

POLITECNICO DI TORINO

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN INGEGNERIA BIOMEDICA

Tesi di Laurea Magistrale

Analisi multimodale del Freezing Of Gait nella malattia di Parkinson: uno studio preliminare



Relatore

Luca Mesin

Candidati

Paola Porcu

Debora Russu

Correlatori

Gabriella Olmo

Taian Martins Vieira

Luigi Borzi

ANNO ACCADEMICO 2020/2021

SOMMARIO

Il Parkinson è una malattia neurodegenerativa multi-sistemica ad evoluzione lenta ma progressiva che colpisce principalmente i neuroni dopaminergici in una specifica area del cervello chiamata “substantia nigra” e coinvolge diverse funzioni motorie, vegetative, comportamentali e cognitive che impattano fortemente sulla qualità della vita. Il rischio di sviluppare tale patologia aumenta con l’avanzare dell’età, si stima che circa il 3% della popolazione sopra i 65 anni ne sia affetto. La MdP (Malattia di Parkinson) esprime un processo degenerativo cronico di difficile standardizzazione per la sede della patologia e per le variazioni del fenotipo clinico. Ad oggi, la diagnosi è effettuata mediante la verifica di criteri clinici proposti dalla “United Kingdom Parkinson’s Disease Society Brain Bank”. Pertanto, non esiste un marcatore biologico o un test diagnostico strumentale specifico. Per valutare la progressione dei sintomi vengono utilizzate delle scale di valutazione che assegnano un punteggio in base alla severità e allo stadio della malattia (es. scala UPDRS e scala di Hoehn e Yahr). Una delle conseguenze più debilitanti e pericolose della Malattia di Parkinson è il congelamento dell’andatura (FOG – Freezing Of Gait) definito come *“una breve ed episodica assenza, o marcata riduzione, della progressione in avanti del passo nonostante l’intenzione di camminare”*. Questi episodi aumentano il rischio di caduta e riducono drasticamente la qualità della vita del paziente e dei rispettivi caregiver. Affinché sia possibile effettuare una corretta valutazione delle condizioni cliniche, è necessario conoscere al meglio la frequenza giornaliera e la durata degli episodi FOG. Al momento, non esiste una cura per la MdP, ma esistono numerosi tipi di trattamento, farmacologici e di tipo chirurgico, che consentono un alleviamento dei sintomi. Questo studio propone la costruzione di un classificatore che sia in grado di distinguere gli episodi pre-FOG e FOG dalla normale locomozione; l’eventuale miglioramento delle sue prestazioni verrà valutato integrando le informazioni provenienti da un’analisi multimodale che tenga conto del contributo di molteplici segnali. Il Dataset utilizzato, pubblicato il 26 Gennaio 2021, dal titolo “Multimodal Dataset of Freezing of Gait in Parkinson’s Disease” (Mendeley Data), raccoglie i segnali elettroencefalografico (EEG), elettromiografico (EMG), elettrocardiografico (ECG), di conduttanza cutanea (SC) e accelerometrico (ACC) acquisiti durante l’esecuzione di diversi task motori da parte di 12 pazienti affetti dalla Malattia di Parkinson e soggetti ad episodi FOG. Affinché fosse possibile rilevare il maggior numero di episodi FOG è stata progettata una procedura sperimentale standard che ha portato all’acquisizione di 3 ore e 42 minuti di dati. Ogni paziente compie da un minimo di 4 task ad un massimo di 6, di durata variabile tra i singoli; gli episodi FOG sono stati identificati ed

etichettati da due medici qualificati. In questo studio verranno però utilizzati unicamente il segnale elettroencefalografico (EEG), di conduttanza cutanea (SC) e quelli provenienti dai sensori inerziali. Dopo aver concluso la fase di pre-processing dei segnali, sono stati progettati due classificatori, SVM e kNN, ognuno dei quali è stato allenato e testato tramite due diversi algoritmi: User-Independent con validazione di tipo Leave One Subject Out (LOSO) e User-Dependent con validazione Leave One Task Out (LOTO). Per entrambi gli algoritmi è stata effettuata una classificazione unimodale e una classificazione multimodale.

Per l'algoritmo User-Independent, che ha mostrato informazioni significative provenienti dai sensori inerziali posizionati sul muscolo Tibiale, i due modelli ML forniscono prestazioni confrontabili per entrambi i tipi di classificazione effettuati. In generale, le metriche di accuratezza, f-score, precisione, sensibilità e specificità raggiungono valori superiori al 75% in entrambi i casi e, per questo, le prestazioni delle due classificazioni possono essere ritenute accettabili.

L'algoritmo User-Dependent ha permesso di rilevare, inoltre, informazioni significative provenienti dai sensori inerziali posizionati sul polso sinistro e dall'attività cerebrale.

Le classificazioni multimodali, effettuate per i due algoritmi, hanno mostrato nel primo caso delle prestazioni confrontabili ottenute a partire dai segnali di accelerometro/giroscopio della gamba. Nel caso invece dell'algoritmo User-Dependent, la classificazione multimodale, che unisce le informazioni provenienti dal sensore inerziale posizionato sia sull'arto inferiore che sull'arto superiore e dall'attività cerebrale, permette di ottenere delle performance confrontabili alle prestazioni ottenute con il solo sensore posizionato sulla gamba, rendendo quest'ultimo quello maggiormente informativo e utile nel riconoscimento degli episodi FOG. Anche in questo caso si ottengono performance accettabili superiori al 75%.

INDICE

SOMMARIO	1
INDICE.....	3
INDICE DELLE TABELLE.....	6
INDICE DELLE FIGURE	7
1. Introduzione alla patologia	9
1.1 Generalità, incidenza e cause	9
1.2 Sintomi	10
1.3 Diagnosi.....	11
1.4 Trattamenti.....	12
1.5 Scale e questionari di valutazione	13
1.5.1 Scale UPDRS e MDS-UPDRS	14
1.5.2 Scala Hoehn and Yahr.....	15
2. Freezing Of Gait (FOG).....	16
2.1 Introduzione.....	16
2.2 Aree e meccanismi cerebrali coinvolti	17
2.3 Classificazione.....	19
2.4 Trattamenti.....	19
2.5 Metodi di valutazione	21
2.5.1 Metodi di valutazione soggettivi.....	21
2.5.2 Metodi di valutazione oggettivi	22
2.6 Protocolli per evocare il fenomeno FOG	24
3. Predizione e rilevamento del FOG	25
3.1 Stato dell'arte	25
3.1.1 Alcuni studi degli ultimi 10 anni.....	27
4. Materiali e metodi	28
4.1 Dataset	28
4.2 Segnali e strumenti utilizzati	29
4.2.1 Elettroencefalogramma (EEG)	29
4.2.2 Analisi del segnale EEG nei pazienti PD+FOG.....	32
4.2.3 Accelerometro	34
4.2.4 Giroscopio.....	35

4.2.5	Analisi dei segnali di attività motoria nei pazienti PD+FOG	35
4.2.6	Attività Elettrodermica (EDA)	37
4.2.7	Analisi del segnale SC nei pazienti PD+FOG.....	38
4.2.8	Caratteristiche degli strumenti utilizzati.....	39
5.	Processing dei dati.....	39
5.1	Filtraggio.....	40
5.1.1	Accelerometro/Giroscopio.....	40
5.1.2	Elettroencefalogramma (EEG)	49
5.1.3	Attività Elettrodermica (EDA)	55
5.2	Labeling classificazione Multiclasse	59
5.3	Segmentazione	59
5.4	Feature Extraction	60
5.5	Feature Selection.....	61
5.6	Machine Learning Models (ML).....	62
5.7	Validazione e Test	64
5.8	Algoritmo User-Independent	66
5.8.1	Leave One Subject Out (LOSO)	71
5.9	Algoritmo User-Dependent	72
5.9.1	Leave One Task Out (LOTO)	75
5.9.2	K-fold Crossvalidation.....	76
6.	Risultati e discussione.....	77
6.1	Algoritmo User-Independent	77
6.1.1	Classificazione Unimodale – Accelerometro Tibiale sinistro	77
6.1.2	Classificazione Unimodale – Giroscopio Tibiale sinistro.....	78
6.1.3	Classificazione Multimodale – Accelerometro + Giroscopio Tibiale sinistro	79
6.1.4	Confronto classificazione Unimodale vs Multimodale	80
6.1.5	Analisi dei falsi positivi	81
6.2	Algoritmo User-Dependent	84
6.2.1	Classificazione Unimodale per i singoli pazienti.....	84
6.2.2	Confronto sensori: Unimodale vs Multimodale.....	86
6.3	Confronto classificazione User-Independent vs User-Dependent.....	88
6.3.1	Risoluzione temporale nel riconoscimento FOG.....	90
7.	Conclusioni e lavori futuri	91
	BIBLIOGRAFIA.....	94

INDICE DELLE TABELLE

Tabella 1. Scala di H&Y e scala di H&Y modificata [12]	15
Tabella 2. Alcuni studi degli ultimi 10 anni	27
Tabella 3. Informazioni sui sensori utilizzati	28
Tabella 4. Definizioni segnale EDA [49]	37
Tabella 5. Caratteristiche degli strumenti utilizzati	39
Tabella 6. Elenco feature estratte	60
Tabella 7. Elenco feature selezionate per Accelerometro e Giroscopio	66
Tabella 8. Elenco feature per singolo paziente	73
Tabella 9. Performance complessive Accelerometro	77
Tabella 10. Performance Accelerometro per singolo paziente	77
Tabella 11. Performance complessive Giroscopio	78
Tabella 12. Performance Giroscopio per singolo paziente	79
Tabella 13. Performance complessive Accelerometro + Giroscopio	79
Tabella 14. Performance Accelerometro + Giroscopio per singolo paziente	80
Tabella 15. Risultati analisi Falsi Positivi per Accelerometro	82
Tabella 16. Risultati analisi Falsi Positivi per Giroscopio	83
Tabella 17. Risultati analisi Falsi Positivi per Accelerometro + Giroscopio	83
Tabella 18. Classificazione Unimodale paziente1	84
Tabella 19. Classificazione Unimodale paziente3	84
Tabella 20. Classificazione Unimodale paziente4	84
Tabella 21. Classificazione Unimodale paziente6	84
Tabella 22. Classificazione Unimodale paziente7	85
Tabella 23. Classificazione Unimodale paziente8	85
Tabella 24. Classificazione Unimodale paziente9	85
Tabella 25. Classificazione Unimodale paziente10	85
Tabella 26. Classificazione Unimodale paziente11	85
Tabella 27. Classificazione Unimodale paziente12	85

INDICE DELLE FIGURE

Figura 1. Diagramma dei processi seguiti.....	39
Figura 2. Modulo e fase del filtro passa-alto.....	40
Figura 3. Modulo e fase del filtro passa-basso.....	41
Figura 4. Esempio filtraggio Accelerometro Tibiale sx per le tre componenti X, Y e Z.....	41
Figura 5. Esempio filtraggio Giroscopio Tibiale sx per le tre componenti X, Y e Z.....	42
Figura 6. Esempio filtraggio Accelerometro Polso sx per le tre componenti X, Y e Z.....	42
Figura 7. Esempio filtraggio Giroscopio Polso sx per le tre componenti X, Y e Z.....	43
Figura 8. Esempio segnali sul Tibiale sx.....	44
Figura 9. Esempi segnali di accelerazione e velocità angolare acquisiti sul polso del Pz1.....	46
Figura 10. Esempi segnali di accelerazione e velocità angolare acquisiti sul polso del Pz12.....	47
Figura 11. Confronto PSD segnali di accelerazione e velocità angolare	48
Figura 12. Esempio segnale EEG grezzo	49
Figura 13. Modulo e fase del filtro passa-alto.....	50
Figura 14. Modulo e fase del filtro passa-basso.....	50
Figura 15. Esempio segnale EEG in seguito al filtraggio passabanda	51
Figura 16. Esempio segnale EEG affetto da artefatto EMG nei canali fronto-centrali e parieto-occipitali.....	53
Figura 17. Esempio segnale EEG in seguito alla rimozione dell'artefatto	53
Figura 18. L'immagine rappresenta l'andamento nel tempo del segnale EEG nel quale è possibile riconoscere diverse condizioni: standing, cammino e transizione al FOG [46]	54
Figura 19. Nel presente studio, un andamento simile alla fase di transizione/FOG si osserva nei canali fronto-centrali e parieto-occipitali	54
Figura 20. Il tratto di segnale evidenziato rappresenta un esempio di artefatto dovuto al possibile distacco dell'elettrodo	55
Figura 21. Modulo e fase del filtro passa-basso.....	56
Figura 22. Esempio rimozione transiente rapido	56
Figura 23. Modulo e fase del filtro passa-alto.....	57
Figura 24. Figura a sx: pre-processing completo del segnale SC; Figura a dx: dettaglio rimozione rumore in alta frequenza	57
Figura 25. Esempi segnali EDA in presenza di episodi FOG	58
Figura 26. Esempi andamento nel tempo di alcune feature ottenute per l'Accelerometro (sx) e relativi box-plot per le fasi di non-FOG e FOG (dx)	67
Figura 27. Esempi andamento nel tempo di alcune feature ottenute per il Giroscopio (sx) e relativi box-plot per le fasi di non-FOG e FOG (dx).....	68
Figura 28. Scatter plot Dataset Accelerometro (sx); Scatter plot Dataset Giroscopio (dx).....	69
Figura 29. Controllo Feature Selection	70
Figura 30. Pseudocodice di validazione e test con LOSO	71
Figura 31. Pseudocodice di validazione e test con 10-Kfold e LOSO Crossvalidation	75
Figura 32. Confusion Matrix complessiva SVM (sx); Confusion Matrix complessiva kNN (dx)	77
Figura 33. Confusion Matrix complessiva SVM (sx); Confusion Matrix complessiva kNN (dx)	78
Figura 34. Confusion Matrix complessiva SVM (sx); Confusion Matrix complessiva kNN (dx)	79

Figura 35. Performance classificazione Unimodale vs Multimodale SVM.....	80
Figura 36. Performance complessive Unimodale vs Multimodale kNN	81
Figura 37. Confronto Unimodale vs Multimodale - SVM.....	87
Figura 38. Confronto Unimodale vs Multimodale – kNN	88
Figura 39. Confronto classificazione kNN User-Independent vs User-Dependent segnali di accelerazione e velocità angolare	89
Figura 40. Confronto classificazione SVM User-Independent vs User-Dependent segnali di accelerazione e velocità angolare	89
Figura 41. Risoluzione temporale di riconoscimento algoritmo User-Independent	90
Figura 42. Risoluzione temporale di riconoscimento algoritmo User-Dependent	91

Capitolo 1

1. Introduzione alla patologia

1.1 Generalità, incidenza e cause

La malattia di Parkinson (MdP o PD) è una malattia neurodegenerativa progressiva causata dalla graduale perdita dei neuroni dopaminergici nell'area cerebrale della substantia nigra, regione del mesencefalo. I neuroni dopaminergici, tramite la produzione della dopamina, intervengono in numerosi processi biologici come il movimento e la cognizione e, la loro progressiva perdita porta alla manifestazione dei sintomi più evidenti e tipici del Parkinson che riguardano soprattutto il movimento e l'equilibrio. Dopo la malattia di Alzheimer, è considerata la malattia neurodegenerativa più comune con un tasso di incidenza annuo compreso tra 8-10 casi su 100000 persone. Le caratteristiche di una possibile malattia di Parkinson sono state ritrovate anche in documenti molto antichi ma la prima chiara descrizione dal punto di vista medico arrivò nel 1817 grazie al medico inglese James Parkinson che ne parlò nel suo studio "An Assay on the Shaking Palsy" [1]. La descrisse come caratterizzata da un particolare tremore a riposo, postura e andatura anomala, paralisi e diminuzione della forza muscolare. Jean-Martin Charcot, a metà del 1800, riuscì ad ampliare e perfezionare questa prima descrizione e diffuse tutte le informazioni a livello internazionale. Separò, inoltre, la MdP dalla sclerosi multipla e da altri disturbi caratterizzati da tremolio. Gli studi epidemiologici sulla sua incidenza offrono un valido aiuto nella comprensione dei fattori di rischio e nella determinazione della sua storia naturale. Diversi studi hanno mostrato l'aumento dell'incidenza della malattia con l'avanzare dell'età, sia negli uomini che nelle donne con una significativa eterogeneità nella fascia d'età uguale o superiore agli 80 anni. Una differenza statisticamente significativa tra i sessi è stata riscontrata solo per i pazienti di età compresa tra i 60 e i 79 anni evidenziando una maggiore incidenza nel sesso maschile [2]. Il tasso di incidenza complessivo nelle donne di età pari o superiore ai 40 anni è di 37.55 per 100000 persone contro un'incidenza di 61.21 per gli uomini [2]. Oggi la MdP è considerata prevalentemente una patologia multifattoriale, dovuta all'interazione tra molteplici fattori di rischio di tipo genetico e ambientale. Il contributo dato da tali fattori varia tra i soggetti delineando un ampio spettro alle cui estremità è possibile trovare parkinsonismi puramente genetici e dall'altra le forme idiopatiche, in cui le cause sono di difficile interpretazione [3]. Dal punto di vista genetico, alcune mutazioni vengono associate alla manifestazione della MdP. Tra i geni individuati, i più importanti sono:

- Alfa-sinucleina (PARK-1/PARK-4);
- Parkina (PARK-2);
- PINK1 (PARK-6);
- DJ-1 (PARK-7);
- LRRK2 (PARK-8);
- Glucocerebrosidasi GBA.

Circa il 20% dei pazienti presenta una storia familiare di tale patologia [4].

Dal punto di vista ambientale, il rischio di contrarre la malattia aumenta con l'esposizione a tossine, come alcuni pesticidi (es. Paraquat), idrocarburi-solventi (es. trielina) e metalli pesanti (es. quelli prodotti nella professione del saldatore) [4]. Altri studi riportano invece alcuni fattori protettivi, quali il consumo di caffeina o il fumo di tabacco [5][6].

1.2 Sintomi

I principali sintomi che caratterizzano la malattia di Parkinson sono il tremore a riposo (tremore quando i muscoli sono a riposo), l'aumento del tono muscolare (identificato tramite la rigidità) ed infine il rallentamento dei movimenti volontari e l'instabilità posturale. Il sintomo più comune è comunque quello del tremore che si manifesta quando i muscoli sono rilassati. È in base ai sintomi del paziente che il medico può formulare la diagnosi; la malattia è progressiva e alla fine causa grave disabilità e immobilità. Le quattro caratteristiche cardinali della MdP sono state raggruppate sotto l'acronimo TRAP: Tremor at rest, Rigidity, Akinesia (o bradicinesia) e Postural instability. Normalmente, la malattia inizia lievemente e progredisce in maniera graduale. Il primo sintomo è quello del tremore in circa i 2/3 delle persone e si manifesta in maniera grossolana e ritmica (con una frequenza compresa tra 4 e 6 Hz) in una mano quando essa è a riposo (soventemente coinvolge la mano in un movimento simile a quello effettuato per far rotolare piccoli oggetti, chiamato "contar monete"), diminuisce durante i movimenti volontari della mano e scompare completamente durante il sonno, può peggiorare in caso di stress emotivo o astenia, può avanzare anche all'altra mano, alle braccia, alle gambe, alle mascelle, alla lingua, alla fronte e alle palpebre, non può invece colpire la voce del paziente. In alcuni soggetti però, questo sintomo non si presenta. È possibile affermare comunque che, per la maggior parte dei pazienti, diventa estremamente difficile camminare; in particolar modo, diventa difficile effettuare il primo passo. L'andatura risulta strascicata, i passi

brevi e le braccia (che oscillano leggermente o per niente) piegate all'altezza della vita. Durante il cammino, si hanno difficoltà nel fermarsi e nel girare ed inoltre, al progredire della malattia, alcuni pazienti si fermano durante il cammino (descrivendo il fenomeno come se avessero i piedi incollati a terra, anche detto "congelamento" o FOG), altri invece accelerano involontariamente arrivando ad una "corsa" instabile per evitare di cadere (festinazione). Comunemente ad altri sintomi parkinsoniani, la bradicinesia dipende dallo stato emotivo del paziente. Il fenomeno della "kinesia paradoxa" indica che i pazienti hanno programmi motori intatti ma hanno difficoltà ad accedervi [7]. Registrazioni elettromiografiche hanno dimostrato che i pazienti affetti da bradicinesia sono impossibilitati a fornire l'energia necessaria ai muscoli appropriati per sviluppare la forza sufficiente ad iniziare o mantenere ampi movimenti veloci. Per questo motivo, necessitano di una serie di raffiche multiple di muscoli agonisti per eseguire i movimenti più ampi [7].

Per quanto riguarda i movimenti, si hanno maggiori difficoltà nel controllare quelli di lieve entità, diventano perciò difficili i piccoli gesti quotidiani o la scrittura a penna. Tuttavia, forza e sensibilità non vengono alterate. Assieme ai piccoli muscoli delle mani, diventano rigidi anche quelli del viso, portando il paziente a diventare inespressivo o, al contrario, avere un'espressione depressa e malinconica, con uno sguardo fisso nel vuoto. Sempre a causa dell'irrigidimento dei muscoli del viso e della gola, molto spesso anche la deglutizione e l'articolazione delle parole diventano imprese ardue. Ulteriori sintomi possono essere: problemi nel sonno e nella minzione, stipsi, diminuzione improvvisa ed eccessiva della pressione arteriosa, dermatite seborroica, perdita dell'olfatto, demenza, depressione, allucinazioni, manie e paranoia. Tutti i sintomi mentali e psicotici possono essere provocati dalla malattia ma anche dal farmaco utilizzato per trattarla.

1.3 Diagnosi

La sintomatologia motoria (tremore, rigidità, acinesia, instabilità posturale) si manifesta quando il processo degenerativo ha ormai causato una riduzione dei neuroni dopaminergici nella substantia nigra intorno al 50% e del contenuto di dopamina striatale al di sotto del 70-80% [3]. Le tecniche di neuroimaging possono essere utili nell'identificazione della malattia e nella distinzione di questa da altri disturbi i cui sintomi si manifestano in maniera molto simile [7]. Alcuni esami strumentali come l'RMN encefalo o gli esami ematochimici possono fornire un valido aiuto nell'esclusione delle numerose patologie che si manifestano con sintomi molto simili a quelli del Parkinson. Esami specifici come la SPECT o la PET possono invece confermare la diagnosi di Parkinson. Una nuova

metodica di imaging funzionale (DaTSCAN simile alla TAC) può confermare o escludere l'eventuale compromissione del sistema dopaminergico in uno stadio anche precoce della malattia. Questo tipo di esame viene eseguito tramite l'iniezione di particolari traccianti in vena e la conseguente acquisizione con strumenti SPECT che permettono di visualizzare i livelli di dopamina nei gangli della base [8]. Attualmente vi sono numerose evidenze cliniche che suggeriscono che la fase premotoria della PD è verosimilmente caratterizzata dalla presenza di sintomi non motori come i disturbi dell'olfatto, la costipazione o l'eccessiva sonnolenza [3]. Sono attualmente in corso degli studi per valutare i marcatori della Mdp sia in pazienti in fase iniziale di malattia sia in soggetti a rischio di ammalarsi (familiari di pazienti, portatori di mutazioni genetiche, soggetti affetti da disturbi del sonno, etc) [3]. In fase di autopsia, l'analisi dei corpi di Lewy nel mesencefalo viene considerata come conferma dell'effettiva presenza della malattia nel paziente [9].

1.4 Trattamenti

Attualmente non esiste nessuna cura per la malattia di Parkinson, esistono solo numerosi tipi di trattamento che rendono più facile la gestione dei sintomi da parte del paziente, consentendogli di condurre una vita relativamente normale. Affiancato dal neurologo, il paziente può decidere di quali trattamenti usufruire evitando di utilizzarli all'inizio della malattia per dare più spazio ad attività che gli permettano di condurre uno stile di vita sano. Quando però i sintomi iniziano ad interferire in maniera preponderante con la vita del paziente e con le sue attività quotidiane, possono essere gestiti attraverso la somministrazione di farmaci antiparkinsoniani (come la levodopa o gli agonisti della dopamina) da assumere per via orale. Tali farmaci sono studiati per aumentare il livello di dopamina oppure per stimolare le aree cerebrali interessate nella malattia. La malattia di Parkinson affligge in maniera diversificata i pazienti e quindi, a causa della sua natura estremamente individuale, le terapie farmacologiche non producono gli stessi effetti su tutti i pazienti. Uno dei problemi principali che riguardano la somministrazione dei farmaci per via orale sono gli effetti collaterali; la loro efficacia viene notevolmente ridotta nella fase di attraversamento dello stomaco e la loro azione viene garantita solo per un paio d'ore (per questo si parla di fase "On-Off" del paziente); solo una parte del farmaco raggiunge le regioni cerebrali interessate. Nel caso della levodopa, per esempio, il resto del farmaco viene metabolizzato come dopamina in altre zone del corpo, provocando tutta una serie di effetti collaterali e per questo la sua assunzione viene solitamente affiancata dall'assunzione di farmaci che impediscono la metabolizzazione della

dopamina. Sono stati sviluppati quindi metodi alternativi per la somministrazione di questi farmaci in modo da bypassare completamente lo stomaco:

- **Apomorfina:** il farmaco viene iniettato sottocute oppure somministrato continuamente attraverso l'ausilio di un microinfusore;
- **Gel a base di levodopa/carbidopa:** il farmaco viene somministrato tramite l'utilizzo di una pompa esterna (collegata a sua volta ad un catetere impiantato, per via chirurgica, nell'intestino). Permette la somministrazione continua ma richiede la presenza di una pompa esterna e per questo è un trattamento relativamente debilitante (dipende da quali sono le condizioni del paziente e da quali sono le sue attività quotidiane);
- **DBS:** la Deep Brain Stimulation, fa parte dei trattamenti chirurgici. Le aree di intervento sono il talamo, il globus pallidus o il nucleo subtalamico. Prevede l'inserimento chirurgico di un sottile elettrocatetere, in una delle aree citate, collegato tramite un'estensione ad un neurostimolatore (o pacemaker cerebrale) impiantato solitamente sottocute in zona toracica o addominale. Tale dispositivo invia impulsi elettrici a zone specifiche del cervello per interrompere o ridurre i sintomi, in particolare il forte tremore. Il trattamento consente di diminuire sensibilmente le dosi dei farmaci, come ad esempio la levodopa e viene effettuato anche nei casi in cui la somministrazione, attraverso il gel della levodopa, non produca risultati soddisfacenti. È raccomandato in pazienti che soffrono di forte tremore che non viene adeguatamente controllato dai farmaci o in coloro che non tollerano bene il trattamento farmacologico [3]. Il paziente viene ritenuto idoneo al trattamento in base ad alcuni fattori come l'età, i sintomi, gli effetti collaterali legati al farmaco etc.

Terapie future, sulle quali attualmente si svolgono numerosi studi, riguardano l'utilizzo di cellule staminali, la ricerca genetica, gli innesti e i trapianti di tessuti neuronali. Sebbene richiedano numerosi anni di studio, potrebbero avere anche una svolta a livello commerciale; questi trattamenti potrebbero infatti essere accessibili anche ai pazienti che si sono sottoposti precedentemente ad altri tipi di cure (purché queste ultime siano reversibili) [3][9].

1.5 Scale e questionari di valutazione

Le scale e i questionari di valutazione vengono sempre più utilizzati nella diagnosi e nel monitoraggio della malattia di Parkinson. Grazie ai loro aspetti qualitativi e quantitativi offrono un

valido aiuto di tipo oggettivo alla valutazione clinica classica che risulta essere invece ampiamente soggettiva. Il loro utilizzo però rimane tutt'oggi confinato ai centri specialistici e agli studi di tipo terapeutico.

1.5.1 Scale UPDRS e MDS-UPDRS

Le scale UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) e MDS-UPDRS (Modified Parkinson's Disease Rating Scale) sono quelle più utilizzate per misurare la gravità e la progressione della malattia [10]. L'UPDRS è stato sviluppato nel 1987 come gold standard per i medici nel monitoraggio della malattia e nella risposta della stessa ai farmaci. Queste scale vengono utilizzate in qualsiasi stadio della malattia secondo la scala di stadiazione di Hoehn and Yahr. Risulta di facile utilizzo e fornisce una valutazione di tipo multidimensionale [11]. La valutazione è costituita da sei parti:

- **Parte I:** valutazione clinica del comportamento, dello stato mentale e dell'umore;
- **Parte II:** autovalutazione delle attività quotidiane (deglutire, parlare, vestirsi, camminare, etc.);
- **Parte III:** valutazione clinica delle capacità motorie;
- **Parte IV:** valutazione complicazione della terapia (nell'ultima settimana);
- **Parte V:** valutazione prognostica in base alla scala di Hoehn e Yahr;
- **Parte VI:** valutazione delle disabilità in base alla scala di autonomia Schwab and England.

Le parti da I a III sono valutate tramite una scala di valutazione da 0 a 4 mentre la parte IV viene valutata con "sì" e "no"; i punteggi più elevati indicano una maggiore progressione della malattia. Sia l'UPDRS che la MDS-UPDRS constano di quattro parti ma quest'ultima è stata creata nel 2007 dal comitato di revisione che ha apportato alcune modifiche alla precedente scala UPDRS. La modifica è stata effettuata perché l'MDS (Movement Disorder Society) riteneva che la parte IV (valutata tramite "sì" e "no") alterasse l'esito finale della scala e per questo, tutte le parti vengono ora valutate con una scala da 0 a 4 [11]. L'MDS-UPDRS, inoltre, differenzia i deficit lievi da quelli meno lievi e si divide come di seguito:

- **Parte I:** esperienze non motorie della vita quotidiana;
- **Parte II:** esperienze motorie della vita quotidiana;
- **Parte III:** valutazione capacità motorie;
- **Parte IV:** complicazioni motorie;

- **Parte V:** valutazione tramite scala Hoehn and Yahr modificata;
- **Parte VI:** valutazione tramite scala Schwab and England modificata.

1.5.2 Scala Hoehn and Yahr

La scala di Hoehn and Yahr è stata pubblicata nel 1967 sulla rivista “Neurology” da Melvin Yahr e Margaret Hoehn. Viene utilizzata in campo medico, assieme alla scala UPDRS, per descrivere e analizzare in maniera dettagliata lo stato e la progressione della malattia di Parkinson [9]. Tra i suoi vantaggi principali vi è sicuramente la semplicità e la facile applicazione. A causa della sua semplicità però, alcuni aspetti della MdP non vengono valutati adeguatamente. Con l’obiettivo di migliorare gli aspetti deboli della scala, venne modificata con l’aggiunta degli stadi 1.5 e 2.5 per la descrizione del decorso intermedio della malattia. Sebbene sia ancora ampiamente utilizzata, la scala H&Y è stata sostituita dall’UPDRS come misura per valutare primariamente l’esito del trattamento. Di seguito vengono elencati gli stadi con la loro descrizione originaria e modificata:

Stadio	Scala H&Y	Scala H&Y modificata
1	Coinvolgimento unilaterale, disabilità funzionale minima o assente	Unicamente coinvolgimento unilaterale
1.5	-	Coinvolgimento unilaterale e assiale
2	Coinvolgimento bilaterale o mediano, nessuna compromissione dell’equilibrio	Coinvolgimento bilaterale, nessuna compromissione dell’equilibrio
2.5	-	Malattia bilaterale lieve con recupero al pull test
3	Coinvolgimento bilaterale lieve o moderato; difficoltà posturali; fisicamente autosufficiente	Coinvolgimento bilaterale lieve o moderato; instabilità posturale; fisicamente autosufficiente
4	Disabilità grave ma in grado di camminare o stare in piedi senza assistenza	Disabilità grave ma in grado di camminare o stare in piedi senza assistenza
5	Costretto a letto o su sedia a rotelle se non assistito	Costretto a letto o su sedia a rotelle se non assistito

Tabella 1. Scala di H&Y e scala di H&Y modificata [12]

Capitolo 2

2. Freezing Of Gait (FOG)

2.1 Introduzione

Il fenomeno del freezing o “congelamento”, denominato con l’acronimo “FOG” da “Freezing Of Gait” viene descritto dai pazienti affetti dalla malattia di Parkinson come la sensazione di avere i piedi incollati a terra, con la parte superiore del corpo libera di muoversi. È un fenomeno che ha una durata variabile, da pochi secondi a diversi minuti. Il congelamento rende difficile iniziare un movimento, tende a verificarsi con maggiore frequenza col progredire della malattia e potrebbe essere collegato anche all’uso a lungo termine della levodopa. Tuttavia, può verificarsi anche in pazienti che non fanno uso della levodopa e quindi non è riconducibile ad un semplice effetto collaterale dei farmaci. La causa esatta del congelamento non è purtroppo nota, ma si ritiene si verifichi quando si interrompe una sequenza di movimenti familiare o automatica. Qualunque sia la causa, non tutti i pazienti ne soffrono e quindi è impossibile prevedere con sicurezza chi ne soffrirà. Nei pazienti in stadio avanzato, il freezing è dovuto ad un disturbo cognitivo a causa del quale si perde il controllo della marcia. In questo caso purtroppo è possibile che i pazienti non migliorino con la fisioterapia. Nei pazienti che non si trovano ad uno stadio avanzato della malattia, il freezing è causato dallo scompenso dopaminergico e viene comunemente classificato in quattro tipologie:

- **Freezing in OFF:** si manifesta quando l’efficacia del farmaco dopaminergico sta svanendo;
- **Freezing resistente:** non risponde alla levodopa ed è il più pericoloso poiché determina il maggior numero di cadute;
- **Freezing in pseudo-ON:** è la forma più rara, si manifesta quando la concentrazione di levodopa risulta insufficiente e non migliora le disfunzionalità degli arti inferiori;
- **Freezing in ON:** si presenta solo quando l’efficacia del farmaco è presente, è una forma rarissima e molto spesso si manifesta nei pazienti trattati con DBS che non hanno ridotto in maniera adeguata la dose di farmaco da assumere o nei pazienti che utilizzano una dose eccessiva. In questo caso è indispensabile ridurre la dose.

È stato osservato che il fenomeno è spesso il risultato di più concause che dipendono da situazioni ambientali e/o emotive, dolori o altre patologie legate al sistema motorio o da problematiche legate

al sistema propriocettivo e posturale. Durante la deambulazione, è possibile che il fenomeno si presenti quando:

- Si cammina verso passaggi stretti, porte, sedie o intorno ad ostacoli;
- Si gira/cambia direzione (soprattutto in uno spazio ristretto);
- Si compie un altro compito durante il cammino (dual task);
- Ci si trova in luoghi affollati, ingombri o con pavimenti a motivi geometrici;
- Si interrompe il ritmo di cammino (a causa di un oggetto o di qualcuno che parla);
- L'efficacia del farmaco sta svanendo e quindi i sintomi non vengono più controllati;
- Si sta in gruppo durante una conversazione;
- Si attraversa la strada oppure si deve compiere un compito in maniera veloce.

Anche il cambiamento della lunghezza del passo può influire nell'evocazione del fenomeno; i pazienti non reagiscono sempre allo stesso modo, ci sono situazioni in cui riescono a mantenere il giusto ritmo del passo e altre in cui lo aumentano o diminuiscono assieme anche alla lunghezza del passo stesso. In conclusione, è possibile affermare che il freezing aumenta il rischio di caduta ma la sua fisiopatologia è ancora in fase di studio; ciò che si sa è che la presenza di ulteriori disturbi, come l'ansia e il declino cognitivo, lo aggravano. Il miglioramento della postura, la concentrazione, il ritmo, gli ausili e l'adattamento degli spazi (soprattutto domestici) possono aiutare il paziente ad evitare il freezing o a cercare di superarlo con più facilità nel caso in cui si presenti [13][14].

2.2 Aree e meccanismi cerebrali coinvolti

I meccanismi alla base del FOG sono ancora oggi in parte sconosciuti e la sua comprensione è messa in discussione dalla sua natura improvvisa e imprevedibile [15]. Recenti scoperte di imaging molecolare in pazienti con PD e FOG durante la deambulazione, hanno suggerito una disfunzione della rete locomotoria sopraspinale che coinvolge principalmente la corteccia motoria primaria (M1), l'area motoria supplementare (SMA), la corteccia parietale (PC), i gangli della base, il nucleo subtalamico (STN), la regione locomotoria mesencefalica (MLR) e il cervelletto [15]. In particolare, uno studio ha evidenziato una sincronizzazione in bassa frequenza (banda θ e banda α , 4-13 Hz) nei soggetti Parkinsoniani con e senza FOG. Mentre, durante l'episodio di FOG c'è un disaccoppiamento

tra la corteccia e il nucleo subtalamico. L'origine di questo disaccoppiamento non è nota ma si pensa sia relativo alla disfunzione dei gangli della base, esso è infatti limitato all'emisfero con minore denervazione dopaminergica in un contesto di perdita di dopamina sbilanciata tra i due emisferi. Il disaccoppiamento risulta evidente anche nella fase pre-FOG e scompare con il recupero del normale pattern locomotorio (post-FOG) [15]. Altri studi hanno evidenziato una maggiore attività in banda θ durante episodi di congelamento [15]. In generale però, questi risultati possono dipendere dalle impostazioni degli studi e soprattutto da come viene evocato il congelamento. In alcuni casi esso compromette la camminata in avanti; altri lavori valutano invece il congelamento evocato dalla rotazione.

