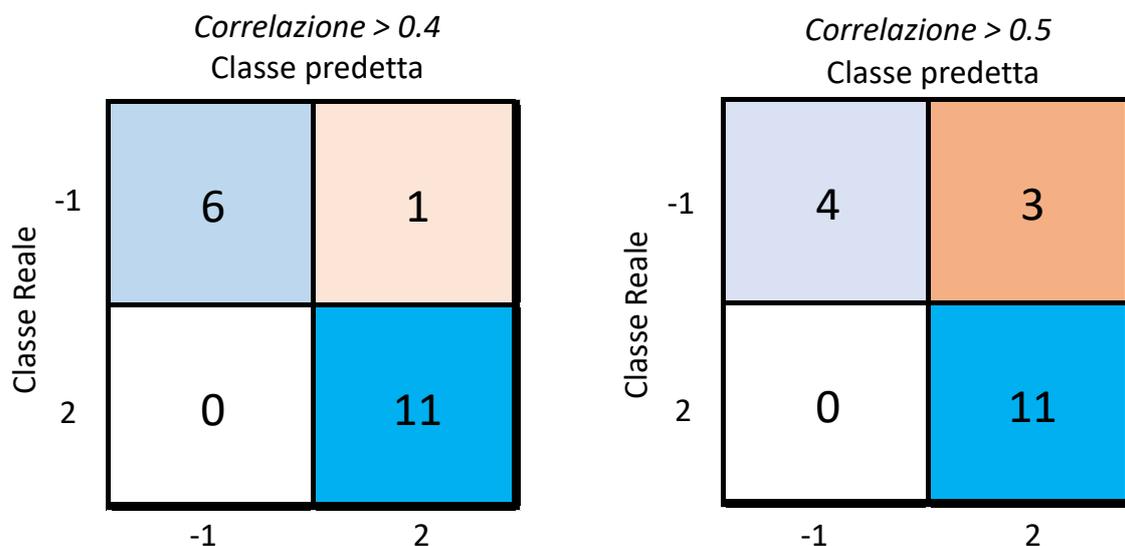


Figura 19: Prestazioni SVM

A partire dal sottoinsieme ottimale scelto sono stati realizzati 3 diversi classificatori, ottimizzando per ognuno i parametri caratteristici tramite una minimizzazione dell'errore di cross-validazione:

- Decision Tree, il quale presenta una struttura ad albero, in cui sono presenti vari nodi corrispondenti alle feature. In ogni nodo viene eseguito un confronto tra il valore della feature considerata e una soglia; in base all'esito verrà percorso un determinato ramo piuttosto che un altro, fino a giungere alla classificazione finale
- K-Nearest Neighbors, metodo tramite il quale la classificazione di un dato dipende dalla classe a cui appartengono i  $k$  dati nel vicinato del dato stesso

- Support Vector Machine.

In ognuno dei tre casi il metodo di validazione utilizzato è nuovamente leave-one-out. Le prestazioni ottenute sono le seguenti:

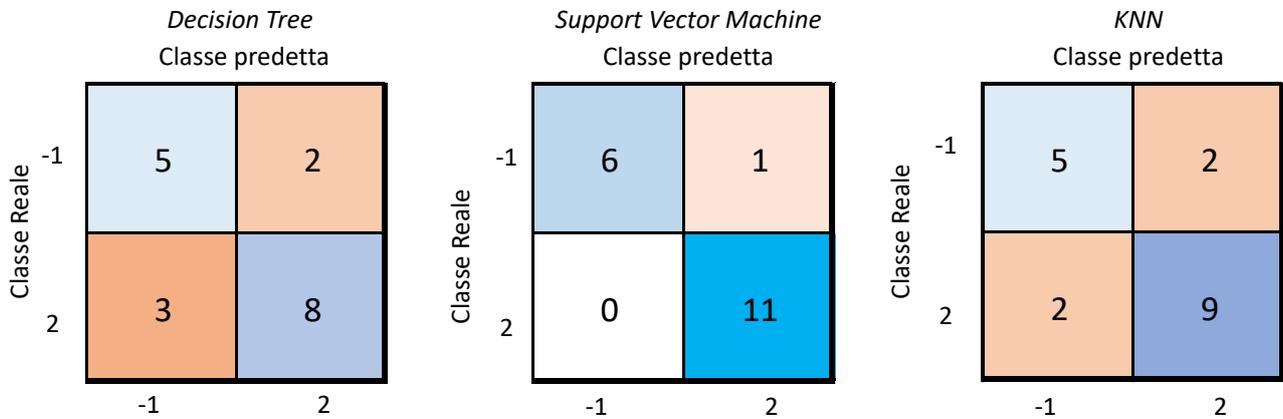


Figura 20: Prestazioni classificatori

Risulta evidente che il classificatore migliore rimane un Support Vector Machine, in quanto è l'unico che permette di non commettere errori di classificazione per individui patologici.

Successivamente sono stati realizzati 3 classificatori SVM, con funzione di kernel lineare di dimensione pari ad 1 ed i parametri ottimizzati ricavati in precedenza. I training set sono rispettivamente:

- Feature significative di soggetti nel gruppo di controllo e pazienti in classe 0
- Feature significative di soggetti nel gruppo di controllo e pazienti in classe 1
- Feature significative di pazienti in classe 0 e pazienti in classe 2.

Il metodo di validazione per ognuno è leave-one-out.

# Capitolo 4

## 4. Risultati

In questo capitolo verranno illustrati i risultati ottenuti per quanto riguarda:

- Test statistico applicato alla distanza tra spettri di potenza di pazienti appartenenti a classi diverse
- Principal Component Analysis
- Classificazione di pazienti e controlli presenti nel dataset.

### 4.1. Test statistico di Wilcoxon

Alle distanze intra-classe calcolate tramite metodo DTW, rappresentate in *Figura 13*, è stato applicato il test statistico dei ranghi di Wilcoxon, per valutare se fossero presenti differenze significative tra:

- Classe 0 e classe 3
- Classe 1 e classe 3
- Classe 0 e gruppo di controllo
- Classe 1 e gruppo di controllo.

In questo caso la classe 3 è quella iniziale, composta da 8 individui.

I risultati ottenuti sono mostrati in *Figura 21*.

