



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO DI
INGEGNERIA
DELL'INFORMAZIONE**

**DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE
CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA**

**“UTILIZZO DI DISPOSITIVI INDOSSABILI IN TRIAL CLINICI
PER LO STUDIO DELLA SCLEROSI MULTIPLA”**

Relatore: Dott. Marco Castellaro

Laureanda: Giada Cocchetto

ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022

Data di laurea 19/09/2022

Sommario

Capitolo 1 – Introduzione	2
1.1 Abstract.....	2
1.2 Clinical trials	2
1.3 Sclerosi multipla.....	6
1.4 Dispositivi indossabili (wearable devices).....	10
Capitolo 2 – Ricerca Bibliografica	13
Capitolo 3 – Risultati	15
3.1 Walking in multiple sclerosis improves with tDCS: a randomized, double blind, sham-controlled study (2020).....	15
3.2 Comparing fall detection methods in people with multiple sclerosis: a prospective observational cohort study (2021).....	21
3.3 The immediate effect of stroboscopic visual training on information processing time in people with multiple sclerosis: an exploration study (2020)	25
3.4 A wireless body measurement system to study fatigue in multiple sclerosis (2012).....	28
3.5 Auditory feedback control for improvement of gait in patients with multiple sclerosis (2007)	37
Capitolo 4 – Conclusioni	41
Bibliografia	42

Capitolo 1 – Introduzione

1.1 Abstract

La sclerosi multipla è una malattia demielinizzante multifattoriale che colpisce il sistema nervoso centrale, ed è il disturbo neurologico più comune tra i giovani adulti. I sintomi legati a tale patologia sono in particolare spasticità, debolezza muscolare, problemi di equilibrio e anormale biomeccanica del cammino, che sono responsabili di disfunzionalità motorie che coinvolgono arti superiori e inferiori. Essendo una malattia cronica, al momento non esiste una cura definitiva, ma sono disponibili numerose terapie che modificano il suo andamento, rallentandone la progressione. Con l'avanzamento tecnologico degli ultimi decenni, è ora possibile esplorare metodi di monitoraggio remoto continuo estremamente accurati, grazie allo sviluppo di dispositivi quotidianamente indossabili dai pazienti.

Il presente elaborato si pone come obiettivo quello di trattare l'utilizzo di dispositivi indossabili nei trial clinici per lo studio dell'impatto della sclerosi multipla nella vita di tutti i giorni. Grazie ad una vasta gamma di sensori è possibile valutare parametri legati ad esempio all'attività fisica, alle cadute, alla fatica, al tempo di inattività e qualità del sonno che permettono di esaminare i limiti imposti dalla patologia che precludono un normale stile di vita ai pazienti.

Verranno riportati i risultati di una ricerca bibliografica sistematica, i quali sono stati filtrati per includere solo studi clinici regolarmente registrati, e per ognuno di essi verranno descritti la tipologia di studio clinico, il dispositivo indossabile utilizzato per registrare i dati, le metodologie impiegate e verranno analizzati i risultati ottenuti.

1.2 Clinical trials

I trials clinici sono attività di ricerca svolta in ambito medico su gruppi di persone che permettono di verificare se un nuovo approccio clinico ad un determinato problema può essere più vantaggioso delle metodologie standard o di un placebo. A prescindere dal successo dei test in vitro e sugli animali, non è possibile prevedere le prestazioni di cure e

dispositivi sull'uomo senza trials clinici. Mediante la ricerca clinica, i ricercatori sono in grado di studiare:

- Come funziona l'organismo;
- Come la malattia si sviluppa nei soggetti, per esempio come le malattie migliorano o peggiorano nel tempo;
- Come il corpo risponde ad una possibile cura;
- Quali comportamenti aiutano le persone a rimanere sani e prevenire le malattie e quali comportamenti aumentano la probabilità di sviluppare patologie.

In aggiunta alle valutazioni legate alle procedure e ai metodi di ordine scientifico, la sperimentazione clinica deve sottostare a limitazioni di ordine normativo. Per richiedere alle agenzie nazionali ed internazionali l'autorizzazione alla sperimentazione clinica, è necessario documentare con precisione e chiarezza gli esiti positivi della precedente sperimentazione (in vitro, ex vivo e in vivo). Va poi data prova dei benefici per i riceventi e dell'assenza di rischi. I protocolli sperimentali sono sottoposti al giudizio degli organismi deputati la cui approvazione assicura il rispetto non solo delle leggi vigenti, ma anche dei diritti e della dignità dei pazienti che si sottopongono alla sperimentazione fornendo il loro consenso informato. Una volta approvata, la sperimentazione prevede l'effettuazione della cura ad un certo numero di soggetti come parte di uno studio, limitato ma ben controllato e monitorato, finalizzato allo svolgimento di una sequenza di tre fasi (I, II e III). È evidente che non si possono trascurare alcune considerazioni di ordine critico, legate ai criteri con i quali scegliere se un paziente potrà o no ricevere la cura che potrebbe salvare, migliorare e/o prolungare la sua vita. L'identità dei pazienti sottoposti alla sperimentazione clinica rimarrà per sempre riservata.

- Nei trial clinici di fase I, i ricercatori sperimentano per la prima volta un nuovo farmaco o una nuova terapia su un ristretto gruppo di persone (20-80) allo scopo di valutarne la sicurezza, determinare un range sicuro di dosaggio e identificare eventuali effetti collaterali;
- Nei trial clinici di fase II, il farmaco (o la terapia) viene somministrato a un gruppo di persone più esteso (100-300) per valutarne ulteriormente la sicurezza e l'efficacia;

- Negli studi di fase III, il farmaco (o la terapia) viene somministrato ad un numero alto di soggetti (1000-3000) per confermarne l'efficacia, monitorare gli effetti collaterali, paragonarlo con i trattamenti comunemente impiegati e per raccogliere dati che permettano di usare il farmaco o la terapia in modo sicuro;
- Gli studi di fase IV, post-marketing, vengono effettuati quando il farmaco o la terapia ha ricevuto l'autorizzazione alla prescrizione medica ed è stato messo in commercio. Questi studi continuano a sperimentare il farmaco o la terapia per raccogliere dati relativi all'effetto su varie popolazioni, ed eventuali effetti collaterali associati all'uso prolungato. I pazienti vengono assegnati casualmente (random) al gruppo che riceverà il nuovo trattamento (gruppo di trattamento) o a quello standard (gruppo di controllo) assicurando in tal modo l'obiettività dello studio.

Negli studi cosiddetti "in cieco", il paziente non è al corrente a quale gruppo sia stato assegnato (i.e. placebo/farmaco); questo è un metodo per eliminare il rischio di errori di interpretazione dei dati, garantendo la valutazione oggettiva degli stessi. A volte, conoscere il farmaco che si sta assumendo, può influenzare la reazione a questo. Per esempio, i pazienti che sanno di ricevere il nuovo trattamento potrebbero aspettarsi determinati effetti positivi e riportare segni promettenti perché vogliono credere di stare meglio. In tal modo, l'obiettività dello studio verrebbe compromessa e i risultati descritti apparirebbero migliori di quanto in realtà essi siano.

Negli studi doppio cieco, nemmeno i ricercatori sono a conoscenza di quali pazienti abbiano ricevuto il farmaco e quali no: questo garantisce una maggiore oggettività nella valutazione dei dati clinici.

Gli esiti della sperimentazione con l'indicazione dei risultati (sia positivi che negativi), dei dati di follow-up, dei dati quantitativi e delle discussioni circa il significato delle conclusioni, devono essere presentati all'organismo notificato che avrà la responsabilità dell'approvazione finale prima della commercializzazione [9].

Nei trials randomizzati (Randomized Clinical Trials - RCT), i partecipanti vengono casualmente assegnati al gruppo (braccio) che riceve il trattamento in esame o a quello che riceve un trattamento standard o placebo. Il processo di assegnazione casuale dei partecipanti ai gruppi viene chiamato "randomizzazione". Possono essere utilizzati diversi strumenti per randomizzare lo studio, come ad esempio cartelle chiuse, sequenze generate

dal computer, numeri casuali. La randomizzazione rimuove potenziale per errori sistematici o bias. Le randomizzazioni si dividono in diverse tipologie in base allo schema adottato, tra le quali:

- *Randomizzazione stratificata*
Riferita a situazioni in cui gli strati vengono costruiti basandosi sui valori di variabili prognostiche e lo schema di randomizzazione è implementato separatamente per ogni strato. L'obiettivo della randomizzazione stratificata è quello di assicurare un equilibrio dei gruppi del trattamento rispetto alle varie combinazioni delle variabili prognostiche;
- *Randomizzazione a blocchi*
Consiste nella disposizione di unità sperimentali in gruppi (blocchi) che sono simili tra loro. Questo metodo assicura un equilibrio nella grandezza del campione lungo i gruppi nel tempo;
- *Minimizzazione*
Una stratificazione basata su molte variabili (genere, età, severità della malattia, abitudini personali, etc.) può portare ad ottenere un eccessivo numero di strati poco numerosi. La minimizzazione è un metodo che serve ad evitare questo effetto.

Esistono, inoltre, 4 tipi di disegni per gli studi clinici RCT [11]:

- *Disegno di studio a gruppi paralleli*
Detto anche disegno a braccio parallelo, è il più utilizzato. I soggetti vengono randomizzati ad uno o più gruppi di studio ed ognuno di essi verrà allocato a diversi interventi. Dopo la randomizzazione, ogni partecipante resterà nel braccio di trattamento a cui è stato assegnato per tutta la durata dello studio;
- *Disegno cross-over*
In questo tipo di studio clinico il soggetto viene esposto in tempi diversi ad uno o più trattamenti. In questo modo ogni soggetto riceverà tutti i trattamenti;
- *Disegno fattoriale*
Gli studi clinici con disegno fattoriale 2x2 valutano gli effetti di più trattamenti e le potenziali interazioni tra essi;
- *Studi clinici con sospensione*

Il paziente riceve un trattamento testato per un periodo di tempo specifico e quindi viene scelto con metodo casuale per continuare con il trattamento testato o con un placebo (sospensione attiva della terapia).

1.3 Sclerosi multipla

La sclerosi multipla (SM) è una malattia neurodegenerativa causata dal sistema immunitario che erroneamente attacca la guaina mielinica, un rivestimento protettivo che avvolge le fibre nervose. Ne risulta un'inflammazione, che danneggia gravemente la guaina mielinica, le cellule nervose stesse e le cellule che producono la mielina. La SM viene definita quindi una malattia autoimmune, ossia fa parte di quella classe di patologie caratterizzate da una reazione anomala del sistema immunitario, che non riesce più a distinguere le proprie cellule dai corpi estranei, attaccando di conseguenza parti del sistema nervoso centrale (SNC) come cervello, midollo spinale e nervi ottici.

La ricerca sulle possibili cause della SM è ancora in corso, in quanto diversi elementi ne possono determinare l'insorgenza. Uno dei fattori determinanti è l'ambiente in cui vive il paziente, in quanto è stato dimostrato che nelle zone lontane dall'equatore, dove le persone sono meno esposte alla luce solare e quindi più soggette a carenza di vitamina D, la malattia è più frequente. Nonostante la SM non sia una malattia ereditaria, esiste comunque in alcuni pazienti una lieve predisposizione genetica alla patologia, dovuta alla presenza di pazienti con SM nel nucleo familiare. Diversi studi hanno inoltre dimostrato che l'insorgere della malattia può essere provocato da agenti infettivi (virus e batteri) o da abitudini come il fumo.

Danni o perdita della mielina compromettono la funzione nervosa nel cervello e/o nel midollo spinale, risultando negli evidenti sintomi della malattia. I sintomi della SM variano ampiamente da un paziente all'altro, in base alle parti del sistema nervoso maggiormente colpite dalla malattia. In particolare la SM è suddivisa in quattro categorie principali [13] [10]:

- **Sindrome clinicamente isolata (CIS)**

È la prima manifestazione clinica di sintomi neurologici attribuiti ad infiammazione e perdita di mielina nel SNC. Questo episodio deve durare 24 ore o più e non deve essere accompagnato da febbre o infezioni. Questa forma di SM può essere classificata come mono focale quando si manifesta un singolo sintomo causato da una singola lesione, o multifocale quando si presentano vari sintomi causati da lesioni in più di una regione del SNC. La CIS può essere pensata come un episodio isolato, che quindi non è tecnicamente SM in accordo con i criteri di McDonald.