Vi sono dei modelli e delle ipotesi alla base del meccanismo del FOG, sebbene questi siano incompleti e possano rappresentare soltanto parzialmente il fenomeno. Per il *criterio della soglia* più disturbi dell'andatura possono verificarsi contemporaneamente e portare al FOG. In particolare, i meccanismi di controllo motorio di due o più caratteristiche dell'andatura associate al FOG possono interagire tra di loro e, in determinate circostanze, deteriorarsi dal punto di vista delle sinergie. Superato un certo livello di deterioramento, si verifica il FOG. L'idea alla base di questo criterio è che il livello di interdipendenza tra due caratteristiche del cammino non sia costante. Infatti, ad esempio, asimmetria e lunghezza del passo ridotta, agendo da soli, potrebbero non essere sempre sufficienti a causare il FOG. Le svolte possono rappresentare un altro esempio, queste infatti necessitano di un elevato coordinamento bilaterale e di una riduzione della lunghezza del passo; sovrapponendo le due richieste può verificarsi il FOG [16]. Il *modello di interferenza* si basa sul fatto che la relazione tra i circuiti motori, cognitivi e limbici è di tipo competitivo ma anche complementare. Poiché nei pazienti con PD i neuroni dopaminergici sono impoveriti, durante il task motorio l'elaborazione simultanea di informazioni cognitive e/o limbiche sovraccarica la capacità di elaborare tali informazioni a livello dei gangli della base portando ad una comunicazione "disordinata" di tali circuiti. Questo spiegherebbe perché l'evento FOG, venga enfatizzato durante un dual task [15]. Il *modello cognitivo* enfatizza il deficit di "conflict-resolution". In condizioni normali il soggetto impedisce un'azione prematura e ritarda la selezione della risposta fino alla risoluzione del conflitto mentre pazienti con FOG elaborano una risposta più rapida ma con maggiore incongruenza, che porta all'evento FOG [15]. Il *modello di disaccoppiamento* considera il FOG come una disconnessione tra il programma motorio pre-pianificato e la risposta motoria.

2.3 Classificazione

Il FOG si presenta con un'incidenza pari a circa il 53% nei soggetti in stadi avanzati della malattia e può essere classificato in diversi modi in base all'evento scatenante, ai fondamenti neurobiologici oppure in base alla tipologia stessa di freezing [17]. La classificazione dei sottogruppi elaborati da Fahn (1995) basata sugli eventi scatenanti, suddivide il FOG in 5 tipologie:

- **Start hesitation:** si manifesta nel momento in cui il paziente inizia la camminata;
- **Turn hesitation:** si manifesta quando il paziente compie una rotazione;
- **Apparent hesitation:** si manifesta quando il paziente attraversa spazi stretti;
- **Destination hesitation:** si manifesta quando il paziente è in procinto di raggiungere un obiettivo;
- **Open space hesitation:** si manifesta quando il paziente si trova in uno spazio aperto, apparentemente senza alcun fattore scatenante [18].

La classificazione basata sui fondamenti neurobiologici, suddivide il FOG in 3 tipologie:

- **Impedimenti motori:** quando il paziente, per esempio, prova difficoltà a girare sul posto;
- **Aumento dei livelli d'ansia:** si manifesta quando il paziente è di fretta;
- **Impedimenti dell'attenzione:** difficoltà nell'eseguire un duplice compito cognitivo (dual task) [19].

Esiste inoltre una classificazione fenotipica che si basa sul tipo di movimento delle gambe:

- **Tremolio sul posto:** causato da tremore alternato alle ginocchia (con frequenza da 3 a 8 Hz);
- **FOG festinante:** andatura strascicata che prosegue a piccoli passi;
- **Acinesia completa:** movimento assente negli arti inferiori e nel tronco [19].

2.4 Trattamenti

Gli episodi FOG sono molto spesso rari o addirittura assenti nella clinica e risulta difficoltoso provarli anche durante le visite mediche. Per questo motivo, la quotidianità del paziente e i questionari che gli vengono proposti possono offrire un valido aiuto nella valutazione della gravità del fenomeno. Gli episodi FOG, inoltre, possono essere scambiati per acinesia derivante dallo stato "Off" del paziente oppure possono essere tanto brevi da non essere riconosciuti dal paziente o dal suo caregiver. Sono altamente soggettivi e pertanto non esiste un tipo di trattamento univoco che

risulti il migliore per tutti i pazienti. Attualmente sono tre le vie percorribili per il trattamento di questi episodi: trattamento farmacologico, approccio riabilitativo e trattamento chirurgico.

Trattamento farmacologico: uno dei fattori più importanti nel trattamento del freezing è stabilire se e come risponde ai farmaci standard utilizzati. Il freezing che si manifesta durante i periodi “Off” del paziente molto spesso risponde adeguatamente a dosaggi e tempistiche di somministrazione studiati appositamente per il paziente. Il congelamento che si verifica invece durante i periodi “On” (e quindi quando l’effetto dei farmaci è ancora attivo) è molto raro (circa il 5% dei casi) e normalmente non risponde adeguatamente ai farmaci standard. Per alcuni pazienti, ridurre la quantità di farmaco dopaminergico potrebbe rendere meno probabile il verificarsi del fenomeno durante il periodo “On” contribuendo però contemporaneamente a peggiorare i sintomi tipici dell’esaurimento del farmaco [13].

Approccio riabilitativo: un trattamento non farmacologico, che aiuta il soggetto a scongelarsi durante l’evento del FOG, prevede l’utilizzo di stimoli esterni (visivi, uditivi o somatosensoriali). Questi, infatti, possono facilitare l’inizio del movimento e la sua continuazione. La MdP determina una disfunzione dell’area motoria supplementare (SMA), stimolando l’area laterale della corteccia motoria tramite tali stimoli è possibile innescare un meccanismo di compensazione del difetto [4]. In maniera semplicistica, dando dei segnali alla corteccia motoria primaria, che controlla direttamente l’esecuzione del movimento, quest’ultima si attiva anche se non riceve impulsi adeguati dall’area motoria supplementare. Diversi studi hanno proposto l’utilizzo dei cues come metodo per prevenire il freezing, utilizzando ad esempio un metronomo settato alla cadenza del passo del soggetto. Si è visto però che a lungo termine il soggetto si abitua a tale stimolo che diventa perciò inefficace nella risoluzione del problema. Anche particolari strategie o segnali di attenzione vengono utilizzati frequentemente dai pazienti per superare il FOG e risultano essere modestamente efficaci anche nell’ambiente domestico [20]. L’obiettivo, ancora oggi aperto, è quindi quello di prevenire il FOG e stimolare il soggetto quando necessario. Altri approcci riabilitativi includono l’allenamento su tapis roulant assieme a segnali uditivi e visivi e l’esercizio di gruppo [20].

Trattamento chirurgico: la stimolazione cerebrale profonda (DBS) del nucleo subtalamico, può attenuare i sintomi da FOG. Tuttavia, in un gruppo ristretto di pazienti è stato proprio questo tipo di stimolazione ad innescare il FOG. In altri pazienti invece, anche la sola riduzione della frequenza della stimolazione ha diminuito gli episodi [20].

2.5 Metodi di valutazione

La valutazione FOG è molto difficoltosa in quanto si tratta di un fenomeno episodico; per questo motivo, la sua osservazione richiede l'uso di strategie scatenanti e non esclude che l'episodio possa scomparire durante l'esame a causa della maggiore attenzione prestata dal soggetto. La natura episodica del FOG può quindi ostacolarne la valutazione effettuata tramite metodi oggettivi e per questo, l'uso di strumenti di valutazione soggettivi può contribuire ad un'analisi più accurata. L'affidabilità dei metodi soggettivi dipende dalla consapevolezza e dal grado di preparazione nei confronti dell'episodio sia del paziente che dei rispettivi caregiver [21]. Esistono per questo 3 tipi di pazienti con FOG:

- **Paziente FOG autodichiarato:** il congelamento è attestato solo dalla dichiarazione del paziente;
- **Paziente FOG probabile:** la manifestazione FOG è attestata anche da una terza persona;
- **Paziente FOG definitivo:** l'episodio viene osservato durante un test oggettivo formale da parte di un operatore professionista [21].

A tal proposito è stata proposta un'ulteriore valutazione tramite test quantitativi a domicilio o in laboratorio che possano effettivamente confermare gli episodi FOG autodichiarati o probabili [21].

2.5.1 Metodi di valutazione soggettivi

Tra i metodi di valutazione soggettivi è possibile utilizzare: le scale di valutazione, i questionari e i diari dei pazienti.

Scale di valutazione e questionari: le scale di valutazione e i questionari vengono compilati tramite un'intervista al paziente e ai suoi caregiver e permettono di chiarire il significato di FOG e di riuscire ad identificarlo quando esso si manifesta. La scala di valutazione della MdP (UPDRS o MDS-UPDRS) permette di chiedere al paziente la presenza o meno del fenomeno FOG e la sua gravità sia nello stato On del farmaco che nello stato Off. Sapere che tipo di episodi sono presenti in relazione all'assunzione della dopamina risulta infatti di fondamentale importanza per il medico nella gestione della malattia. Le scale di valutazione consentono al medico di capire se vi è effettivamente la presenza dell'episodio nella vita del paziente ma non di capirne dettagliatamente le caratteristiche. Oltre alle scale di valutazione esistono anche dei questionari validi: l'originale Freezing Of Gait Questionnaire (FOGQ) e il New Freezing Of Gait Questionnaire (NFOGQ).

Quest'ultimo risulta molto utile nella caratterizzazione della gravità dell'episodio in termini di frequenza, intensità e durata; in questo caso però non viene effettuata una distinzione tra gli stati On e Off come avveniva invece con la scala UPDRS. Il questionario Gait and Falls (GFQ), invece, include domande relative all'andatura e alle cadute. Racchiude una gamma di circostanze più ampia e intervista i pazienti su episodi FOG di varia natura e caratteristiche; per questo potrebbe essere più adatto a rilevare i cambiamenti associati agli aggiustamenti terapeutici [21].

Diari: dato che il FOG è generalmente sperimentato tra le mura domestiche, risulta di fondamentale importanza la compilazione di diari che permettano al paziente di descrivere i suoi episodi quotidiani. Un diario attentamente strutturato, che sia cartaceo oppure online, può descrivere la frequenza degli episodi, la loro durata, l'ora del giorno in cui si manifestano, le circostanze scatenanti e la presenza di cadute o meno. Questi tipi di informazione sono indispensabili nella corretta formulazione della terapia sia farmacologica che chirurgica. Lo svantaggio principale del diario è che i rapporti sono totalmente in mano ai pazienti, ancor di più rispetto ai questionari. Questo significa che ci potrebbero essere informazioni non troppo precise e che queste possono essere fornite solo da pazienti senza ulteriori problemi cognitivi. Richiede un follow-up settimanale da parte del medico e può risultare impossibile registrare ogni singolo episodio. A causa di tutte queste limitazioni, i diari devono essere abbinati all'utilizzo di altri metodi di valutazione; solo in questo modo possono fornire un valido aiuto nell'analisi della vita quotidiana del paziente [21].

2.5.2 Metodi di valutazione oggettivi

Tra i metodi di valutazione oggettivi è possibile avvalersi di un esame clinico, di una valutazione in laboratorio oppure di una valutazione domiciliare.

Esame clinico: l'obiettivo dell'esame clinico è quello di verificare la presenza oggettiva del FOG e valutarne la gravità, la risposta al trattamento e le circostanze scatenanti. Ziegler et al. hanno proposto uno strumento di valutazione clinica per il FOG di tipo festinante, denominato "punteggio FOG". Misura la manifestazione dell'episodio in una traiettoria che comprende 4 circostanze scatenanti combinate o meno con un dual task. La sua originalità deriva dalla sua capacità di discriminazione per le diverse tipologie di FOG e fornisce un esame dettagliato dello stesso. Lo svantaggio principale è che non considera la durata dell'episodio anche se questa risulta essere un indicatore importante per la valutazione della gravità. Non essendoci uno strumento di punteggio

clinico adeguato, diversi autori hanno utilizzato le “traiettorie FOG” tramite cui è possibile far compiere particolari task ai pazienti in modo che vengano provocati gli episodi. Questi tipi di traiettorie (o circuiti) vengono utilizzati soprattutto nella valutazione dei pazienti autodichiarati o probabili. Molto spesso neanche questi compiti riescono a scatenare il FOG; per questo motivo è necessario ripetere l’esame in un’altra visita, possibilmente durante lo stato Off del paziente [21].

Valutazione in laboratorio: è un tipo di valutazione che richiede una batteria di test clinici integrati con protocolli di deambulazione. Gli episodi FOG possono essere registrati tramite video ed essere poi analizzati offline. La registrazione può essere integrata con altri sistemi di rilevamento tipo cattura del movimento, sensori inerziali, solette o tappetini sensibili alla pressione. Il vantaggio principale di questa valutazione è la possibilità di analizzare il paziente sia nel suo stato On che Off del farmaco. Questi test di laboratorio rimangono comunque limitati nell’informazione sulla gravità dell’episodio in quanto offrono una valutazione di breve durata. Per questo, necessitano di un’integrazione con questionari come l’NFOGQ o una valutazione domiciliare [21].

Valutazione domiciliare: questo tipo di valutazione richiede l’ausilio di strumenti che siano in grado di “monitorare” il paziente durante le sue attività quotidiane. La registrazione degli episodi potrebbe avvenire per esempio attraverso dei sensori inerziali indossabili. Seppur promettente, questa tecnologia viene utilizzata solo in ambito di ricerca e non ha, al momento, un’applicazione di tipo clinico. La sfida rimane ancora oggi aperta a causa delle diverse tipologie di FOG; risulta infatti difficoltoso riuscire ad implementare un algoritmo che riesca a rilevare il FOG che, anche per lo stesso paziente, può manifestarsi in diverse tipologie. Gli algoritmi di rilevamento FOG con i migliori risultati sono quelli che rilevano l’episodio con tremore delle gambe con sensori posizionati sull’arto esitante. Recentemente è stato sviluppato un algoritmo in grado di valutare cadenza e lunghezza del passo negli episodi FOG di tipo festinante. Il FOG di tipo acinetico invece è quello che più difficilmente può essere rilevato in quanto viene sovente confuso con l’arresto volontario del paziente. Tuttavia, le valutazioni domiciliari non vengono utilizzate quando l’effetto delle terapie è di breve durata. Un esempio è quello della stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS) in cui la valutazione può essere effettuata al massimo entro un’ora dalla stimolazione; in questo caso è necessaria una valutazione in laboratorio [21].

Al momento, per valutare in maniera specifica e adeguata il fenomeno, è necessaria una combinazione di diversi metodi di valutazione in relazione al contesto clinico [21].

2.6 Protocolli per evocare il fenomeno FOG

Come evidenziato nei paragrafi precedenti, il FOG è difficile da studiare e monitorare a causa della sua natura episodica e per la sua dipendenza da diversi fattori ambientali e comportamentali. Spesso, in ambito ospedaliero, è necessario evocarlo durante il controllo clinico del paziente. A tal proposito sono stati redatti dei protocolli sperimentali che prevedono l'esecuzione di particolari task motori, non solo per il monitoraggio del fenomeno dal punto di vista clinico ma anche per lo studio della malattia nell'ambito della ricerca. Esistono diversi protocolli che prevedono l'esecuzione di diversi task motori e/o cognitivi che possono provocare il FOG. Ogni protocollo viene comunque stilato prediligendo la sicurezza del paziente e per questo, durante la loro esecuzione, è assolutamente necessaria la presenza di un medico specializzato.

TUG test (Time Up-and-Go): si tratta di un test cronometrato, utile nella valutazione della mobilità funzionale del paziente in quanto necessita di una discreta coordinazione, equilibrio e forza. Tale protocollo prevede che il soggetto si alzi da una sedia, proceda in avanti fino ad una linea sul pavimento che si trova ad una distanza di 3 m, si giri e torni indietro per sedersi nuovamente. Fu originariamente pubblicato da Mathias et al. nel 1986 col nome "Get Up and Go Test" per poi essere modificato da Podsiadlo e Richardson nel 1991 col nome di "TUG test". Il test mostra buona affidabilità test-retest, sensibilità al cambiamento e validità. È stato ideato per determinare il rischio di caduta del paziente, l'esito del trattamento somministrato e la possibilità di dimissione per pazienti anziani e/o con altre diagnosi, dalla malattia di Parkinson a quella di Alzheimer, dall'amputazione di un arto all'artrite. Per la sua semplicità e natura oggettiva richiede attrezzatura e formazione abbastanza limitate [22][23].

Task motori che provocano il fenomeno: i task motori più utilizzati includono il passaggio attraverso spazi ristretti, la deambulazione in corridoi affollati, il superamento di ostacoli, il cambio di direzione, l'esecuzione di un compito in maniera veloce oppure di un dual task (es. camminare portando un bicchiere d'acqua) [24]. Questi task motori possono essere quindi combinati a piacere in modo da completare delle sessioni che vengono eseguite anche più volte. Un esempio di sessione potrebbe comprendere il passo sul posto, metà svolta a velocità auto selezionata e metà svolta a velocità rapida [24][25].

Capitolo 3

3. Predizione e rilevamento del FOG

3.1 Stato dell'arte

Una sfida ancora oggi aperta nell'ambito della ricerca è quella di riuscire a predire il FOG e intervenire per tempo con l'ausilio di stimoli visivi, uditivi e somatosensoriali, al fine di evitarlo. Numerosi studi si stanno focalizzando sullo studio e sulla predizione del fenomeno tramite l'utilizzo di diverse tipologie di sensori con l'intento di capire, attraverso i diversi segnali fisiologici, quali siano le variazioni maggiormente significative; in alcuni casi i segnali sono stati acquisiti tramite smartphone, strumento di facile utilizzo nella vita quotidiana del paziente [26][24]. Al fine di monitorare in maniera ottimale la severità della malattia di Parkinson e il successo della terapia, l'analisi di diversi parametri può quindi fornire un valido supporto non solo alla predizione del fenomeno ma anche alla valutazione clinica dello stesso. Diversi studi analizzano il segnale elettromiografico (EMG) prelevato sovente dai muscoli degli arti inferiori [27]. Alcuni di essi evidenziano pattern differenti nei muscoli soggetti all'analisi, durante il fenomeno, nella fase antecedente e successiva allo stesso [28]. La maggior parte degli studi invece, si basa per lo più sull'analisi del movimento effettuata tramite sensori inerziali [29]. Tra questi, Mancini et al. si concentrano soprattutto sul monitoraggio del paziente durante le attività quotidiane mediante l'analisi di sensori indossabili [30]. Alcuni studiano la capacità di predizione del fenomeno tramite sensori inerziali posizionati non solo sulle gambe del paziente ma anche sul polso, valutando la correlazione tra i movimenti di quest'ultimo e il FOG [31][32]. Il segnale accelerometrico, inoltre, unito alle informazioni fornite dall'attività cerebrale, ha permesso di condurre un'analisi multimodale fornendo prestazioni migliori rispetto a quella uni-modale [25]. In aggiunta, attraverso l'utilizzo di sensori indossabili, è stato dimostrato che la terapia dopaminergica influisce sulle prestazioni dell'algoritmo [33]. Anche il solo segnale elettroencefalografico (EEG) è stato utilizzato per analizzare il fenomeno FOG [34]; mentre nel 2020 uno studio ha condotto un'analisi multimodale unendo diverse informazioni prelevate tramite EEG, ECG, EOC e sensori inerziali [35]. Sempre nel 2020, un altro studio ha invece condotto l'analisi sulla predizione del FOG basandosi su sensori di pressione posizionati su plantari [36]. Nel 2017 è stato implementato un sistema a basso costo che, collegato ad un bastone da passeggio, è in grado di prevedere il fenomeno di congelamento e intervenire con segnali uditivi, visivi e/o somatosensoriali [37]. Infine, sono stati analizzati i segnali

elettrocardiografico (ECG) assieme a quello di conduttanza cutanea (SC) su cui sono stati evidenziati cambiamenti significativi appena prima del verificarsi dell'episodio [38].

3.1.1 Alcuni studi degli ultimi 10 anni

La tabella riportata di seguito elenca alcuni degli studi più importanti degli ultimi 10 anni e, assieme ad essi, tutte le informazioni principali per ognuno:

Author	[33]	[24]	[34]	[39]	[32]	[27]
Year	2021	2020	2018	2017	2015	2013
Dataset	11 PD	38 PD, 21 C	16 PD	21 PD	CuPiD Dataset 11 PD	5 PD, 5 C
Device type	IMU	Smartphone	EEG from a wire-less 4 channel system	IMU	IMU	Wire-less sEMG
Device location	Shank	Lower back	O1-T4, P4-T3, Cz-FCz, Fz-FCz	Left hip	Wrists	TA, GM, GL
Protocol	TUG test	6MWT	TUG test	2 tests at home	Different walking tasks	Standard gait tests (UPDRS Part III)
Model	SVM	SVM+kNN	DTF + ICA + 3 Layer BP NN	SVM	Perceptron NN	SVM
WL (s)	2	2	n.r.	3.2	3	0.3
Sensitivity (%)	F (93.7-93.9) pF (84.1-85.5)	95.4	82.65	74.7	n.r.	90.0
Specificity (%)	F (91.8-85.0) pF (85.9-86.3)	98.8	86.60	79.0	83.0	90.0
Precision (%)	F (91.7-86.8) pF (65.1-66.2)	92.8	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
Accuracy (%)	F (92.6-92.0) pF (85.5-86.1)	98.3	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
F-score (%)	F (92.7-90.2) pF (73.4-74.6)	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.

Tabella 2. Alcuni studi degli ultimi 10 anni

Legenda: F: FOG Detection - primo valore fase On, secondo valore fase Off; pF: pre-FOG Detection - primo valore fase On, secondo valore fase Off; C: Controls; TA: Tibialis Anterior; GM: Gastrocnemius Medialis; GL: Gastrocnemius Lateralis; n.r. : not reported.

La realizzazione di algoritmi che siano in grado di prevedere gli episodi risulta un'impresa ardua a causa della variabilità che contraddistingue questi episodi non solo tra diversi pazienti ma anche tra episodi diversi dello stesso soggetto. Inoltre, lo studio del fenomeno non è improntato solo verso l'implementazione di algoritmi di riconoscimento in real-time ma anche verso la realizzazione di strumenti poco ingombranti e facilmente utilizzabili nella vita quotidiana del paziente, che siano in grado di erogare stimoli di diversa natura (visivi, uditivi e/o somatosensoriali). Tali strumenti,

inoltre, dovrebbero essere in grado di evitare il fenomeno dell'adattamento agli stimoli somministrati e la conseguente inefficacia degli stessi. Il rilevamento del fenomeno e la risposta del soggetto agli stimoli dovrebbero essere infine valutati durante le fasi On e Off del farmaco. I numerosi studi condotti, presentando ancora molteplici problematiche, offrono differenti argomenti di studio e rendono l'analisi del Freezing Of Gait ancora oggi un ampio campo di ricerca.

Capitolo 4

4. Materiali e metodi

4.1 Dataset

Per questo studio è stato utilizzato il Dataset "Multimodal Dataset of Freezing of Gait in Parkinson's Disease" (Mendeley Data), pubblicato online il 26 Gennaio 2021. Il Dataset raccoglie i segnali elettroencefalografico (EEG), elettromiografico (EMG), elettrocardiografico (ECG), elettrooculografico (EOG) di conduttanza cutanea (SC) e accelerometrico (ACC) acquisiti durante l'esecuzione di diversi task motori che comprendono rotazioni e passaggi attraverso ostacoli. Nel protocollo sperimentale vengono reclutati 12 pazienti con PD, 11 dei quali hanno presentato almeno un episodio FOG; il paziente 8, inoltre, ha eseguito due esperimenti. Gli episodi FOG presenti sono stati identificati ed etichettati da due medici specializzati. In questo studio si è scelto di utilizzare unicamente i segnali provenienti dal movimento, dall'attività cerebrale e dalla conduttanza cutanea.

Sensing Type	Sensor System	# Sensors	Sensor location
28D – EEG	The Wireless MOVE	28	FP1, FP2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, P7, P8, Fz, Cz, Pz, FC1, FC2, CP1, CP2, FC5, FC6, CP5, CP6, TP9, TP10, IO
3D – Acc 3D – Gyro	MPU6050	4	Lateral tibia of left and right legs; Fifth lumbar spine; Wrist
1D - SC	LM324	2	The second belly of the index finger and middle finger of the left hand

Tabella 3. Informazioni sui sensori utilizzati

I segnali provenienti dagli elettrodi TP9 e TP10 dell'EEG sono stati utilizzati come riferimento nella fase di pre-processing effettuata dagli autori del Dataset, mentre quello proveniente dall'elettrodo IO corrisponde all'elettrooculogramma (EOG). Nel Database fornito dagli autori, soltanto alcuni

soggetti possiedono tutti i dati relativi ai quattro sensori inerziali posizionati rispettivamente sul tibiale sinistro (TS), sul tibiale destro (TD), sul polso sinistro e nella regione lombare sinistra. Per questo motivo, al fine di ottenere un Dataset omogeneo, si è scelto di utilizzare unicamente i sensori posizionati sul tibiale sinistro e sul polso, presenti per tutti i pazienti. Il segnale EEG è stato acquisito con una frequenza di campionamento pari a 1000 Hz, mentre SC e ACC con una frequenza pari a 100 Hz. In modo tale da ottenere un'unica matrice che contenesse tutti i segnali citati, questi sono stati ricampionati a 500 Hz. In conclusione, viene fornita dagli autori una matrice con un numero di colonne pari a 60, organizzate come indicato di seguito:

Time-Stamps	25 columns of EEG channels	5 columns of EMG/ECG/EOG	28 columns of ACC/GYR channels	Label
-------------	----------------------------	--------------------------	--------------------------------	-------

Le 28 colonne dei sensori inerziali comprendono 7 colonne per ognuno dei 4 sensori (28 in totale) e rappresentano rispettivamente le tre componenti cartesiane Acc-x, Acc-y, Acc-z, Gyr-x, Gyr-y, Gyr-z; la colonna 28 rappresenta il segnale SC acquisito unicamente dal sensore posizionato sulla mano sinistra; per gli altri sensori inerziali invece, la settima colonna costituisce dati invalidi. La matrice ridotta utilizzata per questo studio è organizzata come segue:

25 columns of EEG channels	12 columns of ACC/GYR channels	SC signal	Label
----------------------------	--------------------------------	-----------	-------

A tutti i segnali acquisiti, inoltre, viene applicato dagli autori un filtro Notch a 50 Hz per eliminare l'interferenza di rete.

4.2 Segnali e strumenti utilizzati

4.2.1 Elettroencefalogramma (EEG)

L'EEG, grazie alla sua elevata portabilità e al suo basso costo, è la tecnica di acquisizione di attività cerebrale non invasiva più utilizzata e presenta una elevata risoluzione temporale e una bassa risoluzione spaziale. La prima attività cerebrale fu registrata dal fisiologo inglese Richard Caton nel 1875 e pochi anni dopo, Adolf Bech, trovò potenziali oscillatori durante l'acquisizione di attività cerebrali nella corteccia occipitale di un coniglio. Nel 1924 Berger registrò un potenziale attorno ai 10 Hz che chiamò "ritmo Alpha" e, nel 1929, pubblicò il suo primo articolo intitolato "das Elektrenkephalogramm des Menschen" utilizzando per la prima volta il termine

“Elettroencefalogramma”. In seguito, grazie alla collaborazione con Siemens, migliorò la strumentazione riducendo gli artefatti provocati dall’ambiente di registrazione e dalla strumentazione. Con l’avanzare degli anni l’interesse nella ricerca per l’EEG crebbe notevolmente sino ad arrivare ai giorni nostri in cui l’EEG è uno degli esami essenziali nella diagnostica per la neurologia, la neurochirurgia e la psichiatria. Le ondulazioni presenti nelle registrazioni dei potenziali elettrici vengono chiamate “onde” e hanno un’ampiezza di circa 10-500 μV [40]. Diversi tipi di classificazione possono essere fatti sulla base della morfologia e della topografia. La morfologia del segnale EEG può essere classificata in:

- Monomorfa: l’andamento si ripete alla stessa frequenza e con la stessa ampiezza;
- Polimorfa: il segnale si ripete alla stessa frequenza ma con ampiezze differenti;

La topografia invece, descrive la distribuzione dell’ampiezza dell’EEG nello spazio e può essere:

- Simmetrica: se le onde presentano le stesse caratteristiche in termini di ampiezza, frequenza e durata per entrambi gli emisferi;
- Asimmetrica: gli eventi si presentano con determinate caratteristiche solamente per uno dei due emisferi [40].

Il segnale EEG è costituito da pattern quasi periodici che riflettono la sincronizzazione e la desincronizzazione dei neuroni ed è caratterizzato da diverse bande di frequenza:

- Banda Delta (1-4 Hz): è la banda con ampiezza maggiore (75-200 μV) e appare normalmente durante le fasi del sonno, durante il coma e nei bambini fino ai 12 mesi. La presenza della banda Delta negli adulti vigili indica lesioni o importanti disturbi cerebrali;
- Banda Theta (4-8 Hz): è presente negli adolescenti sino ai 12-13 anni. La sua presenza negli adulti vigili è anormale e può essere sintomo di vari problemi patologici;
- Banda Alpha (8-13 Hz): è presente nel momento in cui vengono chiusi gli occhi e ci si rilassa mentre diminuisce notevolmente (quasi scompare) quando si è in una fase di allerta. Contrariamente a quanto sempre sostenuto circa l’associazione di tale banda agli stati di inattivazione cerebrale, recenti studi sostengono sia presente anche durante i processi di attenzione. È fondamentale per la corretta esecuzione di task in quanto, inibendo le regioni cerebrali irrilevanti per il compimento dello stesso, minimizza il consumo energetico e migliora le performance;

- Banda Beta (13-30 Hz): è la banda dominante negli individui in stato di attenzione e di allerta. Potrebbe essere assente o ridotta nelle aree corticali danneggiate;
- Banda Gamma (>30 Hz): non viene normalmente registrata dall'EEG ma può essere visibile con l'ECoG [40].

All'acquisizione del segnale EEG precede una fase di posizionamento degli elettrodi nello scalpo. Il "10-20 International System" è il protocollo che indica il corretto posizionamento degli elettrodi, permettendo di aumentare la riproducibilità degli esperimenti sullo stesso soggetto e su soggetti differenti. Raccomandato dall'International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN), comprende 21 elettrodi e due misure anatomiche: la distanza "Nasion-Inion" e quella "Ear-to-Ear". Gli elettrodi vengono posizionati ad una distanza pari al 10% o al 20% della distanza Nasion-Inion che dalla prominente sull'osso occipitale arriva sino all'attaccatura superiore del naso. La posizione degli elettrodi viene identificata utilizzando una nomenclatura con lettere e numeri; le lettere rappresentano le diverse aree del cervello: frontale (F), parietale (P), occipitale (O), temporale (T), centrale (C), fronto-parietale (FP) e auricolare (A). Queste sono seguite da numeri, pari per l'emisfero destro e dispari per quello sinistro. Recentemente, l'American Clinical Neurophysiology Society (ACNS) ha suggerito una modifica al Sistema 10-20 chiamandolo "Sistema 10-10". Quest'ultimo consente la localizzazione di 75 posizioni sullo scalpo per gli elettrodi posizionati su 11 catene sagittali e 9 catene coronali. In questo nuovo Sistema, gli elettrodi T3/T4 sono rinominati T7/T8 e quelli T5/T6 come P7/P8 [41][42]. Avendo un'ampiezza di circa 100 μ V, il segnale EEG è sovente soggetto ad artefatti che ne rendono difficile la lettura. Gli artefatti possono essere classificati in fisiologici e non fisiologici se dipendono dal paziente oppure dall'ambiente circostante [40].

Gli artefatti fisiologici sono generati dal paziente in aree differenti da quella cerebrale e si dividono in:

- **Artefatti oculari:** l'artefatto oculare maggiormente riconoscibile è sicuramente quello da "eye-blink" caratterizzato da un potenziale bifrontale con una specifica morfologia. Gli occhi, infatti, possono essere visti da un punto di vista elettrico come una sorta di dipolo in cui la cornea ha un potenziale positivo e la retina uno negativo. Per questo motivo, quando gli occhi si chiudono, si aprono o si muovono si crea un campo elettrico che produce l'artefatto in EEG. Questi artefatti sono maggiormente visibili negli elettrodi con un posizionamento più vicino agli occhi (FP);

- **Artefatto glossocinetico:** anche la lingua, dal punto di vista elettrico, si comporta come un dipolo e i suoi movimenti creano dei campi elettrici dalla zona frontale sino a quella occipitale;
- **Artefatto cardiaco:** il cuore produce un artefatto elettrico e uno meccanico. Entrambi sono correlati al ciclo cardiaco e possono essere facilmente riconosciuti perché sono sincronizzati al canale ECG (che normalmente viene registrato assieme all'EEG). Dall'artefatto elettrico è possibile vedere il complesso QRS mentre quello meccanico si presenta quando un elettrodo viene posto sopra un vaso pulsante ed è maggiormente visibile nella regione frontale e temporale. Posizionando adeguatamente l'elettrodo è possibile evitarlo;
- **Artefatto muscolare:** il movimento del soggetto durante l'acquisizione EEG può condurre alla generazione di artefatti dovuti non solo al movimento rilevato dagli elettrodi ma anche al campo elettrico generato dai muscoli. L'EMG ha una larga banda di frequenza e comprende diverse componenti, può essere rilevato nella zona frontale e in quella temporale (aree in cui sono maggiormente presenti i muscoli facciali) [40].

Gli artefatti non fisiologici sono generati dall'ambiente esterno o dalla strumentazione e si dividono in:

- **Artefatto da elettrodo:** normalmente si manifesta come una lieve e breve onda su un solo elettrodo. Il più comune artefatto è chiamato "Electrode pops" e riflette la capacità dell'interfaccia elettrodo-cute di fungere da condensatore e quindi immagazzinare cariche. Quando avviene un rilascio di queste cariche si manifesta un veloce cambiamento di impedenza facendo apparire un potenziale nell'acquisizione. Il secondo tipo di artefatto è quello dovuto ad uno scarso contatto elettrodo-cute, si presenta come un'onda lenta che modifica la morfologia e l'ampiezza del segnale ed è dovuto all'instabilità dell'impedenza;
- **Rumore elettrico proveniente dall'ambiente:** dovuto principalmente all'interferenza di rete (50 o 60 Hz), è presente in diversi canali. Altre sorgenti di rumore possono essere motori elettrici, telefoni cellulari etc [40].

4.2.2 Analisi del segnale EEG nei pazienti PD+FOG

Diversi studi hanno analizzato il segnale EEG nei pazienti PD e, in particolar modo, nei pazienti PD soggetti al fenomeno FOG. Dagli studi è stato rilevato un leggero aumento delle ampiezze EEG

qualche secondo prima e durante l'episodio FOG ma, queste variazioni, sono ritenute troppo deboli per riuscire a predire il fenomeno [43]. È stato valutato l'accoppiamento tra i segnali EMG ed EEG attraverso la cross-correlazione, questo risulta essere pronunciato soprattutto all'inizio dell'arresto volontario oppure negli episodi FOG; l'elevata suscettibilità del segnale potrebbe però influenzare i risultati [43]. L'interazione tra la corteccia motoria e i muscoli delle gambe, invece, è soggetta a cambiamenti caratteristici durante gli episodi e per questo, si potrebbe pensare ci sia un'origine degli episodi nel cervello. È stata rilevata anche una chiara evidenza di eccessiva sincronizzazione corticale bilaterale durante la locomozione in soggetti con PD e ancor di più nei soggetti PD+FOG. Tuttavia, la variabilità inter-soggetto e inter-evento è elevata e per questo sarebbe necessario studiare Dataset più consistenti [43]. In diversi studi, gli episodi di freezing sono stati associati ad un significativo aumento della potenza in banda theta nella regione frontale e in quella centrale [44][34]. La transizione dalla normale locomozione al freezing, inoltre, è stata associata ad un aumento dell'accoppiamento della frequenza theta tra la regione frontale e centrale [44]. È possibile affermare che gli episodi di congelamento dell'andatura nella malattia di Parkinson sono associati ad una attività oscillatoria anormale nel cervello. Precedenti lavori hanno dimostrato che, i cambiamenti nella potenza del segnale in bassa frequenza sono associati ad anomalie nella funzione motoria. Il passaggio dalla normale deambulazione al congelamento è associato invece ad un aumento dell'attività beta nella zona parietale. L'aumento di tale attività suggerisce che le regioni motorie della corteccia potrebbero essere state temporaneamente compromesse durante ciascun episodio di congelamento. Numerosi studi clinici hanno dimostrato che l'andamento del congelamento è associato ad un aumento parossistico delle oscillazioni, noto clinicamente come "tremore in atto". Tutti questi risultati sono fortemente allineati con l'idea che le strutture di output dei gangli della base svolgano un ruolo fondamentale nella fisiopatologia del FOG. Altri studi, suggeriscono invece che i parametri dell'attività cardiaca e cerebrale forniscano risultati statisticamente significativi solo quando vengono valutati prima, durante e dopo l'episodio e non quando vengono valutati in altre situazioni come la svolta effettuata durante la normale locomozione e quella eseguita durante l'episodio FOG [35]. Anche in questo caso si riscontra un aumento della potenza in banda theta unitamente a quello in banda alfa nella zona centrale e occipitale. La potenza dell'EEG, inoltre, risulta notevolmente diminuita durante il periodo di arresto volontario rispetto al periodo FOG [35]. In aggiunta, la diminuzione della potenza relativa in banda beta può essere uno dei primi sintomi della disfunzione subcortico-corticale nei pazienti con PD [45]. L'analisi sulla variazione dello spettro di potenza, invece, mostra un aumento della regolarità su

quasi tutte le bande durante la transizione per poi mantenersi costante durante tutto il periodo di congelamento [46]. Pertanto, è possibile pensare che l'attività cerebrale sia "meno complessa" durante la transizione. L'alterazione nell'elaborazione delle informazioni è probabilmente dovuta ad una inattivazione delle reti neurali a causa della compromissione delle funzioni "esecutive" del cervello. È stata rilevata anche una desincronizzazione beta e un aumento dell'attività gamma prima e durante l'inizio del movimento. In conclusione, il contributo dato dal segnale EEG nel rilevamento e nella predizione del fenomeno FOG risulta maggiormente significativo nel dominio della frequenza rispetto a quello nel dominio del tempo [46].

