

Università degli studi di Padova

Facoltà di Ingegneria

Laurea Magistrale in Bioingegneria

**ANALISI E INTEGRAZIONE DI DATI DI
GAIT ANALYSIS E IMMAGINI DI
ATTIVAZIONE CORTICALE IN
PAZIENTI POST-STROKE PRIMA E
DOPO TRATTAMENTO RIABILITATIVO
MEDIANTE *BIOFEEDBACK***

Relatore: Prof.ssa Alessandra Bertoldo

Correlatore: Ing. Zimi Sawacha, PhD

Laureando: Alessandro Bruni

Padova, 16/07/2012

Anno accademico 2011-2012

INDICE

Sommario.....	5
Abstract.....	10
CAPITOLO 1. <i>Gait analysis</i>.....	15
1.1 Introduzione.....	15
1.2 Sistemi per la <i>gait analysis</i>	16
1.2.1 Analisi del movimento.....	17
1.2.1.1 Stereofotogrammetria.....	17
1.2.2 Elettromiografia dinamica.....	19
1.2.3 Piattaforma di forza.....	19
1.3 Protocolli per l'analisi del cammino.....	21
1.3.1 Il protocollo Davis.....	21
1.3.2 Il protocollo C.A.S.T.....	23
1.3.3 Il protocollo Leardini.....	26
1.3.4 Il protocollo SAFLo.....	27
1.3.5 Il protocollo LAMB.....	28
1.4 Il ciclo del passo.....	29
1.5 L'articolazione tibiotarsica.....	31
1.6 <i>Biofeedback</i> training.....	34
1.6.1 Definizione e scopo del BFB.....	34
1.6.2 BFB per migliorare il cammino in pazienti post-ictus.....	36
1.6.3 Modelli di apprendimento per il BFB.....	38
1.6.4 Tipologie di BFB e applicazioni cliniche.....	40
1.6.4.1 BFB elettromiografico.....	40
1.6.4.2 BFB elettroencefalografico.....	41
1.6.4.3 BFB termocutaneo.....	42
1.6.4.4 BFB foto-pletismografico.....	43
1.6.4.5 BFB elettrodermografico.....	43
1.6.5 Efficacia clinica del BFB training.....	44
CAPITOLO 2. Risonanza magnetica funzionale.....	47
2.1 Introduzione.....	47
2.2 Cenni di risonanza magnetica.....	48
2.3 Risposta emodinamica (HDR) ed effetto BOLD.....	52
2.4 <i>Preprocessing</i> dati fMRI.....	55
2.4.1 Slice timing correction.....	55
2.4.2 Realign (Head motion correction).....	56
2.4.3 Coregistration.....	57
2.4.4 Spatial normalisation.....	58
2.4.5 Spatial smoothing.....	58

2.5 Il progetto sperimentale.....	59
2.6 Pattern di attivazione fMRI per il recupero motorio.....	61
2.7 Analisi statistica di dati fMRI.....	64
2.7.1 CDA vs EDA.....	64
2.7.2 <i>General Linear Model</i> (GLM).....	65
2.7.2 <i>Independent Component Analysis</i> (ICA).....	66
2.8 <i>Probabilistic ICA</i> (PICA).....	69
2.8.1 Modello probabilistico ICA.....	69
2.8.2 Stima <i>Maximum Likelihood</i>	70
2.8.3 Selezione dell'ordine del modello.....	71
2.8.4 Significatività statistica dei risultati.....	72
CAPITOLO 3. Materiali e Metodi.....	77
3.1 Soggetti.....	77
3.2 fMRI.....	77
3.2.1 Strumentazione.....	78
3.2.2 Protocollo di acquisizione.....	79
3.2.3 Protocollo di riabilitazione.....	80
3.3 <i>Gait analysis</i>	81
3.3.1 Strumentazione.....	81
3.3.1.1 Sistema stereofotogrammetrico BTS SMART-D.....	81
3.3.1.2 Pedane di forza Kistler.....	82
3.3.1.3 Elettromiografo BTS FreeEMG.....	83
3.3.2 Protocollo di acquisizione.....	84
3.4 Elaborazione dati.....	88
3.4.1 Software utilizzato per dati di fMRI.....	88
3.4.2 Software utilizzato per dati di <i>gait analysis</i>	89
3.4.3 Elaborazione dati fMRI.....	91
3.4.4 Elaborazione dati <i>gait analysis</i>	99
CAPITOLO 4. Risultati.....	109
4.1 Risultati di <i>gait analysis</i>	110
4.1.1 Indici valutativi di <i>gait analysis</i>	133
4.2 Risultati di fMRI.....	141
4.2.1 Indici valutativi di fMRI.....	158
4.3 Risultati analisi di correlazione.....	163
Conclusioni.....	169
Bibliografia.....	177
<i>Ringraziamenti</i>	181

Sommario

Background

L'ictus (dal latino: colpo) è una patologia cerebrovascolare che si manifesta in conseguenza della mancata - o drasticamente ridotta - irrorazione di una zona del cervello da parte di un'arteria, la quale può rompersi oppure parzialmente occludersi (a causa della presenza di un trombo). Nel primo caso si parla di ictus emorragico, nel secondo di ictus trombolitico o ischemia cerebrale; nella quasi totalità dei casi è comunque quest'ultima tipologia a colpire le persone, verificandosi la rottura vera e propria del vaso sanguigno solamente il 10% circa delle volte. Generalmente la zona interessata dal trauma è ben localizzata o nell'emisfero destro o in quello sinistro dell'encefalo, e di conseguenza anche i sintomi sono da considerarsi "lateralizzati". A seconda dell'area interessata dall'evento si hanno conseguenze più o meno gravi per la persona colpita, a patto che essa sopravviva al trauma. L'ictus cerebrale, infatti, rappresenta una delle cause di morte più frequente nel mondo occidentale, e per le persone anziane rappresenta la principale causa di invalidità. Tale patologia colpisce principalmente individui oltre i 65 anni di età, mentre sono meno frequenti i casi di ictus registrati su pazienti giovani, o comunque al di sotto dei 40 anni.

L'obiettivo di questa Tesi è quello di correlare i risultati provenienti da due diverse tecniche d'indagine - l'analisi del cammino e la risonanza magnetica funzionale - condotte su pazienti post-ictus con emiparesi dell'arto inferiore. Tali pazienti sono stati inseriti in un programma di riabilitazione neuro-motoria facente uso del *biofeedback* elettromiografico. Mentre con l'analisi del cammino si è valutato un eventuale recupero dell'atto motorio, attraverso la determinazione di parametri significativi per la deambulazione, tramite l'fMRI si è indagato su quali aree cerebrali si sono attivate a seguito di opportuni task di stimolazione, valutando quindi se vi sia stato o meno un recupero delle zone colpite, oppure una qualche riorganizzazione a livello del sistema nervoso centrale per sopperire alla funzionalità originaria, andata persa in seguito al trauma.

Materiali e Metodi

Questo lavoro di Tesi è stato condotto in collaborazione con il Polo Tecnologico dell'IRCSS S.Maria Nascente della Fondazione Don Carlo Gnocchi di Milano, dove sono stati acquisiti sia i dati di risonanza magnetica che i dati di *gait analysis* relativi ai soggetti considerati.

I dati utilizzati per l'analisi del cammino sono stati acquisiti tramite: stereofotogrammetria elettronica (sistema BTS SMART-D) per ricostruire la cinematica dei segmenti corporei in accordo con il protocollo di acquisizione LAMB; due pedane di forza (prodotte dalla Kistler) per misurare forze e momenti

di reazione al suolo; un sistema wireless di elettromiografia di superficie (BTS FreeEMG) per monitorare l'attività dei muscoli principali coinvolti nella deambulazione dell'arto paretico. Le acquisizioni sono state eseguite in due diverse modalità: facendo camminare il soggetto prima alla sua velocità normale, quindi alla sua massima.

Le immagini di risonanza magnetica funzionale sono state ottenute tramite lo scanner Magnetom Avanto a 1.5T prodotto dalla Siemens. La dorsiflessione della caviglia di entrambi gli arti - condotta in maniera prima passiva, quindi attiva - ha rappresentato il task motorio di stimolazione scelto durante le acquisizioni; si è optato per un design a blocchi, ognuno della durata di 30s.

Si è proceduto quindi all'elaborazione dei dati. Tramite software Matlab si sono ricavate le grandezze cinematiche e cinetiche caratterizzanti la deambulazione dei soggetti, mentre le immagini fMRI - dopo essere state riallineate e sottoposte a *smoothing* spaziale - sono state elaborate tramite il *tool* MELODIC, appartenente alla libreria software FSL (Università di Oxford, UK) e che implementa la tecnica PICA (*Probabilistic Independent Component Analysis*). MELODIC effettua una decomposizione lineare ottimizzata dei dati funzionali 4D, provenienti dalle acquisizioni fMRI, in un insieme di mappe spaziali 3D ognuna della quali modulata dal relativo *time-course*; è così possibile discriminare tra le varie *ICs* quelle task-correlate ed individuare quali sono le aree cerebrali attivate in maniera statisticamente significativa durante l'esecuzione del task motorio. Terminata la fase di elaborazione dei dati, sulla base dei risultati ottenuti da entrambe le analisi si sono calcolati degli indici che potessero quantificare eventuali benefici derivanti dal trattamento riabilitativo, confrontando le situazioni a monte e a valle dello stesso. Per stabilire il grado di interazione tra le modifiche emerse a livello periferico e a livello di sistema nervoso centrale, si è infine proceduto alla correlazione di tali indici.

Risultati

Relativamente all'analisi del cammino, l'attenzione è stata focalizzata sui parametri spazio-temporali di velocità, frequenza, lunghezza del ciclo del passo ed i parametri riguardanti l'articolazione tibiotarsica. Si è quindi calcolato lo scostamento percentuale di tali parametri da degli intervalli di normalità, ricavati da una popolazione di 10 soggetti di controllo ed individuati tramite valor medio e deviazione standard. A partire da questi scostamenti sono stati ricavati due indici: il primo ha valutato le variazioni dei parametri emerse a cavallo della riabilitazione, mentre il secondo ha confrontato le differenze di comportamento tra l'arto paretico e l'arto sano.

Il primo soggetto ha evidenziato un miglioramento della performance solamente a velocità normale: si è infatti verificato un significativo aumento dell'andatura, attribuibile al rientro negli intervalli di normalità della lunghezza dello *stride*. Lo

schema motorio è risultato invece pressoché invariato in entrambi i *trials*, permanendo in una condizione scorretta. Picco di potenza e lavoro positivo alla caviglia hanno evidenziato invece dei lievi aumenti solamente a velocità normale. Il secondo soggetto, che rispetto al primo ha esibito un pattern del cammino molto più corretto già pre-trattamento, ha aumentato la sua andatura incrementando sia la frequenza dei passi che la lunghezza dello *stride*. A velocità normale, picco di potenza, lavoro positivo e negativo alla caviglia - che per l'arto sano partivano da una condizione di normalità - sono aumentati significativamente per l'arto paretico, risultando così tra i due arti una situazione molto più bilanciata dopo la riabilitazione. Anche a velocità massimale sono stati riscontrati dei miglioramenti, volti soprattutto al ripristino di uno schema motorio corretto (miglior *timing* di espressione del picco di potenza ed una produzione della potenza stessa più appropriata in corrispondenza degli istanti temporali significativi del ciclo del passo), piuttosto che all'aumento della performance.

Il terzo soggetto non ha invece evidenziato alcun miglioramento in seguito alla riabilitazione, rimanendo invariata la sua andatura e perfino peggiorando il suo pattern motorio, risultando post-trattamento quasi nulli sia picco di potenza che lavoro positivo prodotti alla caviglia.

Per il quarto soggetto i miglioramenti sono stati evidenti non solo nel primo *trial*, ma anche nel secondo. A velocità normale, egli ha infatti riportato andatura, frequenza dei passi, lunghezza dello *stride* e picco di potenza relativi ad entrambi gli arti all'interno dei *range* di normalità, migliorando allo stesso tempo il proprio schema motorio. Anche a velocità massimale il soggetto è riuscito ad aumentare significativamente la sua andatura, senza compromettere qualitativamente la camminata. Si è notato però che lavoro positivo e negativo prodotti alla caviglia dell'arto sano, che pre-trattamento si trovavano già entro i loro *range* di normalità, a seguito della riabilitazione sono aumentati molto di più rispetto quelli relativi all'arto paretico e quindi - diversamente da quanto si è verificato per il secondo soggetto - il divario tra questi parametri dei due arti si è ulteriormente ampliato (discorso valido anche per il picco di potenza), denunciando così una probabile azione compensatoria da parte dell'arto sano per incrementare ulteriormente la performance. Questa supposizione appare confermata dai valori ricavati per gli stessi parametri a velocità massima.

Per quanto concerne le immagini di fMRI, le mappe spaziali task-correlate sono state registrate allo spazio normalizzato dell'atlante strutturale di Harvard-Oxford, in modo da ricavare la quantità di attivazione neuronale in ciascuna delle ROI individuate dall'atlante. In un primo momento non sono state fatte distinzioni tra i due emisferi, mentre successivamente le coppie di aree cerebrali dell'emisfero destro e sinistro sono state etichettate diversamente per poter essere discriminate. In entrambe le modalità è stato calcolato il numero di voxel attivi presenti in ogni

ROI, a partire dal quale si è ricavata la percentuale di attivazione caratterizzante le ROI stesse, unitamente alla differenza di reclutamento tra la loro regione controlaterale all'esecuzione del task e quella ipsilaterale. Si sono quindi confrontate le acquisizioni prima e dopo il trattamento riabilitativo, ricavando per ogni task eseguito un indice che ha fornito la variazione di attivazione neuronale riscontrata considerando: le ROI nel loro complesso; le ROI separate in lato controlaterale ed ipsilaterale; le differenze di attivazione tra i due lati delle ROI.

Il primo soggetto ha evidenziato una situazione di partenza meno patologica rispetto agli altri. Durante il movimento dell'arto sano egli ha migliorato il reclutamento dell'area motoria, mentre le altre ROI presentavano già un'attività corretta. Durante il movimento dell'arto paretico, si è verificato un aumento dell'attivazione delle aree pre-motoria e senso-motoria, accompagnato da una migliore modalità di reclutamento. L'area motoria (in misura maggiore) ed il cervelletto (in misura minore) presentavano invece un'attività non patologica già prima della riabilitazione.

Per quanto riguarda il secondo soggetto, sembra esserci stata un'evoluzione negativa del suo quadro neurologico a cavallo della riabilitazione. Se infatti da un lato è risultata notevolmente migliorata l'attività cerebrale durante l'esecuzione del task con l'arto sano (nonostante un coinvolgimento pressoché totale dell'area motoria sia *Pre* che *Post*), durante il movimento attivo dell'arto paretico non si è verificato alcun reclutamento delle ROI indagate dopo il trattamento. Il task passivo eseguito dallo stesso arto ha fatto registrare in *Post* un'attività probabilmente troppo elevata da parte del cervelletto, forse a conferma delle difficoltà incontrate da tale soggetto nel reclutare selettivamente la ROI che svolge il ruolo principale in tale task.

Il terzo soggetto non è più riuscito a reclutare le ROI indagate durante il task attivo dell'arto sano. Diversamente, a movimento imposto, egli ha dimostrato - in seguito alla riabilitazione - di riuscire ad attivare correttamente l'area pre-motoria, l'area senso-motoria ed il cervelletto. Per quanto riguarda l'attivazione cerebrale durante il movimento dell'arto paretico, si è verificato un progresso nel reclutamento delle ROI pre-motoria e senso-motoria, ma anche una deattivazione dell'area motoria primaria, in luogo della quale sembra essere intervenuto il cervelletto, che ha notevolmente aumentato la propria attività nell'emisfero controlaterale.

Del quarto soggetto non è stato possibile ricavare alcuna mappa task-correlata durante i movimenti dell'arto sano post-trattamento. I risultati ottenuti durante il task attivo eseguito dall'arto paretico hanno invece mostrato come tale soggetto aumenti la tendenza a sfruttare in maniera importante le regioni sane delle aree pre-motoria, senso-motoria e motoria primaria. Per contro, il cervelletto ha manifestato un reclutamento corretto. Quest'ultima ROI, relativamente al task passivo, è intervenuta in luogo dello "spegnimento" delle regioni controlaterali

delle ROI pre-motoria e senso-motoria, inattive post-trattamento così come l'area motoria.

Per quanto riguarda l'analisi di correlazione, si sono selezionati gli indici *Post-Pre* di fMRI e di *gait analysis* relativi all'arto paretico del primo, del terzo e del quarto soggetto. I coefficienti della correlazione lineare di Pearson tra gli indici del *trial* normale (*gait*) e quelli del task attivo (fMRI) hanno evidenziato come: l'aumento dell'attività delle regioni controlaterali di ROI pre-motoria e motoria (così come la sua diminuzione nel cervelletto ipsilaterale) sottenda ad un aumento della *StrideLength*; la stessa area pre-motoria sia positivamente correlata al massimo picco di potenza alla caviglia; l'area senso-motoria sia: positivamente correlata a velocità e lavoro positivo, negativamente correlata all'*onset* del picco di potenza (determinando così un suo anticipo nell'espressione, in riferimento all'*heelstrike* controlaterale). Considerando gli indici *gait* relativi alla camminata massimale, è invece emerso un controllo esercitato dall'area motoria primaria nei confronti di una più corretta espressione di potenza in corrispondenza degli *heelstrikes* ed un anticipo del *timing* del picco di potenza; situazioni che si verificano anche in conseguenza ad una diminuzione del reclutamento della regione ipsilaterale del cervelletto. Questi ultimi miglioramenti nell'*outcome* motorio, considerando gli indici fMRI relativi al task passivo, sembrano dipendere invece dall'attività della regione controlaterale del cervelletto e dall'area senso-motoria.

Conclusioni

Il trattamento riabilitativo con *biofeedback* ha determinato miglioramenti nella deambulazione di tre dei quattro soggetti considerati in questa Tesi. I progressi sono stati maggiormente evidenti nella camminata normale che in quella veloce. La riabilitazione ha anche determinato modifiche nell'attivazione neuronale, diverse da soggetto a soggetto anche in conseguenza delle diverse condizioni iniziali relative all'estensione e localizzazione del trauma. In alcuni casi si è verificato un utilizzo più selettivo delle aree adibite al controllo motorio, in altri casi un impiego più esteso delle loro porzioni sane.

Alcuni parametri caratterizzanti il recupero motorio sembrano avere una diretta connessione con il reclutamento di determinate aree cerebrali. Per verificare tali correlazioni, sarà necessario in futuro ampliare il campione dei soggetti patologici da coinvolgere nello studio, che potrebbe prevedere - per una caratterizzazione più precisa dell'analisi fMRI - un congruo numero di soggetti di controllo.

Abstract

Background

Stroke (from Latin: shot) is a cerebrovascular disease that manifests itself in consequence of failure - or drastically reduced - spraying of an area of the brain by an artery, which may break or partially occluded (due to the presence of a thrombus). In the first case it's called hemorrhagic stroke, in the second case thrombotic stroke or cerebral ischemia; in almost all cases it's the latter type to hit people, occurring the rupture of the blood vessel itself only about 10% of times. Generally, the affected area by trauma is well localized either in the right hemisphere of the brain or in the left one, and consequently the symptoms are considered to be "lateralized" too. Depending on the area affected by the event, there will be more or less serious consequences for the affected person, as long as it survives the trauma. Stroke, in fact, represents one of the most frequent causes of death in the Western world, and for the elderly it is the leading cause of disability. This disease primarily affects individuals over 65 years of age, while less frequent cases of stroke are recorded in young patients, or at least below the age of 40.

The objective of this Thesis is to correlate the results from two different survey techniques - gait analysis and functional magnetic resonance imaging - conducted on patients with post-stroke hemiparesis of the lower limb. These patients were included in a rehabilitation neuromotor program using electromyographic biofeedback. While the gait analysis evaluated a possible recovery of the motor action, through the determination of meaningful parameters for walking, fMRI investigated which brain areas were activated as a result of an appropriate stimulation tasks, thus evaluating whether or not there had been a recovery of the affected areas, or some kind of restructuring in the central nervous system to compensate for the original feature, lost after trauma occurred.

Methods and Materials

This work has been carried out featuring with the Technological Pole of IRCSS S.Maria Nascente, Don Carlo Gnocchi Foundation in Milan, where both magnetic resonance data and gait analysis ones about the subjects involved were acquired. Gait analysis data were obtained by: stereophotogrammetry (BTS SMART-D) to reconstruct the kinematics of body segments according with the acquisition protocol LAMB; two force platforms (made by Kistler) to measure reaction forces and moments on the ground; a wireless system of surface electromyography (BTS FREEEMG) to monitor the activity of the major muscles involved in the paretic limb walking. Gait sessions were performed in two different ways: letting the subjects walk to their normal speed, then up to their maximum.

Functional magnetic resonance images were obtained via the Magnetom 1.5T Avanto scanner made by Siemens. Ankle dorsiflexion on both legs - firstly conducted in a passive way, then in an active one - has been the motor task chosen during fMRI sessions; a block stimulation design has been chosen, each block lasting 30s.

Then data processing has been carried out. With Matlab kinetic and kinematic quantities characterizing the gait of the subjects were obtained, while fMRI images - after been realigned for head motion correction and spatially smoothed - were processed through MELODIC software, which is part of the FSL software library (University of Oxford, UK) and that implements PICA technique (Probabilistic Independent Component Analysis). MELODIC performs an optimized linear decomposition of the 4D functional data coming from fMRI session, in a set of 3D spatial maps each one modulated by the relative time-course; thus it is possible to recognize among the various ICs the task-related ones and to identify which are the brain areas activated in a statistically significant way during the execution of the motor tasks. After data processing step, on the basis of the results obtained by both analysis technique, indices that could quantify any benefit from rehabilitation treatment were calculated, comparing subjects' situation before and after it. Aiming to determine the interaction degree between the changes occurred at the peripheral level and at the central nervous system one, it was finally carried out the correlation of these indices.

Results

Regarding gait analysis, attention has been focused on the spatial-temporal parameters: speed, cadence, stride length and ankle joint parameters. It has been then calculated the percentage deviation of these parameters from normal ranges, obtained from a 10 control subjects population and identified by mean and standard deviation. From these deviations they have been calculated two indices: the first one assessed the parameters variations that emerged after rehabilitation, while the second one compared the behavior differences between the paretic limb and the healthy one.

The first subject showed improved performance only at normal speed: it has been a significant increase in speed, due to the return within the reference range of the stride length. The motor pattern was rather unchanged in both trials, remaining in an incorrect condition. Ankle power peak and positive work showed slighty increases only at normal speed.

The second subject, that related to the first one exhibited a motor pattern much more correct already pre-treatment, has increased his gait by increasing both cadence and stride length. At normal speed, ankle peak power, positive and negative work - for the healthy limb starting from a normal condition - have increased significantly in the paretic limb, resulting from the two limbs a much

more balanced situation after the rehab training. Even at maximum speed they have found some improvements, especially towards the aim to restore a proper motor pattern (best onset of the ankle power peak and an ankle power expression more appropriate at the meaningful time points in the gait cycle), rather than towards increase the motor performance.

The third subject didn't show any improvement after rehabilitation, being unchanged his gait and even worsen his motor pattern, resulting post-treatment almost null both ankle power peak and ankle positive work.

For the fourth subject improvements were evident not only in the first trial, but also in the second one. At normal speed, he moved speed, cadence, stride length and both ankle peak powers within the reference range, while improving his motor pattern. Even at maximum speed the subject has been able to significantly increase his gait, without compromising his motor scheme. It was noted however, that healthy ankle positive and negative work, which pre-treatment were already within their reference range, as a result of rehabilitation have risen much more than the paretic limb ones and then - unlike what happened for the second subject - the gap between these parameters of the limbs was further expanded (speech valid for ankle peak power too), thus exposing a likely compensatory action by the healthy limb to further increase the performance. This supposition has been confirmed by values obtained for the same parameters at maximum speed.

Regarding to fMRI images, the task-related spatial maps have been recorded to the Harvard-Oxford atlas normalized space, aiming to get the amount of neuronal activation in each ROI identified by the atlas. Firstly no distinction was made between the two hemispheres, but in a second time the left and right hemisphere brain areas pairs have been differently labeled in order to be discriminated. In both modes the number of active voxels in each ROI has been calculated, from which it has been obtained the activation percentage characterizing each ROI, together with the recruitment difference between their controlateral and ipsilateral region. The acquisitions before and after the rehabilitation treatment have therefore compared, obtaining for each task an index that has provided the variation of neuronal activation found considering: ROIs in their whole; ROIs separated into their ipsilateral and contralateral side; the activation differences between the two sides of the ROIs.

The first subject showed a starting situation less pathological than the others. During the healthy limb movement he has improved the recruitment of the motor area, while the other ROIs already showed a correct activity. During the paretic limb movement, there has been an increase in the pre-motor and sensory-motor areas activation, together with a better recruitment. The motor area (in a more extent) and the cerebellum (in a less extent) showed a non-pathological activity even before the rehabilitation.

Regarding the second subject, there has seemed to be an unfavorable development of his neurological situation during rehabilitation. If, on the first side it has significantly improved brain activity during the healthy limb task execution (despite an almost total involvement of the motor area both in *Pre* and *Post*), during the paretic limb active movement there has been no neuronal recruitment in the investigated ROIs post-treatment. The passive task performed by the same limb showed post-treatment probably a too high activity by the cerebellum, perhaps confirming the difficulties faced by the subject in selectively recruiting the ROI that plays the main role in this kind of task.

The third subject has been no longer able to recruit the investigated ROIs during the healthy limb active task. On the contrary, when the movement has been imposed, he has shown - in response to rehabilitation - to be able to properly activate pre-motor, sensory-motor and cerebellum areas. With regard to brain activation during the paretic limb movement, there has been an evident progress in pre-motor and sensory-motor areas recruiting, but also a deactivation of the primary motor one, in place of which it has seemed to be involved cerebellum, which has greatly increased its activity in the contralateral hemisphere.

About the fourth subject, it has not been possible to obtain any task-related maps during the healthy limb movements after the treatment. The results obtained during the paretic limb active task have instead shown that he has increased the tendency to make a meaningful use of the healthy regions of pre-motor, sensory-motor and primary motor areas. By contrast, the cerebellum showed a correct recruitment. This ROI, relative to the passive task, has taken the place of the "turned-off" contralateral regions of pre-motor and sensory-motor areas, inactive post-treatment as well as the primary motor one.

Regarding to the correlation analysis, fMRI and gait analysis *Post-Pre* indices about the paretic limb of the first, third and fourth subject were selected. The Pearson linear correlation coefficients between the indices of normal trial (gait) and those about the active task (fMRI) showed that: the increased activity of the contralateral region in premotor and motor area (as well as its decrease in the ipsilateral cerebellum) subtends to an increase in stride length; the same pre-motor area is positively correlated to the maximum power peak at the ankle, and the sensory-motor area is: positively correlated with speed and ankle positive work, negatively correlated to ankle power onset (thus determining its advanced expression, with regard to contralateral heelstrike). Considering the indices relative to the maximum walking speed, it has emerged a control exercised from the primary motor area towards a more correct expression of ankle power relative to both heelstrikes and an advanced power peak timing; these evidences occur also as a consequence of the decreased recruitment in the ipsilateral region of cerebellum. The latter improvements in the motor outcome, considering fMRI indices relative

to the passive task, seem to depend on the activity of the sensory-motor area and the contralateral region of cerebellum.

Conclusions

Rehabilitation with biofeedback has resulted in gait improvements relative to three out of four subjects considered in this thesis. Progress has been more evident at the normal speed rather than at the maximum one. Rehabilitation also resulted in changes about neuronal activity, different among subjects also in consequence of the different initial conditions, regarding the extension and the localization of trauma. In some cases there has been a more selective use of motor control areas, in other ones a more extensive use of their healthy regions.

Some parameters characterizing motor recovery seem to have a direct connection with the recruitment of specific brain areas. To test these correlations, in the future there will be the need to expand the pathological subjects sample in the study, which could include - for a better characterization of fMRI analysis - a congruous number of control subjects.

CAPITOLO 1. *Gait analysis*

1.1 Introduzione [1]

La *gait analysis* - ovvero l'analisi del cammino - ha avuto negli ultimi decenni un impulso considerevole sia in ambito clinico che di ricerca. Il cammino è il mezzo naturale del corpo per spostarsi da una posizione a un'altra e il sistema più conveniente per coprire brevi distanze. L'adattabilità funzionale degli arti inferiori permette di affrontare prontamente scale, superfici più o meno impervie ed ostacoli lungo la traiettoria di progressione. L'efficienza di questi compiti dipende dalla mobilità articolare e dall'attività muscolare, la quale è molto specifica sia nel timing che nell'intensità. Nel pattern normale di movimento, il meccanismo di conservazione dell'energia è ottimale. Data l'importanza del cammino nella vita di tutti i giorni, le persone cercano di mantenere quest'abilità anche in presenza di gravi menomazioni. Poiché i diversi tipi di patologia alterano la mobilità e l'efficacia muscolare, i soggetti colpiti cercano di attivare meccanismi di compensazione ogniquale sia loro possibile. Il pattern di cammino che ne deriva è quindi costituito da un insieme di movimenti normali e anormali di diverso significato clinico, con aumento del costo energetico e riduzione della capacità funzionale. Generalmente, appropriate misure terapeutiche possono diminuire la disabilità e la conseguente perdita di autonomia nel cammino ma, affinché le misure correttive siano efficaci, esse devono essere dirette al deficit primario e non alle azioni di compenso, le quali spesso sono più evidenti. La tensione dei legamenti può ad esempio mascherare un'insufficienza di forza, mentre un compenso in ampiezza del movimento può essere localizzato a distanza rispetto all'origine della disfunzione patologica.

Quando, decenni or sono, poliomelite ed amputazioni erano la principale causa di alterazione del cammino nei soggetti giovani, era sufficiente memorizzare alcuni schemi chiave di azione. Al giorno d'oggi, invece, le problematiche cliniche sono correlate ad una gamma di patologie molto più ampia, tra le quali si possono menzionare:

- attacco ischemico cerebrale (ictus)
- lesioni del midollo spinale
- paralisi cerebrale
- traumi cerebrali
- distrofia muscolare
- patologia articolare degenerativa
- artrite reumatoide
- sclerosi multipla

L'identificazione della funzione locomotoria di questi pazienti richiede un'abilità particolare nel riconoscere sia gli eventi più lievi che quelli più evidenti, così come

le conoscenze necessarie per un'adeguata capacità di interpretazione. Lo strumento più comodo è rappresentato dall'occhio allenato del clinico, che permette la valutazione del problema in qualunque momento. La valutazione delle situazioni più complesse necessita tuttavia di misurazioni di laboratorio che: aumentino la precisione, forniscano informazioni non ottenibili mediante la semplice osservazione visiva e facilitino la correlazione multifattoriale dei dati ricavati. Questa analisi richiede di solito un notevole dispendio di tempo e i dati sono complessi. Il progresso nell'integrazione dei dati e la disponibilità di strumentazioni sempre più avanzate, tuttavia, facilita sempre più l'analisi multifattoriale dell'abilità del paziente a camminare. L'osservazione rimane comunque una tecnica basilare per la gestione quotidiana del paziente. Ogni persona coinvolta nel trattamento di pazienti con deficit del cammino (medici, fisioterapisti, tecnici ortopedici, ingegneri) non solo deve possedere quest'abilità di osservazione, ma deve anche conoscere la biomeccanica del cammino normale così come le modificazioni che possono essere introdotte dalla specifica patologia. Il cammino consiste in uno schema complesso di movimento per cui la diagnosi funzionale del paziente dipende da un'accurata descrizione delle azioni che si verificano a livello di ogni articolazione. Le informazioni sulla capacità di camminare del soggetto possono essere ottenute con diversi approcci analitici che riguardano la funzione globale del corpo, le relazioni reciproche tra i due arti inferiori, le interazioni dei segmenti dell'arto e la funzione articolare. Nell'analisi del cammino patologico, la funzione locomotoria normale rappresenta il modello con il quale viene confrontata la disabilità. Gli scostamenti dal pattern normale definiscono quindi gli errori funzionali che necessitano di correzione.

1.2 Sistemi per la *gait analysis*

La complessità del cammino diventa molto evidente quando si decide di procedere alla valutazione oggettiva di una persona e di organizzare il proprio laboratorio di analisi del movimento; a questo punto è infatti necessario prendere una decisione sulla tecnica da impiegare. Esistono fondamentalmente cinque sistemi di misura. Tre di questi permettono di analizzare elementi specifici della funzione locomotoria:

1. l'analisi del movimento: definisce l'ampiezza ed il timing di ogni azione articolare
2. l'elettromiografia dinamica: identifica il timing e l'intensità dell'attività muscolare
3. le registrazioni delle piattaforme di forza: evidenziano le richieste funzionali durante il periodo di carico

Ognuno dei tre sistemi sopracitati costituisce una tecnica diagnostica per un aspetto specifico del cammino. Le altre due tecniche di analisi del movimento

(l'analisi del passo ed il consumo energetico) riassumono invece gli effetti della meccanica del cammino. Se, infatti, al fine di determinare l'efficacia complessiva del cammino si misurano le caratteristiche spazio-temporali del passo del soggetto, l'efficienza del cammino viene valutata tramite misure del costo energetico. Per ognuno dei cinque sistemi di misura, è possibile scegliere tra differenti strumentazioni che differiscono per costo, convenienza e completezza dei dati forniti. Dal momento che non esiste un sistema ottimale, tali scelte si basano sulle necessità, sulla presenza di personale e sulla disponibilità economica della specifica situazione clinica o di ricerca. Mentre alcune decisioni sono opzionali, altre sono determinate dal tipo di patologia che deve essere analizzata [1].

1.2.1 Analisi del movimento

L'analisi del movimento umano ha lo scopo di raccogliere informazioni quantitative relative alla meccanica del sistema muscolo-scheletrico durante l'esecuzione di un atto motorio. Ciò prevede, quindi, la misura di variabili che descrivono la cinematica e la dinamica dei segmenti anatomici. Relativamente alla cinematica, l'informazione che si ricerca riguarda il movimento assoluto del centro di massa dell'intero corpo o di una sua porzione, il movimento assoluto di segmenti ossei o segmenti corporei, il movimento relativo tra ossa adiacenti (angoli articolari). Le variabili cinematiche sono ottenute tramite i sistemi di analisi del movimento, mentre le variabili dinamiche sono ricavate integrando la cinematica con le misure ottenute con le piattaforme di forza. Per la misura delle grandezze cinematiche, sono disponibili sistemi commerciali caratterizzati da tecnologie eterogenee e differenti gradi di invasività [2].

1.2.1.1 Stereofotogrammetria

La stereofotogrammetria permette l'acquisizione delle variabili cinematiche in modo non invasivo. I sistemi optoelettronici che utilizzano telecamere operanti nella gamma del visibile o del vicino infrarosso, unitamente a marcatori posti sulla cute del soggetto, rappresentano la soluzione tecnologica più diffusa per la stima del movimento umano. Tali sistemi, sebbene garantiscano un'accuratezza elevata, forniscono una stima e non una misura diretta delle variabili cinematiche. Essi sfruttano caratteristiche geometriche (punti, linee, aree) localizzate sulla superficie corporea del soggetto le cui immagini acquisite da più telecamere sono ricostruite in tre dimensioni [2]. Sebbene la ricerca attuale si stia muovendo nella direzione di sviluppare metodologie *markerless*, i marcatori cooperativi - attivi o passivi - rimangono ancora oggi la soluzione operativa comunemente utilizzata.

I marcatori passivi sono costituiti da supporti in materiale plastico ricoperti da una pellicola catarifrangente, che riflette luce nell'intorno di lunghezze d'onda specifiche (780-820nm) emesse da un dispositivo d'illuminazione dedicato. Tali emettitori sono coassiali alle telecamere le quali, dotate di un opportuno filtro

ottico, sono in grado di riconoscere immediatamente i marker rispetto allo sfondo. La sfericità del supporto rappresenta la miglior geometria possibile per la riflessione dei raggi IR emessi dagli illuminatori, a vantaggio quindi della visibilità dei marker nel volume di misura. I sistemi che utilizzano marcatori passivi necessitano di un sofisticato sistema di *preprocessing* che li identifichi e classifichi correttamente.

I marcatori attivi (costituiti da LED, *Light Emitting Diodes*), generano automaticamente il segnale luminoso e quindi non necessitano di un dispositivo d'illuminazione esterno. Inoltre, per tali marcatori non c'è bisogno di utilizzare il sistema di *preprocessing* impiegato per i marcatori passivi, visto che i marker attivi sono facilmente rilevabili una volta automatizzato il sistema di controllo della temporizzazione dei segnali emessi dai LED. Tuttavia, la scelta di impiegare marcatori attivi comporta la necessità di alimentazione dei dispositivi e di sincronizzazione via cavo. Uno svantaggio dei marcatori attivi è inoltre quello di essere caratterizzati da angoli di emissione inferiore rispetto a quelli di riflessione dei marcatori passivi; ciò rende il settaggio delle telecamere più critico nel caso si analizzino movimenti complessi.

Le telecamere utilizzate nei sistemi di stereofotogrammetria sono dotate di dispositivi per la rilevazione del segnale luminoso e la trasduzione in segnale elettrico: sensori CCD (*Charged Couple Device*), CMOS (*Complementary Metal Oxid Semiconductor*) o diodi ad effetto foto-laterale.

I sensori CCD hanno rappresentato la tecnologia dominante fino agli anni '80. In tali sensori, costituiti da array lineari o da matrici di pixel, la carica di ciascun pixel è trasferita all'uscita del chip in forma analogica. Tutta l'area del sensore può essere destinata a catturare la luce, rendendo così elevato il *filling factor* (determinante per la qualità dell'immagine). Il sensore CCD è indirizzabile, dato che i suoi elementi sensibili sono identificati da una coppia (x,y) nel piano dell'immagine. L'informazione spaziale tra i vari pixel è trasformata in informazione temporale, attraverso una procedura di scansione del sensore che avviene per righe: si ottiene così un'estrazione del segnale monodimensionalmente ordinata. Per ricostruire l'immagine è necessaria una procedura di decodifica del segnale.

I sensori CMOS sono ormai diventati più convenienti dal punto di vista commerciale grazie all'incremento del fattore di integrazione (numero di chip per unità di superficie). In tali sensori, caratterizzati dal fatto che ogni pixel ha il suo sistema di conversione della carica in tensione, l'uscita del chip è di tipo digitale. Anche i sensori CMOS sono indirizzabili, ma rispetto ai sensori CCD presentano un *filling factor* inferiore.

1.2.2 Elettromiografia dinamica

La forza generata dai muscoli è necessaria a garantire la stabilità articolare e permettere qualunque tipo di movimento, dal più semplice al più complesso. Le proprietà funzionali dei muscoli difficilmente possono essere studiate *in vivo*, sia per ovvie ragioni di impossibilità di inserire sensori di forza in serie ai tendini, sia perché di solito diversi muscoli agiscono in sinergia sullo stesso segmento scheletrico. Oltre alle proprietà meccaniche, l'attività dei muscoli scheletrici è anche associata a processi di tipo elettrico, i quali possono essere registrati con elettrodi inseriti nel muscolo o fissati sulla cute [2]. Questi segnali mioelettrici possono quindi essere analizzati al fine di determinare i tempi di attivazione e la relativa intensità dello sforzo muscolare.

In particolare, l'impiego dell'elettromiografia di superficie (SEMG) sta avendo una notevole diffusione sia per le caratteristiche di non invasività, sia per le potenzialità offerte dalle moderne tecniche di analisi numerica del segnale EMG, che possono fornire utili informazioni quantitative sulle condizioni di attività del distretto muscolare esaminato [1]. La SEMG dinamica identifica l'entità della forza muscolare impiegata, ma non specifica la forza effettiva, dal momento che l'efficacia muscolare è determinata da diversi fattori, quali: il tipo e la velocità di contrazione, la lunghezza della fibra determinata dalla posizione articolare, il braccio di leva che si determina rispetto alla posizione articolare ed il contributo dei muscoli sinergici coinvolti nell'espletamento di una particolare attività. Tuttavia, la versatilità degli elaboratori attuali rende possibile includere molteplici variabili nel calcolo dell'efficacia muscolare: per ogni muscolo coinvolto in una sinergia d'azione, è possibile correlare tali variabili al segnale SEMG del muscolo stesso (definendo la relativa intensità) in modo da identificare correttamente l'efficacia funzionale dell'azione muscolare.

La SEMG è una tecnica di indagine dell'attività muscolare molto promettente e di grande interesse per la riabilitazione: nel monitoraggio degli effetti di un particolare trattamento, direttamente durante un esercizio fisico per aumentarne l'efficacia, per valutare la fatica muscolare o la qualità del recupero di un'attività muscolare compromessa.

1.2.3 Piattaforme di forza

Quando il peso del corpo viene trasferito sul piede d'appoggio, vengono generate sul terreno delle forze orizzontali e rotatorie che possono essere misurate con una strumentazione appropriata. Le forze di reazione del terreno sono equivalenti in intensità ed opposte in verso rispetto a quelle a cui viene sottoposto l'arto in carico. A partire da quest'informazione si possono identificare lo stress imposto sulle articolazioni e il controllo muscolare necessario [1]. La misura delle forze di reazione del terreno (GRF, *Ground Reaction Force*) viene effettuata con una

piattaforma di forza collocata al centro di una passerella e costituita da una piattaforma rigida sospesa sopra trasduttori piezoelettrici o estensimetrici. Le piattaforme a sei componenti misurano le tre componenti della forza e della coppia risultanti, secondo il sistema di riferimento adottato dalla pedana (che prevede l'asse z verticale entrante nel pavimento) [2]. Noto il vettore del carico si possono calcolare le coordinate del punto di applicazione della forza risultante, detto anche centro di pressione (CdP), mediante le seguenti equazioni:

$$x = -hF_x - M_y / F_z \quad (1.1)$$

$$y = -hF_y - M_x / F_z \quad (1.2)$$

dove h è l'altezza alla quale si trova l'effettiva superficie di appoggio rispetto al piano di riferimento (x,y) e può tener conto dell'eventuale spessore di un tappetino sovrapposto alla pedana. Il centro di pressione rappresenta il centroide della distribuzione di pressione su tutta la superficie di appoggio del piede, e la sua eventuale inaccuratezza condiziona pesantemente il calcolo dei momenti che si sviluppano alle articolazioni.

Per assicurare un risultato accurato, è importante che il soggetto trasferisca spontaneamente il carico sulla piattaforma con un movimento naturale durante il cammino. La collocazione volontaria del piede all'interno della piattaforma non è desiderabile, perché genera un rallentamento della velocità del cammino e introduce un movimento dell'arto non naturale. Come risultato, le forze di reazione non rappresentano la naturale capacità di cammino del soggetto. Questo problema è evitato camuffando la piattaforma, che viene montata nella superficie del pavimento e coperta con lo stesso materiale del pavimento stesso. Per ottenere dati utilizzabili per l'analisi è essenziale che il piede in esame prenda contatto completamente con la piattaforma, mentre l'altro piede ne resta fuori. Questo implica spesso la ripetizione dell'esame numerose volte prima che si raggiunga uno schema corretto di contatto del piede con la pedana.



Fig.1.1 Laboratorio di analisi del movimento. I dati acquisiti dal sistema di telecamere sono integrati dalla workstation ai dati provenienti dalle piattaforme di forza e dalla SEMG dinamica.

1.3 Protocolli per l'analisi del cammino

L'analisi del cammino, come detto in precedenza, consiste nella sistematica misura, nella descrizione e nella valutazione delle grandezze caratterizzanti la locomozione dell'essere umano. Per condurre tale analisi appropriatamente, in modo tale che possa fornire in uscita risultati quantitativi clinicamente interpretabili, è necessario ricorrere all'uso di determinati protocolli che regolino le procedure di acquisizione e di elaborazione dei dati attraverso l'utilizzo di:

- un particolare marker-set per l'acquisizione dei dati cinematici
- sistemi di riferimento rispetto ai quali sono restituite le coordinate istantanee tridimensionali dei marker. In particolare, i sistemi di riferimento utilizzati sono:
 - sistema di riferimento globale (o del laboratorio): sistema di riferimento fisso rispetto cui la stereofotogrammetria fornisce le coordinate dei marker
 - sistema di riferimento tecnico: arbitrario, solidale ad un segmento osseo e determinato utilizzando la posizione di almeno 3 marker non allineati (cluster)
 - sistema di riferimento anatomico: i suoi piani approssimano quelli anatomici: sagittale, frontale, trasversale; viene determinato sfruttando la posizione di prominenze ossee (punti di reperi anatomico)
- modelli geometrici o di regressione per la stima di grandezze antropometriche e parametri inerziali
- convenzioni anatomiche e matematiche note per la rappresentazione delle rotazioni e dei momenti articolari

L'utilizzo di un protocollo è garanzia del fatto che il metodo di acquisizione sia standardizzato e quindi le misure, ripetibili nel tempo, siano confrontabili in qualunque ambito di studio intra-soggetto o inter-soggetto. Nel corso del tempo sono stati messi a punto diversi protocolli, ognuno caratterizzato dai propri pro e contro, riguardanti principalmente la velocità di acquisizione, l'accuratezza e la precisione. Nel prosieguo del paragrafo si illustrano i principali protocolli sviluppati, focalizzando l'attenzione sul particolare marker-set implementato.

1.3.1 Il protocollo Davis

Il protocollo Davis [3] è stato sviluppato presso il *Newington Children's Hospital* (Connecticut, Stati Uniti) per fornire uno standard alla raccolta dati di routine clinica nell'ambito della valutazione quantitativa della locomozione umana. I passi associati a questo processo sono i seguenti:

1. videoregistrazione della camminata del paziente prima dell'esame allo scopo di disporre di una valutazione generale preliminare;
2. valutazioni e misurazioni fisiche: si valuta la forza ed il tono muscolare del paziente, il *range* di movimento dei giunti articolari ed eventuali anomalie

ossee; quindi si procede alla misura di alcune grandezze antropometriche, tra le quali: peso, altezza, lunghezza e circonferenza di cosce e gambe. Inoltre si raccolgono dati utili a stimare le posizioni dei centri dei giunti articolari, come: la larghezza di ginocchia e caviglie sul piano frontale, la distanza tra spine iliache superiori anteriori (ASIS) destra e sinistra, la distanza verticale nel piano sagittale del soggetto in posizione supina tra ASIS e gran trocantere (con il femore ruotato in modo che il gran trocantere sia più laterale possibile);

3. posizionamento del marker-set;
4. acquisizione statica del soggetto in posizione eretta, atta a determinare la posizione dei centri di rotazione articolari degli arti inferiori relativamente al sistema di riferimento fisso adottato (integrando la posizione iniziale dei marker rispetto al corpo con i calcoli eseguiti a partire dalle misure antropometriche);
5. acquisizione dinamica, consistente in un minimo di tre camminate a piede nudo;
6. valutazione EMG: elettrodi a filo e/o di superficie sono posizionati sul soggetto, con particolare attenzione rivolta ai muscoli: quadricipite, tricipite surale, tibiale anteriore e tibiale posteriore.

Relativamente al punto 3, il marker-set utilizzato è mostrato in figura 2.2. Esso rappresenta la configurazione minimale necessaria per un'analisi del cammino tridimensionale e bilaterale. Dalle traiettorie dei marker si ottengono gli spostamenti relativi dei diversi segmenti corporei, gli angoli articolari, le velocità e le accelerazioni. I marker sono posizionati sul soggetto seguendo le seguenti specifiche:

Tronco: i marker della spalla (RS e LS) e la *wand* fissata sull'osso cervicale (N) sono posizionati in modo che la linea passante attraverso il giunto sterno-clavicolare e la settima vertebra cervicale sia parallela al piano contenente tali marker. RS e LS sono posizionati in mezz'ora tra il collo e l'aspetto laterale della spalla.

Bacino: i marker R e B sono rispettivamente posizionati in corrispondenza di ASIS destra (RASIS) e sinistra (LASIS); l'osso sacro è identificato tramite una *wand* fissa la cui angolazione è regolata in modo che il marker H giaccia sul piano contenuto dalle ASIS e dalle PSIS (spine iliache superiori posteriori) destre e sinistre.

Coscia: epicondili mediali e laterali della arto destro sono identificati tramite palpazione e un dispositivo di allineamento è posizionato sopra di essi in modo tale che sia allineato all'asse degli epicondili; i marker tecnici RK, RF e RH sono quindi posizionati in modo che l'asse appena individuato giaccia nel piano formato da tali marker. In particolare, RK è posizionato lungo l'asse degli epicondili ed il piano generato dai marker è orientato in modo tale da contenere l'asse

longitudinale della coscia. RK, RF e RH sono fissati assieme in un cluster relativamente rigido. Lo stesso procedimento è ripetuto per il lato sinistro.

Gamba: i marker tecnici RA, RB e RP sono posizionati in modo da formare un altro piano che contenga l'asse degli epicondili destri, che quindi costituisce l'intersezione tra i due piani generati dal marker-set della gamba e della coscia, propriamente allineati. Il marker "sciolto" RA - essendo RB e RP fissati assieme in un cluster - è posizionato all'altezza, ma non necessariamente in corrispondenza, del malleolo laterale. Il piano generato dai marker è orientato in modo tale da contenere l'asse longitudinale della gamba. Lo stesso procedimento è ripetuto per il lato sinistro.

Piede: il marker RT è posizionato in corrispondenza dell'aspetto laterale del piede destro a livello della V testa metatarsale; il marker RQ, relativo al tallone, è posizionato (solamente durante l'acquisizione statica) in modo tale che il vettore tallone-punta del piede identificato dai due marker sia parallelo alla pianta del piede ed allineato alla linea di progressione dello stesso (linea che va dal centro della caviglia allo spazio tra la II e la III testa metatarsale). Lo stesso procedimento è ripetuto per il piede sinistro.