Test statistico di Wilcoxon	
Classi	p-value
Classe 0 - Classe 3	<0,0001 *
Classe 1 - Classe 3	0,0013 *
Classe 0 - Controllo	0,9563
Classe 1 - Controllo	0,3085

*Figura 21: Risultati test statistico di Wilcoxon*

L'ipotesi nulla del test di Wilcoxon assume che le mediane delle distribuzioni da cui provengono i campioni analizzati siano uguali. Il risultato del test indica se l'ipotesi nulla è verificata oppure no. Il parametro p-value rappresenta la confidenza del risultato del test, che viene considerato significativo per valori di tale parametro minori di 0,05.

In questo caso vi sono differenze significative tra i campioni appartenenti alle classi 0 e 3, e tra quelli appartenenti alle classi 1 e 3, mentre non è possibile rigettare l'ipotesi nulla per quanto riguarda le differenze tra campioni appartenenti alle classi 0 o 1 e al gruppo di controllo.

Questo risultato permette di affermare che è possibile operare una distinzione tra pazienti con instabilità posturale lieve e pazienti con instabilità posturale grave basandosi unicamente su una feature, ovvero la distanza tra spettri di potenza, calcolata tramite DTW. Utilizzando tale feature non è invece possibile distinguere soggetti sani da pazienti con instabilità posturale lieve.

## 4.2. Principal Component Analysis

Inizialmente il metodo di Principal Component Analysis è stato applicato alla totalità delle feature di pazienti patologici. Nella figura seguente vengono rappresentate le prime tre componenti ottenute dalla PCA per pazienti appartenenti alla classe 0 e per pazienti appartenenti alla classe 3. Anche in questo caso la classe 3 considerata è composta da 8 individui con punteggio di stabilità posturale pari a 3.

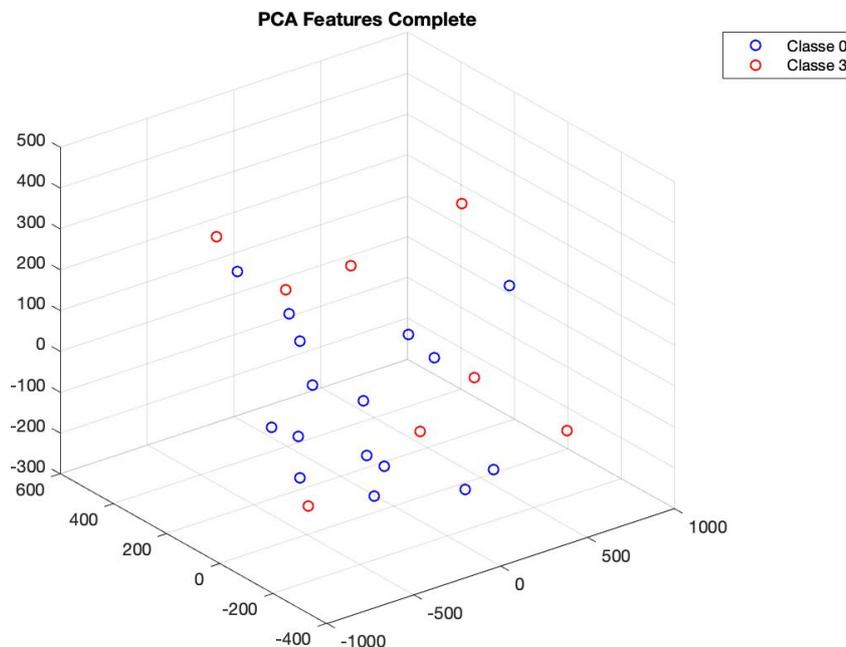


Figura 22: PCA di tutte le feature di pazienti patologici

Utilizzando solamente le prime tre componenti ottenute è possibile rappresentare l'88% della varianza totale delle feature.

Dall'osservazione dei parametri rappresentati in *Figura 22* risulta che le due classi considerate non sono linearmente separabili, in quanto non è possibile definire un iperpiano che riesca a suddividere in due gruppi distinti i pazienti appartenenti alla classe 0 e alla classe 3.

Osservando invece le prime tre componenti ottenute dalla Principal Component Analysis delle sole feature significative dei pazienti, ovvero quelle con coefficiente di correlazione maggiore di 0,4, le due classi considerate risultano essere separabili.

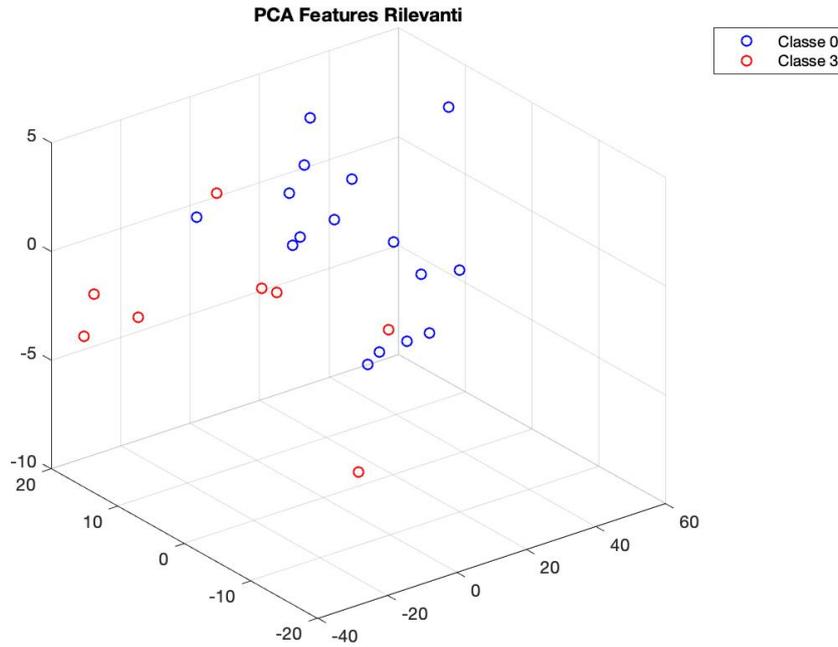


Figura 23: PCA di feature significative di pazienti patologici

In questo caso la varianza rappresentata dalle prime tre componenti è il 99% del totale. Per valutare la possibilità di discriminare pazienti con instabilità posturale lieve da soggetti sani sono stati considerati, oltre ai parametri ricavati da pazienti patologici, anche quelli provenienti da individui sani del gruppo di controllo. I risultati ottenuti applicando la PCA alla totalità delle feature sono i seguenti:

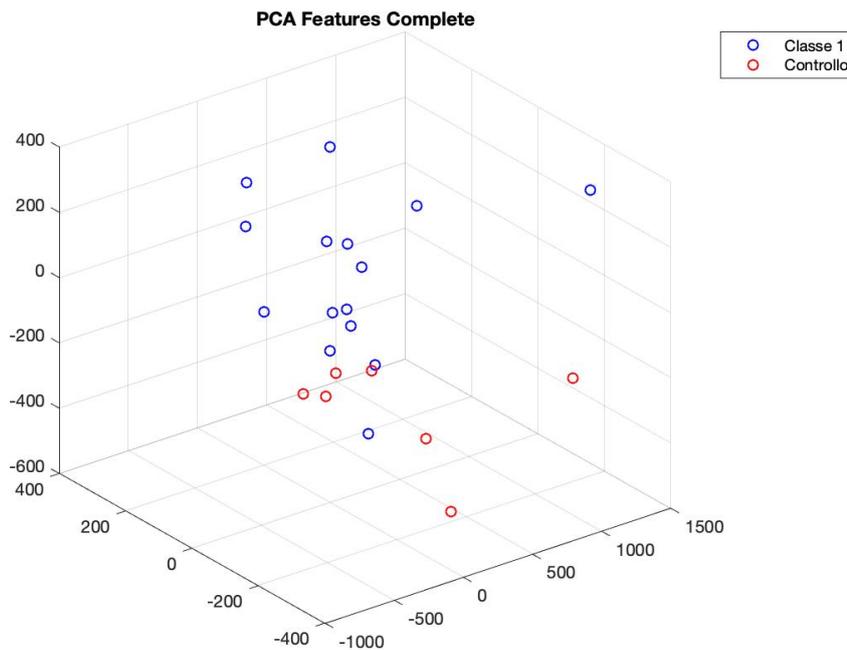
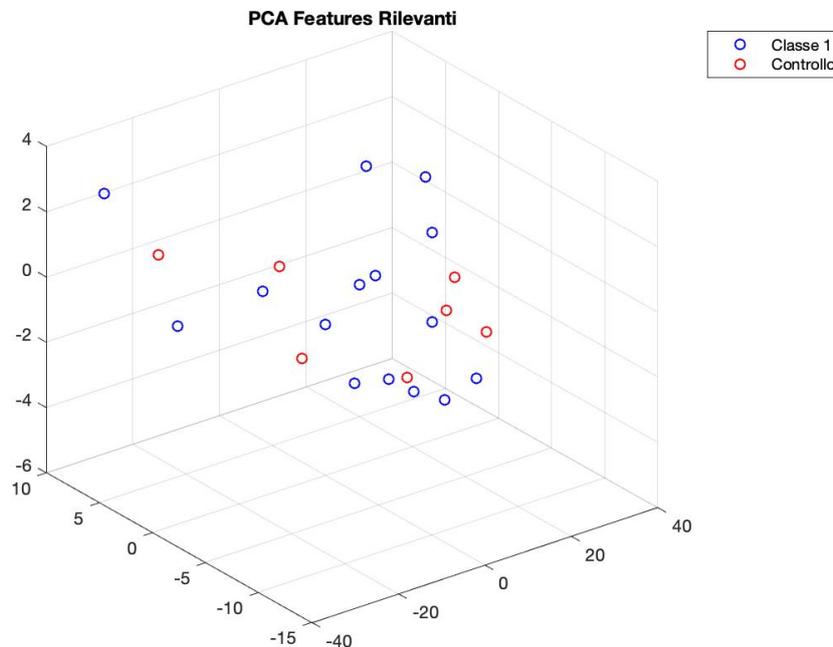


Figura 24: PCA di tutte le feature di pazienti sani e patologici

In *Figura 24* sono rappresentate le prime tre componenti di soggetti in classe 1 e nel gruppo di controllo. La varianza rappresentata è l'84% del totale.

Considerando invece solo le feature significative di pazienti e controlli, si ottiene il risultato mostrato in *Figura 25*.



*Figura 25: PCA di feature significative di pazienti sani e patologici*

La varianza rappresentata è il 99% del totale.

Dall'osservazione delle *Figura 24* e *Figura 25* risulta che è possibile separare in due gruppi differenti gli individui appartenenti alla classe 1 e al gruppo di controllo, utilizzando le prime tre feature ricavate tramite Principal Component Analysis della totalità delle feature di pazienti sani e patologici. Utilizzando invece solo le feature significative le due classi non risultano essere separabili.

Si può quindi affermare che è possibile discriminare soggetti sani da individui patologici con instabilità posturale lieve, e soggetti con instabilità posturale lieve da soggetti con instabilità posturale grave utilizzando tre feature risultanti dalla combinazione dei parametri originali, ricavate tramite metodo di Principal Component Analysis.

### 4.3. Classificazione

Il primo classificatore che è stato realizzato è un Support Vector Machine, con kernel lineare di dimensione pari ad 1, allenato e cross-validato su feature significative di individui appartenenti al gruppo di controllo e pazienti in classe 2. Per classe 2 si intende la classe composta da soggetti con punteggio di stabilità posturale pari a 2 e 3, per un totale di 11 individui. Tale classificatore è stato utilizzato per classificare tutto il dataset, formato sia da pazienti patologici che da soggetti sani.

Il grafico seguente mostra il punteggio assegnato dal classificatore ad ogni individuo, ovvero la probabilità che ad uno specifico paziente venga assegnata la classe 2, in funzione del numero di classi.