4.2.3 Accelerometro

L'accelerometro è un sensore di tipo inerziale in grado di misurare l'accelerazione lungo i tre assi (x,y e z). Si tratta di un sistema di rilevamento meccanico che comprende una massa di prova fissata ad un sistema di sospensione rispetto ad un telaio di riferimento. Il suo principio di funzionamento si basa sulla seconda legge di Newton tale per cui un'accelerazione può causare lo spostamento della massa di prova a causa della forza d'inerzia prodotta ($F = m \cdot a$). La variazione di posizione rispetto al telaio di riferimento, causata dalla forza agente, determina la nascita di una carica elettrica proporzionale all'accelerazione. Pertanto, quest'ultima può essere misurata elettricamente sfruttando i cambiamenti fisici del sistema; gli accelerometri più comuni sono quelli piezoelettrici, piezoresistivi e capacitivi. Gli ultimi due sono normalmente utilizzati nell'analisi del cammino, in quanto, misurando due componenti dell'accelerazione, risultano più stabili. Collegando questi accelerometri alle gambe oppure ai piedi, è possibile misurare l'accelerazione e la velocità del passo, ottenendo quindi il segnale accelerometrico [47].

4.2.4 Giroscopio

Il giroscopio è un sensore che misura la velocità angolare. Il suo principio di funzionamento si basa sulla misura della forza di Coriolis, forza apparente proporzionale alla velocità angolare di rotazione di un sistema di riferimento rotante:

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

Dalla forza di Coriolis, attraverso un'operazione di integrazione, è possibile ricavare la velocità angolare. Normalmente, il suo funzionamento viene affiancato dall'utilizzo dell'accelerometro in modo tale da costruire un sistema di rilevamento inerziale completo [47].

4.2.5 Analisi dei segnali di attività motoria nei pazienti PD+FOG

I sensori inerziali, e in particolare l'accelerometro, sono stati i primi strumenti utilizzati per lo studio e il rilevamento del fenomeno FOG. Nel segnale accelerometrico sono stati trovati dei pattern significativi nel dominio della frequenza distinguibili dalla normale locomozione; la banda di frequenze tra 3 e 8 Hz è stata chiamata "*Freeze band*" [48]. I pazienti PD con FOG hanno inoltre dimostrato una riduzione nell'intensità del movimento ed una maggiore fluttuazione del segnale accelerometrico, apprezzabile soprattutto nel dominio della frequenza. E' stato anche rilevato uno shift di tutte le componenti (x,y e z) verso le alte frequenze. Attraverso i sensori inerziali risulta però maggiormente difficile distinguere l'arresto volontario dal FOG [24]. Un parametro discriminatorio ormai noto, rilevabile attraverso tale segnale, è denominato *Freeze Index* o "Indice di congelamento" e viene definito come il rapporto tra la potenza contenuta nella banda di congelamento (3-8 Hz) rispetto alla potenza nella banda di locomozione (0.5-3 Hz) [31]. Uno studio dimostra che il Freeze Index, rilevabile con il sensore montato sul ginocchio sinistro, risulti la feature maggiormente significativa; questo perché, probabilmente, il contrasto tra i movimenti durante la normale locomozione e quelli causati dal FOG si manifestano maggiormente in tale punto rispetto ad altre parti del corpo [35]. Ciò potrebbe essere dovuto alla funzione motoria asimmetrica tipica dei pazienti parkinsoniani [35]. In particolare, uno studio sostiene che, durante i periodi pre-FOG, il movimento delle gambe rallenti, comportando una diminuzione dell'ampiezza, della deviazione standard e della velocità massima [33]. I passi diventano più veloci e più brevi favorendo la diminuzione del passo, della durata e dell'oscillazione [33]. Il contenuto in frequenza delle oscillazioni diventa maggiormente variabile, mostrando uno spostamento verso le alte frequenze [33]. Altri parametri

importanti coinvolgono l'entropia nel dominio del tempo e altri parametri statistici come la media, la deviazione standard e la varianza. La deviazione standard dell'andatura, nel segnale accelerometrico, svolge un ruolo fondamentale nel rilevamento e questo può essere spiegato dal fatto che il FOG è fortemente associato alle fluttuazioni motorie [29]. Sebbene la maggior parte degli studi si focalizzi sul rilevamento tramite sensori inerziali posizionati negli arti inferiori, l'ampiezza dell'oscillazione del braccio e l'asimmetria del movimento degli arti superiori possono essere utilizzati nella valutazione degli stadi della malattia di Parkinson; un'analisi sul movimento dell'arto superiore ha infatti dimostrato la comparsa di blocchi motori nei pazienti con PD [31]. Altri studi suggeriscono invece un aumento della frequenza nel movimento associata ad un aumento della potenza, in particolare nella *Freeze Band* e una graduale diminuzione dell'ampiezza del movimento. Alcuni autori, come Mazilu et al., sostengono che la possibilità di utilizzare sensori indossabili nel polso permetta al paziente di effettuare i movimenti nella maniera più naturale possibile e che quindi il dispositivo di rilevamento possa essere facilmente integrabile con la vita quotidiana del paziente. Al momento però, per alcuni studi, il posizionamento nella caviglia ha dimostrato di essere il migliore per il rilevamento FOG. L'estrazione di features come la PSD del segnale in diverse bande di frequenza, la media e la deviazione standard calcolate sull'accelerazione e sulla velocità angolare, hanno mostrato risultati soddisfacenti anche per il posizionamento del sensore inerziale sul polso [31]. È stato osservato che il posizionamento ottimale, a livello del polso, risulta essere quello opposto all'arto dominante in cui si riscontra normalmente il fenomeno. I diversi posizionamenti, nella caviglia e nel polso, si differenziano per un aumento della specificità nel caso della caviglia, mentre la latenza di riconoscimento dell'episodio è comparabile tra i due [31]. Anche altri studi suggeriscono un rilevamento di feature maggiormente significative per i sensori posizionati sulla caviglia, probabilmente poiché quest'ultima fornisce un segnale molto più forte rispetto a quelli posizionati in altre parti del corpo, in base allo smorzamento [29]. Altri studi sostengono invece che il posizionamento più adatto nel rilevamento FOG sia quello in vita, in quanto essendo più comodo e vicino al centro di gravità, consente al sensore di monitorare in maniera esaustiva altri sintomi come la bradicinesia o la discinesia [39]. Per quanto riguarda le componenti del sensore, sembra che la direzione X (orizzontale e in avanti) superi leggermente le prestazioni delle altre due direzioni per tutti i sensori posizionati [29]; il contenuto informativo risulta comunque superiore quando vengono utilizzati tutti e tre gli assi.

4.2.6 Attività Elettrodermica (EDA)

Il termine EDA viene utilizzato per definire i cambiamenti autonomici nelle proprietà elettriche della pelle. La proprietà maggiormente studiata è la conduttanza cutanea (Skin Conductance o SC), quantificata misurando il flusso di corrente risultante tra due punti di contatto della pelle tra i quali viene applicato un potenziale elettrico. Il segnale EDA è suddivisibile nella fase tonica, rappresentante le variazioni lente del segnale (Livello di Conduttanza Cutanea: SCL) e in quella fasica che rappresenta invece le variazioni rapide (Risposta della Conduttanza Cutanea: SCR); entrambe dipendono dall'attività neuronale simpatica. Essendo l'unica variabile psicofisiologica autonoma non influenzata dall'attività parasimpatica, il segnale EDA è l'indice più utile nella valutazione dei cambiamenti nell'eccitazione simpatica e per questo è strettamente collegato all'elaborazione emotiva e cognitiva. Può essere utilizzato anche per valutare le risposte emotive implicite che possono verificarsi inconsapevolmente (come l'anticipazione o la minaccia). Recenti studi hanno dimostrato che l'EDA è un indicatore utile anche nell'analisi dell'elaborazione dell'attenzione in quanto stimoli e compiti, richiedendo risorse, evocano di conseguenza il segnale. I recenti miglioramenti nella tecnologia e nella metodologia hanno permesso di utilizzare il segnale soprattutto nello studio della scienza psicologica. L'unità di misura tipica di questo segnale è il microsiemens (μS) o il micromho (μmho) (1 μS equivale ad 1 μmho).

Misura	Definizione
Livello di conduttanza cutanea (SCL)	Livello tonico della conducibilità elettrica della pelle
Risposta di conduttanza cutanea (SCR)	Cambiamento fasico nella conduttività elettrica della pelle
SCR non-specifico (NS-SCRs)	SCR che si verificano in assenza di stimoli
Frequenza dell'NS-SCRs	Tasso di NS-SCR che si verificano in assenza di stimoli
SCR correlato all'evento (ER-SCR)	SCR derivante da stimoli specifici

Tabella 4. Definizioni segnale EDA [49]

L'SCL, o baseline, differisce notevolmente in base all'individuo e per questo motivo, potrebbe non essere troppo informativa; inoltre, per poterla valutare, è necessario isolarla dal segnale complessivo. Affermare invece se l'SCR sia correlato ad un evento oppure no è difficoltoso. Si potrebbe rischiare di includere risposte non specifiche e per questo motivo, la valutazione di questa fase viene descritta da specifiche linee guida [49].

4.2.7 Analisi del segnale SC nei pazienti PD+FOG

Recenti studi clinici hanno rivelato un'apparente correlazione tra il fenomeno del FOG e uno stato ansioso o di stress, dimostrando che le condizioni mentali contribuiscono in maniera cruciale alla patogenesi del fenomeno. Fattori che contribuiscono alla manifestazione del FOG potrebbero essere situazioni stressanti, depressione, ansia, affaticamento o sfide cognitive. Maidan et al. sostengono ci siano delle correlazioni tra le variazioni della frequenza cardiaca durante il FOG rispetto ai periodi di normale locomozione. La giustificazione è che il sistema nervoso autonomo potrebbe essere inattivo durante e probabilmente appena prima dell'on-set dell'episodio, portando ad una risposta simpatica che aumenta il rischio di FOG o che si manifesta in concomitanza con quest'ultimo. Tuttavia, gli episodi sono stati valutati solo durante le virate [38]. Nello studio di Mazilu et al. la paura, lo stress o le forti emozioni risultano essere valutabili tramite l'analisi dell'attività elettrodermica, attraverso l'utilizzo di sensori indossabili per il monitoraggio della vita quotidiana del paziente. Sebbene i dati SC forniscano dati statisticamente più rilevanti sul pre-FOG e sul FOG rispetto a quelli sul movimento, risultano particolarmente dipendenti dal soggetto. Questo è giustificabile dal fatto che ogni individuo ha una reazione altamente specifica agli stimoli esterni quindi anche la risposta SC è altamente soggettiva. Uno degli aspetti positivi del segnale SC, inoltre, è che non è soggetto al rumore provocato dai movimenti del soggetto ma solo a quello eventualmente generato dal contatto con gli elettrodi. I risultati ottenuti suggeriscono ci sia la possibilità di prevedere e rilevare gli episodi FOG utilizzando il segnale SC. La reazione del sistema nervoso simpatico, rilevata dal segnale per alcuni soggetti, potrebbe essere una risposta al fenomeno. Tuttavia, per altri soggetti la previsione potrebbe essere in realtà una risposta tardiva al precedente fenomeno che risulterebbe comunque utile poiché potrebbe a sua volta innescare un nuovo episodio FOG. Un numero piuttosto basso di falsi positivi rende promettente la previsione del fenomeno tramite il segnale SC [38].

4.2.8 Caratteristiche degli strumenti utilizzati

La tabella riportata di seguito elenca alcune caratteristiche degli strumenti utilizzati:

Sensing type	Sensor system	Range	Resolution	Sample frequency
28D-EEG	MOVE	-	-	1000 Hz
3D-Acc	MPU6050	(AFS_SEL=0) ± 2 g (AFS_SEL=1) ± 4 g (AFS_SEL=2) ± 8 g (AFS_SEL=3) ± 16 g	X_axes= ± 50 mg Y_axes= ± 50 mg Z_axes= ± 80 mg	100 Hz
3D-Gyr	MPU6050	(FS_SEL=0) ± 250 °/s (FS_SEL=1) ± 500 °/s (FS_SEL=2) ± 1000 °/s (FS_SEL=3) ± 2000 °/s	± 20 °/s	100 Hz
1D-SC	LM324	-	-	100 Hz

Tabella 5. Caratteristiche degli strumenti utilizzati

Legenda: AFS_SEL = Accelerometer Full Scale_Selected; FS_SEL = Full Scale_Selected.

Capitolo 5

5. Processing dei dati

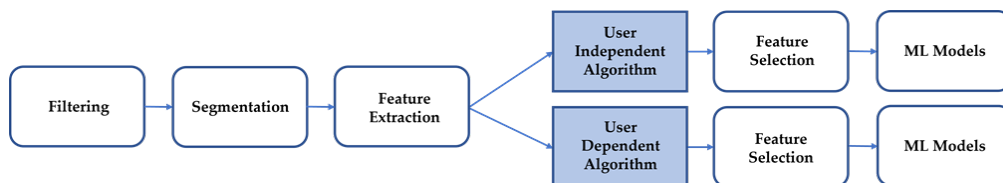


Figura 1. Diagramma dei processi seguiti

Il diagramma mostrato in Figura 1 rappresenta l'algoritmo utilizzato in questo studio per l'analisi del Freezing Of Gait. Alla fase di filtraggio dei segnali, sussegue una fase di segmentazione che prevede di suddividere il Dataset in finestre sulle quali verranno calcolati, attraverso la fase di Feature Extraction, degli indici che verranno valutati come discriminatori per il fenomeno del Freezing grazie alla fase di Feature Selection. Quest'ultima viene eseguita distintamente per i due tipi di algoritmi User-Independent e User-Dependent; nel primo caso la Feature Selection viene effettuata sul Dataset contenente tutti i pazienti mentre nel secondo caso singolarmente per ogni paziente. I Dataset ridotti vengono utilizzati per allenare, validare e testare diversi tipi di classificatori, andando a confrontare le performance di riconoscimento ottenute.

5.1 Filtraggio

A tutti i segnali è stata applicata una normalizzazione di tipo Z-score:

$$Z = \frac{(x - \mu)}{\sigma}$$

Dove μ indica il valore medio e σ la deviazione standard. In questo modo si è ottenuto un Dataset standardizzato che possiede media nulla e deviazione standard unitaria. Inoltre, mantiene la stessa Skewness e Kurtosis del Dataset originale.

5.1.1 Accelerometro/Giroscopio

I segnali di accelerometro e giroscopio, provenienti dal sensore inerziale posizionato sul polso sinistro e sul tibiale sinistro, sono stati filtrati tramite un filtro di tipo passabanda ottenuto dall'applicazione in cascata di:

- Filtro passa-alto di tipo Butterworth alla frequenza di 0.5 Hz, ordine 4, ripple in banda passante pari a 3 dB e in banda attenuata pari a 25 dB

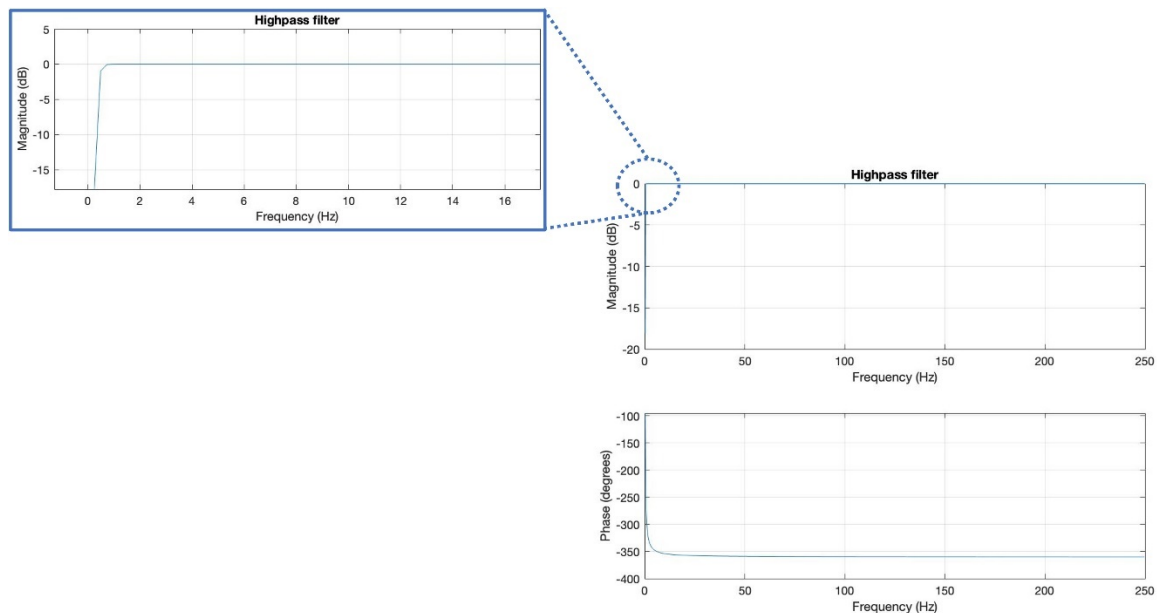


Figura 2. Modulo e fase del filtro passa-alto

- Filtro passa-basso di tipo Butterworth alla frequenza di 16 Hz, ordine 5, ripple in banda passante pari a 3 dB e in banda attenuata pari a 25 dB

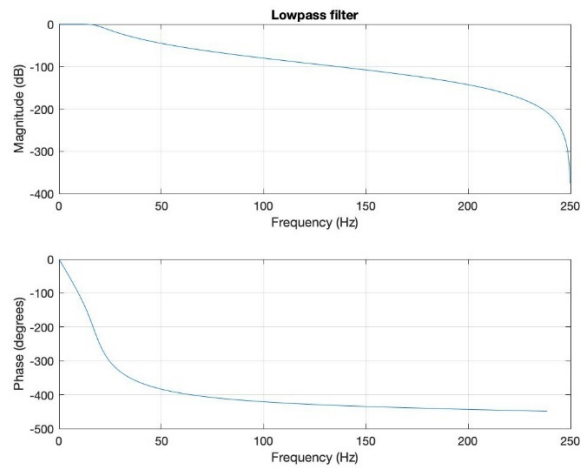


Figura 3. Modulo e fase del filtro passa-basso

Di seguito vengono riportati alcuni esempi dei segnali ottenuti:

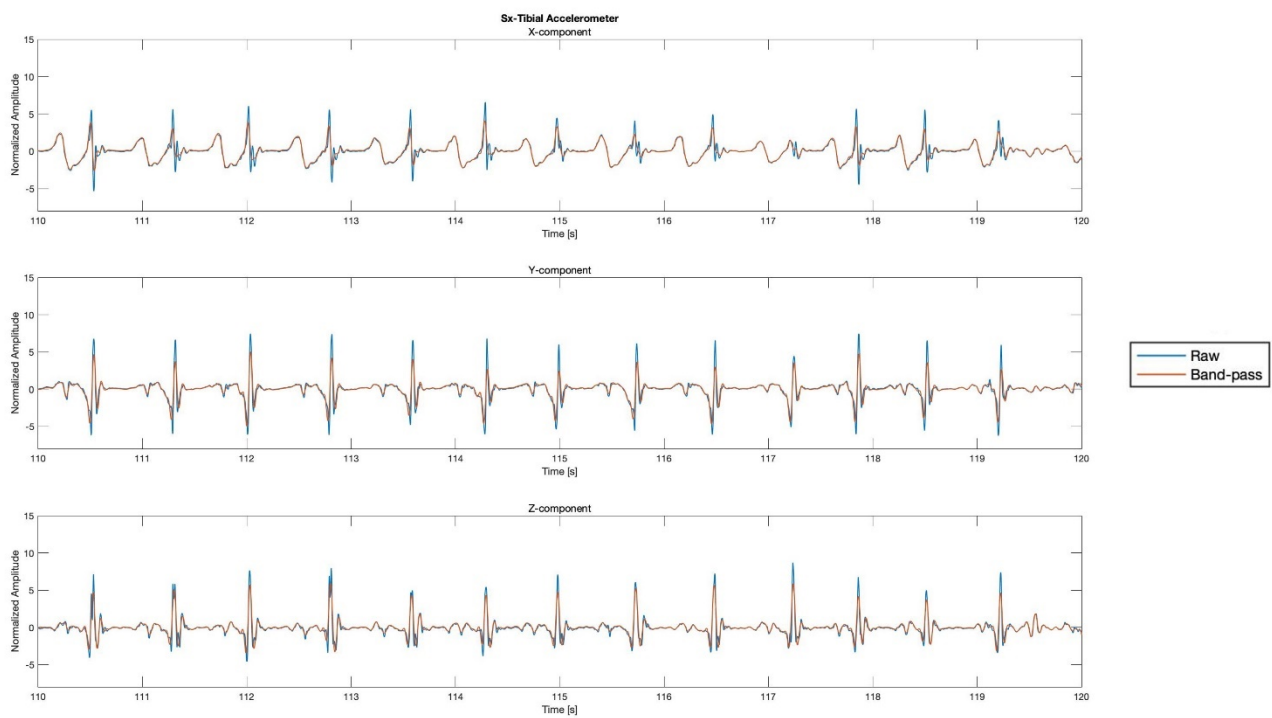


Figura 4. Esempio filtraggio Accelerometro Tibiale sx per le tre componenti X, Y e Z

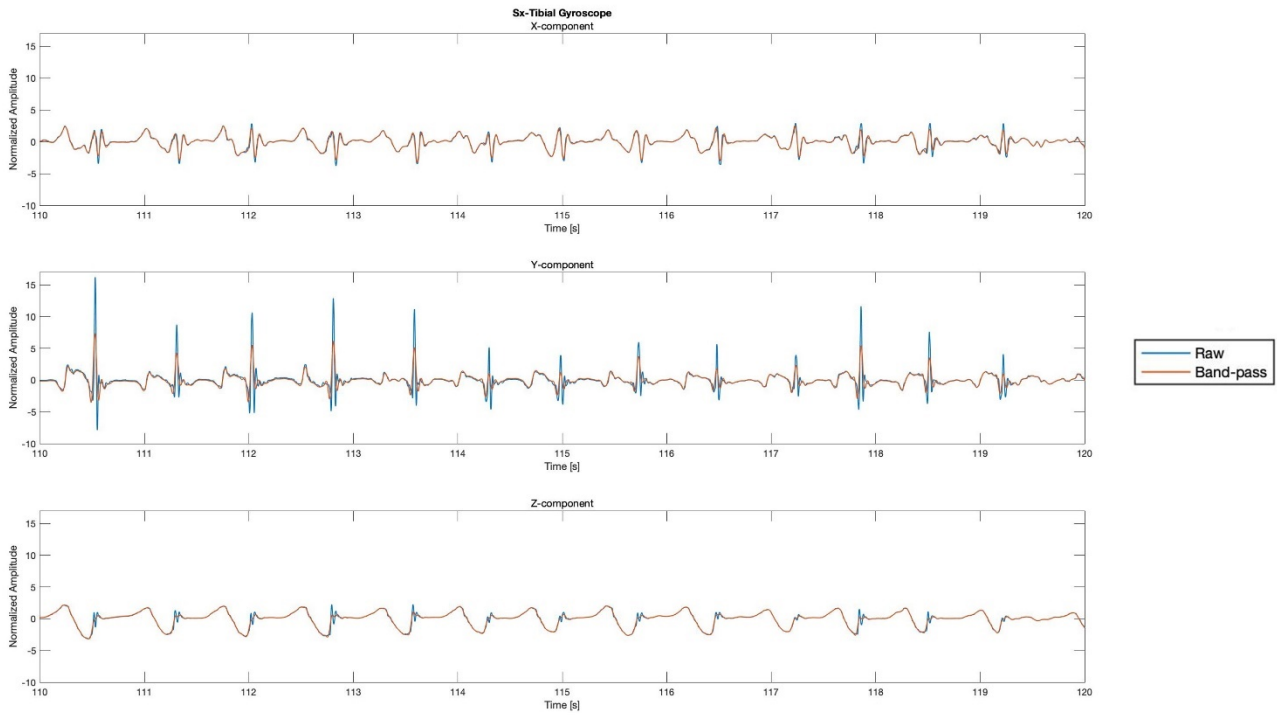


Figura 5. Esempio filtraggio Giroscopio Tibiale sx per le tre componenti X, Y e Z

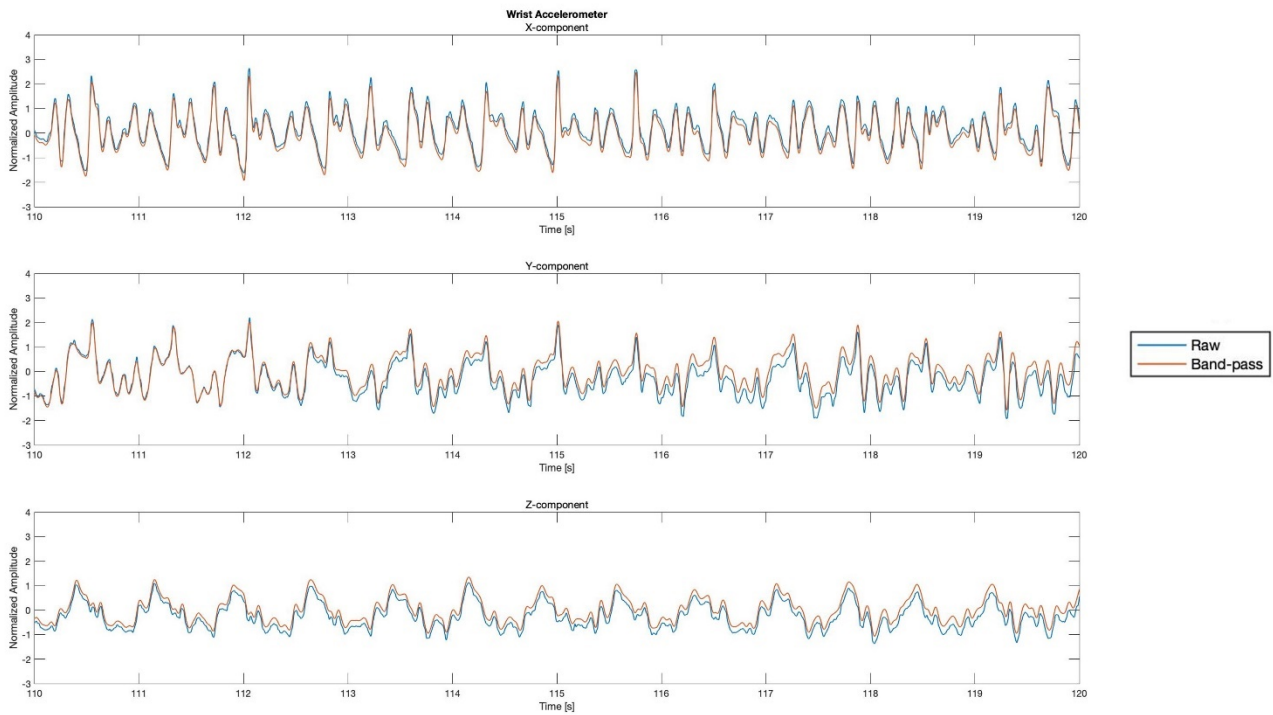


Figura 6. Esempio filtraggio Accelerometro Polso sx per le tre componenti X, Y e Z

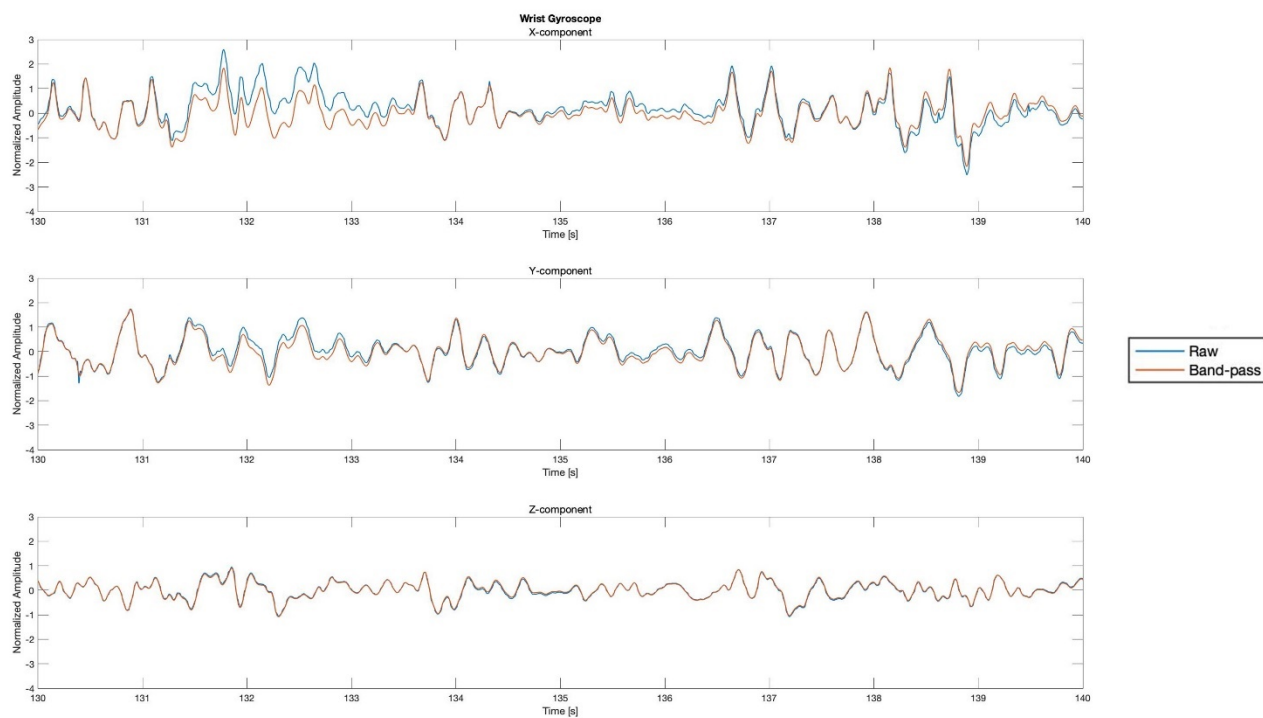


Figura 7. Esempio filtraggio Giroscopio Polso sx per le tre componenti X, Y e Z

Esempi di segnale in presenza di episodi FOG

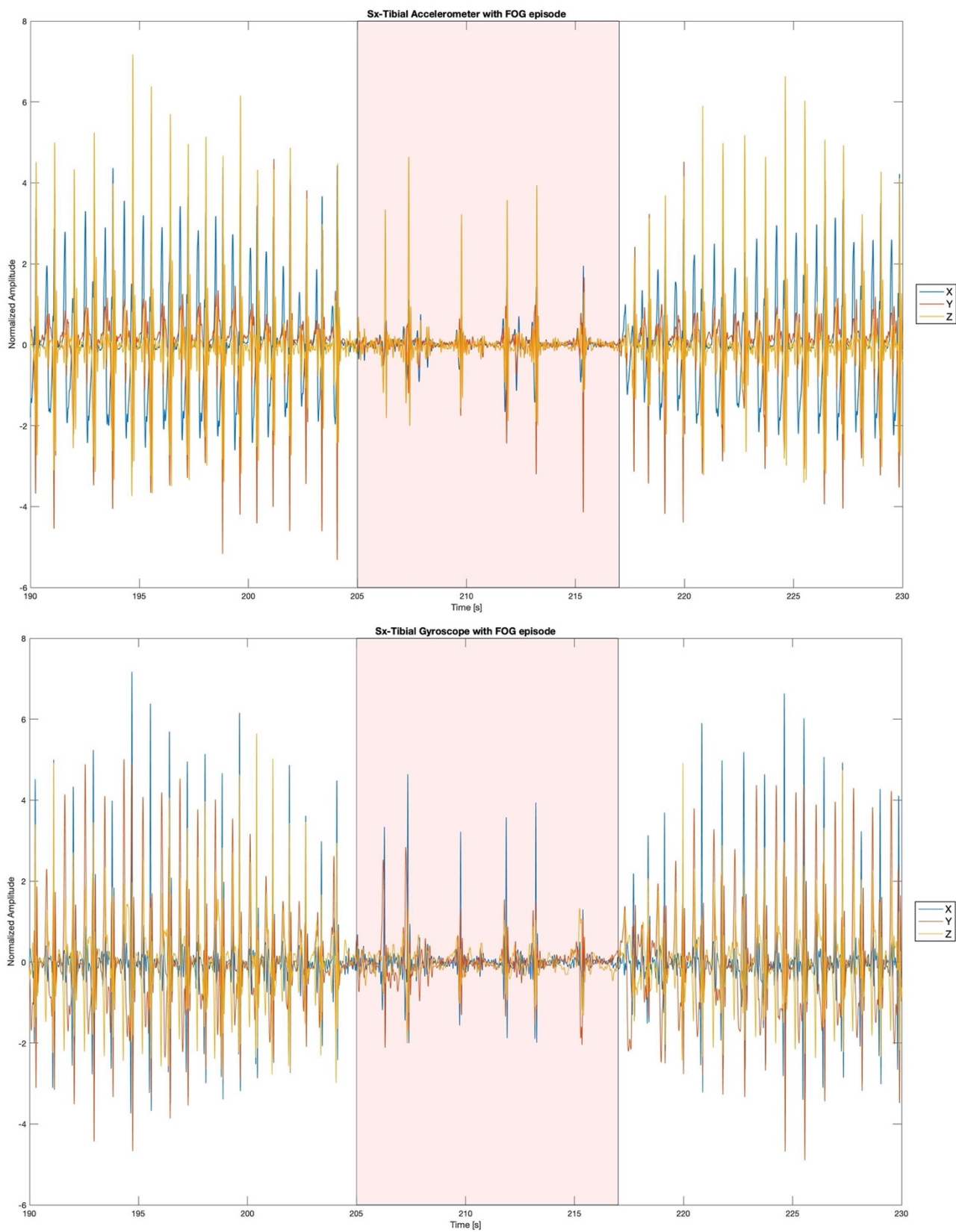


Figura 8. Esempio segnali sul Tibiale sx

Nella figura in alto viene rappresentato un esempio di segnale accelerometrico per il sensore posizionato sul muscolo Tibiale, in presenza di un episodio FOG. Osservando le tre componenti del segnale si osserva una riduzione del range per tutte e tre le componenti X, Y e Z. Inoltre, emerge una diminuzione dei picchi per le tre componenti antero-posteriore, medio-laterale e verticale, segno di una ridotta progressione in avanti del soggetto. Le stesse considerazioni possono essere fatte per il segnale di velocità angolare raffigurato in basso; in questo caso si evidenzia una riduzione della rotazione nel piano Y-Z.