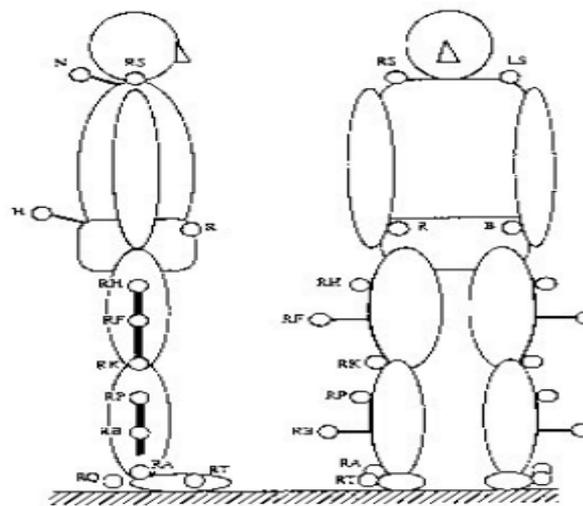


Fig.1.2 Configurazione dei marker adottata dal protocollo Davis. [3]

1.3.2 Il protocollo C.A.S.T.

Il protocollo C.A.S.T. (*Calibrated Anatomical System Technique*), sviluppato da A.Cappozzo et al [4], comporta la localizzazione di un certo numero di punti di repere anatomico nel sistema di riferimento definito da cluster di marker tecnici, attraverso una procedura di acquisizione definita "calibrazione anatomica". Questi marker possono essere montati su placche rigide oppure posizionati in aree corporee dove lo *skin effect* è minimo. Successivamente, la posizione dei punti di repere è ricostruita, rispetto al sistema di riferimento globale, utilizzando le traiettorie dei marker tecnici acquisite durante i *trials* dinamici. La procedura di "calibrazione anatomica" può essere messa a punto in due modi:

1. Si colloca un marker sul punto di reperi anatomico d'interesse e si determinano le sue coordinate nel sistema di riferimento tecnico, sfruttando le coordinate dei marker che identificano il cluster relativo al segmento osseo sotto analisi. Tale procedura può essere ripetuta per ogni punto di reperi ed al soggetto di volta in volta si chiede di assumere una postura tale che permetta sia ai marker tecnici sia a quello anatomico di essere visibili dalle telecamere. I marker anatomici vengono quindi rimossi prima delle acquisizioni dinamiche.
2. Si utilizza una bacchetta sulla quale sono montati un minimo di due marker a distanza nota dalla punta, la quale è indirizzata sul punto di reperi d'interesse in modo tale che sia i marker della bacchetta che quelli del cluster relativo al segmento sotto analisi siano visibili dalle telecamere. Sfruttando la distanza nota tra i marker della bacchetta e la sua estremità viene ricostruita la posizione del punto di reperi anatomico nel sistema di riferimento tecnico. Tale procedura, ripetuta per ogni punto di reperi d'interesse, è più pratica della precedente, specialmente quando il punto di reperi anatomico si trova in una posizione scomoda.

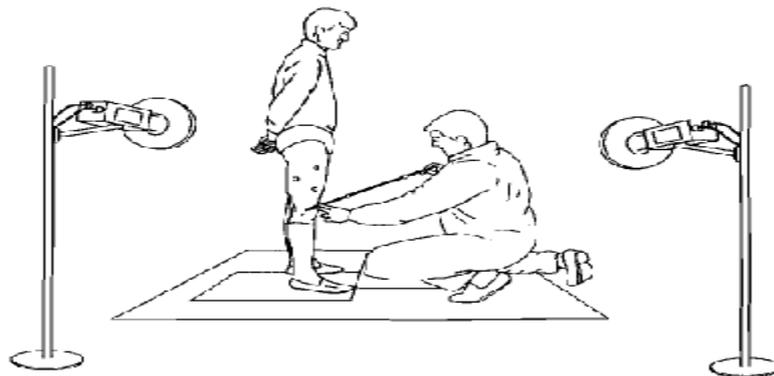


Fig.1.3 Procedura di calibrazione anatomica tramite bacchetta. [4]

La metodologia utilizzata nel protocollo C.A.S.T consente di risolvere il problema dello *skin effect* presente nei marker direttamente applicati sulla cute; tuttavia comporta una lenta preparazione del paziente, essendo le calibrazioni anatomiche lunghe e numerose; ciò incide sui tempi complessivi di raccolta dati, anche se non è prevista l'acquisizione di misure antropometriche. Inoltre, l'utilizzo di placche rigide per i cluster può apportare qualche limitazione al libero movimento del soggetto.

I punti di reperi anatomico previsti da tale protocollo possono essere utilizzati per:

- definire i sistemi di riferimento anatomici: spine iliache superiori anteriori e posteriori (ASIS, PSIS), centro della testa femorale (FH), epicondilo femorale mediale e laterale (ME, LE), prominenza della tuberosità tibiale (TT), apice della testa del perone (HF), apice distale del malleolo mediale e laterale (MM, LM), cresta superiore della superficie posteriore del calcagno

(CA), aspetto dorsale della I, della II e della V testa metatarsale (FM, SM, VM).

- determinare la posizione o migliorare la stima di altri punti di repere (appartenenti al precedente elenco), oppure per fornire rappresentazioni grafiche più realistiche delle ossa e/o dei modelli geometrici relativi a muscoli e legamenti: centro dell'acetabolo (AC), apice antero-laterale e antero-mediale della superficie dorsale della rotula (LP, MP), punto più distale del condilo laterale e del condilo mediale (LC, MC), cresta mediale e laterale del piatto tibiale (MMP, MLP).

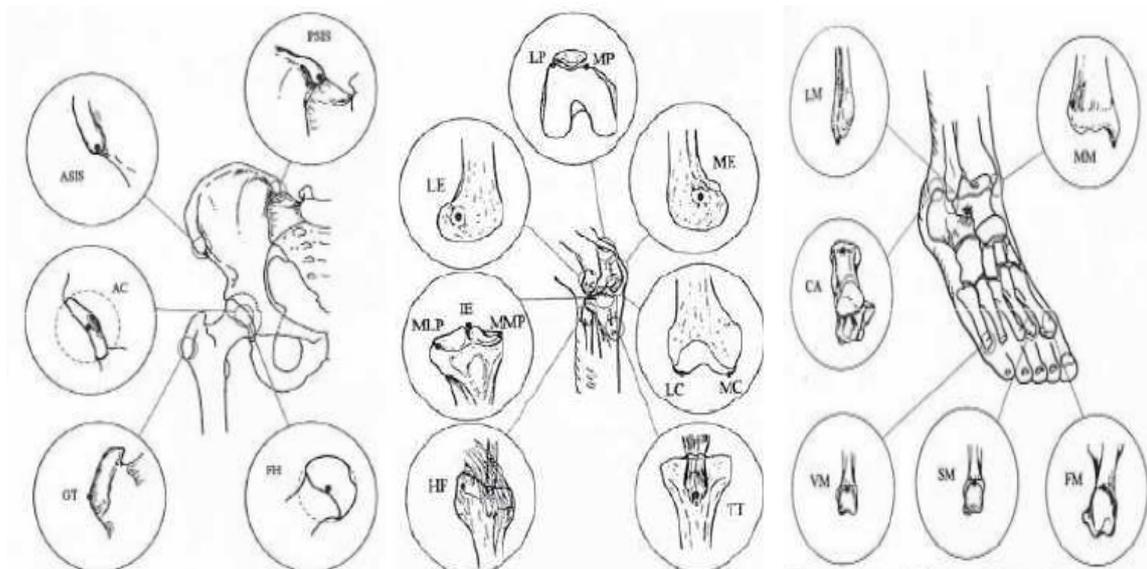


Fig.1.4 Punti di repere utilizzati dal protocollo C.A.S.T. per: bacino e femore prossimale(sinistra), femore distale, tibia e perone prossimali(centro), tibia e perone distali, piede(destra). [4]

A partire dai punti di repere, i sistemi di riferimento anatomici sono ricavati secondo le modalità illustrate nella figura seguente:

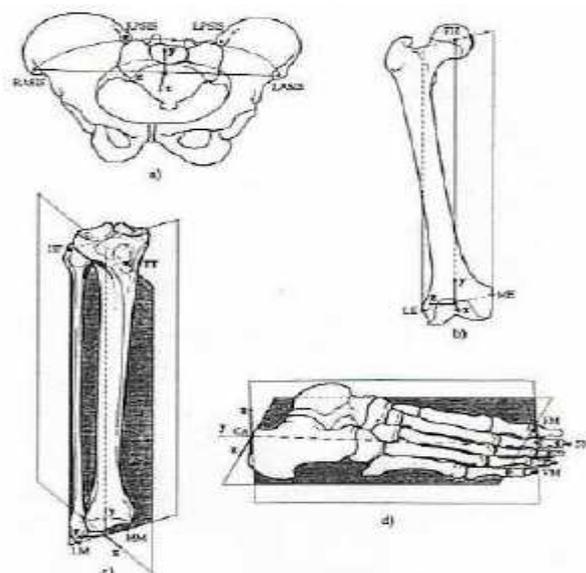


Fig.1.5 Sistemi di riferimento anatomici per: bacino(a), femore(b), tibia e perone(c), piede(d). [4]

1.3.3 Il protocollo Leardini

Il protocollo Leardini, sviluppato da Alberto Leardini et al. [5] presso la clinica ortopedica e traumatologica dell'Ospedale Rizzoli (Bologna, Italia), ha cercato un compromesso tra la riduzione del tempo di preparazione nel paziente (come nel protocollo Davis) e l'accuratezza ed affidabilità dei risultati (come nel C.A.S.T.). Tale protocollo prevede l'individuazione e la successiva ricostruzione dei punti di repere anatomico sia tramite calibrazione anatomica, che tramite applicazione diretta di marker sulla cute del soggetto. In particolare, sono direttamente posizionati sulla cute del soggetto marker in corrispondenza di:

Bacino: spine iliache superiori anteriori e posteriori (ASIS, PSIS).

Coscia: protuberanza più esterna del gran trocantere (GT), condilo femorale laterale (LE).

Gamba: apice esterno della testa del perone (HF), protuberanza della tuberosità tibiale (TT), apice esterno del malleolo laterale (LM).

Piede: cresta inferiore della superficie posteriore del calcagno (CA), estremità dorsale della I e della V testa metatarsale (FM, VM).

I punti di repere soggetti a calibrazione anatomica sono invece: condilo femorale mediale (ME), apice esterno del malleolo mediale (MM), II testa metatarsale (SM). Nei casi in cui è ritenuto opportuno, si procede alla calibrazione anatomica anche delle ASIS e delle PSIS. La figura 1.6 illustra il marker-set del protocollo Leardini, mettendo anche in evidenza i sistemi di riferimento anatomici ricavati per rappresentare le rotazioni articolari in maniera clinicamente interpretabile, ossia: flessioni ed estensioni sul piano sagittale, abduzioni ed adduzioni sul piano frontale, intrarotazioni ed extrarotazioni sul piano trasversale.

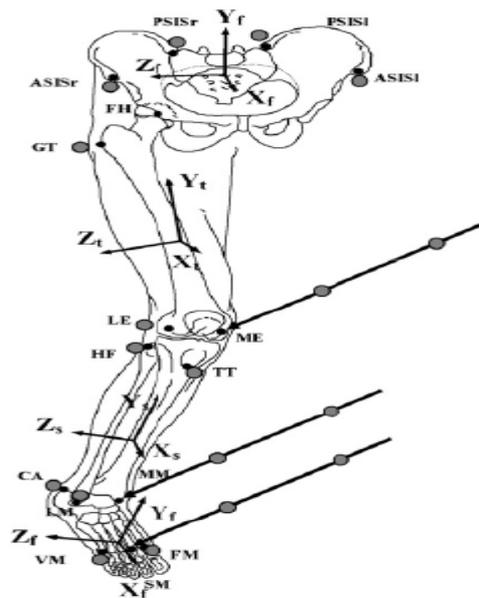


Fig.1.6 Punti di repere (puntini in nero) previsti dal protocollo Leardini, i quali sono identificati o tramite i marker associati (palline in grigio) o tramite calibrazione anatomica per mezzo delle bacchette. [6]

L'accuratezza delle misure ricavate è buona, limitata però dal posizionamento dei marker direttamente sulla pelle del soggetto; tuttavia questo protocollo si è dimostrato essere un buon compromesso tra velocità di preparazione del paziente, riduzione dell'ingombro dell'apparecchiatura (non facendo uso di cluster e di *wand*), affidabilità nella definizione dei piani anatomici ed accuratezza.

1.3.4 Il protocollo SAFLo

Il protocollo SAFLo (Servizio di Analisi della Funzionalità Locomotoria) [7] è stato sviluppato presso il centro di Bioingegneria di Milano e prevede il posizionamento di marker in corrispondenza dei punti di repere, senza ricorrere all'utilizzo di cluster tecnici. L'applicazione di tale protocollo comporta come prima cosa l'acquisizione di determinate grandezze antropometriche relative al soggetto, che verranno impiegate per la determinazione dei centri di rotazione dei giunti articolari. Tali grandezze sono:

- altezza e peso
- lunghezza della coscia (distanza tra gran trocantere e condilo femorale laterale), lunghezza della gamba (distanza tra condilo femorale laterale e malleolo laterale), lunghezza del piede (distanza tra calcagno ed alluce)
- larghezza ed altezza del bacino, rispettivamente misurate come: distanza tra cresta iliache superiori destra e sinistra, distanza tra cresta iliaca superiore ed ischio (quest'ultima mentre il soggetto è seduto su di una sedia rigida)
- distanza verticale tra la spina iliaca posteriore e la cresta iliaca superiore
- distanza tra epicondili mediale e laterale, distanza tra malleoli mediale e laterale e distanza tra I e V testa metatarsale

Dopo l'acquisizione di queste grandezze, la preparazione del soggetto procede con la collocazione dei marker in corrispondenza di: prominenza inferiore dell'osso sacro, spine iliache superiori posteriori, condili femorali laterali, malleoli laterali e V teste metatarsali. Il protocollo SAFLo prevede inoltre il posizionamento di tre marker "aggiuntivi" per ogni arto inferiore, posizionati alle estremità di *wand* rigidamente fissate in corrispondenza di:

- condili femorali laterali (di fatto è incluso anche un collegamento ai condili mediali, come illustrato nel tondo della figura seguente)
- diafisi tibiale anteriore
- avampiede

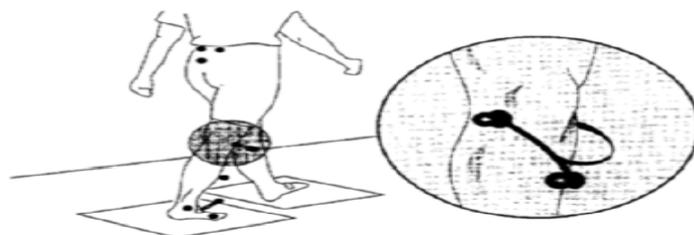


Fig.1.7 Marker-set del protocollo SAFLo. [7]

I sistemi di riferimento anatomici per tale protocollo sono ricavati a nel seguente modo:

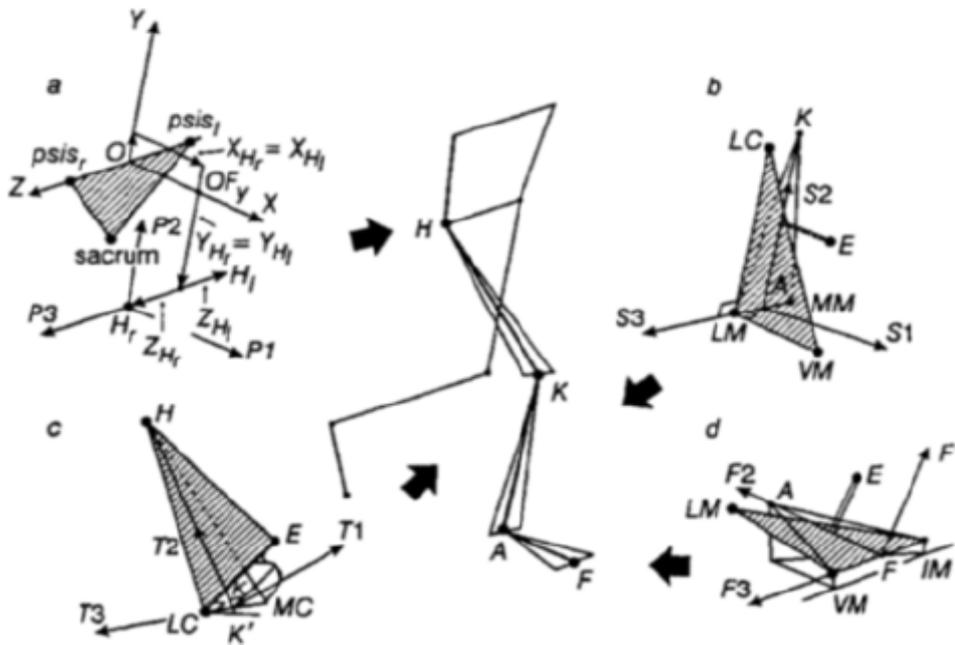


Fig.1.8 Sistemi di riferimento anatomici per il protocollo SAFLo, ricavati a partire dalle coordinate dei marker (sia normali che aggiuntivi). [7]

1.3.5 Il protocollo LAMB

La creazione di un nuovo laboratorio per l'analisi del movimento nei bambini, presso l'Istituto di Fisiologia Umana I dell'Università di Milano, ha rappresentato l'occasione per concepire un nuovo protocollo per la raccolta di dati cinematici da applicare specificatamente in età pediatrica: il protocollo LAMB (Laboratorio per l'Analisi del Movimento nel Bambino) [8]. I cardini principali considerati nella messa a punto di tale protocollo sono stati:

1. includere i vantaggi dei già disponibili approcci di tipo anatomico [3], di calibrazione [4] e funzionale [7]
2. minimizzazione dei vincoli operativi possibilmente collegati alle misure antropometriche dei giovani soggetti, le stesse caratterizzate frequentemente da bassa conformità sperimentale
3. applicazione di secondo livello affidabile per un approccio fisiopatologico all'analisi del movimento nei bambini disabili

Il marker-set di questo protocollo viene adattato a seconda della dimensione corporea del bambino, adottando tre tipi di configurazione diverse: piccola, media e grande, in ordine di complessità crescente. La figura 1.9, in particolare, illustra la configurazione "grande", in cui: i cerchi indicano marker direttamente applicati su punti di reperi anatomico, i quadrati marker tecnici (ovvero il punto mediale di cosce e gambe) ed infine i triangoli punti di reperi calibrati anatomicamente, che

sono: gran trocantere, condilo femorale mediale, malleolo mediale, I testa metatarsale.



Fig.1.9 Marker-set del protocollo LAMB per la configurazione "grande". [8]

I marker indicati con i cerchi sono invece relativi a: processo zigomatico dell'osso temporale, vertebre C7 e T10, acromion scapolare, epicondilo omerale laterale, tuberosità ulnare distale, punto medio delle PSIS, ASIS, condilo femorale laterale, testa del perone, malleolo laterale, V testa metatarsale, inserzione distale del tendine d'Achille, aspetto dorsale dell'alluce.

Questo marker-set è quindi di tipo *total-body*, e quindi prevede il posizionamento di marcatori sul capo, sugli arti superiori, sul tronco, sul bacino e sugli arti inferiori. Il corpo viene modellato come un complesso di 16 segmenti, 7 dei quali appartenenti all'apparato locomotore (bacino, cosce, gambe e piedi) ed identificati da almeno 3 punti ciascuno, essendo il terzo relativo alla coscia il centro articolare dell'anca, stimato dal bacino. Modelli matematici indipendenti dal sistema di riferimento assoluto permettono la ricostruzione dei punti calibrati, l'identificazione del sistema di riferimento del bacino e la stima del centro articolare dell'anca, l'identificazione dei sistemi di riferimento degli arti inferiori e dei centri articolari, il calcolo degli angoli e delle dinamiche articolari, della geometria muscolare, della cinematica del centro di massa e dei lavori compiuti.

1.4 Il ciclo del passo [1]

Il cammino utilizza una sequenza ripetitiva di movimento degli arti al fine di far avanzare il corpo mantenendo contemporaneamente la stabilità dell'appoggio. Durante l'avanzamento del corpo, un arto funge da sostegno, mentre l'altro avanza fino al successivo appoggio; in seguito i due arti si scambiano di ruolo ed entrambi i piedi sono in contatto con il terreno durante il trasferimento del peso da un arto

all'altro. Questa serie di eventi è ripetuta da ogni arto in modo alternato. Una singola sequenza di queste funzioni di un arto è definita ciclo del passo (*gait cycle*), che talvolta è semplicemente identificato con il termine di passo (*stride*) e la cui durata è rappresentata dall'intervallo di tempo intercorrente tra il verificarsi di due stessi eventi. In linea teorica, qualsiasi evento potrebbe essere scelto come inizio del ciclo del passo; dato però che l'istante del contatto del piede con il suolo rappresenta l'evento più facile da definire, questo di solito viene indicato come l'inizio del ciclo (*initial contact*). Normalmente, tale istante viene identificato come il contatto del tallone con il suolo (*heel strike*), dato che nelle persone normodotate il contatto avviene in questo modo. Ogni ciclo del passo - destro o sinistro - è suddiviso in due periodi: periodo di appoggio (*stance phase*) e periodo di oscillazione (*swing phase*). Il periodo di appoggio identifica l'intero lasso temporale durante il quale il piede è in contatto con il terreno ed ha inizio con l'*heel strike*; il periodo di oscillazione, invece, identifica l'intervallo in cui il piede si trova sollevato da terra per permettere l'avanzamento dell'arto ed ha inizio con il distacco del piede dal suolo (*toe off*), evento in corrispondenza del quale si verifica la fine dello *stance*. Il periodo di appoggio è ulteriormente suddiviso in tre intervalli, in base alla sequenza del contatto con il suolo da parte dei due piedi: sia l'inizio che la fine di questo periodo prevedono un intervallo di contatto bilaterale o di doppio appoggio (*double support*), mentre durante la fase intermedia il contatto con il suolo avviene per mezzo di un solo piede (*single support*). Il doppio appoggio iniziale costituisce quindi, secondo la convenzione, l'inizio del ciclo del passo e rappresenta il tempo in cui entrambi i piedi si trovano a contatto con il suolo dopo il contatto iniziale. L'appoggio singolo ha inizio quando il piede controlaterale si distacca per il proprio periodo di oscillazione; durante questo lasso temporale l'intero peso del corpo grava sull'arto appoggiato. Il doppio appoggio terminale ha inizio con la fine dello *swing* del piede controlaterale e dura finché il piede omolaterale si distacca dal suolo per iniziare il proprio periodo di oscillazione. La figura seguente illustra quanto appena descritto:

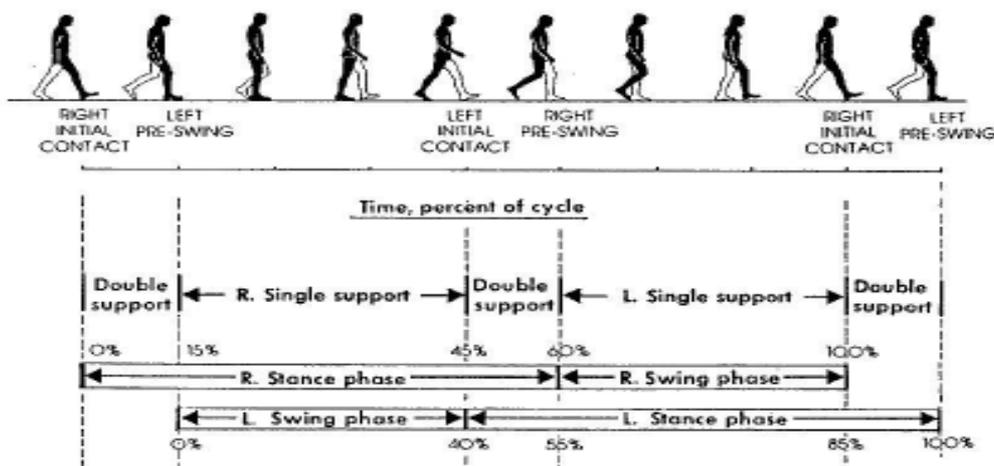


Fig.1.10 Periodi caratteristici del ciclo del passo e relativa durata. [9]

Dalla figura 1.10 è possibile notare la durata relativa dei singoli periodi del ciclo del passo; ognuno è infatti espresso come percentuale rispetto alla durata totale dello *stride*. La durata di entrambi i periodi - *stance* e *swing* - è inversamente correlata alla velocità del cammino; inoltre, il cammino veloce prolunga proporzionalmente la fase di *single support* riducendo i due intervalli di *double support* (annullandosi questi ultimi nella condizione limite di corsa).

Ciascun ciclo del passo contiene otto schemi funzionali, tecnicamente definiti come fasi. Ognuna di queste fasi ha un preciso obiettivo funzionale ed è caratterizzata da uno schema di movimento sinergico realizzato dalle articolazioni dell'anca, del ginocchio e della tibiotarsica per raggiungere tale obiettivo. I compiti di base espletati dall'arto nel corso del ciclo del passo sono tre: l'accettazione del carico, l'appoggio singolo e l'avanzamento dell'arto. La figura seguente mette in relazione tali compiti rispetto ai periodi ed alle fasi del ciclo del passo:

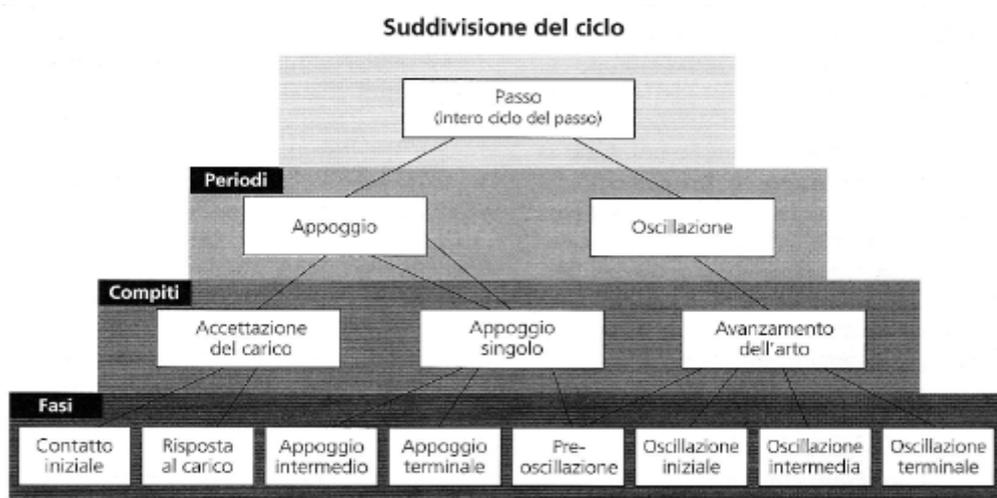


Fig.1.11 Suddivisione del ciclo del passo in base a: periodi, compiti e fasi. [1]

1.5 L'articolazione tibiotarsica

L'articolazione tibiotarsica è un'articolazione a troclea fra la tibia, il perone (detto anche fibula) e l'astragalo; l'estremità inferiore di tibia e perone forma una superficie concava, sulla quale si inserisce la faccia superiore dell'astragalo, convessa. Le superfici articolari delle ossa della gamba formano un incastro a mortaio per la troclea astragalica, il cosiddetto mortaio tibiofibulare; la sua parete posteriore è formata dalla faccia inferiore della tibia, quella laterale è data dalla superficie mediale del malleolo fibulare, quella mediale dalla faccia articolare del malleolo tibiale. Dal lato del tarso, la superficie articolare è fornita dalla troclea e dalle facce malleolari mediale e laterale dell'astragalo.

I mezzi di unione della tibiotarsica sono rappresentati da una capsula articolare rinforzata da legamenti. La parte fibrosa della capsula articolare si inserisce sui bordi del mortaio tibiofibulare e della superficie articolare dell'astragalo; sottile

anteriormente e posteriormente, è invece ispessita ai lati per la presenza di legamenti mediali e laterali. Il legamento mediale ha forma triangolare e si distacca dall'apice del malleolo, espandendosi in quattro fasci, rappresentanti altrettanti legamenti distinti: due anteriori (legamento tibionavicolare e tibioastragaleo anteriore), uno medio (legamento tibioalcaneale) ed uno posteriore (legamento tibioastragaleo posteriore). Il legamento laterale, nel suo complesso meno robusto di quello mediale, è formato da tre fasci distinti in: anteriore (legamento fibuloastragaleo anteriore), medio (legamento fibulocalcaneale) e posteriore (legamento fibuloastragaleo posteriore).

La conformazione dell'articolazione tibiotarsica consente soltanto movimenti di flessione ed estensione; le porzioni laterali del mortaio impediscono infatti qualunque movimento laterale, se non di entità trascurabile. La troclea astragalea è più larga anteriormente che posteriormente; di conseguenza, nei movimenti estensori, essa viene ad apporre al mortaio tibiofibulare la sua parte più larga, in quelli flessori la sua parte più stretta. Il piede in estensione è quindi saldamente incuneato fra i due malleoli ed i movimenti laterali sono pressoché nulli. In flessione, invece, il blocco operato dai malleoli è meno stretto e i movimenti sono in piccola misura possibili.

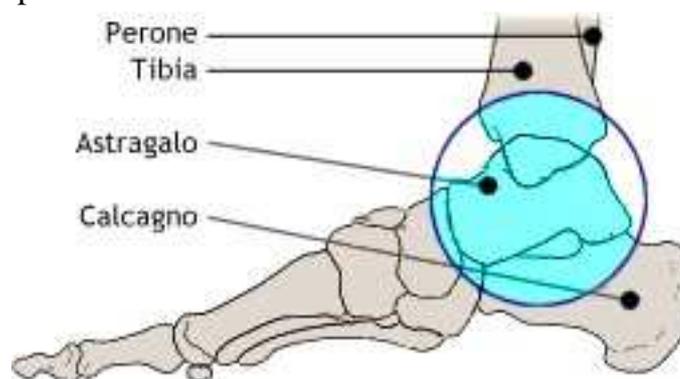


Fig.1.12 Componenti ossee dell'articolazione tibiotarsica.

Solitamente la tibiotarsica è considerata come la sede di tutte le interazioni gamba-piede, ma in realtà si deve includere anche l'articolazione sottoastragalea. Quest'ultima, rappresentante la congiunzione tra l'astragalo e il calcagno, si colloca nell'ambito della colonna verticale di carico tra il calcagno e la tibia. L'azione di quest'articolazione aggiunge la mobilità nei piani frontale e trasversale alla funzione puramente sagittale disponibile a livello della tibiotarsica. Dal momento che il movimento della tibiotarsica avviene nel solo piano sagittale, i muscoli che la controllano agiscono come flessori dorsali o flessori plantari ed il movimento che ne consegue è detto rispettivamente dorsiflessione e plantarflessione. Lo schema di attivazione dei muscoli della tibiotarsica è molto fasico: i flessori plantari sono sostanzialmente attivi durante lo *stance*, al contrario i flessori dorsali risultano i muscoli del periodo di oscillazione. Il soleo, dal momento che

rappresenta il muscolo più grande dell'articolazione tibiotarsica, è utilizzato come modello di riferimento a cui gli altri sono correlati [1].

Tre muscoli principali agiscono come flessori dorsali: il tibiale anteriore, l'estensore lungo delle dita e l'estensore proprio dell'alluce. La tabella 1.1 mostra la loro capacità effettiva:

Muscolo	% soleo
Tibiale anteriore	6.9
Estensore proprio dell'alluce	1.1
Estensore lungo delle dita	2.7

Tab.1.1 Momenti in flessione dorsale della tibiotarsica.

Sette muscoli si trovano invece dietro la tibiotarsica e di conseguenza agiscono come flessori plantari; la loro capacità effettiva - come evidenzia la tabella 1.2 - varia in modo considerevole: il soleo e il gastrocnemio (mediale e laterale) forniscono il 93% del momento interno teorico in flessione plantare, mentre i cinque muscoli perimalleolari provvedono soltanto per il restante 7%. Ciò implica che sono presenti due distinti gruppi funzionali di flessori plantari: il tricipite surale (costituito appunto dal soleo e dal gastrocnemio) ed i muscoli perimalleolari. Anatomicamente, i tre tendini del tricipite surale si uniscono formando il tendine d'Achille, il quale si inserisce sulla superficie posteriore del calcagno.

Muscolo	% soleo
Soleo	100
Gastrocnemio	68
Tibiale posteriore	1.8
Flessore proprio dell'alluce	6.1
Flessore lungo delle dita	1.8
Peroneo lungo	2.4
Peroneo breve	1

Tab.1.2 Momenti in flessione plantare della tibiotarsica.

La fase di spinta (*push-off*) all'interno dell'appoggio terminale (*terminal stance*) è comunemente considerata come la funzione primaria del tricipite surale, il quale deve adeguatamente stabilizzare l'articolazione tibiotarsica durante il movimento di sollevamento del calcagno dal suolo. All'inizio di questa fase si verifica infatti un rapido e marcato aumento in ampiezza sia del soleo che del gastrocnemio, rispettivamente fino al 75% (al 45% dello *stride*) ed al 60% (al 40% dello *stride*) del MMT (*Manual Muscular Test*). Successivamente, l'intensità dell'azione di entrambi i muscoli diminuisce rapidamente, fino a cessare dopo l'inizio della fase di pre-oscillazione. Sebbene l'attività di tali muscoli diminuisca troppo rapidamente per poter sollevare il corpo, risulta tuttavia sufficiente ad accelerare l'avanzamento dell'arto in scarico, apportando così un importante contributo per

l'oscillazione. I muscoli flessori plantari hanno un ruolo importante anche per quanto riguarda l'accettazione del carico.

1.6 Biofeedback (BFB) training

La storia del *biofeedback* nella riabilitazione neuromuscolare cominciò con la scoperta, nel 1830, che fenomeni di natura elettrica si sprigionavano dalla superficie di un muscolo durante la sua contrazione. I resoconti sull'applicazione di tecniche di *biofeedback* per il trattamento di svariati disordini neuromuscolari iniziarono ad apparire tra la fine degli anni '50 e l'inizio degli anni '60. Sebbene i vari report abbiano descritto l'utilizzo del *biofeedback* nell'ambito di lesioni del midollo spinale, torcicolli spastici ed altra distonie, paralisi cerebrali e danni ai nervi periferici, l'area di gran lunga maggiormente investigata ha riguardato la riabilitazione post-ictus [10].

L'utilizzo originale del biofeedback per allenare l'attività di un singolo muscolo in posture statiche o movimenti estranei alla funzione, tuttavia, non si correlavano bene ai miglioramenti della funzionalità motoria in pazienti con lesioni del sistema nervoso centrale. Nella riabilitazione neuromotoria, un task-oriented training incoraggia invece il paziente ad esplorare l'ambiente circostante ed a risolvere specifici problemi riguardanti il movimento. Perciò, una terapia con *biofeedback* efficace per pazienti con deficit motori dovrebbe ri-educare il sistema del controllo motorio durante movimenti dinamici funzionalmente orientati ad uno scopo, piuttosto che contare principalmente sul controllo statico di un singolo muscolo o sull'attività di un giunto articolare [11]. Tali considerazioni saranno espresse più approfonditamente al paragrafo 1.6.2.

1.6.1 Definizione e scopo del BFB

Il *biofeedback* (BFB) è una tecnica di riabilitazione mente-corpo grazie alla quale gli individui imparano a modificare alcuni aspetti della loro fisiologia al fine di migliorare la salute fisica e mentale. L'organismo umano interagisce continuamente con l'ambiente esterno attraverso l'elaborazione di comportamenti adattativi, cioè di meccanismi di autoregolazione che spesso possono avvenire in modo automatico, indipendentemente dalla consapevolezza e dalla volontà della persona che li mette in atto. Basti pensare, per avere un'idea, al meccanismo di rilascio dell'insulina nella circolazione sanguigna in seguito ad un pasto. In altri casi, invece, molti processi fisiologici - solo all'apparenza involontari - possono essere controllati consapevolmente dall'essere umano: ad esempio, dopo una corsa, si può percepire il cuore battere più forte e quindi agire di conseguenza (osservando un periodo di riposo) per riportare il battito ad un ritmo normale. Quindi, nel momento in cui un individuo percepisce questi segnali da parte del proprio corpo, può agire di conseguenza per cercare di modificarli. E' proprio su

questo concetto che si basa il meccanismo del *biofeedback*, ovvero di "retroazione biologica", il quale rende possibile l'applicazione di tali osservazioni per regolare determinate funzioni biologiche che di norma non sono sotto il controllo volontario di una persona. Esattamente come in un circuito di controllo a catena chiusa, il segnale di uscita (parametro fisiologico) è riportato in ingresso in modo che il controllore (la persona) possa regolarlo affinché il valore si assesti su quello di riferimento.

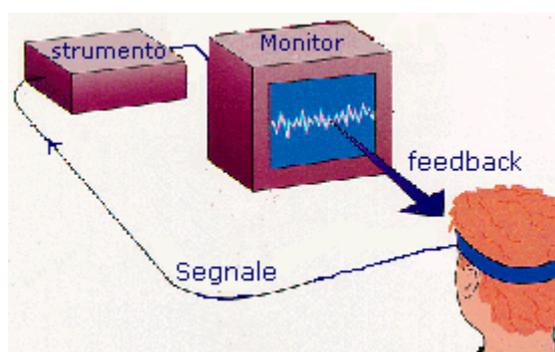


Fig.1.13 Schema generale biofeedback.[12]

Per citare i più semplici meccanismi di BFB, si pensi al comune termometro o alla bilancia: entrambi questi strumenti forniscono alla persona che li utilizza informazioni circa una condizione del proprio corpo, ovvero la temperatura corporea ed il peso. Presa coscienza di questi "segnali di feedback" è possibile, eventualmente, mettere a punto una serie di comportamenti atti a riportarli in un range desiderato. Nel caso in cui la bilancia indichi una condizione di sovrappeso, ad esempio, è possibile osservare una dieta, mentre se la temperatura corporea è sopra i 38°C, difficilmente si andrà a fare sport all'aria aperta, ma più probabilmente si rimarrà a letto o comunque in un ambiente caldo per far scendere la temperatura. Per colui che ne fa uso, un apparecchio di BFB agisce quindi come una sorta di sesto senso, attraverso il quale si viene a conoscenza di determinate condizioni corporee altrimenti non diagnosticabili.

Con l'utilizzo del BFB, è possibile monitorare un certo processo fisiologico attraverso l'uso di elettrodi o trasduttori applicati sulla cute. I segnali captati vengono amplificati e restituiti in tempo reale al soggetto sotto forma di segnali acustici o visivi (*feedback*), affinché costui divenga consapevole dei propri stati interni e possa adottare opportune strategie di controllo per entrare volontariamente in uno stato desiderato e cercare di mantenerlo. Il BFB è quindi un meccanismo finalizzato all'apprendimento dell'autoregolazione; attraverso il suo utilizzo, un soggetto può imparare ad influire in modo significativo sia sulle risposte fisiologiche solitamente al di fuori del controllo volontario, sia su quelle che, generalmente controllabili, sono sfuggite ai meccanismi regolatori naturali, a causa di un evento traumatico o dell'insorgere di una patologia.

Il termine *biofeedback* venne coniato verso la fine degli anni '60 per descrivere procedure di laboratorio usate per allenare i soggetti coinvolti in ricerche sperimentali ad alterare ritmo cardiaco, attività cerebrale, pressione sanguigna ed altre funzioni corporee che normalmente non sono controllate volontariamente. Storicamente, il BFB si sviluppò negli Stati Uniti proprio in quegli anni, quando alcuni ricercatori (Neal E. Miller et al. [13]) dimostrarono come, tanto nell'animale quanto nell'uomo, fosse possibile controllare alcuni parametri fisiologici: frequenza cardiaca, ritmi EEG, vasocostrizione cutanea e risposta elettrodermica. Successivamente, il BFB si diffuse anche in Europa imponendosi rapidamente come nuovo approccio terapeutico in psicoterapia, medicina psicosomatica e medicina riabilitativa, in alternativa all'uso di psicofarmaci. Tale approccio, infatti, è non farmacologico, non invasivo e pressoché privo di effetti collaterali.

Il 18 maggio 2008, tre diverse organizzazioni internazionali: la *Association for Applied Psychophysiology and Biofeedback* (AAPB), la *Biofeedback Certification International Alliance* (BCIA) e l'*International Society for Neurofeedback and Research* (ISNR) giunsero ad esprimere di comune accordo la definizione di *biofeedback*:

"Il *biofeedback* è un processo che consente a una persona di imparare a modificare l'attività fisiologica ai fini del miglioramento della salute e delle prestazioni. Strumenti di precisione misurano l'attività fisiologica, come le onde cerebrali, la funzione cardiaca, la respirazione, l'attività muscolare e la temperatura della pelle. Questi strumenti rapidamente e accuratamente "retro-azionano" l'informazione all'utente. La presentazione di queste informazioni - spesso in collaborazione con i cambiamenti nel pensiero, nelle emozioni e nei comportamenti - sostiene desiderati cambiamenti fisiologici. Nel corso del tempo, queste modifiche possono perdurare senza l'uso continuato dello strumento di supporto."

L'obiettivo dell'impiego del BFB in ambito clinico è quello di permettere alle persone che ne fanno uso di venire a conoscenza di quelle che sono le funzioni fisiologiche compromesse o deficitarie, cercando così di favorire tanto l'autoconsapevolezza quanto il controllo sui parametri biologici regolatori, al fine di migliorare lo stato di salute fisico o mentale. La prova evidente di un successo, al termine di un percorso terapeutico tramite BFB, sta nel fatto che i miglioramenti raggiunti da parte del soggetto possono essere mantenuti nel tempo senza più ricorrere all'uso dei segnali di *feedback*, arrivando così ad integrare le capacità di autoregolazione apprese nella vita di tutti i giorni, facendole diventare abilità naturali.

1.6.2 BFB per migliorare il cammino in pazienti post-ictus

L'andatura delle persone affette da emiparesi cronica a seguito di un attacco ischemico è spesso lenta ed insicura e quindi può fortemente limitare le loro

attività quotidiane, tanto nella vita privata quanto in quella sociale. Di conseguenza, una camminata più veloce ed efficiente rappresenta l'obiettivo principale della riabilitazione motoria di tali pazienti.

I requisiti per un efficace intervento riabilitativo comprendono:

1. individuare l'indebolimento e/o il danneggiamento del controllo motorio causato dall'ictus.
2. fornire ai pazienti la pratica dei movimenti funzionali necessari allo svolgimento delle normali attività della vita quotidiana.

Nella camminata normale, i muscoli flessori plantari della caviglia producono circa l'80% dell'energia totale necessaria a camminare [14]. Il lavoro di tali muscoli è principalmente indirizzato a contribuire all'avanzamento dell'arto e di conseguenza gioca un ruolo fondamentale nel determinare la velocità del cammino [15]. I pazienti emiparetici tendono ad avere una severa riduzione sia della potenza sviluppata alla caviglia nella fase di *push-off* che della velocità di camminata [16].

Le tecniche che fanno uso del *biofeedback* (BFB) sono già state ampiamente sfruttate in diverse aree della riabilitazione, e diversi studi hanno fatto uso del *biofeedback* elettromiografico (BFB-EMG, paragrafo 1.6.4), impiegato da solo oppure in combinazione con la terapia riabilitativa convenzionale per provare a migliorare gli aspetti del cammino in pazienti emiparetici post-ictus. Secondo i criteri di efficacia stabiliti nel 2001 da un comitato internazionale (paragrafo 1.6.5), la riabilitazione motoria tramite BFB-EMG in pazienti post-ictus è riconosciuta essere "forse efficace". Gli studi in questa direzione hanno infatti dato esiti controversi: da un'esigua quantità di studi individuali vi è qualche prova che l'uso del BFB-EMG in combinazione con la fisioterapia standard produca miglioramenti nella potenza motoria e nella qualità del cammino [17]. Tuttavia, in una revisione completa della letteratura sull'impiego del BFB-EMG nella riabilitazione [18] non è stata trovata alcuna prova conclusiva di beneficio per il cammino. I problemi ricorrenti che si incontrano nel trovare delle prove per l'efficacia del BFB-EMG comprendono sia studi malamente progettati e/o con pochi partecipanti che la mancanza di parametri di valutazione universali e/o standardizzati che catturino adeguatamente l'effetto dell'intervento riabilitativo. Un ulteriore problema può essere rappresentato dalle modalità di applicazione del BFB-EMG stesso; infatti, nonostante l'importanza di attività *task-oriented* nella riabilitazione post-ictus sia largamente riconosciuta, il BFB-EMG è stato spesso applicato in posture statiche e non come parte integrante di attività motorie funzionali.

E' stato quindi suggerito che un training riabilitativo dei muscoli plantarflessori in una modalità *task-oriented* possa massimizzare gli effetti del BFB-EMG per aumentare sia la qualità che la velocità della camminata in una popolazione di soggetti emiparetici [19], laddove sia prevista una modalità di *feedback* che faciliti

il *motor learning*, i cui principi appresi nel corso degli anni vanno scrupolosamente applicati. In particolare, è stato suggerito come una tabella di *feedback* che preveda la loro attenuazione graduale nel corso del tempo possa combinare i benefici di guidare i pazienti nella giusta direzione mentre contemporaneamente essi sono resi gradualmente meno dipendenti dai segnali di *feedback* stessi [20]. La pratica variabile è un altro paradigma di apprendimento che è stato usato per promuovere la conoscenza di nuove abilità motorie relative ai più disparati compiti motori in soggetti sani, un metodo che apparentemente permette lo sviluppo e la memorizzazione delle strategie efficaci per il controllo motorio [21]. Un protocollo di apprendimento basato su entrambe queste strategie per il controllo motorio può massimizzare le prestazioni e l'apprendimento di un compito come può essere quello di una camminata qualitativamente migliore in una popolazione di emiparetici. L'applicazione di queste direttive ha caratterizzato uno studio longitudinale *single-case* [22], in cui sono stati investigati i cambiamenti in una paziente con emiparesi cronica del lato destro in risposta ad un BFB-EMG applicato al tricipite surale durante attività di cammino funzionali.

I risultati di tale studio si sono dimostrati buoni, dato che il paziente ha aumentato in maniera significativamente funzionale la velocità del cammino, e molte altre variabili della sua camminata sono migliorate a seguito del trattamento. Inoltre, gli esiti si sono dimostrati concordanti con la letteratura, dato che ad un aumento della potenza sviluppata dai flessori plantari è corrisposto un significativo aumento della velocità di camminata e di altri parametri, quali la *cadence* e la *stride length*. Tra l'altro, nonostante tale studio fosse indirizzato all'aumento della potenza sviluppata in fase di push-off, la variazione di un parametro di simmetria, quale lo *step length*, relativamente all'arto paretico, ha indicato un generale beneficio di questo trattamento "misto", riscontrabile in un miglior equilibrio e stabilità della camminata. Infine, i cambiamenti visti in laboratorio sembrarono incorporati nelle attività di vita quotidiana del paziente, suggerendo che il protocollo fosse stato efficace nel promuovere l'apprendimento ed il trasferimento delle abilità nella vita di tutti i giorni. Date le buone premesse, questa tecnica riabilitativa è stata ulteriormente esplorata [23], in modo da capire se possa apportare vantaggi significativi rispetto al trattamento riabilitativo convenzionale.

1.6.3 Modelli di apprendimento per il BFB

Le terapie che fanno uso del BFB sono dei processi di apprendimento, più che trattamenti veri e propri (da qui l'espressione di *BFB training*); come tali possono fungere da sostitute alle terapie farmacologiche convenzionali, oppure costituire un supporto aggiuntivo ad esse. Allo stesso modo in cui viene insegnato a un bambino ad andare in bicicletta, gli individui che intraprendono un percorso di BFB training devono assumere un ruolo attivo e fare molta pratica al fine di sviluppare l'abilità richiesta. Invece di ricevere passivamente un trattamento, il paziente è quindi parte

attiva del processo. Pertanto, nel BFB training è coinvolta anche la componente psicologica del paziente, la cui determinazione, convinzione e forza di volontà sono fondamentali per il successo della terapia. Il paziente, per prima cosa, deve prendere coscienza di una particolare condizione fisica o psichica patologica (determinante le alterazioni fisiologiche) e quindi mettere a punto una serie di strategie e di comportamenti atti a migliorarla, con l'aiuto del personale terapeutico e dell'apparecchiatura di BFB. Ad ogni modo, questo approccio richiede al paziente un certo tipo di impegno e di partecipazione anche al di fuori delle sedute. Soprattutto nel caso in cui ci si abbia a che fare con alterazioni degli stati psicologici, o con patologie stress-correlate, essi devono: esaminare la loro vita giorno dopo giorno, per capire se possono contribuire in qualche misura alla propria patologia; essere in grado di riconoscere se possono rimediare, con i propri sforzi, ai loro disturbi fisici; eliminare eventuali cattive abitudini e, soprattutto, accettare di farsi carico della maggior parte di responsabilità per il raggiungimento ed il mantenimento del proprio stato di salute.

Il BFB training può seguire due diversi modelli di apprendimento. Mentre il primo si presta maggiormente alla cura di patologie fisiche, il secondo si adatta al trattamento degli stati emotivi e psicologici alterati.

1) Condizionamento operante

Il condizionamento operante è un modello di apprendimento che utilizza gli effetti come un mezzo per modificare il tipo di un comportamento o il suo verificarsi. Relativamente al BFB training, tale modello si basa esclusivamente sul fatto che il feedback assume a carattere di rinforzo al fine di indurre i pazienti a cambiare la loro fisiologia. In un'ottica comportamentale animale, questo tipo di approccio assimila il desiderio di recupero del paziente (rinforzo motivazionale) al soddisfacimento delle esigenze di base, mentre il feedback (rinforzo positivo) viene assimilato alla gratificazione. La presenza del terapeuta in questa circostanza serve semplicemente a spiegare cosa misura l'attrezzatura BFB e come questa si relaziona alla fisiologia del paziente. In questo modello il feedback agisce quindi come una sorta di premio, o di ricompensa (ad esempio il feedback acustico può essere una piacevole melodia scelta dal paziente stesso).

2) Terapia cognitiva

Diversi interventi psicoterapeutici possono essere utilizzati in combinazione con il BFB training per rendere i pazienti consapevoli di come lo stress, o altre componenti emotive alterate, abbiano avuto un effetto negativo sulla loro fisiologia. In questo modello di apprendimento è necessario comprendere il paziente come individuo; si usa disporre quindi di una sua valutazione - sia psicofisiologica che psicologica - allo scopo di determinare quali sono i pattern di pensiero e di comportamento che contribuiscono alla sua vulnerabilità fisiologica.