- **SM recidivante-remittente (SM-RR)**

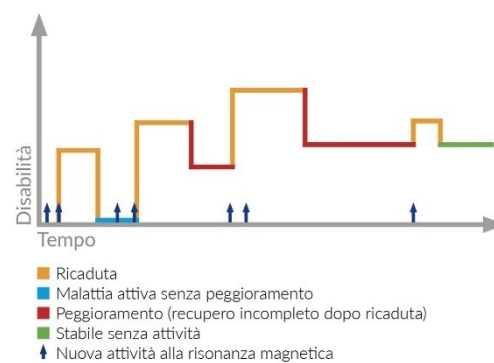


Figura 1 Progressione della disabilità nel tempo nella sclerosi multipla secondariamente progressiva [10].

Si tratta della forma più comune della SM, la quale conta approssimativamente l'85% di tutti i nuovi casi diagnosticati. Questa forma della malattia è caratterizzata da ricadute che sono definite dalla comparsa di nuovi sintomi o il peggioramento di vecchi sintomi per 24 ore o più, senza cambiamenti nella temperatura corporea o infezioni. Le ricadute sono seguite da remissioni, ovvero periodi di recupero completo o parziale dai sintomi. Spesso ad una ricaduta segue un aumento della disabilità.

- **Secondariamente progressiva (SM-SP)**

È la fase della malattia che segue la SM recidivante-remittente. Con questa tipologia di SM, i sintomi del paziente peggiorano in maniera permanente, anche se l'individuo non incontra nessuna ricaduta. Durante questa fase, i cambiamenti dei sintomi sono molto meno drastici rispetto alla fase precedente.

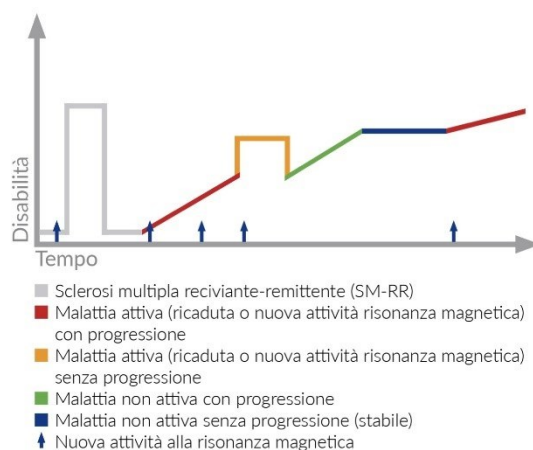


Figura 2 Progressione della disabilità nel tempo nella sclerosi multipla secondariamente progressiva [10].

Il tempo che serve per progredire da SM-RR a SM-SP è diverso per ogni paziente. Se la malattia non viene trattata, intorno al 50% dei pazienti passa a SM-SP entro un decennio. Grazie però alle terapie di rallentamento della malattia, tra i pazienti che ne prendono parte 1 su 10 impiega 30 anni ad effettuare questo passaggio.

- **Primariamente progressiva (SM-PP)**

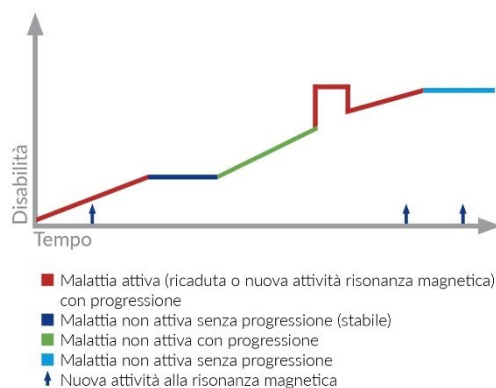


Figura 3 Progressione della disabilità nel tempo nella sclerosi multipla primariamente progressiva [10].

Si tratta di una forma progressiva della malattia, che viene diagnosticata circa nel 15% dei pazienti con SM. È caratterizzata da sintomi che peggiorano nel tempo, senza periodi di ricaduta e ripresa. Tuttavia, a differenza della SM-SP, la progressione inizia già dall'insorgenza della malattia (da qui il nome).

Criteri diagnostici di McDonald

Per rallentare il progresso della malattia è cruciale una diagnosi precoce, ma può essere molto difficile da ottenere. I medici possono utilizzare un metodo chiamato criterio di McDonald per fare una diagnosi definitiva di SM. I criteri di McDonald sono una serie di linee guida che vanno ad integrare valutazioni cliniche e di laboratorio, oltre all'imaging con risonanza magnetica (MRI). La prima versione di questi criteri è stata pubblicata nel 2001 da un team internazionale guidato dal neurologo Ian McDonald. I criteri sono poi stati aggiornati diverse volte e la versione più recente risale al 2017. In tale versione viene dichiarato che, per soddisfare la diagnosi, il paziente deve mostrare:

- Evidenza di danni al SNC che si diffondono nello spazio, oppure appaiono in molte regioni del sistema nervoso. Per diffusione nello spazio si intende la presenza di lesioni in almeno due o quattro regioni del sistema nervoso. Queste regioni includono tre aree del cervello (periventricolare, giustacorticale o corticale e infratentoriale) e il midollo spinale;
- Evidenza di danni che si diffondono nel tempo o che si verificano in diversi momenti nel tempo. La disseminazione temporale indica che il danno neurologico avviene in più istanti nel tempo.

I sintomi più comuni legati alla SM sono:

- Problemi di movimento: sono tra i sintomi più comuni e possono includere spasticità, spasmi muscolari e vertigini;
- Fatica: può essere considerata primaria quando è il risultato diretto del danneggiamento della mielina e secondaria quando segue recenti ricadute;
- Dolore: può essere neuropatico, quando è percepito come un bruciore continuo alle gambe o muscoloscheletrico, quando si presenta come risultato ad un'attività anormale come ad esempio la spasticità;
- Problemi visivi: risultano dal danneggiamento del nervo ottico, che può causare visione offuscata, visione doppia, perdita temporanea della vista, dolore agli occhi o incapacità di distinguere i colori.

Alcuni dati epidemiologici sulla SM:

- Può esordire ad ogni età, ma viene più comunemente riscontrata nei giovani adulti tra i 20 e i 40 anni;

- Nel mondo sono stimate all'incirca 2,8 milioni di persone con SM, tra le quali 1.200.000 in Europa e 130.000 in Italia;
- È maggiormente ricorrente nelle donne, infatti il numero di donne con SM è quasi il triplo di quello degli uomini;
- La SM è maggiormente diffusa nelle aree geografiche che presentano un clima temperato e sono lontane dall'equatore, come Nord Europa, Nuova Zelanda, Stati Uniti ed Australia del Sud. Avvicinandosi all'equatore la prevalenza della malattia riduce progressivamente.

MS symptoms	Percentage of patients who experience the symptom
Movement problems	~87%
Fatigue	80%
Chronic pain	63%
Vision problems	58%

Figura 4 Sintomi della SM e rispettiva percentuale di pazienti che li hanno riscontrati [11].

1.4 Dispositivi indossabili (wearable devices)

Negli ultimi anni, il vasto sviluppo delle “health technologies” ha permesso l'utilizzo di quest'ultime nella vita quotidiana dei pazienti per diverse ragioni: sono semplici da utilizzare, affidabili, largamente accessibili, forniscono un monitoraggio non intrusivo e sono supportati da differenti sistemi operativi.

Oggi, i Motion Wearable Devices (MWD, ossia dispositivi indossabili per la rilevazione del movimento) offrono la possibilità di valutare diversi parametri: range di movimento, metri o numero di passi in un giorno, velocità di camminata, calorie bruciate, frequenza cardiaca e ore di sonno. Inoltre, danno un feedback sulla quantità di attività fisica svolta. Questi dispositivi permettono di monitorare i pazienti continuamente nella loro vita quotidiana per un lungo tempo, quindi possono essere utilizzati per rilevare dati utili allo

studio di eventuali patologie. Smartphone e MWD possono anche registrare automaticamente le interazioni degli utenti e raccogliere continuamente dati ad alta densità. La loro connettività ad internet e la capacità di memorizzare i dati possono migliorare l'efficienza rispetto ad altri metodi intermittenti e limitati, come questionari e contapassi tradizionali. In particolare, diversi tipi di sensori di movimento come contapassi, accelerometri, inclinometri, sensori di presa e multi sensori, sono incorporati in smartphone e MWD.

Il **contapassi** è uno strumento utilizzato principalmente per il monitoraggio di numero di passi, velocità e distanze percorse dal paziente. Sono i sensori indossabili più semplici che permettono di misurare il movimento umano, rilevando l'impatto prodotto dai passi utilizzando un sistema massa-molla o un altro meccanismo di commutazione. Tuttavia, i contapassi non possono registrare l'intensità del movimento, con conseguente valutazione imprecisa del dispendio energetico.

Un altro strumento di automonitoraggio molto efficace è l'**accelerometro**. Gli accelerometri sono sensori in grado di misurare l'accelerazione (cambiamento di velocità in un arco di tempo) di oggetti in movimento lungo gli assi di riferimento (sensori mono assiali, biassiali e triassiali). L'accelerazione rilevata permette di esaminare l'intensità e la frequenza del movimento umano. Le misure possono essere utilizzate per ottenere informazioni su velocità e spostamento, integrando i dati dell'accelerometro con il tempo. Il principio di funzionamento degli accelerometri si basa su un elemento meccanico di rilevazione, composto da una massa di prova (o massa sismica) collegata ad un sistema di sospensione meccanica rispetto ad un telaio di riferimento. La massa di prova devia per la forza inerziale a causa dell'accelerazione o della gravità, secondo la seconda legge di Newton. Quindi lo spostamento della massa di prova può essere utilizzato per misurare l'accelerazione.

In seguito alla sua commercializzazione, l'accelerometro è stato utilizzato inizialmente come strumento di monitoraggio dell'attività fisica nelle persone sane e più recentemente è stato applicato per valutare anche le prestazioni fisiche di persone con malattie. In particolare, gli accelerometri possono fornire misure obiettive della camminata nella vita reale di pazienti con malattie neurologiche. Nella SM, una recente revisione basata su 32 articoli, riferisce che gli accelerometri uniassiali sono gli strumenti più popolari (68%) per

la misurazione obiettiva dell'attività fisica. I contapassi (14%) e i sistemi multi sensori (3%) sono rispettivamente il secondo e il terzo.

I MWD possono essere utilizzati anche per indagare sulle cadute dei pazienti con SM. La paura di cadere può indurre una sensibile diminuzione dell'attività fisica, infatti circa il 64% dei pazienti con SM afferma di avere paura di cadere e, tra questi, l'83% riferisce una conseguente diminuzione dell'attività fisica. Usando un accelerometro è stato dimostrato che in un anno un paziente con SM con cadute registrate fa significativamente meno passi rispetto a quelli che non riportano cadute (3510 contro 4940 passi/giorno). Tuttavia, la qualità dei dati acquisiti dagli accelerometri dovrebbe essere testata a causa di possibili interferenze gravitazionali quando il dispositivo indossabile è inclinato, come accade con le cadute. Il miglioramento della qualità dei dati dell'accelerometro può essere raggiunto mediante l'utilizzo di un filtro adattivo applicato prima di misurare i modelli dinamici di oscillazione del bacino. Inoltre, l'utilizzo di correzioni giroscopiche e soglie di ridimensionamento del filtro per frequenza graduale può migliorare la precisione del dispositivo indossabile (errore quadrato medio radice normalizzato: $\leq 4,4\%$). I pazienti con SM presentano un intervallo di ondeggiamento del bacino significativamente maggiore per compensare la debolezza degli arti inferiori e le contratture articolari; pertanto la visualizzazione dell'ondeggiamento del bacino asimmetrico in pazienti con SM consente una migliore comprensione della loro compromissione della mobilità e la pianificazione di programmi di riabilitazione per ridurre il rischio di caduta. [1], [2]

Capitolo 2 – Ricerca

Bibliografica

Nella presente tesi è stato adottato il metodo della revisione sistematica, ossia sono stati selezionati e riassunti degli studi clinici già esistenti riguardanti lo stesso problema clinico, e per ogni studio sono state esposte le soluzioni trovate ed i limiti riscontrati. Una caratteristica della ricerca sistematica è l'utilizzo di una metodologia scientifica standardizzata e riproducibile, finalizzata a minimizzare il rischio di distorsione.