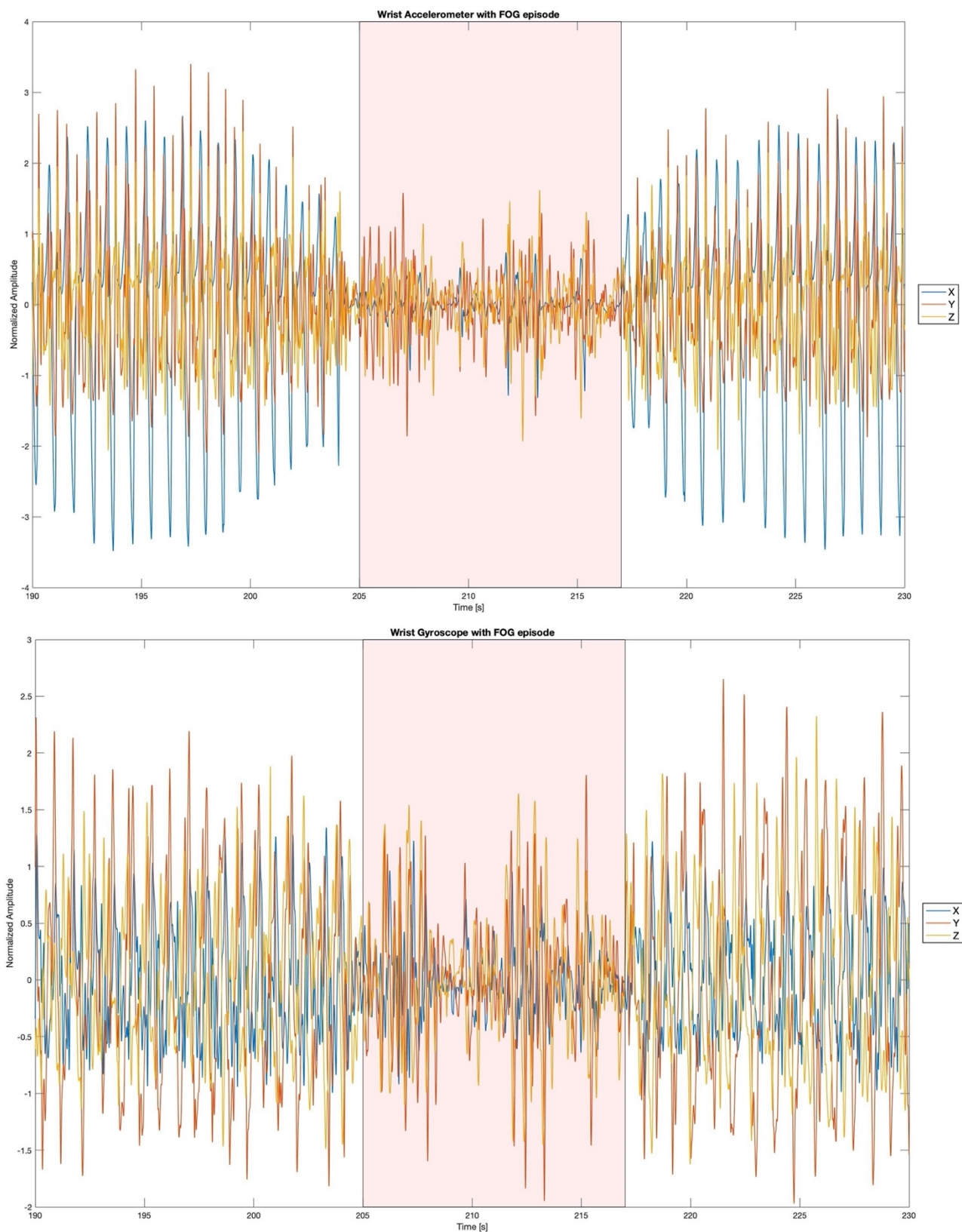


Figura 9. Esempi segnali di accelerazione e velocità angolare acquisiti sul polso del Pz1

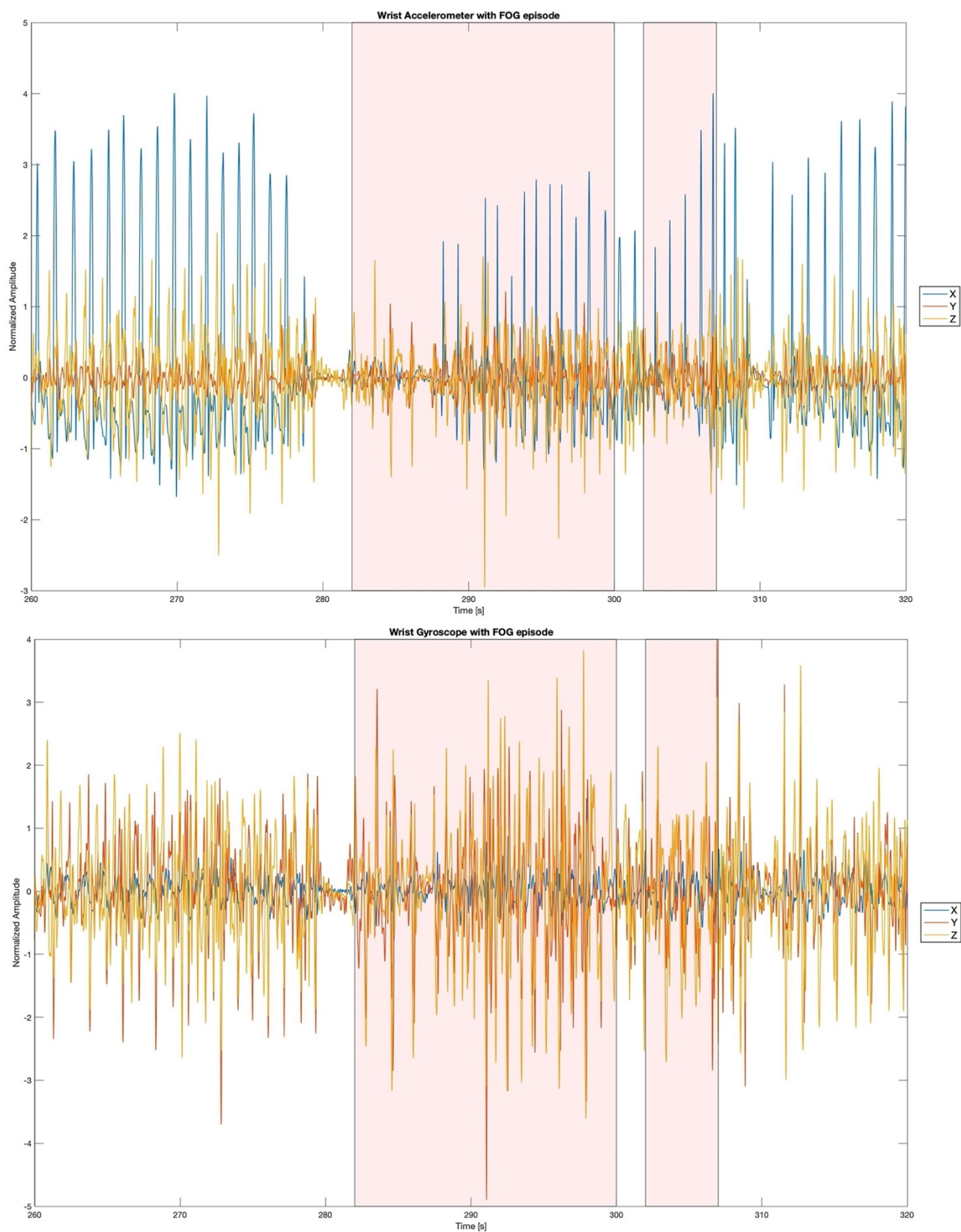


Figura 10. Esempi segnali di accelerazione e velocità angolare acquisiti sul polso del Pz12

Nelle immagini di Figura 9 vengono rappresentati degli esempi di accelerazione e velocità angolare per il sensore inerziale posizionato sul polso sinistro, in presenza di un episodio FOG per il paziente 1, in basso gli stessi segnali per il paziente 12. La prima cosa che si osserva è la presenza di un pattern differente per i due pazienti nelle tre componenti del segnale. Mentre nel caso del primo paziente l'episodio FOG porta ad una diminuzione del range di movimento, per il secondo paziente non è visibile una riduzione.

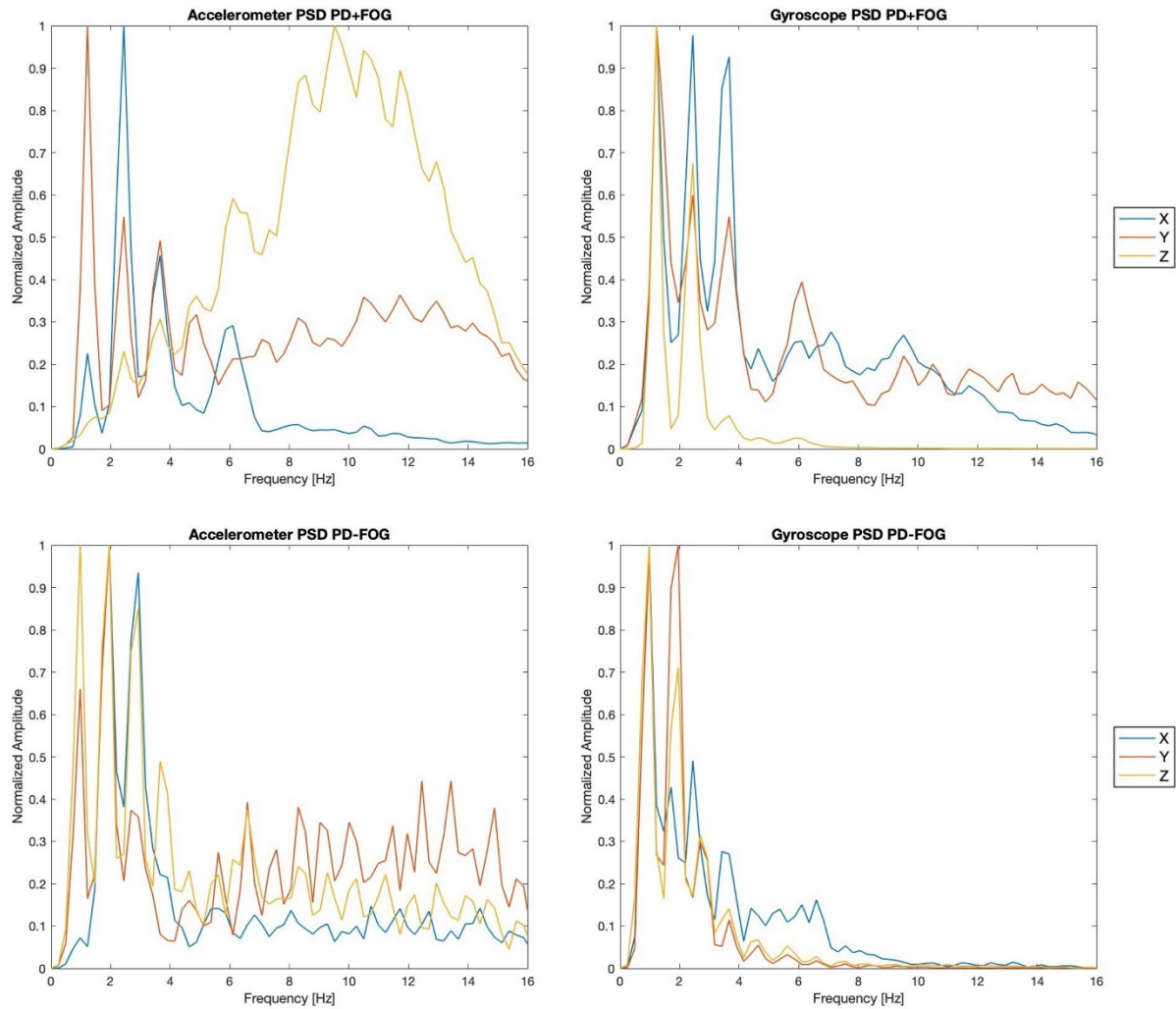


Figura 11. Confronto PSD segnali di accelerazione e velocità angolare

Confronto tra le PSD relative ai segnali di accelerazione e velocità angolare di un paziente PD+FOG, in alto, e di un PD-FOG, in basso. Le due figure in alto mostrano come, nel caso di un paziente con episodi di freezing, soprattutto lo spettro del segnale accelerometrico si sposti verso le alte frequenze. La banda di frequenza compresa tra 3-8 Hz viene definita “Freeze Band”, mentre la banda compresa tra 0.5-3 Hz viene denominata “Locomotion Band”.

5.1.2 Elettroencefalogramma (EEG)

Dal montaggio monopolare fornito dagli autori, si è passati alla configurazione bipolare andando a sottrarre il contributo dei canali consecutivi in direzione longitudinale:

Bipolar Channels
FP1-F7; P7-O1; FC5-CP5; FP1-F3; F3-C3; C3-P3; P3-O1; FC1-CP1; Fz-Cz; Cz-Pz; FC2-CP2; FP2-F4; F4-C4; C4-P4; P4-O2; FC6-CP6; FP2-F8; P8-O2

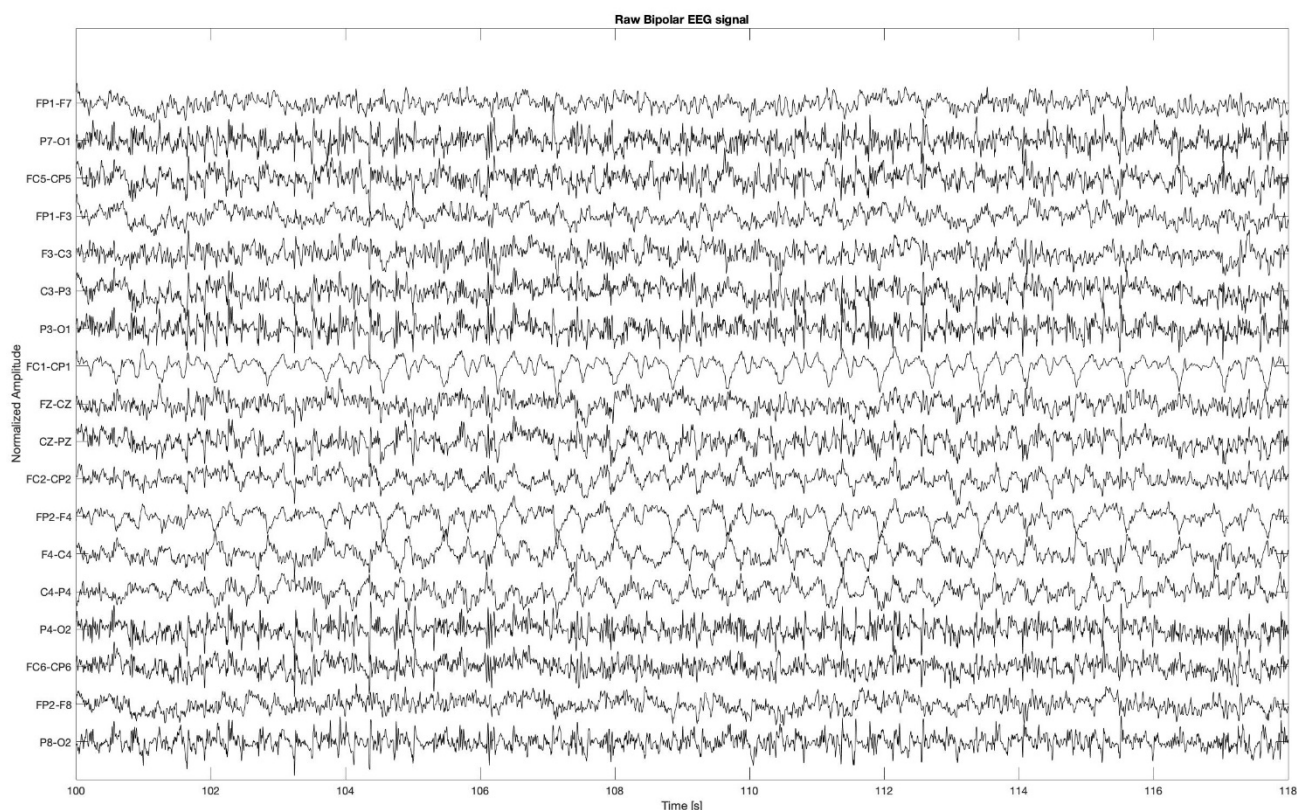


Figura 12. Esempio segnale EEG grezzo

Il segnale EEG è stato filtrato tramite un filtro di tipo passabanda ottenuto dall'applicazione in cascata di:

- Filtro passa-alto di tipo Chebyshev alla frequenza di 1.6 Hz, ordine 5, ripple in banda passante pari a 1 dB e in banda attenuata pari a 20 dB

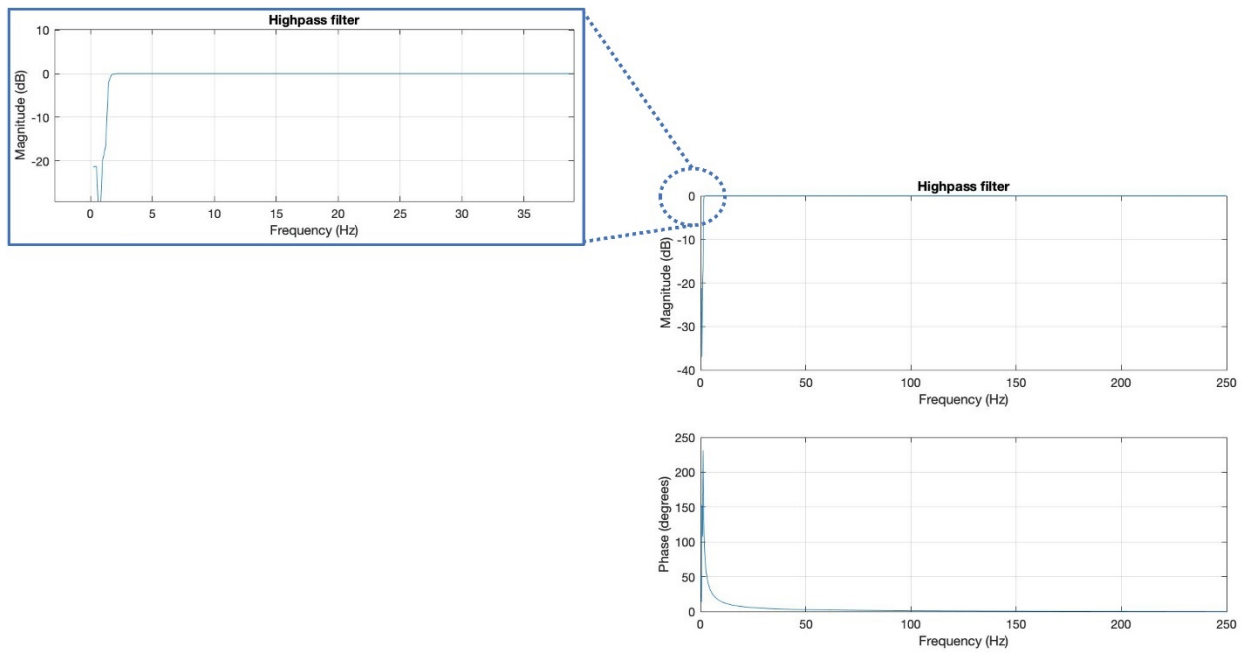


Figura 13. Modulo e fase del filtro passa-alto

- Filtro passa-basso di tipo Chebyshev alla frequenza di 30 Hz, ordine 6, ripple in banda passante pari a 1 dB e in banda attenuata pari a 20 dB

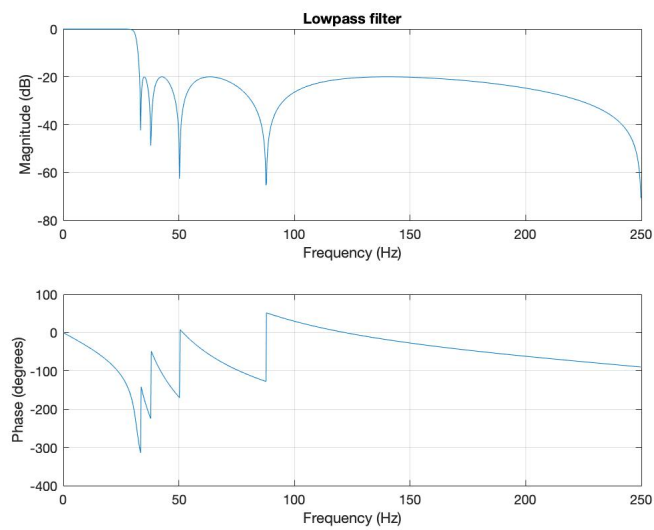


Figura 14. Modulo e fase del filtro passa-basso



Figura 15. Esempio segnale EEG in seguito al filtraggio passabanda

Rimozione artefatti da EMG

Per rimuovere questo tipo di artefatto, viene utilizzando il tool sviluppato da German Gomez-Herrero et al. [50] che utilizza l'algoritmo BSS-CCA. La matrice di mixing A viene stimata assumendo che le sorgenti siano mutuamente non correlate ma massimamente autocorrelate. Infatti, in accordo con l'articolo [51] il valore di autocorrelazione delle componenti del segnale EEG è inferiore rispetto alle componenti neurali e pertanto risulta semplice separarle. L'algoritmo utilizza un particolare criterio per individuare le componenti artefattuali; infatti, si basa sul fatto che l'attività elettrica registrata dal segnale EMG è superiore ai 30 Hz mentre nel caso del segnale EEG la banda di interesse è contenuta sotto tale frequenza. Andando ad inserire la frequenza di taglio f_t che permette di separare le bande dei due segnali, la frequenza di campionamento f_s , i valori di p_1 e p_2 corrispondenti rispettivamente alla potenza in banda $[0 f_t]$ e alla potenza in banda $[0 f_s/2]$, è possibile calcolare il rapporto $r=p_1/p_2$. Le componenti che hanno un valore di r inferiore ad una certa soglia vengono considerate come componenti muscolari.

Attraverso la matrice di mixing A e le sorgenti artefattuali, il segnale EEG $\hat{x}(t)$ può essere ricostruito andando a moltiplicare quest'ultimo con la matrice di mixing A_{EMG} , che contiene soltanto le componenti neurali e sarà quindi priva di artefatti, e la sua pseudoinversa $A_{EMG}^\#$ [52]:

$$\hat{x}(t) = A_{EMG} A_{EMG}^\# x(t)$$

Essendo l'artefatto da EMG di tipo impulsivo [50] si preferisce utilizzare epoche di breve durata. In questo studio si è scelto di utilizzare epoche di 3.12 s, f_t pari a 15 Hz e r pari a 10. Un esempio di segnale ottenuto viene riportato di seguito:

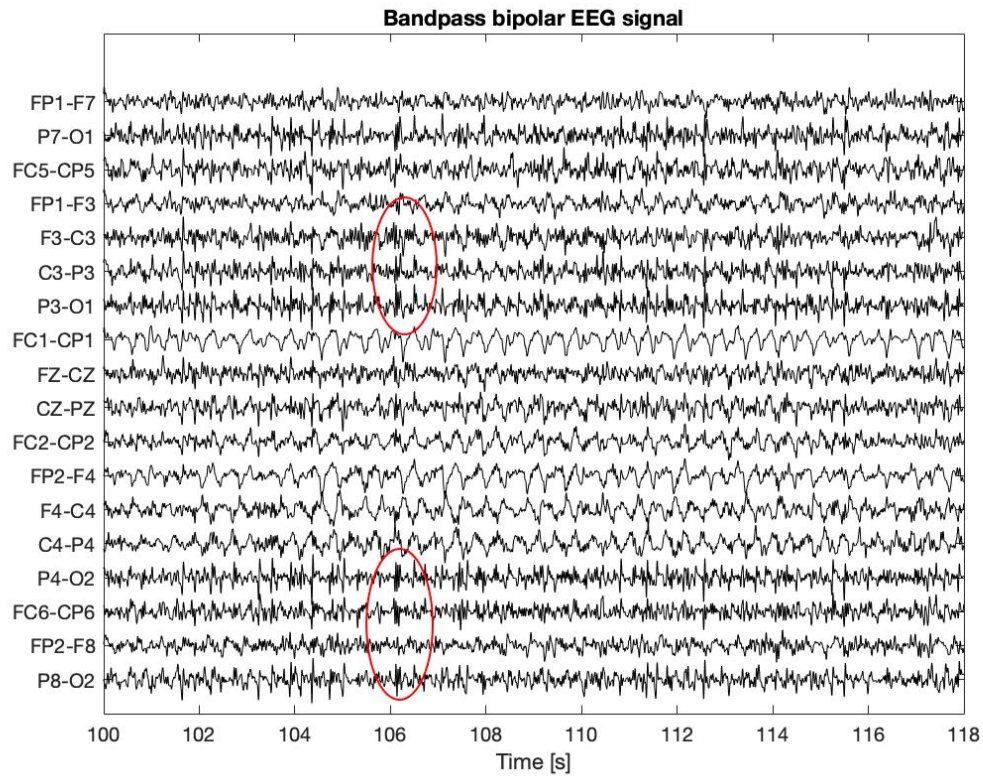


Figura 16. Esempio segnale EEG affetto da artefatto EMG nei canali fronto-centrali e parieto-occipitali

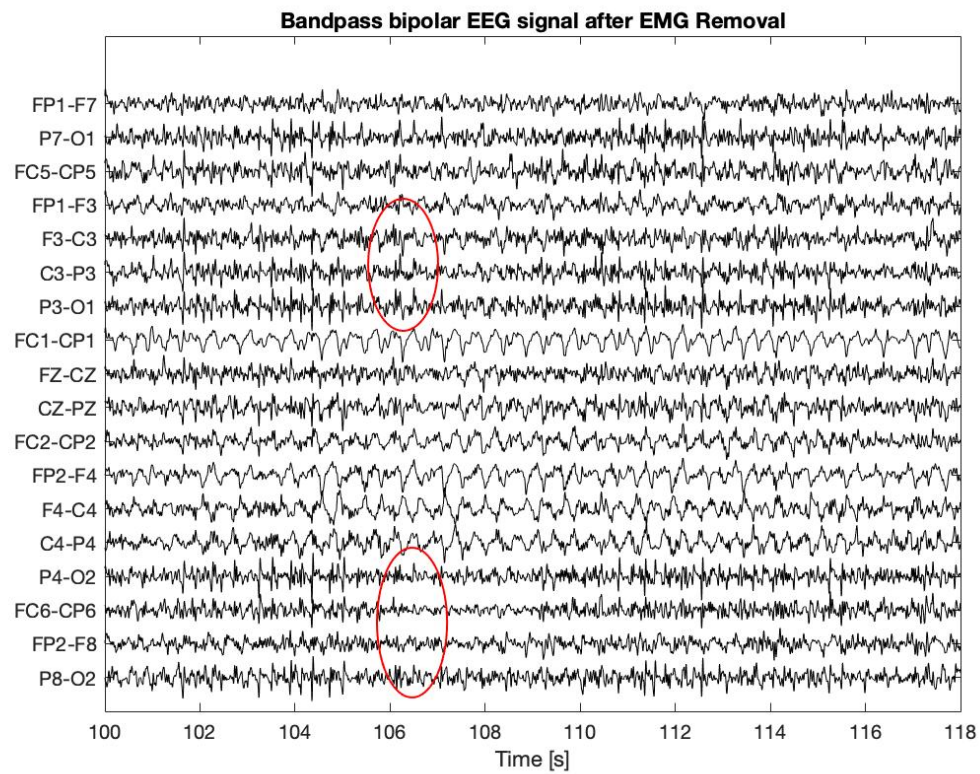


Figura 17. Esempio segnale EEG in seguito alla rimozione dell' artefatto

Esempi di segnale in presenza di episodi FOG

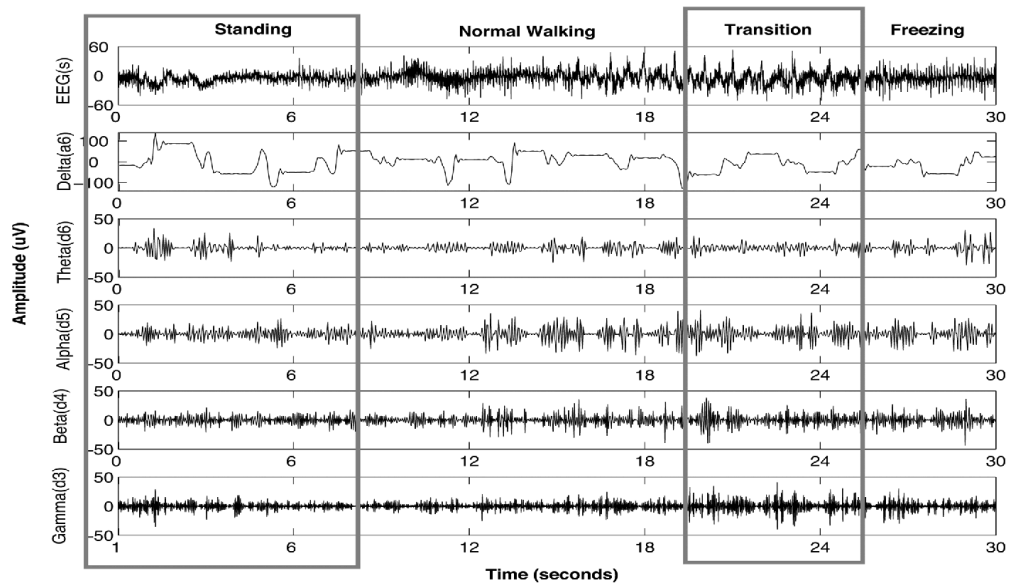


Figura 18. L'immagine rappresenta l'andamento nel tempo del segnale EEG nel quale è possibile riconoscere diverse condizioni: standing, cammino e transizione al FOG [46]

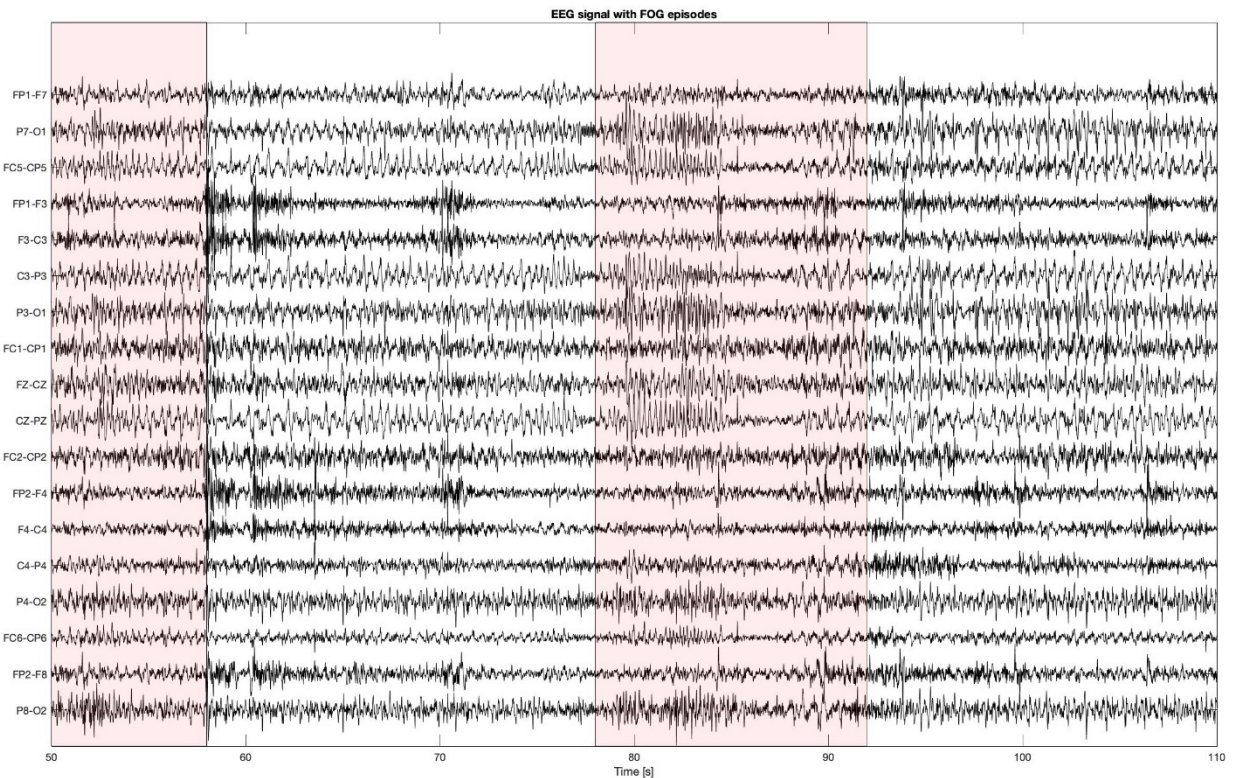


Figura 19. Nel presente studio, un andamento simile alla fase di transizione/FOG si osserva nei canali fronto-centrali e parieto-occipitali

5.1.3 Attività Elettrodermica (EDA)

Prima di effettuare il filtraggio, il segnale rappresentante la resistenza galvanica della pelle fornita dal sensore posizionato nell'indice sinistro, è stato convertito in segnale di conduttanza cutanea. Infatti, la conduttanza cutanea è pari al reciproco della corrispettiva resistenza:

$$SC = \frac{1}{R_{GSR}}$$

Il segnale ottenuto è stato convertito in μS moltiplicandolo per un fattore pari a 10^6 . Il segnale di conduttanza cutanea varia lentamente nel tempo e per questo, le variazioni rapide sono considerate come rumore esterno. Per effettuare l'analisi è quindi fondamentale rimuovere le componenti in alta frequenza e i transienti rapidi di tipo artefattuale. Un problema, spesso riscontrabile nella sua acquisizione, consiste nel possibile distacco dell'elettrodo; pertanto, al fine di evitare la possibile presenza di dati di difficile interpretazione che possano contribuire alla misclassificazione, per ogni paziente si è deciso di rimuovere i dati successivi a tale evento.

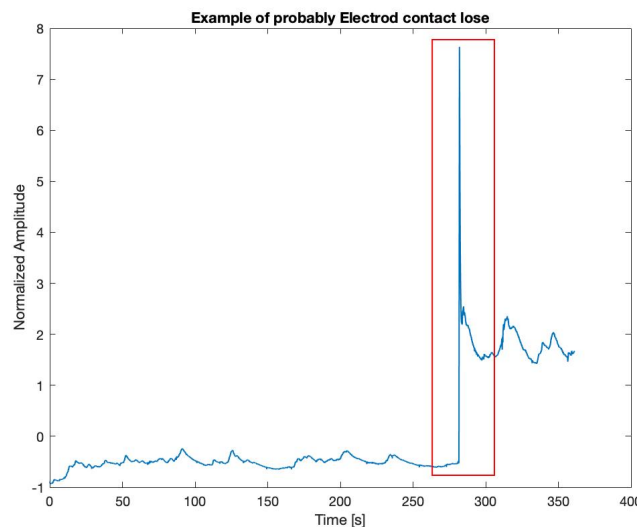


Figura 20. Il tratto di segnale evidenziato rappresenta un esempio di artefatto dovuto al possibile distacco dell'elettrodo

Il primo step del pre-processing consiste nell'applicazione di un filtro passa-basso di tipo Butterworth con frequenza di taglio pari a 2 Hz, ordine 5 e ripple in banda passante e in banda attenuata rispettivamente pari a 3 e 25 dB.

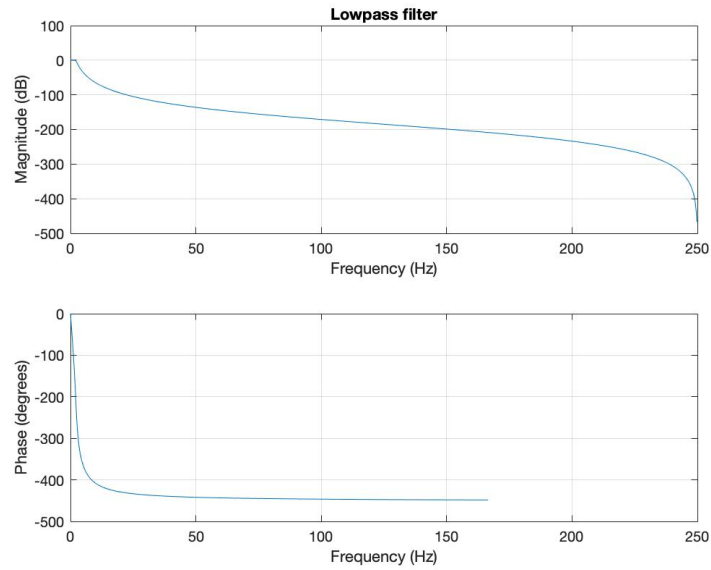


Figura 21. Modulo e fase del filtro passa-basso

Successivamente, i picchi considerati outliers sono stati rimossi mediante l'utilizzo di un filtro mediano calcolando la mediana su una finestra mobile.