Il paziente è aiutato nell'identificazione e nella modifica delle proprie cognizioni disfunzionali attraverso i segnali di feedback e gli interventi verbali del terapeuta.

1.6.4 Tipologie di BFB e applicazioni cliniche

Dalla definizione di BFB si capisce che esistono tante procedure terapeutiche che possono utilizzare il BFB training quanti sono i parametri biologici monitorabili senza ricorrere a metodologie invasive o traumatiche. Le funzioni fisiologiche sulle quali è possibile intervenire con una terapia basata sul BFB possono essere indicatori di determinati stati o funzioni psicologiche, oppure possono essere coinvolte in precise patologie. Le più importanti e diffuse branche in cui opera il BFB training sono le seguenti:

- elettromiografia di superficie (sEMG): misura la tensione muscolare
- elettroencefalografia (EEG): misura l'attività elettrica cerebrale
- temperatura cutanea (T): misura la temperatura cutanea periferica
- foto-pletismografia (PPG): misura la variabilità del battito cardiaco (HRV, *Heart Rate Variability*) e il grado di vasodilatazione periferica
- elettrodermografia (EDG): misura la resistenza elettrica cutanea (GRS, *Galvanic Skin Resistance*)

Per ogni diverso parametro biologico preso in considerazione, sono ovviamente diverse: le basi anatomiche e fisiologiche interessate; le soluzioni tecniche relative alla misurazione, all'amplificazione ed alla visualizzazione dei segnali; le applicazioni cliniche.

1.6.4.1 BFB elettromiografico (EMG-BFB)

L'elettromiografia di superficie (sEMG) misura la tensione muscolare utilizzando elettrodi di superficie posizionati sulla cute in corrispondenza del muscolo che deve essere monitorato. Il BFB-EMG si occupa quindi di misurare l'attività di un muscolo target, allo scopo di fornire al paziente informazioni sullo stato del tono muscolare con l'obiettivo di favorirne la distensione, il rilassamento oppure una tensione maggiore, a seconda dell'obiettivo della terapia. Considerando un BFB-EMG acustico, ad esempio, quando la tensione muscolare raggiunge o supera un determinato livello di soglia, viene emesso un segnale di "bip" che informa il paziente del raggiungimento di una condizione significativa per il training. Nel caso del BFB-EMG, il parametro monitorato - la tensione muscolare - non appartiene all'insieme delle attività mediate dal sistema nervoso autonomo, ma ricade per la maggior parte sotto il controllo diretto della volontà. Tuttavia ci sono molto spesso situazioni che portano una persona a sviluppare tensioni muscolari inconse in vari distretti corporei; queste tensioni, se prolungate nel tempo, possono causare mal di testa o anche condurre a stati ansiosi e di stress. Si può affermare che il BFB-EMG sia attualmente la tecnica più impiegata nel campo delle pratiche di rilassamento e della terapia dell'ansia non farmacologica. L'altra

principale applicazione clinica del BFB-EMG riguarda le terapie di riabilitazione neuromuscolare post-traumatiche. Anche quando una persona non ha la percezione di un arto paralizzato e/o non riesce a muoverlo volontariamente, l'EMG spesso può rilevare qualche residua attività elettrica muscolare. Il BFB-EMG amplifica il segnale elettrico proveniente dall'arto paralizzato, e a mano a mano che il paziente diventa consapevole di tale attività, il suo sistema nervoso può essere in grado di stimolare l'attività muscolare. Eventualmente, è possibile che si sviluppino nuove terminazioni nervose nei muscoli interessati e il paziente possa recuperare un certo grado di mobilità.

Altre applicazioni cliniche relative all'impiego del BFB-EMG riguardano il trattamento di:

- cefalee muscolo-tensive
- bruxismo
- desensibilizzazione sistematica
- patologie stress-collegate come asma ed ulcere
- ipertensione essenziale



Fig.1.14 Apparecchiatura per EMG-BFB. [24]

1.6.4.2 BFB elettroencefalografico (EEG-BFB)

Il BFB-EEG consente di monitorare i ritmi caratteristici dell'attività elettrica del cervello allo scopo di far acquisire al paziente la possibilità di controllare un particolare ritmo EEG; quelli più interessanti a fini terapeutici sono: il ritmo Alfa (8-12Hz), il ritmo Theta (4-8Hz) e il ritmo Low Beta(12-18Hz).

Il ritmo Alfa (preponderante in uno stato di veglia attiva, ad occhi chiusi) è un buon indicatore di una mente non impegnata in alcun compito, rilassata, sgombra di pensieri, ma sveglia e pronta a recepire eventuali stimoli sensoriali. Il training basato sul ritmo Alfa può essere utile per coloro che desiderano aumentare il livello di autocontrollo e di lucidità mentale, ma anche per raggiungere più facilmente una condizione psicofisica di distensione e benessere interiore. L'apertura degli occhi fa cessare il ritmo Alfa, che viene sostituito dal ritmo Beta; pertanto non è possibile utilizzare un feedback di tipo visivo. Il training basato sul ritmo Low Beta è invece molto utile per la terapia del deficit d'attenzione nei

bambini iperattivi; a tal scopo si effettua ad occhi aperti, con contemporanea somministrazione di feedback visivo ed acustico. L'obiettivo del training è quello di aumentare la ampiezza delle onde Low Beta e nello stesso tempo diminuire l'ampiezza delle onde Theta, che risultano eccessive nei bambini affetti da deficit dell'attenzione. Il training basato sul ritmo Theta (che appare spontaneamente in prossimità del passaggio dalla veglia al sonno) è applicabile nel caso un soggetto voglia aumentare il proprio livello di coscienza o imparare a modificare lo stato di coscienza; questo training può anche essere utilizzato per la cura dell'insonnia. Recenti sviluppo stanno cercando di valutare il BFB-EEG come possibile aiuto nella cura degli stati depressivi, essendosi già dimostrato valido per la terapia degli stati ansiosi e di stress, nonché per la prevenzione dalle crisi epilettiche.



Fig.1.15 Esempio di BFB-EEG per la cura del deficit d'attenzione. [25]

1.6.4.3 BFB termocutaneo (T-BFB)

Il T-BFB fornisce indicazioni al paziente riguardo la variazione della temperatura delle mani allo scopo di addestrarlo ad ottenere un aumento della temperatura cutanea periferica. Ciò che viene monitorato non è il valore assoluto della temperatura cutanea, che varia ampiamente da individuo a individuo, bensì la variazione della temperatura rispetto al valore iniziale della seduta. Da un punto di vista fisiologico, il parametro che il paziente tende a modificare è il flusso sanguigno nel distretto circolatorio cutaneo. Le applicazioni cliniche del T-BFB riguardano soprattutto la cura delle emicranie e del morbo di Raynaud. Riguardo alla prima, essa si fonda sulla relazione esistente tra bassa temperatura cutanea delle mani ed inizio dell'emicrania. Per quanto concerne la seconda, Il training è utilizzato per cercare di inibire o quantomeno moderare il vasospasmo presente nelle crisi inducendo una vasodilatazione e incrementando la circolazione sanguigna nelle dita. La rilevazione della temperatura viene effettuata mediante una piccola sonda posta a contatto con la pelle, mentre il feedback può essere indifferentemente visivo o acustico.

La temperatura cutanea periferica è inoltre un indicatore abbastanza fedele del livello di attivazione nervosa dell'organismo. Infatti, in condizioni di stress emotivo si osserva una notevole vasocostrizione cutanea periferica, mentre il

rilassamento psicofisico induce una vasodilatazione. Il training con T-BFB può quindi essere impiegato come terapia di rilassamento psicofisico generale.



Fig.1.16 Posizione degli elettrodi per il T-BFB. [26]

1.6.4.4 BFB foto-pletismografico (PPG-BFB)

La *heart rate variability* (HRV) è un parametro che può essere facilmente monitorato utilizzando sistemi foto-ottici che, applicati al dito di una mano, registrano le variazioni di flusso sanguigno nei capillari delle dita. Le apparecchiature più moderne permettono di ricavare, oltre alla HRV, anche lo stato di vasodilatazione periferica (in base all'ampiezza del segnale registrato). Se l'ampiezza del segnale è bassa significa che c'è vasocostrizione, in caso contrario c'è vasodilatazione. Il training con PPG-BFB della frequenza cardiaca è utilizzato nella terapia delle aritmie, soprattutto di tipo tachicardico. Nei casi in cui il T-BFB evidenzia minimi cambiamenti della temperatura cutanea periferica, è possibile impiegare al suo posto il PPG-BFB, il cui sensore è più sensibile ai cambiamenti di flusso sanguigno.



Fig.1.17 Fotopletismografo per la misura della HRV. [27]

1.6.4.5 BFB elettrodermografico (EDG-BFB)

Le risposte emotive a stimoli inattesi, stati di eccitazione o preoccupazione possono aumentare l'attività delle ghiandole sudoripare eccrine, aumentando la conduttività della pelle. Questi stimoli emotivi, interni quanto esterni, provocano quindi una caduta della GRS (*Galvanic Skin Resistance*) in alcuni distretti cutanei, in particolare a livello del palmo della mano e delle dita. E' possibile pertanto misurare l'attività elettrica della pelle utilizzando un elettrodermografo, posizionando: un elettrodo sulle dita (o sul palmo) della mano, un secondo elettrodo sul polso ed applicando una debole corrente elettrica costante. Sotto

l'azione di stimoli emotivi si hanno veloci cambiamenti del valore della GSR che in genere non superano il 5-10%. Tali variazioni sono chiamate risposte fasiche, e sono utili a scoprire eventuali emozioni inconsce, per esempio durante le sedute di psicoterapia. Esistono sostanzialmente due tipi di attività elettrica della pelle analizzabili in termini di GRS:

1. Attività tonica: esprime il valore assoluto della GRS, fornendo un indice dello stato generale di attivazione del sistema nervoso dell'organismo. L'attività tonica è maggiore se l'individuo è tranquillo e rilassato; se invece è agitato e nervoso, aumenta la sudorazione cutanea e si abbassa il livello di GRS.
2. Attività fasica: esprime le rapide risposte provocate da stimoli emozionali, sensoriali o ideativi.

Applicazioni cliniche relative all'impiego dell'EDG-BFB riguardano la cura dell'iperidrosi, degli stati di panico, di ansia e di stress. E' possibile utilizzare questo tipo di training in aggiunta alla psicoterapia per aumentare la consapevolezza del paziente nei confronti delle proprie emozioni.

1.6.5 Efficacia clinica del BFB training

Sembra esserci un filo conduttore che accomuna molti esiti positivi derivanti da una terapia con BFB training: la maggior parte delle persone che ne beneficiano hanno infatti condizioni patologiche che vengono sviluppate, o aggravate, dallo stress. Per questa ragione, si ritiene che il rilassamento sia la chiave per un eventuale successo del training. Gli eventi stressanti producono infatti forti risposte emotive, che suscitano determinate reazioni fisiche; quando il corpo è sottoposto a ripetuto stress, alcuni processi interni (come ad esempio la pressione sanguigna) diventano iperattivi ed il valore anormale di un certo parametro può diventare cronico. Guidati da un terapeuta e dall'apparecchiatura di BFB, si può imparare a riportare alla normalità il valore del parametro interessato attraverso specifiche tecniche di rilassamento ed esercizi mentali.

Nel 2001, una *task force* della AAPB e la *Society for Neuronal Regulation* hanno sviluppato le linee guida per la valutazione dell'efficacia clinica relativa ad interventi psicofisiologici nei quali si è ricorso al BFB. Il Cda di entrambe le organizzazioni ha successivamente approvato queste linee guida, che sono state quindi utilizzate per assegnare i livelli di efficacia per il gran numero di condizioni patologiche per le quali il BFB è stato utilizzato.

Livello 1: non empiricamente supportato

Supportato solamente da studi aneddotici e/o da casi di studio senza revisione paritaria. Non empiricamente supportato.

Livello 2: forse efficace

Almeno uno studio caratterizzato da sufficiente potenza statistica e da risultati significativi ben individuati, ma che manca di un'assegnazione casuale ad una condizione di controllo interna allo studio.

Livello 3: probabilmente efficace

Diversi studi di osservazione, studi clinici, studi con liste di attesa monitorate, studi di replicazione *intra-subject* e *within-subject* che ne dimostrino l'efficacia.

Livello 4: efficace

- a) In un confronto con un gruppo di controllo senza trattamento, o con un gruppo di trattamento alternativo, o con un controllo simulato (placebo) utilizzando l'assegnazione casuale, il trattamento sperimentale si è dimostrato statisticamente superiore in maniera significativa alla condizione di controllo, o il trattamento sperimentale è equivalente ad un trattamento di efficacia stabilita in uno studio con una potenza sufficiente per rilevare modeste differenze.
- b) Gli studi sono condotti con una popolazione trattata per un problema specifico, per il quale i criteri di inclusione sono delineati in modo affidabile, operativamente definito.
- c) Lo studio ha utilizzato valide e chiaramente specificate misure di *outcome* relative al problema trattato.
- d) I dati sono sottoposti ad appropriata analisi.
- e) Le variabili diagnostiche e terapeutiche così come le procedure sono chiaramente definite in modo tale da permettere la replica dello studio a ricercatori indipendenti.
- f) La superiorità o l'equivalenza del trattamento sperimentale è dimostrata in almeno due ambiti di ricerca indipendenti.

Livello 5: efficace e specifico

Soddisfa tutti i criteri adottati per il Livello 4. Inoltre, il trattamento sperimentale ha dimostrato di essere statisticamente superiore alla credibile terapia simulata, ai farmaci, oppure al trattamento alternativo *bona fide* in almeno due ambiti di ricerca indipendenti.

Allo stato attuale, l'incontinenza urinaria femminile è l'unica patologia che ha raggiunto i criteri di efficacia del livello 5. Nell'uomo la stessa patologia raggiunge il livello 4, assieme ad ansia, ADHD (disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività), cefalea muscolo-tensiva (negli adulti), ipertensione, disturbi temporomandibolari, morbo di Raynaud, costipazione (negli adulti), panico cronico, chinetosi, epilessia.

Da quanto si evince dalla classificazione, ad ogni modo, un livello di efficacia basso - ovvero livello 1 o 2 - non preclude necessariamente una bassa efficacia nella cura di una certa patologia, ma semplicemente che gli studi disponibili allo stato attuale non possiedono i criteri stabiliti per avere più certezze al riguardo.

CAPITOLO 2. Risonanza magnetica funzionale

2.1 Introduzione

Come è noto fin dall'inizio del secolo scorso, i cambiamenti dell'attività neurale del cervello sono correlati ai cambiamenti delle richieste energetiche: tanto più intensa è infatti l'attività di un certo distretto cerebrale, tanto maggiore è il suo metabolismo, e di conseguenza le sue richieste energetiche aumentano. Tale apporto energetico viene soddisfatto dal flusso sanguigno, il quale veicola in tutti i distretti anatomici l'ossigeno (tramite l'emoglobina dei globuli rossi) e gli altri nutrienti di cui necessitano i vari tessuti per svolgere le loro attività. All'interno di questo contesto si inserisce la risonanza magnetica funzionale (abbreviata fMRI), che al giorno d'oggi rappresenta una delle tecniche non invasive e più sofisticate di *neuroimaging* sviluppate, atta a misurare - per via indiretta - l'attività cerebrale. Difatti, l'fMRI non fornisce direttamente una misura dell'attività neurale, ma permette di misurare i cambiamenti di segnale cerebrali causati da variazioni dell'attività neurale di un individuo, in risposta a vari task sensoriali, motori o cognitivi. Sebbene quindi l'fMRI costituisca un metodo d'indagine di recente sviluppo, l'idea stante alla base di questa tecnica - ovvero inferire sull'attività cerebrale misurando i cambiamenti del flusso sanguigno - ha radici antiche.

Dall'inizio degli anni '90, l'fMRI ha cominciato a dominare incontrastata gli studi di ricerca relativi alla mappatura cerebrale, perché non richiede ai soggetti di subire interventi chirurgici, di ingerire sostanze, o di essere esposti a radiazioni. Caratterizzata quindi dalla non invasività, l'fMRI permette di ottenere immagini caratterizzate da buona risoluzione spaziale e temporale, oltre a garantire la possibilità di interazione con le immagini anatomiche a più alta risoluzione provenienti dall'MRI classica, le quali permettono localizzazioni funzionali standardizzate. Nonostante gli indubbi vantaggi di tale metodologia, l'fMRI è stata oggetto di varie critiche fin dalla sua introduzione, le quali sono riconducibili ai seguenti motivi:

- il segnale misurato costituisce una misura indiretta dell'attività neurale ed è quindi suscettibile ad influenza da parte di fenomeni fisiologici non neurali
- aree differenti del cervello potrebbero essere caratterizzate da differenti risposte emodinamiche
- la risposta temporale relativa all'afflusso sanguigno, su cui si basa l'fMRI, è piuttosto bassa relativamente ai segnali elettrici veicolo delle comunicazioni neurali

Sebbene sia anche utilizzata in ambito clinico, l'fMRI è una tecnica principalmente utilizzata nel mondo della ricerca. Lo scopo principale degli esperimenti di fMRI è quello di individuare, sia in soggetti normali che in soggetti patologici, le aree del

cervello attivate durante task di stimolazione predefiniti, in maniera facilmente interpretabile e riproducibile, attraverso la generazione di mappe di attivazione che mostrino quali aree cerebrali sono coinvolte nel particolare task scelto. L'fMRI sfrutta come misura i cambiamenti di magnetizzazione che si registrano tra il flusso ematico povero di ossigeno ed il flusso ematico ricco di ossigeno, e si basa sulle tecnologie di scansione MRI sviluppatesi in tempi precedenti alla sua nascita.

2.2 Cenni di risonanza magnetica (MR)

Il fenomeno della risonanza magnetica (MR) è stato scoperto nel 1946 indipendentemente da due gruppi di scienziati: il primo diretto da Felix Bloch presso l'Università di Stanford, il secondo facente capo a Edward Mills Purcell, nell'Università di Harvard. Da allora, l'*imaging* tramite MR (*Magnetic Resonance Imaging*, MRI) si è rivelato un utilissimo strumento specialmente in biochimica e chimica analitica. La MRI è in grado di generare immagini con ottimo contrasto tra i tessuti molli con un'elevata risoluzione spaziale in ogni direzione. L'idea di sfruttare tale strumento per condurre studi sull'anatomia umana è dovuta a Don D. Jackson che, nel 1967 acquisì i primi segnali MR da un animale vivo. Il primo esperimento di MRI, sempre su di un animale vivo, venne invece messo a punto da Paul Lauterbur, nel 1974. Successivamente molti altri gruppi, in modo più o meno indipendente, contribuirono al miglioramento di questa tecnica di *imaging*, relativamente alle pratiche di acquisizione del segnale e di generazione dell'immagine. Al giorno d'oggi, l'MRI è largamente impiegata nella routine clinica; il suo successo è principalmente dovuto a tre fattori:

1. sensibilità del segnale di risonanza magnetica a diversi parametri fisiologici caratterizzanti i tessuti nello stato normale e patologico; parametri che conducono a diverse modalità di acquisizione di MRI (MRI *strutturale*, MRI di *diffusione*, MRI *funzionale*).
2. possibilità di generare immagini ad alto potere discriminante tra i vari tessuti molli, e ad ottima risoluzione spaziale.
3. miglioramenti continui nella strumentazione hardware accompagnati da grandi sforzi indirizzati allo sviluppo di software e metodi per l'*image processing*.

La risonanza magnetica ha come obiettivo quello di ottenere immagini anatomiche dettagliate sfruttando le proprietà nucleari di certi atomi in presenza di campi magnetici. Essa infatti valuta la risposta del nucleo atomico conseguente alla sollecitazione da parte di un campo magnetico esterno a radiofrequenza. Tale fenomeno può essere studiato utilizzando diversi tipi di nucleo (^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{23}Na , ^{31}P), ma per la formazione di immagini MRI viene utilizzato l'atomo di idrogeno ^1H , il quale è presente in maniera abbondante nei tessuti umani (data l'elevata presenza di acqua). Ciascun protone possiede una carica elettrica ed ha la

caratteristica di ruotare attorno al proprio asse, ovvero possiede uno *spin*. Questa rotazione produce un dipolo magnetico con orientamento parallelo all'asse del nucleo; tale dipolo è caratterizzato da un momento magnetico μ .

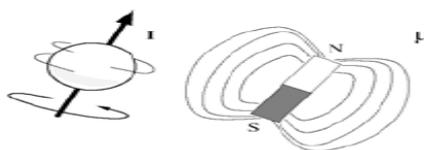


Fig.2.1 Rappresentazione grafica del fenomeno di magnetismo di una massa carica elettricamente.

In assenza di campi magnetici esterni applicati, i vari dipoli sono orientati casualmente nello spazio e la loro somma vettoriale è nulla. Al contrario, in seguito all'applicazione di un campo magnetico esterno statico \mathbf{B}_0 (di sufficiente intensità: tipicamente $\mathbf{B}_0 > 0.5\text{T}$), i dipoli magnetici dei protoni tendono ad allinearsi lungo la direzione di tale campo (per convenzione: lungo l'asse z), assumendo verso parallelo (*spin-up*) o antiparallelo (*spin-down*). Questo orientamento dipende dall'energia dei nuclei stessi in quanto i versi *spin-up* e *spin-down* rappresentano due condizioni energetiche differenti, rispettivamente a bassa e ad alta energia. Di conseguenza, il verso antiparallelo è meno probabile di quello parallelo. Complessivamente, l'insieme dei nuclei forma una magnetizzazione macroscopica \mathbf{M} avente come direzione e verso quelli di \mathbf{B}_0 e come risultante la somma vettoriale di tutti i dipoli; questo fa sì che le componenti di \mathbf{M} siano: $M_z \neq 0$ e $M_{xy} = 0$.



Fig.2.2 Rappresentazione grafica del vettore di magnetizzazione macroscopica M_z . [28]

Inoltre tali nuclei, che già possiedono un movimento di rotazione, acquistano un altro moto rotazionale lungo la superficie di un cono ideale attorno al proprio asse. Quello che si verifica è un *moto di precessione* di tutti i momenti magnetici μ attorno a \mathbf{B}_0 , con frequenza di precessione Ω_0 direttamente proporzionale - secondo una costante γ - all'intensità di \mathbf{B}_0 ed angolo Θ (per ^1H : $\Theta \approx 54^\circ$), secondo la *Legge di Larmor*:

$$\Omega_0 = \gamma \mathbf{B}_0 \quad (2.1)$$

La costante γ è caratteristica di ogni specie nucleare, e viene detta *rapporto giromagnetico*, mentre la quantità Ω_0 prende appunto il nome di *frequenza di Larmor*. Per ^1H , si ha: $\gamma = 42.57 \text{ MHz/T}$.

In questa situazione di equilibrio creata da \mathbf{B}_0 , allo scopo di rivelare la magnetizzazione totale, si perturba il sistema per un certo intervallo di tempo δt e se ne studia il ritorno allo stato non perturbato. Nella pratica si applica un secondo

campo magnetico \mathbf{B}_1 perpendicolare a \mathbf{B}_0 , e rotante attorno a quest'ultimo alla *frequenza di Larmor* Ω_0 . \mathbf{B}_1 causa l'inclinazione di \mathbf{M} dalla posizione di riposo parallela a \mathbf{B}_0 verso il piano xy di un certo angolo α , detto *flip angle*, e lo costringe ad eseguire una traiettoria a spirale attorno a \mathbf{B}_0 . L'ampiezza del *flip angle* dipende dall'ampiezza di \mathbf{B}_1 e dal tempo della sua applicazione. Si ha infatti la seguente relazione:

$$\alpha = \gamma \mathbf{B}_1 \delta t \quad (2.2)$$

Al cessare dell'impulso di eccitazione, il sistema di nuclei ^1H si trova in una situazione di non equilibrio, dovuta alla quantità di energia assorbita e ad un conseguente aumento dell'energia potenziale, la quale genera instabilità e quindi una tendenza al ripristino delle condizioni di equilibrio iniziali. All'eccitazione dei nuclei segue quindi una fase in cui gli spin tendono a liberarsi dell'energia in eccesso fino a tornare nella configurazione iniziale, più stabile e più probabile. La magnetizzazione \mathbf{M} , quindi, ritorna nel suo stato di equilibrio termodinamico attraverso un processo di decadimento caratterizzato da andamento esponenziale. Ciò avviene attraverso due *fenomeni di rilassamento*, entrambi causati dagli scambi energetici (tra spin e spin oppure tra spin e ambiente circostante) che avvengono in questa fase di ritorno verso la condizione di equilibrio:

1. *rilassamento spin-lattice o longitudinale*: processo attraverso il quale la componente M_z raggiunge l'equilibrio termodinamico con l'ambiente circostante (*lattice*); è caratterizzato dalla costante di tempo T_1 , che determina la velocità con cui M_z ritorna nella condizione di equilibrio termodinamico, secondo la relazione:

$$M_z(t) = M_{z,\text{eq}}(1 - e^{-t/T_1}) \quad (2.3)$$

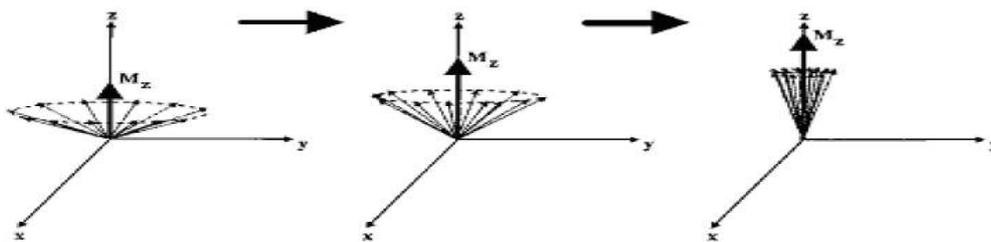


Fig.2.3 Fenomeno di rilassamento longitudinale.[28]

2. *rilassamento spin-spin o trasversale*: processo attraverso il quale la componente M_{xy} decade esponenzialmente verso il suo valore nullo di equilibrio; è caratterizzato dalla costante di tempo T_2 , che determina la velocità di decadimento del segnale, secondo la relazione:

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0) e^{-t/T_2} \quad (2.4)$$

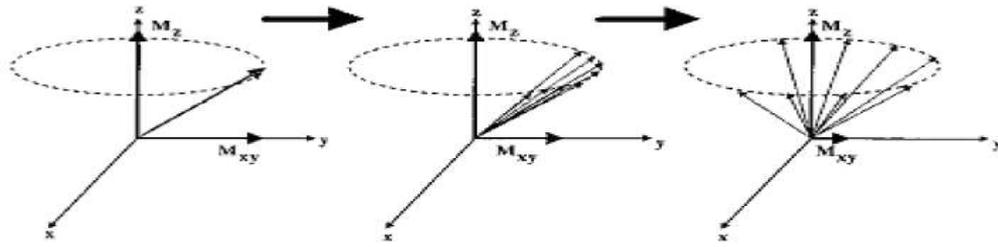


Fig.2.4 Fenomeno di rilassamento trasversale.[28]

Il contrasto nelle immagini MRI è ottenuto grazie alle diverse proprietà magnetiche dei tessuti. I parametri comunemente usati sono: densità protonica ρ , T_1 e T_2 ; questi parametri assumono valori molto diversi, sia che si faccia riferimento a tessuti diversi sia che ci si riferisca allo stesso tessuto in condizioni diverse (stato normale o patologico). A titolo informativo, la seguente tabella riporta i valori tipici per i tessuti cerebrali, nell'ipotesi in cui l'intensità di \mathbf{B}_0 sia pari a 1.5T:

Tipo di tessuto	T_1 (ms)	T_2 (ms)
Materia grigia	920	100
Materia bianca	780	90
Fluidido cerebrospinale	4200-4500	2100-2300

Tab.2.1 Valori di T_1 e T_2 per i tessuti cerebrali.

Generalmente l'MRI si basa sulla variazione da un tessuto all'altro di uno di questi valori, o di una loro somma pesata. Impostando quindi in maniera opportuna i parametri di misura del segnale MR, ovvero: *tempo di ripetizione* TR (tempo che intercorre tra un impulso RF e il successivo), *tempo di eco* TE (tempo che intercorre tra l'impulso di eccitazione RF e l'istante in cui il segnale eco acquisito ha ampiezza massima) e *flip angle* α , si possono generare diversi tipi di sequenze ed ottenere diverse tipologie di immagine:

1. Immagini T_1 -weighted: sono ottenute impostando brevi TR (<750ms) e brevi TE (<40ms) in sequenze *spin-echo* (SE) o *gradient-echo* (GRE). Grazie al TR molto breve, è possibile ottenere acquisizioni molto veloci che permettono di avere immagini ad alta risoluzione.
2. Immagini T_2 -weighted: sono ottenute impostando lunghi TR (>1500ms) e lunghi TE (>75ms) in sequenze SE, mentre in sequenze GRE possono essere ottenute con un valore di *flip angle* $\alpha < 40^\circ$ impostando tempi di eco nell'ordine dei 30ms.

Quello che si misura nell'MRI è il *Free Induction Decay*, o FID; tale segnale può essere rilevato utilizzando una bobina ad induzione elettromagnetica (la stessa usata per applicare \mathbf{B}_1) come antenna per captare le variazioni temporale di M_z , una volta che l'impulso a RF è stato applicato. Infatti, durante il riallineamento di M_z nella direzione di \mathbf{B}_0 , M_{xy} tende a zero e si osserva una variazione del flusso concatenato alla bobina rilevabile sotto forma di tensione elettrica ai capi della stessa; dalla forma e dall'ampiezza di tale tensione è possibile misurare T_1 e T_2 ,

consentendo quindi di ottenere informazioni sulle caratteristiche chimico-fisiche del tessuto di cui gli spin esaminati appartengono.

Riprendendo il concetto dei parametri temporali, esiste un ulteriore costante di tempo caratterizzante il fenomeno del rilassamento trasversale - indicata con T_2^* - che deriva dall'eventuale presenza di disomogeneità all'interno del campo magnetico \mathbf{B}_0 ; in tal caso si parla di *pseudo-rilassamento*. In un sistema ideale, tutti i nuclei all'interno di un campo magnetico precessano con la stessa frequenza. D'altro canto, nei sistemi reali, piccole differenze nell'ambiente chimico soggetto a campo magnetico possono causare una dispersione di frequenze attorno a quella ideale di risonanza Ω_0 e quindi indurre una disomogeneità all'interno di \mathbf{B}_0 . Questa disomogeneità (indicata con $\Delta\mathbf{B}_0$) causa inevitabilmente un ulteriore defasamento relativo dei nuclei ^1H tra loro, e ha come effetto quello di produrre un ulteriore contributo al processo di rilassamento trasversale, al punto che diventa necessario definire un'altra costante di tempo (T_2^* appunto), esprimendo la velocità di decadimento trasversale complessiva come la somma di due contributi distinti:

- il contributo del rilassamento spin-spin ($1/T_2$)
- il contributo del rilassamento dato dalla disomogeneità del campo \mathbf{B}_0 ($1/T_2^{\text{disom}}$)

Complessivamente, si ha che:

$$1/T_2^* = 1/T_2 + 1/T_2^{\text{disom}} \quad (2.5)$$

dove:

$$1/T_2^{\text{disom}} = \gamma\Delta\mathbf{B}_0 \quad (2.6)$$

2.3 Risposta emodinamica (HDR) ed effetto BOLD

Durante l'esecuzione di una certa funzione - sia essa motoria, cognitiva o sensoriale - quello che si verifica è un aumento del flusso sanguigno nei distretti cerebrali coinvolti nella funzione espletata. L'aumento dell'attività elettrica comporta una maggiore richiesta da parte dei neuroni di energia, quindi di ossigeno e glucosio. Data la bassa solubilità dell'ossigeno in ambiente acquoso, il modo con cui esso viene trasportato nel sangue è legato all'emoglobina (Hb), una proteina globulare contenente un atomo di ferro che si ossida (HbO_2 , *ossiemoglobina*) quando un atomo di ossigeno gli si lega, mentre si riduce (Hbr, *deossiemoglobina*) quando perde ossigeno. Quando si trovano in uno stato inattivo, i neuroni per poter svolgere il loro metabolismo basale prelevano una certa quantità di ossigeno dall'*ossi-Hb*, che quindi si trasforma in *deossi-Hb*. Quando i neuroni passano ad uno stato attivo, la richiesta di ossigeno da parte loro aumenta e quindi il flusso ematico non solo aumenta, ma trasporta una quantità di *ossi-Hb* maggiore rispetto allo stato basale. Nelle aree cerebrali attive, quindi, ci sarà un netto aumento della concentrazione di HbO_2 , come mostrato in figura:

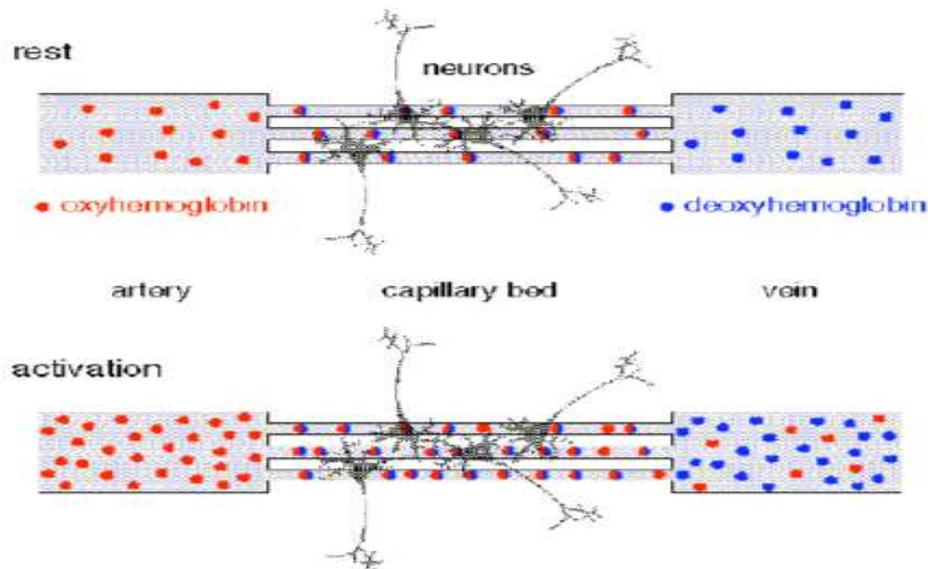


Fig.2.6 Aumento locale del flusso sanguigno dovuto ad un corrispondente aumento dell'attività neuronale, con conseguente aumento locale della $[HbO_2]$ (risposta emodinamica).[29]

L'aspetto interessante per gli studi di fMRI, all'interno di questi meccanismi neurofisiologici, risiede nella diversa natura magnetica dell'*ossi-Hb* (diamagnetica) e della *deossi-Hb* (paramagnetica) e nella variazione del rapporto HbO_2/Hbr all'interno del flusso sanguigno cerebrale (CBF). Mentre l'emoglobina ossigenata non influisce sul comportamento di un campo magnetico esterno \mathbf{B}_0 , al contrario la suscettività magnetica χ_m dell'emoglobina deossigenata interagisce con quest'ultimo, provocandone una distorsione $\Delta\mathbf{B}_0$ e facendo sì che i nuclei investiti perdano la magnetizzazione acquisita più velocemente attraverso il processo di *pseudo-rilassamento* caratterizzato dalla costante T_2^* . Difatti, gli spin in un campo magnetico non uniforme precessano a frequenze diverse da quella di risonanza, causando una maggior dispersione di fase e quindi un decadimento trasversale più rapido del segnale MR. Per tale motivo, sequenze di impulsi MR sensibili a T_2^* manifestano un segnale MR più intenso nei distretti cerebrali in cui il flusso sanguigno è maggiormente ossigenato (e quindi caratterizzati da un rapporto HbO_2/Hbr elevato), essendo più debole nelle zone in cui il flusso lo è di meno. Inoltre, si è dimostrato che l'entità di tale effetto aumenta circa con il quadrato dell'intensità del campo magnetico, oltre al fatto che il campo magnetico deve essere di intensità sufficiente ($\mathbf{B}_0 > 1.5T$) per riuscire ad apprezzare questa differenza. La variazione di segnale MR causata da modifiche dell'attività neurale viene definita come *risposta emodinamica*, o HDR. Allora, nell'ipotesi di generare un'immagine la cui intensità è basata sul parametro T_2^* , è possibile ricavare una mappa spaziale relativa al livello di ossigenazione del sangue (da cui deriva il termine di segnale BOLD, acronimo di *blood oxygenation level dependent* [30]) e quindi, indirettamente, relativa all'attivazione delle aree cerebrali. Sfruttando dunque la risposta emodinamica prodotta dall'attività neuronale, l'fMRI è in grado di identificare quali sono le aree del cervello attivate in seguito ad un particolare

stimolo. Questa tecnica di *neuroimaging* permette di mappare l'attività cerebrale senza l'utilizzo di mezzi di contrasto esogeni, ma sfruttando semplicemente le diverse proprietà magnetiche dell'Hb, ossigenata e non ossigenata.

L'andamento del segnale BOLD è strettamente correlato ai fenomeni metabolici coinvolti nell'attivazione neuronale: all'iniziale caduta di segnale (*initial dip*), dovuta ad un iniziale aumento di concentrazione di *deossi-Hb* (in conseguenza dell'estrazione di ossigeno dai capillari arteriosi), segue un aumento di segnale (che raggiunge un picco attorno ai 5s seguenti lo stimolo) dovuto all'aumentato flusso locale di sangue ossigenato nel distretto attivato, il quale diluisce la *deossi-Hb* che quindi diminuisce in concentrazione. Con il passare dei secondi il metabolismo cellulare fa estrarre ulteriore ossigeno dai capillari, provocando in questo modo un progressivo aumento di concentrazione di *deossi-Hb* con conseguente caduta di segnale, il quale dopo aver raggiunto un minimo (*undershoot*) riprende ad aumentare fino a stabilizzarsi sul livello basale, precedente all'attivazione. Nel caso in cui i neuroni siano attivati in maniera continua, per esempio in conseguenza ad uno stimolo prolungato nel tempo, al picco di segnale fa seguito un *plateau*.

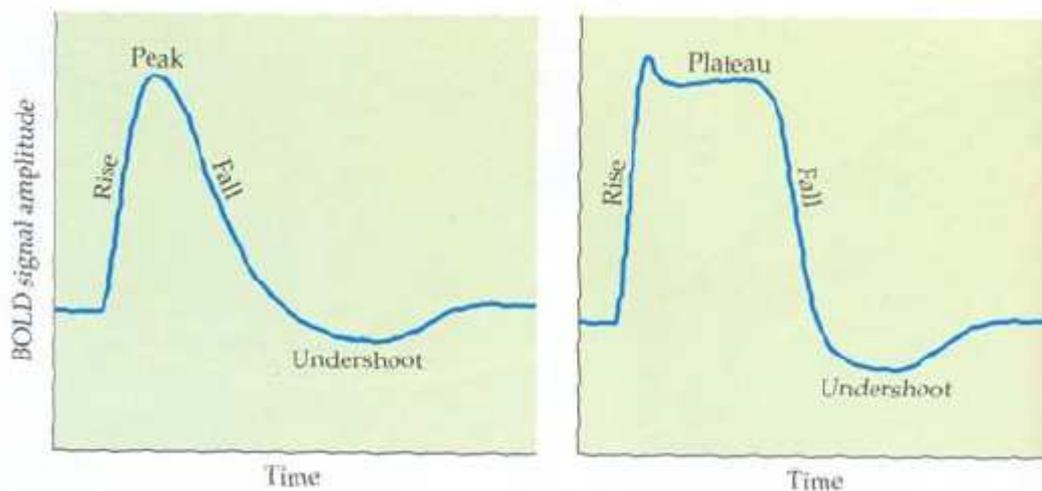


Fig.2.7 Andamento temporale del segnale BOLD nel caso di uno stimolo impulsivo (sx), o continuo (dx).[31]

Il segnale BOLD può essere influenzato da una varietà di fattori, tra cui malattie, sedativi, ansia, farmaci vasodilatatori, attenzione (neuro-modulazione). Inoltre, l'ampiezza del segnale BOLD non riflette necessariamente le prestazioni: un task cognitivo complesso può inizialmente portare ad un "alto" segnale associato a buone prestazioni, ma a mano a mano che il soggetto si abitua, l'ampiezza può scendere rimanendo comunque le prestazioni uguali. Questo rappresenta molto probabilmente il modo in cui il cervello ottimizza le risorse energetiche e l'impiego dei neuroni stessi per svolgere un determinato compito, minimizzando gli sprechi. I risultati sperimentali indicano che il segnale BOLD può essere stimato dai vasi più piccoli, quindi più vicini ai neuroni attivi, usando campi magnetici più intensi.

Per esempio, mentre circa il 70% del segnale BOLD deriva dai vasi maggiori in uno scanner da 1.5T, circa il 70% deriva dai vasi minori in uno scanner da 4T. Vi è stato quindi un aumento dell'attenzione nei confronti di scanner a campo più intenso, sia per aumentare la localizzazione delle misure che per aumentare il segnale rilevabile. Negli ultimi anni, sono stati resi operativi alcuni scanner da 7T e sono in sviluppo scanner sperimentali da 8 e 9T.

2.4 Preprocessing dati fMRI

Siccome il segnale BOLD di attivazione è relativamente debole, è di fondamentale importanza che tutte le fonti di disturbo e di errore nei dati acquisiti siano minimizzate. Questo comporta la messa a punto di una serie di pre-elaborazioni sulle immagini acquisite prima che l'analisi statistica per la ricerca delle aree di attivazione correlate al task possa effettivamente iniziare. Lo scanner di acquisizione genera un volume 3D della testa del soggetto ogni TR. Questo volume consiste di una matrice 3D di voxel, ognuno dei quali caratterizzato dal proprio valore di intensità. I voxel sono disposti uno dopo l'altro come in un array monodimensionale, sviluppandosi la struttura 3D in una singola linea. Diversi volumi 3D di una sessione sono uniti insieme per formare un volume 4D (x,y,z,t) corrispondente ad un'acquisizione. Questo volume 4D è il punto di partenza per i successivi steps di elaborazione.

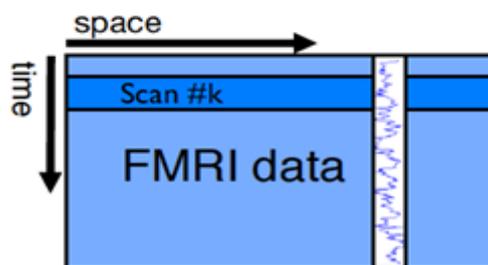


Fig.2.9 Volume 4D dei dati fMRI acquisiti. [32]

2.4.1 Slice timing correction

Il primo step di *preprocessing* consiste nella correzione temporale delle varie fette acquisite. Particolarmente importante nel caso di un design *event-related*, questa procedura consiste nel corretto trattamento delle differenze temporali in cui le singole fette (o *slices*) sono acquisite. Questa problematica deriva dal fatto che un volume funzionale non viene coperto in una sola volta, ma attraverso una serie di fette 2D acquisite in rapida successione. Quello che si realizza nella maggior parte dei casi consiste nello *shifting* temporale dei dati di ogni fetta allo stesso istante temporale in cui la "fetta di riferimento" è stata acquisita. Questa operazione modifica i dati facendo sembrare l'intero volume 3D acquisito nello stesso istante temporale. Questo tipo di approccio *data-shifting* comporta una futura interpolazione che può essere lineare, oppure far uso di spline o funzioni sinc e la

cui accuratezza è inversamente proporzionale al TR. Affinché tale operazione vada a buon fine è necessario conoscere l'ordine con cui le singole fette sono acquisite: a parte il normale ordine crescente o decrescente, le fette sono spesso acquisite in modalità intervallata, vale a dire che per prime vengono registrate le fette dispari, quindi sono registrate le fette di numerazione pari. La figura seguente mostra un esempio scansione crescente (in alto) e di scansione intervallata (in basso).

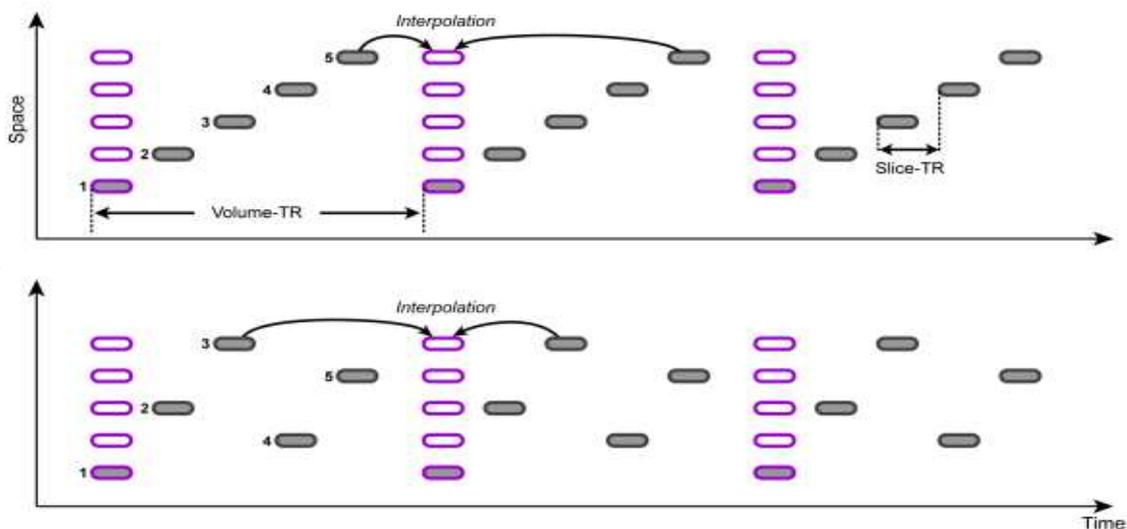


Fig.2.10 Procedura di slice timing correction per una scansione crescente (alto) o intervallata (basso). [33]

2.4.2 Realign (Head motion correction)

La correzione dei movimenti della testa è forse la procedura di *preprocessing* principale, dato che cerca di limitare la fonte principale degli errori di acquisizione. Quando il soggetto muove la testa, infatti, i neuroni appartenenti ad un certo voxel si spostano dalla posizione di riferimento iniziale e quindi il *timecourse* associato a quel voxel non è più rappresentativo di quel particolare gruppo di neuroni, ma è affetto dalla presenza di altri neuroni indesiderati. Quindi è come se il *timecourse* di qualche altro neurone fosse effettivamente "tagliato e incollato" dalla locazione giusta in una locazione sbagliata. Esistono diversi sistemi di immobilizzazione della testa, tuttavia ciò spesso non è sufficiente ad eliminare totalmente il movimento (specie quello involontario). La procedura di correzione del movimento opera scegliendo un volume funzionale dell'acquisizione come volume di riferimento, al quale sono allineati tutti gli altri volumi. La maggior parte degli algoritmi descrive i movimenti della testa attraverso 6 parametri, 3 di traslazione e 3 di rotazione, atti a caratterizzare il moto dei corpi rigidi nello spazio 3D. Questi 6 parametri vengono stimati iterativamente calcolando di volta in volta come il volume sorgente debba essere traslato e ruotato per meglio allinearsi al volume di riferimento, minimizzando una qualche funzione costo.

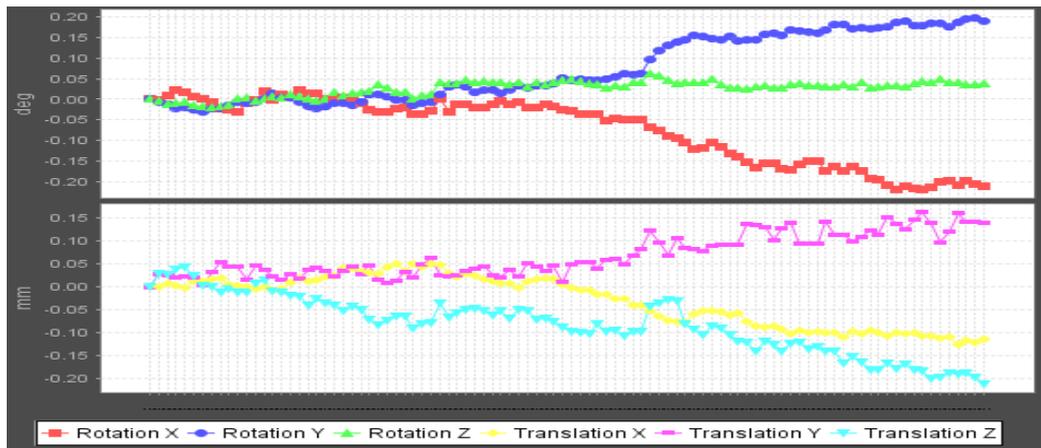


Fig.2.11 Stima iterativa dei parametri per la correzione del movimento. [34]

Una volta stimati i parametri finali della trasformazione, questi possono essere applicati al volume sorgente per produrre un nuovo volume - sostitutivo del volume originale - che andrà a far parte del nuovo dataset *riallineato*. La creazione del nuovo volume corretto comporta una procedura di interpolazione spaziale, attraverso operatori lineari oppure funzioni sinc o spline.

2.4.3 Coregistration

In generale, gli studi fMRI prevedono l'acquisizione di molte immagini funzionali accompagnate ad un immagine strutturale. L'immagine strutturale è infatti a maggiore risoluzione spaziale e dipende da un segnale diverso, ovvero il processo di rilassamento longitudinale caratterizzato dalla costante temporale T_1 . Per delimitare e riconoscere con precisione le regioni di interesse all'interno dell'immagine funzionale (quindi ai fini di interpretare i risultati e capire di quali regioni cerebrali i voxel attivi fanno parte), è necessario allinearla con quella strutturale pesata T_1 . Ciò viene fatto con un algoritmo di coregistrazione, che funziona in maniera simile a quello usato per la correzione del movimento, salvo il fatto che in questo caso le risoluzioni in gioco sono differenti, ed i valori di intensità non sono direttamente paragonabili in quanto il segnale di generazione dell'immagine è differente.