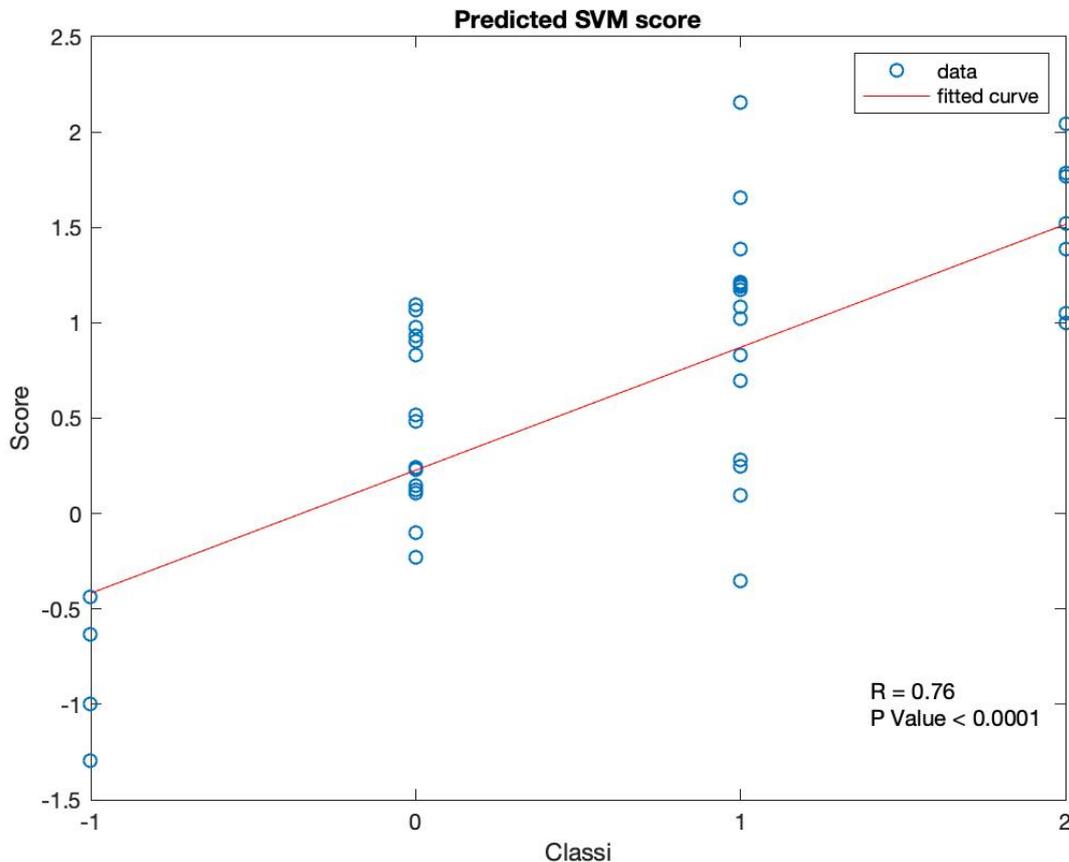


Figura 26: Classificazione del dataset completo

La classe indicata con -1 rappresenta il gruppo di controllo.

Oltre al valore di probabilità, in *Figura 26* viene rappresentata anche la retta interpolante dei dati. Si può notare come il punteggio aumenti passando dal gruppo di controllo alle classi patologiche; inoltre, osservando la distribuzione dei dati si può affermare che è possibile distinguere, sulla base delle feature con coefficiente di correlazione maggiore di 0,4, soggetti sani da pazienti in classe 0 e 1, e soggetti in classe 0 da quelli in classe 2, in quanto la sovrapposizione dei dati è assente o minima. Non è invece possibile discriminare soggetti in classe 1 da quelli in classe 0 oppure 2 a causa dell'elevata sovrapposizione tra i dati.

Il valore R indica il coefficiente di correlazione di Pearson tra la probabilità della classe assegnata e la classe reale a cui appartiene un paziente, ed ha un valore pari a 0,76 con p-value minore di 0,0001. Ciò significa che la correlazione tra questi due parametri è forte e con elevato tasso di confidenza. Il classificatore, che è stato allenato solamente su pazienti appartenenti a classe 2 e gruppo di controllo, riesce a classificare correttamente anche individui appartenenti alle classi 0 e 1, che non facevano parte del training set.

Sulla base di questo risultato, sono stati realizzati tre classificatori SVM, con caratteristiche uguali al precedente, allenati e cross-validati su:

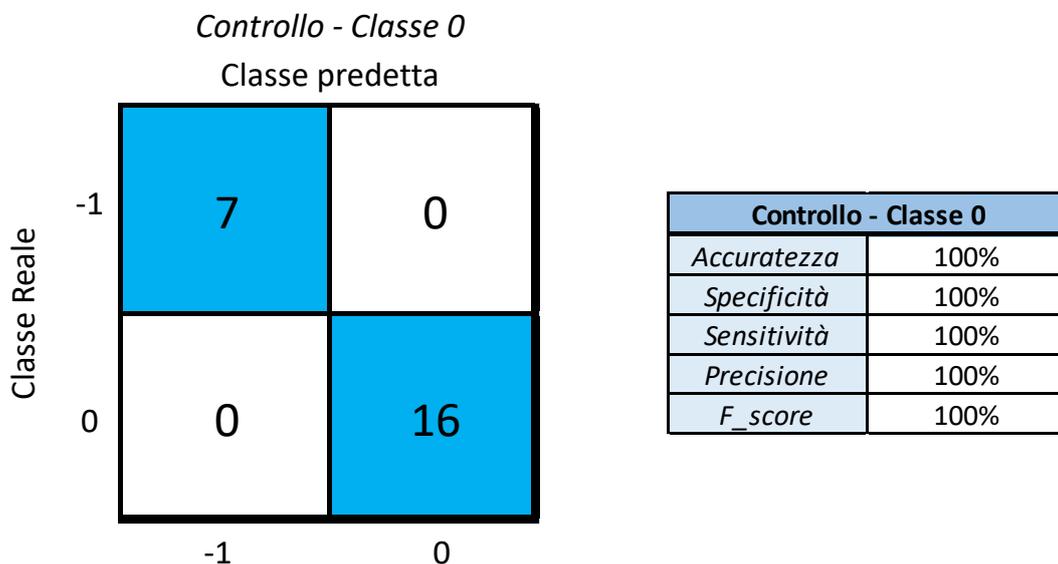
- Feature significative di soggetti nel gruppo di controllo e pazienti in classe 0
- Feature significative di soggetti nel gruppo di controllo e pazienti in classe 1
- Feature significative di pazienti in classe 0 e pazienti in classe 2.

Le prestazioni di ognuno dei classificatori sono state valutate tramite confusion matrix e i parametri di:

- Accuratezza
- Specificità
- Sensitività
- Precisione
- F\_score, il quale combina i parametri di sensitività e precisione. Questo parametro è importante per la classificazione binaria quando le classi sono sbilanciate per quanto riguarda il numero di elementi che vi appartengono.