L'elaborazione di una revisione sistematica si articola in 6 tappe:

- 1 Enunciazione del quesito clinico;
- 2 Ricerca di studi clinici inerenti a tale quesito;
- 3 Selezione degli studi più adatti alla ricerca in questione, in base a determinati criteri di inclusione;
- 4 Analisi della qualità degli studi scelti;
- 5 Riassunto delle informazioni ottenute da ciascuno studio;
- 6 Discussione finale e conclusioni.

Questa tesi si pone come obiettivo quello di trattare l'utilizzo di dispositivi indossabili negli studi clinici per lo studio della sclerosi multipla. La ricerca degli articoli è stata svolta nel database PubMed (consultabile al sito <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/>), inserendo nella barra di ricerca la seguente query:

(("multiple sclerosis") AND (wearable)) AND "trial" NOT("review"[Publication Type])

I risultati totali ottenuti dall'inserimento della query sono stati 15. Come è possibile osservare nella Figura 5, il maggior numero di pubblicazioni si colloca temporalmente negli ultimi anni, dal 2020 in poi. Questo dato sta ad indicare la crescita sempre maggiore dell'interesse verso questo ambito di ricerca, che per questo motivo sembra possa evolversi notevolmente negli anni a venire.

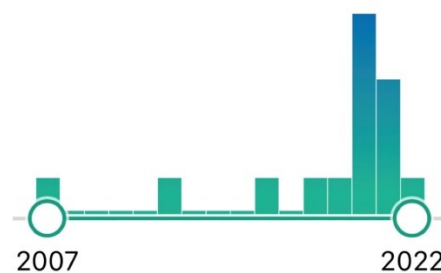


Figura 5 Il grafico raffigura la distribuzione nel tempo degli articoli trovati in PubMed in seguito all'inserimento della query (dal motore di ricerca PubMed).

Il criterio di inclusione adottato per la selezione degli articoli è stata la verifica che l'articolo corrispondesse ad un trial clinico registrato. In seguito all'applicazione del criterio sono stati selezionati 5 dei 15 articoli ottenuti:

- Walking in multiple sclerosis improves with tDCS: a randomized, double blind, sham-controlled study [3];
- Comparing fall detection methods in people with multiple sclerosis: a prospective observational cohort study[4];
- The immediate effect of stroboscopic visual training on information processing time in people with multiple sclerosis: an exploration study [5]
- A wireless body measurement system to study fatigue in multiple sclerosis [6];
- Auditory feedback control for improvement of gait in patients with multiple sclerosis [7].

Di seguito verranno esposti, per ognuno dei 5 studi clinici, i metodi e i dispositivi indossabili utilizzati e verranno riportati i risultati ottenuti da ciascuno studio.

Capitolo 3 – Risultati

3.1 Walking in multiple sclerosis improves with tDCS: a randomized, double blind, sham-controlled study (2020)

Più del 70% dei pazienti con SM classifica i disturbi della deambulazione come la conseguenza più marcata della malattia nella vita di tutti i giorni. Il migliore approccio alla gestione di questo problema e al miglioramento della camminata è l'esercizio fisico, che in questo studio viene combinato con la tecnologia tDCS.

La stimolazione trans cranica con correnti dirette (o Transcranial Direct Current Stimulation, tDCS) è una tecnica di stimolazione cerebrale non invasiva che consiste nell'applicazione sullo scalpo di elettrodi che emettono una corrente continua di bassa intensità non percepibile dal soggetto stimolato, e viene utilizzata come supporto alla riabilitazione. Oltre alla gestione dei sintomi, il tDCS è stato teorizzato come uno strumento di neuro modulazione che può indurre fenomeni di potenziamento a lungo termine (LTP, long - term potentiation) causando cambiamenti specifici nell'efficacia sinaptica della regione cerebrale mirata e, se abbinato all'attività fisica, promuovere effetti sinergici.

L'obiettivo di questo studio è quello di valutare il miglioramento che possono apportare alla capacità di deambulazione di pazienti con SM varie sessioni di tDCS applicata alla corteccia motoria primaria (M1) combinate all'esercizio aerobico.

I partecipanti scelti sono individui con SM di età dai 18 ai 70 anni, con punteggio di scala estesa dello stadio di disabilità (EDSS) da 1.0 a 6.5, capaci di camminare autonomamente

per almeno 100 m senza ausili. Lo studio randomizzato è stato svolto in doppio cieco e a braccio parallelo. I partecipanti sono stati assegnati a 10 sessioni (5 giorni a settimana per 2 settimane) di tDCS attivo o fasullo abbinato a ciclismo libero per 20 minuti. La stimolazione è stata somministrata sulla corteccia M1 sinistra (2,5 mA; anodo su C3, catodo su FP2, punto che si trova sopra il sopracciglio destro). Sono stati esclusi dallo studio pazienti con disturbi neurologici primari (diversi dalla SM) e con disturbi della pelle o sensibilità nelle zone di stimolazione e posizionamento degli elettrodi. Ai partecipanti è stato specificamente richiesto di mantenere lo stesso livello di attività fisica e di non impegnarsi in alcun programma di routine fisica per l'intero periodo dello studio. Una volta ottenuto il consenso, i partecipanti sono stati assegnati in modo randomizzato ad uno dei due bracci dello studio (attivo e fasullo) in un'allocazione 1:1 usando blocchi casuali di 4 e 6 per controllare età e livello di disabilità neurologica. La randomizzazione è stata completata da un tecnico indipendente che non ha preso parte alle visite di studio o alle



Figura 6 Dispositivo mini-CT [12].

sessioni giornaliere, per mantenere la natura in doppio cieco dello studio. Sia il tecnico dello studio coinvolto nella valutazione dei risultati che i pazienti sono stati tenuti allo scuro dell'allocazione del trattamento.

L'apparecchiatura impiegata per fornire la corrente elettrica continua costante consiste nel dispositivo di prova mini clinica tDCS 1x1 (mini-CT; Soterix medical Inc., USA), creato appositamente da bioingegneri come supporto agli studi clinici che utilizzano la tecnologia tDCS. Il dispositivo permette di monitorare in tempo reale l'intensità di corrente, la durata e le ripetizioni di ciascuno stimolo e di registrare i dati ottenuti. Per sistemare gli elettrodi nelle posizioni standard è poi stato utilizzato il sistema EASYstrap, sviluppato sempre da Soterix Medical Research. Tale dispositivo permette di collocare correttamente gli elettrodi EASYpads, permettendo una precisa riproduzione del posizionamento degli elettrodi negli studi clinici.

Il Soterix EASYStrap è stato personalizzato per consentire il montaggio dell'elettrodo M1-SO con l'elettrodo anodico sopra C3 (dove la lettera C indica la zona centrale dello scalpo e il numero 3 implica che l'area di interesse si trova nell'emisfero sinistro del cervello) e l'elettrodo catodico sopra FP2 secondo il sistema internazionale EEG 10-20. Tale sistema prevede che vengano posizionati 21 elettrodi sullo scalpo considerando due punti di

riferimento: il nasion, ossia l'avvallamento tra fronte e naso e l'inion, cioè la nuca. Viene poi misurata la lunghezza sui piani trasversale e mediano tra questi due punti e le lunghezze ottenute vengono divise in intervalli del 10% e 20% del valore totale, che determineranno le posizioni degli elettrodi.

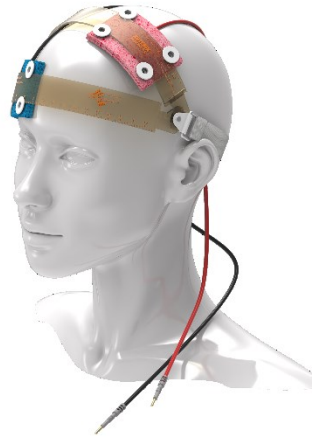


Figura 7 Dispositivo EASYstrap [12].

Gli elettrodi di gomma con inserto in spugna (forma quadrata, 5x5 cm²) sono stati pre-saturati con soluzione salina prima dell'uso per aumentare la conduzione della corrente elettrica lieve attraverso il cuoio capelluto. Per la condizione attiva del tDCS, il dispositivo è stato programmato per erogare corrente elettrica a 2,5 mA per 20 minuti, con una densità di corrente sotto gli elettrodi superficiali di 0,1 mA/cm²). Per la condizione fittizia del tDCS, il dispositivo è stato programmato per avere una rampa di 60 secondi all'intensità di corrente desiderata (2,5 mA) erogata all'inizio del periodo di 20 minuti, senza corrente ulteriormente rilasciata durante la sessione.

Per l'allenamento fisico è stato utilizzato un ergometro ellittico a combinazione braccio/gamba reclinato (PhisioStep LXT-700). Secondo la raccomandazione per l'esercizio fisico nella SM, 26 partecipanti hanno eseguito l'allenamento a intensità moderata corrispondente al 60-80% della frequenza cardiaca massima prevista dall'età (HR_{max}). Pertanto, il segnale della frequenza cardiaca è stato monitorato durante l'intera sessione tramite un braccialetto di monitoraggio (FitBit) e trasmesso tramite Bluetooth in tempo reale per il monitoraggio continuo. La frequenza cardiaca massima prevista per l'età è stata derivata dall'equazione:

$$HR_{max} = 208 - (0,7 \cdot \text{età})$$

I parametri spaziotemporali dell'andatura sono stati valutati utilizzando un sensore inerziale indossabile (test di deambulazione di 10 metri e 2 minuti). I sensori inerziali indossabili sono dispositivi elettromeccanici tipicamente composti da una combinazione di accelerometri, giroscopi e magnetometri che misurano direttamente l'accelerazione lineare, la velocità di rotazione e la direzione di un oggetto nello spazio. Un accelerometro può essere semplificato pensandolo come una sfera attaccata a due molle dai lati opposti, la quale è piazzata in un tubo per limitare il movimento in due direzioni. L'uscita del sensore è data dalla posizione della pallina nel tubo: scuotendo il tubo a destra e sinistra la posizione della pallina cambierà, ma lo farà anche semplicemente inclinando il tubo, ma di un angolo inferiore. Questi due effetti sono chiamati rispettivamente accelerazione statica e dinamica [8]. Un accelerometro triassiale misura l'accelerazione lineare dei movimenti in uno spazio tridimensionale fissato, dove il dato misurato comprende sia componenti di movimento che gravitazionali. Un giroscopio triassiale misura la velocità angolare in uno spazio 3D e le componenti della velocità di rotazione sono valutate in uno spazio fissato. Le rotazioni attorno ai tre assi ortogonali sono comunemente definite come angoli di Eulero, chiamati angolo di nutazione, rotazione propria e precessione. Un magnetometro misura sia ampiezza che direzione del campo magnetico locale in uno spazio 3D.

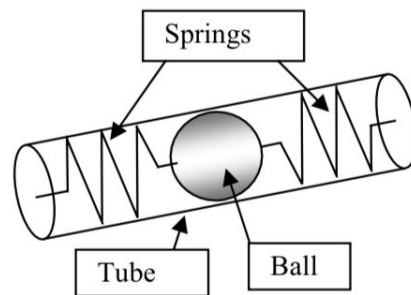


Figura 8 Rappresentazione di un accelerometro, in cui si possono distinguere la pallina e le due molle all'interno del tubo [8].



Figura 9 Dispositivo G-walk [12].

Il sensore inerziale wireless utilizzato durante lo studio (G-walk, BTS Bioengineering S.p.A., Italia) è stato attaccato attorno alla vita dei partecipanti con una cintura semi-elastica a livello basso lombare, centrato nei dischi intervertebrali L4-L5.

I partecipanti sono stati invitati a camminare lungo un corridoio di 10 metri ad una velocità a piacere il più naturale possibile. I segnali di accelerazione raccolti dal sensore inerziale lungo i tre assi ortogonali sono poi stati trasmessi via Bluetooth ad un PC.

La post-elaborazione di questi segnali ha permesso di ottenere una gamma di parametri spaziotemporali di andatura, dei quali sono stati analizzati i seguenti:

- Velocità di andatura: velocità media di progressione (m/s);
- Lunghezza della falcata: distanza longitudinale tra due punti di appoggio del tallone consecutivi dello stesso piede (m);
- Durata del ciclo di camminata: il tempo che intercorre tra due contatti al suolo consecutivi dello stesso piede (s);
- Durata di appoggio e sollevamento: espressa come una percentuale del ciclo di camminata, rappresenta la durata della fase in cui il piede rimane in contatto con il suolo e di quella in cui il piede è sollevato da terra (% ciclo di camminata);
- Durata del doppio supporto: durata della fase durante la quale entrambi i piedi erano in contatto con il suolo.