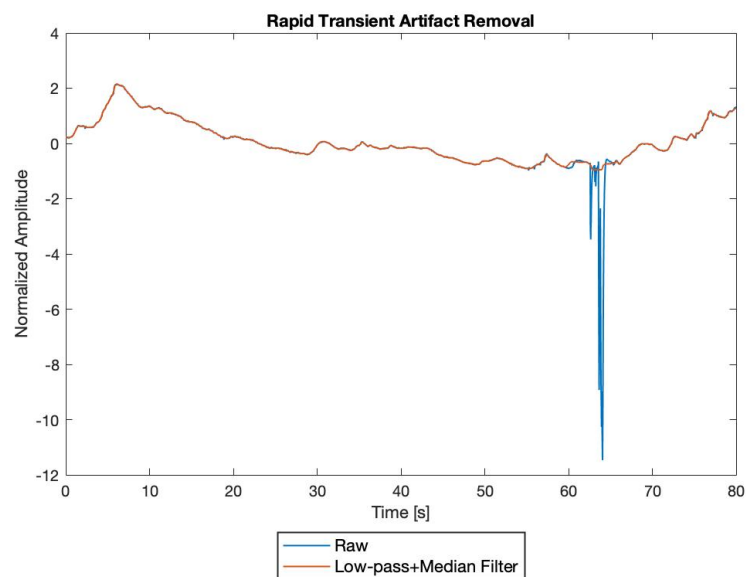


Figura 22. Esempio rimozione transiente rapido

Inoltre, al fine di separare il segnale di conduttanza cutanea nelle rispettive componenti tonica (SCL) e fasica (SCR), è stato dapprima applicato un filtro passa-alto di tipo Butterworth a 0.5 Hz, ordine 5 e ripple in banda passante pari a 1 dB e in banda attenuata pari a 20 dB.

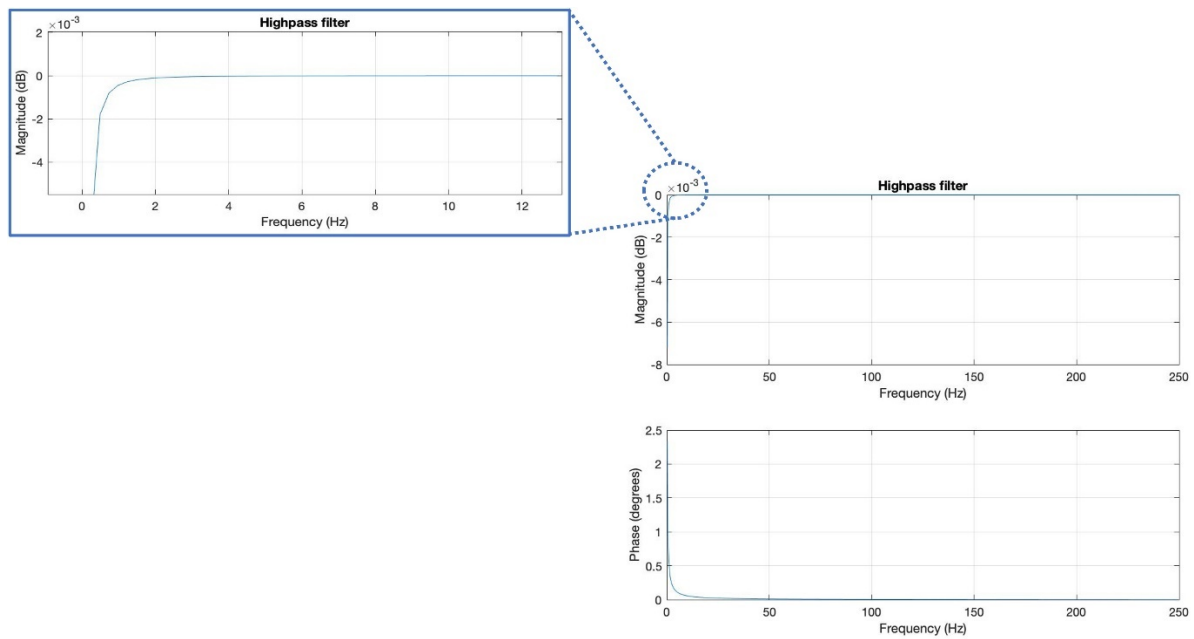


Figura 23. Modulo e fase del filtro passa-alto

Questo primo step ha permesso di ottenere la componente SCR. In seguito, in accordo con [53], la componente SCL è stata ottenuta come segue:

$$SCL = SC - SCR$$

L'insieme dei passaggi effettuati viene rappresentato in figura:

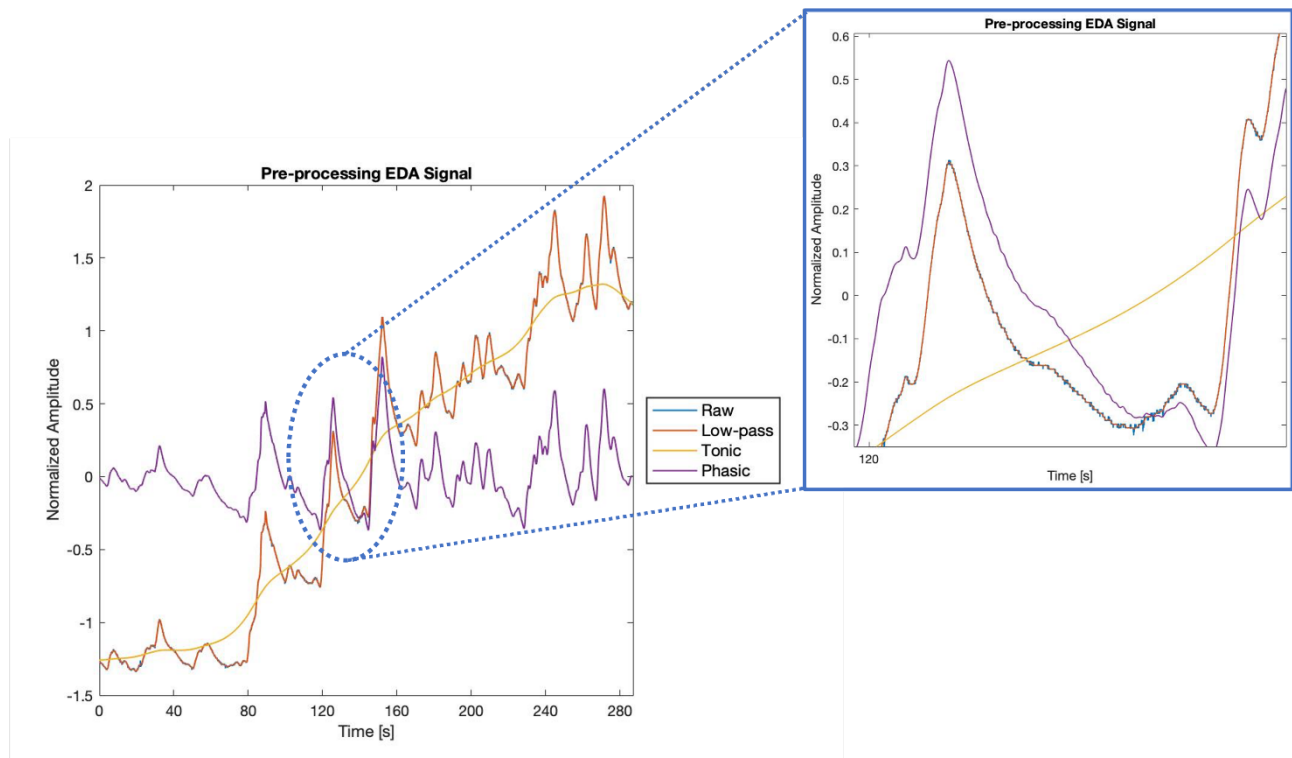


Figura 24. Figura a sx: pre-processing completo del segnale SC; Figura a dx: dettaglio rimozione rumore in alta frequenza

Esempi di segnale in presenza di episodi FOG

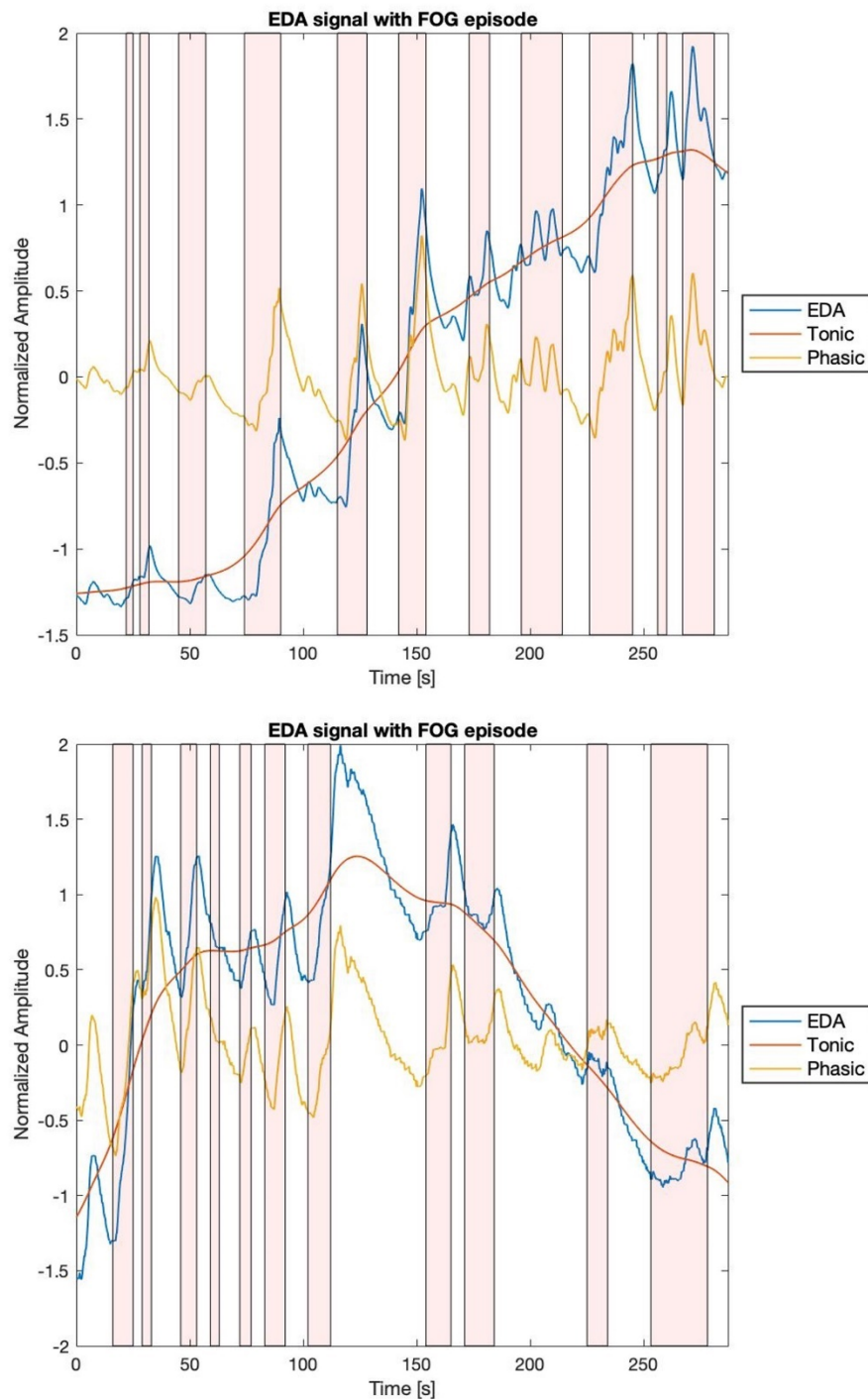


Figura 25. Esempi segnali EDA in presenza di episodi FOG

Dall'immagine soprastante è possibile osservare che, a differenza della componente tonica (SCL) che descrive le variazioni lente del segnale, la componente fasica (SCR), che descrive la risposta rapida ad un evento, sembra essere maggiormente informativa per il rilevamento del fenomeno.

5.2 Labeling classificazione Multiclasse

Per indagare la presenza di pattern associati ad una fase pre-FOG, fattore importante per future implementazioni real-time che siano in grado di avvisare il soggetto prima dell'on-set dell'episodio, è stato generato un label multiclasse a partire dalla classificazione proposta dagli autori:

- Classe 0: non-FOG
- Classe 1: pre-FOG
- Classe 2: FOG

Nonostante risulti complicato identificare una fase antecedente al FOG, di durata standard, comune a tutti i pazienti, viene etichettato come fase di pre-FOG l'intervallo di tempo pari a 3 s che precede l'episodio, come suggerito in letteratura [38][54].

5.3 Segmentazione

Il processo di segmentazione del segnale consiste nella suddivisione di quest'ultimo in finestre di durata fissa, sovrapposte tra di loro per evitare la perdita di informazione. Come menzionato in [24] la lunghezza della finestra è inversamente proporzionale alla risoluzione temporale dell'algoritmo di riconoscimento e, per questo motivo, utilizzare delle finestre di breve durata permetterebbe di identificare episodi FOG più brevi. Al contempo però, considerare finestre troppo brevi andrebbe ad incidere sulla specificità. Al fine di trovare un compromesso tra la risoluzione e l'efficienza computazionale, sono state valutate delle finestre dalla durata di 2 e 3 s. In questo studio, la scelta è ricaduta sulla finestra da 3 s con overlap pari al 90%. Ad ogni finestra è stata assegnata la classe rappresentante l'attività maggiormente presente all'interno della stessa. Nel caso della classificazione binaria, le finestre sono state etichettate come FOG/non-FOG quando il numero di campioni di tale episodio superava una soglia pari al 90%, calcolata rispetto alla lunghezza totale della finestra. Allo stesso modo, nella classificazione triclasse, le finestre sono state etichettate come non-FOG/pre-FOG/FOG quando il numero di campioni superava la soglia del 90%. Al fine di contenere la perdita di informazione associata all'eventuale eliminazione di finestre sovrapposte, si è deciso di etichettare come non-FOG le finestre contenenti attività non-FOG e pre-FOG in numero inferiore al 90% e come pre-FOG le finestre contenenti attività pre-FOG e FOG in numero inferiore alla stessa soglia. Le finestre contenenti attività FOG e non-FOG in misura inferiore alla soglia indicata, sono state etichettate come non-FOG.

5.4 Feature Extraction

L'estrazione di feature che risultino rappresentative per un Dataset è fondamentale per la classificazione, in quanto è attraverso queste caratteristiche che il modello di apprendimento valuta l'appartenenza di un dato ad una determinata classe. In questo studio, il set di indici, nel dominio del tempo e della frequenza, è stato identificato unendo gli indici calcolati unicamente in questo studio a quelli rilevati tramite una ricerca bibliografica effettuata su diversi studi che si focalizzano sulla predizione e il rilevamento del FOG [24][33][31][55][38][48][35][34][25][29][39]. Le feature calcolate per ogni segnale e per ogni finestra vengono elencate nella tabella sottostante.

Domain	Accelerometer/Gyroscope sx-Tibial
Frequency	Total Power, Mean Power, Max Power, STD Power, Locomotion Band Power, Freeze Band Power, Locomotion Band Power STD, Freeze Band Power STD, Freeze Index, Freeze Ratio, Skewness, Kurtosis, Energy, Entropy, Dominant Frequency, Mean Frequency, Median Frequency
Time	RMS, Mean, STD, Number of zero-crossing, Zero-crossing rate, Number of peaks, Mean distance between peaks, Mean height of the peaks, Energy, Max Amplitude, Min Amplitude, Range, Integral, Axes correlation
Domain	Accelerometer sx-Wrist
Frequency	<i>Signal Magnitude:</i> Total Power, Mean Power, STD Power, Power [0-1, 1-2, ..., 15-16 Hz], Locomotion Band Power, Freeze Band Power, Power 9-12 Hz, Power 13-16 Hz <i>Signal components:</i> Total Power, Mean Power, STD Power, Max Power, Dominant Frequency, Mean Frequency, Median Frequency
Time	<i>Signal Magnitude:</i> RMS, Mean, STD, Axes correlation <i>Signal components:</i> RMS, Mean, STD
Domain	Gyroscope sx-Wrist
Frequency	<i>Signal Magnitude:</i> Total Power, Mean Power, STD Power, Locomotion Band Power, Freeze Band Power <i>Signal components:</i> Total Power, Mean Power, STD Power, Max Power, Dominant Frequency, Mean Frequency, Median Frequency
Time	<i>Signal Magnitude and Signal components:</i> RMS, Mean, STD
Domain	EEG
Frequency	Total Power, Mean Power, STD Power, Skewness, Kurtosis, Energy, Entropy, Dominant Frequency, Median Frequency, Mean Frequency, Delta Band Power, Theta Band Power, Alpha Band Power, Beta1 Band Power, Beta2 Band Power, Magnitude Squared Coherence
Time	RMS, Mean, STD
Domain	Phasic Component SC
Frequency	Total Power, Mean Power, STD Power, Skewness, Kurtosis, Energy, Entropy, Dominant Frequency, Median Frequency, Mean Frequency
Time	RMS, Mean, STD, Median, Min, Max, Range, Number of local min, Number of local max
Domain	Der1/Der2 Phasic Component SC
Frequency	-
Time	Mean, Median, STD, Min, Max, Range, Number of local min, Number of local max
Domain	Tonic Component SC
Frequency	Total Power, Mean Frequency, Median Frequency
Time	Slope

Tabella 6. Elenco feature estratte

Le feature relative all'accelerazione e alla velocità angolare, provenienti dal sensore posizionato sulla gamba, sono state calcolate allo stesso modo per le tre componenti verticale, medio-laterale e antero-posteriore. Per il sensore posizionato sul polso, invece, sono state calcolate delle feature sia a partire

dalla norma del segnale che sulle tre diverse componenti separatamente. Allo stesso modo, per il segnale elettroencefalografico, gli indici sono stati calcolati per tutti i canali bipolari; in particolare, la Magnitude Squared Coherence (MSC) è stata calcolata per ogni coppia di canali nelle diverse bande di frequenza (delta, theta, alpha, beta1 e beta2).

Dopo aver effettuato la Feature Extraction, è stato costruito un Dataset per ogni sensore:

- Dataset accelerazione Tibiale sinistro;
- Dataset velocità angolare Tibiale sinistro;
- Dataset accelerazione Polso sinistro;
- Dataset velocità angolare Polso sinistro;
- Dataset attività cerebrale;
- Dataset conduttanza cutanea.

Ogni matrice, presenta un numero di righe pari al numero di finestre per ogni paziente e un numero di colonne pari al numero di feature per sensore. Inoltre, le ultime tre colonne rappresentano rispettivamente il label (0/1 o 0/1/2 a seconda del tipo di classificazione), il numero che identifica il paziente e il numero che indica il task eseguito. A causa dell'elevata variabilità dei dati, provenienti da diversi soggetti, ogni Dataset è stato normalizzato secondo la seguente formula, effettuando uno *scaling* dei dati nel range [0,1]:

$$x' = \frac{x - x_{min}}{(x_{max} - x_{min})}$$

5.5 Feature Selection

L'operazione di feature selection è molto importante in quanto non tutte le caratteristiche estratte possono risultare informative per la classificazione. L'obiettivo è quello di ridurre le dimensioni del Dataset di partenza al fine di ridurre i costi computazionali, evitare l'overfitting ed eliminare informazioni irrilevanti o ridondanti che possono portare alla misclassificazione [40].

In questo studio è stata effettuata una feature selection basata sulla misura del coefficiente di correlazione di Pearson:

$$r(A, B) = \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N \left(\frac{A_i - \mu_A}{\sigma_A} \right) \left(\frac{B_i - \mu_B}{\sigma_B} \right)$$

Dove μ_A , σ_A , μ_B e σ_B rappresentano rispettivamente la media e la deviazione standard delle variabili A e B. Tale coefficiente rappresenta una misura della dipendenza lineare tra due variabili e assume valori compresi nell'intervallo $[-1,1]$. Nella pratica, è possibile distinguere diversi tipi di correlazione sia sulla base del coefficiente calcolato sia rispetto al valore che questo assume:

- Se $r(A, B) > 0$, le variabili A e B risultano correlate *positivamente*;
- Se $r(A, B) < 0$, le variabili A e B risultano correlate *negativamente*;
- Se $r(A, B) = 0$, le variabili A e B risultano *non correlate*;

Inoltre, per entrambe le tipologie di correlazione, positiva e negativa, si assume:

- Se $0 < |r(A, B)| < 0.3$ le variabili risultano *debolmente* correlate;
- Se $0.3 < |r(A, B)| < 0.7$ le variabili risultano *moderatamente* correlate;
- Se $|r(A, B)| > 0.7$ le variabili risultano *fortemente* correlate.

Nel presente studio, è stato calcolato il coefficiente di Pearson tra le variabili e il vettore dei label, andando a mantenere dapprima le feature con coefficiente r superiore o uguale a 0.35. Successivamente, al fine di mantenere esclusivamente le feature non ridondanti è stata effettuata una seconda feature selection per eliminare le caratteristiche mutuamente correlate; tra due feature mutuamente correlate, è stata eliminata quella che presentava coefficiente di correlazione più basso con la colonna dei label.

5.6 Machine Learning Models (ML)

In questo studio, sono state confrontate le performance ottenute a partire da due diversi modelli di classificazione:

- k-Nearest Neighbours (kNN)
- Support Vector Machine (SVM)

Entrambi i modelli vengono spesso utilizzati come algoritmi per il riconoscimento del FOG, in particolar modo l'SVM permette di raggiungere delle prestazioni molto elevate prossime al 90%, come indicato in letteratura [33][24][39][27].

Il kNN è un algoritmo di Machine Learning molto semplice utilizzato nei problemi di classificazione. L'idea alla base del suo funzionamento è che le classi occupino degli spazi e, in base a questa supposizione, un elemento possa essere associato ad una classe andando a valutare il label dei "k" elementi vicini. Il valore di k, scelto dall'utente, deve essere un intero positivo e possibilmente un numero pari. La scelta di k è però molto critica e per questo, si esegue una ricerca del valore ottimo a partire da un valore teorico pari a $\sqrt{N}$ dove N è il numero di elementi che compongono il TrainingSet. Infatti, con un k troppo basso si rischia di rendere l'algoritmo molto sensibile agli outliers, al contrario utilizzare un valore di k troppo elevato porterebbe a considerare dei punti appartenenti a classi differenti. Per costruire il modello di classificazione è quindi possibile scegliere diversi parametri che permettono di andare ad ottimizzare l'algoritmo di apprendimento. In questo caso, il numero di vicini k è stato fatto variare da 1 al valore teorico 180, a passi di 10. Inoltre, è possibile utilizzare diverse metriche con cui l'algoritmo calcola la distanza tra gli elementi per definire i k-vicini all'oggetto, in questo caso sono state implementate le metriche indicate di seguito:

- *Cityblock*: $d(x, y) = \sum_{j=1}^k |a_j - b_j|$
- *Euclidean*: $d(x, y) = \sqrt{\sum_i^F (x_i - y_i)^2}$
- *Standardized Euclidean*: $d(x, y) = \sqrt{(x_s - x_t)V^{-1}(x_s - x_t)'}$ dove V è una matrice diagonale nxn, il cui j-esimo elemento diagonale è $(S(j))^2$ ed S è il vettore dei fattori di scala per ogni dimensione

Un terzo parametro è il '*DistanceWeight*', questo permette di implementare una versione modificata del kNN di base in quanto ai punti k-vicini viene dato un peso attraverso una funzione denominata kernel. Il meccanismo alla base prevede di dare un peso maggiore ai punti più vicini e un peso minore ai punti più lontani. A tal proposito i kernel utilizzati sono i seguenti:

- *Equal*: nessun peso
- *Inverse*: il peso è impostato pari a 1/distanza
- *Squaredinverse*: il peso è impostato pari a 1/distanza²

Il vantaggio del kNN è associato alla capacità di identificare confini decisionali di tipo non lineare. Sebbene la sua implementazione sia molto semplice, utilizzi informazioni locali e si presti bene ad implementazioni in parallelo, in presenza di Dataset di grandi dimensioni, richiede un elevato spazio di memoria e pertanto risulta un algoritmo con elevati costi computazionali.

L'**SVM** è una scelta tipica negli studi sulla previsione del FOG, si basa sulla rappresentazione degli elementi come punti nello spazio, posizionati in modo tale che quelli appartenenti a due classi differenti siano nettamente separati da uno spazio che deve essere il più ampio possibile. La sua definizione consiste quindi nel trovare l'*hyperplane* che separa le due classi con il margine maggiore. Tale margine viene descritto come la distanza tra i punti più vicini delle due classi e l'*hyperplane* stesso; i punti, noti come "support vectors" sono gli unici necessari per l'addestramento dell'algoritmo. La separazione dell'iperpiano può essere descritta dalla funzione:

$$f(x) = \sum_{i=1}^P \alpha_i x^T x_i$$

Dove P è il numero degli elementi costituenti il TrainingSet, x_i è l'i-esimo campione del training e α_i è il coefficiente derivante dall'ottimizzazione del problema. I support vectors sono i campioni del TrainingSet per i quali vale la relazione $\alpha_i \neq 0$. Sostituendo l'elemento senza il corrispettivo label nella formula, se il risultato è positivo, l'elemento viene considerato appartenente alla classe positiva, viceversa appartenente a quella negativa.

5.7 Validazione e Test

Le fasi di validazione e test sono state valutate attraverso il calcolo di cinque diverse metriche. La loro definizione si basa sull'utilizzo di quattro parametri distinti, rilevabili dalla matrice di confusione del classificatore rappresentante la distribuzione dei risultati. Nel caso della classificazione binaria, la predizione fornita dal classificatore per ogni finestra può essere:

- **True Positive (TP):** la finestra è stata classificata correttamente come positiva;
- **False Positive (FP):** la finestra è stata classificata erroneamente come positiva ma in realtà è negativa;
- **True Negative (TN):** la finestra è stata classificata correttamente come negativa;

- **False Negative (FN):** la finestra è stata classificata erroneamente come negativa ma in realtà è positiva.

A partire dalla matrice di confusione, le metriche utilizzate nella valutazione delle performance dei classificatori sono:

- **Accuratezza:** fornisce una valutazione generale della classificazione tenendo conto di tutte le possibili previsioni che il classificatore può dare. Fornendo questo tipo di valutazione, non include però informazioni dettagliate e il suo valore potrebbe non essere significativo in caso di Dataset sbilanciati. Se il classificatore assegna a tutti gli elementi il label della classe maggiormente rappresentata, il valore di accuratezza sarà comunque elevato anche se gli elementi appartenenti alla classe meno frequente sono stati tutti erroneamente classificati.

$$Accuratezza = \frac{TP + TN}{FP + FN + TP + TN}$$

Al fine di evitare una valutazione delle performance non ottimale, è necessario affiancare all'accuratezza le seguenti metriche:

- **Precisione o Positive Predicted Value (PPV):** data dal numero di positivi correttamente classificati sul numero di positivi totali forniti dal classificatore, indica la capacità del classificatore di non assegnare una classe positiva ad un elemento che in realtà è negativo

$$Precisione = \frac{TP}{TP + FP}$$

- **Sensitività o Recall:** data dal numero di positivi correttamente classificati sul numero di veri positivi totali del Dataset, indica la capacità del classificatore di trovare tutti gli elementi positivi

$$Sensitività = \frac{TP}{TP + FN}$$

- **Specificità o True Negative Rate:** complementare alla precisione, si riferisce al numero di campioni negativi correttamente classificati

$$Specificità = \frac{TN}{TN + FP}$$

- **F-score:** rappresenta la media armonica ponderata tra le metriche di precisione e sensitività, viene utilizzata per mettere a confronto i vari modelli di classificatori ma non è ottimale nella valutazione della precisione globale

$$F - score = \frac{2 \cdot Precisione \cdot Sensitività}{Precisione + Sensitività}$$

5.8 Algoritmo User-Independent

Tale algoritmo prevede di effettuare una feature selection a partire dalle matrici contenenti tutti i pazienti, permettendo in tal modo di selezionare le caratteristiche maggiormente informative tra gli 11 soggetti. Tale procedura, è stata eseguita sia per la classificazione binaria non-FOG/FOG che per la classificazione multiclasse andando, in questo caso, ad indagare la presenza di correlazioni significative tra le fasi di non-FOG e pre-FOG.

La feature selection effettuata per la classificazione binaria ha evidenziato la presenza di indici informativi soltanto per i segnali di accelerazione e velocità angolare, forniti dal sensore presente nella gamba. Di seguito vengono elencate le caratteristiche mantenute con i rispettivi valori di r e p -value:

Accelerometro T-sx	r (p-value)	Giroscopio T-sx	r (p-value)
Kurt-PSD-X	-0,35 (<0.0001)	P-max-Y	-0,48 (<0.0001)
Mdf-X	0,37 (<0.0001)	Freeze ratio-Y	0,46 (<0.0001)
P-loc-X	-0,49 (<0.0001)	Max-Ampl-Y	-0,36 (<0.0001)
Freeze ratio-X	0,59 (<0.0001)	Skew-PSD-Z	-0,45 (<0.0001)
Mdf-Y	0,38 (<0.0001)	Entr-PSD-Z	0,58 (<0.0001)
Dom-f-Y	0,45 (<0.0001)	Dom-f-Z	0,40 (<0.0001)
P-loc-Y	-0,50 (<0.0001)	STD-P-loc-Z	-0,50 (<0.0001)
Freeze Index-Y	0,37 (<0.0001)	Freeze ratio-Z	0,64 (<0.0001)
Z-cross-rate-Y	0,48 (<0.0001)	RMS-Z	-0,55 (<0.0001)
Freeze ratio-Z	0,40 (<0.0001)	Max-Ampl-Z	-0,41 (<0.0001)
P-loc-Z	-0,36 (<0.0001)	Z-cross-rate-Z	0,61 (<0.0001)
Z-cross-rate-Z	0,35 (<0.0001)	-	-

Tabella 7. Elenco feature selezionate per Accelerometro e Giroscopio

La selezione effettuata evidenzia una maggiore rilevanza delle feature spettrali rispetto alle feature temporali. In particolare, gli indici di freezing, calcolati a partire dalla PSD di tali segnali, risultano essere informativi in tutte e tre le direzioni, verticale, medio-laterale e antero-posteriore. Questi aumentano nel passare dalla fase non-FOG alla fase pre-FOG, pertanto, è possibile dedurre un conseguente aumento della potenza in banda FOG (3-8 Hz) rispetto alla banda di locomozione (0.5-3 Hz) e ciò, risulta ulteriormente confermato dal valore negativo del coefficiente di correlazione per la feature P-Loc delle componenti X e Y. Inoltre, il coefficiente di correlazione positivo ottenuto per il Freeze Ratio, suggerisce uno shift della PSD, visibile anche attraverso l'aumento della frequenza dominante e della frequenza mediana. Si evidenzia inoltre un aumento del "disordine" dello spettro attraverso l'aumento dell'entropia in direzione antero-posteriore per il segnale di velocità angolare.

Nel dominio del tempo invece, si evidenzia una diminuzione dell'ampiezza del segnale, confermata dalla diminuzione dell'RMS e dell'ampiezza massima. La diminuzione dei parametri statistici come la deviazione standard e la skewness, per la potenza in banda di locomozione, ottenuta per il segnale di velocità angolare, suggerisce un appiattimento e un aumento della asimmetria della PSD nel passaggio alla fase FOG.

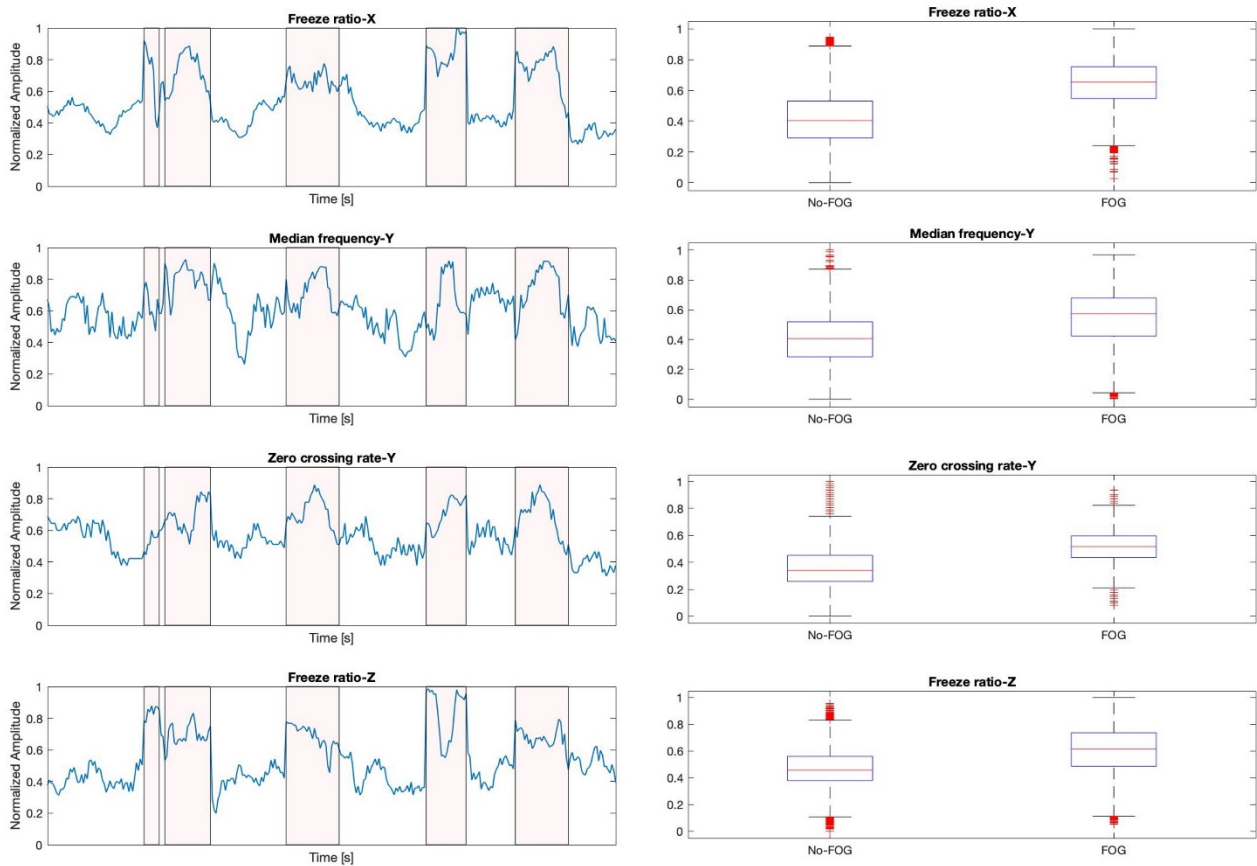


Figura 26. Esempi andamento nel tempo di alcune feature ottenute per l'Accelerometro (sx) e relativi box-plot per le fasi di non-FOG e FOG (dx)

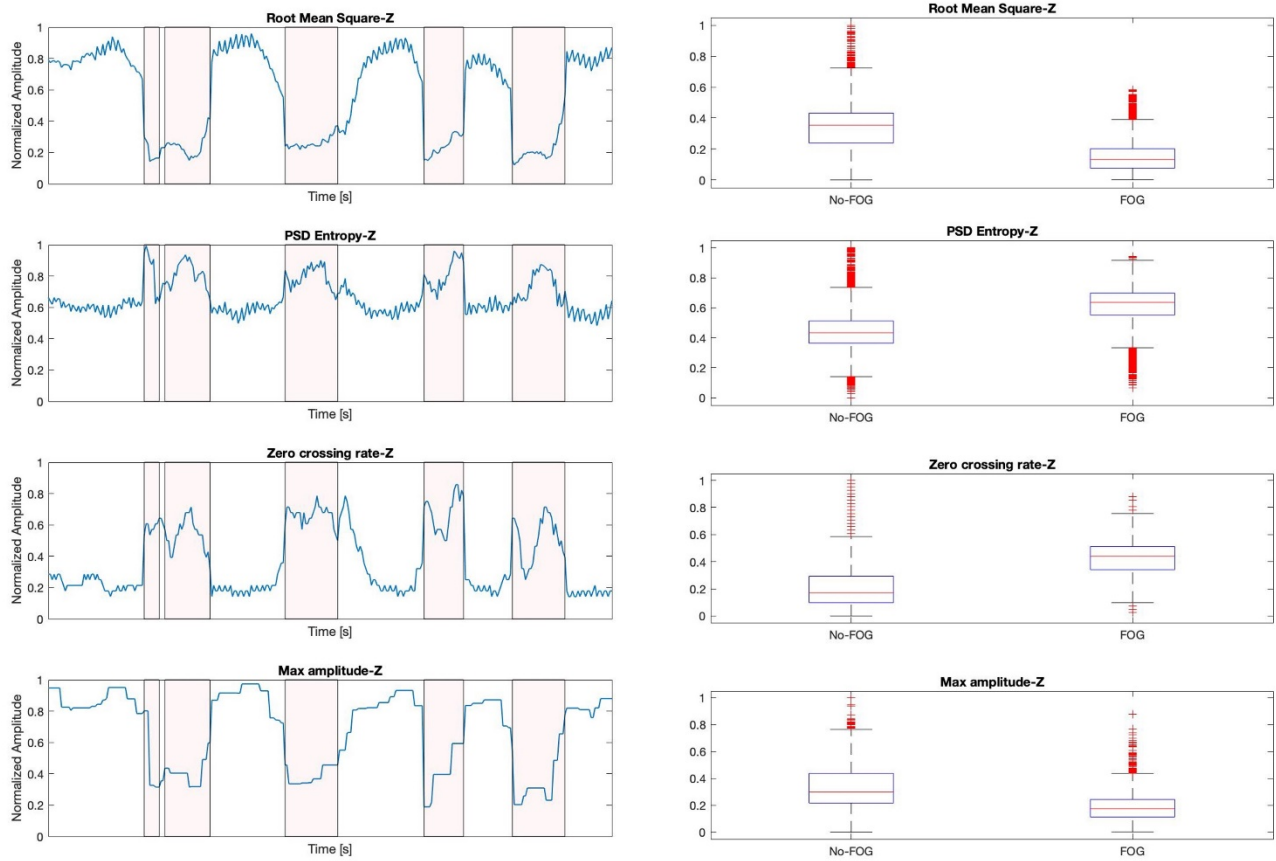


Figura 27. Esempi andamento nel tempo di alcune feature ottenute per il Giroscopio (sx) e relativi box-plot per le fasi di non-FOG e FOG (dx)

La feature selection effettuata invece per la classificazione multiclasse, non ha evidenziato differenze significative tra le fasi di non-FOG e pre-FOG. A tal proposito, la Principal Component Analysis (PCA) ha permesso di capire come le finestre del Dataset ridotto, etichettate come non-FOG, pre-FOG e FOG, siano distribuite rispetto alle prime tre componenti principali:

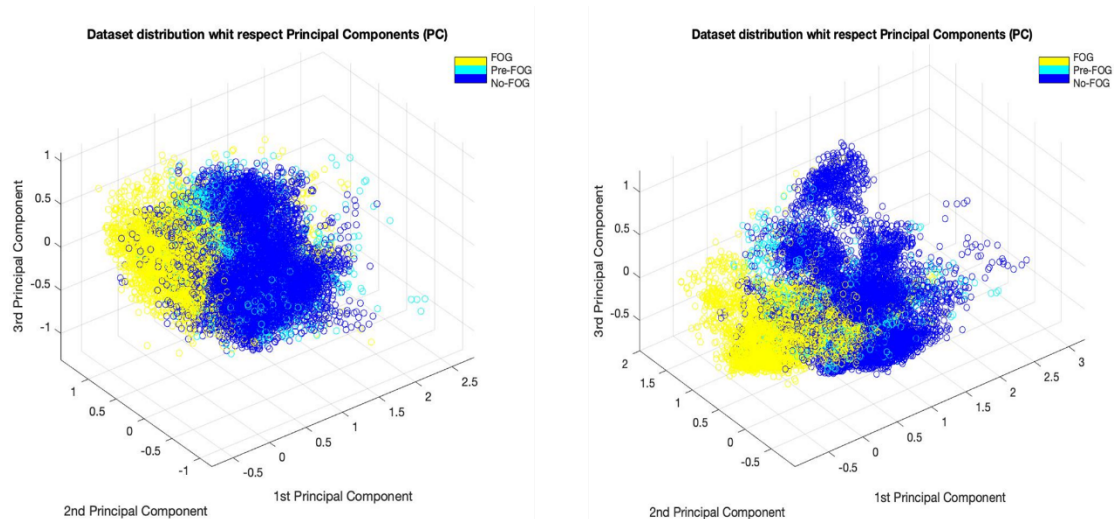


Figura 28. Scatter plot Dataset Accelerometro (sx); Scatter plot Dataset Giroscopio (dx)

Gli scatter plot raffigurati, evidenziano una possibile separazione tra le classi di non-FOG e FOG, ma confermano la non separabilità delle classi pre-FOG e non-FOG. Infatti, le finestre relative a queste due fasi risultano sovrapposte rispetto alle prime tre componenti principali selezionate. Un'ulteriore considerazione riguarda il numero inferiore di finestre di pre-FOG rispetto alle altre due fasi; questo porta ad avere un Dataset nettamente sbilanciato, influenzando le performance del modello di apprendimento.