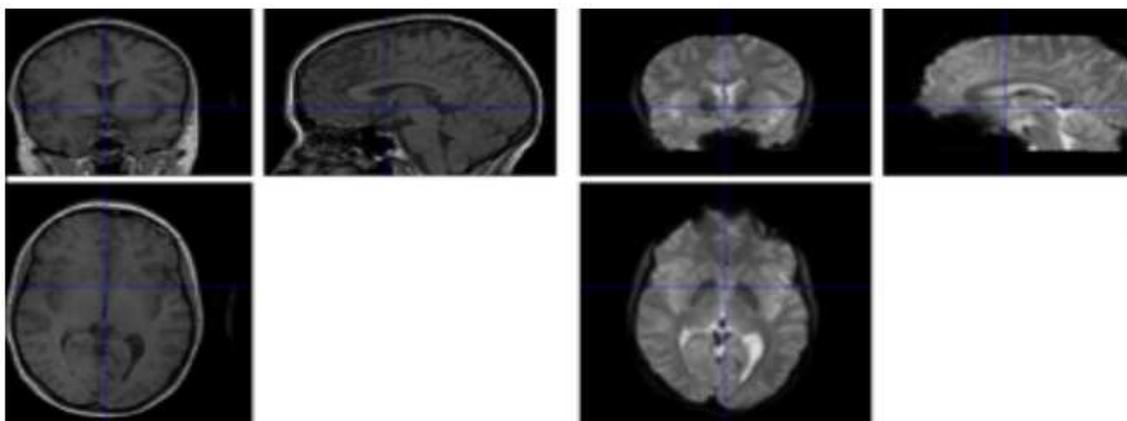


Fig.2.12 Immagine anatomica ad alta risoluzione (sx) ed immagine funzionale a bassa risoluzione (dx).

2.4.4 Spatial Normalization

Normalmente, gli studi di fMRI comportano l'acquisizione di un certo numero di soggetti diversi. Il cervello umano si differenzia da un soggetto all'altro sia per le dimensioni che per la forma; l'obiettivo della normalizzazione spaziale è quello di deformare le singole acquisizioni in modo da far sì che una localizzazione nella scansione di un soggetto corrisponda alla medesima localizzazione nella scansione di un altro soggetto, in modo da rendere più facilmente integrabili e confrontabili i risultati. E' prassi abituale quella di utilizzare un atlante comune del cervello umano, allineando tutte le acquisizioni previste allo specifico atlante. Gli atlanti comunemente usati sono l'atlante di *Talairach* - creato da Jean Talairach basandosi sul cervello del cadavere di una donna 60enne - e l'atlante del *Montreal Neurological Institute* (MNI), creato basandosi sull'acquisizione di molti soggetti normali di controllo (tutti destrimani). L'atlante MNI è leggermente più grande di quello di Talairach. Sebbene questa procedura sia concettualmente simile alla correzione del movimento, non sono più sufficienti i 6 parametri caratterizzanti il moto di un corpo rigido nello spazio 3D, essendo necessari parametri aggiuntivi caratterizzanti il complessivo campo di deformazioni (ammettendo quindi compressioni e allungamenti).

Nonostante gli indubbi vantaggi della normalizzazione, derivanti dalla possibilità di:

- generalizzare i risultati su una popolazione più grande di soggetti
- migliorare il confronto tra studi diversi
- condurre un processo di *averaging* tra i vari soggetti

questa procedura presenta dei punti deboli non indifferenti, in quanto: riduce la risoluzione spaziale, richiede molto tempo per essere messa a punto ed infine è potenzialmente problematica, al punto che in genere se ne sconsiglia l'uso a meno che non si sia sicuri che venga eseguita appropriatamente, potendo danneggiare tutta l'analisi statistica successiva.

2.4.5 Spatial smoothing

La procedura di *smoothing* spaziale viene eseguita allo scopo di mediare i valori dei voxel tra loro vicini; questa operazione ha l'effetto di un filtraggio passa-basso, e viene comunemente messa a punto negli studi fMRI in quanto i valori di intensità dei voxel vicini mostrano intrinseche correlazioni spaziali a causa delle analogie funzionali delle regioni cerebrali adiacenti. La procedura standard di *smoothing* spaziale è messa a punto attraverso la convoluzione del segnale fMRI con un *kernel* gaussiano, avente la forma di una curva di distribuzione normale. La dimensione del kernel definisce la larghezza della curva che determina a sua volta la quantità di dati che vengono *smoothati*. La larghezza non è espressa in termini

di deviazione standard σ , come consuetudine in statistica, ma con il parametro FWHM (*Full Width at Half Maximum*).

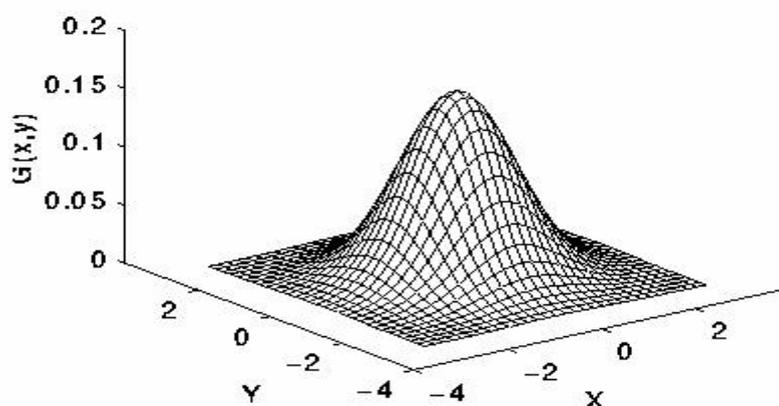


Fig.2.13 Rappresentazione 3D di un filtro gaussiano.

Lo scopo principale di tale operazione consiste nell'aumentare il *Signal-to-Noise Ratio*, o SNR. Secondo il teorema del filtro *Matched*, l'SNR raggiunge il suo massimo quando la larghezza del filtro corrisponde alla larghezza prevista del segnale. Un altro vantaggio derivante dallo *smoothing* spaziale consiste nel normalizzare la distribuzione dell'errore, migliorando così la potenza statistica (dato che la maggior parte dei test statistici assumono una distribuzione normale dell'errore). Lo svantaggio principale nell'applicare tale operazione consiste in una riduzione della risoluzione spaziale, come mostrato nella seguente figura:

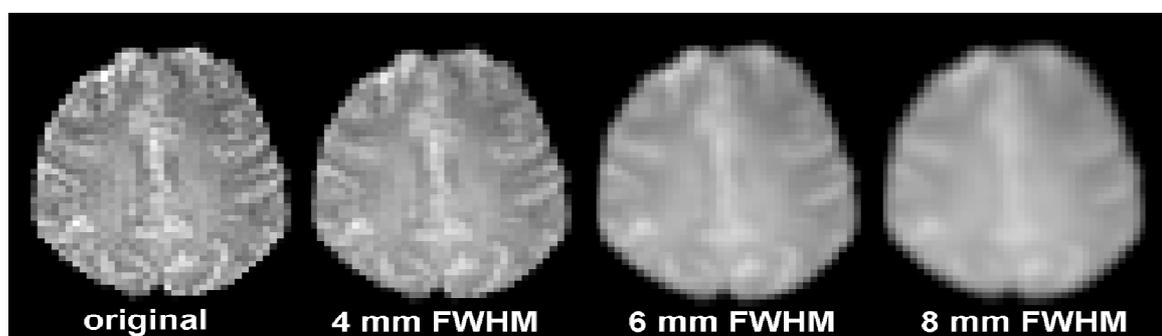


Fig.2.14 Perdita di risoluzione spaziale per diversi valori del FWHM.

2.5 Il progetto sperimentale

Per ottenere precise informazioni sulle aree cerebrali attivate durante i task di stimolazione previsti dallo studio fMRI in questione, è necessario mettere a punto il *design sperimentale*, attraverso il quale si definisce la strategia di presentazione dello stimolo (o degli stimoli) previsto. Inizialmente, gli studi fMRI facevano affidamento su stimoli presentati sequenzialmente all'interno di blocchi, principalmente a causa di influenze storiche: precedenti studi di PET avevano esaminato i cambiamenti nel flusso sanguigno misurati su periodi di tempo fino a 1min, mentre il soggetto doveva eseguire il suo task cognitivo. Più recentemente,

l'fMRI è giunta a ad impiegare una varietà di schemi di presentazione degli stimoli, schematizzati nella seguente figura:

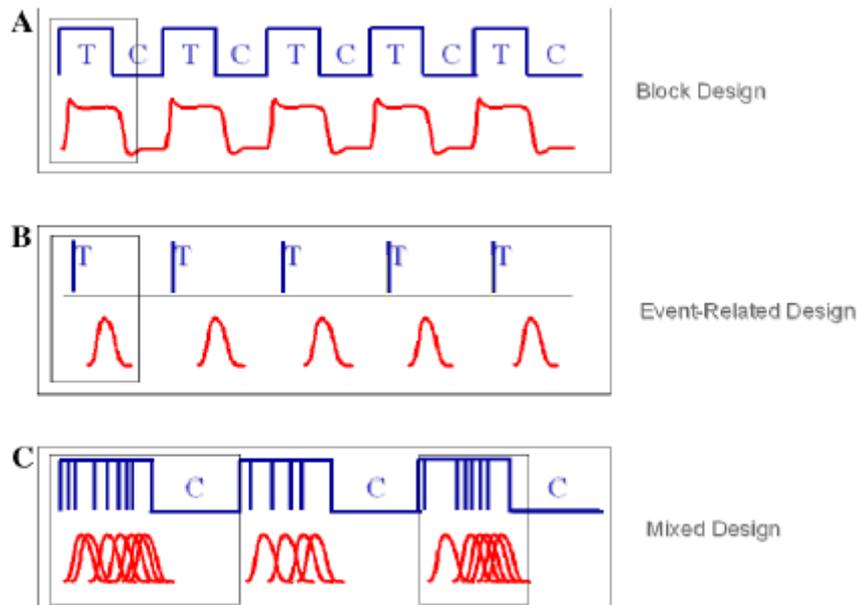


Fig.2.8 Strategie di presentazione dello stimolo (o degli stimoli).[35]

A) Design a blocchi: nel design a blocchi, due (T = task, C = rest) o più condizioni (T = task A, C = rest, T = task B, C = rest,...) sono alternate in blocchi, tutti della stessa durata temporale. Ogni blocco ha la durata di un certo numero di scansioni fMRI e all'interno di ogni blocco viene presentato per molte volte lo stesso stimolo. Questo tipo di design tende ad essere abbastanza potente per valutare le differenze di ampiezza del segnale BOLD tra le varie condizioni. La lunghezza dei blocchi consente alla HDR di raggiungere valori massimi (grazie all'additività del segnale in risposta allo stimolo), mentre gli ISI (*Interstimulus Interval*) sono abbastanza lunghi da permettere alla HDR di tornare completamente ai livelli basali durante il periodo di rest. Nonostante ciò, il design a blocchi presenta alcuni svantaggi. Ad esempio:

- molti task sono di difficile ripetizione nel tempo
- dato che ogni blocco contiene un solo tipo di stimolo, non è possibile alcun tipo di randomizzazione all'interno del blocco; ciò rende facilmente prevedibile lo stimolo da parte del soggetto che può quindi diventare consapevole dell'ordine degli eventi
- il segnale è molto sensibile all'*head motion*, specialmente se sono usati pochi blocchi

B) Design event-related: a differenza del design a blocchi, questo tipo di progetto permette la presentazione degli stimoli in qualunque ordine. E' possibile dunque randomizzare l'ordine con cui le varie condizioni sono presentate, variando inoltre l'ISI riducendo così la possibilità che il soggetto preveda che cosa e quando accadrà, mantenendo così alta la sua attenzione durante tutto l'esperimento. Vi

sono due tipi principali di design *event-related*: *slow-ER* e *rapid-ER*. Mentre la prima comporta degli ISI particolarmente lunghi che consentono al segnale BOLD di tornare ad un livello base (ma che allo stesso tempo comportano una grande perdita di tempo, allungando di molto i tempi dell'esperimento), nella seconda gli stimoli sono presentati in fretta, prima che il segnale BOLD possa ritornare ai valori basali. Questo rende l'analisi più complessa (data la sovrapposizione temporale delle diverse HDR), ma consente di prelevare più campioni, aumentando così la valenza statistica. Questo ultimo aspetto riveste particolare importanza, essendo il limite maggiore di questo design proprio la bassa potenza statistica, dato che il cambiamento di segnale BOLD in seguito alla presentazione di un singolo stimolo è relativamente piccolo. Un vantaggio del design ER consiste, però, nell'essere meno sensibile agli artefatti da *head-motion* rispetto al design a blocchi.

C) Design misto: una combinazione di *block* design ed *ER* design è in grado di fornire informazioni relative ad attività neurali "mantenute" in contrapposizione ad attività neurali "transitorie" durante l'esecuzione dell'esperimento. In questa tecnica blocchi di *rest* sono mescolati a blocchi di task, all'interno dei quali vengono presentati gli stimoli ad intervalli variabili. Questo particolare design permette di discriminare aree cerebrali che esibiscono pattern di elaborazione dell'informazione di tipo transitorio, o *item-related*, da aree cerebrali che invece sono caratterizzate da pattern di elaborazione dell'informazione di tipo sostenuto, o *task-related*. Sebbene tale design sia stato applicato con successo ad alcuni studi sulla memoria, esso comporta un maggior numero di assunzioni rispetto agli altri design, ed il ricercatore dovrà affrontare i problemi concernenti la stima più povera della forma della HDR, assieme all'analisi post-hoc dell'attivazione correlata al particolare comportamento.

2.6 Pattern di attivazione fMRI per il recupero motorio. [36,37]

La capacità di camminare in modo indipendente alla velocità e con la resistenza necessarie a garantire il successo nelle normali attività domestiche e sociali è un obiettivo fondamentale per la riabilitazione neurologica dei soggetti post-ictus. Circa sei mesi dopo il verificarsi di un attacco ischemico, i pazienti con emiparesi persistente camminano approssimativamente ad un terzo della velocità coprendo circa il 40% delle distanze dei loro coetanei sani [38]. Il recupero motorio per tali soggetti è tuttavia un compito arduo, come sottolineato dal fatto che il 35% dei soggetti sopravvissuti ad ictus sviluppano emiparesi alla gamba non mostra alcun segno di recupero motorio [39], mentre il 23% non riacquista alcuna abilità nel camminare [40].

Tecniche di neuroimaging funzionale, come la PET, la TMS e l'fMRI sono state ampiamente utilizzate a partire dal secolo scorso per studiare il recupero delle

abilità motorie in pazienti post-ictus. La scienza della mappatura del cervello umano è fiorita soprattutto a cavallo dell'ultimo decennio, principalmente grazie allo sviluppo del meccanismo di contrasto dovuto all'effetto BOLD, che è il cardine centrale per dedurre quanto elevata sia l'attività neurale in un determinato distretto cerebrale utilizzando la tecnica dell'fMRI. Gli studi senso-motori di fMRI, però, si sono concentrati quasi esclusivamente sui movimenti degli arti superiori, mentre solo pochi studi hanno esplorato la rappresentazione corticale dei movimenti specifici relativi agli arti inferiori. Questa differenza è dovuta al fatto che i cambiamenti percentuali del segnale BOLD sono intrinsecamente piccoli. Di conseguenza, la ricerca senso-motoria si è focalizzata sulla mano in quanto:

1. ha una più nutrita rappresentanza a livello corticale
2. il movimento della mano può essere realizzato in molte applicazioni in modo che non comporti movimenti della testa, se eseguito nella convenzionale posizione supina

Quest'ultimo aspetto è particolarmente impegnativo, dato che le variazioni di segnale introdotte da un movimento della testa dell'ordine dei millimetri possono rappresentare una grave fonte di errore, se non la maggiore, per l'attività di mappatura del cervello. Tuttavia, gli esperimenti di fMRI relativi agli arti inferiori hanno importanti applicazioni ed è quindi necessario fronteggiare tali problematiche mettendo a punto particolari metodologie di *preprocessing* dei dati, che minimizzino l'influenza dei movimenti della testa così come altre fonti di errore.

Parallelamente all'utilizzo sempre più crescente dell'fMRI come tecnica per studiare il recupero dall'emiparesi (che colpisce l'89% dei pazienti post-ictus [41]), nuovi task motori sono stati testati e modificati nel corso del tempo per valutare questa popolazione clinica. Ad ogni modo, l'utilizzo di task motori in pazienti neurologici affetti da compromissioni relative al movimento richiede un monitoraggio adeguato sia dell'esecuzione che del timing del movimento effettivamente eseguito. In caso contrario, il task richiesto potrebbe essere erroneamente svolto oppure si potrebbero verificare movimenti involontari, non solo della testa. Difatti, movimenti speculari come ad esempio repliche non intenzionali e simultanee da parte del lato sano dei movimenti previsti dal lato paretico, sono abbastanza comuni e possono influenzare l'interpretazione delle immagini ottenute.

Studi pionieristici hanno fatto uso di movimenti delle dita dei piedi, dei piedi stessi o delle ginocchia durante esperimenti di fMRI e di PET per investigare il controllo motorio sia in soggetti normali che neurologicamente compromessi. Tale valutazione, se applicata ripetutamente nel corso del tempo, è auspicabile che possa fornire le informazioni necessarie per migliorare il recupero motorio attraverso lo sviluppo di strategie riabilitative ad hoc. Per correlare miglioramenti

motori a cambiamenti all'interno di aree cerebrali senso-motorie nel corso di una specifica terapia riabilitativa è possibile impiegare:

1. una strategia di riabilitazione ben definita che enfatizza la pratica di movimenti funzionalmente importanti
2. un paradigma di attivazione durante l'acquisizione di neuroimmagini che incorpora componenti dei movimenti in corso di riabilitazione
3. cambiamenti nel tempo di aree cerebrali attivate in relazione all'intensità o alla durata della strategia riabilitativa
4. misure di outcome motori che monitorano, con l'adeguata sensibilità, i miglioramenti nel corso del tempo rilevanti rispetto a ciò che è stato previsto

Nel caso in cui tali studi evidenzino che il cambiamento dei pattern di attivazione evolvono con il miglioramento motorio durante una terapia task-specifica, allora il paradigma di attivazione fMRI può anche servire come un predittore degli esiti al di là di quanto può essere accertato dalle sole evidenze cliniche. Recentemente, particolare attenzione è stata posta nel movimento di dorsiflessione della caviglia, che è una componente molto importante della *gait analysis*. Infatti, tale movimento rappresenta un aspetto cinematico significativo sia della fase di swing che della fase iniziale di stance all'interno del ciclo del passo. In pazienti con emiparesi dell'arto inferiore, la dorsiflessione della caviglia è spesso molto più compromessa rispetto al movimento complementare di plantar-flessione [42]. Dato che i muscoli flessori plantari producono la maggior parte dell'energia necessaria a camminare, non sorprende che la difficoltà nel camminare dei soggetti emiparetici sia fortemente correlata all'alterazione di questo movimento. E' stato quindi valutato se la dorsiflessione della caviglia potesse inferire sui miglioramenti nel controllo motorio degli arti paretici durante la riabilitazione di pazienti colpiti da ictus e da lesioni del midollo spinale [43]. Successivamente, si è dimostrato che la rete senso-motoria sovra-spinale per il controllo neurale del cammino può essere indirettamente valutata da tale movimento di dorsiflessione, che quindi ha validità ragionevole se visto in ottica di paradigma di attivazione fMRI che si relaziona ai cambiamenti nell'abilità di camminare.

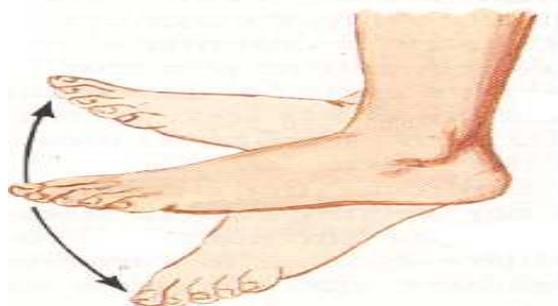


Fig.2.5 Movimento di dorsiflessione (freccia in su) e plantar-flessione (freccia in giù) della caviglia.

2.7 Analisi statistica di dati fMRI

Il compito principale nell'analisi di esperimenti fMRI consiste nell'identificare particolari voxel che mostrano cambiamenti correlati a variazioni degli stati cerebrali. Questo rappresenta un problema di difficile soluzione, principalmente per due motivi: in primo luogo l'SNR è tipicamente basso, essendo spesso il segnale di attivazione non maggiore del livello di rumore; in secondo luogo, il rumore stesso è composto da un complesso mix di componenti spazio-temporali deterministiche e stocastiche, dovute sia ad artefatti fisiologici che strumentali. Infatti, le fonti di variabilità all'interno di un esperimento fMRI sono molteplici e possono comprendere: attivazioni secondarie, pulsazioni fisiologiche, disomogeneità del campo magnetico, artefatti e rumore dell'apparecchiatura di risonanza, temporizzazione degli eventi non ottimale, solo per citarne alcune. Questa compresenza di segnali provenienti da sorgenti di diversa natura rappresenta una grande sfida per i metodi analitici che cercano di identificare cambiamenti correlati ad uno stimolo o ad un task.

2.7.1 CDA vs EDA

Vi sono due tipi di approccio alternativi volti all'analisi dei dati di fMRI, provenienti da due diverse linee di pensiero: approcci di natura *confermativa* o *model-based*, ed approcci di natura *esplorativa* o *model-free*. Mentre i primi sono naturalmente portati a fare delle assunzioni (più o meno stringenti) circa i segnali in gioco e a mettere a punto un modello che rappresenti adeguatamente i segnali d'interesse in modo da poterli *fittare* nel miglior modo possibile, gli approcci del secondo tipo prescindono dalla creazione di un modello atto a rappresentare i dati essendo più interessati a scoprire se all'interno degli stessi vi sia qualche particolare *feature* o *pattern* nascosto. La prima linea di pensiero - *model-based* - ha portato quindi allo sviluppo delle cosiddette tecniche CDA - *Confirmatory Data Analysis* - tra le quali riveste particolare importanza il General Linear Model (descritto al paragrafo successivo), mentre il secondo approccio - *model-free* - ha aperto la strada alle tecniche EDA - *Exploratory Data Analysis*.

Come alternativa all'approccio *hypothesis-driven*, le tecniche EDA sono state sviluppate per analizzare *data-set* senza dover ricorrere a modelli statistici e senza che vengano formulate particolari ipotesi sui dati stessi. Gli obiettivi principali di questa "filosofia esplorativa" risiedono nel:

- massimizzare la comprensione di un data-set che può essere anche molto complesso
- scoprirne la struttura sottostante
- estrarre *features* o *pattern* "interessanti" per l'oggetto di studio in questione
- rilevare anomalie e *outliers*
- sviluppare modelli parsimoniosi

Un modo per discriminare all'interno delle tecniche EDA consiste proprio nel definire ciò che si ritiene "interessante", ovvero:

- *features* localizzate nel tempo e/o nello spazio (Clustering)
- *features* riassuntive la varianza dei dati osservati (PCA, FDA, FA)
- *features* tra loro massimamente indipendenti (ICA)

Queste tecniche sono tipicamente lineari e multivariate, e differiscono nel modo in cui i dati sono rappresentati dalle varie componenti estratte, le quali esprimono i dati osservati come combinazione lineare di processi spazio-temporali.

L'EDA costituisce un approccio all'analisi dei dati che rimanda le solite ipotesi su quale tipo di modello i dati seguono, privilegiando la possibilità di consentire ai dati stessi a rivelare la loro struttura di base, permettendo addirittura che siano i dati stessi a "suggerire" dei modelli ammissibili atti a rappresentarli.

Mentre infatti per le classiche tecniche *model-based* la sequenza tipica del modo di procedere è:

problema => dati => modello => analisi => conclusioni

per le tecniche EDA il modello viene posposto all'analisi:

problema => dati => analisi => modello => conclusioni

A differenza quindi dell'approccio di tipo confermativo - focalizzato su modello e stima parametrica - l'analisi esplorativa dei dati è concentrata sui dati, sulla loro struttura e sui modelli che i dati possono suggerire.

2.7.2 General linear model (GLM)

Le tecniche CDA attualmente applicate a dati di fMRI testano ipotesi specifiche circa la risposta attesa del segnale BOLD su specifici voxel, utilizzando modelli di regressione di diversa complessità, lineari o non lineari. La loro peculiarità consiste nel fare forti assunzioni a priori circa le caratteristiche spazio-temporali dei vari segnali contenuti all'interno dei dati. Naturalmente, i *pattern* spaziali di attivazione dipendono dalla validità e dall'accuratezza di queste assunzioni, ed è quindi evidente come i risultati dipendano fortemente dal modello ipotizzato. Il problema più rilevante, relativamente a queste tecniche *hypothesis-driven*, consiste nella possibile presenza all'interno dei dati di segnali artefatto non modellati, oppure erroneamente modellati. Per esempio, la presenza di rumore strutturato temporalmente non ortogonale ad un ipotizzato modello di regressione influenza negativamente la stima dei parametri, così come la presenza di rumore ortogonale al *design* aumenta l'errore residuo, riducendo così la significatività statistica. Ad ogni modo, qualunque discrepanza tra il segnale ipotizzato ed il segnale reale conduce ad un'analisi sub-ottima [44].

Appartenente a questa prima categoria di tecniche, il *General Linear Model* (GLM) [45] rappresenta un modello di regressione lineare avente lo scopo di

descrivere la relazione esistente tra un particolare stimolo e i dati osservati. Tale modello esprime i dati di fMRI come combinazione lineare *pesata* di variabili indipendenti più un termine additivo dovuto al rumore, il quale è assunto indipendente e normalmente distribuito. Se indichiamo con \mathbf{Y} la matrice dei dati osservati ($N \times K$), in cui il singolo valore y_{nk} rappresenta il valore del voxel n -esimo osservato nel k -esimo istante temporale, otteniamo la seguente rappresentazione matriciale:

$$\mathbf{Y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\varepsilon} \quad (2.7)$$

in cui la matrice \mathbf{X} ($N \times P$) prende il nome di *design matrix*, mentre la matrice $\boldsymbol{\beta}$ ($P \times K$) è la matrice dei parametri, oggetto della stima GLM; infine, $\boldsymbol{\varepsilon}$ rappresenta il rumore. Graficamente, riferendosi ad un'ipotetica singola scansione ($K = 1$), si ha:

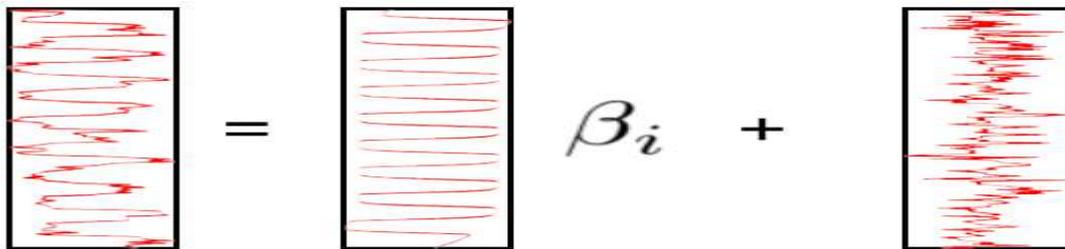


Fig.2.15 Rappresentazione grafica per il General Linear Model (GLM) per $K = 1$. [32]

E' chiaro, quindi, che se la matrice \mathbf{X} - opportunamente creata in base alle ipotesi messe a punto - non è in grado di "catturare" tutte le sorgenti coinvolte nella formazione del dato osservato complessivo \mathbf{Y} , si ottengono conclusioni scorrette. Quindi, a meno che non sia disponibile un'accurata informazione a priori che permetta di inferire sulla stima di queste sorgenti, l'isolamento dei singoli segnali d'interesse rappresenta un difficile compito per il bioingegnere.

2.7.3 Independent Component Analysis (ICA)

Una possibile soluzione per isolare i segnali di interesse all'interno dei dati è quella di utilizzare quelle che, nell'area del *signal processing*, sono conosciute come tecniche di *blind sources separation* (BSS) [46]. Tra queste, l'*Independent Component Analysis* (ICA) [47] è stata applicata a dati di fMRI - in veste di tecnica EDA - allo scopo di trovare particolari pattern spaziali distribuiti indipendentemente che rappresentassero le cosiddette *sorgenti* (o *variabili latenti*) dei dati [48]. L'ICA cerca di dividere i dati funzionali 4D in un insieme di mappe spaziali, ognuna con un *time-course* associato. Idealmente, il risultato sarà un insieme di *ICs* (*Independent Components*) alcune delle quali chiaramente relative all'attivazione neuronale in seguito al task eseguito, mentre altre saranno collegate ad altri processi fisiologici o ad artefatti. L'ICA costituisce infatti un metodo computazionale per separare un segnale multivariato - tramite decomposizione lineare - in sottocomponenti additive, ipotizzando la loro: mutua indipendenza

statistica e non-Gaussianità. L'obiettivo principale è quello di risolvere il problema BSS, esprimendo un insieme di variabili casuali (*osservazioni*) come combinazione lineare di variabili (*segnali sorgente*) esprimenti processi spazio-temporali distinti. Il modello per l'ICA viene caratterizzato ipotizzando che le osservazioni siano generate da un insieme di sorgenti non-Gaussiane statisticamente indipendenti, attraverso un processo di *mixing* lineare e *noise-free*:

$$\mathbf{X} = \mathbf{A}\mathbf{S} \quad (2.8)$$

essendo \mathbf{X} la matrice delle osservazioni, \mathbf{A} la matrice di *mixing* ed \mathbf{S} la matrice delle sorgenti. Le *ICs* sono stimate massimizzando la loro indipendenza statistica. E' possibile scegliere tra diversi criteri ottimizzanti il concetto di indipendenza, essendo i principali:

1. Minimizzazione della mutua informazione
2. Massimizzazione della non-Gaussianità

Allo scopo di ridurre la complessità del problema, come tipiche procedure di *preprocessing* vengono eseguite le operazioni di: *centering*, *whitening* e riduzione della dimensionalità. Queste ultime due operazioni sono realizzate tramite *Principal Component Analysis* (PCA) o *Singular Value Decomposition* (SVD); la procedura di *whitening*, in particolare, consiste nel trasformare un insieme di variabili casuali aventi Σ come matrice di covarianza in una serie di nuove variabili casuali la cui matrice di covarianza è $a\mathbf{I}_n$, con: a costante e \mathbf{I}_n matrice identità. Le nuove variabili casuali sono scorrelate e a varianza unitaria.

Per applicare le tecniche di ICA sullo specifico data-set fMRI, è necessario trasformare la matrice 4D di partenza, rappresentante la concatenazione temporale di più volumi funzionali 3D. Si può operare in due modi diversi:

1. considerare che i dati consistano nella realizzazione di p variabili casuali, ognuna rilevata su n voxel. Questo porta ad avere p mappe spaziali 3D di attivazione. Ogni singola mappa è quindi "srotolata" (ovvero si passa da una rappresentazione 3D ad una monodimensionale) per ottenere una matrice \mathbf{X} di dimensione $p \times n$. La matrice di *mixing* \mathbf{A} in questo caso è di dimensione $p \times p$.
2. considerare che i dati consistano nella realizzazione di n variabili casuali, ognuna rilevata su p istanti temporali. Questo porta ad avere n *time-courses* ognuno di lunghezza p , raggruppati in una matrice \mathbf{X} di dimensione $n \times p$. La matrice di *mixing* \mathbf{A} in questo caso è di dimensione $n \times n$.

Il primo caso corrisponde alla *spatial ICA* (sICA), in cui le righe della matrice \mathbf{S} contengono segnali sorgente spazialmente indipendenti di lunghezza n (mappe spaziali sorgente "srotolate"). Il secondo caso corrisponde alla *temporal ICA* (tICA), dove le righe della matrice \mathbf{S} contengono segnali sorgente temporalmente indipendenti di lunghezza p (*time-courses* sorgente). Tuttavia, a causa dell'enorme numero di voxel presente negli esperimenti fMRI ($\approx 10^5$), non è

computazionalmente percorribile la via temporale, avente a che fare con una matrice di *mixing* A di dimensione $n \times n$. E' per questo motivo che la *tICA* non è mai stata applicata all'intero volume cerebrale, ma solo su parte di esso.

La *sICA* è stata diffusa nel campo dell'analisi di dati fMRI dal lavoro di Martin.J.McKeown et al. [48], in cui i dati provenienti da n voxel misurati in p distinti istanti temporali sono rappresentati da una matrice X per la quale vale appunto: $X (p \times n) = A (p \times p) S (p \times n)$. La matrice S conterrà sulle sue righe mappe spaziali statisticamente indipendenti, ovvero: aree spaziali cerebrali, ognuna delle quali caratterizzata da una dinamica temporale internamente coerente, quest'ultima caratterizzata dal particolare *time-course* contenuto nella colonna associata della matrice quadrata di *mixing* A . Graficamente, la *sICA* si può esprimere nel modo seguente:

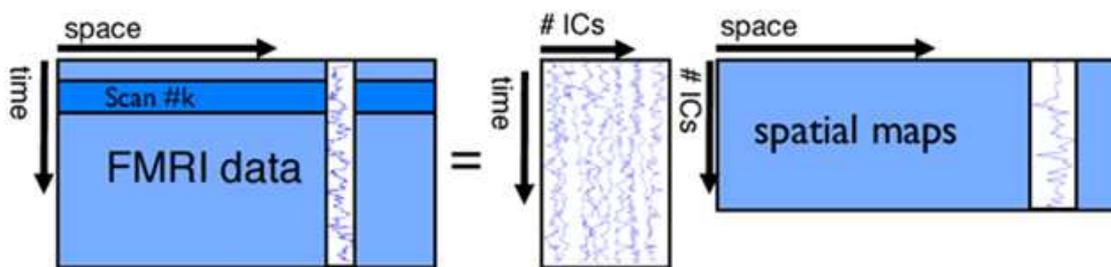


Fig.2.16 ICA spaziale per dati fMRI. [32]

I dati complessivi sono quindi decomposti in un insieme di mappe spaziali indipendenti e in un insieme di *time-courses* associati. Le sorgenti sono stimate ottimizzando iterativamente una matrice di *unmixing* W tale che: $W = A^{-1}$ in modo che la matrice delle sorgenti: $S = W X$ contenga righe mutualmente indipendenti, usando l'algoritmo *infomax* [49]. Il modello ICA sopra rappresentato, sebbene costituisca un semplice modello di regressione lineare, differisce dal modello GLM standard usato nel campo del *neuroimaging* in due aspetti essenziali: la matrice di *mixing* A è assunta quadrata ed l'equazione (2.8) non include un modello di rumore. Al contrario, si assume che i dati siano completamente caratterizzati dalle sorgenti stimate e dalla matrice di *mixing*; questo, a sua volta, esclude qualunque valutazione della significatività statistica delle stime delle sorgenti all'interno di un contesto di testing sull'ipotesi nulla. Entrambi questi aspetti sono strettamente collegati, nel senso che se si rilassa l'ipotesi relativa allo *square mixing* richiedendo un numero di processi sorgente più piccolo atto a rappresentare le dinamiche nei dati, automaticamente si introduce un *mismatch* tra il miglior *fit* lineare del modello e i dati originali. In analogia con quanto avviene nel GLM, l'errore residuo è dato dalla differenza tra ciò che il modello è in grado di spiegare e ciò che di fatto si osserva [44].

In assenza di un modello di rumore, le minime differenze nella funzione HDR misurate in diversi voxel sono necessariamente trattate come "*real effects*". Tali

differenze potrebbero rappresentare sia valide variazioni spaziali (ad esempio risposte temporali leggermente diverse tra emisfero destro e sinistro) oppure semplicemente delle differenze nel livello di rumore di fondo e causare quindi il fatto che *clusters* di voxel che si attivano in conseguenza dello stesso stimolo esterno vengano frammentati in diverse mappe spaziali. Questo modello generativo *noise-free* preclude qualunque possibilità di test di significatività statistica e le tecniche di sogliatura come il convertire i valori della mappa delle componenti in *Z-scores* sono svuotate di valore statistico e possono essere comprese solamente tramite metodi ad-hoc. Al fine di affrontare queste problematiche è stato proposto il modello ICA *probabilistico* (PICA) per dati fMRI, il quale consente un processo di *mixing* non quadrato e assume che i dati siano corrotti da rumore Gaussiano additivo [44]. Attraverso tale modello probabilistico, implementato dal software MELODIC (descritto al paragrafo 3.4.1), è stata condotta l'analisi statistica sui dati fMRI in questo lavoro di Tesi.

2.8 Probabilistic ICA (PICA)[44]

2.8.1 Modello probabilistico ICA

Il modello PICA è stato formulato per risolvere i due problemi principali esistenti nella metodologia ICA classica applicata a dati di fMRI, ovvero:

1. il problema dell'*overfitting*, consistente nel dover fittare un modello generativo *noise-free* a partire da osservazioni rumorose; in tal caso la generazione di troppe componenti in output porta alla frammentazione del segnale in multiple mappe spaziali, riducendo così la possibilità di identificare il segnale d'interesse.
2. il problema di non poter associare significatività statistica ai singoli voxel all'interno delle mappe spaziali, modulate dai *time-courses* associati.

Queste difficoltà vengono affrontate includendo un termine di rumore nel modello ICA classico, rendendolo formalmente identico allo standard GLM, con la differenza concettuale che il numero e la configurazione dei regressori sono *stimati* e non pre-specificati. Come nello standard GLM, il rumore è ipotizzato additivo e Gaussiano. Il rumore strutturato (ad esempio quello fisiologico) è più probabile che appaia nei dati come rumore non-Gaussiano strutturato, e come tale viene stimato alla pari degli altri processi sorgente. Simile al caso *noise-free*, il modello PICA viene caratterizzato ipotizzando che il vettore p -variato delle osservazioni sia generato da un insieme di q sorgenti non-Gaussiane statisticamente indipendenti, attraverso un processo di *mixing* lineare istantaneo corrotto da rumore additivo Gaussiano $\boldsymbol{\eta}(t)$:

$$\mathbf{x}_i = \mathbf{A}\mathbf{s}_i + \boldsymbol{\mu} + \boldsymbol{\eta}_i \quad \forall i \in \mathcal{V} \quad (2.9)$$

dove: \mathbf{x}_i denota il vettore colonna p -dimensionale di singole misurazioni al voxel di i -esima locazione; \mathbf{s}_i è il vettore colonna q -dimensionale di sorgenti non-Gaussiane ed infine $\boldsymbol{\eta}_i$ rappresenta il rumore Gaussiano $\boldsymbol{\eta}_i \sim N(0, \sigma^2 \boldsymbol{\Sigma}_i)$. Si assume: $q < p$, ovvero che vi siano meno processi sorgente rispetto alle osservazioni temporali. Il vettore $\boldsymbol{\mu}$ definisce la media delle osservazioni \mathbf{x}_i e la matrice \mathbf{A} - di dimensione $p \times q$ - è ipotizzata di rango q . Risolvere il problema BSS richiede di trovare una matrice \mathbf{W} rappresentante una trasformazione lineare in modo che la stima:

$$\hat{\mathbf{s}} = \mathbf{W} \mathbf{x} \quad (2.10)$$

costituisca una buona approssimazione dei segnali sorgenti reali \mathbf{s} . Il modello PICA è simile al modello GLM, ma a differenza di quest'ultimo la matrice di mixing \mathbf{A} non è più specificata prima del *model-fitting*, ma viene stimata dai dati come parte di esso. I segnali sorgente spaziali corrispondono alle stime dei parametri $\boldsymbol{\beta}$ del GLM, con il vincolo aggiuntivo di essere statisticamente indipendenti.

2.8.2 Stima *Maximum Likelihood* (ML)

Senza perdita di generalità, è possibile condurre un'operazione preliminare di *de-meaning* sui dati, rimuovendo il vettore $\boldsymbol{\mu}$ (ipotizzando quindi che le sorgenti siano a media nulla) e reintroducendolo a posteriori con il suo valore $\boldsymbol{\mu}_{ML}$, dopo aver stimato il modello. Un ulteriore step di *preprocessing* consiste nell'operare il *whitening* dei dati relativamente alla covarianza del rumore, rendendolo in questo modo isotropo in ogni voxel ($\boldsymbol{\Sigma} = \sigma^2 \mathbf{I}$).

Dato che rumore (Gaussiano) e segnale (non-Gaussiano) sono assunti scorrelati è possibile scrivere:

$$\mathbf{R}_x - \sigma^2 \mathbf{I} = \mathbf{A} \mathbf{A}^t \quad (2.11)$$

dove $\mathbf{R}_x = [\mathbf{x}_i \mathbf{x}_i^t]$ rappresenta la matrice di covarianza delle osservazioni. Sia ora \mathbf{X} la matrice ($p \times n$) dei dati sui quali è stata condotta *anche* la normalizzazione della varianza *voxel-wise* e sia: $\mathbf{X} = \mathbf{U} (\mathbf{N}\mathbf{A})^{1/2} \mathbf{V}$ la sua rappresentazione tramite SVD (*Singular Value Decomposition*). Supponiamo inoltre noto il rango q della matrice \mathbf{A} . Allora si ha che:

$$\hat{\mathbf{A}}_{ML} = \mathbf{U}_q (\mathbf{A}_q - \sigma^2 \mathbf{I}_q)^{1/2} \mathbf{Q}^t \quad (2.12)$$

dove \mathbf{U}_q e \mathbf{A}_q contengono i primi q autovalori e autovettori di \mathbf{U} e \mathbf{A} , mentre \mathbf{Q} denota una matrice di rotazione ortogonale $q \times q$. Dal valore di $\hat{\mathbf{A}}$, le stime delle sorgenti sono ottenute proiettando il *time-course* di ogni voxel sui *time-courses* contenuti nelle colonne della matrice di *unmixing*:

$$\hat{\mathbf{s}}_{ML} = (\hat{\mathbf{A}}^t \hat{\mathbf{A}})^{-1} \hat{\mathbf{A}}^t \mathbf{x} \quad (2.13)$$

essendo la stima della matrice di *unmixing* \mathbf{W} data da:

$$\widehat{\mathbf{W}} = (\widehat{\mathbf{A}}^t \widehat{\mathbf{A}})^{-1} \widehat{\mathbf{A}}^t$$

mentre la stima della varianza del rumore σ^2 diventa:

$$\hat{\sigma}_{\text{ML}}^2 = \frac{1}{p-q} \sum_{l=q+1}^p \lambda_l \quad (2.14)$$

ovvero consiste nella media degli autovalori relativi al minore sottospazio generato dai $p - q$ più piccoli autovettori. La risoluzione del modello nel caso in cui la covarianza del rumore sia incognita richiede di iterare le stime di $\widehat{\mathbf{A}}$ e di $\widehat{\mathbf{s}}$ e di re-estimare le covarianze del rumore a partire dai residui $\widehat{\boldsymbol{\eta}}$.

2.8.3 Selezione dell'ordine del modello

La scelta del numero di componenti indipendenti (*ICs*) da estrarre costituisce un problema di selezione dell'ordine del modello. Una sottostima del numero di *ICs* tende a scartare informazioni preziose dai dati e comporta quindi un'estrazione sub-ottima del segnale. Nondimeno, un'eventuale sovrastima causa la presenza di un grande numero di componenti spurie dovute ad una stima poco vincolata e ad una decomposizione che *overfitta* i dati, influenzando negativamente le successive conclusioni e aumentando drammaticamente i costi computazionali. Le soluzioni fornite dalle equazioni (2.12) e (2.14) dipendono dalla conoscenza della dimensionalità *latente* q . Nel caso *noise-free* questa quantità può essere dedotta dal rango della matrice di covarianza delle osservazioni: $\mathbf{R}_x = [\mathbf{x}_i \mathbf{x}_i^t] = \mathbf{A} \mathbf{A}^t$, che è proprio pari a q . In presenza di rumore isotropo, tuttavia, \mathbf{R}_x avrà un termine additivo aggiuntivo, dovuto appunto alla covarianza del rumore:

$$\mathbf{R}_x = \mathbf{A} \mathbf{A}^t + \sigma^2 \mathbf{I}_p \quad (2.15)$$

Dedurre la dimensionalità latente q equivale a testare la sfericità degli autospazi oltre un certo livello di soglia [50]. Determinare un valore di *cutoff* per gli autovalori utilizzando semplici criteri come l'errore di ricostruzione o la verosimiglianza predittiva (i quali non incorporano un modello per il rumore) porterà ad affermare che l'accuratezza aumenta all'aumentare della dimensionalità, e come tali non possono essere utilizzati. Così, criteri che mantengono il 99.9% della variabilità portano a livelli di soglia arbitrari. Nel caso di rumore gaussiano, tuttavia, gli autovalori sono caratterizzati da una distribuzione di Wishart ed è possibile utilizzare i risultati provenienti dalla teoria sulle matrici casuali per calcolare la funzione di distribuzione empirica $G_n(v)$ per gli autovalori di una matrice di covarianza derivata da una singola matrice casuale. Supponendo che $p/n \rightarrow \gamma$ per $n \rightarrow \infty$ e che $0 < \gamma \leq 1$, allora si ha quasi certamente che $G_n(v) \rightarrow G_\gamma(v)$, laddove la funzione di distribuzione limitante ha una densità di probabilità pari a:

$$g(v) = \frac{1}{2\pi\gamma v} \sqrt{(v - (1 - \sqrt{\gamma})^2)((1 + \sqrt{\gamma})^2 - v)}, \quad (1 - \sqrt{\gamma})^2 \leq v \leq (1 + \sqrt{\gamma})^2 \quad (2.16)$$

E' importante notare come l'equazione (2.16) sia soddisfatta solamente per $0 < \gamma \leq 1$, ovvero quando il numero di campioni è maggiore o uguale della dimensionalità del problema in questione. A questo punto è possibile regolare l'eigenspectrum Λ attraverso i quantili della funzione di distribuzione $G^{-1}(v)$, passando da Λ a $\Lambda/G^{-1}(v)$ prima di procedere alla stima dell'ordine del modello. Ipotizzando che la distribuzione delle sorgenti $p(s)$ sia Gaussiana, il modello PICA si riduce al modello PPCA [51] ed in questo caso è possibile utilizzare dei criteri per la selezione dell'ordine del modello di tipo Bayesiano, come: Lap, BIC, AIC o MDL. In particolare, è stato dimostrato che il BIC (*Bayesian Information Criterion*) e il Lap (*Laplacian Approximation*) forniscono le stime più accurate e consistenti circa la dimensionalità latente q , anche nel caso in cui la distribuzione delle sorgenti non sia Gaussiana.

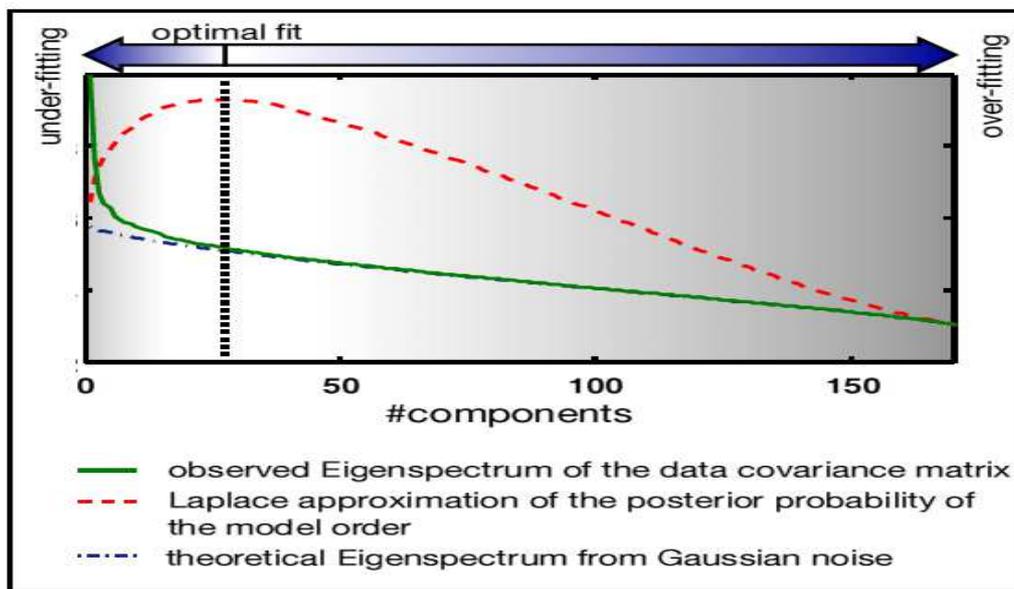


Fig.2.17 Selezione dell'ordine del modello utilizzando il criterio di approssimazione di Laplace. [39]

2.8.4 Significatività statistica dei risultati

M.J.McKeown et al.[48] suggerirono di trasformare le mappe spaziali in *Z-scores* e decidere quindi per un opportuno valore di soglia (ad esempio $|Z| > 2.0$). Le mappe spaziali, tuttavia, sono il risultato di una decomposizione ICA in cui la stima ottimizza la non-Gaussianità della distribuzione delle intensità spaziali. Di conseguenza, l'istogramma delle intensità spaziali di una singola mappa IC non è gaussiano ed una semplice trasformazione in *Z-scores voxel-wise* con successiva sogliaatura risulterà necessariamente in un arbitrario e non controllato FPR (*False Positive Rate*): media e varianza non si riferiranno ad una distribuzione nulla sottostante. Piuttosto, si considera la stima del rumore residuo dell'*i*-esimo voxel:

$$\hat{\eta}_i = P x_i, \text{ dove: } P = I - \hat{W}'\hat{W} \quad (2.17)$$

Nel caso in cui l'ordine del modello q sia stato stimato correttamente, le colonne di \hat{A} conterranno l'intero spazio del segnale, ovvero: $PA = 0$. Perciò:

$$\hat{\boldsymbol{\eta}}_i = \mathbf{P}\mathbf{x} = \mathbf{P}\mathbf{A}\mathbf{s} + \mathbf{P}\boldsymbol{\eta} = \mathbf{P}\boldsymbol{\eta}$$

e quindi in questo caso il rumore stimato è una proiezione lineare del rumore vero e non è confuso dal segnale residuo. La stima della varianza del rumore σ_i^2 in ogni voxel è:

$$\hat{\sigma}_i^2 = \hat{\boldsymbol{\eta}}_i^t \hat{\boldsymbol{\eta}}_i / \text{trace}(\mathbf{P}) \quad (2.18)$$

la quale, se $p - q$ è ragionevolmente grande, sarà approssimativamente uguale a σ_i^2 , ovvero alla varianza *vera* del rumore. A questo punto è possibile convertire le singole mappe spaziali IC s_r in mappe spaziali "Z-statistiche" z_r , dividendo le stime IC grezze per le singole stime della deviazione standard σ_i . Mentre per le ragioni esposte in precedenza il test sull'ipotesi nulla è inappropriato, la normalizzazione *voxel-wise* ha anche importanti implicazioni sotto l'ipotesi alternativa; essa normalizza quello che è stato stimato come effetto (le mappe IC "grezze") rispetto a ciò che è stato stimato come rumore e così rende diverse locazioni voxel comparabili in termini delle loro caratteristiche *signal-to-noise* sulla base della matrice di *mixing* appena stimata. Questo aspetto è molto importante dato che la matrice di *mixing* stessa è *data-driven*. Come tale, $\hat{\mathbf{A}}$ fornirà una migliore rappresentazione temporale in diverse locazioni voxel piuttosto che in altre e questo cambiamento in "specificità" si riflette nel relativo valore di rumore residuo.