Le misurazioni sono state raccolte all'inizio dello studio, alla fine dell'intervento tDCS (ossia dopo 10 giorni) e a 4 settimane dopo l'intervento (follow-up) per verificare la durata di eventuali benefici. I risultati sono riportati nella Figura 10:

	Active treatment (n = 9)			Sham treatment (n = 6)			Interaction P-value Time x Treatment
	Baseline	10th day	Follow-up	Baseline	10th day	Follow-up	
Distance covered (m)	118.53 ± 47.52	133.06 ± 49.2*	143.82 ± 55.5*	117.38 ± 66.71	116.95 ± 67.55	115.78 ± 67.21	0.002
Gait speed (m/s)	1.07 ± 0.43	1.24 ± 0.44*	1.28 ± 0.52*	1.09 ± 0.66	1.07 ± 0.66	1.08 ± 0.62	0.016
Stride length (m)	1.23 ± 0.37	1.35 ± 0.46*	1.41 ± 0.47*	1.17 ± 0.37	1.13 ± 0.34	1.15 ± 0.26	0.040

*Indicates a significant difference from baseline ($P < 0.05$).

Figura 10 Parametri spazio-temporali calcolati dal test dei 10 metri all'inizio dello studio, dopo 10 giorni e nelle visite successive di controllo. I valori sono riportati come la media ± la deviazione standard [3].

Un totale di 15 partecipanti ha completato lo studio, 9 nell'attivo e 6 nella condizione fasulla. I due gruppi sono stati abbinati in base al sesso (50% - 40% femminile), disabilità neurologica (EDSS mediano 5,5-5) e all'età (media 52,1-12,9).

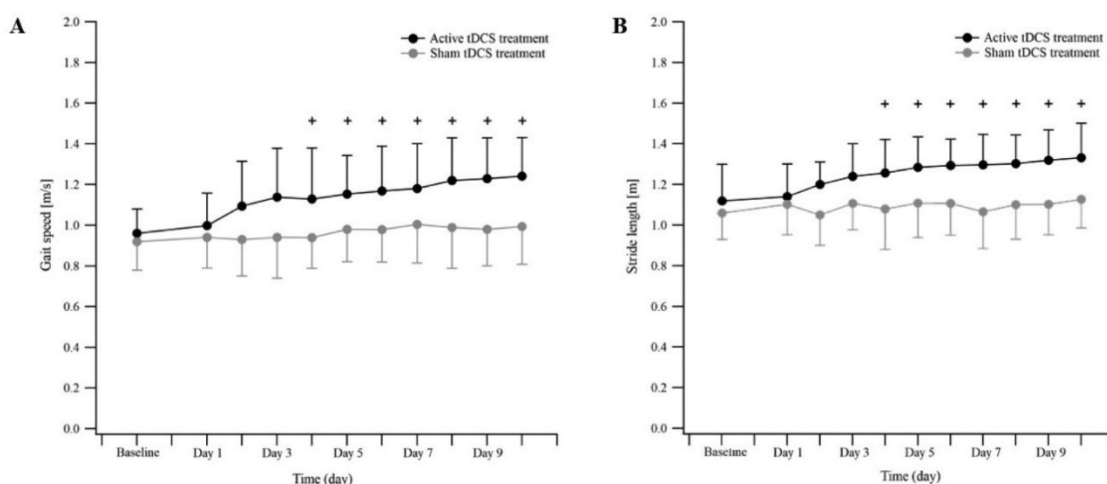


Figura 11 Tendenza della velocità di andatura (A) e lunghezza della falcata (B) durante 10 sessioni tDCS [3].

Come è possibile osservare dai grafici in Figura 11, il gruppo attivo ha avuto un aumento significativamente maggiore della velocità dell'andatura e distanza percorsa durante il test di deambulazione di 2 minuti alla fine dell'intervento rispetto alla condizione iniziale. Dopo 4 settimane, questi miglioramenti sono stati mantenuti.

Si può concludere che più sessioni di tDCS abbinata all'esercizio aerobico sono in grado di portare a miglioramenti cumulativi e persistenti nella deambulazione e nella resistenza nei pazienti con SM [3].

3.2 Comparing fall detection methods in people with multiple sclerosis: a prospective observational cohort study (2021)

Le cadute si verificano in tutta la popolazione, ma sono più comuni e hanno conseguenze spesso più negative nelle persone con sclerosi multipla. Data la prevalenza e l'impatto delle cadute, sono necessarie misure accurate della frequenza di quest'ultime per la pratica clinica e la ricerca. Degli studi hanno riportato che oltre il 50% delle persone con SM cade almeno una volta ogni tre mesi e oltre il 30% cade molteplici volte, e coloro che sono caduti sono più predisposti a farlo di nuovo. Anche quando non causano ferite gravi, cadute ricorrenti possono avere un impatto negativo nella qualità di vita dei pazienti causando isolamento sociale, perdita di equilibrio e sicurezza e riduzione dell'attività fisica.

Questo studio confronta la sensibilità e i tassi di falsa scoperta di tre metodi di rilevamento delle cadute: l'attuale gold standard, i calendari di prospettiva della caduta, l'auto segnalazione in tempo reale e il rilevamento automatizzato, gli ultimi due da un nuovo dispositivo indossabile.

Comprehensive Fall Prevention and Detection in MS
 January 2019 Study ID: _____
 Please write in the number of falls and fall severity (how you knew you fell).
 A fall is an unexpected event in which you come to rest on the ground, floor, or lower level.

Date	Number	Severity	Location	Severity	Other	Severity
1	Falls	2	Falls	3	Falls	5
6	Falls	7	Falls	8	Falls	10
13	Falls	14	Falls	15	Falls	17
20	Falls	21	Falls	22	Falls	24
27	Falls	28	Falls	29	Falls	31

1. Did you have any fall-relief this month? Yes No When did it start and end?
 2. Did you fall at all this month? Yes No
 If Yes, you are finished with this questionnaire. Please return it to the study coordinator.
 If No, please fill in more about each fall you experienced!

Fall #	Date	Time	Location	Any injuries	Any medical attention needed	Other comments
1						
2						
3						
4						

If more than 4 falls this month, please continue on back of questionnaire.

Figura 12 Calendario delle cadute [4].

L'attuale gold standard per misurare la frequenza delle cadute sono i calendari auto-compilati dai pazienti quotidianamente. Tali calendari includono generalmente una definizione di caduta e le istruzioni per la compilazione in ogni pagina, ognuna delle quali rappresenta un mese. Sfortunatamente, i calendari delle cadute hanno alcuni svantaggi: nonostante nelle istruzioni venga richiesto di compilarli quotidianamente, spesso vengono compilati poco prima di consegnarli, risultando poco affidabili a causa di errori di memoria. Inoltre può capitare che

i calendari cartacei vadano persi dai pazienti. Queste limitazioni possono essere mitigate da un dispositivo indossabile che permette la segnalazione autonoma delle cadute in tempo reale, cioè una targhetta con un piccolo bottone che il paziente può premere quando cade.

Tale dispositivo facilita la registrazione delle cadute e la rende potenzialmente più consistente e accurata.



Figura 13 Targhetta per auto-segnalazione delle cadute [4].

Il dispositivo indossabile utilizzato per l'auto-segnalazione delle cadute (MotioSens, Inc.; Portland, Oregon, USA) è un prototipo ancora in fase di sviluppo. Il sistema include una cintura da indossare sotto i vestiti con una targhetta e un bottone che i partecipanti devono premere in caso di caduta.

I sistemi automatizzati sono in grado di rilevare le cadute grazie ad algoritmi implementati con tecniche di machine learning durante cadute simulate o reali di pazienti con SM.



Figura 14 Sistema automatizzato di rilevazione della caduta [4].

La maggior parte dei sistemi di rilevazione delle cadute automatizzati utilizza un'unità di monitoraggio inerziale composta da un accelerometro triassiale e opzionalmente un giroscopio come sensore, come nello studio in questione. Questo sistema include inoltre dei beacon a parete per la localizzazione dei partecipanti all'interno della stanza e un sistema di posizionamento globale (GPS) per la localizzazione all'aperto. Inoltre, viene introdotto un sensore ToF (time of flight, ossia tempo di volo) nella targhetta e nei beacon

per determinare la localizzazione della persona nella casa basandosi su un algoritmo di tracciamento che utilizza il tempo impiegato dal segnale per viaggiare dal beacon alla targhetta. La localizzazione può essere utilizzata per dedurre le metriche di mobilità e le attività della vita quotidiana associate alle cadute.

L'obiettivo dello studio è quello di confrontare nei pazienti con SM la sensibilità (proporzione di vere cadute rilevate) e tassi di falsa scoperta (proporzione di false rilevazioni) dei calendari di auto-compilazione quotidiana, della targhetta indossabile con un bottone per l'auto-rilevazione in tempo reale e il nuovo rilevatore di caduta indossabile completamente automatizzato. Lo studio in questione è parte di uno studio clinico randomizzato più grande finalizzato al miglioramento della prevenzione delle cadute.

I criteri di selezione dei pazienti includono una diagnosi confermata di SM di qualsiasi sottotipo, nessuna ricaduta della malattia nel mese precedente, due o più cadute nei due mesi precedenti ed età sopra i 18 anni. Il punteggio EDSS deve essere minore o uguale di 6,0 e il soggetto deve avere capacità motorie sufficienti per completare i calendari per otto mesi. Sono stati invitati a partecipare allo studio 52 partecipanti dello studio principale, ma ne sono stati esclusi 18 (trasferimenti, malattie, nessuna risposta). Di conseguenza, i partecipanti allo studio sono stati 34. Di questi, 9 sono stati esclusi durante lo studio, quindi i partecipanti totali analizzati sono stati 25.

Le cadute sono state monitorate per otto settimane consecutive in 34 soggetti utilizzando i tre metodi. Sono stati valutati la sensibilità (proporzione di vere cadute rilevate) e i tassi di falsa scoperta (proporzione di false rilevazioni generate) dei vari metodi di rilevazione della caduta e sono stati comparati. Una caduta riportata da almeno due metodi viene considerata vera. Se riportata da un solo metodo, la caduta è considerata falsa.

	Potential falls	Fall detector timestamp	Button press timestamp	Calendar-reported date/time
1	True Fall	5/29/17 4:49	5/29/17 4:49	5/29/17 5:30
2	False Report	6/5/17 19:26		
3	True Fall		6/8/17 11:43	6/8/17 11:45
4	False Report		6/19/17 7:56	
5	True Fall	6/29/17 11:28	6/29/17 11:31	

Figura 15 Esempio di dati che mostrano alcune registrazioni delle cadute [4]

Nei 1276 giorni-persona in cui tutti e tre i metodi erano in uso, ci sono state 1344 potenziali cadute. Di queste, l'8.5% (114) erano vere cadute e il 91.5% (1230) erano false rilevazioni. Sono state segnalate 75 cadute nei calendari cartacei, 70 delle quali erano vere cadute (sensività= 0.614, tasso di falsa scoperta= 0.067). Ci sono state 113 segnalazioni con il pulsante, 79 delle quali erano vere cadute (sensività= 0.693, tasso di falsa scoperta= 0.301). Ci sono state 1295 segnalazioni da parte del rilevatore automatizzato di cadute, 105 delle quali erano vere cadute (sensività=0.921, tasso di falsa scoperta= 0.919). I risultati sono riportati nella Figura 16.

	Paper calendar	Button presses	Automated fall detector
Total fall reports	75	113	1295
True positives	70	79	105
False positives (total)	5	34	1190
False positives per person-day	0.004	0.027	0.933
Sensitivity	0.614	0.693	0.921
False discovery rate	0.067	0.301	0.919

Figura 16 RegISTRAZIONI delle cadute totali, veri e falsi positivi, falsi positivi per giorno-persona, sensitività e tasso di falsa scoperta per ogni metodo di rilevamento [4]

Dai risultati è possibile notare che la rilevazione di false cadute è comune tra i sistemi di rilevazione di caduta automatici, una volta usati in condizioni reali di tutti i giorni. Questo è dovuto al fatto che le attività di tutti i giorni, come sedersi o piegarsi per raccogliere un oggetto presentano profili di accelerazione molto simili a quelli delle cadute, per questo possono essere erroneamente classificate come tali.