Avendo eseguito la feature selection sulla matrice contenente tutti i pazienti, si è successivamente valutata la robustezza e la stazionarietà delle feature estratte e dei relativi valori di correlazione ottenuti. In particolare, si è eseguito uno split dei dati con metodo k-Fold (con k pari a 10) ottenendo dieci Dataset differenti, ognuno dei quali risulta composto da k-1 gruppi selezionati in modo random. Il numero di feature ottenute, la tipologia e i valori di correlazione sono stati successivamente confrontati con i risultati ottenuti a partire dalla feature selection effettuata sulla matrice complessiva per i segnali di accelerazione e velocità angolare. I risultati di tale verifica vengono riportati nell'istogramma sottostante; per il Dataset complessivo e per ogni Dataset ottenuto dal processo di split, si riportano, rispettivamente, per i segnali di accelerazione e velocità angolare tibiali, il numero di feature significative ottenute e il valore medio del coefficiente di correlazione. La FS effettuata per l'accelerometro permette di ottenere un numero pressoché simile

di feature selezionate per tutti i Dataset e, assieme ad esso, anche il valore di correlazione medio risulta stazionario intorno ad un valore pari a 0.4. Nel caso del giroscopio, il numero di feature risulta il medesimo sia rispetto alla FS effettuata con tutti i pazienti che tra le diverse iterazioni eseguite durante lo split. Inoltre, anche in questo caso, il valore medio di correlazione r risulta stazionario pari a 0.5. Dai risultati ottenuti è possibile quindi concludere che la FS effettuata con tutti i pazienti risulta robusta per tale analisi, evitando di incorrere in eventuali problemi di overfitting.

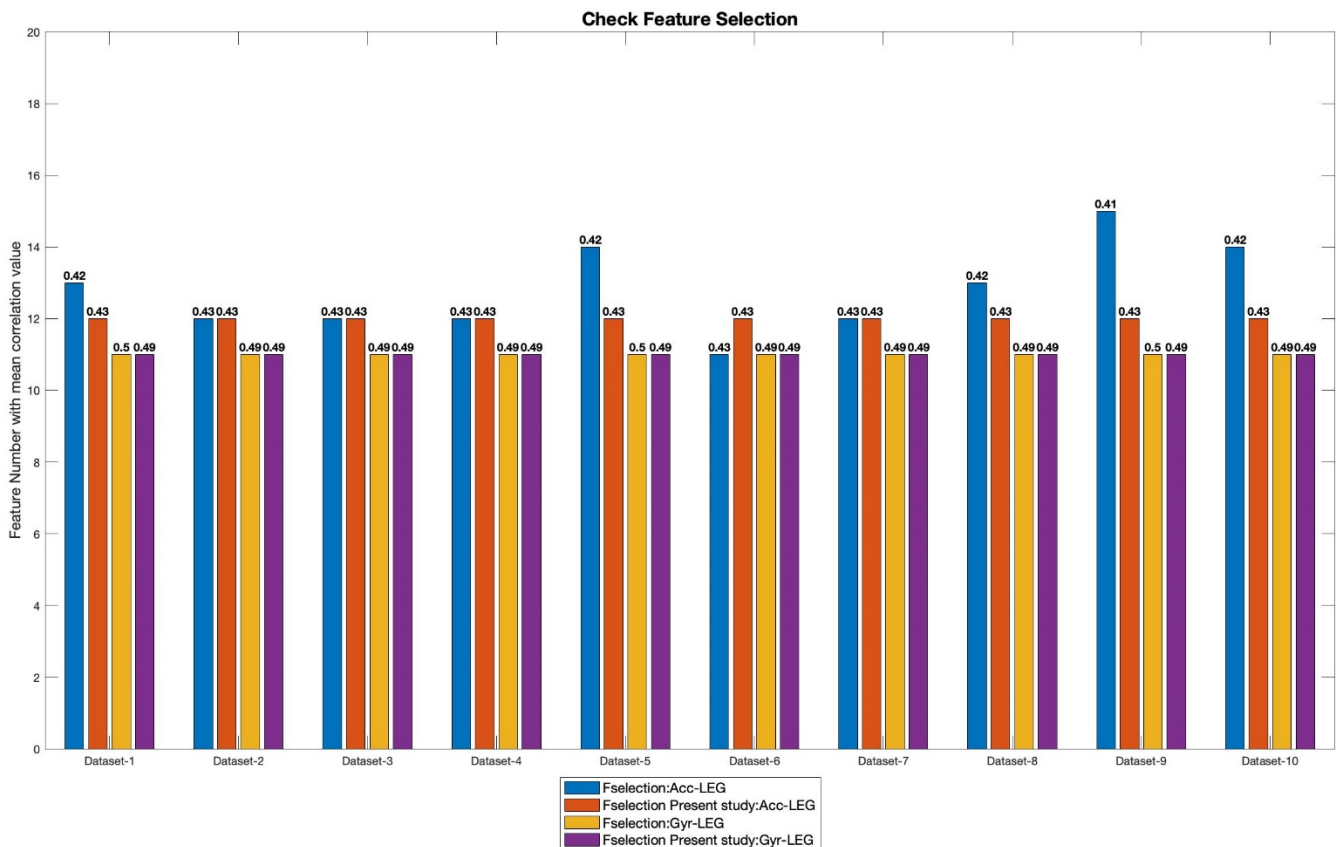


Figura 29. Controllo Feature Selection

Il modello di classificazione utilizzato per questo algoritmo prevede l'implementazione di uno schema di cross-validazione di tipo Leave One Subject Out (LOSO), sia per il processo di validazione del TrainingSet che del TestSet.

```

for i → 1: N (Number of subjects- LOSO for testing)
[trainingSet, testSet] → Split of data into N-1 trainingSet and N testSet
Optimization
for j → 1: N-par (Number of combinations of classification Hyperparameters)
    for k → 1: N-2 (LOSO for validation)
        [trainingSet, testSet] → Split of data into N-3 trainingSet and N testSet
        train (model, trainingSet, Hyperparameters (j))
        test (model, testSet)
        Performance(j) → Accuracy, F-score
    end for
end for
Select the best Accuracy and F-score combination
test (optimized model, testSet)
Performance evaluation
end for

```

Figura 30. Pseudocodice di validazione e test con LOSO

5.8.1 Leave One Subject Out (LOSO)

Questo tipo di validazione consiste nel considerare ogni soggetto come Dataset di Test e allenare il modello di classificazione con le informazioni dei pazienti rimanenti, consentendo la valutazione della robustezza del classificatore e della sua capacità di riconoscere gli episodi FOG una volta rimosso l'intero Dataset di Test. Come descritto nella figura 31, si utilizza iterativamente il paziente N come TestSet e i restanti N-1 come TrainingSet. Dopo aver eseguito il processo di “*splitting*”, a causa dell'elevata variabilità dei dati acquisiti tra i diversi pazienti/Test, risulta necessaria una fase di *validazione* del TrainingSet al fine di trovare un modello ottimo per il Dataset che si va a testare. A tal proposito, un elevato numero di parametri caratteristici per ogni modello ML, *Hyperparameters*, viene combinato e utilizzato per validare il TrainingSet attraverso una seconda LOSO. Pertanto, per ogni combinazione, si effettua un secondo “*split*” del TrainingSet di partenza, ottenendo N-2 TrainingSet che vengono testati. Per ogni test eseguito, si calcolano le performance di accuratezza ed f-score e si sceglie il modello tale per cui queste risultano massime. Il modello scelto viene così utilizzato per la fase di Test del Dataset di partenza.

5.9 Algoritmo User-Dependent

Nonostante la feature selection effettuata nell'algoritmo User-Independent abbia evidenziato degli indici informativi per i segnali di accelerazione e velocità angolare del muscolo Tibiale tra i diversi pazienti, essi possono non risultare egualmente utili per descrivere gli episodi FOG caratteristici di ogni PD. Per questo motivo, l'algoritmo User-Dependent si propone di andare ad indagare delle variazioni significative caratteristiche di ogni soggetto effettuando una feature selection sulle matrici contenenti i singoli pazienti. Tale procedura, è stata eseguita per la classificazione binaria non-FOG/FOG.

Patient	Accelerometer_L		Accelerometer_W		Gyroscope_L		Gyroscope_W		EEG	
	Feature	r	Feature	r	Feature	r	Feature	r	Feature	r
1	Pxx-tot-X	-0,44	STD-Y	0,43	STD-FOG-X	-0,44	Dom-f-Pxx-X	0,48	Dom-f-Pxx-FC1-CP1	0,73
	Sk-Pxx-X	-0,66	Pxx-tot-Z	0,46	P-loc-X	-0,43	Mdf-Pxx-X	0,59	Mdf-Pxx-FC1-CP1	0,64
	Mdf-Pxx-X	0,65	Pxx-max-Z	-0,49	RMS-X	-0,58	Pxx-max-Y	0,49	Mnf-Pxx-FC6-CP6	0,61
	P-loc-X	-0,76			N-peaks-X	-0,60	RMS-Y	0,44	Kurt-Pxx-CZ-PZ	-0,73
	Freeze ratio-X	0,77			Min-Ampl-X	0,44	RMS-Z	-0,57	Dom-f-Pxx-CZ-PZ	0,61
	Z-cross-rate-X	0,41			Entr-Pxx-Y	-0,42			Max-Pxx-CZ-PZ	-0,61
	N-peaks-X	-0,70			RMS-Y	-0,51			P-beta2-CZ-PZ	0,69
	Range-X	-0,49			N-peaks-Y	-0,51			C-delta-FP1-F3/FC1-CP1	-0,60
	Dom-f-Pxx-Y	0,44			Min-Ampl-Y	0,42			C-delta-FP2-F4/F4-C4	-0,64
	STD-loc-Y	-0,53			Range-Y	-0,54			C-delta-FP2-F4/FC6-CP6	-0,71
	Freeze ratio-Y	0,49			Kurt-Pxx-Z	-0,54			C-delta-F3-C3/FC1-CP1	-0,61
	Freeze Index-Y	0,58			STD-loc-Z	-0,66			C-delta-F3-C3/P7-O1	0,61
	RMS-Y	-0,69			STD-FOG-Z	-0,69			C-delta-FC1-CP1/F4-C4	-0,72
	Z-cross-rate-Y	0,66			Freeze ratio-Z	0,81			C-delta-FC1-CP1/CZ-PZ	-0,78
	N-peaks-Y	-0,47			RMS-Z	-0,81			C-delta-FC1-CP1/P3-O1	-0,63
	Max-Ampl-Y	-0,50			Z-cross-rate-Z	0,74			C-delta-F4-C4/FC6-CP6	-0,68
	Min-Ampl-Y	0,45			Min-Ampl-Z	0,69			C-delta-FC6-CP6/CZ-PZ	-0,65
	Freeze ratio-Z	0,46								
	RMS-Z	-0,58								
	N-peaks-Z	-0,50								
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	Sk-Pxx-X	-0,45			P-loc-X	-0,41				
	Entr-Pxx-X	0,52			Entr-Pxx-Y	0,57				
	P-loc-X	-0,67			STD-loc-Y	-0,63				
	Freeze ratio-X	0,63			Freeze ratio-Y	0,56				
	Entr-Pxx-Y	0,45			Sk-Pxx-Z	-0,43				
	Mnf-Pxx-Y	0,56			Entr-Pxx-Z	0,63				
	STD-loc-Y	-0,54			STD-FOG-Z	-0,43				
	Z-cross-rate-Y	0,57			P-loc-Z	-0,72				
	Dom-f-Pxx-Z	0,45			Freeze ratio-Z	0,61				
	Mnf-Pxx-Z	0,54			Z-cross-rate-Z	0,66				
	STD-loc-Z	-0,53			N-peaks-Z	-0,44				
	P-loc-Z	-0,69			Max-Ampl-Z	-0,48				
	Freeze ratio-Z	0,44			Cor-YZ	0,47				
	Z-cross-rate-Z	0,51								
	Cor-YZ	0,47								
4	P-loc-X	-0,45	P-4-5	-0,41	STD-loc-X	-0,48	MEAN	-0,45	Max-Pxx-FP1-F7	-0,42
	Freeze ratio-X	0,51	P-5-6	-0,42	STD-FOG-X	-0,41	Dom-f-Pxx-X	0,77	Mdf-Pxx-FP1-F7	0,50
	Freeze Index-X	0,51	MEAN	-0,41	En-X	-0,55	Mdf-Pxx-X	0,76	P-beta1-FP1-F7	0,44
	P-loc-Y	-0,40	Mean-Pxx-Y	0,59	En-Pxx-Y	-0,43	Pxx-max-Y	0,65	P-delta-FP2-F4	0,44
	Dom-f-Pxx-Z	0,50	Pxx-max-Y	0,60	STD-FOG-Y	-0,44	Dom-f-Pxx-Y	-0,40	P-theta-FP2-F8	0,44
	Mdf-Pxx-Z	0,48	MEAN-Y	-0,55	Freeze ratio-Y	0,65	Pxx-tot-Z	0,47	Mdf-Pxx-FC2-CP2	0,41
	P-loc-Z	-0,49	STD-Y	0,47	Freeze Index-Y	0,46			Entr-Pxx-C4-P4	0,44
	Freeze ratio-Z	0,53	Pxx-tot-Z	0,53	RMS-Y	-0,57			Mnf-Pxx-C4-P4	0,41
	Freeze Index-Z	0,48			Z-cross-rate-Y	0,65			C-delta-FP1-F3/FC2-CP2	-0,42
	Z-cross-rate-Z	0,55			N-peaks-Y	-0,46			C-delta-F3-C3/FC1-CP1	-0,51
					Sk-Pxx-Z	-0,42			C-theta-F3-C3/FC1-CP1	-0,40
					Dom-f-Pxx-Z	0,41				
					Freeze ratio-Z	0,53				
					N-peaks-Z	-0,50				
					Max-Ampl-z	-0,40				
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	STD-loc-X	-0,45			Sk-Pxx-Y	-0,51				
	Dom-f-Pxx-Y	0,45			Entr-Pxx-Y	0,63				
	Freeze ratio-Y	0,50			Pxx-max-Y	-0,61				
	Z-cross-rate-Y	0,45			Z-cross-rate-Y	0,62				
	Dom-f-Pxx-Z	0,44			Max-Ampl-Y	-0,46				

	Mdf-Pxx-Z	0,45			Min-Ampl-Y	0,43				
	P-loc-Z	-0,51			Pxx-tot-Z	-0,51				
	Freeze ratio-Z	0,55			Entr-Pxx-Z	0,63				
	Freeze Index-Z	0,43			Pxx-max-Z	-0,54				
	Z-cross-rate-Z	0,50			Z-cross-rate-Z	0,41				
	N-peaks-Z	-0,41			N-peaks-Z	-0,48				
7	Kurt-Pxx-X	-0,73	P-9-12	-0,47	Dom-f-Pxx-X	0,41	Dom-f-Pxx-X	0,44	C-delta-FZ-CZ/C3-P3	-0,40
	Dom-f-Pxx-X	0,54	STD-Y	0,66	Mnf-Pxx-X	0,52	Mdf-Pxx-X	0,54		
	Mnf-Pxx-X	0,58	Pxx-tot-Z	0,65	Freeze ratio-X	0,44				
	P-loc-X	-0,52			Range-X	0,50				
	Freeze ratio-X	0,74			Sk-Pxx-Y	-0,58				
	Freeze Index-X	0,66			En-Pxx-Y	-0,45				
	Min-Ampl-X	-0,42			Dom-f-Pxx-Y	0,58				
	Dom-f-Pxx-Y	0,61			STD-loc-Y	-0,50				
	P-loc-Y	-0,57			Freeze ratio-Y	0,81				
	Freeze ratio-Y	0,43			Sk-Pxx-Z	-0,41				
	Freeze Index-Y	0,52			Entr-Pxx-Z	0,66				
	Z-cross-rate-Y	0,62			Dom-f-Pxx-Z	0,60				
	Dom-f-Pxx-Z	0,70			P-loc-Z	-0,69				
	Freeze ratio-Z	0,58			Z-cross-rate-Z	0,62				
	Freeze Index-Z	0,54								
	Z-cross-rate-Z	0,80								
8	Kurt-Pxx-X	-0,44	P-3-4	-0,41	Entr-Pxx-X	0,53	Dom-f-Pxx-X	0,44	C-beta1-FC5-CP5/F3-C3	0,41
	P-loc-X	-0,64	P-5-6	-0,44	Mnf-Pxx-X	0,54	Mdf-Pxx-X	0,47	C-beta1-F3-C3/F4-C4	0,44
	Freeze ratio-X	0,71	Mean-Pxx-X	-0,43	STD-loc-X	-0,48	Mean-Pxx-Y	0,45	C-beta1-FC1-CP1/F4-C4	0,43
	Freeze Index-X	0,48			Z-cross-rate-X	0,43	Pxx-max-Y	0,44	C-alfa-F4-C4/FC6-CP6	0,43
	N-peaks-X	-0,44			N-peaks-X	-0,48			C-beta1-F4-C4/FC6-CP6	0,44
	En-X	-0,45			Range-X	-0,49			C-beta2-F4-C4/FC6-CP6	0,40
	Dom-f-Pxx-Y	0,52			STD-FOG-Y	-0,50			C-beta1-F4-C4/FZ-CZ	0,43
	Mnf-Pxx-Y	0,47			N-peaks-Y	-0,58			C-beta1-F4-C4/C3-P3	0,42
	P-loc-Y	-0,61			En-Y	-0,57			C-beta1-F4-C4/C4-P4	0,45
	En-Y	-0,43			Range-Y	-0,52			C-beta2-F4-C4/C4-P4	0,44
	STD-loc-Z	-0,41			Entr-Pxx-Z	0,52			C-alfa-F4-C4/P7-O1	0,43
	Freeze Index-Z	0,41			Mdf-Pxx-Z	0,45			C-beta1-F4-C4/P7-O1	0,44
					STD-FOG-Z	-0,52			C-beta2-F4-C4/P7-O1	0,44
					P-loc-Z	-0,66			C-alfa-F4-C4/P3-O1	0,42
					Freeze ratio-Z	0,65			C-beta2-F4-C4/P3-O1	0,40
					Z-cross-rate-Z	0,55			C-alfa-F4-C4/P4-O2	0,41
					Max-Ampl-Z	-0,55			C-beta1-F4-C4/P4-O2	0,42
					Min-Ampl-Z	0,57			C-beta1-F4-C4/P8-O2	0,41
9	Min-Ampl-Z	-0,42			Sk-Pxx-X	0,41				
10	Sk-Pxx-X	-0,61			Entr-Pxx-X	-0,48	STD-Pxx-Y	0,43		
	P-loc-X	-0,52			Mnf-Pxx-Y	0,41	Pxx-tot-Z	0,42		
	Freeze ratio-X	0,48			STD-loc-Y	0,44				
	Freeze Index-X	0,58			Max-Ampl-Y	-0,48				
	Mnf-Pxx-Z	0,45			Kurt-Pxx-Z	-0,40				
					STD-FOG-Z	-0,48				
					P-loc-Z	-0,42				
					Freeze ratio-Z	-0,58				
					Z-cross-rate-Z	0,69				
					Min-Ampl-Z	0,64				
					Sk-Pxx-X	0,40				
11	Freeze ratio-X	0,49	Dom-f-Pxx-X	0,41	Entr-Pxx-X	-0,50	STD-Pxx-Y	0,41	Mean-Pxx-P4-O2	0,56
	Z-cross-rate-X	0,44	Mnf-Pxx-X	0,57	Mnf-Pxx-X	-0,40	STD-Y	0,52	P-theta-P4-O2	-0,48
	En-X	-0,55	RMS-Y	0,41	STD-X	-0,44	RMS-Y	0,60	C-alfa-FC1-CP1/F4-C4	0,45
	Max-Ampl-X	-0,46			N-peaks-X	-0,52			C-beta1-FC1-CP1/F4-C4	0,49
	Entr-Pxx-Y	-0,46			Entr-Pxx-Y	0,43			C-beta2-FC1-CP1/F4-C4	0,54
	P-loc-Y	-0,55			P-loc-Y	-0,56			C-beta2-FC1-CP1/FZ-CZ	0,45
	Freeze ratio-Y	0,45			Freeze ratio-Y	0,46			C-alfa-FC2-CP2/F4-C4	0,47
	N-peaks-Y	-0,65			Z-cross-rate-Y	0,53			C-beta1-FC2-CP2/F4-C4	0,50
	En-Y	-0,58			Max-Ampl-Y	-0,47			C-beta2-FC2-CP2/F4-C4	0,52
	Max-Ampl-Y	-0,55			Entr-Pxx-Z	0,43			C-alfa-FC2-CP2/FZ-CZ	0,50
	Min-Ampl-Y	0,44			RMS-Z	-0,66			C-beta1-FC2-CP2/FZ-CZ	0,47
	Entr-Pxx-Z	-0,59			Z-cross-rate-Z	0,56			C-alfa-F4-C4/FC6-CP6	0,49
	P-loc-Z	-0,41			Cor-YZ	-0,44			C-beta2-F4-C4/C3-P3	0,52
	Freeze ratio-Z	0,43							C-theta-F4-C4/C4-P4	0,52
	RMS-Z	-0,49							C-beta1-F4-C4/C4-P4	0,51
	STD-Z	-0,49							C-alfa-F4-C4/P7-O1	0,50
	Cor-YZ	-0,44							C-beta1-F4-C4/P7-O1	0,55
12	Freeze ratio-X	0,56			Kurt-Pxx-Z	-0,43			C-theta-F4-C4/P3-O1	0,48
	Freeze Index-X	0,48			Entr-Pxx-Z	0,61			C-theta-F4-C4/P4-O2	0,50
	Min-Ampl-X	-0,41			Dom-f-Pxx-Z	0,41			C-beta2-F4-C4/P4-O2	0,61
	Dom-f-Pxx-Y	0,63			STD-loc-Z	-0,42			C-beta1-FZ-CZ/P3-O1	0,47
	Mnf-Pxx-Y	0,52			STD-FOG-Z	-0,48				
	P-loc-Y	-0,48			Z-cross-rate-Z	0,45				
					En-Z	-0,51				

Tabella 8. Elenco feature per singolo paziente

La feature selection ha permesso di rilevare una differenza nella numerosità di feature informative atte a descrivere il fenomeno FOG per i diversi pazienti e di mettere in risalto differenze e analogie tra gli stessi. In particolare, la ricerca di informazioni soggetto-dipendenti ha consentito di ottenere delle correlazioni significative anche per i segnali che, nell'algoritmo di tipo User-Independent, non avevano mostrato alcuna caratteristica utile a discriminare la fase non-FOG dalla fase FOG.

In generale, i segnali di accelerazione e velocità angolare acquisiti mediante i sensori inerziali posizionati nella gamba sinistra, forniscono delle informazioni abbastanza omogenee tra i diversi soggetti; questo risultato era prevedibile dal momento che tali segnali hanno mostrato delle correlazioni moderate con l'output nell'algoritmo precedente. Le feature maggiormente ricorrenti risultano essere delle caratteristiche spettrali; ciò che si osserva è in particolare uno shift dello spettro del segnale verso le alte frequenze con un conseguente aumento della frequenza dominante e di quella mediana, diminuzione della potenza in banda di locomozione in direzione verticale e nelle direzioni antero-posteriore e medio-laterale, come evidenziato dall'aumento degli indici di freezing. Nel dominio del tempo invece, si evidenzia una diminuzione del range di movimento attraverso la diminuzione dell'RMS del segnale e la diminuzione della sua ampiezza massima. La diminuzione del numero di picchi suggerisce una ridotta progressione in avanti mentre l'aumento degli attraversamenti in corrispondenza dello zero evidenzia la presenza, per la maggior parte dei soggetti, di un episodio FOG probabilmente di tipo festinante, in cui il paziente esegue dei piccoli passi molto ravvicinati in avanti.

Anche per i segnali di accelerazione/velocità angolare acquisiti mediante i sensori posizionati sul polso, il fenomeno risulta maggiormente discriminato a partire dalle feature nel dominio della frequenza. Un'informazione comune riguarda l'aumento della frequenza dominante e mediana nella direzione verticale X. In generale però, contrariamente a quanto succede per i sensori posizionati sulla gamba, prevalgono dei pattern differenti tra i diversi pazienti. Questo risultato, insieme al fatto che non si sono ottenute delle informazioni significative effettuando la FS sulla matrice contenente tutti i pazienti, suggerisce che il movimento dell'arto superiore, durante l'episodio FOG, possa variare ed essere di tipo soggettivo.

Il segnale EEG risulta essere informativo per soli 5 pazienti su 11. In questo caso, le feature utili per la descrizione del FOG riguardano il dominio della frequenza. Le regioni corticali maggiormente coinvolte risultano essere quelle fronto-centrali e centro-parietali. Le feature calcolate a partire dai cross-spettri delle coppie di canali esprimono, per alcuni, una diminuzione della coerenza in banda

delta. Altri, mostrano un interessante aumento della coerenza, nelle regioni menzionate, nelle bande di frequenza β_1 e β_2 ; questo risultato fa pensare ad un ipotetico aumento della sincronizzazione tra le regioni centrali e parietali al fine di “by-passare” le regioni compromesse, solitamente concentrate in zona centrale.

Infine, anche per questo tipo di algoritmo, la FS non ha evidenziato delle informazioni significative estraibili dal segnale di conduttanza cutanea.

5.9.1 Leave One Task Out (LOTO)

Nel caso dell'algoritmo User-Dependent, il modello di classificazione utilizzato prevede l'implementazione di un diverso schema di cross-validazione per la fase di testing. In particolare, si utilizza una cross-validazione di tipo Leave One Task Out (LOTO) per la fase di test e una cross-validazione di tipo K-Fold per la validazione del TrainingSet. Viene effettuata questa scelta in quanto, per alcuni dei 12 soggetti, sono stati osservati episodi di freezing in soli due task; pertanto, a causa della mancanza di un numero consistente di dati, non risulta possibile, utilizzare la LOTO per entrambi gli step di validazione/testing.

```

for i → 1: N (Number of tasks- LOTO for testing)
[trainingSet, testSet] → Split of data into N-1 trainingSet and N testSet
Optimization
for j → 1: N-par (Number of combinations of classification Hyperparameters)
    for k → 1: K (10KFold-CV for validation)
        [trainingSet, testSet] → Split of data into K-1 Folds as trainingSet e and K as testSet
        train (model, trainingSet, Hyperparameters (j))
        test (model, testSet)
        Performance(j) → Accuracy, F-score
    end for
end for
Select the best Accuracy and F-score combination
test (optimized model, testSet)
Performance evaluation
end for

```

Figura 31. Pseudocodice di validazione e test con 10-Kfold e LOSO Crossvalidation

5.9.2 K-fold Crossvalidation

Questo tipo di cross-validazione, utilizzata in questo studio nella fase di validazione del TrainingSet, consiste nel dividere in maniera random il set di dati in K gruppi della stessa dimensione, chiamati "*fold*". Come proposto in letteratura, il valore di K viene impostato pari a 10 [33]. Il primo gruppo viene utilizzato come TestSet mentre i rimanenti K-1 gruppi come TrainingSet. Tale procedura viene ripetuta k volte per le numerose combinazioni di parametri dei diversi modelli ML andando a calcolare, come per l'algoritmo User-Independent, le performance di accuratezza ed f-score per ogni modello testato, al fine di ottimizzare, anche in questo caso, il TrainingSet di partenza. Anche in questo caso il TrainingSet di partenza viene testato a partire dal modello ottimo scelto, tale per cui accuratezza ed f-score risultano massimi.

I metodi di cross-validazione LOSO, LOTO e K-Fold, scelti in questo studio per la fase di test/validazione dei due algoritmi risultano vantaggiosi rispetto ad altri metodi comunemente utilizzati in letteratura in quanto evitano una certa variabilità delle performance ottenute andando ad eseguire la fase di *splitting* una volta sola (e.g Hold out). Lo svantaggio risiede nell'aumento dei costi computazionali in quanto occorrono diverse iterazioni per poter ottimizzare/testare il modello di apprendimento.

Capitolo 6

6. Risultati e discussione

6.1 Algoritmo User-Independent

6.1.1 Classificazione Unimodale – Accelerometro Tibiale sinistro

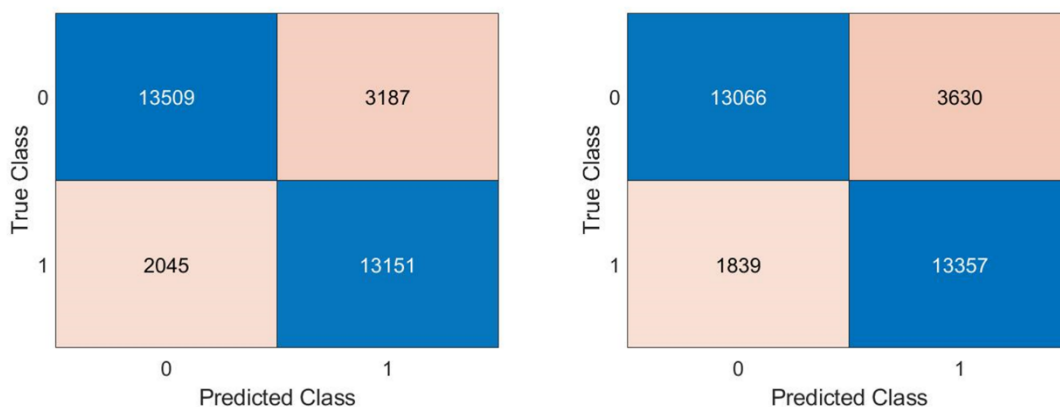


Figura 32. Confusion Matrix complessiva SVM (sx); Confusion Matrix complessiva kNN (dx)

Modello	Accuratezza (%)	Precisione (%)	Specificità (%)	Sensitività (%)	F-score (%)	# non-FOG	# FOG	#w
SVM	83,59	80,49	80,91	86,54	83,41	16696	15196	31892
kNN	82,85	78,63	78,26	87,90	83,01			

Tabella 9. Performance complessive Accelerometro

Paziente	Accuratezza (%)		Precisione (%)		Specificità (%)		Sensitività (%)		F-score (%)		# non-FOG	# FOG	# w
	SVM	kNN	SVM	kNN	SVM	kNN	SVM	kNN	SVM	kNN			
1	91,03	88,96	80,16	76,47	86,38	83,01	99,42	99,71	88,76	86,56	1248	691	1939
2	83,10	78,87	14,29	11,76	82,61	78,26	100,00	100,00	25,00	21,05	69	2	71
3	89,13	89,62	99,02	98,85	92,60	91,22	88,72	89,43	93,59	93,90	649	5460	6109
4	78,74	71,43	57,33	49,53	72,49	61,48	94,79	96,93	71,45	65,56	836	326	1162
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	85,77	83,89	78,14	75,43	89,75	88,58	77,37	74,01	77,76	74,71	2136	1012	3148
7	90,20	89,52	96,40	95,72	97,02	96,46	83,10	82,30	89,26	88,50	905	870	1775
8	88,47	89,06	87,85	86,51	87,63	85,54	89,31	92,58	88,58	89,44	2531	2535	5066
9	91,09	89,41	26,09	22,22	94,65	92,65	31,58	35,09	28,57	27,21	1906	114	2020
10	73,50	69,98	65,50	62,22	54,74	47,51	94,03	94,56	77,22	75,05	2492	2278	4770
11	77,61	78,52	76,86	74,15	88,56	84,99	60,25	68,27	67,55	71,09	1879	1185	3064
12	71,13	73,88	47,23	50,00	64,65	68,12	89,49	90,18	61,83	64,33	2045	723	2768

Tabella 10. Performance Accelerometro per singolo paziente

Dall'analisi delle performance ottenute per la classificazione unimodale basata sull'utilizzo dell'accelerometro posizionato sul Tibiale sinistro, è possibile notare come le prestazioni dei due classificatori siano pressoché confrontabili; in particolare, l'SVM permette di ottenere un minor

numero di falsi positivi, e un numero maggiore di veri negativi, questo si riflette sui parametri di precisione e specificità. Complessivamente, è possibile affermare che le prestazioni siano leggermente superiori per il modello SVM. Per entrambi i classificatori invece, la tabella che riporta le performance dei singoli test, evidenzia che i pazienti 1, 3, 6, 7, e 8 raggiungono valori elevati per tutte le metriche di valutazione. Al contrario, alcuni pazienti raggiungono valori molto bassi, questo potrebbe essere giustificato da uno sbilanciamento del Dataset utilizzato come test, come nel caso del paziente 2 e 12 o probabilmente nell'utilizzo di feature poco informative per i singoli, adoperate per caratterizzare l'intero Dataset contenente tutti i soggetti. Un'altra considerazione riguarda la quantità variabile di dati a disposizione per ogni soggetto; infatti, soltanto i task contenenti episodi FOG sono stati presi in considerazione per lo studio e non tutti i pazienti presentano episodi di freezing in tutti i task eseguiti.