Ai fini di valutare le mappe relativamente ai voxel attivati in maniera significativa, il modello PICA si avvale del modello probabilistico *mixture modelling* [52] applicato alla densità di probabilità delle mappe spaziali *Z-scores*. Dalle equazioni (2.13) e (2.14) segue che:

$$\hat{\mathbf{s}}_i = \widehat{\mathbf{W}}\mathbf{A}\mathbf{s}_i + \widehat{\mathbf{W}}\boldsymbol{\eta}_i \quad (2.19)$$

ovvero nello spazio del segnale definito dalla matrice \mathbf{A} , il termine di rumore nel modello (2.9) si manifesta come rumore additivo Gaussiano nelle stime delle sorgenti. Lo stesso concetto rimane vero anche dopo la trasformazione dei valori di intensità in *Z-scores*. Si modella a questo punto la distribuzione dei valori di intensità spaziali della r -esima IC map z_r attraverso K *mixture* di distribuzioni Gaussiane monodimensionali [53]:

$$p(z_r | \boldsymbol{\theta}_K) = \sum_{l=1}^K \pi_{r,l} N_{z_r}[\boldsymbol{\mu}_{r,l}, \sigma_{r,l}^2] \quad (2.20)$$

dove $\boldsymbol{\theta}_K$ denota il vettore di tutti i parametri, $\boldsymbol{\theta}_K = \{\boldsymbol{\pi}_K, \boldsymbol{\mu}_K, \boldsymbol{\sigma}_K\}$, essendo $\boldsymbol{\pi}_K$, $\boldsymbol{\mu}_K$, $\boldsymbol{\sigma}_K$ rispettivamente i vettori dei coefficienti, delle medie e delle varianze delle K *mixture*. I voxel non influenzati da un particolare *time-course* in $\hat{\mathbf{A}}$ avranno semplicemente coefficienti di regressione casuali e saranno distribuiti in modo Gaussiano. La distribuzione dei valori di intensità per aree cerebrali influenzate dall'associato *time-course*, tuttavia, può essere arbitraria e si sfrutterà il fatto che il *GMM* dell'equazione (2.20) è universale, in quanto qualunque ddp di un a sorgente

è approssimabile da un numero sufficiente di *mixtures*. Come alternativa a tale approccio, si può modellare la distribuzione dei valori di intensità spaziali di ogni *IC map* attraverso una *mixture* composta da una Gaussiana e di una o più distribuzioni Gamma, per descrivere il rumore di fondo e gli effetti BOLD positivi e negativi [52]. Il modello dell'equazione (2.20) viene quindi fittato sull'istogramma dei valori di intensità delle singole mappe *Z-scores* usando l'algoritmo EM (*Expectation Maximization*). Allo scopo di dedurre l'appropriato numero di componenti del *GMM*, si fittano in successione modelli con un numero crescente di *mixtures* definendo una regola di arresto sulle prove fornite da un'approssimazione di tipo Bayesiano. Nel caso in cui il numero di voxel attivi sia molto piccolo, una singola *mixture* Gaussiana può portare ai migliori risultati. In questo caso, una semplice trasformazione in *Z-scores* e successiva sogliatura è appropriata (tornando quindi al test sull'ipotesi nulla piuttosto dell'altrimenti preferibile test sull'ipotesi alternativa). Se il *GMM* contiene più di una Gaussiana, si può calcolare la probabilità che ogni valore di intensità appartenga al rumore di fondo valutando la funzione di densità di probabilità della singola Gaussiana che modella la ddp del rumore stesso. Al contrario, si può considerare l'insieme delle Gaussiane aggiuntive e calcolare la probabilità sotto l'ipotesi alternativa di "attivazione" (che in questo caso è da intendersi come "non può essere descritta con un coefficiente di correlazione casuale nei confronti dell'associato *time-course*") rispetto all'associato *time-course*, e quindi si ottiene la stima della probabilità a posteriori di attivazione del voxel *i*-esimo nella *Z-score IC map* *r*-esima come:

$$P_r(\text{attivazione} | z_{r,i}) = \sum_{l=2}^K \hat{\pi}_{r,l} N_{z_r}[\hat{\mu}_{r,l}, \hat{\sigma}_{r,l}^2] / p(z_r | \hat{\theta}_K) \quad (2.21)$$

dove senza perdita di generalità si assume che il primo termine nel *GMM* sia quello relativo al rumore di fondo. In ogni caso l'identificazione della gaussiana che modella il rumore di fondo è semplice, dato che tipicamente coincide con il modo dominante dell'istogramma delle intensità. I voxel la cui stimata probabilità a posteriori di attivazione supera un certo valore di soglia sono classificati come attivi e vengono sovrapposti su di un'immagine di sfondo. Un valore di soglia default di 0.5 riporterà quindi qualunque voxel la cui probabilità di appartenere alle *mixtures* non modellanti il rumore di fondo supera la probabilità dello stesso di appartenere al rumore di fondo Gaussiano.

La figura seguente, in conclusione, illustra i singoli passaggi che costituiscono il metodo PICA:

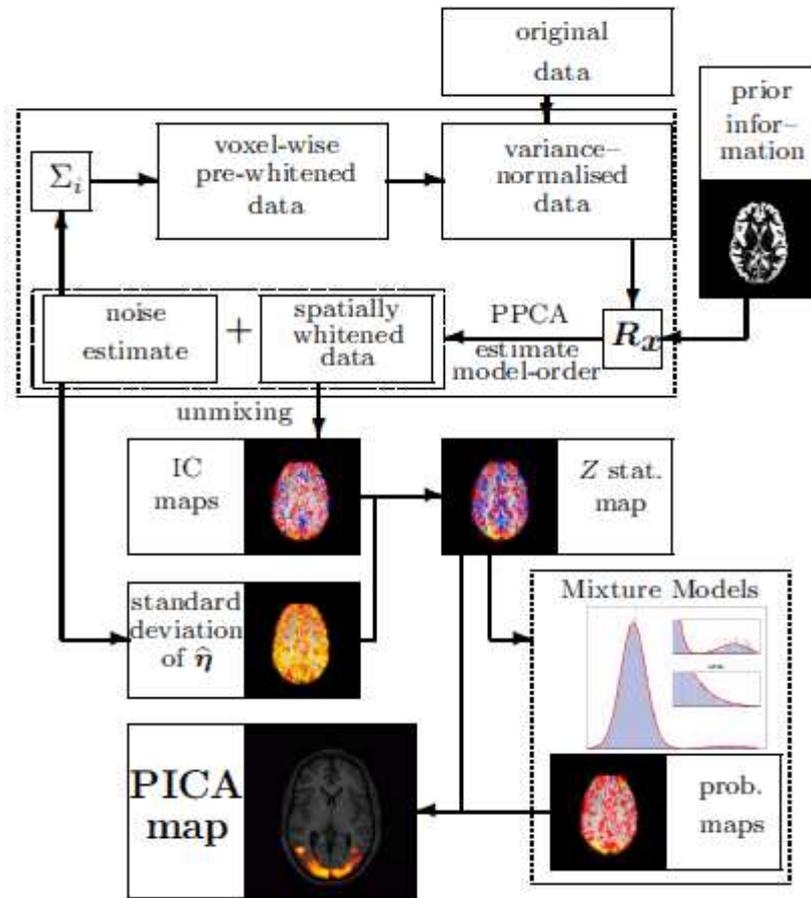


Fig.2.18 Procedura complessiva del metodo PICA. [44]

I dati originali - privati della loro media - sono preliminarmente normalizzati in varianza (*whitened*) sfruttando la conoscenza sulla covarianza del rumore Σ_i in ogni voxel. Nel caso sia disponibile informazione spaziale a priori, questa è codificata all'interno della stima della matrice di covarianza dei dati R_x . Quest'ultima è impiegata dalla *probabilistic* PCA (PPCA), avente lo scopo di inferire sul numero sconosciuto di sorgenti e che fornirà una stima del rumore ed un insieme di osservazioni spazialmente *whitened*. E' possibile re-estimare Σ_i dai residui e iterare l'intero ciclo. Dall'insieme di osservazioni fornite dalla PPCA, le *IC maps* sono stimate usando uno schema di iterazione a punti fissi che ottimizza la non-Gaussianità delle stime delle sorgenti attraverso la massimizzazione delle neg-entropia (algoritmo FastICA, [54]). Queste mappe sono quindi separatamente trasformate in *Z-scores* utilizzando la deviazione standard stimata del rumore. Infine, i *GMMs* sono fittati sugli istogrammi dei valori di intensità delle singole mappe *Z-scores* allo scopo di inferire sui voxel significativamente modulati dal *time-course* associato, per permettere una sogliatura significativa delle mappe stesse.

CAPITOLO 3. Materiali e Metodi

3.1 Soggetti

In questo lavoro di Tesi si sono analizzati i dati provenienti dalle acquisizioni di analisi del cammino e di fMRI relative a 4 soggetti affetti da emiparesi causata da evento ischemico acuto; tali soggetti sono stati inseriti all'interno di uno studio di riabilitazione neuromotoria che si avvale dell'utilizzo del BFB-EMG. Il timing delle acquisizioni delle due tecniche d'analisi, i relativi protocolli, così come la strumentazione utilizzata e le metodologie di elaborazione dati sono descritti nel dettaglio nel prosieguo del capitolo.

	Sesso	Età	Altezza [cm]	Peso [kg]	Lato lesione cerebrale	Arto paretico
Soggetto1	M	45	179	82	Sinistra	Destro
Soggetto2	F	58	158	52	Sinistra	Destro
Soggetto3	M	56	184	93	Sinistra	Destro
Soggetto4	M	46	190	105	Destra	Sinistro

Tab.3.1 Soggetti analizzati in questa tesi.

3.2 fMRI

Il protocollo relativo alle acquisizioni strumentali per questo studio prevede che i soggetti emiparetici siano sottoposti a quattro sedute di acquisizione fMRI e a due sedute di analisi del cammino. Le prime due acquisizioni fMRI in ordine temporale - denominate T0 e T1 - sono state effettuate a monte del trattamento di riabilitazione mediante BFB-EMG di tipo acustico, mentre le ultime due acquisizioni - denominate T2 e T3 - sono state effettuate a valle di tale trattamento. Per quanto concerne l'analisi del cammino, la prima acquisizione è stata fatta a ridosso di T0 (ante trattamento), mentre la seconda a ridosso di T2 (post trattamento). Si è comunque cercato di eseguire le acquisizioni di risonanza magnetica e di analisi del cammino nel più breve intervallo di tempo possibile (ma non all'interno della stessa giornata) per far sì che le condizioni generali del soggetto rimanessero invariate il più possibile. La seduta di acquisizione T1 è stata eseguita circa due mesi dopo la prima seduta di valutazione T0, allo scopo di verificare se il quadro clinico del soggetto si fosse stabilizzato. Le sedute di acquisizione T2 e T3 (quest'ultima indicata come *follow-up*) sono invece state fatte rispettivamente una settimana e tre mesi dopo la conclusione della riabilitazione, allo scopo di valutare gli effetti di suddetto trattamento nel breve periodo (T2) e nel medio-lungo periodo (T3). Il *lifetime* complessivo di questo studio di riabilitazione e valutazione è quindi approssimativamente di 7-8 mesi (durando il trattamento riabilitativo due mesi circa, a seconda della disponibilità del soggetto in esame). Tutte le acquisizioni, sia di fMRI che di analisi del cammino, come pure

le sedute di riabilitazione, hanno avuto luogo a Milano, presso l'IRCCS Santa Maria Nascente della Fondazione Don Carlo Gnocchi.

3.2.1 Strumentazione

Tutte le acquisizioni di risonanza magnetica sono state eseguite avvalendosi dello scanner Siemens Magnetom Avanto con Tim - tecnologia *total imaging matrix*. Le caratteristiche tecniche principali dello scanner sono:

Magnete e gradienti:

- magnete da 1.5T ultracompatto (lunghezza: 150cm, peso di circa 3.5kg);
- ampia apertura interna, confortevole per il paziente (60cm);
- grande DSV (*diameter spherical volume*) con eccellente omogeneità sopra i 50cm;
- grande FOV (*Field of view*) da un minimo di 5mm ad un massimo di 500mm, ottimizzato per esami *whole body*;
- risoluzione spaziale fino a 10 μ m su piano;
- *slew rate* fino a 200 T/m/s (346 T/m/s effettivi);
- forza di campo dei gradienti particolarmente elevate, fino a 45 mT/m (72 mT/m effettivi) per ottenere un'alta risoluzione e tempi di scansione molto brevi;
- amplificatore di gradienti ultraveloce, compatto e raffreddato a liquido, realizzato con tecnologia allo stato solido, con TR minimo di 1.5ms e TE minimo di 0.6ms .

Tim:

- fino a 76 elementi di bobina integrati con fino a 32 canali RF;
- FOV totale di 205cm, per la migliore qualità *whole body*;
- PAT (*parallel acquisition technique*).



Fig.3.1 Scanner Siemens Magnetom Avanto a 1.5T (sinistra) e posizionamento del paziente (destra). [55]

3.2.2 Protocollo di acquisizione

Il protocollo ha previsto per prima cosa l'acquisizione di un volume anatomico T_1 -weighted, ad alta risoluzione spaziale. I valori dei parametri di acquisizione sono i seguenti: TR pari a 1.9s, TE pari a 3.37ms e $flip\ angle$ pari a 15° . Il numero totale di *slice* acquisite è stato di 176, ognuna caratterizzata da uno spessore di 1mm e costituita da 256x192 pixel. Il volume anatomico è quindi rappresentabile tramite una matrice 3D dalle dimensioni: 256x192x176. Il singolo elemento voxel misura: 1mm x 1mm x 1mm.

Dopo l'acquisizione anatomica, si è proceduto con quella funzionale. E' stato quindi messo a punto il particolare design sperimentale da seguire durante l'acquisizione. In questo caso si è optato per uno schema a blocchi, del tipo *task/rest*, ognuno della durata di 30s. Il treno di blocchi - in numero pari a 12 e dalla durata complessiva di 6 minuti - ha inizio con la fase di *rest*, come evidenziato nella figura seguente:



Fig.3.2 Disegno sperimentale adottato.

Il design sperimentale evidenzia come siano stati fatti eseguire al soggetto due tipologie di task diversi; in particolare:

- Task B: movimento passivo di dorsi-plantarflexione della caviglia. L'operatore muove il piede del soggetto, facendogli compiere una flessione dorsale seguita da una flessione plantare - entrambe dell'ampiezza di circa 15° ed alla frequenza di 0.5Hz - allo scopo di istruire il soggetto relativamente al paradigma di attivazione scelto per lo studio in esame.
- Task A: movimento attivo di dorsi-plantarflexione della caviglia. Dopo che il soggetto ha capito quale sia il task motorio da eseguire, egli cerca di eseguirlo autonomamente facendo seguire alla flessione dorsale della caviglia una flessione plantare della stessa, alla frequenza di 0.5Hz e dall'ampiezza di circa 15° .

E' stato scelto questo particolare task motorio in quanto ritenuto essere un valido paradigma di attivazione, in base alle considerazioni espresse al paragrafo 2.6. I due treni di blocchi sono stati fatti eseguire al soggetto sia per l'arto paretico che per l'arto sano, iniziando da quest'ultimo. La sequenza complessiva di acquisizione funzionale è stata quindi: *rest/taskB* arto sano, *rest/taskA* arto sano, *rest/taskB* arto

paretico, *rest/taskA* arto paretico. La durata totale dell'esperimento funzionale è quindi di 24min, escluse le pause tra un treno di blocchi ed il successivo. Ai fini di minimizzare le attivazioni dell'area visiva, al soggetto sono stati fatti indossare un paio di occhiali oscuranti durante l'acquisizione, caratterizzata dai seguenti valori dei parametri: *TR* pari a 2.5s, *TE* pari a 50ms e *flip angle* pari a 90°. Per ogni treno di blocchi sono stati acquisiti 144 volumi funzionali *T₂*-weighted*, ognuno dei quali è stato suddiviso in 25 *slice*, caratterizzate da uno spessore di 5mm e costituite da 64x64 pixel. Ogni volume funzionale è quindi rappresentabile tramite una matrice 3D dalle dimensioni: 64x64x25. Il singolo elemento voxel misura: 3.9063mm x 3.9063mm x 5mm.

3.2.3 Protocollo di riabilitazione

Il *biofeedback* elettromiografico (BFB-EMG, descritto al paragrafo 1.6.4), è uno strumento utilizzato in riabilitazione per migliorare il controllo dell'attività muscolare. Durante le sedute riabilitative, i soggetti di questo studio sono stati seguiti e istruiti da personale medico e fisioterapisti, le cui indicazioni verbali si sono sommate al segnale di feedback dell'apparecchio BFB-EMG, in proporzioni differenti a seconda dello specifico periodo del trattamento.

Il feedback è stato rappresentato da un segnale acustico analogico guidato dal segnale EMG registrato al capo laterale del gastrocnemio dell'arto paretico durante il cammino. Tramite questo strumento, è stato possibile "leggere" l'output EMG del muscolo, la cui informazione è stata quindi utilizzata dal fisioterapista e dal paziente per impostare un target intrasessione relativo all'entità di attivazione muscolare da raggiungere. L'intensità del segnale di feedback si è correlata positivamente con il livello di reclutamento muscolare, ovvero quanto più tale livello superava la soglia pre-impostata tanto più il segnale acustico aumentava in intensità.

Il segnale è stato impiegato come un indicatore della performance, essendo lo scopo quello di aumentare la potenza sviluppata alla caviglia nella fase di *push-off*, con l'obbiettivo funzionale di aumentare la velocità della camminata. In accordo con le teorie di *motor learning*, il programma riabilitativo è stato suddiviso in diverse fasi, i cui scopi sono stati:

- migliorare la performance della camminata;
- aumentare la *self-detection* degli errori da parte del paziente;
- trasferire le abilità acquisite durante il trattamento con BFB in un contesto nel quale il segnale di feedback non fosse più disponibile.

Nella prima fase (dalla prima alla quinta seduta) si è impiegato costantemente il BFB in unione alle istruzioni verbali del personale per migliorare la performance. In questa fase l'EMG-BFB è stato applicato costantemente durante la camminata piana del paziente, il quale è stato verbalmente istruito ad alzare il tallone ed a permettere al ginocchio di flettersi nella fase di spinta e sollevamento dal suolo.

Nella seconda fase (dalla sesta alla quindicesima seduta) si è utilizzato un paradigma di pratica variabile associato ad un uso intermittente del BFB-EMG. Per esempio, è stato richiesto al paziente di camminare a velocità variabili, su terreni diversi, con possibili cambiamenti nella direzione.

Nella terza fase (dalla sedicesima alla ventesima seduta) si è continuato ad utilizzare questa pratica variabile, mentre l'utilizzo del BFB-EMG è stato quasi totalmente rimosso. Al paziente è stato richiesto di tenere a mente la performance ottimale e, solo se ritenuto necessario dal fisioterapista, l'apparecchio di BFB è stato brevemente applicato come promemoria.

Le sedute totali previste sono quindi state 20, ciascuna della durata di circa 45 minuti e con una cadenza di tre volte a settimana (ovviamente a seconda della disponibilità dei soggetti).

3.3 Gait analysis

3.3.1 Strumentazione

Tutte le acquisizioni di analisi del cammino sono state eseguite presso il laboratorio SAFLo (Servizio di Analisi della Funzionalità Locomotoria) dell'IRCCS Santa Maria Nascente della Fondazione Don Carlo Gnocchi. Tale laboratorio prevede la seguente strumentazione:

- sistema di acquisizione stereofotogrammetrico BTS SMART-D (BTS, Milano, Italia)
- due pedane di forza Kistler (Winterthur, Svizzera)
- elettromiografo di superficie wireless FreeEMG (BTS, Milano, Italia)

3.3.1.1 Sistema stereofotogrammetrico BTS SMART-D

BTS SMART-D è un sistema optoelettronico digitale ad alta risoluzione che utilizza un sistema di nove telecamere digitali equipaggiate con sensori CCD ad alta sensibilità. Esso permette di analizzare qualunque tipo di movimento con un livello di precisione e accuratezza molto elevato. BTS SMART-D rappresenta un miglioramento delle prestazioni offerte dai sistemi altamente flessibili SMART già apprezzati dai ricercatori di tutto il mondo, i quali hanno bisogno di poter contare su dei sistemi facilmente configurabili per essere utilizzati in modo pratico nella routine giornaliera. Grazie alla sua architettura innovativa e ai suoi algoritmi di calibrazione sofisticati per il *tracking* 3D dei marker e per la ricostruzione della loro posizione, BTS SMART-D è in grado di catturare il più veloce e impercettibile dei movimenti. Esso costituisce uno strumento prezioso per l'analisi multifattoriale del movimento, applicabile in numerosi campi: sport, scienza motorie, robotica, analisi biomeccanica, computer vision, realtà virtuale, ecc. BTS SMART-D permette infatti di integrare i dati cinematici con informazioni provenienti da altri tipi di strumento, come pedane di forze, unità di

elettromiografia ed altri ancora (dispositivi tattili, tapis roulant e cyclette sensorizzati) garantendo un'accurata sincronizzazione di tutti i dati acquisiti. Le caratteristiche principali di questo sistema sono:

- frequenza di acquisizione: 1-500Hz;
- alta risoluzione spaziale (fino a 1.4Mp) e temporale;
- accurato posizionamento e *tracking* dei markers (<0.2mm su un volume 3x3x2m);
- elaborazione in tempo reale dei dati acquisiti;
- calibrazione veloce e facile grazie al sistema di calibrazione THOR2, il quale fornisce i seguenti vantaggi:
 1. possibilità di eseguire un settaggio in maniera veloce anche in presenza di ostacoli parzialmente oscuranti il FOV di una telecamera;
 2. possibilità di impostare volumi multipli di diverse grandezze coperti da diversi sottogruppi di telecamere che acquisiscono simultaneamente.
- funzionamento in condizioni di illuminazione impegnative senza compromettere precisione e accuratezza, dato che si libera dei segnali riflessi da oggetti metallici, come tapis roulant o deambulatori e non è affetto dalla luce naturale (possibilità di impiego *outdoors*).



Fig.3.3 Telecamere IR del sistema BTS SMART-D. [56]

BTS SMART-D viene integrato con alcuni software ausiliari, necessari per disporre in modo pratico e veloce di tutti i dati acquisiti, siano essi provenienti dal sistema di telecamere, dalle piattaforme di forza o dall'elettromiografia di superficie. Tali software verranno descritti in dettaglio al paragrafo 3.4.2.

3.3.1.2 Pedane di forza Kistler

E' possibile utilizzare due tipi diversi di piattaforme all'interno dei sistemi di analisi del movimento: pedane di forza che utilizzano sensori *strain gauge* (prodotte dalla AMTI e dalla Bertec) o che utilizzano sensori piezoelettrici

(prodotte dalla Kistler). Entrambe le tipologie utilizzate sono multicomponente e forniscono i dati corrispondenti a:

- le tre componenti (x,y,z) della forza di reazione al suolo: componente di taglio, antero-posteriore e verticale;
- le coordinate del centro di pressione: CdP = (X_p, Y_p);
- il momento torcente M_z.

Le piattaforme prodotte dalla Kistler misurano le tre componenti ortogonali della forza nel sistema di assi coordinati attraverso quattro sensori, ridotti internamente ad otto canali. I software della BTS elaborano questi dati in tempo reale per generare le sei uscite: F_x, F_y, F_z, X_p, Y_p, M_z. Il peso e le dimensioni della piattaforma dipendono dal particolare modello; quello comunemente più impiegato (modello 9286) pesa 18 kg e misura 60x40x3.5 cm. I suoi range di misura sono i seguenti:

- F_x e F_y: ±2.5 kN
- F_z: 0-10 kN



Fig.3.4 Piattaforme di forza. [56]

Le due piattaforme di forza utilizzate (operanti alla frequenza di campionamento di 800Hz) sono poste lungo il percorso di camminata del paziente, ed è prassi comune ripetere le acquisizioni di *gait* fino a che il paziente non ha completamente pestato entrambe le pedane almeno 3 volte per piede.

3.3.1.3 Elettromiografo BTS FreeEMG

L'elettromiografo BTS FreeEMG rappresenta un salto di generazione nella tecnologia dei dispositivi di diagnostica per l'analisi dell'elettromiografia di superficie dinamica. Basato interamente su tecnologie wireless, questo sistema di acquisizione si avvale di sonde miniaturizzate con elettrodi attivi che pesano meno di 9g (inclusa la batteria) per l'acquisizione e la trasmissione del segnale. Le sonde, direttamente attaccate agli elettrodi gelificati in modo da non richiedere alcun fissaggio aggiuntivo, amplificano i segnali EMG, li digitalizzano e comunicano in wireless (fino ad una distanza massima di 50m) con l'unità ricevente (dotata di un display touch-screen VGA da 4") compatta e leggera, che può essere indifferentemente indossata dal paziente o appoggiata sul tavolo. La completa assenza di fili non solo riduce lo stress del paziente durante la preparazione del

dispositivo, ma gli garantisce anche una piena libertà di movimento durante la camminata senza alcun tipo di restrizione (consentendo tra l'altro una preparazione più rapida dello stesso). La geometria variabile delle sonde, unitamente al peso ed alla dimensione drasticamente ridotte, permette loro di essere utilizzate su qualunque segmento corporeo e durante qualunque tipologia di movimento senza influenzarne il pattern motorio. BTS FreeEMG viene fornito con Myolab, un software intelligente e facile da usare che BTS ha sviluppato per l'acquisizione, la visualizzazione ed un primo livello di elaborazione dei segnali EMG (inclusa la possibilità di misurare l'affaticamento muscolare localizzato e i cicli di contrazione).

L'alta frequenza di campionamento (fino a 4kHz), unitamente alla risoluzione a 16bit, forniscono al segnale acquisito la miglior qualità possibile. Inoltre, le sonde sono dotate di un buffer di memoria allo stato solido per assicurare la sicurezza dei dati nel caso in cui le stesse finiscano al di fuori del raggio di trasmissione, oppure nell'eventualità di un calo del segnale Wi-Fi durante l'acquisizione. Oltre alle sonde elettromiografiche, tale strumento dispone anche di due ulteriori sonde per il *Foot-Switch*, allo scopo di identificare automaticamente le fasi del ciclo del passo (fino a 4 singoli sensori on/off per sonda).



Fig.3.5 Sistema elettrodo-sonda (sinistra) e unità ricevente touch-screen (destra). [56]

L'unità ricevente è in grado di interagire in modalità wireless con la *workstation* principale fino ad una distanza di 350m.

3.3.2 Protocollo di acquisizione

I soggetti considerati nel presente studio sono stati sottoposti ad analisi del cammino seguendo il marker-set del protocollo LAMB, come spiegato ed illustrato nel paragrafo 1.3.5. Tale protocollo è però stato modificato tramite il posizionamento di alcuni marker aggiuntivi, in modo da permettere una descrizione più completa dell'articolazione tibiotarsica e sottoastraglica. In particolare, sono stati posizionati - oltre a quelli previsti dal protocollo LAMB - dei marker in corrispondenza di: tuberosità tibiale, osso navicolare e osso cuboide, come illustrato nella seguente figura:

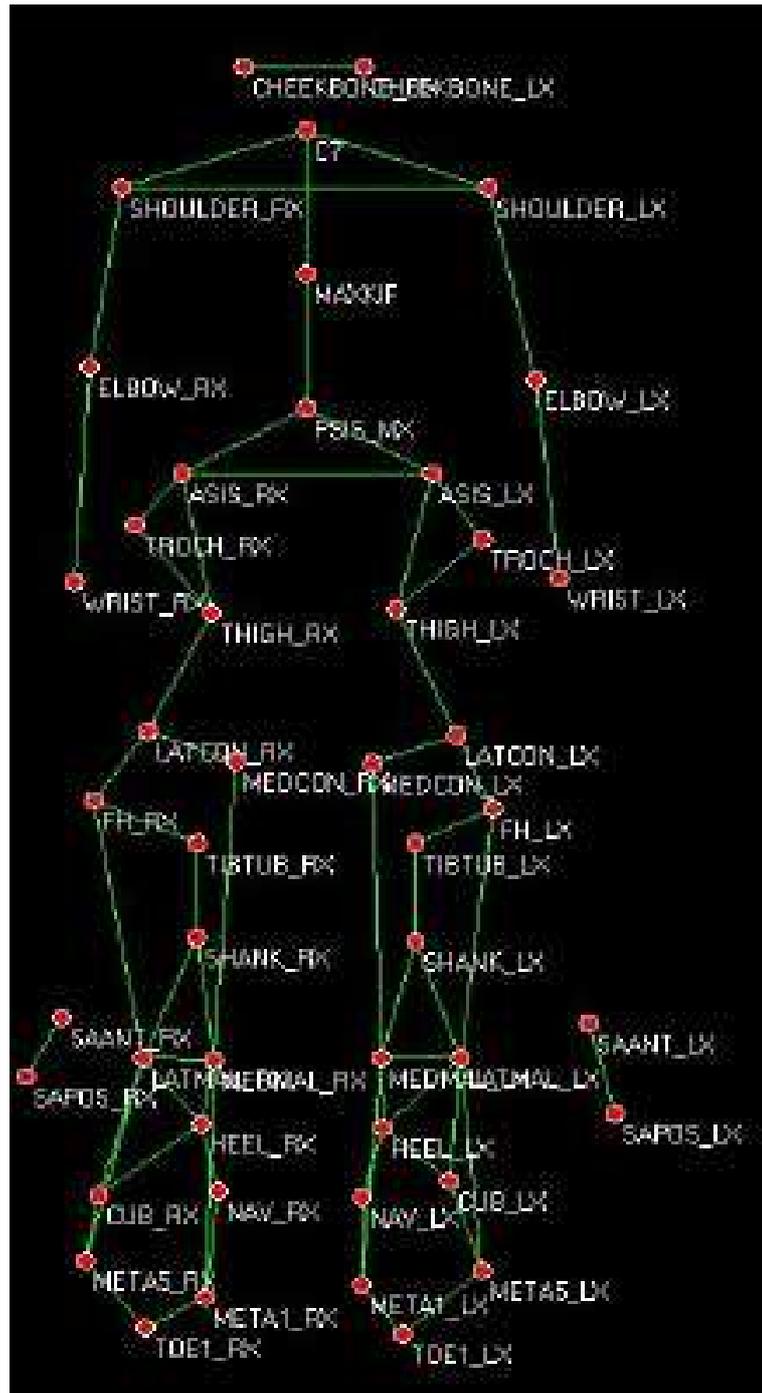


Fig.3.6 Marker-set del protocollo LAMB modificato per le esigenze dello studio.

I marker aggiuntivi quindi sono i seguenti:

Gamba	TIBTUB_RX TIBTUB_LX	Tuberosità tibiale dx Tuberosità tibiale sx
Piede	NAV_RX NAV_LX CUB_RX CUB_LX	Oso navicolare dx Oso navicolare sx Oso cuboide dx Oso cuboide sx

Tab.3.2 Marker aggiuntivi.

La tabella seguente riporta le corrispondenze tra marker e punti di reperi anatomici:

Testa	CHEEKBONE_RX CHEEKBONE_LX	Zigomo dx Zigomo sx
Arti Superiori	SHOULDER_RX SHOULDER_LX ELBOW_RX ELBOW_LX WRIST_RX WRIST_LX	Spalla dx Spalla sx Gomito dx Gomito sx Polso dx Polso sx
Tronco e Bacino	C7 MAXKIF PSIS_MX ASIS_RX ASIS_LX	Settima vertebra cervicale Massima Cifosi Spina iliaca posteriore mediale Spina iliaca anteriore dx Spina iliaca anteriore sx
Coscia	TROCH_RX TROCH_LX THIGH_RX THIGH_LX LATCON_RX LATCON_SX MEDCON_RX MEDCON_LX	Gran trocantere dx Gran trocantere sx Punto medio femore dx Punto medio femore sx Condilo laterale dx Condilo laterale sx Condilo mediale dx Condilo mediale sx
Gamba	FH_RX FH_LX SHANK_RX SHANK_LX LATMAL_RX LATMAL_LX MEDMAL_RX MEDMAL_LX	Testa della fibula dx Testa della fibula sx Punto medio tibia dx Punto medio tibia sx Malleolo laterale dx Malleolo laterale sx Malleolo mediale dx Malleolo mediale sx
Piede	HEEL_RX HEEL_LX META1_RX META1_LX META5_RX META5_LX TOE1_RX TOE1_LX	Tallone dx Tallone sx I testa metatarsale dx I testa metatarsale sx V testa metatarsale dx V testa metatarsale sx Alluce dx Alluce sx

Tab.3.3 Marker-set del protocollo LAMB nella versione originale.

Per quanto riguarda l'analisi EMG, le 8 sonde per la rilevazione del segnale elettromiografico sono state posizionate in corrispondenza dei seguenti muscoli dell'arto parietico:

- Retto femorale (RF)
- Tibiale anteriore (TA)
- Capo laterale del gastrocnemio (GAL)

- Soleo (SOL)
- Peroneo lungo (PER)
- Vasto laterale (VL)
- Bicipite femorale (BIC)
- Semimembranoso (SEM)



Fig.3.7 Posizionamento degli elettrodi per EMG di superficie.

Una volta terminate le procedure di preparazione dell'ambiente di acquisizione (con particolare cura nella calibrazione delle telecamere), e preparato il soggetto (attaccandogli marker ed elettrodi EMG) si è proceduto con una prima acquisizione statica, necessaria a calibrare il soggetto determinando la posizione di tutti i marker nello spazio. Al soggetto è stato chiesto di assumere una posizione eretta, con lo sguardo fisso all'orizzonte e braccia lungo i fianchi. Prima di procedere alle acquisizioni dinamiche, sono stati rimossi i marker relativi a: gran trocantere, condilo mediale, malleolo mediale e I testa metatarsale, per non ostacolare la libera espressione del moto da parte del soggetto. Le acquisizioni dinamiche sono state di due tipologie:

1. *self-selected* o *normal* (N): al soggetto è stato chiesto di camminare alla velocità per lui più congeniale, esprimendo quindi un moto naturale;
2. *fast* (F): al soggetto è stato chiesto di camminare aumentando la velocità fino al massimo delle sue potenzialità.

Entrambi i tipi di camminata sono stati ritenuti validi ai fini dell'analisi se e solo se il soggetto durante il *trial* ha pestato almeno una delle due pedane di forza in maniera completa con almeno un piede, mentre si sono scartati tutti i *trial* in cui il contatto dei piedi con le pedane è avvenuto in maniera parziale o multipla, come illustrato nella seguente figura:

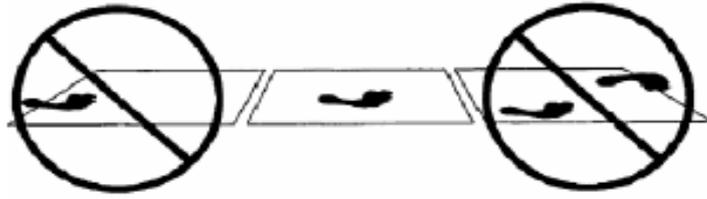


Fig.3.8 Contatto del piede con la pedana di forza: parziale (sinistra) completo (centro) multiplo (destra). [1]

Per garantire sufficiente significatività statistica si sono dovute acquisire, per entrambe le tipologie di camminata, tre dinamiche valide per piede. Una volta terminate le acquisizioni, il paziente è stato fatto distendere su di un lettino, con addosso le sole sonde EMG relative ai muscoli della tibiotarsica: capo laterale del gastrocnemio, soleo e tibiale anteriore. Dopo aver registrato per un minuto i segnali EMG in questa condizione di riposo, si è ripetuto per tre volte lo stesso design sperimentale a blocchi previsto dal protocollo di acquisizione fMRI.

3.4 Elaborazione dati

Dopo aver acquisito tutte le immagini di fMRI e i dati relativi al cammino dei soggetti, questi sono stati elaborati tramite software dedicati per poter ricavare le informazioni necessarie alla successiva analisi di correlazione.

3.4.1 Software utilizzato per dati di fMRI

Per l'analisi delle immagini di risonanza magnetica funzionale, nel presente lavoro di Tesi ci si è appoggiati ad alcuni dei *tools* messi a disposizione da *FSL (FMRIB Software Library)* [57]. FSL rappresenta infatti una libreria completa di strumenti d'analisi per dati di fMRI, MRI e DTI. FSL è stato sviluppato dai membri afferenti al *FMRIB Group Analysis* dell'Università Oxford, UK. Questa libreria è supportata unicamente dai sistemi operativi della Apple o di Unix/Linux; è necessaria quindi una qualche partizione o l'installazione di una *Virtual Machine* per farla operare in ambiente Windows. La maggior parte dei *tools* di FSL dispongono sia di una versione *command-line*, sia di una versione - più intuitiva - GUI (*Guided User Interface*); la prima delle due versioni è comunque preferibile dato che permette un'impostazione più completa delle varie opzioni di cui dispone ogni software di analisi. Oltre ai software specifici per l'analisi di immagini di risonanza, FSL dispone di alcuni strumenti molto utili per la visualizzazione (*FSLView*), per la simulazione (*POSSUM*) e per la manipolazione di immagini (*FSLUTILS*), nonché di un completo set di atlanti.

In particolare, nel presente lavoro di tesi ci si è appoggiati al software MELODIC (appartenente alla categoria dei *tools* per l'fMRI assieme a FEAT). MELODIC è acronimo di: *Multivariate Exploratory Linear Optimised Decomposition into Independent Components*, e quindi a differenza del FEAT (progettato per l'analisi

model-based) conduce un'analisi statistica sulle immagini funzionali dopo aver decomposto i dati originali in mappe spaziali e *timecourse* associati, secondo quanto previsto dalla tecnica PICA (come spiegato al paragrafo 2.8). Entrambi questi *tools* necessitano di avere in input immagini funzionali 4D (x,y,z,t), mentre una volta eseguiti generano tutti gli output specificati in una directory dall'estensione ".ica" (o ".feat") contenente anche un link ad un report online, per una comoda ispezione dei risultati.

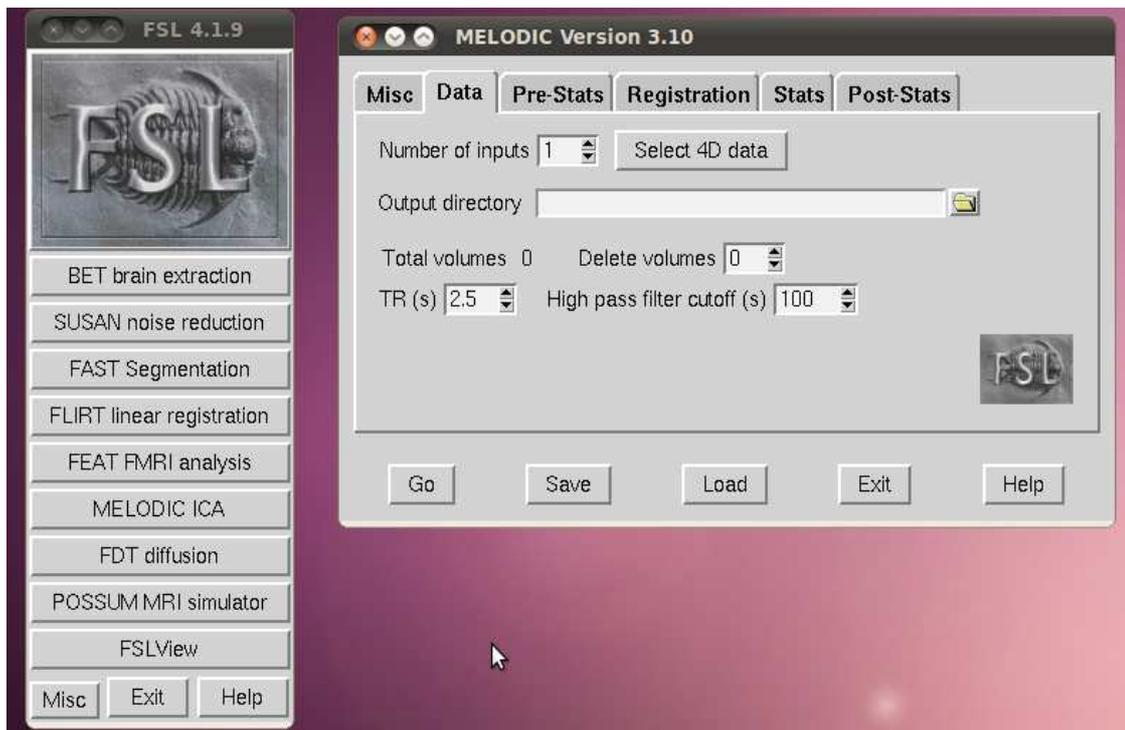


Fig.3.9 Schermata principale di FSL (sinistra) e versione GUI di MELODIC (destra).

3.4.2 Software utilizzato per dati di *gait analysis*

SMART Capture

SMART *Capture* [56] è stato progettato per gestire l'acquisizione in tempo reale e sincronizzata dei dati provenienti da telecamere, da pedane di forza e da elettromiografi. All'avvio del programma, viene eseguito in automatico un *check-up* per verificare che tutte le telecamere siano settate e collegate correttamente alla *workstation*. La procedura di acquisizione ha sempre inizio con la calibrazione del sistema, operazione fondamentale dalla cui accuratezza dipendono le prestazioni dell'intero sistema di *motion capture*. Tale operazione consiste nello stabilire posizione ed orientamento delle singole telecamere, e avviene in due fasi: calibrazione statica e calibrazione dinamica. La calibrazione statica è effettuata posizionando una terna di riferimento destrorsa - sui cui assi sono posizionati alcuni marker a distanza nota - all'interno del volume di acquisizione, allo scopo di definire l'origine del sistema di riferimento globale, nonché la direzione degli assi coordinati. La calibrazione dinamica, invece, è

messa a punto "spazzolando" l'intero volume di acquisizione tramite uno degli assi della terna (estraibile) in modo da calcolare posizione ed orientamento delle telecamere. Questa procedura è necessaria per definire il volume di acquisizione. Al termine della calibrazione è quindi possibile procedere alle acquisizioni previste (dinamiche, statiche, posturografiche, ecc.) le quali verranno salvate in diversi file (uno per acquisizione) formato TDF.

SMART Tracker

SMART Tracker [56] è un software grafico che permette la ricostruzione temporale della traiettoria 3D di ogni marker rilevato dalle telecamere durante le acquisizioni. I marker possono indicare o un punto di repere anatomico o un punto appartenente ad uno specifico *cluster*, e sono discriminabili in ogni frame dell'acquisizione (naturalmente all'interno del volume di cattura) tramite ispezione visiva. Questo software permette il *labelling* dei marker attraverso la creazione ed il caricamento di specifici modelli, relativi a specifici protocolli o a modelli di posizionamento di *cluster*. Una volta ricostruita ed etichettata la traiettoria di ogni marker, è quindi possibile salvarne le tracce 3D (sempre in formato TDF) che verranno poi utilizzate dallo SMART Analyzer.

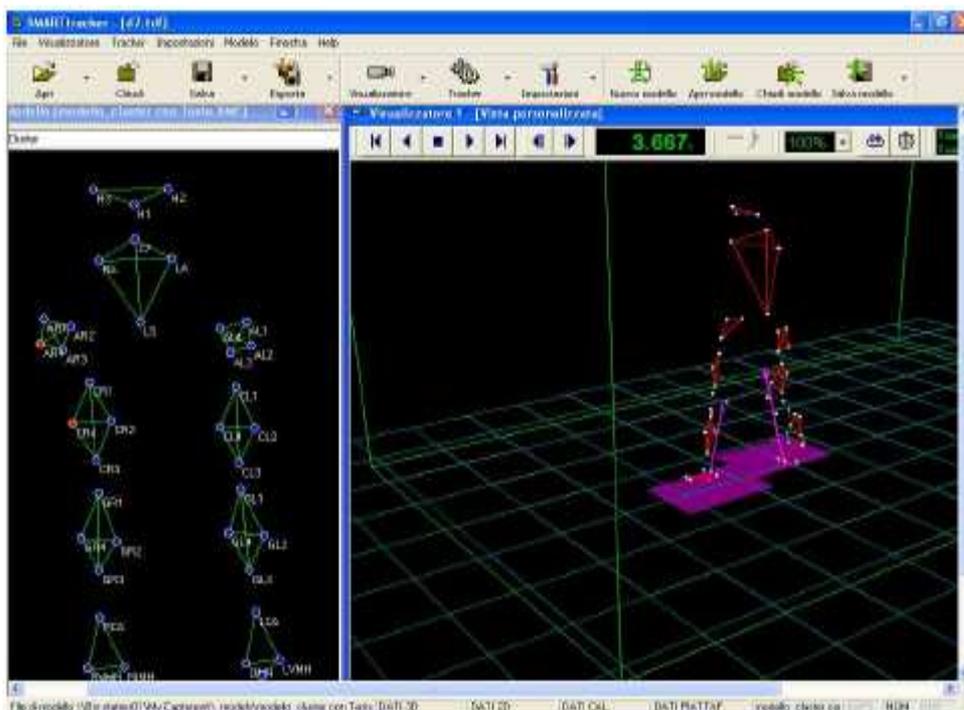


Fig.3.10 SMART Tracker. Modello (a sinistra) e acquisizione dinamica (a destra). Il volume di cattura è identificato dal parallelepipedo verde, mentre i rettangoli viola indicano le piattaforme di forza, dalle quali è possibile salvare le tracce di forza P0 (prima pedana) e P1 (seconda pedana).

SMART Analyzer

SMART Analyzer [56] è un software completo per l'analisi multifattoriale del movimento che permette di integrare dati cinematici, dati provenienti dalle piattaforme di forza, segnali elettromiografici o provenienti da altri dispositivi.

Questo software permette di sviluppare protocolli di analisi con estrema facilità, flessibilità ed efficacia grazie all'intuitiva interfaccia a blocchi ed alla potenza del motore di calcolo. Inoltre, SMART Analyzer è facilmente interfacciabile con altri sistemi di *motion capture* e con i più comuni programmi di calcolo (Matlab, Excel, ecc.); grazie all'ampia gamma di formati supportati, consente infatti di importare ed esportare dati acquisiti o elaborati da altri programmi. Nonostante le molteplici funzionalità di tale software, nel presente lavoro di tesi ci si è limitati ad usare SMART Analyzer per:

1. importare i dati provenienti da telecamere e piattaforme di forza (dopo essere stati processati dallo SMART Tracker) e ad esportarli in formato EMT in modo da renderli utilizzabili - attraverso matrici - in Matlab, in quanto per l'elaborazione necessaria a ricavare angoli cinematici di cammino, momenti e potenze articolari si è impiegato quest'ultimo programma;
2. definire manualmente eventi temporali e parametri spaziali relativi alle acquisizioni dinamiche per condurre l'analisi del cammino in un dominio normalizzato (ciclo del passo).

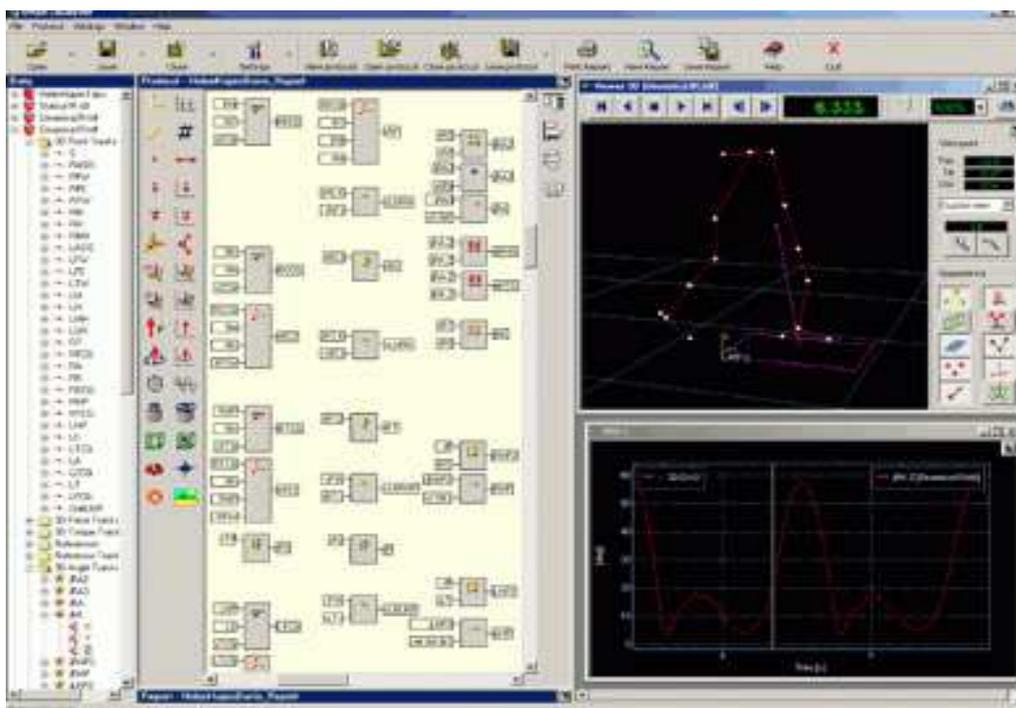


Fig.3.11 Programma SMART Analyzer.