Viste le limitazioni di ogni approccio presentato, la migliore soluzione risiede in un sistema di rilevazione delle cadute combinato, semi-automatico. Tale sistema dovrebbe includere un algoritmo di rilevazione automatica delle cadute e, una volta registrata la caduta, il sistema dovrebbe richiedere una conferma di quest'ultima al soggetto.

Nella pratica clinica viene preferito ciò che è semplice ed economico, perciò nei prossimi anni i calendari potrebbero ancora essere il metodo favorito per registrare le cadute. I clinici che utilizzano i calendari delle cadute devono essere consapevoli che il 40% di quest'ultime

potrebbe essere perso, tuttavia il basso tasso di falsa scoperta accresce la sicurezza che la caduta sia realmente avvenuta.

Lo studio ha dimostrato che i dati ricavati dalle tre metodologie utilizzate devono essere interpretati con cura, perché nessuna di esse si è dimostrata perfettamente attendibile. In conclusione, sono raccomandati ulteriore ricerca e sviluppo che ottimizzino i costi e la precisione di dispositivi semi-automatici per la rilevazione delle cadute [4].

3.3 The immediate effect of stroboscopic visual training on information processing time in people with multiple sclerosis: an exploration study (2020)

L'allenamento visivo stroboscopico (SVT) è una forma di allenamento che ha lo scopo di migliorare la performance visiva e percettiva dei pazienti tramite lo svolgimento di attività in condizioni di "disturbo" visivo. L'efficacia di questo tipo di allenamento non è mai stata verificata in persone con sclerosi multipla, perciò lo scopo primario dello studio è quello di esaminare l'effetto immediato della SVT nelle funzioni cognitive di pazienti con SM e lo scopo secondario è invece quello di esaminare l'impatto della SVT nell'equilibrio statico e durante la camminata.

L'effetto stroboscopico è un fenomeno visivo che si presenta quando un movimento continuo (in un ciclo rotazionale o un altro tipo di movimento) è rappresentato da una serie di fotogrammi corti o istantanei. Questo fenomeno è stato introdotto in diversi regimi di allenamento, specialmente in sport in cui è richiesta un'estrema capacità di elaborazione visiva, come accade ad esempio in molti sport di squadra (calcio, basket, rugby, pallavolo). Allenandosi in condizioni di input visivo ridotto, gli individui sono forzati a sfruttare l'informazione visiva limitata che, in cambio, allena le abilità percettive e di concentrazione che supportano il controllo visuo-motorio. Studi precedenti effettuati su individui sani hanno dimostrato che l'allenamento stroboscopico migliora il tempo di anticipazione, la cognizione visiva, l'attenzione visiva e la codifica delle informazioni.

Si tratta di uno studio randomizzato a disegno cross-over, svolto in doppio cieco coinvolgendo 26 pazienti, tra cui 16 donne e 10 uomini di età media 47.9 anni ed indice EDSS mediano 4.5 (disabilità moderata). I criteri di inclusione prevedono una diagnosi definitiva di SM secondo il criterio di McDonald, età compresa tra i 25 e i 55 anni, punteggio EDSS compreso tra 2.0 e 5.5, abilità di comprendere ed eseguire semplici istruzioni.

I partecipanti selezionati hanno preso parte a due sessioni di allenamento, SVT ed allenamento di controllo, entrambe delle quali erano basate sulla capacità di prendere la palla. Le sessioni di allenamento erano identiche in lunghezza (40-50 minuti) e tipi di esercizi proposti. La differenza tra i due regimi di allenamento stava nell'utilizzo di occhiali stroboscopici durante le sessioni di SVT, mentre il training di controllo è stato svolto con occhiali simili senza lenti. Coloro che hanno inizialmente partecipato alla sessione SVT hanno successivamente svolto una sessione di controllo due settimane dopo, e viceversa. È stato scelto un periodo di due settimane tra le due sessioni perché è stato dimostrato che l'effetto di una singola sessione di SVA nelle performance cognitive non dura più di 10 giorni.

Il dispositivo visivo stroboscopico utilizzato durante le sessioni di SVT sono gli occhiali Visionup Strobe, alimentati da batteria. Le lenti alternano stati opachi e trasparenti, che bloccano e permettono la visuale rispettivamente. L'effetto stroboscopico principale è definito dalla frequenza della fase opaca (numero di battiti di ciglia per secondo), che va dai 30 ai 5 Hz (una frequenza decrescente risulta in un maggiore carico visivo).

La cognizione di ogni partecipante è stata valutata da un software computerizzato (Mindstreams, NeuroTrax Corp., NY). Mindstreams impiega nuovi adattamenti dei test neuropsicologici tradizionali, fornendo una misura complessiva della funzione cognitiva e una valutazione di specifici domini cognitivi del paziente.

Camminata ed equilibrio sono state valutate tramite tre piccoli accelerometri indossabili (APDM, Oregon, USA) posizionati nella parte posteriore di entrambi i piedi e a livello della giunzione lombosacrale, attaccati con cinturini elastici. Il sensore e il rispettivo software analizzano i parametri spazio-temporali dell'andatura. Per rilevare i dati sull'andatura, è stato chiesto ai partecipanti di camminare per due minuti ad un ritmo casuale lungo un corridoio di 30 m. I parametri estratti dall'analisi comprendono velocità dell'andatura (m/s), tempo della falcata (s), lunghezza della falcata (m) e cadenza

(passi/min). L'equilibrio statico è stato misurato con gli stessi strumenti, monitorando il soggetto in piedi per 30 s. Tutte le analisi sono state svolte usando il software SPSS (versione 25.0 per Windows, SPSS Inc., Chicago, IL), tramite il quale sono stati calcolati i valori della velocità di elaborazione delle informazioni (se inferiore a 0.05 il valore è considerato statisticamente rilevante).

Le misure in uscita sono state raccolte due volte durante una singola sessione, prima dell'allenamento ed immediatamente dopo. La velocità dell'elaborazione dell'informazione è aumentata (indicando un miglioramento) nelle valutazioni dopo l'intervento rispetto ai valori di partenza, esclusivamente nella sessione SVT. Il dominio visivo spaziale ha mostrato una propensione verso il miglioramento, anche se si trova comunque sotto il livello di soglia (velocità di elaborazione delle informazioni pari a 0.080). Non sono state osservate differenze tra la valutazione di partenza e finale nella memoria, funzione esecutiva, attenzione, funzione verbale, capacità motorie e punteggio cognitivo totale dei pazienti in seguito alla sessione SVT.

Cognitive variable	Stroboscopic visual training (SVT)				Control			
	Pre	Post	Mean difference (95% CI)	P value	Pre	Post	Mean difference (95% CI)	P value
Memory	101.4 (10.1)	99.1 (10.8)	2.26 (- 1.13, 5.66)	0.182	102.4 (7.6)	100.2 (12.0)	2.19 (- 2.21, 6.60)	0.315
Executive function	94.0 (13.4)	94.0 (12.7)	- 0.04 (- 2.13, 2.06)	0.972	94.1 (12.3)	94.9 (12.5)	- 0.80 (- 3.93, 2.32)	0.600
Attention	94.9 (11.3)	95.2 (10.9)	- 0.22 (- 2.70, 2.25)	0.853	94.8 (11.6)	95.3 (12.1)	- 0.40 (- 3.73, 2.92)	0.804
Information processing speed	95.9 (16.0)	100.2 (16.6)	- 4.24, (- 6.90, - 1.57)	0.003*	95.4 (18.5)	98.5 (16.9)	- 3.17 (- 7.33, 1.00)	0.130
Visual spatial function	103.1 (15.2)	106.1 (16.1)	- 3.07 (- 6.54, 0.40)	0.080	106.2 (12.4)	106.2 (14.9)	0.01 (- 4.28, 4.29)	0.997
Verbal function	103.8 (6.9)	105.4 (6.7)	- 1.52 (- 4.22, 1.17)	0.255	104.0 (9.2)	105.5 (9.4)	- 1.50 (- 5.17, 2.17)	0.407
Motor skills	91.7 (16.2)	90.2 (16.6)	1.51 (- 2.21, 5.23)	0.410	91.9 (14.8)	90.5 (16.2)	1.41 (- 1.18, 4.00)	0.272
Global score	97.8 (8.8)	98.6 (9.0)	- 0.80 (- 2.19, 0.60)	0.250	98.3 (8.6)	98.7 (8.6)	- 0.34 (- 1.62, 0.94)	0.587

*P < 0.05

Figura 17 Punteggi cognitivi prima e dopo la sessione di intervento, P= velocità di elaborazione delle informazioni [5]

Studi di imaging a risonanza magnetica hanno mostrato che la funzione della velocità di elaborazione delle informazioni è correlata ad anomalie cerebrali diffuse e alle misure dell'atrofia cerebrale e del carico di lesione nella SM recidivante-remittente.

Lo studio offre alcune spiegazioni al fatto che l'SVT migliori selettivamente l'elaborazione delle informazioni nei partecipanti con SM. Prima di tutto, studi precedenti hanno provato che funzioni visive e cognitive nella SM sono fortemente legate tra loro. Inoltre, durante

gli allenamenti con SVT, i partecipanti vedevano la palla che stava per essere lanciata solo in maniera intermittente. Perciò i pazienti potrebbero aver compensato la mancanza di una visione continua immagazzinando informazioni rapidamente nella loro memoria visiva per facilitare la percezione e/o il controllo motorio.

In contrasto con la velocità di elaborazione delle informazioni, non è stato osservato alcun effetto immediato nell'andatura e nell'equilibrio in seguito al SVT. Questo risultato non è una sorpresa, dato che la camminata e l'equilibrio sono generalmente basati su modelli motori automatici, perciò non ci si aspetta che possano cambiare in seguito ad una singola sessione di esercizi [5].

3.4 A wireless body measurement system to study fatigue in multiple sclerosis (2012)

La fatica è riportata come il sintomo più comune dai pazienti con sclerosi multipla. I parametri fisiologici e funzionali legati alla fatica in pazienti con sclerosi multipla attualmente non sono ben stabiliti. Un nuovo sistema di misurazione indossabile wireless, chiamato Fatigue Monitoring System (FAMOS), è stato sviluppato per studiare la fatica in pazienti con SM. Tale sistema è in grado di rilevare continuamente elettrocardiogramma (ECG), temperatura corporea, elettromiogramma (EMG) e movimento dei piedi dei pazienti. L'obiettivo dello studio è testare l'abilità del dispositivo FAMOS nel distinguere pazienti con SM da persone sane. Allo studio hanno partecipato 26 persone, tra cui 17 pazienti con SM che soffrono di fatica e 9 soggetti sani di controllo che sono stati tutti sottoposti ad un monitoraggio di 24 ore. I criteri di inclusione per i soggetti con SM erano:

- Rispetto dei criteri diagnostici di McDonald;
- EDSS < 5.5;
- Fatica marcata secondo la scala di severità della fatica (FSS) con punteggio medio 52.3 (per i soggetti sani invece 27.25);
- Età tra 20 e 65 anni.

La fatica nella SM è categorizzata secondo la sua eziologia, ovvero i fenomeni che la causano. La fatica primaria è legata innanzitutto ai meccanismi che la malattia provoca nel sistema nervoso centrale, come la demielinizzazione, la perdita di assoni o infiammazioni.

La fatica può anche essere causata da fattori secondari non specifici legati alla malattia, in questo caso si parla di fatica secondaria. Per studiare i meccanismi della fatica primaria sono stati utilizzati diversi dispositivi e tecniche come ad esempio l'imaging a risonanza magnetica (MRI), risonanza magnetica funzionale (fMRI), tomografia a emissione di positroni (PET) e misurazioni elettrofisiologiche, combinate con questionari sulla fatica compilati dai pazienti. Sono state trovate diverse regioni anatomiche del cervello associate con la SM. Altri studi hanno spiegato la fatica secondo una diversa prospettiva: focalizzandosi sulla fatica secondaria, è stato provato che disturbi del sonno, dolore acuto, uso di medicinali e fattori psicologici come ansia e depressione possono contribuire alla fatica nella SM.

Gli studi eseguiti con le tecniche di MRI e fMRI, nonostante abbiano contribuito in maniera significativa allo studio della fatica, forniscono misurazioni influenzate da limitazioni, in quanto il paziente non è in grado di muoversi e il monitoraggio avviene entro una finestra temporale molto ristretta. Per ovviare ai limiti di tali tecniche, è stato messo a punto il sistema di misurazione wireless FAMOS.