#### 4.3.1. Classe 0 – Controllo

Le prestazioni ottenute per la classificazione di pazienti in classe 0 e gruppo di controllo sono mostrate in *Figura 27*.



*Figura 27: Prestazioni classificazione classe 0 - controllo*

Tale classificatore permette di ottenere delle prestazioni ottime, in quanto riesce a classificare correttamente tutti gli individui sia del gruppo di controllo, sia della classe 0. È quindi possibile distinguere individui sani da pazienti con punteggio di stabilità posturale 0 con un'accuratezza del 100%.

### 4.3.2. Classe 1 – Controllo

Nell'allenare questo classificatore è stato imposto un errore di classificazione che in classe 1 è 50 volte maggiore di quello per il gruppo di controllo, per evitare di commettere errori nella classificazione di pazienti instabili.

Le prestazioni ottenute sono le seguenti:

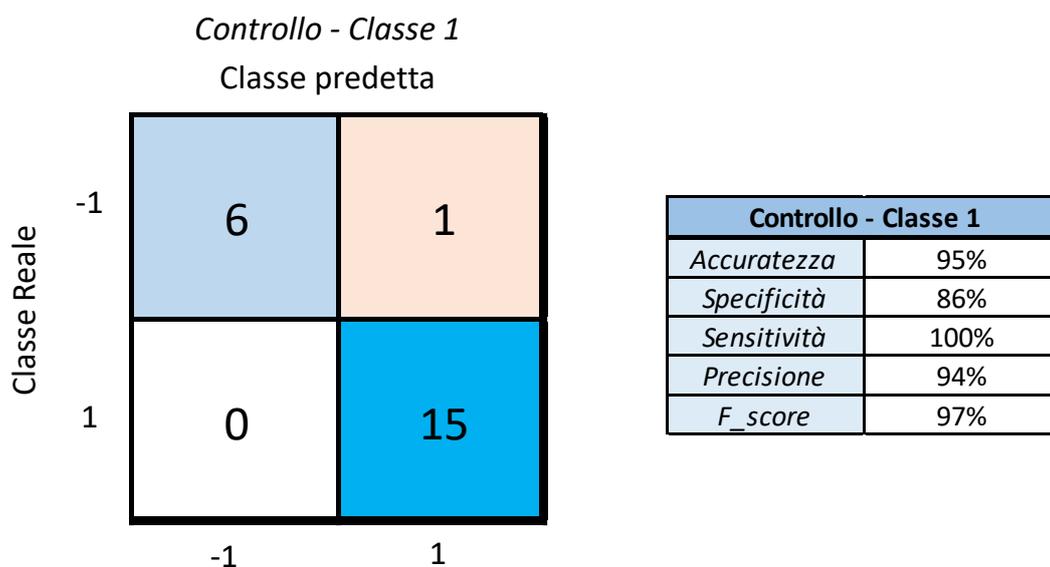
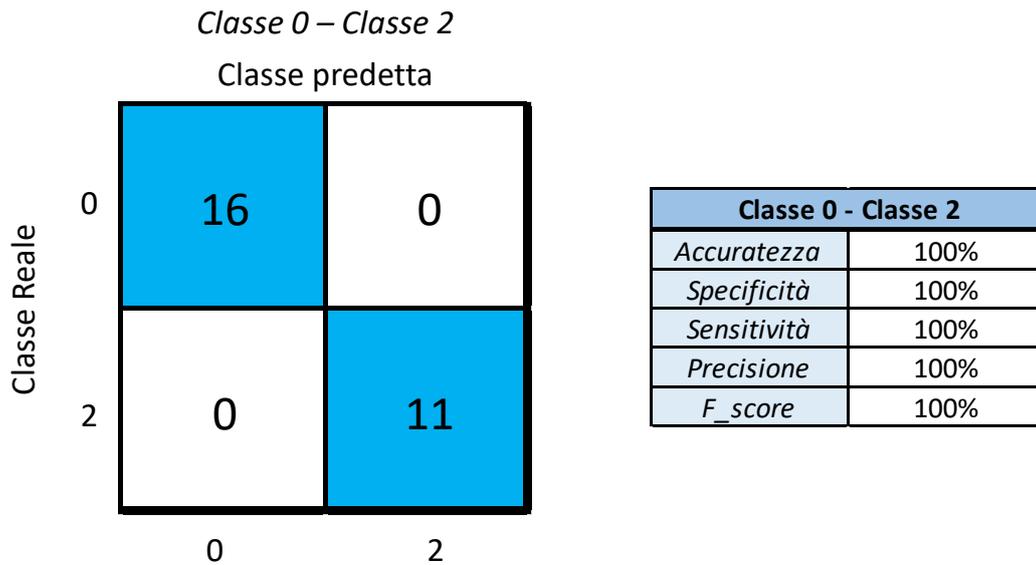


Figura 28: Prestazioni classificazione classe 1 - controllo

Questo classificatore permette di distinguere individui sani da pazienti in classe 1 con un'accuratezza del 95%; commette infatti un errore di classificazione nel gruppo di controllo, ma classifica correttamente tutti gli individui patologici, raggiungendo una sensitività del 100%.

### 4.3.3. Classe 0 – Classe 2

Le prestazioni ottenute per la classificazione di pazienti in classe 0 e pazienti in classe 2 sono mostrate nella figura seguente.



*Figura 29: Prestazioni classificazione classe 0 - classe 2*

È evidente dall'osservazione delle prestazioni riportate in *Figura 29* che utilizzando questo classificatore è possibile distinguere individui con instabilità posturale lieve, ovvero con punteggio pari a 0, da individui con instabilità posturale grave, ovvero con punteggio pari a 2, con un'accuratezza ed una sensitività del 100%, dato che non vengono commessi errori di classificazione in nessuna delle due classi.

#### **4.4. *Discussione***

Tramite l'analisi dei segnali registrati da sensori inerziali indossati dal paziente è stato possibile identificare un certo numero di parametri con moderata correlazione con lo stato di stabilità posturale dell'individuo, quantificato tramite un punteggio tra 0 e 3.