3.4.3 Elaborazione dati fMRI

Come descritto al paragrafo 3.2.2, durante ogni seduta di acquisizione per un determinato soggetto si sono ottenute 144 immagini funzionali 3D da ogni treno di blocchi del tipo: *taskA* (o *taskB*)/*rest*. Ai fini di condurre la decomposizione dei dati in *IC map* e *timecourse* associati con successiva analisi statistica - secondo quanto stabilito dal metodo PICA implementato da MELODIC - è necessario unire

le 144 immagini in un singolo volume 4D (x,y,z,t). Tuttavia, prima di effettuare tale operazione, sulle immagini 3D grezze bisogna mettere a punto una serie di operazioni di *preprocessing*, fondamentali per ridurre le fonti degli errori di acquisizione ed aumentare l'*SNR*. In particolare, il lavoro di Tesi di P.Girotto [58] ha confrontato due diversi metodi di *preprocessing* a monte di un'analisi statistica tramite GLM condotta su immagini funzionali relative a soggetti post-ictus. Le evidenze fornite hanno dimostrato che i migliori risultati sono stati ottenuti mettendo a punto, nell'ordine indicato, le due seguenti operazioni:

1. *realign*: riallineamento spaziale di tutte le 144 immagini rispetto alla prima, assunta come immagine *reference*.
2. *smoothing*: *smoothing* spaziale utilizzando un filtro Gaussiano con valore di *FWHM* pari a 8 mm.

Sfruttando quindi tale indicazione, ci si è limitati alle due operazioni sopraindicate per quanto riguarda il *preprocessing* delle immagini, che è stato eseguito utilizzando il software SPM8 (*Statistical Parametric Map*) [59]. Nel dettaglio, i passi da eseguire sono stati:

- *realign*: - selezionare dal menù a tendina "Realign (Est & Res)"; inserire le 144 immagini relative al task prescelto (f***); modificare la voce "NumPasses" indicando: "register to first"; eseguire il batch.
- *smoothing*: - selezionare dal menù a tendina "Smooth"; inserire le 144 immagini appena riallineate (rf***); impostare il valore del FWHM a [8 8 8]; eseguire il batch.

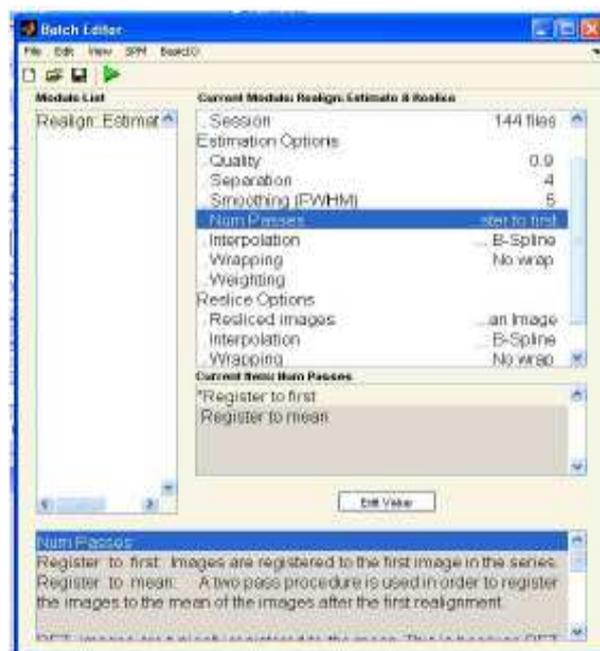


Fig.3.12 Batch editor in SPM8.

A questo punto, è stato possibile procedere all'unione temporale delle 144 immagini pre-elaborate (srf***) in una singola immagine 4D. Per fare ciò si è

utilizzato il programma MRIcro [60], che permette di eseguire tale operazione in maniera semplice e veloce. Selezionando infatti dalla schermata principale "File → Convert 3D files to 4D..." e specificando il numero di immagini da unire assieme, è sufficiente indicare al programma il file *header* (HDR) relativo alla prima immagine, come illustrato in figura:

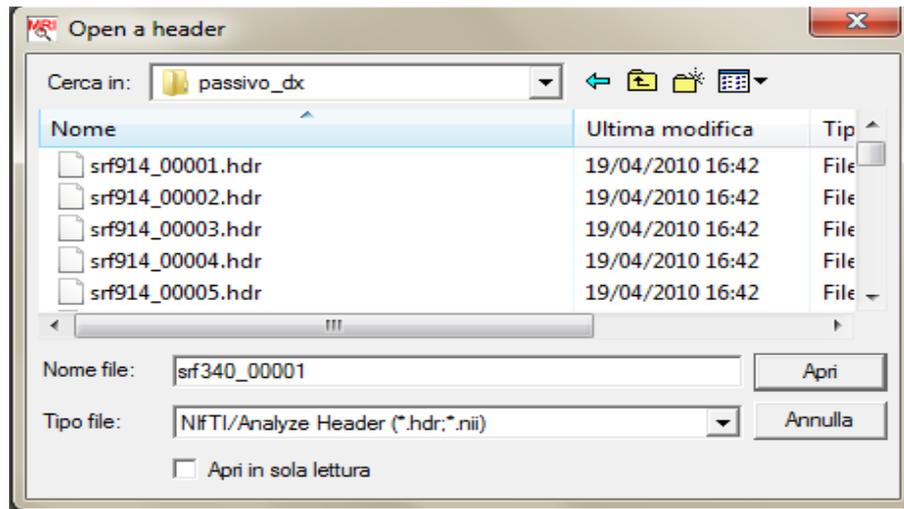


Fig.3.13 Selezione del file HDR relativo alla prima immagine.

MRIcro salva quindi l'immagine 4D appena creata nello stesso formato delle immagini 3D originali, ovvero NIFTI_PAIR, il quale utilizza una coppia di file HDR/IMG per memorizzare ogni immagine. Dal momento che tutti i software implementati in FSL utilizzano di default il formato NIFTI, che a differenza del precedente fa uso di un singolo file NII (con le informazioni riguardanti l'HDR all'inizio del file, seguite dai dati relativi all'immagine IMG), è stato necessario cambiare il *filetype* delle immagini fornite in output da MRIcro. Ciò è stato fatto tramite una delle *utility* di FSL - *fslochfiletype* - che prevede la seguente sintassi di esecuzione da terminale:

`fslochfiletype <filetype> <filename> [filename2] dove:`

- `<filetype>` indica il formato del file che l'esecuzione del comando fornisce in output
- `<filename> [filename2]` contiene il file - o la coppia dei file - che vanno convertiti, i quali comunque non verranno sovrascritti nel caso si passi (come è stato fatto) da NIFTI_PAIR a NIFTI_GZ, quest'ultima rappresentante la versione compressa di NIFTI.

Una volta che si sono ottenute le immagini 4D nel formato adatto, si è proceduto con la loro elaborazione. Per prima cosa, utilizzando la GUI dedicata, si è creato il modello GLM relativo al pattern di attivazione atteso; ciò avviene attraverso la convoluzione del design sperimentale con l'andamento temporale della funzione di risposta emodinamica HRF. All'interno della GUI si sono impostati i seguenti valori:

- # timepoints: 144, ovvero il numero di volumi acquisiti;
- TR (s): 2.5;
- High pass filter cutoff (s): 60.

Relativamente all'impostazione di quest'ultimo parametro, che elimina i trend a bassa frequenza contenuti nei dati, come regola base nel caso di un design a blocchi del tipo *rest/taskA* si usa fissare il seguente limite inferiore:

$$f \geq \text{cycle time}, \quad \text{dove: } \text{cycle time} = \text{rest time} + \text{taskA time}$$

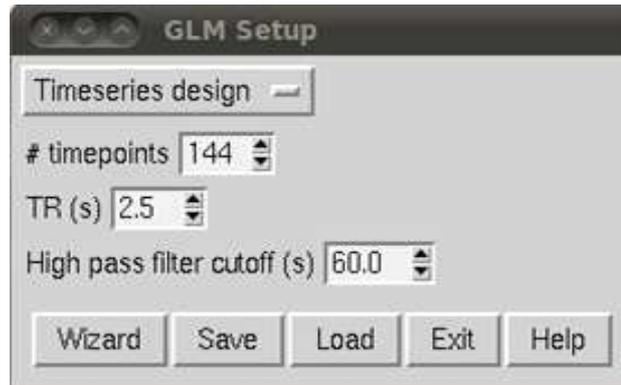


Fig.3.14 GUI principale del GLM.

- *Basic shape*: "Square", cioè un design sperimentale a blocchi;
- Skip (s): 0, eventuale periodo iniziale prima che la forma d'onda abbia inizio;
- Off (s): 30, indicante la durata del blocco relativo al rest;
- On (s): 30, indicante la durata del blocco relativo al task;
- Phase (s): 0, dato che il treno di blocchi ha inizio con il periodo di rest; rappresenta lo *shifting* temporale della forma d'onda;
- Stop after (s): -1, valore significante il fatto che non vi è alcuna interruzione tra i blocchi di task e rest;
- *Convolution*: "Double-Gamma HRF", rappresentante il modello *Canonical* per la funzione di risposta emodinamica;
- Phase (s): 0, rappresenta lo *shifting* temporale della convoluzione;
- Add temporal derivative: "on", al posto del modello *Canonical* si utilizza il modello *Canonical temporal derivatives*, che permette una migliore descrizione della HRF;
- Apply temporal filtering: "on", ovvero viene applicato al modello lo stesso filtraggio che hanno subito i dati.

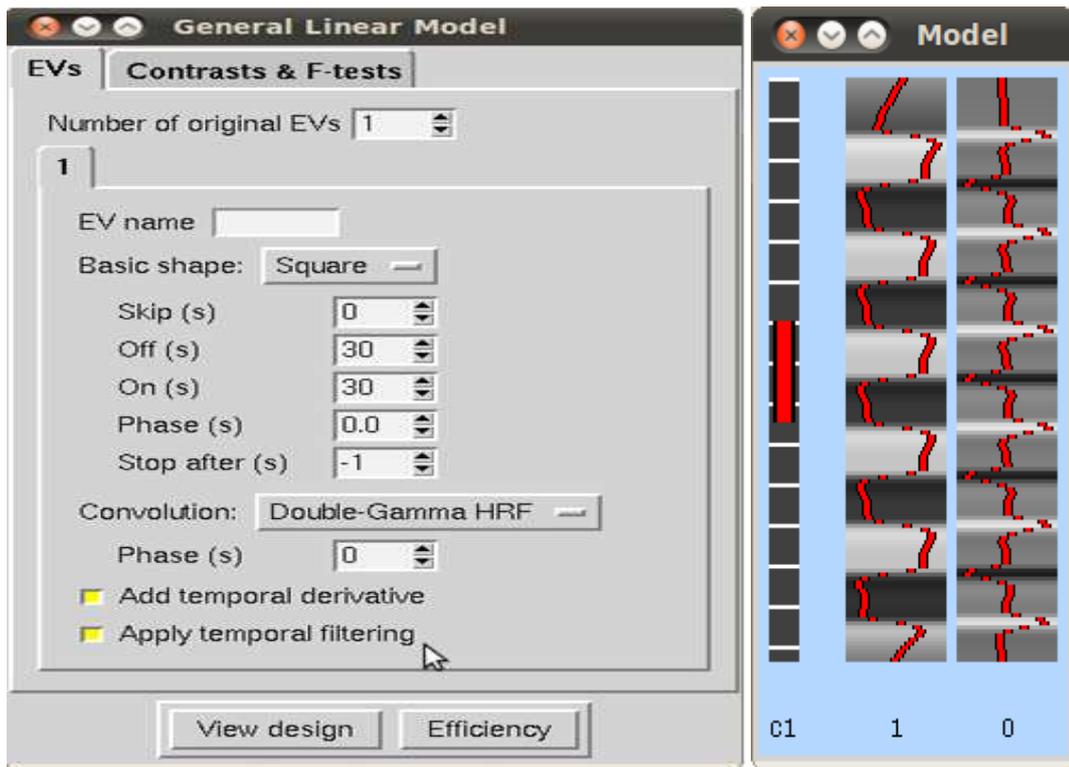


Fig.3.15 GUI del GLM relativa alle forme d'onda da convolvere (sinistra) e *design matrix* (destra).

Per quanto riguarda la rappresentazione della *design matrix* in figura 3.15, la barra rossa sulla sinistra indica il più lungo ciclo temporale ammesso dal filtro passa-alto; il tempo è invece scandito dall'alto verso il basso dalle linee bianche, ognuna delle quali indica il decimo volume funzionale acquisito. Il vettore $c1 = [1,0]$ rappresenta il vettore contrasto. Dal momento che per ogni treno di blocchi è presente sempre e solo una condizione di stimolo, il numero di EVs (*Explanatory variables*) è lasciato invariato a 1; quindi nella sezione "Contrast & F-tests" non serve modificare alcunché, essendo il numero dei contrasti (1) e di F-tests (1) già correttamente settati.

Questo procedimento di definizione della matrice progetto (salvata nel file *design.mat*) e del vettore contrasto (salvato nel file *design.con*) è stato messo a punto per permettere a MELODIC di eseguire un'analisi di regressione post-hoc sui *timecourse* stimati; inoltre, grazie a questo passaggio è stato possibile identificare in maniera più chiara quali fossero le componenti task-correlate fornite in output dalla decomposizione effettuata, servendosi anche del valore dell'F-test.

A questo punto è stato possibile procedere con la decomposizione delle immagini in ICs, che ha richiesto la scrittura di un semplice script, da far eseguire sul terminale. Lo script è il seguente:

```
#!/bin/sh
melodic -i $1 --tr=2.5 --mmthresh=0.5 --Tdes=$2 --Tcon=$3 --Ostats --report -v
```

Nel dettaglio, si sono date in coda al comando melodic le seguenti opzioni:

- -i: nome o percorso dell'immagine di input; quest'ultima viene passata allo script come primo argomento sulla riga di comando (\$1);
- --tr: TR in secondi caratterizzante l'acquisizione;
- --mmthresh: valore di soglia da dare in input a MELODIC allo scopo di avere una misura della significatività statistica dei voxel delle diverse mappe spaziali attraverso l'approccio *Mixture Modelling*; un valore di soglia pari a 0.5 riporta, sovrapposto all'immagine di sfondo, qualunque voxel la cui probabilità di appartenere alle *mixture* non modellanti il rumore di fondo supera quella di appartenere alla *mixture* modellante il rumore stesso (paragrafo 2.8.4). In particolare, MELODIC utilizza una singola distribuzione Gaussiana per modellare il rumore di fondo e due distribuzioni Gamma per modellare i voxel "attivi" contenuti nelle code della Gaussiana stessa;
- --Tdes: *design matrix* creata precedentemente tramite la GUI del GLM, la quale è passata allo script come secondo argomento sulla riga di comando (\$2);
- --Tcon: *contrast matrix* creata precedentemente tramite la GUI del GLM; anche questa è passata allo script come argomento sulla riga di comando (\$3);
- --Ostats: permette di avere in output, in una sottocartella all'interno della directory principale, le mappe di probabilità e le corrispondenti *IC Z-maps* (entrambe nel formato NIFTI_GZ);
- --report: opzione che permette di disporre di un link ad una pagina html, la quale consente una rapida visualizzazione delle mappe spaziali e dei *timecourse* associati;
- -v: consente di visualizzare da terminale la progressione dell'elaborazione.

Una volta eseguita la decomposizione, si sono ispezionate visivamente le *ICs* stimate per identificare quelle task-correlate. A titolo esemplificativo, le pagine seguenti riportano il report fornito da MELODIC per una singola *IC* (chiaramente task-correlata, come è possibile notare dalla figura 3.16). In rosso è indicato il *timecourse* modulante la rispettiva mappa spaziale, correttamente fittato dal modello GLM (linea verde):

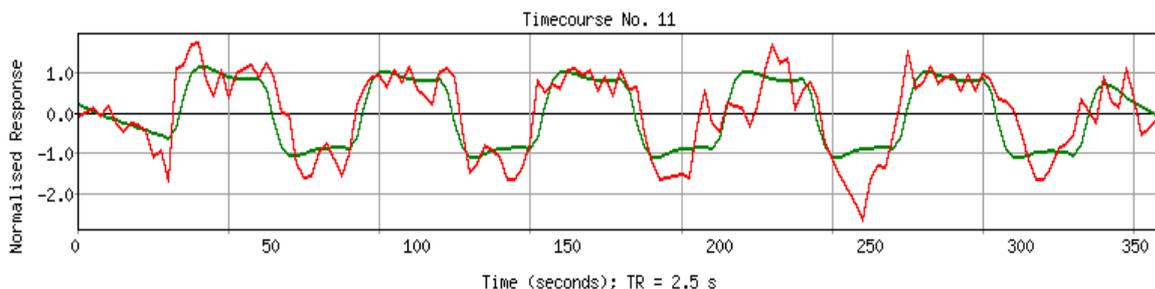


Fig.3.16 *Timecourse* di una *IC* task-correlata.

All'interno del report è anche possibile visualizzare lo spettro di potenza relativo ad ogni *timecourse*. Come si può notare dalla figura 3.17, lo spettro relativo ad una componente di attivazione esibisce un picco ben definito ad una frequenza precisa.

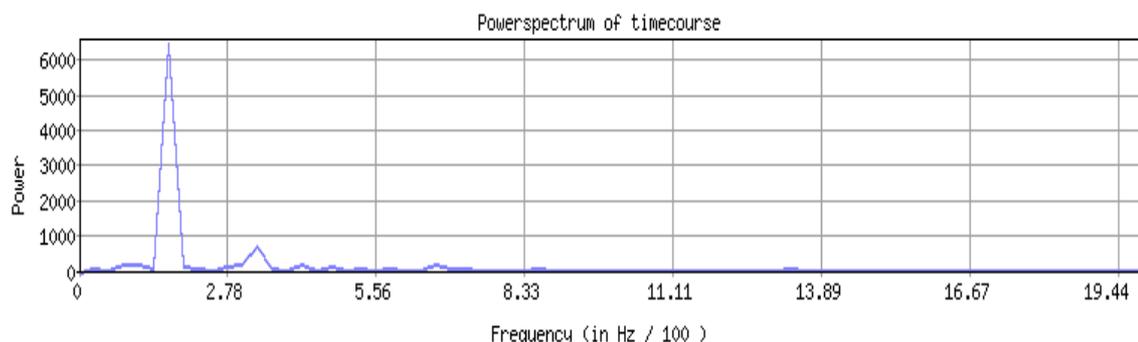


Fig.3.17 Spettro di potenza del *timecourse*.

In figura 3.18 sono visualizzate le 25 *slice* relative alla mappa spaziale "grezza", ovvero trasformata in *Z-scores* ma non ancora sottoposta alla soglia del *Mixture Modelling*. Con un *range* di colori dal rosso al giallo sono indicati i voxel che presumibilmente denotano aree attivate, mentre i colori dall'azzurro al blu sono usati per le aree cerebrali che presumibilmente si deattivano.

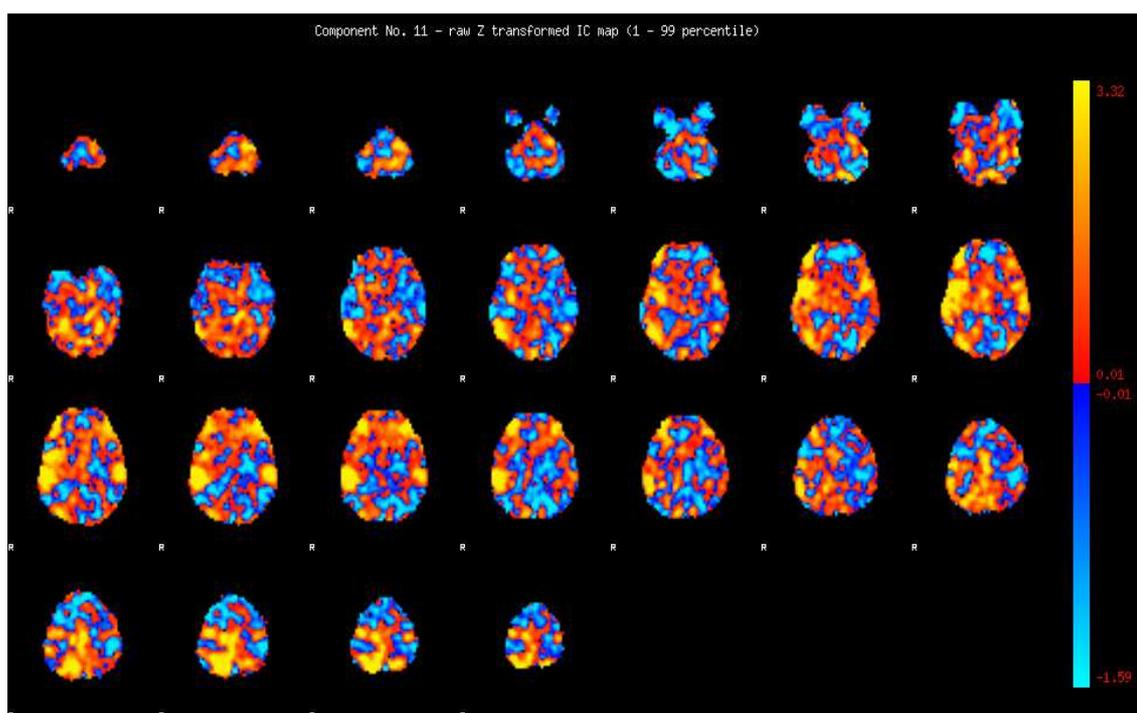


Fig.3.18 *IC spatial map* trasformata in *Z-scores*.

La figura 3.19 è invece relativa al processo di *fitting* del *GMM* sull'istogramma dei valori di intensità della mappa della figura precedente (colore grigio). La gaussiana in colore verde è quella che modella il rumore di fondo Gaussiano, mentre le distribuzioni Gamma modellanti gli effetti BOLD positivi e negativi sono visualizzate in giallo. Il fit del *GMM* è indicato in rosso.

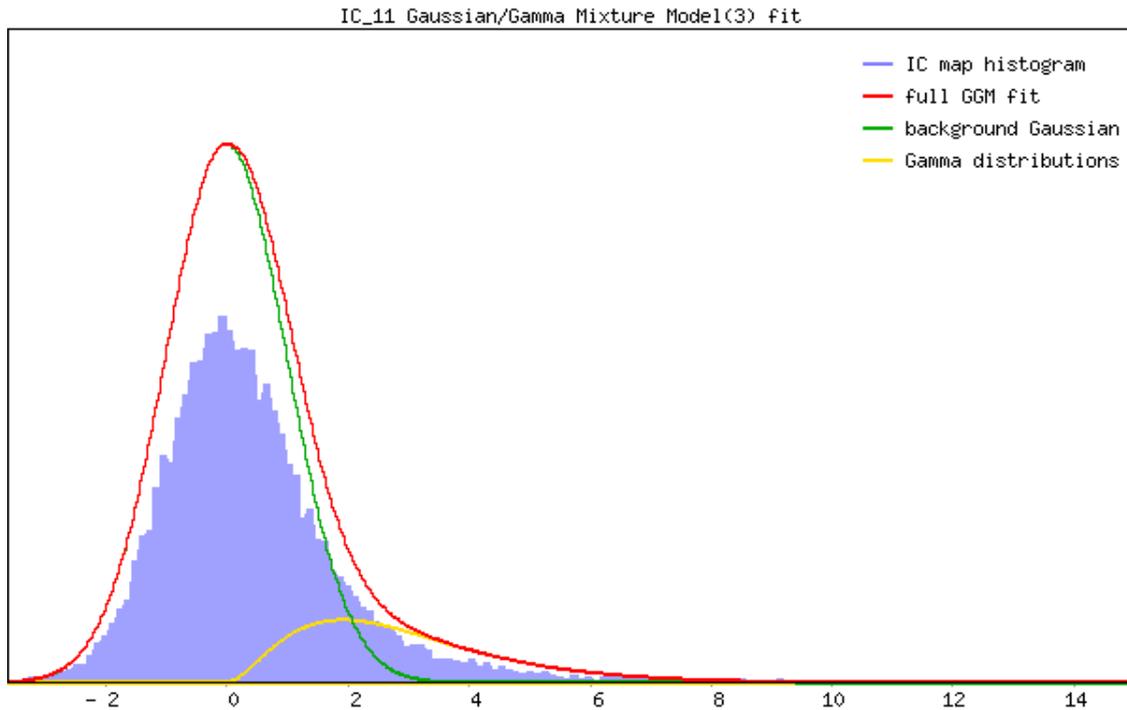


Fig.3.19 Fit del *GMM* sull'istogramma dei valori di intensità.

Le due figure seguenti, infine, rappresentano rispettivamente la mappa di probabilità (figura 3.20) e la mappa spaziale dopo il processo di soglia (figura 3.21). Le visualizzazioni delle 25 slides di entrambe parte dalla zona del cervelletto (dall'angolo in alto a sinistra) proseguendo man mano dalla zona inferiore verso quella superiore del cervello (essendo quelle dell'ultima riga rappresentative dello scalpo). La lettera R indica la posizione dell'emisfero destro, che quindi osservando frontalmente le slides si trova dalla parte sinistra.

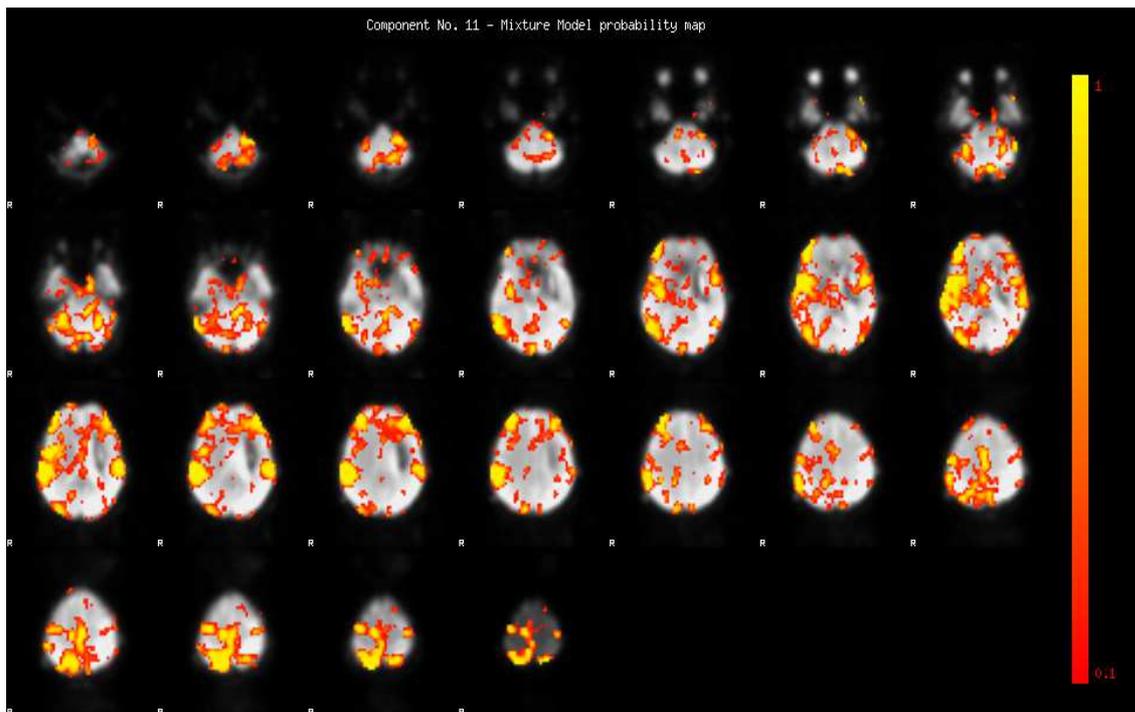


Fig.3.20 Mappa di probabilità.

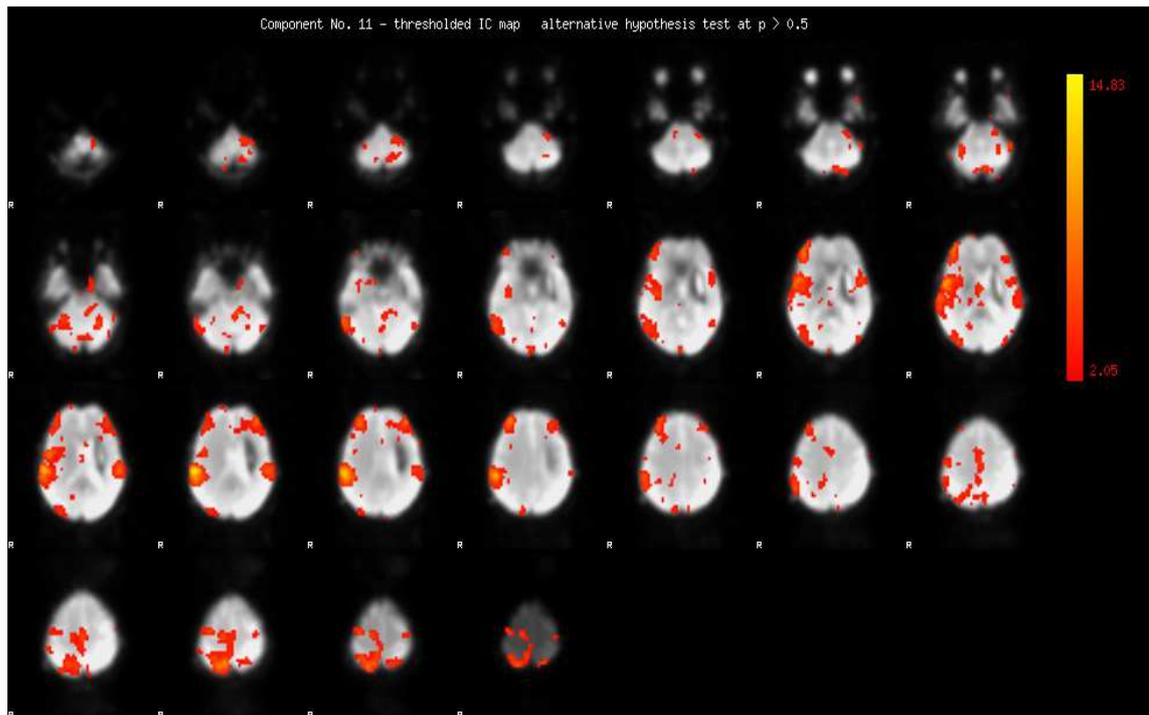


Fig.3.21 IC Z-map dopo il processo di soglia.

Per ognuna delle ICs task-correlate, quindi, si è presa in considerazione la rispettiva mappa spaziale "*threshata*" e, tramite uno script messo a punto in MATLAB (che fa uso della function *bwlabeln.m* ed altre implementate nel *Tools for NIFTI and ANALYZE image* [61]), si sono eliminati i voxel indicanti attivazione isolati. La procedura è stata la seguente: considerate solamente le locazioni dei voxel indicanti attivazione (e non deattivazione), queste sono stati inserite in cluster che sono stati successivamente sottoposti ad una soglia "k" (*extent threshold*). Tale soglia è stata impostata pari a 15, significando il fatto che sono state considerate come attive solamente quelle aree con al loro interno almeno 15 voxel contigui.

3.4.4 Elaborazione dati *gait analysis*

Dopo che lo SMART Capture ha generato i file formato TDF relativi alle varie acquisizioni, statiche e dinamiche, con l'utilizzo di SMART Tracker si è proceduto manualmente alla ricostruzione delle traiettorie ed al *labelling* dei marker, correggendo eventuali errori tra i vari frame. Relativamente alle acquisizioni dinamiche, si sono identificate le traiettorie dei marker a partire dal primo appoggio fuori pedana di uno dei due piedi (a seconda della modalità con cui sono state pestate le pedane) fino al primo appoggio fuori pedana dell'altro piede, o comunque fino allo stacco del piede dalla seconda pedana.

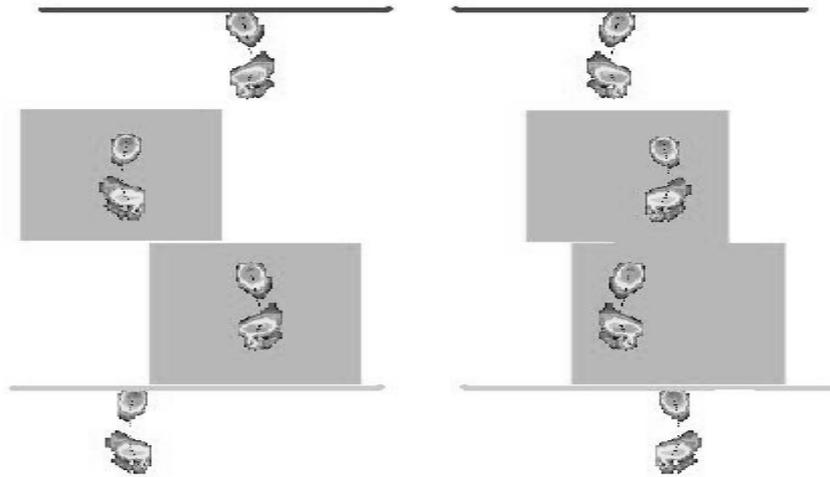


Fig.3.22 Diverse modalità di pestaggio delle pedane di forza. Inizio (linea scura) e fine (linea chiara) della finestra di ricostruzione delle traiettorie dei marker.

Una volta terminata questa operazione, gli stessi file (ora, in gergo, "*traccati*") sono stati salvati in modo da memorizzare le traiettorie dei marker assieme ai dati di forza provenienti dalle due pedane. A questo punto, tramite lo SMART Analyzer, i file *traccati* sono stati aperti allo scopo di esportare i dati relativi a marker e pedane in un diverso formato (EMT) leggibile da MATLAB (The MathWorks, Inc). E' tramite questo software che, infatti, si è portata a termine l'elaborazione dei dati, per la generazione delle variabili cinematiche e cinetiche relative all'analisi del cammino del soggetto analizzato.

Per quanto riguarda le acquisizioni dinamiche, sono stati esportati i seguenti dati:

- traiettorie di tutti i marker;
- traiettorie dei COP (*Center of pressure*) di ogni pedana;
- andamento temporale delle GRF (*Ground reaction force*) di ogni pedana.

Inoltre, servendosi sempre dello SMART Analyzer, sono stati aperti dei protocolli necessari all'identificazione di particolari eventi o variabili all'interno dell'acquisizione dinamica in esame, sia perché ritenuti importanti per lo studio sia per poter successivamente visualizzare i risultati generati all'interno di un dominio normalizzato, ovvero il ciclo del passo. Nel dettaglio, sono stati utilizzati i seguenti protocolli:

- *istantedx* e *istantesx*: rispettivamente necessari ad identificare il solo istante di inizio (o di fine) del ciclo del passo destro e sinistro (a seconda di come sono pestate le pedane);
- *spacetime* e *spacetimeleft*: necessari ad identificare: istante di inizio (*HeelStrike1*), istante di fine (*HeelStrike2*), durata (*StrideTime*) ed estensione (*StrideLength*) del ciclo del passo destro e sinistro rispettivamente, nonché durata del periodo di appoggio (*StanceTime*) per entrambi.

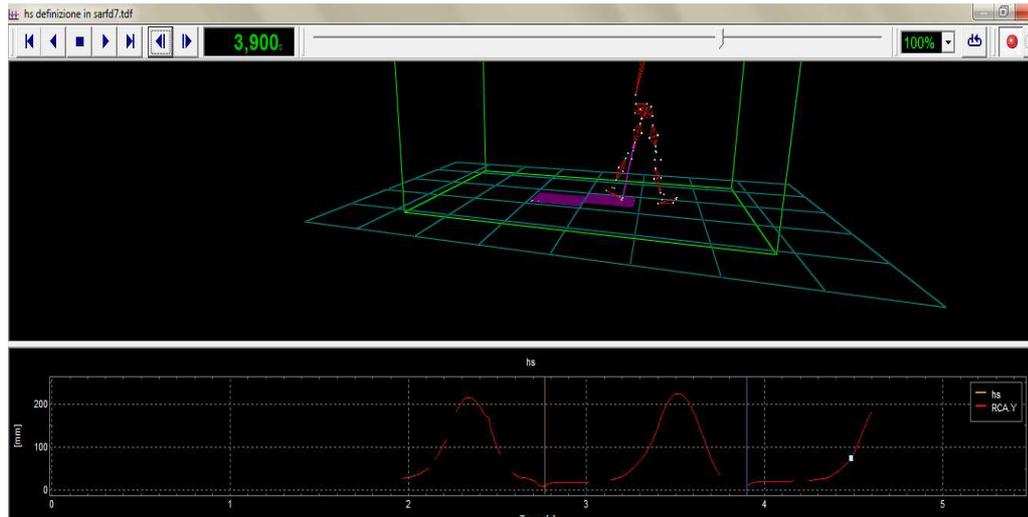


Fig.3.23 Esempio di utilizzo del protocollo *spacetime* in SMART Analyzer.

A questo punto è stato possibile, fornendo di volta in volta in input a MATLAB i dati necessari, calcolare tramite delle routine precompilate: angoli della cinematica articolare, forze di reazione al suolo, momenti e potenze articolari sviluppate durante il cammino. Gli andamenti di queste grandezze sono stati sovrapposti a delle fasce di normalità, ricavate da una popolazione di soggetti di controllo, allo scopo di permettere un facile riscontro visivo su quali siano le anomalie caratterizzanti la debilitazione motoria provocata dall'ictus. E' quindi possibile verificare quali di queste grandezze, a seguito del trattamento riabilitativo, rimangono al di fuori di tali fasce oppure rientrano nei *range* di normalità, indice di un miglioramento della funzionalità motoria. I grafici relativi agli angoli articolari, alle forze di reazione al suolo, ai centri di pressione, ai momenti ed alle potenze articolari, così come quello relativo all'elettromiografia, sono visualizzabili su di un report che viene creato in coda all'elaborazione. Assieme al report viene fornita una tabella contenente - oltre alle informazioni relative a sesso, età, altezza e peso del soggetto - i seguenti parametri significativi, espressi ovviamente in relazione al tipo di camminata (*self-selected* o *normal*, *fast*):

- *StrideTime*: durata del *gait cycle* [s];
- *StrideLength*: estensione del *gait cycle* [m];
- *StepLength*: estensione del passo [m];
- *StanceTime*: durata del periodo di appoggio [s];
- *SwingTime*: durata del periodo di oscillazione [s];
- *DoubleSupTime*: durata della fase di doppio appoggio [s];
- *SwingVel*: velocità della fase di swing [m/s];
- *Speed*: velocità di camminata [m/s];
- *Cadence*: frequenza dei passi della camminata [steps/min].

Tutti i parametri sopracitati sono espressi sia in maniera grezza (*Raw*) che normalizzata (*Nor*). La normalizzazione è stata eseguita rispetto all'altezza del

paziente (BH, *Body Height*) per quanto riguarda le velocità e la *StrideLength*, o in percentuale del ciclo del passo (*% gait cycle*) per quanto riguarda durate ed estensioni.

- *AnklePowerOnsetFromOLHS* e *AnklePowerOnsetFromCLHS*: intervallo temporale tra l'istante di *heel strike* e l'istante del picco di potenza prodotta dalla caviglia del piede omolaterale e controlaterale, rispettivamente [*% gait cycle*];
- *AnklePowerPeakFromOLHS* e *AnklePowerPeakFromCLHS*: potenza espressa dalla caviglia in corrispondenza dell'istante di *heel strike* del piede omolaterale e controlaterale, rispettivamente [*% AnklePowerPeak*];
- *AnklePowerPeak*: picco di potenza prodotta dalla caviglia [*W/kg*];
- *AnklePositiveWork* e *AnkleNegativeWork*: lavoro positivo e negativo compiuto dalla caviglia [*J/kg*];
- *PelvisRotationAtOmoLateralHS* e *PelvisRotationAtControLateralHS*: rotazione del bacino in corrispondenza dell'istante di *heel strike* del piede omolaterale e controlaterale, rispettivamente [*deg*];
- *PelvisRotationAtOmoLateralTO* e *PelvisRotationAtControLateralTO*: rotazione del bacino in corrispondenza dell'istante di *toe off* del piede omolaterale e controlaterale, rispettivamente [*deg*];
- *PelvisElevationAtOmoLateralHS* e *PelvisElevationAtControLateralHS*: elevazione del bacino in corrispondenza dell'evento di *heel strike* del piede omolaterale e controlaterale, rispettivamente [*deg*];
- *PelvisElevationAtOmoLateralTO* e *PelvisElevationAtControLateralTO*: elevazione del bacino in corrispondenza dell'evento di *toe off* del piede omolaterale e controlaterale, rispettivamente [*deg*];
- *HipPowerPeak*: picco di potenza prodotta dall'anca [*W/Kg*];
- *HipPositiveWork* e *HipNegativeWork*: lavoro positivo e negativo compiuto dall'anca [*J/Kg*].

A titolo esemplificativo, le pagine seguenti riportano nel dettaglio il report relativo ad un'elaborazione. Tutti gli andamenti temporali in colore rosso rappresentano il lato sinistro (omolaterale alla lesione), mentre in colore blu sono rappresentati tutti gli andamenti del lato destro (controlaterale alla lesione, e quindi paretico).

Nella parte di sinistra della figura 3.24 è rappresentato il cosiddetto *stick diagram*, che mostra la posizione di ciascun segmento relativo all'apparato locomotore in 4 diversi istanti del ciclo del passo. Nella parte di destra è riportato invece, sovrapposto ad una versione stereotipata del piede, lo spostamento del centro di pressione durante il periodo di appoggio.

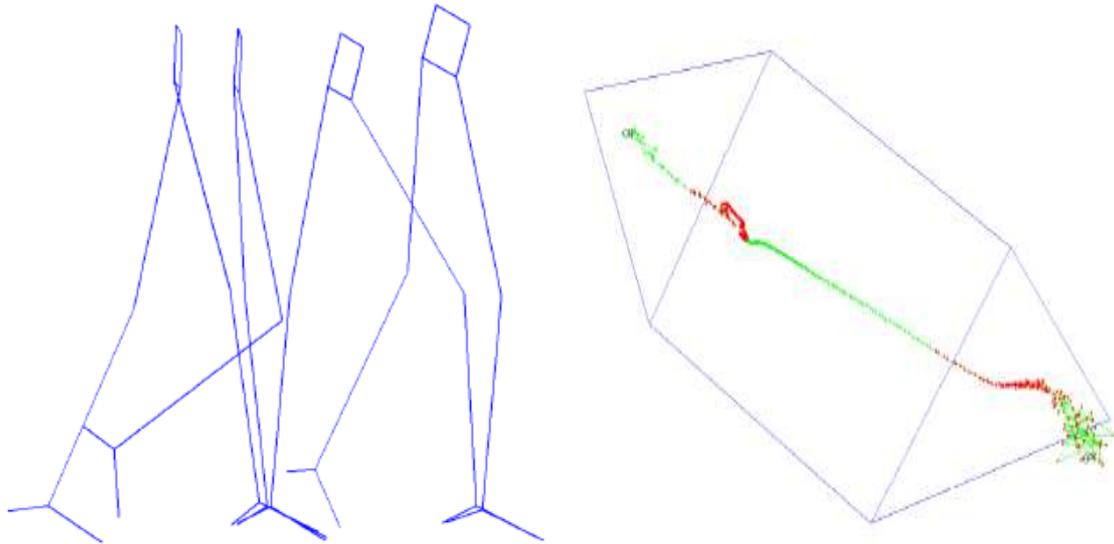


Fig.3.24 *Stick diagram* (sinistra) e spostamento del centro di pressione (destra).

La figura 3.25 rappresenta, da sinistra verso destra, i valori misurati della *Cadence*, della *StrideLength* e della *StepLength*, quest'ultima indicata per entrambi i piedi, rispetto alla velocità della camminata. I puntini verdi sono relativi ai valori di normalità e, come si può notare, in base alle diverse velocità è ammissibile un ampio *range* per tali valori.

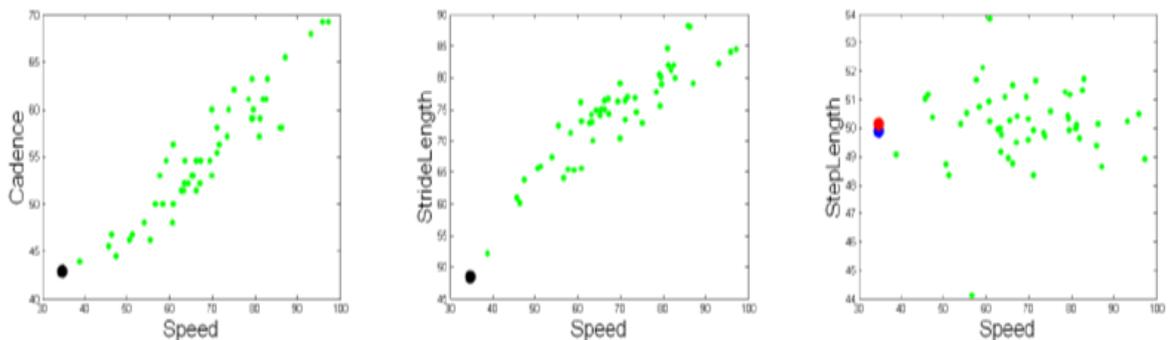


Fig.3.25 Valori di *Cadence*, *StrideLength* e *StepLength* in funzione della velocità.

Tutti i grafici che seguono sono relativi ad un ciclo del passo (asse x: % *gait cycle*). In figura 3.26 sono riportate le variabili cinematiche relative al tronco; da sinistra verso destra: angolo di flesso-estensione, angolo di intra-extra rotazione e angolo di ab-adduzione.

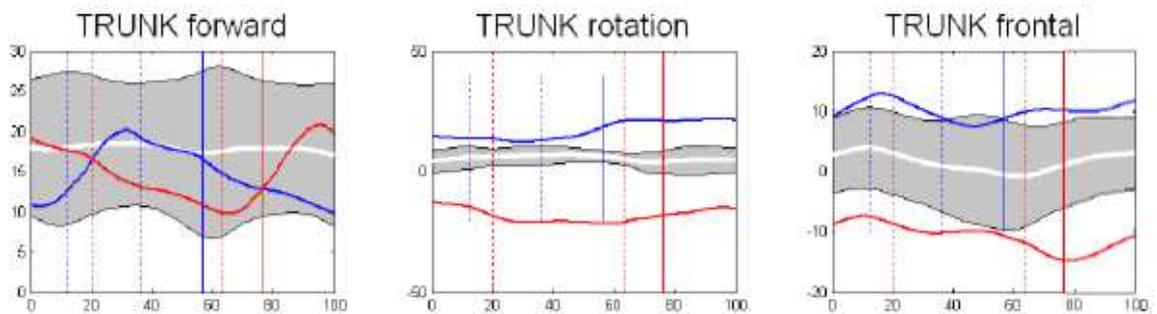


Fig.3.26 Flesso-estensione, intra-extra rotazione e ab-adduzione del tronco.

La figura 3.27 rappresenta invece le variabili cinematiche relative al bacino; da sinistra verso destra: angolo di flesso-estensione, angolo di ab-adduzione e angolo di intra-extrarotazione.

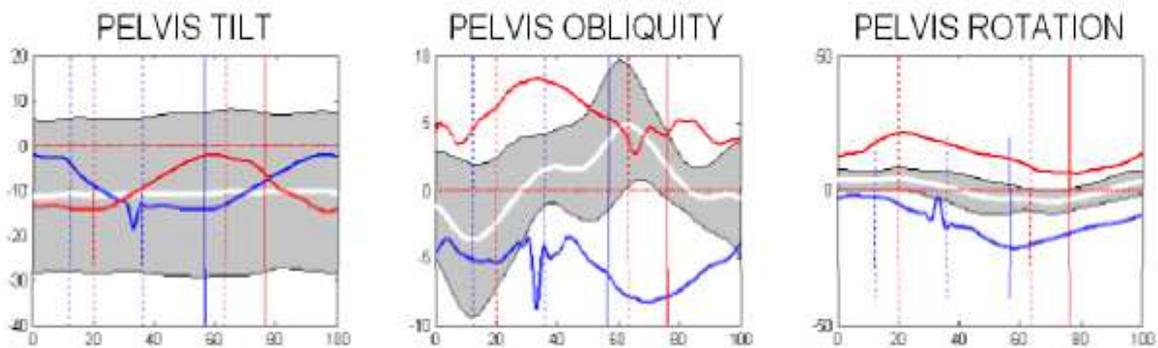


Fig.3.27 Flesso-estensione, ab-adduzione e intra-extrarotazione del bacino.

I grafici in figura 3.28, 3.29 e 3.30 descrivono le articolazioni di anca, ginocchio e caviglia, rispettivamente. A sinistra è visualizzato l'angolo di flesso-estensione, al centro il momento esterno di flessione, a destra la potenza sviluppata:

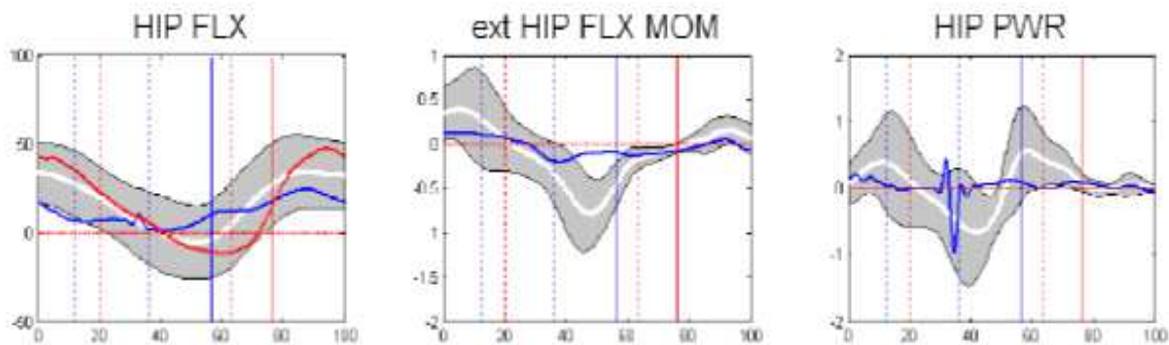


Fig.3.28 Flesso-estensione, momento esterno di flessione e potenza sviluppata relativi all'anca.