La Figura 18 rappresenta il nuovo prototipo di FAMOS e il posizionamento dei sensori. Tutta l'elettronica per l'acquisizione, il condizionamento e la comunicazione del segnale sono riposte in una borsa. I segnali sono trasmessi continuamente ad un computer tramite un router wireless e sono salvati come file txt per l'analisi dei dati. Per l'acquisizione dei segnali viene utilizzato il dispositivo WLS-9205, detto anche NI (National Instruments wireless data acquisition device, Austin, Texas). I parametri acquisiti sono:

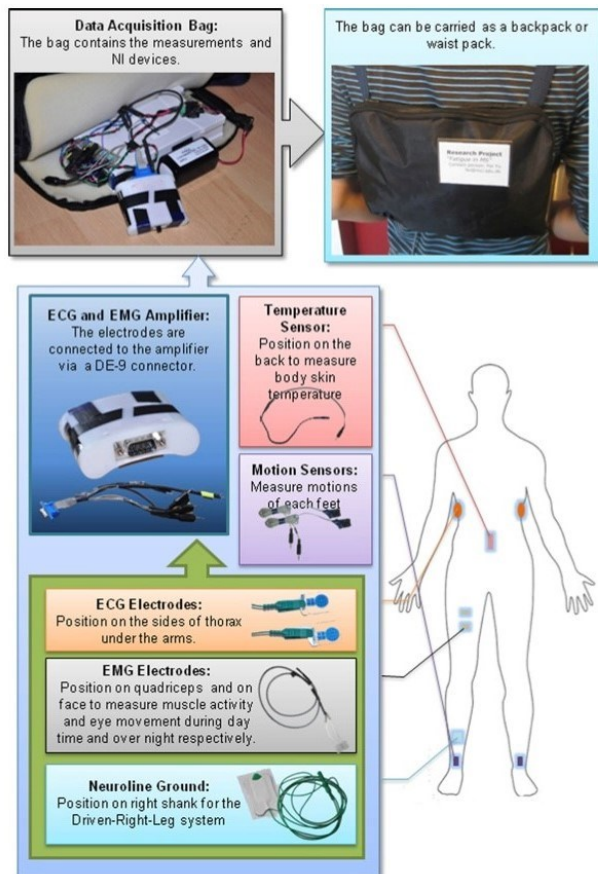


Figura 18 Prototipo del sistema FAMOS e posizionamento dei sensori [6].

- *Biopotenziali*

Per eseguire un monitoraggio continuo delle condizioni del cuore è stato sviluppato un sistema di misurazione ECG a 3 derivazioni con due elettrodi posizionati sul torace ed uno di riferimento sulla caviglia destra. L'apparecchiatura INA321 CMOS (Texas Instrumentation, Dallas, TX) è impiegata come amplificatore del segnale ECG ed è caratterizzata da un altro CMRR (Common Mode Rejection Ratio) di 94 dB. Un filtro passa basso con una frequenza di taglio di 100 Hz è integrato nel circuito per sopprimere il rumore delle alte frequenze nel segnale amplificato e per fungere da filtro anti-aliasing. La

frequenza di campionamento è stata posta a 250 Hz per tutta l'acquisizione dei dati. Studi hanno confermato che i pazienti con SM presentano una muscolatura delle gambe più debole di quella dei soggetti sani. In questo studio in particolare è stata monitorata la condizione dei muscoli quadricipiti nel tempo. In questo contesto, attività e fatica mioelettrica sono parametri rilevanti che possono essere monitorati dall'EMG. In questo studio è stato sviluppato una superficie di misurazione EMG a tre derivazioni con due elettrodi differenziali per il monitoraggio continuo dell'attività muscolare e un elettrodo di riferimento (terra). Due elettrodi EMG sono posizionati tra il punto centrale del quadricipite e il tendine. Considerando la similitudine tra amplificatori ECG ed EMG, sono stati integrati due amplificatori in un circuito. Come mostrato nella Figura 18, gli elettrodi sono connessi agli amplificatori tramite il connettore DE-9. Tutti gli elettrodi adottati sono Ag-AgCl;

- *Temperatura corporea*

La temperatura corporea è un importante parametro fisiologico, controllato dal sistema nervoso autonomo. Come mostrato nella Figura 18, il monitoraggio della temperatura corporea è avvenuto tramite il posizionamento di un sensore di temperatura sulla pelle della schiena.

Il LM35 è un termistore economico, lineare e auto-riscaldante. La tensione di alimentazione varia da 4 a 30 V mentre scarica meno di 60 mA di corrente. Un ammortizzatore R-C serie viene aggiunto dall'uscita alla terra per migliorare la tolleranza della capacità. Poiché il segnale di uscita varia da 0 a 1 V, è collegato direttamente al dispositivo NI per acquisizione dei dati senza amplificazione;

- *Movimento*

Il segnale di movimento è considerato un parametro funzionale importante in questo studio. Tale segnale rappresenta non solo lo stato di movimento del soggetto, ma fornisce informazioni importanti per un'analisi robusta e accurata di altri parametri.

Permette, per esempio, la precisa determinazione del tempo di inizio e fine

dell'attività fisica, supportando

l'analisi di altri parametri fisiologici.

In questo studio sono stati impiegati

due accelerometri a singolo asse come

sensori di movimento, i quali non

possono fornire precise informazioni

ma possono essere utilizzati per

stimare lo stato di movimento del

soggetto. È stato scelto

l'accelerometro MMA1260EG a basso

g (Freescale, Austin, TX) che ha

il sistema di condizionamento del

segnale integrato e uscita lineare. Il

segnale in uscita è trasferito al

dispositivo NI per l'acquisizione dei

dati. Come rappresentato nella Figura

18, i sensori di movimento sono

piazzati nel retro di ciascuna caviglia,

monitorando il movimento di ciascun piede individualmente.

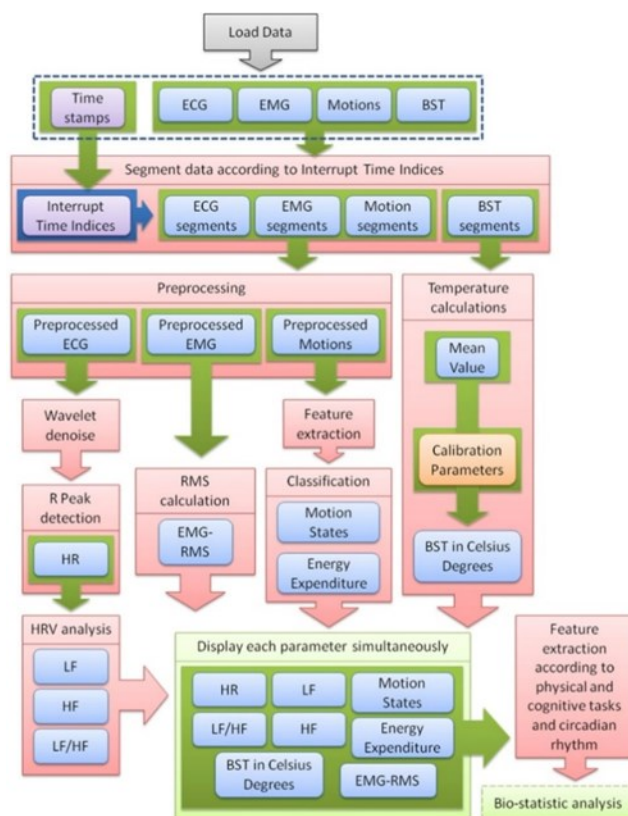


Figura 19 Panoramica degli algoritmi di elaborazione e data flow per la stima dei parametri fisiologici e funzionali [6].

La figura Figura 19 descrive la panoramica degli algoritmi di elaborazione e flusso dei dati utilizzati per ECG, EMG, BST e segnali di movimento. Per prima cosa i dati di ogni parametro e marca temporale (timestamp, sequenza di caratteri che rappresentano una data e/o un orario) vengono caricati. Secondo gli indici temporali di interruzione, ogni segnale è separato in diversi segmenti. ECG, EMG e segnali di movimento passano attraverso una procedura di post elaborazione, che coinvolge un filtro passa alto, un notch e un filtro passa basso, prima degli algoritmi di estrazione delle funzionalità dedicati. Viene calcolata la radice quadrata media (RMS) dell'EMG. Sulla base dei segnali di movimento, è stato ottenuto un dispendio energetico stimato durante l'intero periodo di monitoraggio. Inoltre, il segnale di temperatura corporea è stato convertito in gradi Celsius.

La variabilità del battito cardiaco (Heart Rate Variability, HRV) durante ogni prova e nei tempi di riposo sono considerati parametri importanti. Le componenti a bassa frequenza (LF), quelle ad alta frequenza (HF) e il rapporto tra basse ed alte frequenze secondo le bande di frequenza definite sono state calcolate. Il valore medio e la deviazione standard del HRV, RMS, EMG e BST durante il test e la fase di riposo sono state estratte. Sono state calcolate inoltre R_{OA} e R_{EE} , rispettivamente frazione di tempo totale di attività e frazione di dispendio energetico totale. Gli algoritmi implementati per l'estrazione dei parametri sono di seguito descritti:

- *Selezione del segmento di dati*

Durante il processo di monitoraggio, ci sono state interruzioni dovute ad errori di sistema o comunicazione wireless. I buchi all'interno dei dati continui devono essere individuati prima di implementare qualsiasi algoritmo di elaborazione. Perciò vengono individuati i marchi temporali delle interruzioni e il segnale viene diviso in segmenti;

- *Strategia di implementazione dell'elettrocardiografia*

I segnali ECG sono tipicamente influenzati dalle fluttuazioni della baseline, dalle interferenze della linea elettrica e dal rumore alle alte frequenze. La fluttuazione della baseline può essere rimossa con un filtro passa alto con una frequenza di taglio a 0.01 Hz. Dato che i filtri IIR (Infinite Impulse Response, sistemi che hanno risposta impulsiva non nulla al tendere all'infinito del tempo) causano distorsione non lineare della fase, il segnale viene invertito e filtrato una seconda volta per compensare la distorsione della fase (ciò avviene per tutti i filtri IIR utilizzati). Per

eliminare l'interferenza della linea elettrica, invece, viene usato un filtro notch a 50 Hz. Infine il rumore alle alte frequenze viene soppresso utilizzando un filtro passa basso con una frequenza di taglio pari a 100 Hz;

- *Rimozione del rumore con la trasformata wavelet*

Allo scopo di migliorare la robustezza del segnale a rumore ed artefatti, la rimozione del rumore mediante trasformata wavelet viene svolta prima del rilevamento del picco R. In questo studio è stata selezionata Symlet-5 come wavelet madre, la quale è molto simile al complesso QRS. Dal segnale così processato vengono elaborate 8 scale, mostrate nella Figura 20.

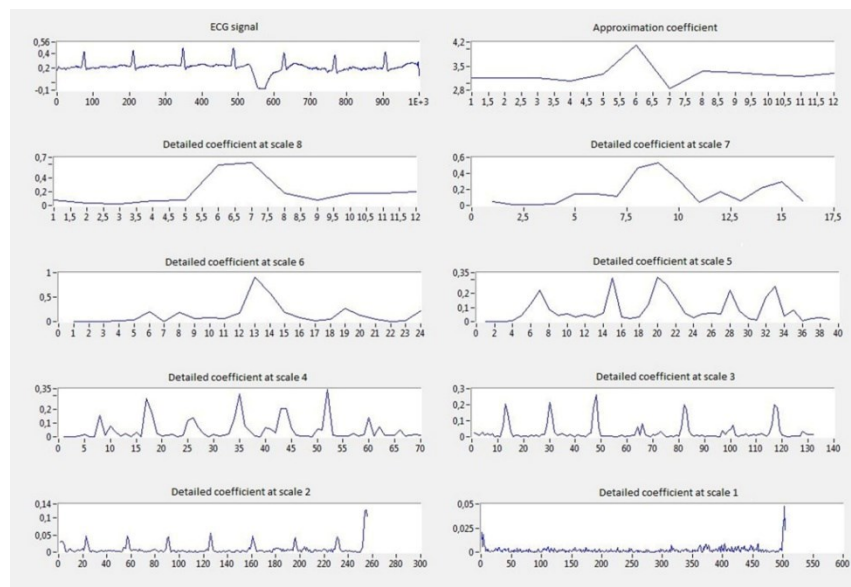


Figura 20 Otto scale di trasformata discreta wavelet per trasformare un segnale ECG usando il wavelet madre Symlet-5 [6].