6.1.2 Classificazione Unimodale – Giroscopio Tibiale sinistro

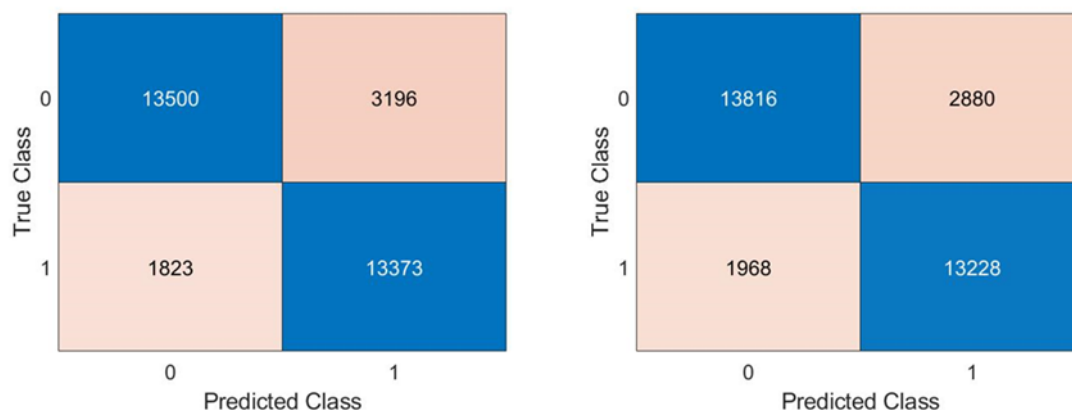


Figura 33. Confusion Matrix complessiva SVM (sx); Confusion Matrix complessiva kNN (dx)

Modello	Accuratezza (%)	Precisione (%)	Specificità (%)	Sensitività (%)	F-score (%)	# non-FOG	# FOG	# w
SVM	84,26	80,71	80,86	88,00	84,20	16696	15196	31892
kNN	84,80	82,12	82,75	87,05	84,51			

Tabella 11. Performance complessive Giroscopio

Paziente	Accuratezza (%)		Precisione (%)		Specificità (%)		Sensitività (%)		F-score (%)		# non-FOG	# FOG	# w
	SVM	kNN	SVM	kNN	SVM	kNN	SVM	kNN	SVM	kNN			
1	89,38	90,05	77,53	78,56	84,13	85,02	98,84	99,13	86,90	87,65	1248	691	1939
2	84,51	88,73	15,38	20,00	84,06	88,41	100,00	100,00	26,67	33,33	69	2	71
3	87,71	87,98	99,27	99,33	94,61	95,07	86,89	87,14	92,67	92,84	649	5460	6109
4	73,24	78,23	51,25	57,14	64,95	73,80	94,48	89,57	66,45	69,77	836	326	1162
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	84,91	84,34	79,93	79,73	91,57	91,71	70,85	68,77	75,12	73,85	2136	1012	3148

7	90,42	91,83	87,88	91,43	87,62	91,71	93,33	91,95	90,52	91,69	905	870	1775
8	87,05	87,17	83,33	85,69	81,43	85,07	92,66	89,27	87,75	87,44	2531	2535	5066
9	86,24	87,23	22,85	27,07	87,78	87,99	60,53	74,56	33,17	39,72	1906	114	2020
10	81,26	80,59	72,47	72,05	65,97	65,61	97,98	96,97	83,31	82,67	2492	2278	4770
11	77,06	77,45	72,57	74,65	84,41	86,48	65,40	63,12	68,80	68,40	1879	1185	3064
12	79,62	82,04	56,60	59,79	74,43	77,31	94,33	95,44	70,75	73,52	2045	723	2768

Tabella 12. Performance Giroscopio per singolo paziente

Il segnale di velocità angolare acquisito tramite il giroscopio posizionato sul Tibiale sinistro permette di portare ad un leggero miglioramento di tutte le performance di classificazione. Questo risultato è in accordo con l'ottenimento di feature maggiormente informative per questo tipo di segnale; infatti, nel caso del giroscopio i valori del coefficiente di correlazione hanno superato un valore di r pari a 0.6.

6.1.3 Classificazione Multimodale – Accelerometro + Giroscopio Tibiale sinistro

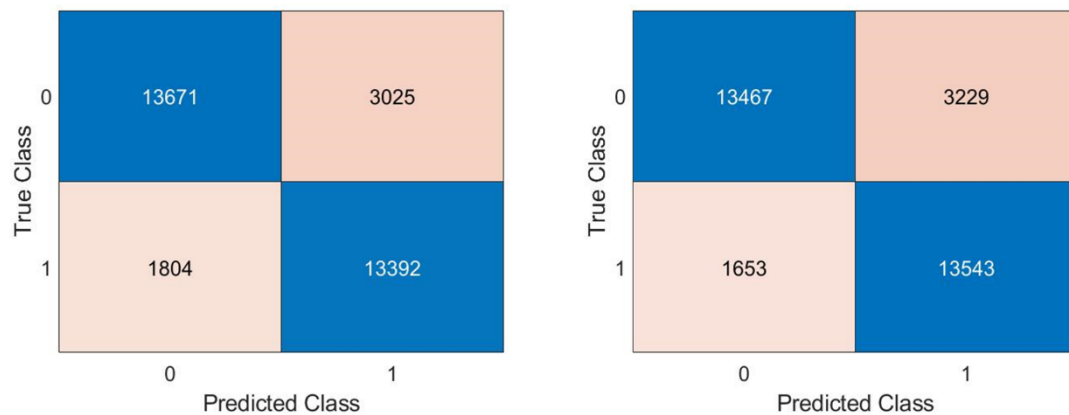


Figura 34. Confusion Matrix complessiva SVM (sx); Confusion Matrix complessiva kNN (dx)

Modello	Accuratezza (%)	Precisione (%)	Specificità (%)	Sensitività (%)	F-score (%)	# non-FOG	# FOG	#w
SVM	84,86	81,57	81,88	88,13	84,72	16696	15196	31892
kNN	84,69	80,75	80,66	89,12	84,73			

Tabella 13. Performance complessive Accelerometro + Giroscopio

Paziente	Accuratezza (%)		Precisione (%)		Specificità (%)		Sensitività (%)		F-score (%)		# non-FOG	# FOG	# w
	SVM	kNN	SVM	kNN	SVM	kNN	SVM	kNN	SVM	kNN			
1	91,03	92,01	80,02	81,83	86,22	87,74	99,71	99,71	88,79	89,89	1248	691	1939
2	85,92	84,51	16,67	15,38	85,51	84,06	100,00	100,00	28,57	26,67	69	2	71
3	88,62	89,33	99,13	99,22	93,53	94,14	88,04	88,75	93,26	93,70	649	5460	6109
4	65,32	77,54	44,57	55,92	52,99	71,05	96,93	94,17	61,06	70,17	836	326	1162
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	87,71	87,90	80,85	80,31	90,92	90,40	80,93	82,61	80,89	81,44	2136	1012	3148
7	91,89	90,76	91,92	89,66	92,27	89,83	91,49	91,72	91,71	90,68	905	870	1775

8	89,16	89,22	87,25	87,74	86,57	87,24	91,76	91,20	89,44	89,44	2531	2535	5066
9	87,92	88,47	23,14	26,10	90,24	90,35	49,12	57,02	31,46	35,81	1906	114	2020
10	81,97	77,30	74,33	68,30	69,98	58,47	95,08	97,89	83,44	80,46	2492	2278	4770
11	77,06	77,94	73,81	73,41	85,90	84,62	63,04	67,34	68,00	70,25	1879	1185	3064
12	76,16	73,99	52,47	50,11	70,42	67,87	92,39	91,29	66,93	64,71	2045	723	2768

Tabella 14. Performance Accelerometro + Giroscopio per singolo paziente

La classificazione multimodale è stata eseguita unendo i Dataset di accelerometro e giroscopio sopra menzionati. In questo caso, confrontando la confusion matrix multimodale con le due ottenute per le classificazioni unimodali è possibile osservare una diminuzione dei falsi negativi per il modello kNN ed una diminuzione del numero di falsi positivi e dei falsi negativi per l'SVM. Contrariamente, per il kNN si osserva un aumento dei falsi positivi; in questo caso una valutazione di come questi siano distribuiti rispetto alle due fasi di non-FOG e FOG permetterebbe di capire se il classificatore riconosca erroneamente tali episodi come FOG o identifichi una possibile fase di transizione alla FOG (pre-FOG).

6.1.4 Confronto classificazione Unimodale vs Multimodale

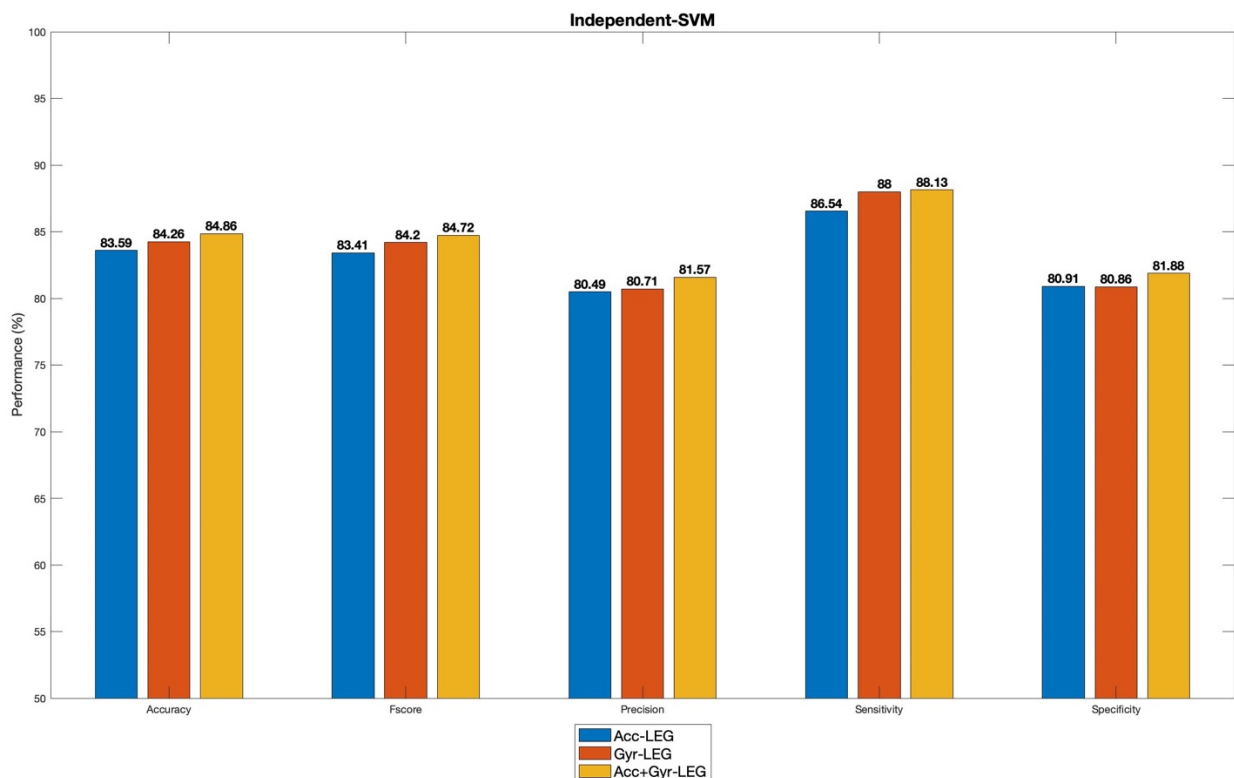


Figura 35. Performance classificazione Unimodale vs Multimodale SVM

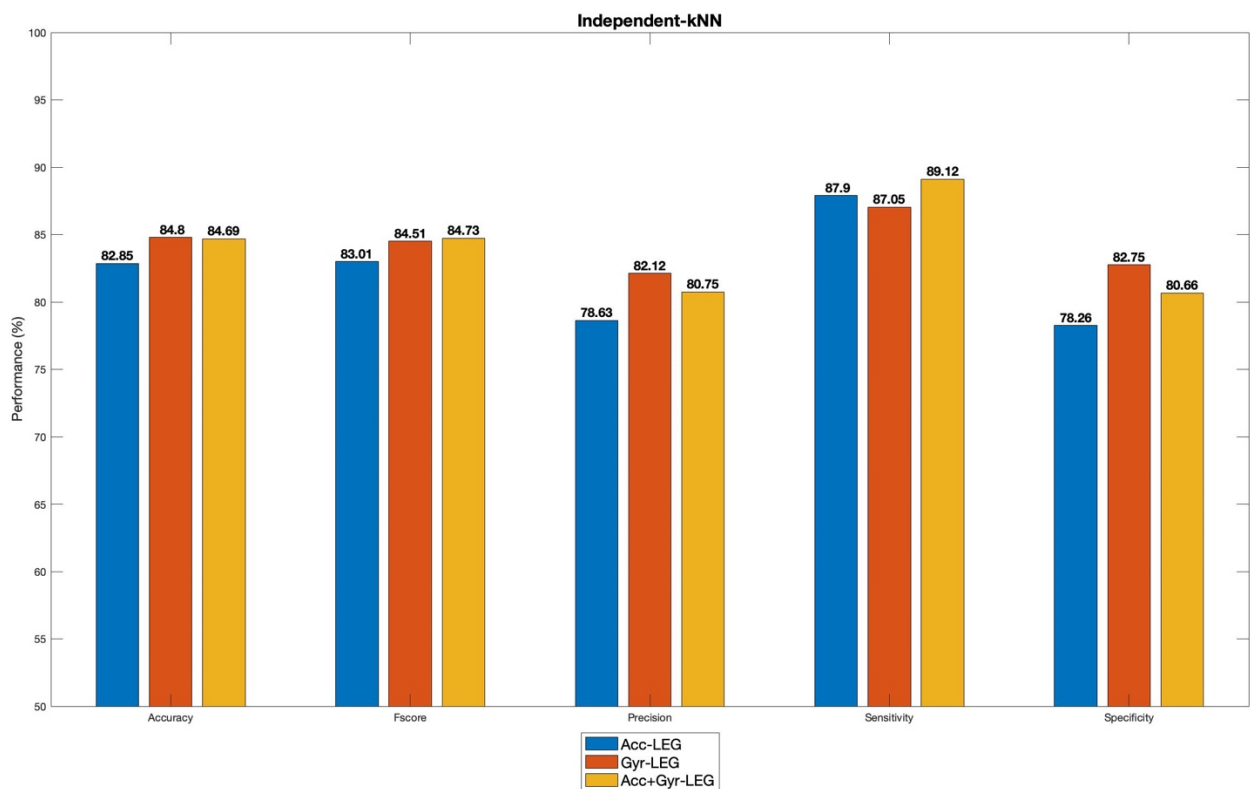


Figura 36. Performance complessive Unimodale vs Multimodale kNN

Gli istogrammi mostrano le percentuali delle performance ottenute nelle due classificazioni unimodali rispetto alla multimodale, per i due modelli ML. Da questi, è possibile concludere che, complessivamente, sia per il kNN che per l'SVM, la classificazione multimodale porta ad un leggero miglioramento delle performance ottenute con il solo accelerometro; tuttavia, i risultati sono confrontabili a quelli ottenuti con il solo giroscopio. Questo suggerisce, come già accennato in precedenza, un maggior contenuto informativo del giroscopio rispetto al segnale di accelerazione; per questo motivo, andando ad unire i due sensori si ottiene un lieve miglioramento di quest'ultimo. Mediamente però, le tre classificazioni portano a risultati complessivamente accettabili e confrontabili (>75%).

6.1.5 Analisi dei falsi positivi

In questa fase dell'analisi, è stata valutata la presenza e la distribuzione dei falsi positivi all'interno dell'output predetto. La presenza di falsi positivi consecutivi appena prima dell'on-set vero dell'episodio FOG potrebbe essere infatti indice di una capacità del classificatore di riconoscere una fase di transizione al FOG. Questo è un fattore fondamentale soprattutto per future implementazioni real-time che siano in grado non solo di rilevare il fenomeno ma anche di predirlo con un certo

anticipo. Per effettuare tale analisi, è stata valutata la distribuzione dei falsi positivi in maniera percentuale; di seguito è possibile osservare come siano state calcolate le percentuali e i valori che queste hanno assunto per i due diversi modelli ML.

Le colonne delle tabelle sottostanti, relative alla classificazione unimodale e multimodale, rappresentano rispettivamente:

- La percentuale di falsi positivi consecutivi appena prima dell'episodio FOG rispetto al numero di falsi positivi totali;
- La percentuale di falsi positivi consecutivi rilevabili appena prima dell'episodio, rispetto al numero di falsi positivi consecutivi totali;
- La percentuale di falsi positivi consecutivi rilevabili appena prima dell'episodio rispetto al numero di falsi positivi totali a cui è stato sottratto il numero di falsi positivi immediatamente successivi all'episodio. Questa percentuale è stata calcolata per valutare quale fosse l'influenza dei falsi positivi successivi al fenomeno FOG in quanto, questi ultimi, potrebbero essere dovuti alla continuità dell'episodio la cui fine risulta difficile da discriminare in maniera netta.

Accelerometro Tibiale sinistro

Pazienti	#Finestre	% (c_FP/FP_tot)		% (c_FP/c_FP_tot)		% (c_FP/c_FP_n)	
		SVM	kNN	SVM	kNN	SVM	kNN
1	1939	20,59	22,17	21,34	23,74	31,53	38,84
2	71	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	6109	47,92	43,86	56,10	48,08	76,67	75,76
4	1162	21,74	18,32	23,70	21,93	25,91	26,11
5	-	-	-	-	-	-	-
6	3148	4,57	6,15	5,05	6,73	7,58	10,42
7	1775	29,63	34,38	34,78	44,00	34,78	44,00
8	5066	3,51	4,92	3,79	5,50	3,79	5,61
9	2020	2,94	2,86	3,49	3,39	3,57	3,57
10	4770	14,36	16,82	15,79	18,64	17,31	20,89
11	3064	7,91	7,09	8,46	7,41	8,50	7,52
12	2768	7,19	7,36	7,56	7,88	8,02	8,38

Tabella 15. Risultati analisi Falsi Positivi per Accelerometro

Giroscopio Tibiale sinistro

Pazienti	#Finestre	% (c_FP/FP_tot)		% (c_FP/c_FP_tot)		% (c_FP/c_FP_n)	
		SVM	kNN	SVM	kNN	SVM	kNN
1	1939	32,83	22,99	33,51	24,29	62,50	44,79
2	71	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	6109	57,14	59,38	71,43	73,08	90,91	90,48

4	1162	17,75	19,18	18,25	20,10	23,96	24,85
5	-	-	-	-	-	-	-
6	3148	4,44	1,69	4,79	1,88	6,90	2,01
7	1775	50,00	54,67	57,73	58,57	58,33	58,57
8	5066	6,38	7,94	6,73	8,70	6,73	8,72
9	2020	5,15	13,54	5,36	14,16	5,58	14,98
10	4770	25,94	19,60	26,38	20,51	32,02	24,21
11	3064	6,48	9,84	6,51	10,20	6,69	10,29
12	2768	6,88	8,62	7,20	9,32	8,55	10,61

Tabella 16. Risultati analisi Falsi Positivi per Giroscopio

Accelerometro + Giroscopio Tibiale sinistro

Pazienti	#Finestre	%(c_FP/FP_tot)		%(c_FP/c_FP_tot)		%(c_FP/c_FP_n)	
		SVM	kNN	SVM	kNN	SVM	kNN
1	1939	22,67	18,95	23,35	20,14	52,70	51,79
2	71	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	6109	57,14	52,63	58,54	60,61	88,89	66,67
4	1162	19,08	18,18	20,33	20,09	24,75	25,88
5	-	-	-	-	-	-	-
6	3148	7,73	5,85	8,20	6,38	10,49	10,26
7	1775	55,71	60,87	61,90	70,00	61,90	70,00
8	5066	4,41	6,19	4,62	6,69	4,62	6,83
9	2020	5,38	13,59	5,81	15,34	6,02	15,53
10	4770	24,06	25,02	24,83	26,98	28,04	32,70
11	3064	7,55	9,00	7,69	9,12	7,75	9,19
12	2768	7,60	7,46	7,90	7,98	8,88	8,57

Tabella 17. Risultati analisi Falsi Positivi per Accelerometro + Giroscopio

Legenda:

- **c_FP**: Falsi Positivi consecutivi appena prima dell'on-set dell'episodio FOG;
- **FP_tot**: Falsi Positivi totali (consecutivi e non);
- **c_FP_tot**: Falsi Positivi consecutivi totali (prima dell'on-set e non);
- **c_FP_n**: Falsi Positivi consecutivi totali a cui sono stati sottratti i Falsi Positivi consecutivi nel post-FOG;
- **#Finestre**: numero di finestre per ogni paziente.

Dalle tabelle riportate è interessante notare come le prime due percentuali assumano valori simili, infatti, c_FP/c_FP_tot mostra valori di poco superiori a c_FP/FP_tot ; in questo caso, dal momento che il numero di falsi positivi consecutivi all'on-set dell'episodio (c_FP) è il medesimo, significa che la differenza tra i due rapporti è associata al valore del denominatore; pertanto, la maggior parte degli FP rilevati sono consecutivi. Inoltre, l'aumento del rapporto tra i falsi positivi consecutivi e il numero di falsi positivi a cui è stato sottratto il numero di FP consecutivi al post-FOG (c_FP/c_FP_n) suggerisce che vi sia un maggior numero di falsi positivi rilevati in seguito all'episodio giustificabile

come una sorta di fase “post-FOG” in cui il soggetto non riprende nell’immediato un cammino “standard”. Questo però, non è rilevabile per alcuni pazienti (numero 7, 8, 9 e 11) per i quali le tre percentuali rimangono pressoché simili; in questo caso, per tali pazienti, il numero di FP consecutivi rilevato prima dell’on-set dell’episodio è maggiore rispetto a quelli rilevati nella fase successiva al FOG. In generale è probabile che i FP consecutivi rilevati appena prima dell’on-set dell’episodio o nella fase immediatamente successiva, siano dovuti a un possibile rilevamento di una fase di transizione alla FOG non identificabile a priori per i diversi pazienti oppure alla possibilità che il fenomeno FOG inizi qualche secondo prima rispetto all’on-set indicato dagli autori o alla possibilità che nella fase di post-FOG il paziente non abbia riacquisito appieno le funzioni motorie.

6.2 Algoritmo User-Dependent

6.2.1 Classificazione Unimodale per i singoli pazienti

Sensori	Accuratezza (%)		Precisione (%)		Specificità (%)		Sensitività (%)		F-score (%)	
	SVM	kNN	SVM	kNN	SVM	kNN	SVM	kNN	SVM	kNN
Acc_g	86,85	85,51	87,20	87,82	93,99	94,71	73,95	68,89	80,03	77,21
Acc_p	79,06	86,08	74,70	75,96	88,30	84,38	62,37	89,15	67,98	82,02
Gir_g	89,38	90,41	86,36	86,86	92,71	92,79	83,36	86,11	84,83	86,48
Gir_p	87,67	87,26	78,54	76,43	86,38	84,13	90,01	92,91	83,88	83,87
EEG	86,54	86,85	81,62	81,78	89,98	89,98	80,32	81,19	80,96	81,48

Tabella 18. Classificazione Unimodale paziente1

Sensori	Accuratezza (%)		Precisione (%)		Specificità (%)		Sensitività (%)		F-score (%)	
	SVM	kNN	SVM	kNN	SVM	kNN	SVM	kNN	SVM	kNN
Acc_g	96,38	93,80	97,09	96,86	75,04	73,81	98,92	96,17	98,00	96,52
Gir_g	95,99	94,04	97,37	96,98	77,66	74,73	98,17	96,34	97,77	96,66

Tabella 19. Classificazione Unimodale paziente3

Sensori	Accuratezza (%)		Precisione (%)		Specificità (%)		Sensitività (%)		F-score (%)	
	SVM	kNN	SVM	kNN	SVM	kNN	SVM	kNN	SVM	kNN
Acc_g	83,22	80,55	86,19	79,07	97,01	95,69	47,85	41,72	61,54	54,62
Acc_p	85,37	64,20	87,86	41,79	97,01	61,84	55,52	70,25	68,05	52,40
Gir_g	73,49	74,10	54,79	55,56	89,83	88,04	31,60	38,34	40,08	45,37
Gir_p	92,25	91,22	95,04	86,13	98,44	94,86	76,38	81,90	84,69	83,96
EEG	81,07	79,09	75,00	66,15	93,66	89,59	48,77	52,15	59,11	58,32

Tabella 20. Classificazione Unimodale paziente4

Sensori	Accuratezza (%)		Precisione (%)		Specificità (%)		Sensitività (%)		F-score (%)	
	SVM	kNN	SVM	kNN	SVM	kNN	SVM	kNN	SVM	kNN
Acc_g	84,69	83,10	75,24	73,48	87,83	87,31	78,06	74,21	76,62	73,84
Gir_g	87,67	86,82	77,46	78,56	88,01	89,51	86,96	81,13	81,94	79,82

Tabella 21. Classificazione Unimodale paziente6

Sensori	Accuratezza (%)		Precisione (%)		Specificità (%)		Sensitività (%)		F-score (%)	
	SVM	kNN	SVM	kNN	SVM	kNN	SVM	kNN	SVM	kNN
Acc_g	93,18	89,35	93,29	88,74	93,59	89,06	92,76	89,66	93,03	89,19
Acc_p	89,18	89,24	90,17	90,08	90,83	90,72	87,47	87,70	88,80	88,88
Gir_g	92,90	91,21	93,97	91,90	94,36	92,38	91,38	90,00	92,66	90,94
Gir_p	79,21	80,00	88,01	81,06	91,27	82,65	66,67	77,24	75,87	79,11
EEG	64,11	60,11	63,66	58,35	65,75	55,36	62,41	65,06	63,03	61,52

Tabella 22. Classificazione Unimodale paziente7

Sensori	Accuratezza (%)		Precisione (%)		Specificità (%)		Sensitività (%)		F-score (%)	
	SVM	kNN	SVM	kNN	SVM	kNN	SVM	kNN	SVM	kNN
Acc_g	86,81	87,25	84,66	86,62	83,68	86,37	89,94	88,13	87,22	87,37
Acc_p	72,64	74,00	66,59	71,64	54,29	68,47	90,97	79,53	76,89	75,38
Gir_g	87,98	90,23	84,97	90,77	83,64	90,87	92,31	89,59	88,49	90,17
Gir_p	76,90	79,89	78,96	80,96	80,40	81,59	73,41	78,19	76,08	79,55
EEG	75,35	66,38	80,71	65,70	84,04	64,09	66,67	68,68	73,02	67,16

Tabella 23. Classificazione Unimodale paziente8

Sensori	Accuratezza (%)		Precisione (%)		Specificità (%)		Sensitività (%)		F-score (%)	
	SVM	kNN	SVM	kNN	SVM	kNN	SVM	kNN	SVM	kNN
Acc_g	94,36	90,84	-	24,82	100,00	94,44	0,00	30,70	-	27,45
Gir_g	92,57	91,58	18,97	30,82	97,53	94,70	9,65	39,47	12,79	34,62

Tabella 24. Classificazione Unimodale paziente9

Sensori	Accuratezza (%)		Precisione (%)		Specificità (%)		Sensitività (%)		F-score (%)	
	SVM	kNN	SVM	kNN	SVM	kNN	SVM	kNN	SVM	kNN
Acc_g	83,12	82,10	76,33	77,15	73,43	75,96	93,72	88,81	84,14	82,57
Gir_g	84,68	78,74	80,13	78,04	79,53	80,14	90,30	77,22	84,91	77,63
Gir_p	74,59	74,80	75,55	74,72	79,53	77,93	69,18	71,38	72,23	73,01

Tabella 25. Classificazione Unimodale paziente10

Sensori	Accuratezza (%)		Precisione (%)		Specificità (%)		Sensitività (%)		F-score (%)	
	SVM	kNN	SVM	kNN	SVM	kNN	SVM	kNN	SVM	kNN
Acc_g	83,84	82,28	76,91	79,56	84,25	88,19	83,21	72,91	79,94	76,09
Acc_p	77,58	78,49	69,95	71,77	80,04	81,85	73,67	73,16	71,76	72,46
Gir_g	82,70	81,43	73,61	77,30	80,52	86,38	86,16	73,59	79,39	75,40
Gir_p	81,10	81,17	74,01	73,68	82,54	82,01	78,82	79,83	76,34	76,63
EEG	84,82	78,62	83,21	74,86	90,31	85,74	76,12	67,34	79,51	70,90

Tabella 26. Classificazione Unimodale paziente11

Sensori	Accuratezza (%)		Precisione (%)		Specificità (%)		Sensitività (%)		F-score (%)	
	SVM	kNN	SVM	kNN	SVM	kNN	SVM	kNN	SVM	kNN
Acc_g	80,82	77,96	62,12	57,02	85,33	83,08	68,05	63,49	64,95	60,08
Gir_g	80,17	82,48	62,36	65,87	87,04	87,48	60,72	68,33	61,53	67,07

Tabella 27. Classificazione Unimodale paziente12

Per la classificazione User-Dependent, si riportano le tabelle delle performance complessive ottenute a partire dalla classificazione unimodale fornita dal singolo sensore informativo rilevato per ogni paziente, per entrambi i modelli ML. In questo caso, infatti, per ogni singolo paziente sono state

valutate le performance di classificazione solo per i segnali che hanno mostrato delle feature correlate con l'output e non mutuamente correlate; per questo motivo, ogni paziente ha un numero di sensori differente. Sebbene le performance raggiungano valori mediamente alti per ogni paziente, per ogni sensore e per ogni classificatore, è interessante notare come solo cinque pazienti su undici abbiano presentato feature significative per tutti i cinque sensori (Accelerometro gamba, Accelerometro polso, Giroscopio gamba, Giroscopio polso ed EEG) mentre sei pazienti hanno permesso il rilevamento di informazioni utili anche per i segnali di accelerometro/giroscopio provenienti dal polso. In tutti i pazienti, si osserva la presenza dell'accelerometro e del giroscopio posizionati sulla gamba e questo è in linea con quanto ottenuto nella classificazione User-Independent. Questo risultato suggerisce che i sensori inerziali risultano maggiormente informativi nel rilevamento del fenomeno FOG. In particolare, il posizionamento nella gamba permette il rilevamento di pattern significativi e rappresentativi del fenomeno e questo potrebbe essere giustificato dal fatto che globalmente il FOG interessa soprattutto gli arti inferiori, sia nel FOG acinetico che in quello di tipo festinante. Nel caso del sensore posizionato sul polso invece, il fatto di non aver ottenuto delle feature significative per la matrice complessiva contenente tutti i pazienti, ma solo delle informazioni tipo soggetto-dipendente, è associabile ai diversi tipi di risposta dell'arto superiore, in termini di movimento, durante la manifestazione di tale fenomeno.

6.2.2 Confronto sensori: Unimodale vs Multimodale

Per andare a valutare quale sensore sia maggiormente utile nel rilevamento degli episodi FOG, si è effettuata una classificazione multi-sensore che va ad integrare le informazioni provenienti da diversi sensori e posizionamenti. In particolare, si sono utilizzati i seguenti Dataset:

- Dataset Leg: accelerometro + giroscopio gamba sinistra;
- Dataset Wrist: accelerometro + giroscopio polso sinistro;
- Dataset Brain: attività cerebrale;
- Dataset Leg+Wrist;
- Dataset Leg+Wrist+Brain.

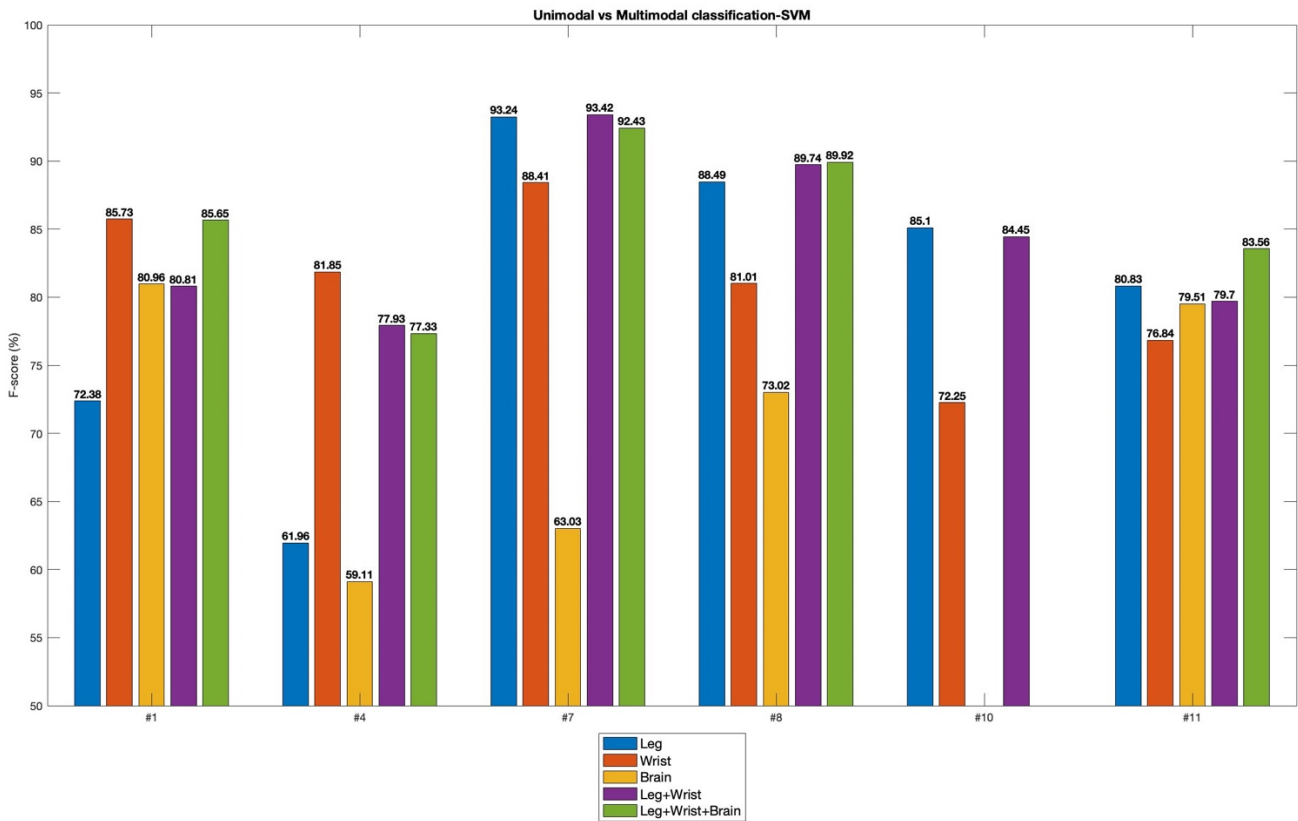


Figura 37. Confronto Unimodale vs Multimodale - SVM

Gli istogrammi riportati sopra rappresentano il valore di f-score ottenuto per le diverse classificazioni effettuate con il modello SVM; in particolare, il paziente 10 non ha mostrato feature informative per il segnale EEG, per questo motivo non è stata eseguita la classificazione che comprende le informazioni provenienti dal segnale elettroencefalografico. In generale, a meno del paziente 4 in cui l'unione di tutti sensori porta ad un miglioramento delle performance superiore al 75% e del paziente 1 in cui si raggiunge quasi l'86%, negli altri casi le classificazioni multi-sensore Leg+Wrist+Brain e Leg+Wrist risultano essere confrontabili con le classificazioni effettuate a partire dal sensore inerziale posizionato sulla gamba sinistra.