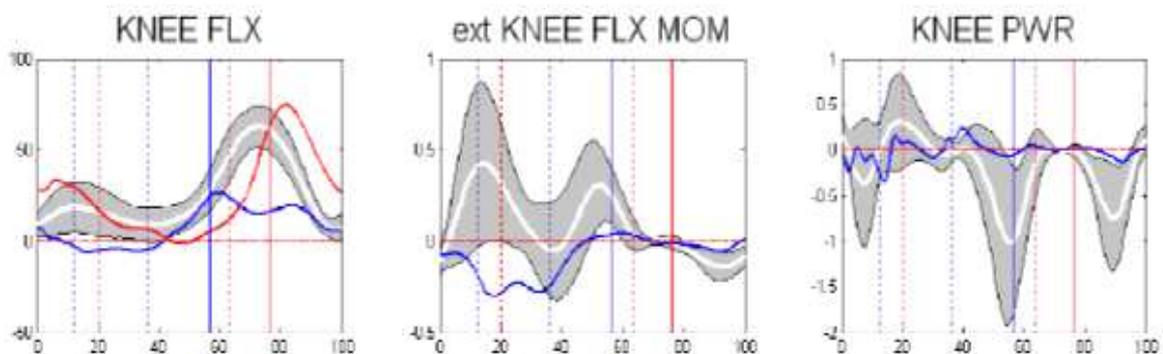


Fig.3.29 Flesso-estensione, momento esterno di flessione e potenza relativi al ginocchio.

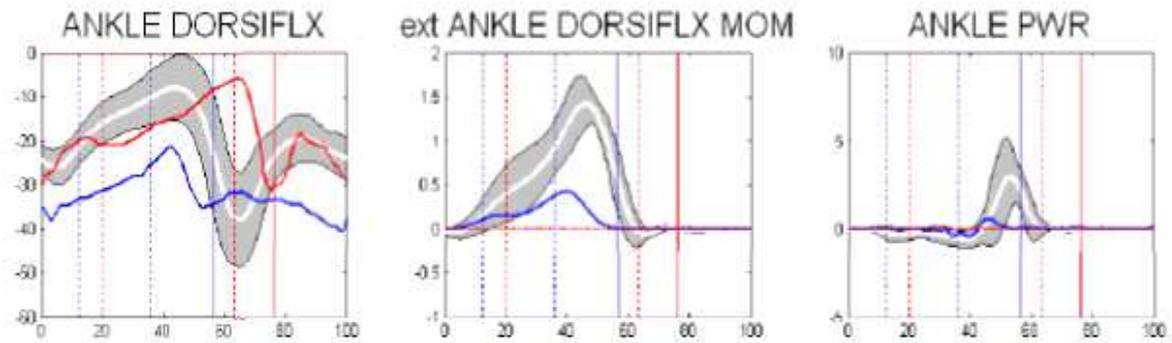


Fig.3.30 Dorsi-plantarflessione, momento esterno di flessione e potenza relativi alla caviglia.

Come si può notare, momento esterno e potenza delle varie articolazioni sono visualizzati solamente per il piede pestato dalla pedana (in questo caso il destro). Lo stesso discorso vale per i grafici delle figure 3.31 e 3.32, in cui sono rispettivamente riportati: componenti della forza di reazione al suolo (3.31); momento torcente della GRF stessa, andamento delle componenti antero-posteriore e medio-laterale del centro di pressione (3.32).

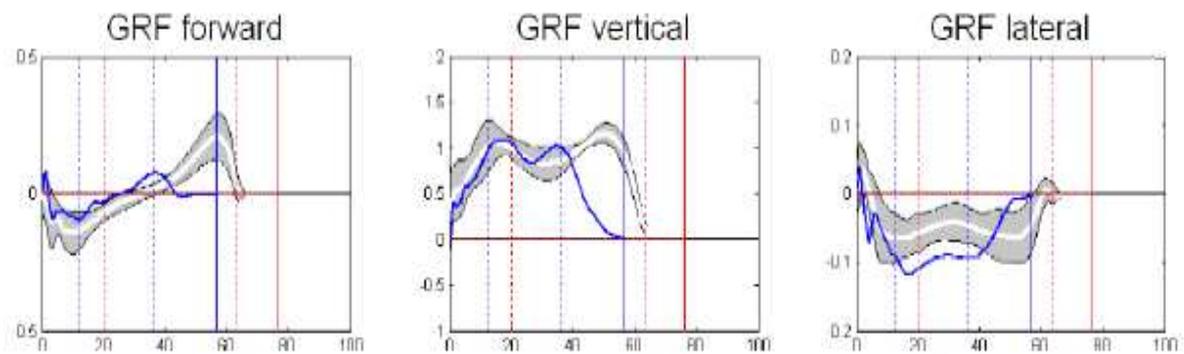


Fig.3.31 Componente antero-posteriore (sinistra), verticale (centro) e medio-laterale (destra) della GRF.

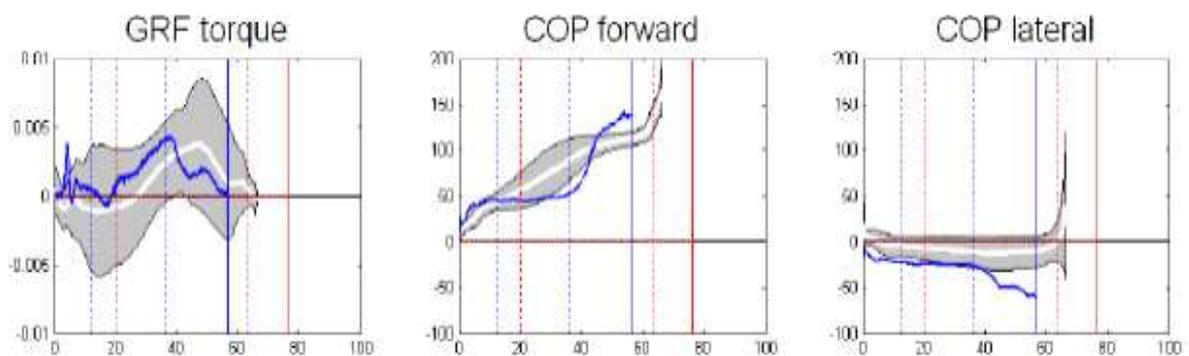


Fig.3.32 Momento torcente della GRF (sinistra), componente antero-posteriore (centro) e medio-laterale (destra) del centro di pressione.

La figura 3.33 descrive invece la posizione centro di massa. Da sinistra verso destra sono rappresentate le componenti: antero-posteriore, verticale e medio-laterale.

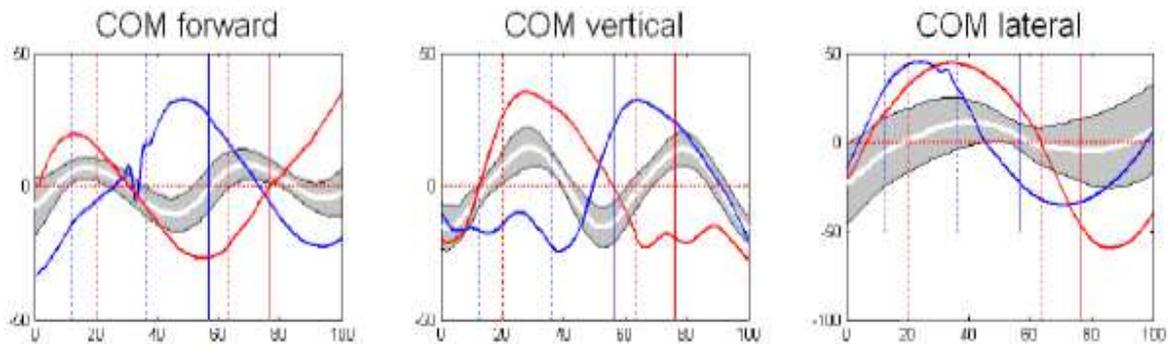


Fig.3.33 Componente antero-posteriore, verticale e medio-laterale del centro di massa.

In figura 3.34 sono riportate le inclinazioni dei tre segmenti corporei: coscia (sinistra), gamba (centro) e piede (destra).

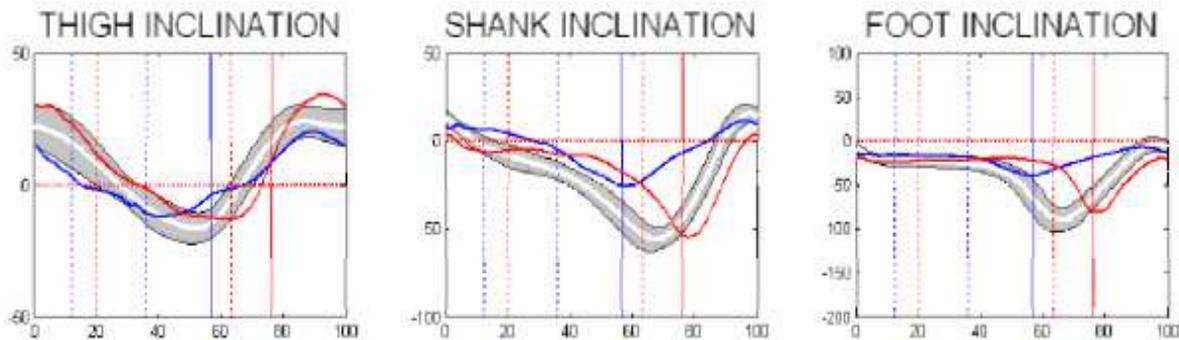


Fig.3.34 Inclinazione relativa a coscia, gamba e piede.

La figura 3.35 è relativa agli angoli di: ab-adduzione dell'anca (sinistra), intra-extrarotazione dell'anca (centro), intra-extrarotazione del piede (destra):

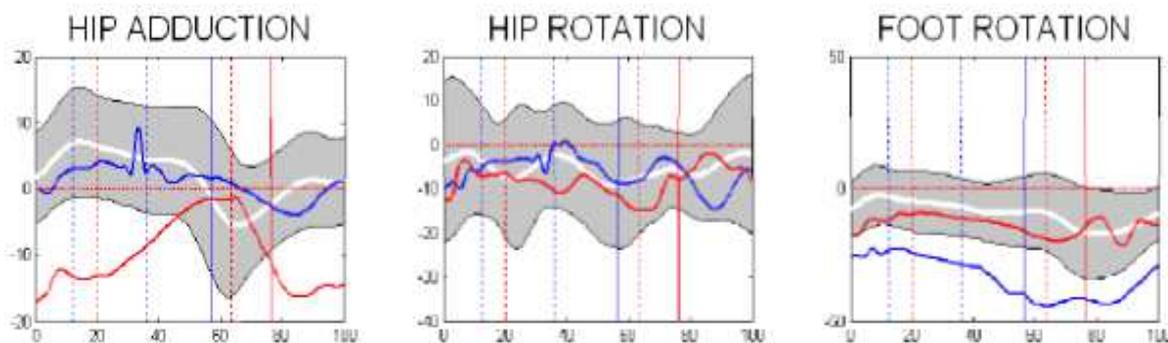


Fig.3.35 Ab-adduzione di anca, intra-extrarotazione di anca e piede.

Le ab-adduzioni di coscia e gamba sono invece riportate in figura 3.36:

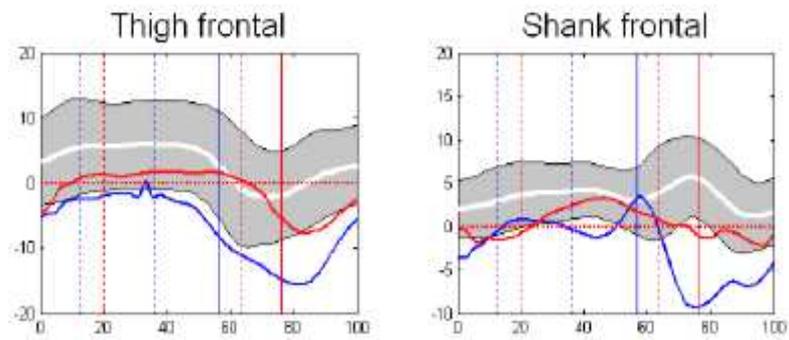


Fig.3.36 Ab-adduzione di coscia (sinistra) e gamba (destra).

Infine, la figura 3.37 visualizza i segnali elettromiografici relativi ai muscoli monitorati durante il cammino.

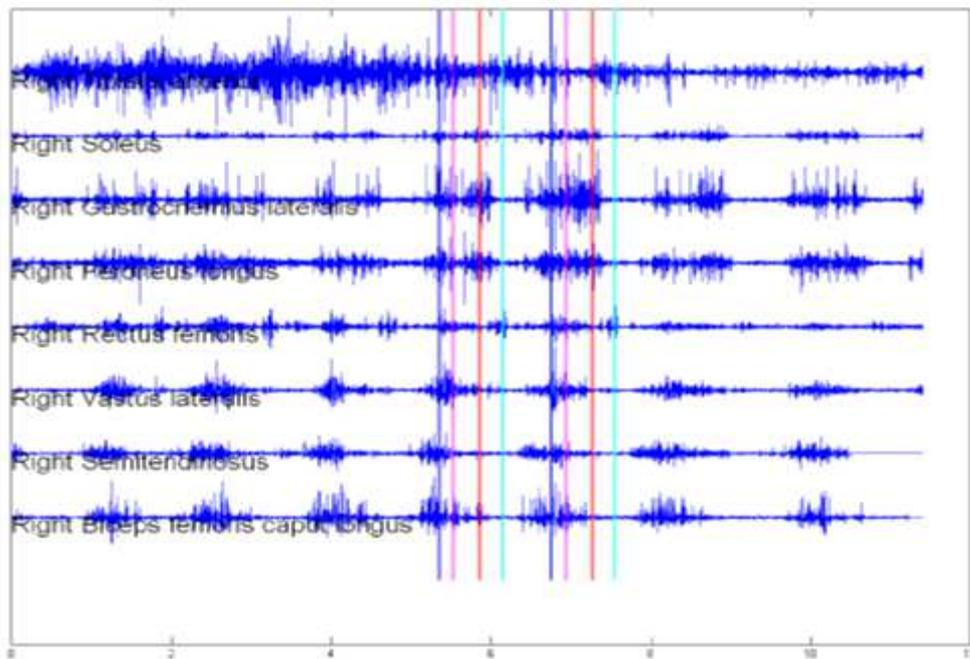


Fig.3.37 Segnali EMG dei muscoli monitorati.

CAPITOLO 4. Risultati

In questa tesi si sono analizzati i soggetti elencati al paragrafo 3.1. Tuttavia, per nessuno di questi è stato possibile eseguire tutte le acquisizioni previste dal protocollo sperimentale fMRI. La tabella seguente riporta una panoramica delle acquisizioni fMRI effettuate dai soggetti considerati:

	T0	T1	T2	T3
Soggetto 1	effettuata	effettuata	effettuata	non disp.
Soggetto 2	effettuata	effettuata	effettuata	non disp.
Soggetto 3	non disp.	effettuata	effettuata	non disp.
Soggetto 4	effettuata	effettuata	non disp.	effettuata

Tab.4.1 Acquisizioni previste dal protocollo fMRI effettuate.

Come si può notare, l'acquisizione di *follow-up* è disponibile solo per il quarto soggetto, che però non ha effettuato la seduta in T2; per gli altri soggetti la situazione è invertita. Si è quindi scelto di generalizzare in "Post" le acquisizioni T2 e T3, considerando di volta in volta quella disponibile. Per quanto concerne il pre-trattamento, tranne che per il terzo soggetto sono disponibili entrambe le acquisizioni previste. Tuttavia, per il quarto soggetto sono emersi problemi tecnici durante l'acquisizione in T0 e quindi si è considerata la sola seduta in T1. Per i primi due soggetti si sono invece potuti riportare i risultati sia in T0 che in T1, ma per il calcolo successivo delle variazioni emerse a cavallo del trattamento riabilitativo si è considerata una sola delle due acquisizioni. I motivi che hanno portato alla scelta dell'una o dell'altra saranno esposti più avanti nel capitolo.

Per quanto concerne la *gait analysis*, in questo studio si è fatto riferimento, relativamente ai parametri ottenuti dall'elaborazione, a dei valori di normalità ricavati da una popolazione di 10 soggetti di controllo che ha eseguito ripetuti *trials* dinamici presso il laboratorio SAFLo (paragrafo 3.3.1). Si è quindi potuto calcolare uno scostamento tra i valori di controllo e quelli patologici. Questo modo di procedere non è stato possibile per l'analisi fMRI - data la disponibilità di un unico soggetto di controllo - e quindi, causa assenza di valore statistico del campione, i valori di attivazione neuronale ricavati per questo soggetto sono stati riportati al solo scopo indicativo.

Nel prosieguo del capitolo si riportano i risultati ottenuti dalle elaborazioni effettuate sulle immagini di fMRI e sui dati di *gait analysis*. Per entrambe le tecniche d'indagine si sono quindi calcolati degli indici che potessero quantificare se e in che misura si sia manifestato un recupero a livello periferico e a livello del sistema nervoso centrale in seguito al trattamento con *biofeedback*.

Infine, è stata condotta un'analisi di correlazione tra gli indici ricavati dalle due tecniche impiegate, i cui risultati sono forniti alla fine del capitolo.

4.1 Risultati di *gait analysis*

Per ogni soggetto sono disponibili i report ottenuti prima e dopo la riabilitazione con BFB-EMG, visualizzabili nelle pagine seguenti. Come già accennato al paragrafo 3.4.4, i grafici relativi alle variabili cinematiche e dinamiche sono riportati in blu ed in rosso, per l'arto destro e sinistro rispettivamente. In grigio sono invece rappresentate tutte le fasce di normalità.

La tabella riassuntiva dei parametri descritti al paragrafo 3.4.4 è visualizzata a valle dei report. Come sarà possibile notare, non per tutti i soggetti sono disponibili i parametri relativi all'arto omolaterale (OL) alla lesione cerebrale; questo perché in un primo momento il protocollo sperimentale prevedeva l'elaborazione e l'analisi del solo arto controlaterale (CL). Successivamente, si è esteso il protocollo ad entrambi gli arti, per poter permettere di cogliere eventuali meccanismi di compensazione messi in atto dall'arto sano per contrastare i deficit motori di quello paretico.

La seconda parte del paragrafo riporta invece gli scostamenti che si sono ricavati tra i parametri relativi ai singoli soggetti e quelli di riferimento, calcolati a partire dalla popolazione di controllo.

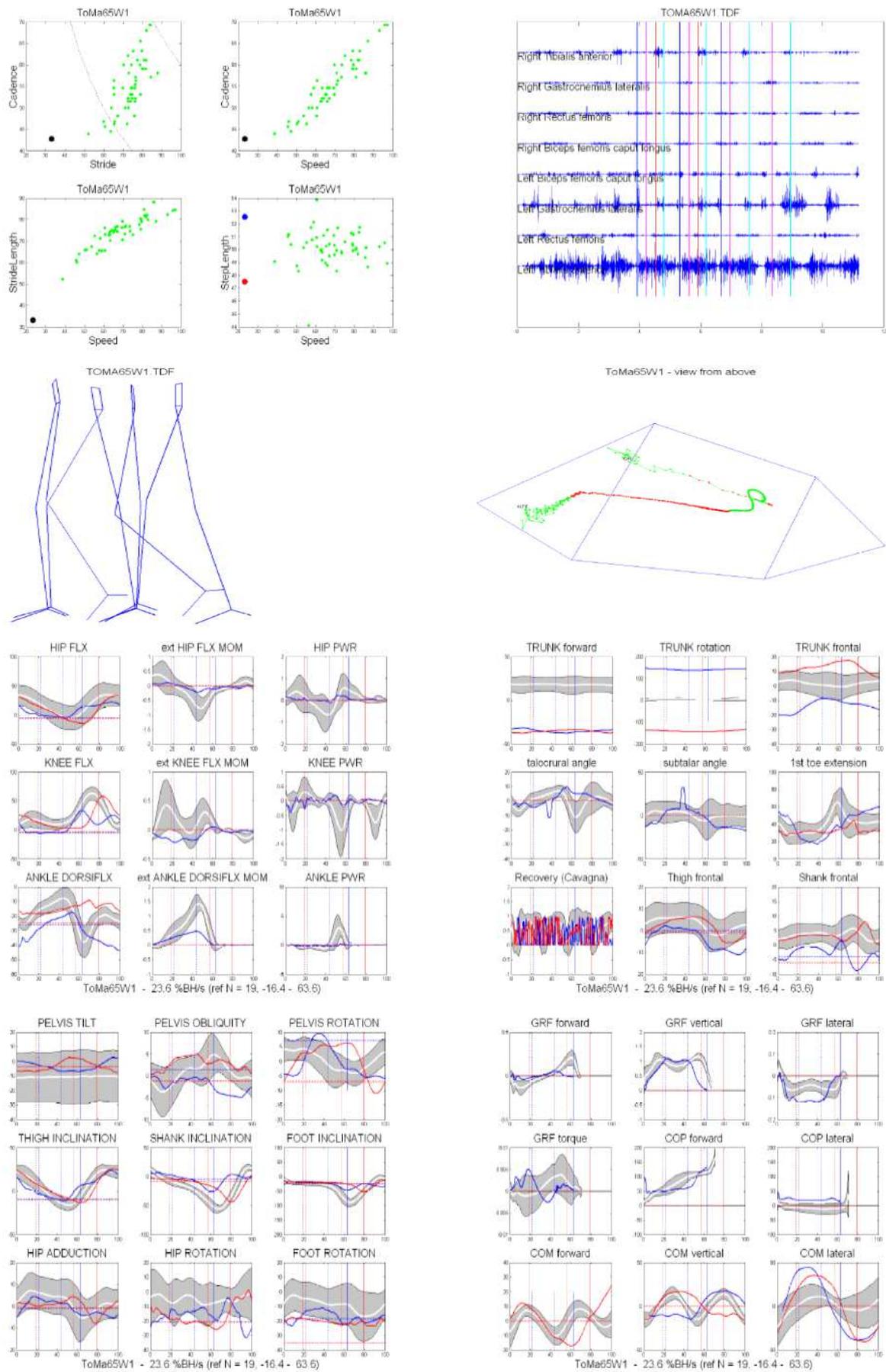


Fig.4.1 Report pre-trattamento del soggetto n°1 (camminata normale N).

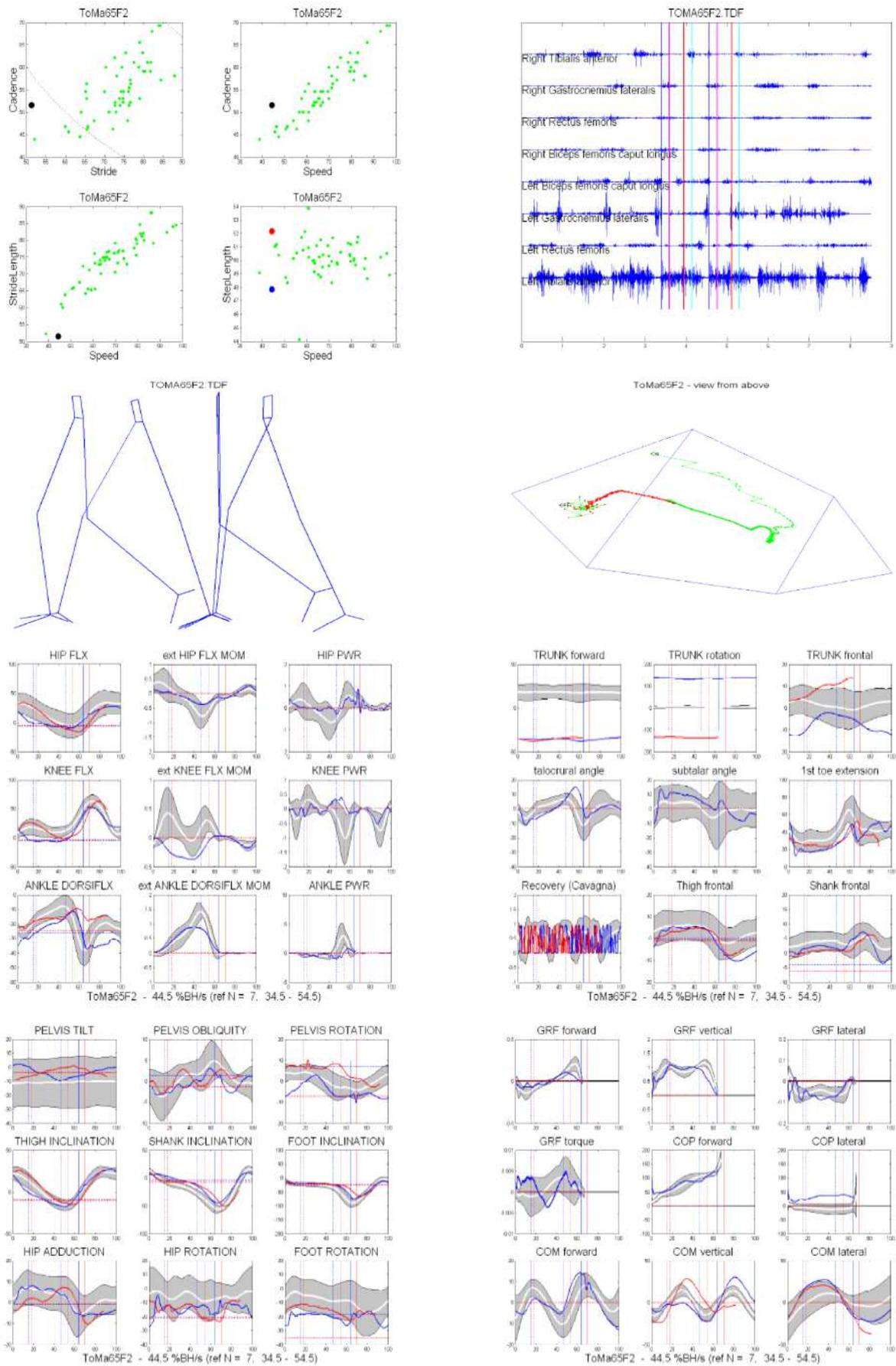


Fig.4.2 Report pre-trattamento del soggetto n°1 (camminata fast F).

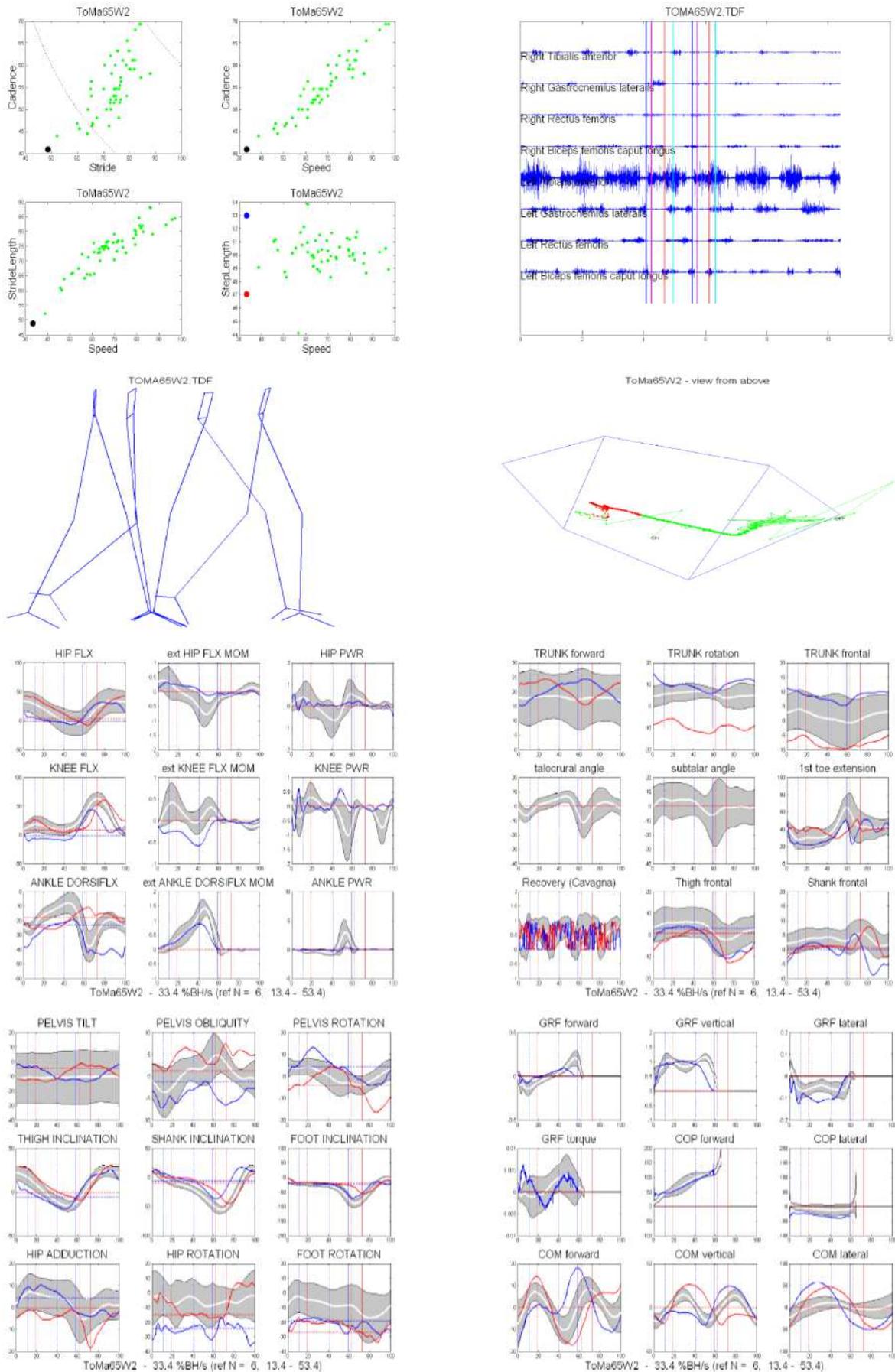


Fig.4.3 Report post-trattamento del soggetto n°1 (camminata normale N).

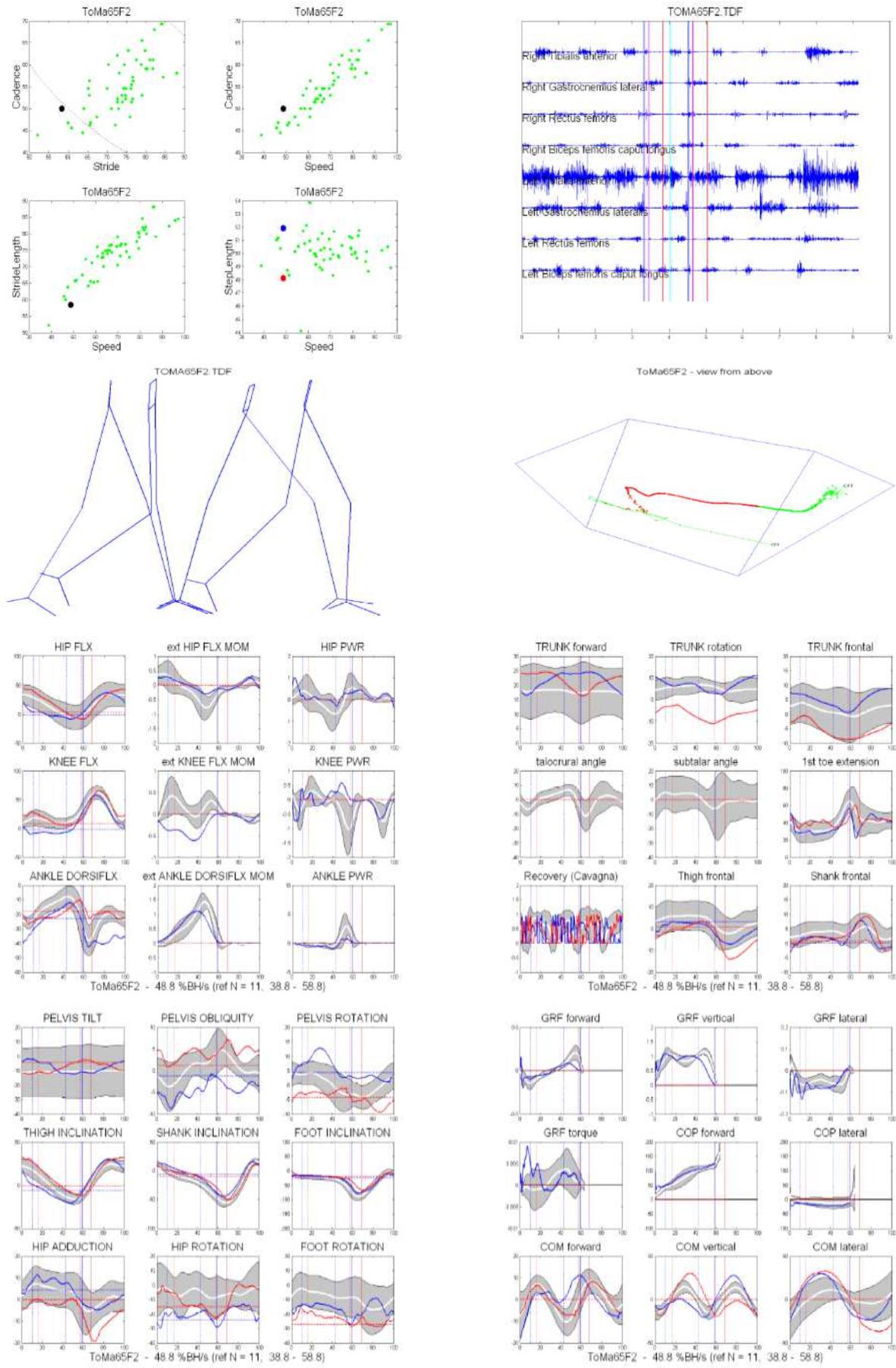


Fig.4.4 Report post-trattamento del soggetto n°1 (camminata fast F).

Per il soggetto 1, come si può notare dalla tabella, non sono disponibili i parametri relativi all'arto omolaterale alla lesione:

	Pre-trattamento				Post -trattamento			
	N CL(dx) OL(sx)	F CL(dx) OL(sx)	N CL(dx) OL(sx)	F CL(dx) OL(sx)				
SpeedRaw	0.42	NA	0.80	NA	0.60	NA	0.89	NA
SpeedNor	23.18	NA	44.69	NA	33.51	NA	49.63	NA
CadenceRaw	42.74	NA	51.72	NA	40.27	NA	50.00	NA
CadenceNor	42.74	NA	51.72	NA	40.27	NA	50.00	NA
StrideLengthRaw	0.58	NA	0.96	NA	0.88	NA	1.06	NA
StrideLengthNor	32.35	NA	53.27	NA	49.52	NA	59.48	NA
StepLengthRaw	0.32	NA	0.45	NA	0.46	NA	0.54	NA
StepLengthNor	55.01	NA	47.23	NA	51.95	NA	50.59	NA
StanceTimeRaw	0.88	NA	0.74	NA	0.87	NA	0.71	NA
StanceTimeNor	62.39	NA	58.39	NA	64.14	NA	58.75	NA
SwingVelRaw	1.10	NA	2.30	NA	1.43	NA	2.14	NA
SwingVelNor	61.28	NA	128.04	NA	79.87	NA	120.16	NA
DoubleSupTimeRaw	0.31	NA	0.18	NA	0.16	NA	0.13	NA
DoubleSupTimeNor	21.94	NA	15.52	NA	11.07	NA	10.42	NA
StrideTimeRaw	1.40	NA	1.16	NA	1.49	NA	1.20	NA
SwingTimeRaw	0.53	NA	0.42	NA	0.62	NA	0.50	NA
AnklePowerOnsetFromOmoLateralHS	52.707	NA	53.448	NA	48.658	NA	45.833	NA
AnklePowerOnsetFromControLateralHS	9.402	NA	6.897	NA	8.389	NA	3.333	NA
AnklePowerPeakFromOmoLateralHS	54.416	NA	57.586	NA	54.362	NA	54.167	NA
AnklePowerPeakFromControLateralHS	11.111	NA	11.034	NA	14.094	NA	11.667	NA
AnklePowerPeak	0.149	NA	0.801	NA	0.391	NA	0.768	NA
AnklePositiveWork	0.014	NA	0.063	NA	0.044	NA	0.089	NA
AnkleNegativeWork	-0.103	NA	-0.211	NA	-0.115	NA	-0.251	NA
PelvisRotationAtOmoLateralHS	-4.543	NA	-7.450	NA	0.408	NA	1.857	NA
PelvisRotationAtOmoLateralTO	-2.760	NA	-6.928	NA	2.882	NA	2.925	NA
PelvisRotationAtControLateralHS	7.040	NA	-6.003	NA	6.666	NA	6.003	NA
PelvisRotationAtControLateralTO	2.289	NA	-1.583	NA	5.303	NA	7.405	NA
PelvisElevationAtOmoLateralHS	-0.348	NA	-0.891	NA	-3.505	NA	-5.135	NA
PelvisElevationAtOmoLateralTO	-2.666	NA	1.862	NA	-2.971	NA	-1.442	NA
PelvisElevationAtControLateralHS	-0.383	NA	0.286	NA	-3.008	NA	-4.347	NA
PelvisElevationAtControLateralTO	-1.618	NA	-2.800	NA	-7.056	NA	-7.480	NA
HipPowerPeak	0.203	NA	0.513	NA	0.553	NA	1.011	NA
HipPositiveWork	0.064	NA	0.127	NA	0.131	NA	0.232	NA
HipNegativeWork	-0.007	NA	-0.036	NA	-0.023	NA	-0.026	NA

Tab.4.2 Parametri ricavati prima e dopo il trattamento riabilitativo del soggetto n°1.

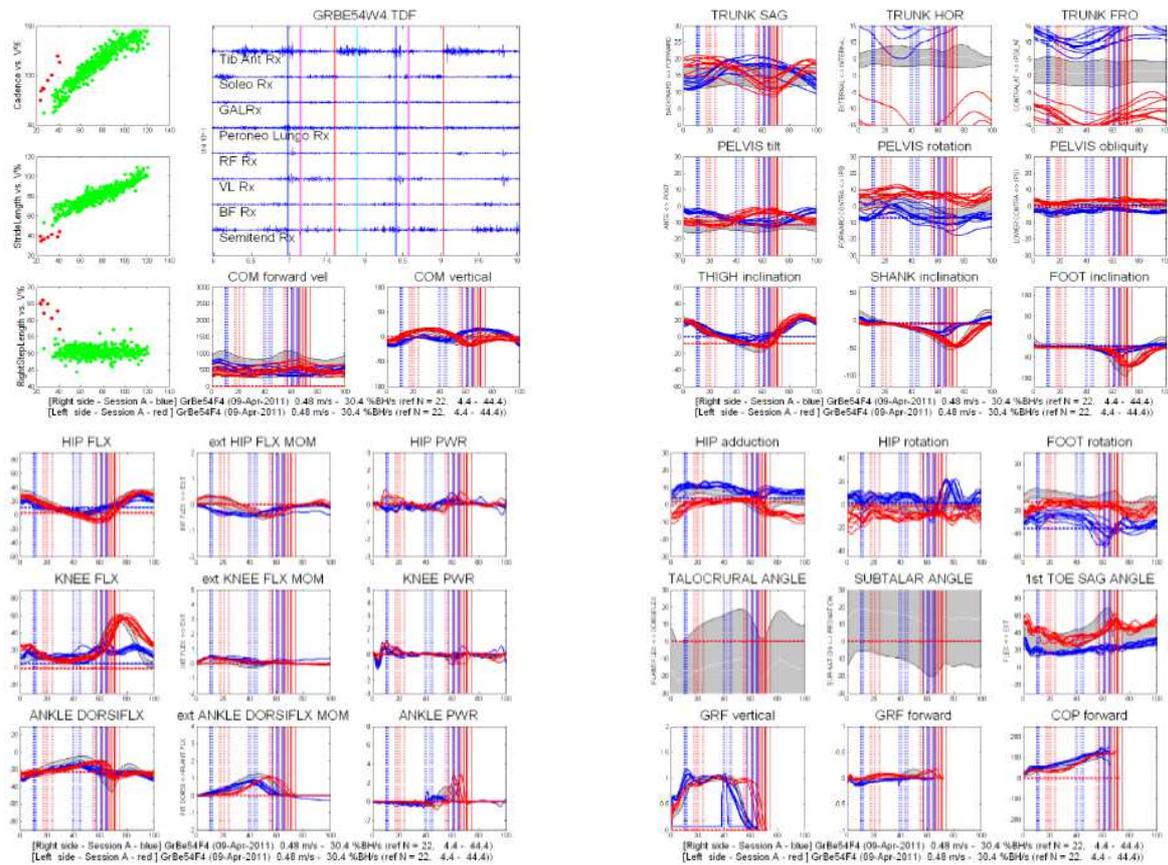


Fig.4.5 Report pre-trattamento del soggetto n°2 (camminata normale N).

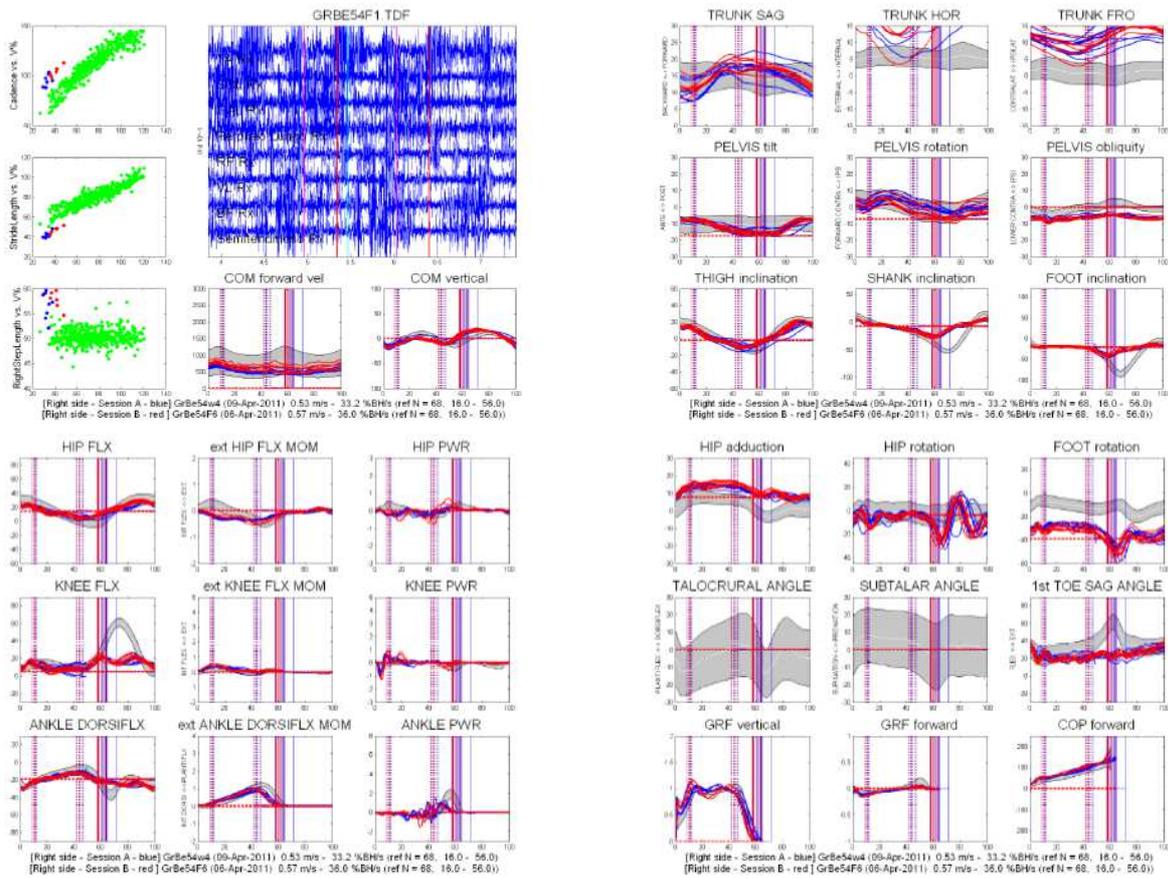


Fig.4.6 Report post-trattamento del soggetto n°2 (camminata fast F).

Per il soggetto 2 sono invece disponibili i parametri relativi sia all'arto omolaterale che controlaterale alla lesione:

	Pre trattamento				Post trattamento			
	N		F		N		F	
	CL(dx)	OL(sx)	CL(dx)	OL(sx)	CL(dx)	OL(sx)	CL(dx)	OL(sx)
SpeedRaw	0.39	0.42	0.53	0.65	0.54	0.54	0.70	0.62
SpeedNor	24.79	26.29	32.99	40.99	33.87	33.96	44.09	39.21
CadenceRaw	42.11	43.96	48.82	57.57	46.78	49.81	53.80	51.05
CadenceNor	42.11	43.96	48.82	57.57	46.78	49.81	53.80	51.05
StrideLengthRaw	0.55	0.58	0.64	0.67	0.69	0.64	0.78	0.72
StrideLengthNor	34.50	36.60	40.30	42.19	43.29	40.70	49.29	45.69
StepLengthRaw	0.35	0.20	0.39	0.27	0.37	0.29	0.44	0.30
StepLengthNor	64.28	33.86	60.60	39.93	54.84	44.74	56.08	42.09
StanceTimeRaw	0.91	0.94	0.76	0.72	0.80	0.81	0.65	0.78
StanceTimeNor	63.86	68.50	61.85	68.40	61.86	66.78	58.21	65.88
SwingVelRaw	1.06	1.35	1.37	2.05	1.40	1.61	1.67	1.80
SwingVelNor	67.00	85.12	86.46	128.86	88.26	101.75	105.83	114.18
DoubleSupTimeRaw	0.17	0.29	0.13	0.18	0.15	0.25	0.12	0.22
DoubleSupTimeNor	11.93	20.88	10.16	17.27	11.59	21.03	10.59	18.35
StrideTimeRaw	1.42	1.37	1.24	1.04	1.28	1.21	1.12	1.18
SwingTimeRaw	0.51	0.43	0.47	0.33	0.49	0.40	0.47	0.40
AnklePowerOnsetFromOLHS	46.316	56.410	42.75	55.676	45.770	55.167	41.991	52.419
AnklePowerOnsetFromCLHS	2.456	-0.366	1.000	-1.935	1.424	-0.134	-1.805	-3.404
AnklePowerPeakFromOLHS	51.579	63.736	49.680	63.831	50.197	62.470	48.058	61.777
AnklePowerPeakFromCLHS	7.719	6.960	7.928	6.221	5.851	7.168	4.262	5.954
AnklePowerPeak	0.423	1.854	0.572	2.835	1.132	1.939	0.939	2.435
AnklePositiveWork	0.045	0.195	0.069	0.171	0.102	0.148	0.099	0.180
AnkleNegativeWork	-0.061	-0.102	-0.089	-0.087	-0.113	-0.120	-0.122	-0.138
PelvisRotationAtOmoLateralHS	2.238	6.178	-8.347	9.389	3.005	0.375	1.689	1.714
PelvisRotationAtOmoLateralTO	-4.716	3.382	-8.879	6.516	-1.000	-0.561	-2.384	-1.390
PelvisRotationAtControLateralHS	-1.622	6.487	-5.355	7.893	2.494	0.556	-0.522	-0.864
PelvisRotationAtControLateralTO	1.464	5.650	-7.264	10.729	3.169	3.417	1.561	1.181
PelvisElevationAtOmoLateralHS	-2.753	2.606	-3.180	2.568	-7.208	5.430	-7.071	5.750
PelvisElevationAtOmoLateralTO	-2.189	4.297	-1.799	3.426	-4.841	6.709	-4.808	7.204
PelvisElevationAtControLateralHS	-2.565	3.967	-2.951	2.844	-5.808	6.250	-6.364	6.358
PelvisElevationAtControLateralTO	-6.233	2.551	-3.393	1.061	-7.986	4.537	-7.327	5.446
HipPowerPeak	0.089	0.404	0.303	0.711	0.218	0.536	0.457	0.650
HipPositiveWork	0.032	0.055	0.068	0.172	0.044	0.108	0.072	0.127
HipNegativeWork	-0.076	-0.093	-0.097	-0.076	-0.096	-0.103	-0.110	-0.117

Tab.4.3 Parametri ricavati prima e dopo il trattamento riabilitativo del soggetto n°2.