- *Rilevamento dei picchi R*

Per il rilevamento dei picchi R viene utilizzato l'algoritmo sviluppato da Rooijackers et al nel 2012 per il monitoraggio ambulatoriale fetale, in cui viene utilizzata una soglia dinamica per rilevare il picco R in una finestra mobile. In questo studio la lunghezza della finestra fissata è di 2 s. In ogni finestra i viene fissata una soglia Th_i basata sull'ampiezza media dei picchi precedentemente rilevati

$$Th_i = \frac{c}{n} \sum_{k=1}^n A_{i-1}(k);$$

dove A_{i-1} è l'ampiezza del k-esimo picco R nella finestra precedente $i-1$, n è il numero di picchi rilevati e c è un parametro regolabile.

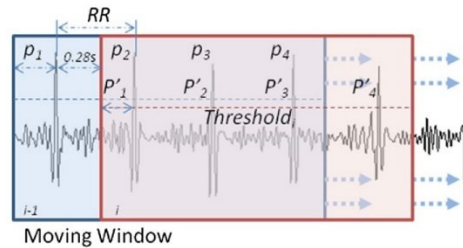


Figura 21 Finestra mobile per il rilevamento dei picchi R [6].

- *Variabilità della frequenza cardiaca*

L'HRV viene tipicamente valutata durante l'analisi spettrale delle bande LF e HF dell'intervallo RR. Le componenti LF (0.04-0.15 Hz) e HF (0.4-1.5 Hz), si manifestano in sincronia durante l'atto vasomotore e respiratorio rispettivamente. Il rapporto LF/HF viene utilizzato come indice di equilibrio simpato-vagale;

- *Elettromiografia*

Come il segnale ECG, il segnale EMG viene pre-elaborato dallo stesso filtro passa alto e notch e da un filtro passa basso con frequenza di taglio di 125 Hz. L'attività muscolare può essere misurata dal valore RMS del segnale EMG, il quale può essere calcolato come la radice quadrata della potenza media per una finestra temporale data. In questo studio è stata utilizzata una finestra mobile con una lunghezza di 4 s e un passo di movimento di 0.5 s;

- *Termometria*

Il sensore di temperatura centigrado di precisione LM35 ha una tensione di uscita lineare proporzionale alla temperatura. Poiché quest'ultima cambia lentamente, calcoliamo il valore medio per 1 s di segnale. Il segnale di uscita è poi ricavato con il modello lineare:

$$T = c_1 x + c_2;$$

- *Strategia di rilevazione del movimento*

Per l'elaborazione dei segnali rilevati dall'accelerometro viene impiegata una finestra mobile con 1 s di lunghezza e passo 0,5 s. Un segmento di ritmo del segnale, che è stato registrato durante il test di camminata, viene salvato come modello di riferimento per migliorare il segnale durante la camminata per correlazione incrociata. Sui segnali ottenuti vengono applicate due soglie, che permettono la classificazione degli stati di movimento come statico, camminata o altro movimento.

Tutti i parametri stimati sono rappresentati simultaneamente secondo lo stesso asse dei tempi, come mostrato in Figura 22.

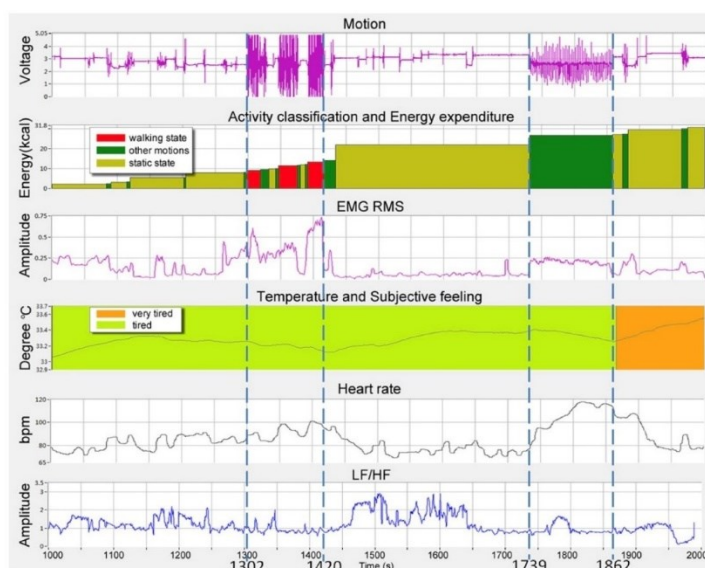


Figura 22 Rappresentazione dei parametri ottenuti durante lo studio [6]

Il primo grafico mostra il segnale accelerometrico, da cui vengono estratti sia gli stati di movimento che il dispendio energetico.

Il secondo grafico presenta tre diverse condizioni riportate dal soggetto: la fase dello stato di camminata (in rosso), altro stato di movimento (in verde) e uno stadio statico di riposo tra le due fasi.

L'EMG-RMS è correlato con gli stati di movimento. Come mostrato nel terzo grafico, le ampiezze dei parametri stimati durante la deambulazione e altre fasi di movimento sono superiori alle ampiezze durante la fase statica.

La frequenza cardiaca, mostrata nel quinto grafico, aumenta in maniera significativa nei pazienti con SM durante le attività fisiche e nel quarto grafico sono mostrate le sensazioni soggettive dei partecipanti insieme alle stime di temperatura.

In conclusione, il FAMOS permette una continua acquisizione di dati e stima di parametri fisiologici e funzionali. Fornisce un nuovo approccio flessibile e obiettivo alla fatica nella SM. I risultati preliminari mostrano una significativa differenza tra i pazienti affaticati con SM e quelli sani e indicano che qualvolta pazienti con SM vengano sottoposti ad una prova fisica o cognitiva, la risposta autonoma si dimostra essere diversa da quella dei soggetti sani.

Phase of interest	Parameters	MS patients	Controls
During the memory test	SD _{HR}	2.81 ± 0.91*	4.95 ± 1.48*
	LF	2741 ± 1169*	4461 ± 2076*
	HF	1546 ± 625*	2508 ± 871*
	LF/HF	1.79 ± 0.38	1.74 ± 0.53
	SD _{BST}	0.10 ± 0.10	0.11 ± 0.06
	Test result	7 ± 3*	11 ± 2*
During the walk test	SD _{HR}	8.2 ± 6.5	7.4 ± 6.4
	LF	408 ± 397	243 ± 322
	HF	477 ± 450	378 ± 359
	LF/HF	0.77 ± 0.52	0.47 ± 0.35
	SD _{BST}	0.10 ± 0.15	0.03 ± 0.04
	Walk speed	1.1 ± 0.3*	1.6 ± 0.2*
During rest following the walk test	SD _{HR}	4.7 ± 3.5	5.3 ± 3.0
	LF	194 ± 104	423 ± 343
	HF*	294 ± 170	643 ± 450
	LF/HF	0.74 ± 0.28	0.82 ± 0.51
	SD _{BST}	0.38 ± 1.07	0.07 ± 0.15
During the 50-repetition sit-to-stand test	SD _{HR}	12.5 ± 3.8	12.6 ± 2.9
	LF	3574 ± 1499	2686 ± 1250
	HF	3924 ± 1654	3455 ± 1433
	LF/HF	0.91 ± 0.05 ^a	0.75 ± 0.09 ^a
	SD _{BST}	0.31 ± 0.22 ^a	0.04 ± 0.02 ^a
During the whole monitoring period	Test speed	139.2 ± 34.4 ^a	95.6 ± 22.9 ^a
	R _{OA}	0.28 ± 0.23 ^a	0.53 ± 0.29 ^a
	R _{EE}	109 ± 12 ^a	122 ± 15 ^a

SD_{HR} is the standard deviation of heart rate. LF, HF and LF/HF represent the LF component, the HF component and the LF/HF ratio, respectively. SD_{BST} is standard deviation of BST. R_{OA} and R_{EE} are the ratio of the overall active time and overall energy expenditure, respectively.

^a Indicates significant difference between the two groups with $p < 0.05$.

Figura 23 Risultati ottenuti dallo studio [6]

I risultati dello studio confermano l'abilità del FAMOS di distinguere i pazienti SM con fatica dai soggetti di controllo sani.

Il FAMOS, tuttavia, mostra delle limitazioni. Il sistema, per esempio, è limitato all'utilizzo indoor a causa del range del segnale wi-fi (è in fase di sviluppo un nuovo metodo che fa uso del traffico dati). Inoltre, taglia e peso dell'hardware utilizzato per condurre lo studio possono essere largamente migliorati. Infine, la facilità d'uso e l'affidabilità del FAMOS dovrebbero essere migliorati e validati in studi clinici più grandi [6].

3.5 Auditory feedback control for improvement of gait in patients with multiple sclerosis (2007)

Studi effettuati su pazienti con malattia di Parkinson hanno mostrato effetti positivi dell'utilizzo di stimoli sensoriali nella deambulazione di pazienti con problemi di movimento. In particolare tali studi hanno evidenziato un effetto avverso degli stimoli a circuito aperto, con conseguenze come vertigini e perdita di equilibrio, mentre gli stimoli visivi a circuito chiuso hanno dimostrato un chiaro effetto positivo sulla camminata. Un simile esito è stato riscontrato in pazienti con SM che soffrono di atassia cerebellare (condizione che consiste nella mancata coordinazione muscolare, che rende difficoltoso eseguire i movimenti volontari). È stato perciò realizzato lo studio in questione, che si pone come obiettivo quello di studiare l'utilizzo del feedback uditivo per la gestione dell'andatura e la riabilitazione nei pazienti con SM. È stato sviluppato un apparato che produce un ticchettio in risposta ai passi del paziente, un tic per passo. Il paziente sente il segnale uditivo prodotto dai passi tramite un auricolare e può regolare il segnale uditivo modificando la camminata. Un'andatura equilibrata e costante produrrà un piacevole segnale uditivo, sincronizzato con i passi del paziente, premiandolo per lo sforzo.

I soggetti che hanno preso parte allo studio sono 14, tra cui 10 donne e 4 uomini, tutti con diagnosi di SM e con disfunzioni dell'andatura prevalentemente provocate da atassia cerebellare. È stata stabilita una correlazione tra malattia e disabilità usando l'indice EDSS ed è stato inoltre valutato il punteggio CFSS (Cerebellar Functional System Score) che classifica la funzione cerebellare dovuta alla SM su un punteggio di 5 gradi, in cui: 0= normale funzione cerebellare, 1= segni anormali senza disabilità, 2= atassia lieve, 3= atassia moderata, 4= atassia grave in tutti gli arti o nel tronco, 5= incapacità di svolgere movimenti coordinati a causa dell'atassia. La valutazione della deambulazione dei pazienti,

condotta da uno studioso indipendente e imparziale, è stata svolta utilizzando i parametri di deambulazione della velocità di camminata (m/s) e lunghezza della falcata (m).

I soggetti che hanno preso parte allo studio sono 25: 11 appartenenti al gruppo di controllo e 14 pazienti con SM.

I segnali uditivi sono stati generati dal dispositivo in Figura 24. La scatola attaccata alla cintura, con la taglia e il peso di un piccolo smartphone, contiene un sensore di movimento, un micro-ctrllore ed un software, il quale implementa il filtro adattivo per trasformare il movimento dell'utente in suono.



Figura 24 Dispositivi per feedback uditivo utilizzati nei test [7]

L'analisi di ogni paziente è articolata in 5 fasi, ognuna delle quali prevede che quest'ultimo cammini per 10 m in condizioni diverse: dispositivo spento, dispositivo acceso ed effetto residuo.

- Fase 1: i parametri di deambulazione sono stati precedentemente misurati senza il dispositivo. Il tempo di completamento del percorso di 10 m e il numero di passi sono stati misurati 4 volte per poi fare la media;
- Fase 2: il dispositivo è stato acceso ed è stato indicato al paziente di camminare in modo da rendere il segnale uditivo il più ritmico possibile. La velocità di camminata ed il numero di passi sono stati misurati 4 volte per poi fare la media;
- Fase 3: il dispositivo è stato tolto dal paziente, al quale è stata concessa una pausa di 10 minuti. La velocità di camminata ed il numero di passi sono stati misurati 4 volte per poi fare la media. Lo scopo di questa fase era quello di misurare l'effetto residuo a breve termine del feedback uditivo.