L'utilizzo di tali parametri per effettuare una classificazione dei pazienti presenti nel dataset, a cui è stata assegnata la classe corrispondente al punteggio di stabilità posturale fornito dal neurologo, ha portato a risultati promettenti. Utilizzando un classificatore supervisionato Support Vector Machine, allenato tramite parametri posturali di individui sani e pazienti con punteggio di stabilità posturale pari a 2 e 3, è possibile classificare la totalità dei pazienti sani e patologici ottenendo una correlazione elevata tra la classe assegnata dal classificatore e la classe reale, con valore pari a 0,76. Utilizzando invece classificatori specifici per distinguere individui sani da pazienti in classe 0 o 1, e pazienti con instabilità posturale lieve da pazienti con instabilità posturale grave, è possibile ottenere valori di accuratezza molto elevati, e valori di sensitività del 100%.

Tale risultato è molto importante soprattutto per quanto riguarda il riconoscimento di pazienti patologici; è infatti possibile non commettere errori nell'individuazione di pazienti affetti da malattia di Parkinson in quanto sia per la classificazione di pazienti in classe 0 sia per quella di pazienti in classe 1 non sono presenti falsi negativi. Nel caso di distinzione tra gruppo di controllo e pazienti in classe 1 viene individuato un falso positivo, per cui un soggetto sano viene erroneamente considerato come affetto dalla patologia; ciò diminuisce l'accuratezza del classificatore, ma non

causa problemi importanti, in quanto l'assenza della patologia sarà verificata grazie ad esami più approfonditi.

Un ulteriore risultato importante è dato dalla capacità di distinguere pazienti con instabilità posturale lieve, identificata tramite scala UPDRS da un punteggio pari ad 1, da pazienti con instabilità posturale grave, con punteggio pari a 2 o 3. In questo caso il classificatore realizzato permette di distinguere le due classi con accuratezza e sensibilità del 100%.

Tali risultati permettono di affermare che l'utilizzo di sensori inerziali per la valutazione dello stato posturale del paziente è uno strumento importante sia per assistere il neurologo nella diagnosi che per monitorare costantemente, grazie all'utilizzo di dispositivi indossabili, l'evoluzione della patologia, identificando il cambiamento di instabilità posturale da lieve a grave.

Per la classificazione di un nuovo individuo, non inizialmente presente nel dataset, è necessario innanzitutto estrarre i parametri da segnali di accelerometro e giroscopio, in seguito selezionare solamente le feature significative, che verranno usate per classificare il paziente utilizzando il primo classificatore realizzato. Osservando il punteggio fornito dal classificatore si identificherà la posizione del nuovo paziente sul grafico presente in *Figura 26*, e si utilizzerà un secondo classificatore, per distinguere tra le due classi più vicine al paziente, per ottenere la classificazione finale.

# Capitolo 5

## 5. Conclusioni

In questo lavoro di tesi è stato proposto un metodo per valutare e monitorare lo stato posturale di individui affetti da malattia di Parkinson tramite l'analisi di parametri numerici quantitativi.

L'instabilità posturale è un sintomo motorio della malattia di Parkinson a cui è necessario prestare particolare attenzione, in quanto può portare a cadute in pazienti instabili. Essa viene valutata tramite l'esecuzione del test di retropulsione, che viene eseguito da un neurologo durante una visita di controllo. A causa della variabilità intra e inter operatore nell'esecuzione del test, si è reso necessario un metodo oggettivo in grado di stabilire il punteggio di stabilità posturale del paziente. Ciò può essere fatto grazie all'utilizzo di un dispositivo indossabile in grado di registrare le oscillazioni posturali del paziente quando si trova in fase di stance, ovvero fermo in posizione eretta. Analizzando i segnali registrati con l'utilizzo di sensori inerziali integrati nel dispositivo indossabile è stato possibile ricavare parametri indicativi dello stato posturale del paziente.

Tali parametri sono in seguito stati utilizzati per eseguire una classificazione dei soggetti.

I risultati ottenuti dal processo di classificazione indicano che è possibile distinguere individui sani da individui con malattia di Parkinson con punteggio di stabilità posturale pari a 0 con un'accuratezza del 100%, soggetti sani da soggetti con malattia di Parkinson con punteggio di stabilità posturale pari ad 1 con un'accuratezza del 95% ed individui con instabilità posturale lieve (punteggio pari a 0) da individui con instabilità posturale grave (punteggio pari a 2 e 3) con un'accuratezza del 100%.

Questo studio dimostra quindi la validità dell'utilizzo di sensori inerziali per il monitoraggio dell'instabilità posturale del paziente. Il metodo utilizzato, a differenza del pull test, è oggettivo e non invasivo. Permette inoltre di raccogliere dati con tempistiche più ravvicinate rispetto alle visite neurologiche, solitamente annuali. Inoltre, grazie ad un dispositivo indossabile di piccole dimensioni e facile utilizzo in cui sono integrati i sensori, il monitoraggio può essere svolto in maniera continuativa in ambiente domestico, senza che ciò interferisca con le normali attività quotidiane della vita del paziente.

### 5.1. Sviluppi futuri

Per avanzare ulteriormente questo studio si rende necessario avere un maggior numero di pazienti da analizzare, in particolare con punteggio di stabilità posturale pari a 2 e 3, così da poter mantenere le due classi separate anche per il processo di classificazione. Inoltre, per ottenere un punteggio di stabilità posturale il più possibile oggettivo sarebbe necessario che il pull test sul paziente fosse eseguito da più neurologi, più volte, in modo da poter analizzare la variabilità intra e inter operatore nell'assegnazione del punteggio stesso.

Un ulteriore avanzamento sarebbe dato dalla possibilità di eseguire una classificazione multi classe, invece di una classificazione binaria, così da accelerare il processo di assegnazione della classe corrispondente al paziente.

Inoltre, potrebbe essere utile valutare lo stato posturale del paziente non a partire da segnali registrati in posizione di stance, ma in una configurazione in cui è più complesso per il soggetto mantenere l'equilibrio, come ad esempio in posizione di one-leg-stance, ovvero in piedi su una gamba sola, in quanto il test potrebbe avere una maggiore sensibilità per le oscillazioni posturali.