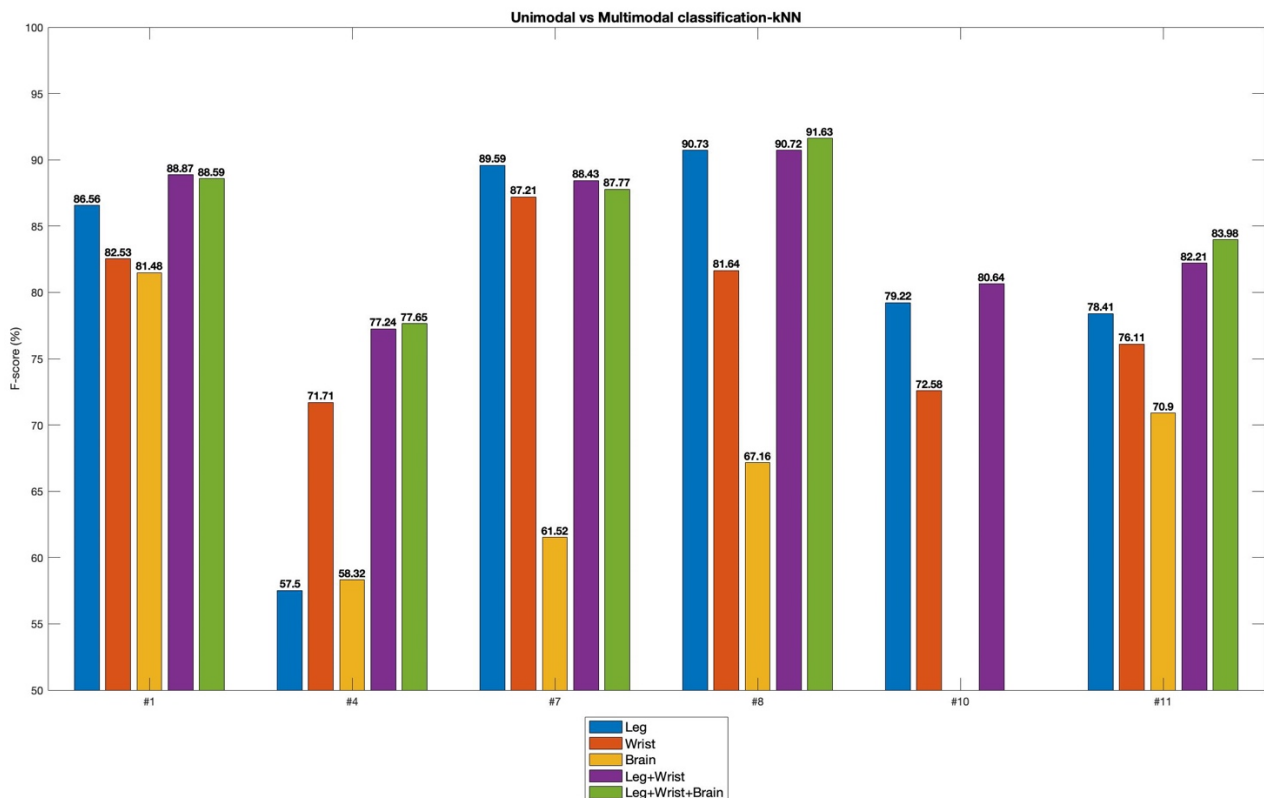


Figura 38. Confronto Unimodale vs Multimodale – kNN

Gli stessi risultati, si ottengono con il classificatore di tipo kNN. Anche in questo caso, le classificazioni multimodali che integrano le informazioni provenienti dal movimento degli arti inferiori e superiori e successivamente queste ultime con l'attività cerebrale, risultano comparabili ai valori di f-score ottenuti per la classificazione eseguita a partire dal solo sensore inerziale posizionato sul muscolo Tibiale. Questi risultati, suggeriscono che ci sia un maggiore contenuto informativo a carico dei sensori inerziali rispetto all'EEG. Inoltre, il posizionamento del sensore inerziale nella gamba mostra, in generale, prestazioni più elevate rispetto a quello sul polso, salvo l'unico caso del paziente 4. Per questo paziente, infatti, è evidente un drastico calo dell'f-score, inferiore al 70%, soprattutto per la classificazione effettuata con i sensori inerziali posizionati sulla gamba e per l'EEG.

6.3 Confronto classificazione User-Independent vs User-Dependent

Gli istogrammi rappresentati di seguito permettono di fare un confronto tra i due algoritmi utilizzati andando a rappresentare il parametro f-score per le classificazioni, User-Independent/Dependent, ottenute a partire dai soli segnali di accelerazione e velocità angolare provenienti dai sensori inerziali

posizionati nell'arto inferiore. Questi infatti, come già discusso, sono i segnali che hanno portato ad ottenere delle informazioni discriminatorie sugli episodi FOG per entrambi i tipi di classificazione.

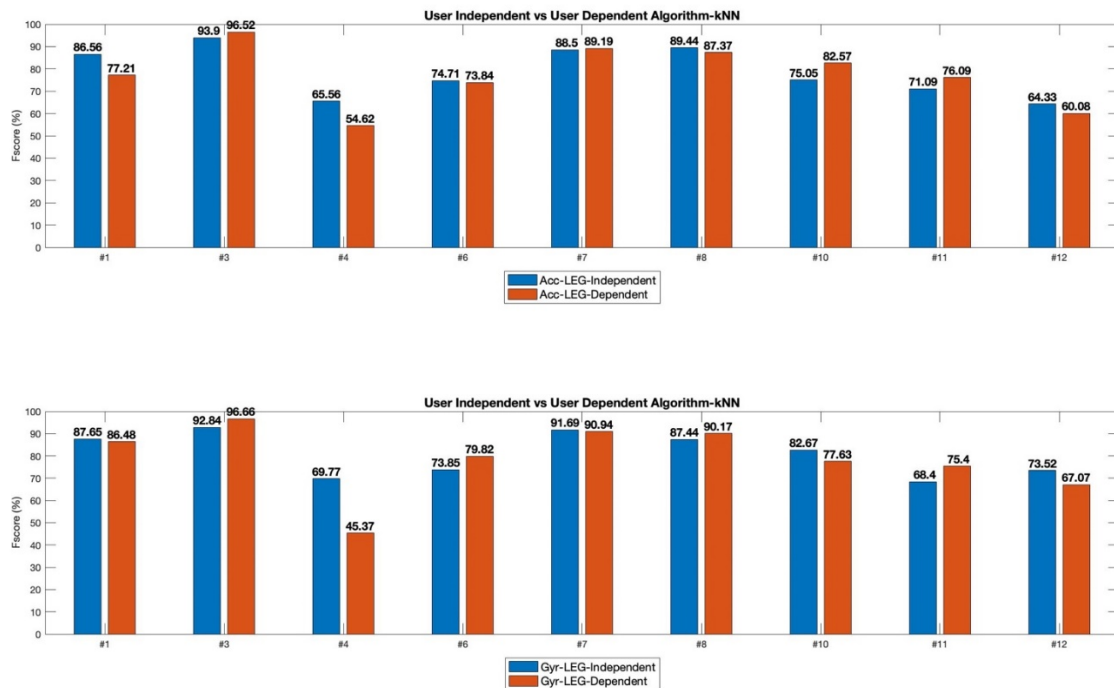


Figura 39. Confronto classificazione kNN User-Independent vs User-Dependent segnali di accelerazione e velocità angolare

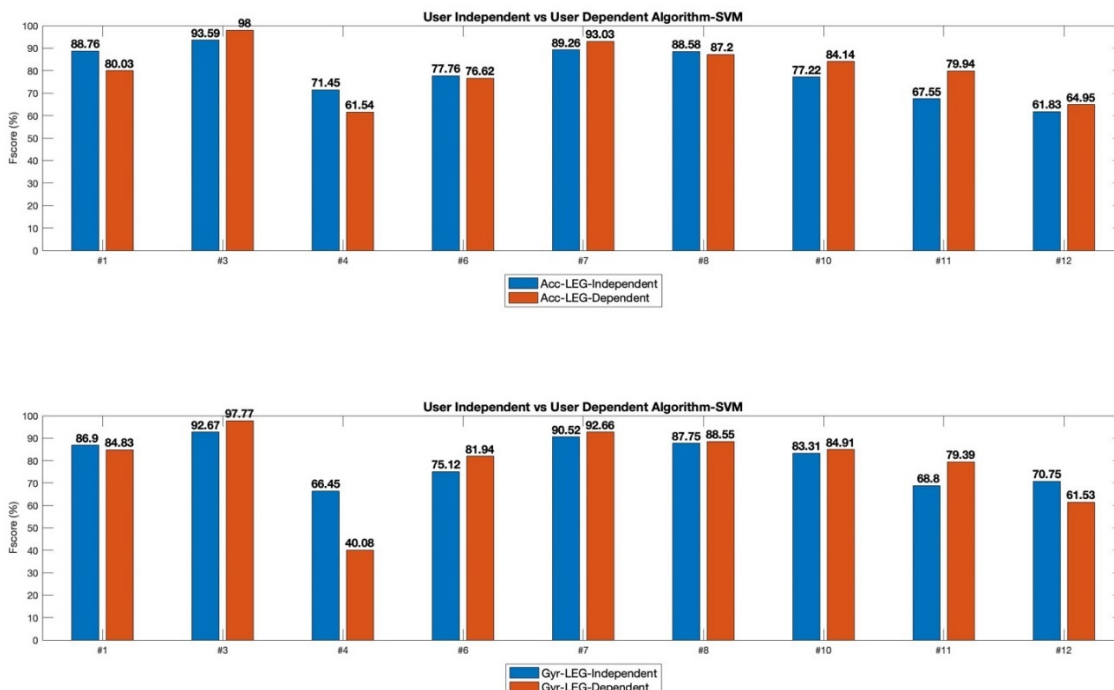


Figura 40. Confronto classificazione SVM User-Independent vs User-Dependent segnali di accelerazione e velocità angolare

I due tipi di classificazione, ottenute a partire dal segnale accelerometrico e di velocità angolare, mostrano un valore di f-score confrontabile per la maggior parte dei pazienti; in particolare coloro che avevano permesso di ottenere dei valori di performance elevati per l'algoritmo di tipo User-Independent (pazienti: 1, 3, 6, 7 e 8) confermano tale comportamento anche per l'algoritmo User-Dependent.

6.3.1 Risoluzione temporale nel riconoscimento FOG

Come discusso in precedenza, al fine di trovare un compromesso tra la risoluzione temporale di riconoscimento e l'efficienza computazionale si è deciso di utilizzare una finestra mobile da 3 s con overlap pari al 90%. I grafici sottostanti mettono in evidenza tale aspetto andando a rappresentare i segnali di accelerazione e velocità angolare ai quali vengono sovrapposti degli andamenti "a gradino" relativi all'output reale e predetto dai due modelli di classificazione utilizzati, kNN e SVM, sia per l'algoritmo User-Independent che per quello User-Dependent. Ciò che emerge, è una risoluzione temporale media che varia tra 1-2 s per entrambi i tipi di algoritmo e i due modelli ML.

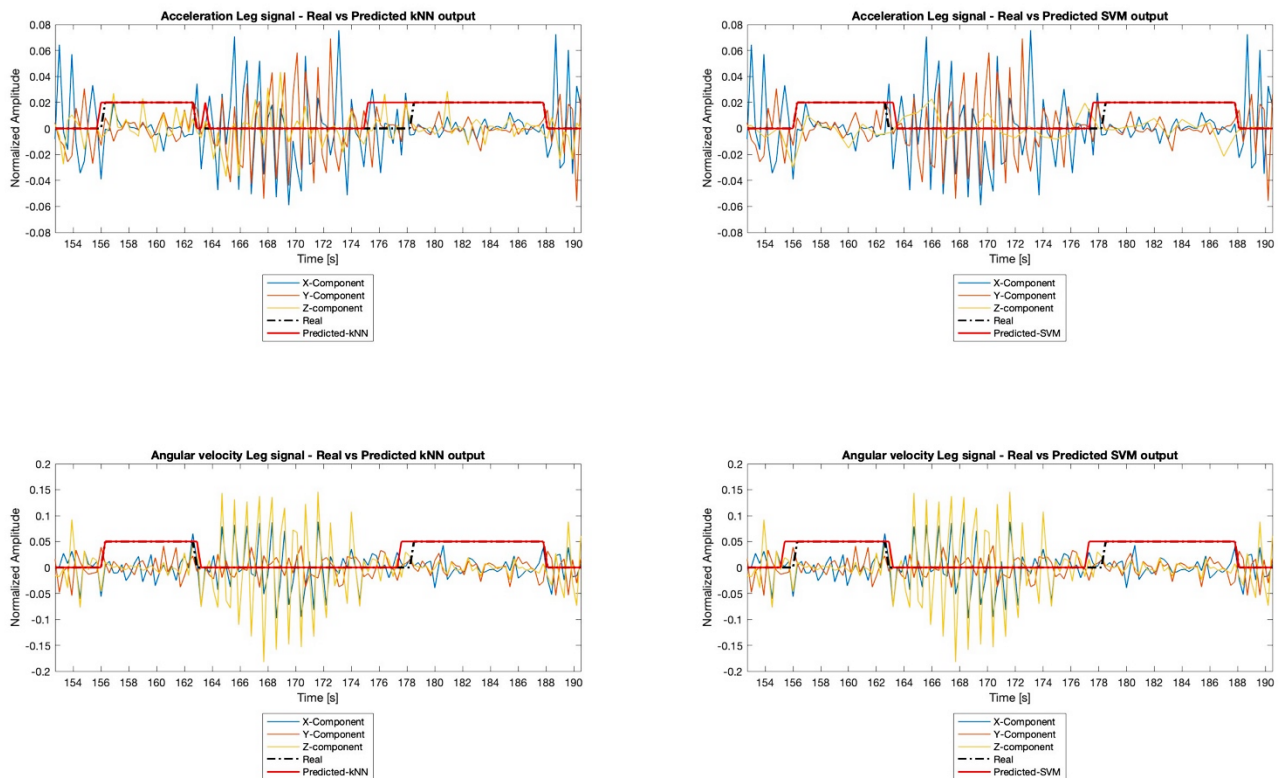


Figura 41. Risoluzione temporale di riconoscimento algoritmo User-Independent

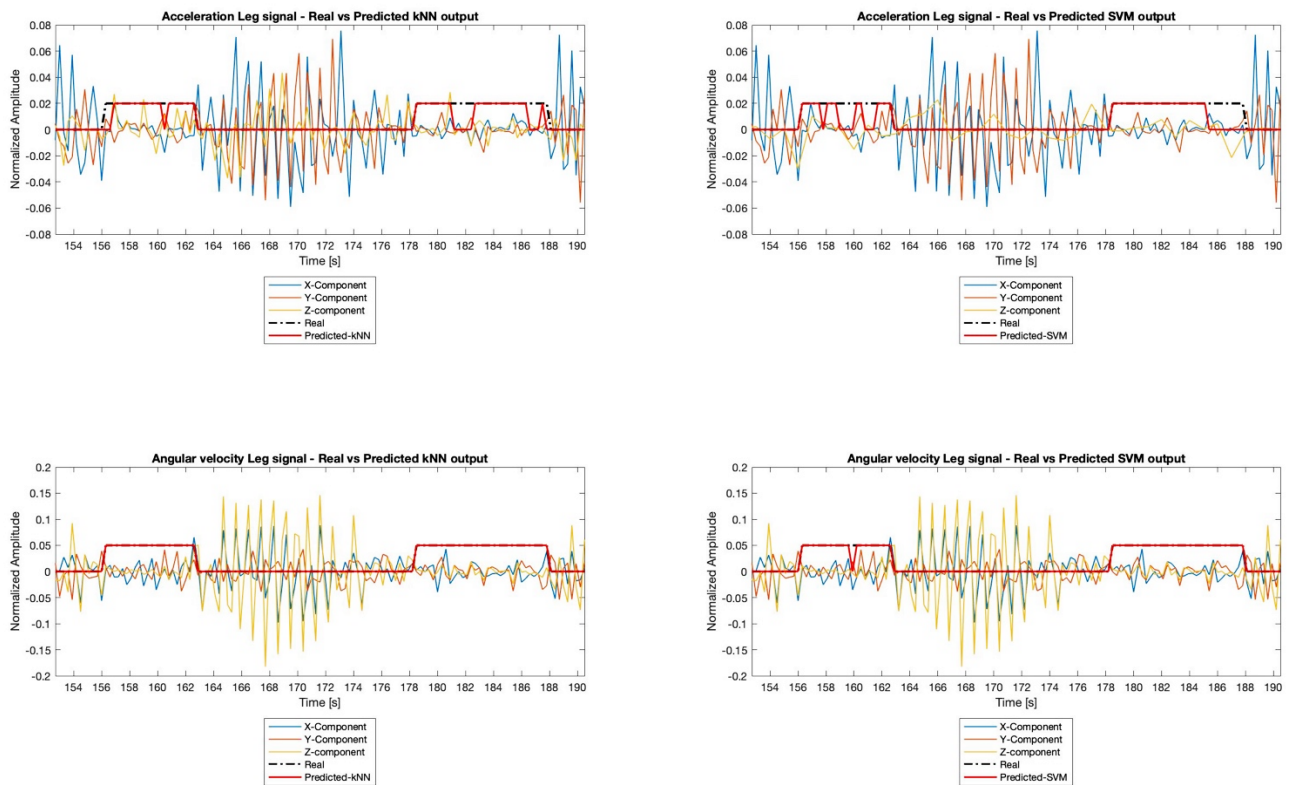


Figura 42. Risoluzione temporale di riconoscimento algoritmo User-Dependent

Capitolo 7

7. Conclusioni e lavori futuri

In questo progetto di tesi è stata proposta un'analisi multimodale del fenomeno del Freezing Of Gait (FOG) nella malattia di Parkinson. Tale patologia è altamente invalidante per i pazienti e richiede, per questo, un continuo monitoraggio non solo a livello clinico ma anche in ambito domestico. Proprio il monitoraggio in ambiente domestico sta assumendo un ruolo sempre più importante nella diagnosi e nella terapia. Uno dei sintomi più debilitanti e gravi è il Freezing Of Gait o “congelamento dell'andatura”; questi episodi aumentano il rischio di caduta, sono altamente soggettivi e possono essere causati da molteplici fattori, dipendenti non solo dal paziente ma anche dall'ambiente che lo circonda. Il Dataset utilizzato in questo studio fornisce l'acquisizione di diversi segnali prelevati da 12 soggetti PD con episodi FOG. Tra questi, i segnali utilizzati sono quelli di accelerazione e velocità angolare acquisiti tramite i sensori inerziali posizionati sul muscolo Tibiale sinistro e nel polso sinistro, il segnale di conduttanza cutanea (SC) prelevato sulla mano sinistra, e il segnale elettroencefalografico (EEG). Due modelli di ML, kNN ed SVM, sono stati implementati al fine di

discriminare gli episodi FOG dalla normale locomozione, sia per l'algoritmo di tipo User-Independent che di tipo User-Dependent. Il processo di feature selection effettuata per entrambi ha permesso di rilevare feature significative per i segnali di accelerazione e velocità angolare acquisiti a partire da un sensore inerziale posizionato sulla gamba. L'algoritmo di tipo User-Dependent, invece, ha mostrato per la maggior parte dei pazienti la presenza di informazioni utili anche per il sensore inerziale posizionato sul polso e, per alcuni di essi, degli indici informativi anche per il segnale elettroencefalografico (EEG). Il vantaggio di tale algoritmo, infatti, risiede nel valutare delle informazioni di tipo soggetto-dipendente, non rilevabili andando ad eseguire una FS sulla matrice contenente tutti i soggetti. Questo si è mostrato particolarmente utile per l'analisi del segnale di accelerazione e velocità angolare relativi al movimento del polso, la quale risulta evidenziare dei pattern di risposta differenti, in termini di movimento durante l'episodio FOG, tra i diversi soggetti. Andando ad effettuare, invece, un confronto tra le classificazioni ottenute per i due diversi algoritmi, a partire dai sensori inerziali posizionati sull'arto inferiore, i valori di f-score risultano confrontabili; inoltre, la risoluzione temporale di riconoscimento degli episodi risulta pari a 1-2 s, per entrambi.

La classificazione multimodale ha invece permesso di indagare la presenza di un sensore maggiormente informativo e che portasse ad ottenere migliori prestazioni del modello di riconoscimento. Nel caso dell'algoritmo User-Independent, nonostante il giroscopio porti ad un lieve miglioramento complessivo di tutte le performance di classificazione, andando a confrontare i valori di f-score delle due classificazioni unimodali, risulta che tali percentuali differiscano del solo 1% per il modello SVM e del 2% per il modello kNN. In particolare, il parametro di f-score, essendo calcolato a partire dai valori di sensibilità e precisione, mette in evidenza due aspetti importanti nel rilevamento del FOG:

- La capacità del classificatore di rilevare correttamente gli episodi, andando a ridurre il numero di falsi positivi (Precisione);
- La capacità del classificatore di riconoscere tutti gli episodi FOG, andando a ridurre il numero di falsi negativi (Sensibilità).

Questo porta ad una riflessione di tipo pratico; infatti, tali percentuali risultano confrontabili e, al fine di rilevare correttamente il singolo episodio FOG e di riconoscere tutti gli episodi, utilizzare il solo sensore accelerometrico permetterebbe di ottenere buone performance con minor consumo di energia. L'algoritmo di tipo User-Dependent ha permesso invece di unire le informazioni provenienti da più sensori con diversi posizionamenti; anche in questo caso il Dataset relativo al

seniore inerziale, posizionato sull'arto inferiore, ha consentito di ottenere delle performance migliori o confrontabili con i Dataset multimodali costituiti dall'unione del movimento dell'arto inferiore e superiore e di questi ultimi con l'attività cerebrale. Pertanto, il fatto che la classificazione effettuata a partire dall'accelerometro/giroscopio posizionati sulla gamba abbia mediamente fornito i dati migliori e confrontabili tra i due algoritmi, User-Independent/Dependent, suggerisce che questi due sensori siano i più promettenti nel rilevamento del fenomeno. Questo può essere associato al fatto che il FOG colpisce principalmente gli arti inferiori e per questo i segnali prelevati in questo punto potrebbero essere maggiormente informativi per tutti i pazienti.

Eventuali studi futuri potrebbero rivolgersi ad un'analisi Multimodale che tenga conto di segnali differenti come l'EMG o l'ECG. Inoltre, la costruzione di un Dataset che preveda task motori e cognitivi differenti e un maggior numero di partecipanti potrebbe rivelarsi utile nello studio e nella maggiore comprensione del fenomeno. Fattore fondamentale potrebbe essere, inoltre, l'implementazione di un algoritmo real-time che permetta di predire l'episodio avvisando il soggetto e intervenendo tramite stimoli di diversa natura. In questo modo si potrebbe migliorare notevolmente la qualità di vita del paziente e dei suoi caregiver, offrendo loro la possibilità di utilizzare strumenti facilmente compatibili con la vita di tutti i giorni.

BIBLIOGRAFIA

- [1] C. G. Goetz, "The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies.," *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, vol. 1, no. 1, p. a008862, Sep. 2011, doi: 10.1101/cshperspect.a008862.
- [2] L. Hirsch, N. Jette, A. Frolkis, T. Steeves, and T. Pringsheim, "The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis," *Neuroepidemiology*, vol. 46, no. 4, pp. 292–300, 2016, doi: 10.1159/000445751.
- [3] ASSOCIAZIONE ITALIANA GIOVANI PARKINSONIANI, "Parkinson Giovani per Informare." <https://www.parkinsongiovani.com/> (accessed Sep. 10, 2021).
- [4] parkinson.it, "La malattia di Parkinson." <https://www.parkinson.it/morbo-di-parkinson.html> (accessed Sep. 10, 2021).
- [5] A. H. Rajput and S. Birdi, "Epidemiology of Parkinson's disease," *Parkinsonism Relat. Disord.*, vol. 3, no. 4, pp. 175–186, 1997, doi: [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(97\)00029-1](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(97)00029-1).
- [6] J. Costa, N. Lunet, C. Santos, J. Santos, and A. Vaz-Carneiro, "Caffeine Exposure and the Risk of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studiess," *J. Alzheimer's Dis.*, vol. 20, pp. S221–S238, 2010, doi: 10.3233/JAD-2010-091525.
- [7] J. Jankovic, "Parkinson's disease: clinical features and diagnosis," *J. Neurol. Neurosurg. & Psychiatry*, vol. 79, no. 4, pp. 368 LP – 376, Apr. 2008, doi: 10.1136/jnnp.2007.131045.
- [8] L. Barni, "Morbo di Parkinson." <https://www.lucabarni.it/valutazione-parkinson/> (accessed Sep. 10, 2021).
- [9] Wikipedia, "Malattia di Parkinson." https://it.wikipedia.org/wiki/Malattia_di_Parkinson (accessed Sep. 10, 2021).
- [10] P. Krystkowiak, F. Tison, and A.-M. Bonnet, "Scale e questionari di valutazione del morbo di Parkinson," *Neurologia*. p. YP-, 2006, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1634-7072\(06\)47051-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1634-7072(06)47051-3).
- [11] APTA, "Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), Movement Disorders Society (MDS), Modified Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)." <https://www.apta.org/patient-care/evidence-based-practice-resources/test-measures/unified-parkinsons-disease-rating-scale-updrs-movement-disorders-society-mds-modified-unified-parkinsons-disease-rating-scale-mds-updrs> (accessed Sep. 10, 2021).
- [12] C. G. Goetz *et al.*, "Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations.," *Mov. Disord.*, vol. 19, no. 9, pp. 1020–1028, Sep. 2004, doi: 10.1002/mds.20213.
- [13] EPDA, "Motor symptoms." <https://www.epda.eu.com/about-parkinsons/symptoms/motor-symptoms/freezing/> (accessed Sep. 10, 2021).
- [14] COMITATO ITALIANO ASSOCIAZIONI PARKINSON, "Il Freezing: conosciamolo meglio ed impariamo a gestirlo." <https://comitatoparkinson.it/2018/10/03/freezing-conosciamolo-meglio-ed-impariamo-a-gestirlo/> (accessed Sep. 10, 2021).

- [15] N. G. Pozzi *et al.*, “Freezing of gait in Parkinson’s disease reflects a sudden derangement of locomotor network dynamics,” *Brain*, vol. 142, no. 7, pp. 2037–2050, Jul. 2019, doi: 10.1093/brain/awz141.
- [16] M. Plotnik, N. Giladi, and J. M. Hausdorff, “Is Freezing of Gait in Parkinson’s Disease a Result of Multiple Gait Impairments? Implications for Treatment,” *Park. Dis.*, vol. 2012, p. 459321, 2012, doi: 10.1155/2012/459321.
- [17] E. Granieri, “PROMOZIONE ATTIVITA’ MOTORIA IN NEUROLOGIA.” <http://m.docente.unife.it/enrico.granieri/materiale-didattico/lesioni-dei-nervi-cranici-e-spinali-1/attivita-motoria-adattata-nelle-sindromi-parkinsoniane> (accessed Sep. 10, 2021).
- [18] J. D. Schaafsma, Y. Balash, T. Gurevich, A. L. Bartels, J. M. Hausdorff, and N. Giladi, “Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson’s disease,” *Eur. J. Neurol.*, vol. 10, no. 4, pp. 391–398, Jul. 2003, doi: 10.1046/j.1468-1331.2003.00611.x.
- [19] M. Mancini, B. R. Bloem, F. B. Horak, S. J. G. Lewis, A. Nieuwboer, and J. Nonnekens, “Clinical and methodological challenges for assessing freezing of gait: Future perspectives,” *Mov. Disord.*, vol. 34, no. 6, pp. 783–790, Jun. 2019, doi: 10.1002/mds.27709.
- [20] J. G. Nutt, B. R. Bloem, N. Giladi, M. Hallett, F. B. Horak, and A. Nieuwboer, “Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon,” *Lancet. Neurol.*, vol. 10, no. 8, pp. 734–744, Aug. 2011, doi: 10.1016/S1474-4422(11)70143-0.
- [21] C. Barthel, E. Mallia, B. Debû, B. R. Bloem, and M. U. Ferraye, “The Practicalities of Assessing Freezing of Gait,” *J. Parkinsons. Dis.*, vol. 6, no. 4, pp. 667–674, Oct. 2016, doi: 10.3233/JPD-160927.
- [22] K. Dunning, “Timed Up and Go Test BT - Encyclopedia of Clinical Neuropsychology,” J. S. Kreutzer, J. DeLuca, and B. Caplan, Eds. New York, NY: Springer New York, 2011, pp. 2519–2520.
- [23] R. Lindsay, E. L. James, and S. Kippen, “The Timed Up and Go Test: Unable to predict falls on the acute medical ward,” *Aust. J. Physiother.*, vol. 50, no. 4, pp. 249–251, 2004, doi: [https://doi.org/10.1016/S0004-9514\(14\)60115-X](https://doi.org/10.1016/S0004-9514(14)60115-X).
- [24] L. Borzì, G. Olmo, C. A. Artusi, and L. Lopiano, “Detection of Freezing of Gait in People with Parkinson’s Disease using Smartphones,” in *2020 IEEE 44th Annual Computers, Software, and Applications Conference (COMPSAC)*, 2020, pp. 625–635, doi: 10.1109/COMPSAC48688.2020.0-186.
- [25] Y. Wang *et al.*, “Freezing of gait detection in Parkinson’s disease via multimodal analysis of EEG and accelerometer signals,” in *2020 42nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC)*, 2020, pp. 847–850, doi: 10.1109/EMBC44109.2020.9175288.
- [26] M. Capecci, L. Pepa, F. Verdini, and M. G. Ceravolo, “A smartphone-based architecture to detect and quantify freezing of gait in Parkinson’s disease,” *Gait Posture*, vol. 50, pp. 28–33, Oct. 2016, doi: 10.1016/j.gaitpost.2016.08.018.
- [27] P. Kugler, C. Jaremenko, J. Schlachetzki, J. Winkler, J. Klucken, and B. Eskofier, “Automatic recognition of Parkinson’s disease using surface electromyography during standardized gait

tests,” in *2013 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, 2013, pp. 5781–5784, doi: 10.1109/EMBC.2013.6610865.

- [28] H. Cantú, J. Nantel, M. Millán, C. Paquette, and J. N. Côté, “Abnormal Muscle Activity and Variability Before, During, and After the Occurrence of Freezing in Parkinson’s Disease,” *Frontiers in Neurology*, vol. 10, p. 951, 2019, [Online]. Available: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2019.00951>.
- [29] Y. Xia, Z. Yao, Y. Lu, D. Zhang, and N. Cheng, “A Machine Learning Approach to Detecting of Freezing of Gait in Parkinson’s Disease Patients,” *J. Med. Imaging Heal. Informatics*, vol. 8, pp. 647–654, May 2018, doi: 10.1166/jmihi.2018.2379.
- [30] M. Mancini *et al.*, “Measuring freezing of gait during daily-life: an open-source, wearable sensors approach,” *J. Neuroeng. Rehabil.*, vol. 18, no. 1, p. 1, 2021, doi: 10.1186/s12984-020-00774-3.
- [31] S. Mazilu, U. Blanke, A. Calatroni, E. Gazit, J. Hausdorff, and G. Tröster, “The role of wrist-mounted inertial sensors in detecting gait freeze episodes in Parkinson’s disease,” *Pervasive Mob. Comput.*, Jan. 2016, doi: 10.1016/j.pmcj.2015.12.007.
- [32] S. Mazilu, U. Blanke, and G. Tröster, “Gait, wrist, and sensors: Detecting freezing of gait in Parkinson’s disease from wrist movement,” in *2015 IEEE International Conference on Pervasive Computing and Communication Workshops (PerCom Workshops)*, 2015, pp. 579–584, doi: 10.1109/PERCOMW.2015.7134102.
- [33] L. Borzi, I. Mazzetta, A. Zampogna, A. Suppa, G. Olmo, and F. Irrera, “Prediction of Freezing of Gait in Parkinson’s Disease Using Wearables and Machine Learning,” *Sensors*, vol. 21, no. 2, 2021, doi: 10.3390/s21020614.
- [34] A. M. A. Handojoseno *et al.*, “Prediction of Freezing of Gait in Patients with Parkinson’s Disease Using EEG Signals,” *Stud. Health Technol. Inform.*, vol. 246, pp. 124–131, 2018.
- [35] Y. Wang *et al.*, “Characterizing and Detecting Freezing of Gait using Multi-modal Physiological Signals,” 2020.
- [36] G. Shalin, S. Pardoel, J. Nantel, E. D. Lemaire, and J. Kofman, “Prediction of Freezing of Gait in Parkinson’s Disease from Foot Plantar-Pressure Arrays using a Convolutional Neural Network,” in *2020 42nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC)*, 2020, pp. 244–247, doi: 10.1109/EMBC44109.2020.9176382.
- [37] M. Patel, G. S. R. Krishna, A. Das, and U. Lahiri, “A Technology for Prediction and Prevention of Freezing of Gait (FOG) in Individuals with Parkinson Disease,” vol. 10515. Cham: Springer International Publishing, Cham, pp. 395–403, 2017, doi: 10.1007/978-3-319-67687-6_26.
- [38] S. Mazilu, A. Calatroni, E. Gazit, A. Mirelman, J. M. Hausdorff, and G. Tröster, “Prediction of Freezing of Gait in Parkinson’s From Physiological Wearables: An Exploratory Study,” *IEEE J. Biomed. Heal. informatics*, vol. 19, no. 6, pp. 1843–1854, Nov. 2015, doi: 10.1109/JBHI.2015.2465134.
- [39] D. Rodríguez-Martín *et al.*, “Home detection of freezing of gait using support vector machines through a single waist-worn triaxial accelerometer,” *PLoS One*, vol. 12, no. 2, pp. e0171764–e0171764, Feb. 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0171764.

- [40] Mesin Luca, *NEUROMUSCULAR SYSTEM ENGINEERING*. 2019.
- [41] “EEGinEpil.” https://www.lice.it/LICE_ita/gruppi/pdf/EEGinEpil-def.pdf (accessed Sep. 17, 2021).
- [42] “ACNS GUIDELINE.” https://www.acns.org/UserFiles/file/Guideline2-GuidelinesforStandardElectrodePositionNomenclature_v1.pdf (accessed Sep. 17, 2021).
- [43] M. Günther *et al.*, “Coupling Between Leg Muscle Activation and EEG During Normal Walking, Intentional Stops, and Freezing of Gait in Parkinson’s Disease,” *Front. Physiol.*, vol. 10, p. 870, 2019, doi: 10.3389/fphys.2019.00870.
- [44] J. M. Shine *et al.*, “Abnormal patterns of theta frequency oscillations during the temporal evolution of freezing of gait in Parkinson’s disease,” *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.*, vol. 125, no. 3, pp. 569–576, Mar. 2014, doi: 10.1016/j.clinph.2013.09.006.
- [45] Z. Cao *et al.*, *Identification of EEG Dynamics During Freezing of Gait and Voluntary Stopping in Patients with Parkinson’s Disease*. 2021.
- [46] A. Handojoseno, J. Shine, T. Nguyen, Y. Tran, S. Lewis, and H. Nguyen, “Analysis and Prediction of the Freezing of Gait Using EEG Brain Dynamics,” *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.*, Dec. 2014, doi: 10.1109/TNSRE.2014.2381254.
- [47] W. Tao, T. Liu, R. Zheng, and H. Feng, “Gait analysis using wearable sensors,” *Sensors (Basel)*, vol. 12, no. 2, pp. 2255–2283, 2012, doi: 10.3390/s120202255.
- [48] G. H., P. Suresh, H. B, P. R, and V. Vijayaraghavan, *Gait Recovery System for Parkinson’s Disease using Machine Learning on Embedded Platforms*. 2020.
- [49] “A Guide for Analysing EDA & SCRs for Psychological Experiments.” <https://www.birmingham.ac.uk/Documents/college-les/psych/saal/guide-electrodermal-activity.pdf> (accessed Sep. 18, 2021).
- [50] G. Gomez, “Automatic Artifact Removal (AAR) toolbox v 1 . 3 (Release 09 . 12 . 2007) for MATLAB,” 2007.
- [51] W. De Clercq, A. Vergult, B. Vanrumste, W. Van Paesschen, and S. Van Huffel, “Canonical correlation analysis applied to remove muscle artifacts from the electroencephalogram,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 53, no. 12 Pt 1, pp. 2583–2587, Dec. 2006, doi: 10.1109/TBME.2006.879459.
- [52] G. Gomez-Herrero *et al.*, “Automatic Removal of Ocular Artifacts in the EEG without an EOG Reference Channel,” in *Proceedings of the 7th Nordic Signal Processing Symposium - NORSIG 2006*, 2006, pp. 130–133, doi: 10.1109/NORSIG.2006.275210.
- [53] O. Grigore, I. Gavut, and C. Grigore, “Psycho-Physiological Signal Processing and Algorithm for Adaptive Light Control,” 2008.
- [54] I. Maidan, M. Plotnik, A. Mirelman, A. Weiss, N. Giladi, and J. M. Hausdorff, “Heart rate changes during freezing of gait in patients with Parkinson’s disease,” *Mov. Disord.*, vol. 25, no. 14, pp. 2346–2354, Oct. 2010, doi: 10.1002/mds.23280.
- [55] A. M. A. Handojoseno, J. M. Shine, T. N. Nguyen, Y. Tran, S. J. G. Lewis, and H. T. Nguyen, “Analysis and Prediction of the Freezing of Gait Using EEG Brain Dynamics,” *IEEE Trans.*

neural Syst. Rehabil. Eng. a Publ. IEEE Eng. Med. Biol. Soc., vol. 23, no. 5, pp. 887–896, Sep. 2015, doi: 10.1109/TNSRE.2014.2381254.

RINGRAZIAMENTI

Ringraziamo in particolare il nostro relatore Luca Mesin, per la disponibilità e il supporto costante offerti in questo periodo difficile per tutti, per essere stato sempre presente anche nei momenti più sconcertanti. Un secondo ringraziamento va ai professori Taian Martins Vieira e Gabriella Olmo, per aver accettato di partecipare a questo lavoro e per averci seguite sempre in questo lungo percorso. Ringraziamo infinitamente l'Ing. Luigi Borzì per tutti i suoi preziosi consigli, per averci aiutate a risolvere ogni dubbio ed averci sostenute e incoraggiate in ogni istante. Un ringraziamento speciale va al neurologo Dott. Gabriele Farina che, tra mille peripezie, è riuscito comunque a dedicarci del tempo prezioso e ci ha permesso di perfezionare questo elaborato. Ringraziamo inoltre il Managing Director Fulvio Stradijot, per averci dato uno spunto di approfondimento riguardo il tema trattato in questo progetto, per essere stato sempre presente e per averci sempre coinvolte, da un anno a questa parte, in tutti i suoi progetti riguardanti il Parkinson. Un grazie sincero a tutte queste figure professionali che, con le loro molteplici competenze, ci hanno sempre sostenute in un clima di totale serenità.