La Figura 25 mostra i risultati del test per pazienti e soggetti di controllo.

Patient no.	Baseline ambulation		On-line				Residual			
	Walking speed	Stride length	Device on		Percentage change		Device off		Percentage change	
			Walking speed	Stride length	Walking speed	Stride length	Walking speed	Stride length	Walking speed	Stride length
<i>MS patients</i>										
1	0.252	0.256	0.400	0.333	58.73%	30.01%	0.361	0.312	43.25%	21.86%
2	0.647	0.444	0.493	0.435	-19.97%	-15.20%	0.684	0.526	5.72%	18.47%
3	1.043	0.513	0.984	0.541	-5.66%	5.46%	1.211	0.588	16.11%	6.29%
4	1.381	0.690	1.581	0.714	14.48%	3.48%	1.616	0.714	17.02%	3.28%
5	0.880	0.556	1.103	0.597	25.35%	7.37%	1.044	0.588	18.64%	5.76%
6	0.941	0.571	0.982	0.625	4.36%	9.46%	0.933	0.555	-0.85%	-2.80%
7	0.712	0.476	0.786	0.488	10.39%	2.52%	0.798	0.476	12.10%	0.00%
8	1.185	0.588	1.306	0.625	10.21%	6.29%	1.307	0.625	10.30%	6.29%
9	0.871	0.487	0.877	0.500	0.68%	2.67%	0.912	0.500	4.71%	2.67%
10	0.966	0.500	1.067	0.555	10.46%	11.00%	1.104	0.555	14.29%	11.00%
11	0.987	0.526	1.053	0.526	6.69%	0.00%	1.267	0.571	28.37%	8.56%
12	0.616	0.333	0.886	0.444	43.83%	33.33%	0.859	0.426	39.45%	27.93%
13	1.243	0.769	1.362	0.833	9.57%	8.32%	1.815	0.909	46.02%	18.21%
14	1.253	0.690	1.386	0.769	10.61%	11.45%	1.346	0.769	7.42%	11.45%
<i>Control subjects</i>										
1	1.361	0.769	1.298	0.769	-2.27%	0.00%	1.398	0.800	2.66%	4.00%
2	1.340	0.714	1.278	0.714	-6.58%	0.00%	1.407	0.714	5.07%	0.00%
3	1.852	0.833	1.953	0.833	2.54%	0.00%	1.890	0.833	2.08%	0.00%
4	1.576	0.714	1.500	0.769	-6.98%	7.69%	1.637	0.714	3.85%	0.00%
5	1.457	0.800	1.302	0.769	-12.83%	-3.85%	1.517	0.800	4.17%	0.00%
6	1.534	0.833	1.489	0.769	-1.04%	0.00%	1.572	0.769	2.52%	-7.69%
7	1.638	0.769	1.569	0.769	1.33%	0.00%	1.625	0.769	-0.81%	0.00%
8	1.408	0.667	1.420	0.690	-1.35%	3.45%	1.517	0.714	7.74%	7.14%
9	1.202	0.714	1.222	0.714	3.05%	0.00%	1.271	0.714	5.72%	0.00%
10	1.393	0.714	1.173	0.667	-5.92%	0.00%	1.284	0.667	-7.83%	-6.67%
11	1.308	0.667	1.311	0.667	-3.21%	-3.33%	1.329	0.667	1.59%	0.00%

Figura 25 Risultati per pazienti con SM e soggetti di controllo: velocità dell'andatura (metri/secondo) e lunghezza della falcata (metri) [7]

Velocità di camminata e lunghezza della falcata dei pazienti che hanno utilizzato il dispositivo sono specificati nella colonna “on-line”, insieme ai cambiamenti percentuali dalla condizione di partenza alla condizione di dispositivo acceso. La velocità di deambulazione e la lunghezza della falcata dopo la pausa, senza il dispositivo, sono riportati nella colonna “effetti residui”, insieme ai cambiamenti percentuali rispetto agli stessi parametri nella condizione di partenza.

Il miglioramento percentuale nella velocità di deambulazione on-line dei pazienti e dei controlli rispetto alla condizione di partenza è rappresentato nella Figura 26 (a), mentre il miglioramento residuo dei due gruppi è raffigurato nella Figura 26 (b).

I pazienti con SM hanno mostrato un miglioramento medio del 12,84% della velocità di deambulazione on-line (con deviazione standard del 18,74%). Il miglioramento medio on-line della lunghezza della falcata è del 8,30% (deviazione standard 11,87%). I risultati per i controlli non sono cambiati in seguito all'utilizzo del dispositivo, in quanto quest'ultimo ha avuto un effetto di carico fisico da trasportare e ha quindi mediamente ridotto la velocità di deambulazione del -3,02% (SD 4,76%).

Il miglioramento residuo nella velocità di deambulazione è stato, in media, del 18,75% (SD 18,53%). Il miglioramento residuo nella lunghezza della falcata è stato del 9,93% (SD 9,46%). Al contrario, non c'è stato un miglioramento residuo significativo negli stessi due parametri da parte dei soggetti di controllo (2,43% e -0,29% con SD 4,09% e 4,11% rispettivamente).

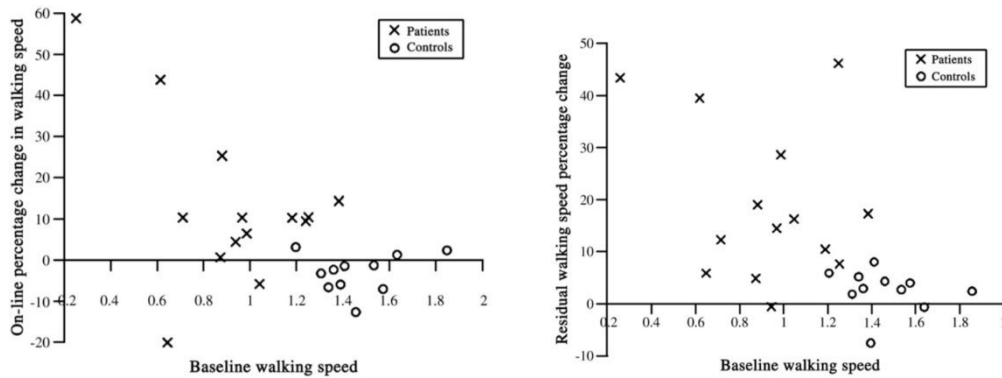


Figura 26 (a) Percentuale di miglioramento online nella velocità di deambulazione in pazienti con SM e soggetti di controllo in funzione della velocità di andatura di partenza (b) Percentuale residua di miglioramento nella velocità di deambulazione in pazienti [7]

Il meccanismo secondo il quale i segnali uditivi aiutano a coordinare i movimenti rimane da determinare. Sembra esserci prova che i pattern ritmici del suono possono migliorare l'eccitabilità dei neuroni motori spinali mediante il tratto reticolo-spinale, riducendo così la quantità di tempo necessario per la risposta dei muscoli ad un comando motorio dato.

In conclusione, lo studio mostra che il feedback uditivo può aiutare i pazienti con SM a controllare la loro andatura. I pazienti con condizioni di partenza sotto la media hanno mostrato un miglioramento più significativo rispetto a quelli sopra la media [7].

Capitolo 4 – Conclusioni

Come mostrato dai dati epidemiologici, la sclerosi multipla rappresenta uno dei disturbi più diffusi tra i giovani adulti, in Italia e nel mondo. Si può presentare in diverse forme e stadi, e i sintomi che si manifestano non sono sempre uguali per tutte le persone che ne soffrono. I numerosi impedimenti fisici riscontrati dal paziente possono inoltre indurre problemi di tipo emozionale e relazionale che peggiorano notevolmente la qualità della vita. Fortunatamente lo sviluppo tecnologico è in grado di dare accesso a tecniche di misurazione sempre più precise che permettono di migliorare il monitoraggio di malattie di diversa natura, dando modo a medici e ricercatori di acquisire una conoscenza sempre più approfondita su di esse. Gli studi sopra riportati, la maggior parte dei quali svolta molto recentemente, rappresentano indubbiamente un passo avanti nella ricerca clinica legata alla sclerosi multipla, ambito che ha subito una forte crescita specialmente negli ultimi anni. Tali studi clinici portano a galla aspetti importanti di natura statistica, ingegneristica e medica legati alla malattia, nonostante non forniscano una cura definitiva ad essa. È stato evidenziato l'effetto positivo riscontrato nelle capacità motorie dei pazienti in seguito all'utilizzo di feedback uditivi e a sedute di stimolazione trans cranica con tecnologia tDCS, sono stati confrontati i metodi più comunemente utilizzati per la registrazione delle cadute, è stata testata l'efficacia dell'allenamento visivo stroboscopico e sono stati esposti nuovi sistemi di misurazione wireless per la fatica nei pazienti con SM. Ognuno dei 5 studi esposti ha fornito dei dati incoraggianti, mostrando che esistono diverse strade da seguire per implementare nuove terapie, talvolta poco invasive, per migliorare la vita dei pazienti affetti da sclerosi multipla. I risultati positivi ottenuti possono essere quindi un punto di partenza per future ricerche e studi clinici, da affrontare coinvolgendo un numero sempre maggiore di soggetti.

Bibliografia

- [1] S. Alexander, G. Peryer, E. Gray, F. Barkhof, and J. Chataway, “Wearable technologies to measure clinical outcomes in multiple sclerosis: A scoping review,” *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 27, no. 11. 2021. doi: 10.1177/1352458520946005.
- [2] M. Sparaco, L. Lavorgna, R. Conforti, G. Tedeschi, and S. Bonavita, “The Role of Wearable Devices in Multiple Sclerosis,” *Mult Scler Int*, vol. 2018, 2018, doi: 10.1155/2018/7627643.
- [3] G. Pilloni *et al.*, “Walking in multiple sclerosis improves with tDCS: a randomized, double-blind, sham-controlled study,” *Ann Clin Transl Neurol*, vol. 7, no. 11, 2020, doi: 10.1002/acn3.51224.
- [4] A. Hildebrand, P. G. Jacobs, J. G. Folsom, C. Mosquera-Lopez, E. Wan, and M. H. Cameron, “Comparing fall detection methods in people with multiple sclerosis: A prospective observational cohort study,” *Mult Scler Relat Disord*, vol. 56, 2021, doi: 10.1016/j.msard.2021.103270.
- [5] N. Shalmoni and A. Kalron, “The immediate effect of stroboscopic visual training on information-processing time in people with multiple sclerosis: an exploratory study,” *J Neural Transm*, vol. 127, no. 8, 2020, doi: 10.1007/s00702-020-02190-2.
- [6] F. Yu, A. Bilberg, E. Stenager, C. Rabotti, B. Zhang, and M. Mischi, “A wireless body measurement system to study fatigue in multiple sclerosis,” *Physiol Meas*, vol. 33, no. 12, 2012, doi: 10.1088/0967-3334/33/12/2033.

- [7] Y. Baram and A. Miller, “Auditory feedback control for improvement of gait in patients with Multiple Sclerosis,” *J Neurol Sci*, vol. 254, no. 1–2, 2007, doi: 10.1016/j.jns.2007.01.003.
- [8] K. van Laerhoven, “Towards a wearable inertial sensor network,” 2006. doi: 10.1049/ic:20030158.
- [9] Andrea Bagno, slides dal corso “Biomateriali”. 2020 – 2021
- [10] Associazione italiana sclerosi multipla. <http://aism.it/>.
- [11] Eupati. <http://toolbox.eupati.eu>.
- [12] Soterix Medical. <http://soterixmedical.com/>.

Ci tengo a ringraziare la mia famiglia per essermi stata accanto durante gli alti e i bassi di questo percorso, incoraggiandomi nei momenti di sconforto e festeggiando con me i traguardi raggiunti.

In particolare, ringrazio di cuore mia sorella Alessia, che è sempre riuscita a capirmi e sollevarmi il morale.

Ringrazio Simone per avermi insegnato ad essere sempre sicura delle mie capacità e per non avermi mai lasciata sola nei momenti più difficili.

Un enorme grazie va anche agli amici delle superiori e dell'università per l'infinito sostegno e per avermi accompagnata in questo percorso, aiutandomi ad affrontarlo con più divertimento e leggerezza.