## Bibliografia

- [1] C. A. Davie, "A review of Parkinson's disease," *Br. Med. Bull.*, vol. 86, no. 1, pp. 109–127, 2008.
- [2] F. Magrinelli *et al.*, "Pathophysiology of Motor Dysfunction in Parkinson's Disease as the Rationale for Drug Treatment and Rehabilitation," *Parkinsons. Dis.*, vol. 2016, 2016.
- [3] A. Blochberger and S. Jones, "Parkinson's disease clinical feature and diagnosis," *Clin. Pharm.*, vol. 3, no. 11, pp. 361–366, 2011.
- [4] R. L. Albin, A. B. Young, J. B. Penney, L. A. Roger, and B. B. Young, "The functional anatomy of basal ganglia disorders," vol. 12, no. 10, 1989.
- [5] J. Bottcher, "Morphology of the basal ganglia in Parkinson's disease.," *Acta Neurol. Scand. Suppl.*, vol. 62, no. Box 1, pp. 1–87, 1975.
- [6] O. Hornykiewicz, "The discovery of dopamine deficiency in the parkinsonian brain," *J. Neural Transm. Suppl.*, no. 70, pp. 9–15, 2006.
- [7] G. Alexander, "Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex," *Annu. Rev. Neurosci.*, vol. 9, no. 1, pp. 357–381, 1986.
- [8] J. Pagan, T. Seto, M. Pagano, and A. Cittadini, "Role of the ubiquitin proteasome system in Parkinson's disease," *Circ. Res.*, vol. 112, no. 7, pp. 1046–1058, 2013.
- [9] R. Betarbet, T. B. Sherer, and J. T. Greenamyre, "Ubiquitin-proteasome system and Parkinson's diseases," vol. 191, 2005.
- [10] C. Marras and A. Lang, "Parkinson's disease subtypes: Lost in translation?," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 84, no. 4, pp. 409–415, 2013.
- [11] W. G. Tatton, T. T. Warner, A. H. V Schapira, R. Chalmers-Redman, D. Brown, and N. Tatton, "Genetic and Environmental Factors in the Cause of Parkinson's Disease," *Ann. Neurol.*, vol. 53 Suppl 3, pp. S61-70; discussion S70-2, 2003.
- [12] V. Bonifati *et al.*, "A common LRRK2 mutation in idiopathic Parkinson's disease," *Lancet*, vol. 365, pp. 415–416, 2005.
- [13] C. Laurencin and S. Thobois, "Malattia di Parkinson," *EMC - Neurol.*, vol. 19, no. 2, pp. 1–13, 2019.
- [14] E. Ray Dorsey *et al.*, "Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016," *Lancet Neurol.*, vol. 17, no. 11, pp. 939–953, 2018.
- [15] A. Ascherio and M. A. Schwarzschild, "The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention," *Lancet Neurol.*, vol. 15, no. 12, pp. 1257–1272, 2016.
- [16] C. B. Breckenridge, C. Berry, E. T. Chang, R. L. Sielken, and J. S. Mandel, "Association between Parkinson's disease and cigarette smoking, rural living, well-water consumption, farming and pesticide use: Systematic review and meta-analysis," *PLoS One*, vol. 11, no. 4, pp. 1–42, 2016.
- [17] F. D. Dick, "Parkinson's disease and pesticide exposures," *Br. Med. Bull.*, vol. 79–80, no. 1, pp. 219–231, 2006.
- [18] M. Moccia *et al.*, "Caffeine consumption and the 4-year progression of de novo Parkinson's disease," *Park. Relat. Disord.*, vol. 32, pp. 116–119, 2016.
- [19] and D. M. Y. Adam Moser, Kevin Range, *Past, present and future of A2a adenosine receptor antagonist in the therapy of Parkinson's disease*, vol. 23, no. 1. 2008.
- [20] O. M. Batovskii and V. I. Gur'ev, "Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease," *J. Appl. Spectrosc.*, vol. 23, no. 6, pp. 1658–1660, 1975.
- [21] K. M. Doherty *et al.*, "Postural deformities in Parkinson's disease," *Lancet Neurol.*, vol. 10,

no. 6, pp. 538–549, 2011.

- [22] B. Palakurthi and S. P. Burugupally, “Postural Instability in Parkinson’s Disease: A Review,” *Brain Sci.*, vol. 9, no. 9, p. 239, 2019.
- [23] H. M. Bronte-Stewart, “Postural instability in idiopathic Parkinson’s disease: the role of medication and unilateral pallidotomy,” *Brain*, vol. 125, no. 9, pp. 2100–2114, 2002.
- [24] A. Schrag *et al.*, “Depression rating scales in Parkinson’s disease: Critique and recommendations,” *Mov. Disord.*, vol. 22, no. 8, pp. 1077–1092, 2007.
- [25] D. W. Dickson *et al.*, “Neuropathological assessment of Parkinson’s disease: refining the diagnostic criteria,” *Lancet Neurol.*, vol. 8, no. 12, pp. 1150–1157, 2009.
- [26] A. Cartabellotta, F. Berti, A. L. Patti, S. Quintana, and R. Eleopra, “Linee guida per la diagnosi e il trattamento della malattia di Parkinson,” *Evidence*, vol. 10, no. 4, p. e1000181, 2018.
- [27] A. Abdel Fattah, N. M. Youssif, O. A. Shenouda, and T. A. Morsy, “Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson’s disease: a clinico-pathological study of 100 cases,” *J. Egypt. Soc. Parasitol.*, vol. 16, no. 1, pp. 75–83, 1986.
- [28] H. A.J., D. S.E., B.-S. Y., and L. A.J., “The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service,” *Brain*, vol. 125, no. 4, pp. 861–870, 2002.
- [29] 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.
- [30] Movement Disorder Society, “MDS\_UPDRS\_Italian\_Offical\_Working\_Document,” pp. 738–750, 2008.
- [31] A. Schrag and N. Quinn, “Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson’s disease: A community-based study,” *Brain*, vol. 123, no. 11, pp. 2297–2305, 2000.
- [32] O. Rascol, D. J. Brooks, A. D. Korczyn, P. P. De Deyn, C. E. Clarke, and A. E. Lang, “A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson’s disease who were treated with ropinirole or levodopa,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 342, no. 20, pp. 1484–1491, 2000.
- [33] N. J. Ives *et al.*, “Monoamine oxidase type B inhibitors in early Parkinson’s disease: Meta-analysis of 17 randomised trials involving 3525 patients,” *Br. Med. J.*, vol. 329, no. 7466, pp. 593–596, 2004.
- [34] M. Synofzik and T. E. Schlaepfer, “Stimulating personality: Ethical criteria for deep brain stimulation in psychiatric patients and for enhancement purposes,” *Biotechnology Journal*, vol. 3, no. 12, pp. 1511–1520, 2008.
- [35] F. B. Horak, D. Dimitrova, and J. G. Nutt, “Direction-specific postural instability in subjects with Parkinson’s disease,” *Exp. Neurol.*, vol. 193, no. 2, pp. 504–521, 2005.
- [36] M. Mancini, L. Rocchi, F. B. Horak, and L. Chiari, “Effects of Parkinson’s disease and levodopa on functional limits of stability,” *Clin. Biomech.*, vol. 23, no. 4, pp. 450–458, 2008.
- [37] C. L. Mancini Martina, Horak Fay B., Zampieri Cris, Carlson-Kuhta Patricia, Nutt John G., “Trunk accelerometry reveals postural instability in untreated PD.” 2010.
- [38] L. C. and F. B. H. Martina Mancini, Patricia Carlson-Kuhta, Cris Zampieri, John G. Nutt, “Postural sway as a marker of progression in Parkinson’s disease.” .
- [39] J. V. Jacobs, F. B. Horak, K. Van Tran, and J. G. Nutt, “An alternative clinical postural stability test for patients with Parkinson’s disease,” *J. Neurol.*, vol. 253, no. 11, pp. 1404–1413, 2006.
- [40] N. Chastan, B. Debono, D. Maltête, and J. Weber, “Discordance between measured postural instability and absence of clinical symptoms in Parkinson’s disease patients in the early stages of the disease,” *Mov. Disord.*, vol. 23, no. 3, pp. 366–372, 2008.
- [41] R. P. Hubble, G. A. Naughton, P. A. Silburn, and M. H. Cole, “Wearable sensor use for assessing standing balance and walking stability in people with Parkinson’s disease: A

- systematic review," *PLoS One*, vol. 10, no. 4, pp. 1–22, 2015.
- [42] B. Ando *et al.*, "A multisensor architecture for the assessment of postural sway in elderly and people with neurological disease," *SAS 2017 - 2017 IEEE Sensors Appl. Symp. Proc.*, 2017.
- [43] M. Visser, J. Marinus, B. R. Bloem, H. Kisjes, B. M. Van Den Berg, and J. J. Van Hilten, "Clinical Tests for the Evaluation of Postural Instability in Patients with Parkinson's Disease," *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, vol. 84, no. 11, pp. 1669–1674, 2003.
- [44] P. M. Deshmukh, C. M. Russell, L. E. Lucarino, and S. N. Robinovitch, "Enhancing clinical measures of postural stability with wearable sensors," *Proc. Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. EMBS*, pp. 4521–4524, 2012.
- [45] R. Rucco *et al.*, "Type and location of wearable sensors for monitoring falls during static and dynamic tasks in healthy elderly: A review," *Sensors (Switzerland)*, vol. 18, no. 5, 2018.
- [46] C. H. Lee and T. L. Sun, "Evaluation of postural stability based on a force plate and inertial sensor during static balance measurements," *J. Physiol. Anthropol.*, vol. 37, no. 1, pp. 1–16, 2018.
- [47] M. O'sullivan, C. Blake, C. Cunningham, G. Boyle, and C. Finucane, "Correlation of accelerometry with clinical balance tests in older fallers and non-fallers," *Age Ageing*, vol. 38, no. 3, pp. 308–313, 2009.
- [48] E. P. Doheny *et al.*, "Displacement of centre of mass during quiet standing assessed using accelerometry in older fallers and non-fallers," *Proc. Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. EMBS*, no. August 2012, pp. 3300–3303, 2012.
- [49] A. P. Stylianou, M. A. McVey, K. E. Lyons, R. Pahwa, and C. W. Luchies, "Postural sway in patients with mild to moderate parkinson's disease," *Int. J. Neurosci.*, vol. 121, no. 11, pp. 614–621, 2011.
- [50] A. J. Solomon, J. V. Jacobs, K. V. Lomond, and S. M. Henry, "Detection of postural sway abnormalities by wireless inertial sensors in minimally disabled patients with multiple sclerosis: A case-control study," *J. Neuroeng. Rehabil.*, vol. 12, no. 1, pp. 1–9, 2015.
- [51] M. Mancini *et al.*, "A sensitive, valid and reliable measure of postural control," *J. Neuroeng. Rehabil.*, vol. 9, no. 1, pp. 1–8, 2012.
- [52] M. Carbon-Mangels and M. C. Hutter, "Selecting relevant descriptors for classification by Bayesian estimates: A comparison with decision trees and support vector machines approaches for disparate data sets," *Mol. Inform.*, vol. 30, no. 10, pp. 885–895, 2011.

## *Ringraziamenti*

Ringrazio la Dottoressa Gabriella Olmo per avermi dato l'opportunità di svolgere questo lavoro e per la sua infinità disponibilità.

Un grazie infinito all'Ing. Luigi Borzì, per i suoi consigli e la sua pazienza durante l'intero svolgimento di questa tesi, per aver reso questi mesi più leggeri.

Ringrazio il Centro Parkinson e Disturbi del Movimento dell'ospedale Molinette di Torino. Un grazie particolare a Dott. Romagnolo, Dott. Zibetti e Dott. Artusi per avermi permesso di assistere al loro lavoro, per la loro disponibilità e la loro partecipazione a questa tesi.

Non esistono parole per ringraziare le mie amiche e colleghe, Anastasia, Deniz, Greta e Roberta per aver condiviso momenti belli e brutti, per aver creduto in me più di quanto io credessi in me stessa e per avermi sopportato tutti questi anni. Grazie.

Un grazie enorme alla mia famiglia surrogata, Alberto, Davide, Francesca, Pierluigi e Pietro. Grazie per aver reso questi anni indimenticabili.

Un grazie immenso va alla mia famiglia, ai miei nonni Ivo e Gianna, a mia sorella Alessandra e ai miei genitori Ivo e Gloria. Grazie per avermi permesso di intraprendere questo percorso e per avermi supportato e sopportato in ogni modo possibile.

E infine, grazie a me stessa per non essermi arresa.