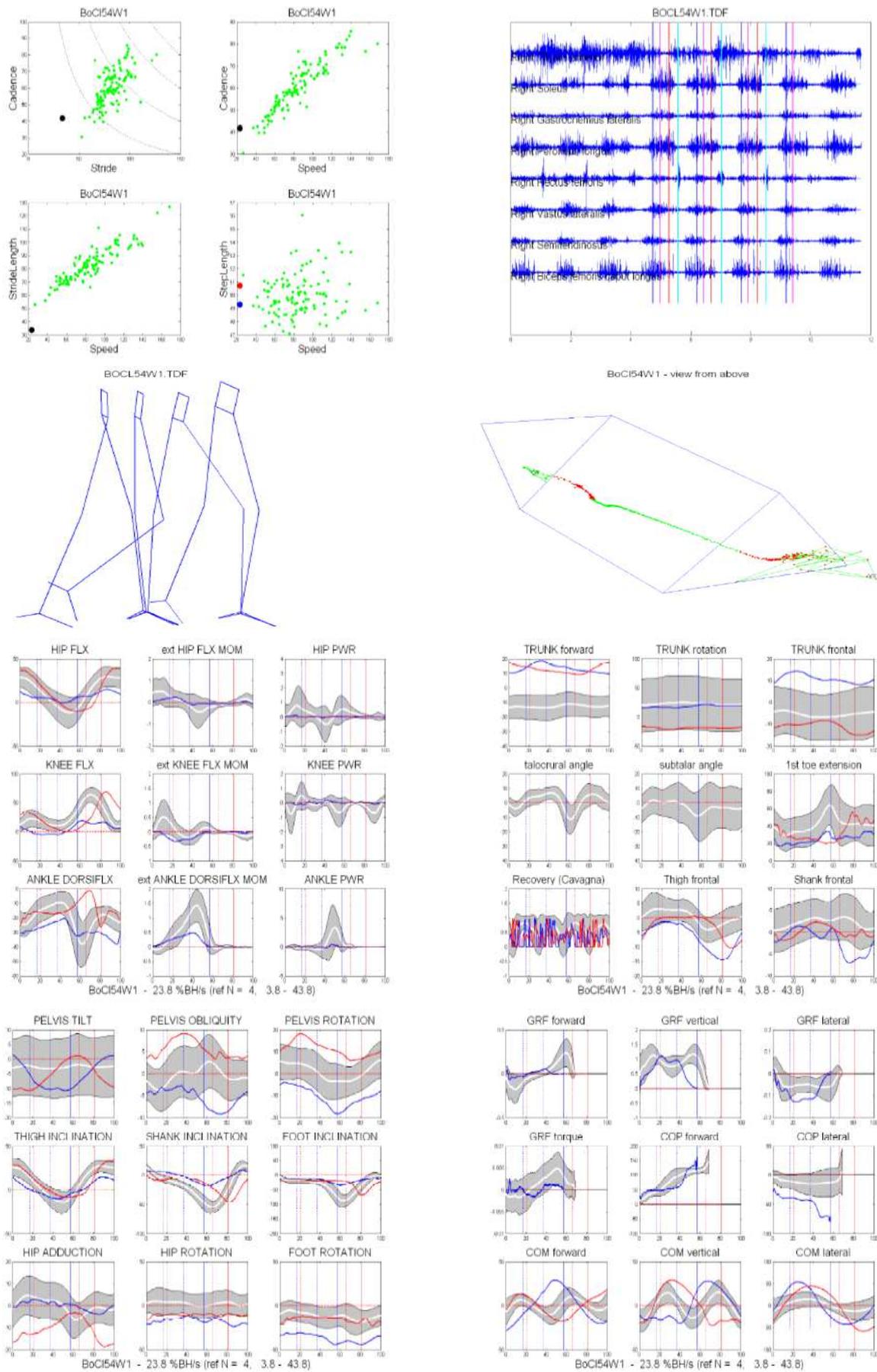


Fig.4.7 Report pre-trattamento del soggetto n°3 (camminata normale N).

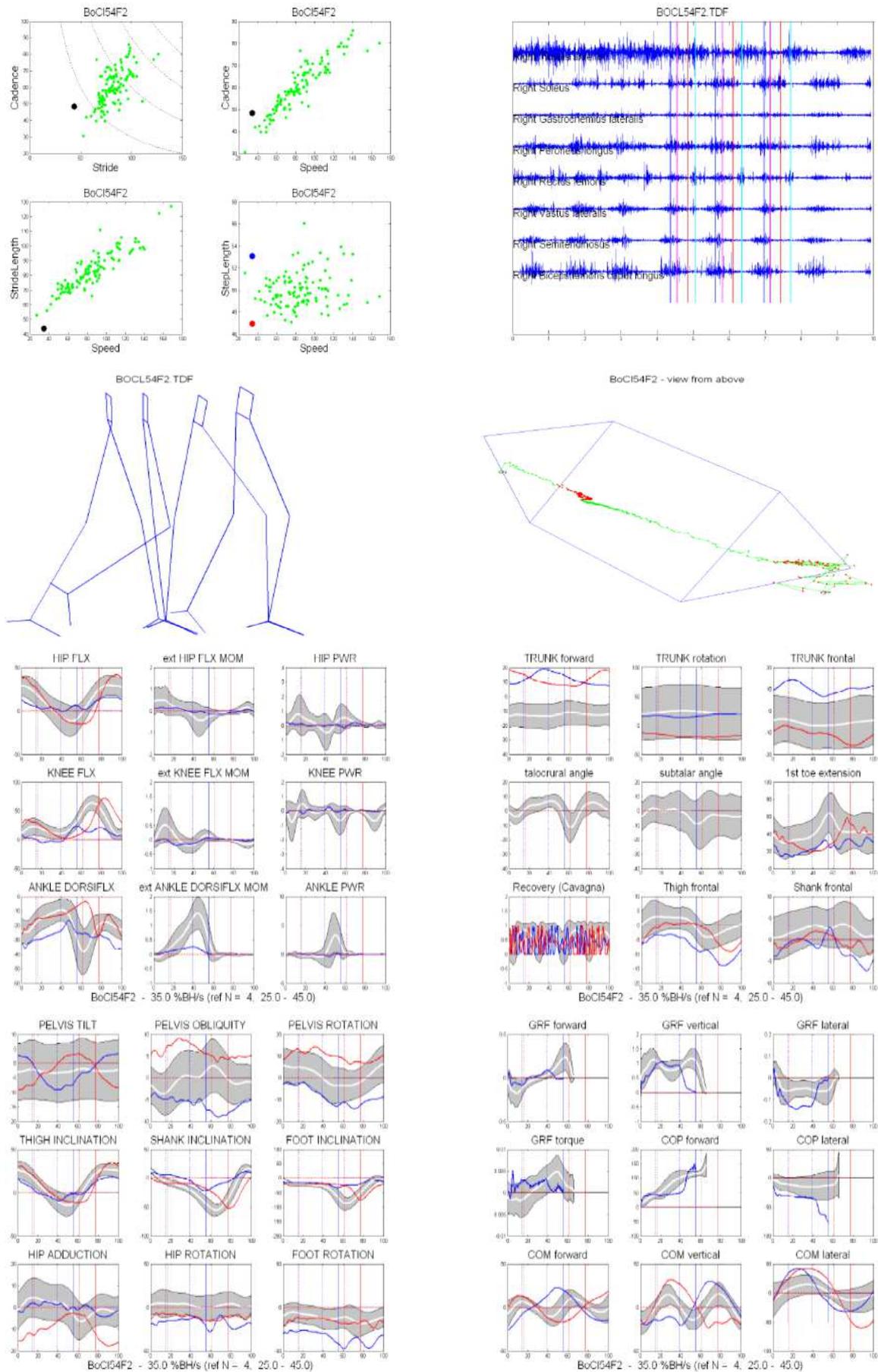


Fig.4.8 Report pre-trattamento del soggetto n°3 (camminata fast F).

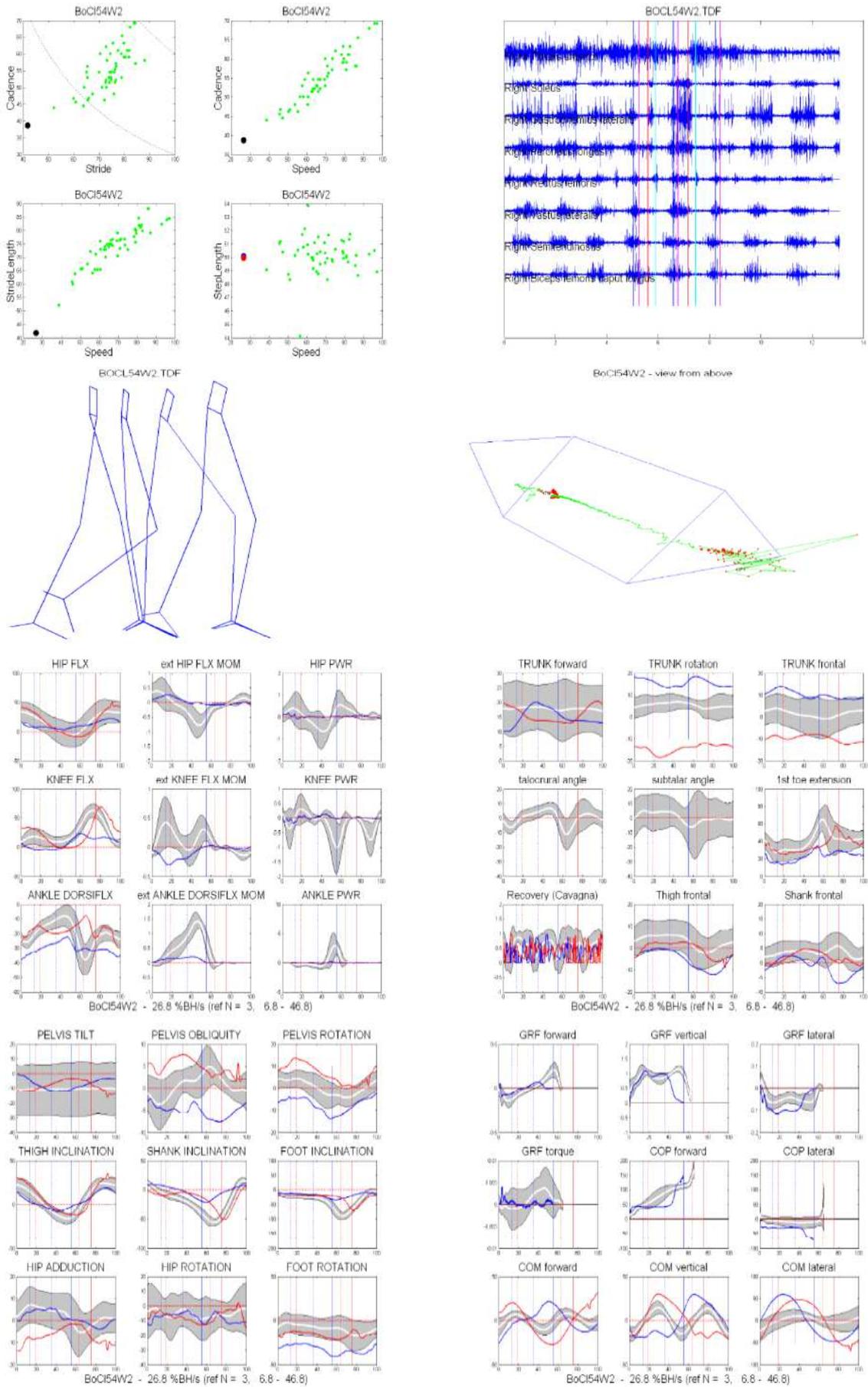


Fig.4.9 Report post-trattamento del soggetto n°3 (camminata normale N).

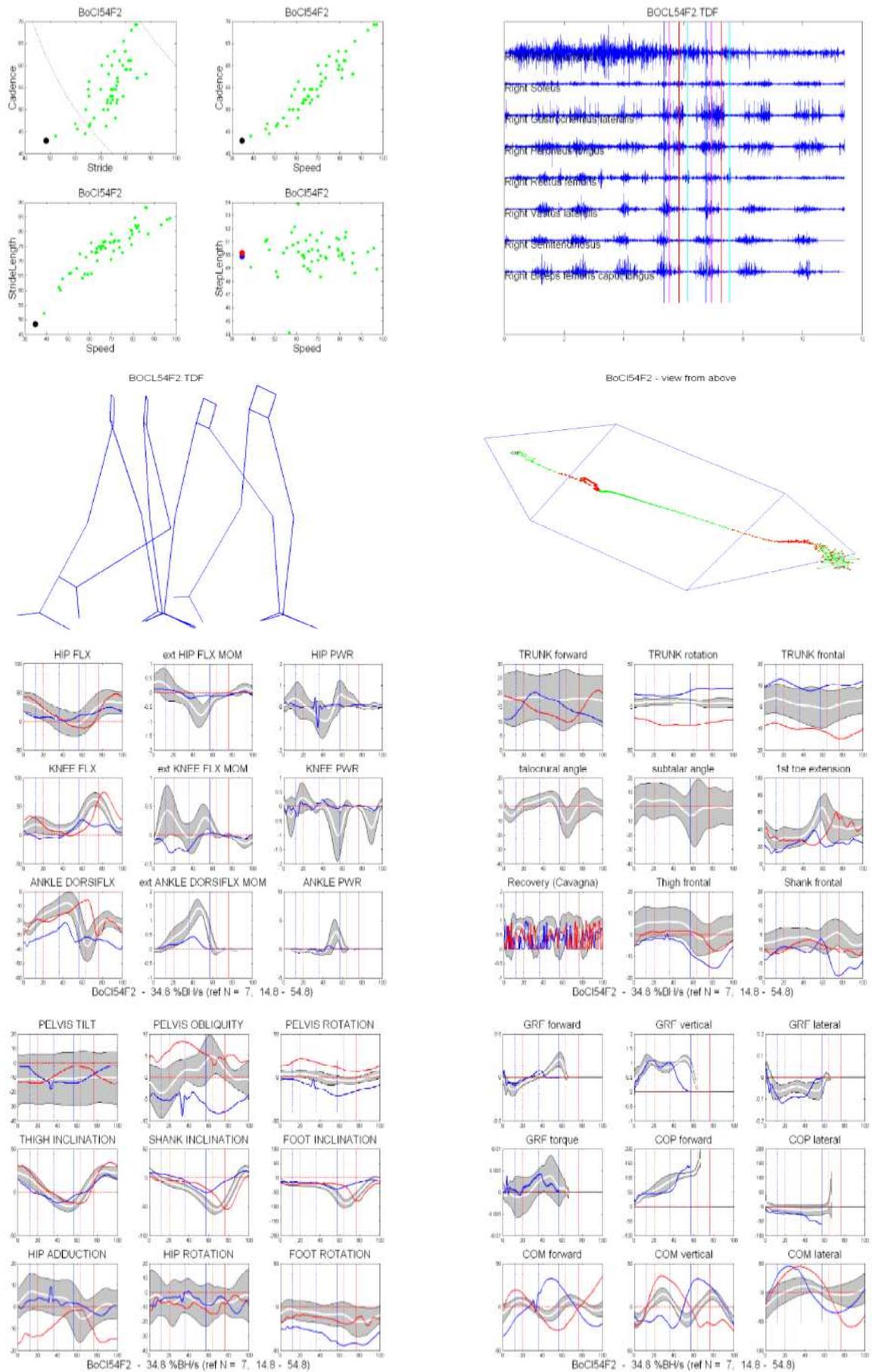


Fig.4.10 Report post-trattamento del soggetto n°3 (camminata fast F).

Come per il primo soggetto, anche per il soggetto 3 non sono disponibili i parametri relativi all'arto omolaterale:

	Pre trattamento				Post trattamento			
	N	CL(dx)OL(sx)	F	CL(dx) OL(sx)	N	CL(dx) OL(sx)	F	CL(dx)OL(sx)
SpeedRaw	0.46	NA	0.65	NA	0.48	NA	0.64	NA
SpeedNor	24.79	NA	35.10	NA	25.89	NA	34.96	NA
CadenceRaw	40.82	NA	48.39	NA	38.96	NA	43.17	NA
CadenceNor	40.82	NA	48.39	NA	38.96	NA	43.17	NA
StrideLengthRaw	0.65	NA	0.80	NA	0.71	NA	0.89	NA
StrideLengthNor	35.11	NA	43.59	NA	38.83	NA	48.20	NA
StepLengthRaw	0.32	NA	0.44	NA	0.39	NA	0.46	NA
StepLengthNor	48.77	NA	54.72	NA	54.99	NA	51.49	NA
StanceTimeRaw	0.84	NA	0.69	NA	0.84	NA	0.79	NA
StanceTimeNor	57.14	NA	55.24	NA	54.87	NA	56.47	NA
SwingVelRaw	1.03	NA	1.45	NA	1.03	NA	1.47	NA
SwingVelNor	55.73	NA	78.53	NA	55.87	NA	79.67	NA
DoubleSupTimeRaw	0.24	NA	0.18	NA	0.21	NA	0.17	NA
DoubleSupTimeNor	16.67	NA	14.52	NA	13.31	NA	12.23	NA
StrideTimeRaw	1.47	NA	1.24	NA	1.54	NA	1.39	NA
SwingTimeRaw	0.63	NA	0.55	NA	0.70	NA	0.60	NA
AnklePowerOnsetFromOmoLateralHS	43.537	NA	46.774	NA	46.429	NA	55.396	NA
AnklePowerOnsetFromControlateralHS	6.463	NA	8.065	NA	10.714	NA	19.424	NA
AnklePowerPeakFromOmoLateralHS	47.279	NA	50.000	NA	49.351	NA	56.475	NA
AnklePowerPeakFromControlateralHS	10.204	NA	11.290	NA	13.636	NA	20.504	NA
AnklePowerPeak	0.425	NA	0.180	NA	0.155	NA	0.001	NA
AnklePositiveWork	0.040	NA	0.012	NA	0.013	NA	0.044	NA
AnkleNegativeWork	-0.054	NA	-0.052	NA	-0.035	NA	-0.064	NA
PelvisRotationAtOmoLateralHS	-5.210	NA	-3.079	NA	-6.749	NA	-3.241	NA
PelvisRotationAtOmoLateralTO	-18.193	NA	-12.740	NA	-13.672	NA	-21.267	NA
PelvisRotationAtControlateralHS	-10.109	NA	-8.068	NA	-7.490	NA	-14.183	NA
PelvisRotationAtControlateralTO	-5.234	NA	-3.232	NA	-4.654	NA	-2.544	NA
PelvisElevationAtOmoLateralHS	-4.734	NA	-4.405	NA	-3.063	NA	-4.755	NA
PelvisElevationAtOmoLateralTO	-6.729	NA	-7.225	NA	-5.272	NA	-6.168	NA
PelvisElevationAtControlateralHS	-3.356	NA	-5.352	NA	-5.643	NA	-4.107	NA
PelvisElevationAtControlateralTO	-3.255	NA	-4.896	NA	-4.280	NA	-5.146	NA
HipPowerPeak	0.110	NA	0.180	NA	0.166	NA	0.459	NA
HipPositiveWork	0.033	NA	0.058	NA	0.044	NA	0.073	NA
HipNegativeWork	-0.008	NA	-0.017	NA	-0.007	NA	-0.034	NA

Tab.4.4 Parametri ricavati prima e dopo il trattamento riabilitativo del soggetto n°3.

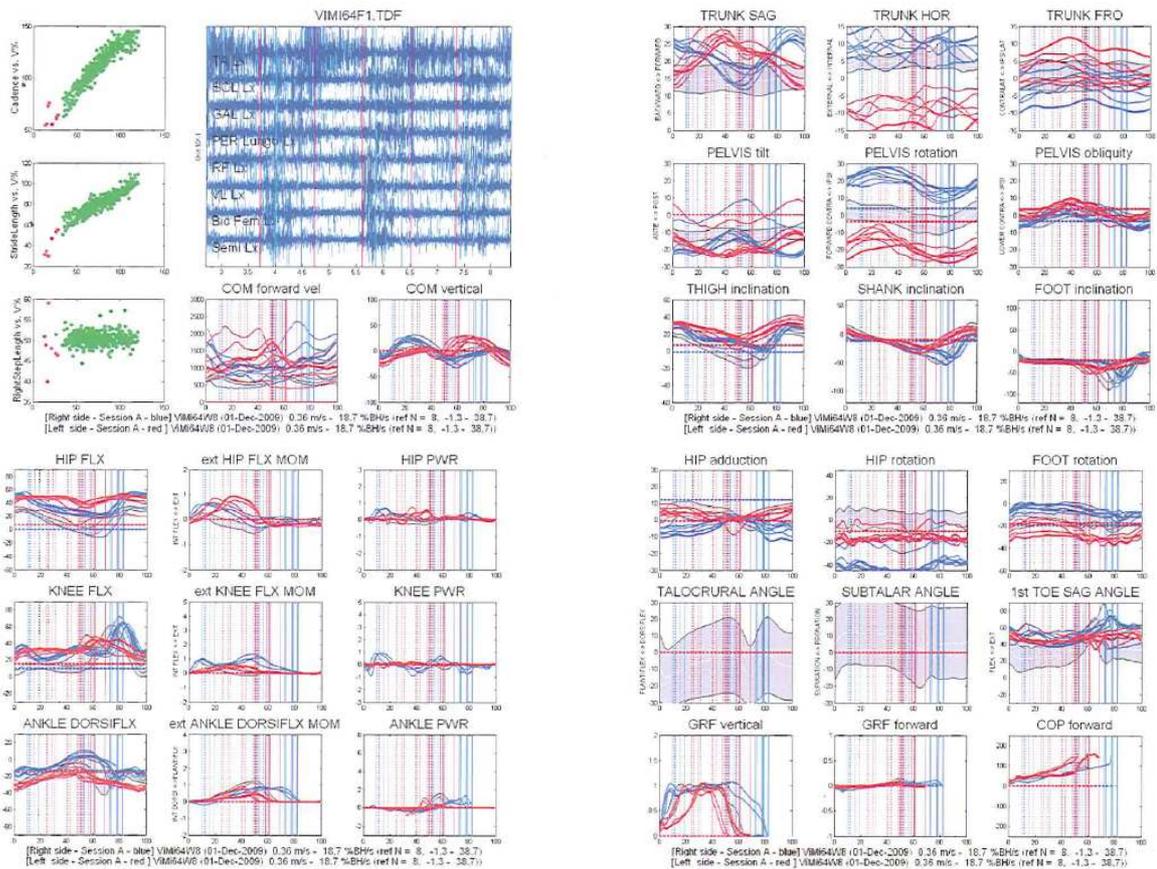


Fig.4.11 Report pre-trattamento del soggetto n°4 (camminata fast F).

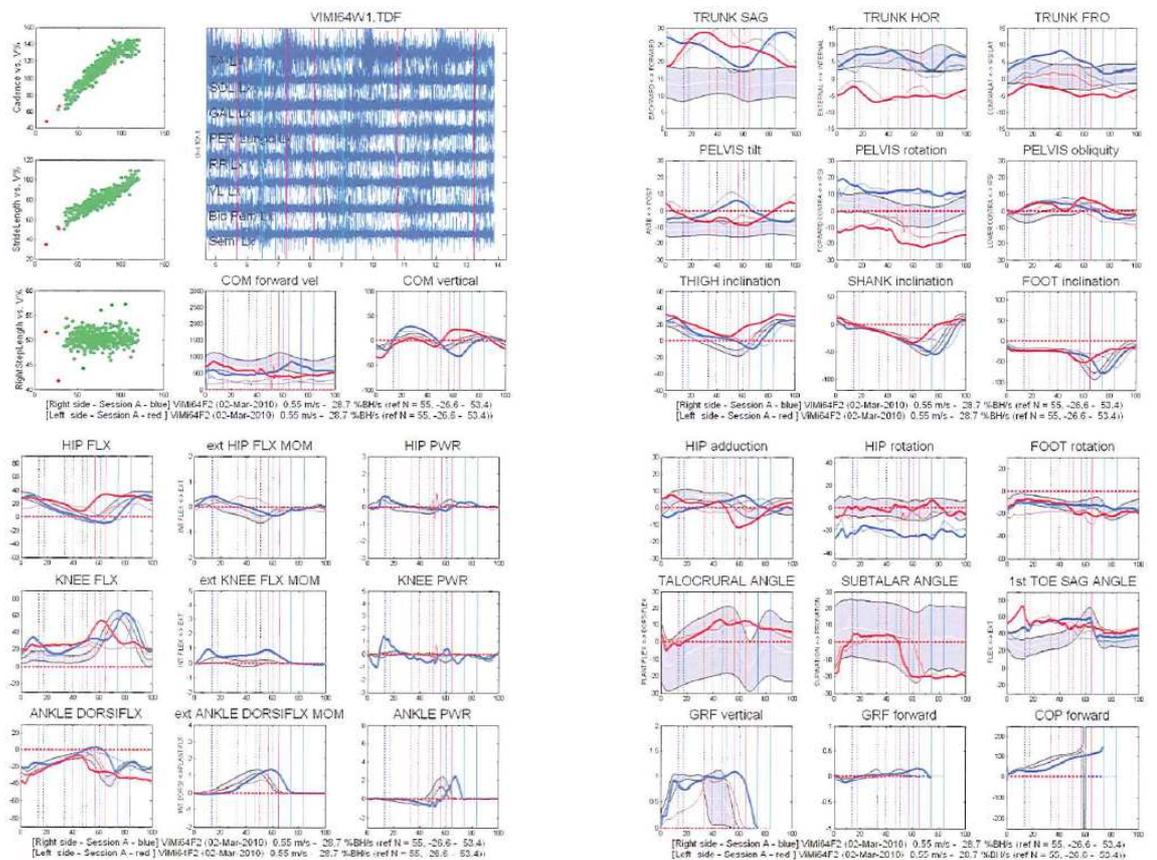


Fig.4.12 Report post-trattamento del soggetto n°4 (camminata normale N).

Per il soggetto 4 sono invece disponibili i parametri relativi ad entrambi gli arti:

	Pre trattamento				Post trattamento			
	N		F		N		F	
	CL(sx)	OL(dx)	CL(sx)	OL(dx)	CL(sx)	OL(dx)	CL(sx)	OL(dx)
SpeedRaw	0.34	0.30	0.55	0.53	0.56	0.51	0.76	0.77
SpeedNor	17.90	15.47	28.84	27.70	29.31	27.10	39.78	40.58
CadenceRaw	30.73	31.45	31.66	34.65	36.85	36.48	41.91	40.82
CadenceNor	30.73	31.45	31.66	34.65	36.85	36.48	41.91	40.82
StrideLengthRaw	0.69	0.60	1.01	0.89	0.91	0.85	1.06	1.12
StrideLengthNor	36.40	31.45	53.29	46.85	48.39	44.92	56.06	58.85
StepLengthRaw	0.43	0.34	0.56	0.39	0.48	0.39	0.56	0.53
StepLengthNor	61.38	56.50	55.51	44.27	52.39	45.86	52.50	47.61
StanceTimeRaw	1.10	1.53	1.00	1.30	0.98	1.29	0.75	1.13
StanceTimeNor	56.37	79.96	52.77	74.67	60.34	78.44	52.83	75.58
SwingVelRaw	0.81	1.57	1.13	2.01	1.43	2.40	1.57	3.10
SwingVelNor	42.66	82.22	59.54	105.91	75.17	126.54	83.14	163.29
DoubleSupTimeRaw	0.46	0.33	0.31	0.29	0.31	0.26	0.17	0.22
DoubleSupTimeNor	23.31	17.37	16.62	16.23	19.09	15.62	11.53	14.40
StrideTimeRaw	1.96	1.91	1.90	1.74	1.63	1.64	1.43	1.49
SwingTimeRaw	0.86	0.39	0.90	0.44	0.65	0.36	0.68	0.36
AnklePowerOnsetFromOLHS	45.639	53.33	43.536	57.043	48.986	61.003	40.961	59.774
AnklePowerOnsetFromCLHS	4.319	6.173	3.166	-0.616	2.766	2.251	1.865	-2.687
AnklePowerPeakFromOLHS	50.61	75.247	46.438	68.642	53.288	72.054	46.203	69.717
AnklePowerPeakFromCLHS	9.291	28.089	6.069	10.983	7.067	13.303	7.106	7.256
AnklePowerPeak	0.624	0.773	1.087	1.91	1.243	2.162	1.728	3.491
AnklePositiveWork	0.078	0.182	0.12	0.312	0.116	0.381	0.146	0.481
AnkleNegativeWork	-0.096	-0.153	-0.193	-0.235	-0.144	-0.236	-0.149	-0.298
PelvisRotationAtOLHS	-13.79	9.456	-8.182	14.782	-16.637	11.015	-18.839	18.693
PelvisRotationAtOLTO	-16.693	8.521	-9.151	8.584	-18.208	11.604	-24.079	16.043
PelvisRotationAtCLHS	-9.80	13.486	-10.549	10.161	-13.672	16.993	-17.82	19.193
PelvisRotationAtCLTO	-11.450	15.204	-5.787	14.233	-11.124	19.85	-17.292	23.371
PelvisElevationAtOLHS	-7.519	-4.564	-5.289	-2.882	-1.674	-7.522	-0.603	-5.591
PelvisElevationAtOLTO	-2.608	-5.263	-1.455	-2.817	0.648	-5.73	0.419	-5.818
PelvisElevationAtCLHS	5.271	3.378	-0.339	3.091	7.571	2.893	6.71	0.282
PelvisElevationAtCLTO	4.119	3.344	0.782	2.861	5.76	1.215	4.818	-0.231
HipPowerPeak	0.319	0.507	0.407	0.812	0.504	0.897	0.534	1.155
HipPositiveWork	0.102	0.188	0.162	0.269	0.144	0.285	0.143	0.394
HipNegativeWork	-0.052	-0.012	-0.028	-0.036	-0.053	-0.037	-0.033	-0.064

Tab.4.5 Parametri ricavati prima e dopo il trattamento riabilitativo del soggetto n°4.

A partire da un certo numero di *trials* dinamici relativi a 10 soggetti di controllo (Età media: 59.10, SD: 10.05) ed eseguiti a due diverse andature - lenta e normale - si è calcolata la media (*m*) e la deviazione standard (*sd*) caratterizzanti i parametri del cammino indicati in tabella:

Parametro/Camminata	Lenta	Normale
SpeedRaw	0,57(0,16)	1,12 (0,15)
SpeedNor	34,88 (9,37)	68,31(8,91)
Cadence	37,23 (5,82)	53,97 (5,63)
StrideLengthRaw	0,9 (0,14)	1,24 (0,1)
StrideLengthNor	55.06(8,35)	75,59 (5,51)
AnklePowerOnsetfromOmolateralHS	48,782 (3,331)	43,9 (3,867)
AnklePowerOnsetfromControlateralHS	-1,229 (3,255)	-6,466 (3,858)
AnklePowerPeakfromOmolateralHS	57,838 (2,646)	54,068 (1,83)
AnklePowerPeakfromControlateralHS	7,827 (2,628)	3,703 (1,932)
AnklePowerPeak	1,373 (0,56)	2,978 (0,617)
AnklePositiveWork	0,21 (0,057)	0,311 (0,061)
AnkleNegativeWork	-0,138 (0,048)	-0,124 (0,051)

Tab.4.6 Media e deviazione standard (tra parentesi) relative ai parametri considerati.

Grazie a questi valori, è stato possibile calcolare una misura della variazione tra i parametri ricavati dalla specifica elaborazione di ogni soggetto ed i corrispondenti riferimenti di normalità. Questo procedimento è stato eseguito per entrambe le camminate (*Self-selected N*, *Fast F*) e per entrambe le acquisizioni (*Pre*, *Post*). Lo scostamento dei parametri relativi ai soggetti da quelli di riferimento è stato calcolato relazionando le camminate nel seguente modo:

- *self-selected* con lenta di controllo
- *fast* con normale di controllo

Si è ritenuto opportuno confrontare le camminate con questa modalità dato che è noto come l'andatura a velocità normale da parte dei soggetti patologici in esame sia meglio confrontabile con un'andatura a velocità lenta/ridotta di un soggetto sano (valendo lo stesso discorso tra camminata patologica a velocità massima e quella di controllo a velocità normale). Tale variazione (indicata come: $\Delta pat-norm$) è stata valutata in percentuale rispetto al valore di normalità relativo ed in modo che un suo valore positivo indicasse sempre un aumento percentuale - in valore assoluto - del valore del parametro rispetto al relativo riferimento, e viceversa.

I valori di normalità ricavati hanno così permesso di ottenere dei *range* di riferimento ($m-sd, m+sd$) attraverso i quali si è potuto valutare se i parametri considerati, a seguito del trattamento riabilitativo, siano rientrati o meno all'interno di tali intervalli.

Le tabelle dalla 4.7 alla 4.14 riportano quindi i valori di $\Delta pat-norm$ ricavati per i vari soggetti, laddove a sinistra e a destra del valore centrale è indicata la variazione percentuale calcolata considerando, al posto del solo valor medio di riferimento (*m*), anche la deviazione standard (*sd*): $m-sd$ e $m+sd$, rispettivamente.

Soggetto 1:

Acquisizione	PRE			PRE		
	CL/N			CL/F		
Arto/Camminata	m-sd	m	m+sd	m-sd	m	m+sd
SpeedRaw	2,44	-26,32	-42,47	-17,53	-28,57	-37,01
SpeedNor	-9,13	-33,54	-47,62	-24,76	-34,58	-42,13
Cadence	36,07	14,80	-0,72	6,99	-4,17	-13,22
StrideLengthRaw	-23,68	-35,56	-44,23	-15,79	-22,58	-28,36
StrideLengthNor	-30,74	-41,25	-48,98	-23,99	-29,53	-34,32
AnklePowerOnsetFromOLHS	15,96	8,05	1,14	33,51	21,75	11,89
AnklePowerOnsetFromCLHS	309,68	865,01	364,07	166,81	206,67	364,46
AnklePowerPeakFromOLHS	-1,41	-5,92	-10,03	10,24	6,51	3,02
AnklePowerPeakFromCLHS	113,71	41,96	6,27	523,04	197,97	95,81
AnklePowerPeak	-81,67	-89,15	-92,29	-66,07	-73,10	-77,72
AnklePositiveWork	-90,85	-93,33	-94,76	-74,80	-79,74	-83,06
AnkleNegativeWork	-44,62	-25,36	14,44	20,57	70,16	189,04

Tab.4.7 Valori di Δpat -norm pre-trattamento [%].

Acquisizione	POST			POST		
	CL/N			CL/F		
Arto/Camminata	m-sd	m	m+sd	m-sd	m	m+sd
SpeedRaw	46,34	5,26	-17,81	-8,25	-20,54	-29,92
SpeedNor	31,36	-3,93	-24,27	-16,45	-27,35	-35,73
Cadence	28,21	8,17	-6,46	3,43	-7,36	-16,11
StrideLengthRaw	15,79	-2,22	-15,38	-7,02	-14,52	-20,90
StrideLengthNor	6,02	-10,06	-21,91	-15,13	-21,31	-26,66
AnklePowerOnsetFromOLHS	7,06	-0,25	-6,63	14,49	4,40	-4,05
AnklePowerOnsetFromCLHS	287,09	782,59	314,07	132,28	151,55	227,80
AnklePowerPeakFromOLHS	-1,50	-6,01	-10,12	3,69	0,18	-3,10
AnklePowerPeakFromCLHS	171,09	80,07	34,81	558,78	215,07	107,05
AnklePowerPeak	-51,91	-71,52	-79,77	-67,47	-74,21	-78,64
AnklePositiveWork	-71,24	-79,05	-83,52	-64,40	-71,38	-76,08
AnkleNegativeWork	-38,17	-16,67	27,78	43,43	102,42	243,84

Tab.4.8 Valori di Δpat -norm post-trattamento [%].

Da una rapida ispezione delle tabelle si può notare come questo soggetto, a velocità normale prima della riabilitazione, aumenti significativamente la *Cadence*; incrementando così la frequenza dei suoi passi, egli mantiene l'andatura nell'intorno della normalità nonostante diminuisca significativamente la *StrideLength*, indice probabilmente di una camminata poco sicura, caratterizzata da passi brevi. Dopo la riabilitazione, pur mantenendo all'incirca invariata la *Cadence*, il soggetto riporta entro il *range* di normalità il valore della *StrideLength* e questo comporta un ulteriore aumento della velocità. Durante il *trial* F, invece, il soggetto sembra abbia più difficoltà nel mettere in atto il meccanismo di compensazione appena citato, non risultando la *Cadence* al di sopra dei valori

normali, seppur all'interno del *range* di riferimento; l'andatura ridotta è quindi maggiormente attribuibile alla *StrideLength*.

Per quanto riguarda picco di potenza e lavoro positivo relativi alla caviglia, questi si mantengono al di sotto delle fasce di normalità sia in *Pre* che in *Post*, ad entrambe le velocità di camminata. A velocità normale si può tuttavia notare un avvicinamento ai valori di riferimento di questi due parametri. Il lavoro negativo prodotto dalla caviglia, invece, si mantiene nella norma a velocità normale, mentre nel *trial* F risulta sempre maggiore (in valore assoluto) dei rispettivi valori di riferimento, aumentando post-trattamento.

Soggetto 2:

Acquisizione	PRE			PRE		
	CL/N			CL/F		
Arto/Camminata	m-sd	m	m+sd	m-sd	m	m+sd
SpeedRaw	-4,88	-31,58	-46,58	-45,36	-52,68	-58,27
SpeedNor	-2,82	-28,93	-43,98	-44,46	-51,71	-57,28
Cadence	34,07	13,11	-2,18	0,99	-9,54	-18,09
StrideLengthRaw	-27,63	-38,89	-47,12	-43,86	-48,39	-52,24
StrideLengthNor	-26,14	-37,34	-45,59	-42,49	-46,69	-50,31
AnklePowerOnsetFromOLHS	1,90	-5,06	-11,12	6,79	-2,62	-10,50
AnklePowerOnsetFromCLHS	154,77	299,84	21,22	109,69	115,47	138,34
AnklePowerPeakFromOLHS	-6,55	-10,82	-14,72	-4,90	-8,12	-11,12
AnklePowerPeakFromCLHS	48,47	-1,38	-26,17	347,66	114,10	40,69
AnklePowerPeak	-47,97	-69,19	-78,12	-75,77	-80,79	-84,09
AnklePositiveWork	-70,59	-78,57	-83,15	-72,40	-77,81	-81,45
AnkleNegativeWork	-67,20	-55,80	-32,22	-49,14	-28,23	21,92

Acquisizione	PRE			PRE		
	OL/N			OL/F		
Arto/Camminata	m-sd	m	m+sd	m-sd	m	m+sd
SpeedRaw	2,44	-26,32	-42,47	-32,99	-41,96	-48,82
SpeedNor	3,06	-24,63	-40,59	-30,99	-39,99	-46,92
Cadence	39,96	18,08	2,11	19,09	6,67	-3,41
StrideLengthRaw	-23,68	-35,56	-44,23	-41,23	-45,97	-50,00
StrideLengthNor	-21,64	-33,53	-42,28	-39,80	-44,19	-47,98
AnklePowerOnsetFromOLHS	24,11	15,64	8,25	39,08	26,82	16,56
AnklePowerOnsetFromCLHS	91,84	70,22	-118,07	81,26	70,07	25,81
AnklePowerPeakFromOLHS	15,48	10,20	5,38	22,19	18,06	14,19
AnklePowerPeakFromCLHS	33,87	-11,08	-33,43	251,27	68,00	10,40
AnklePowerPeak	128,04	35,03	-4,09	20,08	-4,80	-21,14
AnklePositiveWork	27,45	-7,14	-26,97	-31,60	-45,02	-54,03
AnkleNegativeWork	-45,16	-26,09	13,33	-50,29	-29,84	19,18

Tab.4.9 Valori di Δ pat-norm pre-trattamento (sopra: controlaterale, sotto: omolaterale) [%].

In questo soggetto si può notare come, prima del trattamento riabilitativo, non ci fossero marcate differenze tra i parametri spazio-temporali relativi ai due arti. Come per il primo soggetto, si osserva un maggiore scostamento dalla normalità per quanto riguarda velocità e lunghezza dello *stride* nel *trial* F, mentre a velocità normale l'aumento della *Cadence* permette al soggetto di mantenere l'andatura appena entro la norma. Diversa è invece la situazione relativa ai parametri della caviglia dei due arti: mentre per il controlaterale picco di potenza e lavoro positivo sono nettamente al di fuori del *range* di normalità (in entrambe le camminate), l'omolaterale è caratterizzato da un picco di potenza notevolmente maggiore dei valori di riferimento (*trial* N) o all'interno della fascia di normalità (*trial* F) e da un lavoro positivo nella norma se si considera il *trial* N.

Acquisizione	POST			POST		
	CL/N			CL/F		
Arto/Camminata	m-sd	m	m+sd	m-sd	m	m+sd
SpeedRaw	31,71	-5,26	-26,03	-27,84	-37,50	-44,88
SpeedNor	32,77	-2,90	-23,46	-25,77	-35,46	-42,90
Cadence	48,93	25,65	8,66	11,29	-0,31	-9,73
StrideLengthRaw	-9,21	-23,33	-33,65	-31,58	-37,10	-41,79
StrideLengthNor	-7,32	-21,38	-31,73	-29,67	-34,79	-39,22
AnklePowerOnsetFromOLHS	0,70	-6,17	-12,17	4,89	-4,35	-12,09
AnklePowerOnsetFromCLHS	131,76	215,87	-29,71	82,52	72,08	30,79
AnklePowerPeakFromOLHS	-9,05	-13,21	-17,01	-8,00	-11,12	-14,03
AnklePowerPeakFromCLHS	12,54	-25,25	-44,04	140,65	15,10	-24,37
AnklePowerPeak	39,24	-17,55	-41,44	-60,23	-68,47	-73,88
AnklePositiveWork	-33,33	-51,43	-61,80	-60,40	-68,17	-73,39
AnkleNegativeWork	-39,25	-18,12	25,56	-30,29	-1,61	67,12

Acquisizione	POST			POST		
	OL/N			OL/F		
Arto/Camminata	m-sd	m	m+sd	m-sd	m	m+sd
SpeedRaw	31,71	-5,26	-26,03	-36,08	-44,64	-51,18
SpeedNor	33,12	-2,64	-23,25	-33,99	-42,60	-49,22
Cadence	58,58	33,79	15,70	5,61	-5,41	-14,35
StrideLengthRaw	-15,79	-28,89	-38,46	-36,84	-41,94	-46,27
StrideLengthNor	-12,87	-26,08	-35,81	-34,80	-39,56	-43,66
AnklePowerOnsetFromOLHS	21,38	13,09	5,86	30,94	19,41	9,74
AnklePowerOnsetFromCLHS	97,01	89,10	-106,61	67,03	47,36	-30,52
AnklePowerPeakFromOLHS	13,19	8,01	3,28	18,26	14,26	10,52
AnklePowerPeakFromCLHS	37,87	-8,42	-31,44	236,19	60,79	5,66
AnklePowerPeak	138,50	41,22	0,31	3,13	-18,23	-32,27
AnklePositiveWork	-3,27	-29,52	-44,57	-28,00	-42,12	-51,61
AnkleNegativeWork	-35,48	-13,04	33,33	-21,14	11,29	89,04

Tab.4.10 Valori di $\Delta pat-norm$ post-trattamento (sopra: controlaterale, sotto: omolaterale) [%].

Se già pre-trattamento le differenze a camminata normale tra i due arti erano minime (per i parametri spazio-temporali), post-trattamento questa tendenza sembra accentuarsi maggiormente: la velocità risulta infatti uguale per i due arti ed incrementata, grazie ad un aumento sia della *Cadence* sia della lunghezza dello *stride*. Nella *trial F* si assiste invece ad un tenue avvicinamento alla normalità degli stessi parametri relativi al solo arto controlaterale, mentre per l'arto omolaterale la situazione pare pressoché invariata.

Per quanto riguarda picco di potenza, lavoro positivo e negativo compiuti dalla caviglia controlaterale, questi si riportano verso la norma in entrambe le camminate, ma in maniera più evidente a velocità normale, in cui picco di potenza e lavoro negativo rientrano nel *range* di riferimento. Relativamente all'arto omolaterale, si può osservare un decremento nel lavoro positivo compiuto e nel picco di potenza, rispettivamente per la camminata normale e massimale; questo potrebbe essere un segnale del fatto che per mantenere un'andatura accettabile il soggetto ha meno bisogno di far leva sull'arto sano rispetto al pre-trattamento, dato che si è verificato un recupero di una certa entità da parte di quello paretico.

Ciò che emerge dall'analisi di questi primi due soggetti è la tendenza a riportare entro la norma i valori dei parametri - o comunque ad avvicinarli al *range* di riferimento - a velocità normale, mentre durante il *trial F* sembrano avere più difficoltà. Entrambi comunque pare abbiano tratto beneficio dalla terapia; ciò è deducibile dalla maggiore lunghezza dello ciclo del passo - indice di una camminata più sicura - e dall'aumento del picco di potenza prodotta alla caviglia dell'arto paretico. Mentre però per il primo soggetto si può notare solamente un aumento della performance, rimanendo quasi invariato il proprio schema motorio (deducibile dall'*AnklePowerOnsetFromCLHS* e dall'*AnklePowerPeakFromCLHS*), per il secondo soggetto si ha un miglioramento di entrambi, anche se già prima della riabilitazione egli esibiva uno pattern motorio molto meno compromesso rispetto al primo.

Soggetto 3:

Acquisizione	PRE			PRE		
	CL/N			CL/F		
Arto/Camminata	m-sd	m	m+sd	m-sd	m	m+sd
SpeedRaw	12,20	-19,30	-36,99	-32,99	-41,96	-48,82
SpeedNor	-2,82	-28,93	-43,98	-40,91	-48,62	-54,55
Cadence	29,96	9,64	-5,18	0,10	-10,34	-18,81
StrideLengthRaw	-14,47	-27,78	-37,50	-29,82	-35,48	-40,30
StrideLengthNor	-24,83	-36,23	-44,63	-37,80	-42,33	-46,25
AnklePowerOnsetFromOLHS	-4,21	-10,75	-16,46	16,84	6,55	-2,08
AnklePowerOnsetFromCLHS	244,13	625,87	219,00	178,12	224,73	409,24
AnklePowerPeakFromOLHS	-14,34	-18,26	-21,83	-4,28	-7,52	-10,55
AnklePowerPeakFromCLHS	96,27	30,37	-2,40	537,49	204,89	100,35
AnklePowerPeak	-47,72	-69,05	-78,01	-92,38	-93,96	-94,99
AnklePositiveWork	-73,86	-80,95	-85,02	-95,20	-96,14	-96,77
AnkleNegativeWork	-70,97	-60,87	-40,00	-70,29	-58,06	-28,77

Tab.4.11 Valori di $\Delta pat-norm$ pre-trattamento [%].

Acquisizione	POST			POST		
	CL/N			CL/F		
Arto/Camminata	m-sd	m	m+sd	m-sd	m	m+sd
SpeedRaw	17,07	-15,79	-34,25	-34,02	-42,86	-49,61
SpeedNor	1,49	-25,77	-41,49	-41,14	-48,82	-54,73
Cadence	24,04	4,65	-9,50	-10,70	-20,01	-27,57
StrideLengthRaw	-6,58	-21,11	-31,73	-21,93	-28,23	-33,58
StrideLengthNor	-16,87	-29,48	-38,76	-31,22	-36,23	-40,57
AnklePowerOnsetFromOLHS	2,15	-4,82	-10,91	38,38	26,19	15,97
AnklePowerOnsetFromCLHS	338,94	971,77	428,83	288,14	400,40	844,79
AnklePowerPeakFromOLHS	-10,58	-14,67	-18,41	8,11	4,45	1,03
AnklePowerPeakFromCLHS	162,28	74,22	30,43	1057,76	453,71	263,87
AnklePowerPeak	-80,93	-88,71	-91,98	-99,96	-99,97	-99,97
AnklePositiveWork	-91,50	-93,81	-95,13	-82,40	-85,85	-88,17
AnkleNegativeWork	-81,18	-74,64	-61,11	-63,43	-48,39	-12,33

Tab.4.12 Valori di $\Delta pat-norm$ post-trattamento [%].

Relativamente a questo terzo soggetto, sembrano valere le stesse considerazioni espresse per il primo, ma solo per quanto riguarda il pre-trattamento. A valle della riabilitazione, infatti, a fronte di un valore della *Cadence* leggermente diminuito, vi è un aumento della *StrideLength* appena accennato e perciò l'andatura rimane pressoché invariata, seppure appena entro il *range* di normalità. Anche a velocità massima non sembra essere apprezzabile alcun miglioramento tra le situazioni in *Pre* e in *Post*, caratterizzate tra l'altro da valori maggiormente lontani dal *range* di riferimento rispetto a quanto si è potuto osservare per il primo soggetto. Tuttavia, le problematiche maggiori sembrano riguardare i parametri relativi alla caviglia: questi, infatti, si discostano ancor più dagli intervalli di riferimento a trattamento

completato (essendoci solamente un timido riavvicinamento del lavoro positivo e negativo compiuto a velocità *fast*). E' quindi ipotizzabile che questo terzo soggetto non abbia beneficiato in alcuna misura della riabilitazione, a differenza di quanto si è potuto evincere in prima battuta dai valori relativi ai primi due.

Soggetto 4:

Acquisizione	PRE			PRE		
	CL/N			CL/F		
Arto/Camminata	m-sd	m	m+sd	m-sd	m	m+sd
SpeedRaw	-17,07	-40,35	-53,42	-43,30	-50,89	-56,69
SpeedNor	-29,83	-48,68	-59,55	-51,45	-57,78	-62,65
Cadence	-2,16	-17,46	-28,62	-34,51	-41,34	-46,88
StrideLengthRaw	-9,21	-23,33	-33,65	-11,40	-18,55	-24,63
StrideLengthNor	-22,07	-33,89	-42,60	-23,96	-29,50	-34,29
AnklePowerOnsetFromOLHS	0,41	-6,44	-12,42	8,75	-0,83	-8,86
AnklePowerOnsetFromCLHS	196,32	451,42	113,18	130,67	148,96	221,40
AnklePowerPeakFromOLHS	-8,30	-12,50	-16,32	-11,10	-14,11	-16,92
AnklePowerPeakFromCLHS	78,71	18,70	-11,13	242,69	63,89	7,70
AnklePowerPeak	-23,25	-54,55	-67,72	-53,96	-63,50	-69,76
AnklePositiveWork	-49,02	-62,86	-70,79	-52,00	-61,41	-67,74
AnkleNegativeWork	-48,39	-30,43	6,67	10,29	55,65	164,38

Acquisizione	PRE			PRE		
	OL/N			OL/F		
Arto/Camminata	m-sd	m	m+sd	m-sd	m	m+sd
SpeedRaw	-26,83	-47,37	-58,90	-45,36	-52,68	-58,27
SpeedNor	-39,36	-55,65	-65,04	-53,37	-59,45	-64,13
Cadence	0,13	-15,53	-26,95	-28,32	-35,80	-41,86
StrideLengthRaw	-21,05	-33,33	-42,31	-21,93	-28,23	-33,58
StrideLengthNor	-32,67	-42,88	-50,40	-33,15	-38,02	-42,23
AnklePowerOnsetFromOLHS	17,34	9,32	2,34	42,49	29,94	19,42
AnklePowerOnsetFromCLHS	237,67	602,28	204,69	94,03	90,47	76,38
AnklePowerPeakFromOLHS	36,34	30,10	24,41	31,40	26,95	22,80
AnklePowerPeakFromCLHS	440,28	258,87	168,67	520,16	196,60	94,91
AnklePowerPeak	-4,92	-43,70	-60,01	-19,10	-35,86	-46,87
AnklePositiveWork	18,95	-13,33	-31,84	24,80	0,32	-16,13
AnkleNegativeWork	-17,74	10,87	70,00	34,29	89,52	221,92

Tab.4.13 Valori di $\Delta pat-norm$ pre-trattamento (sopra: controlaterale, sotto: omolaterale) [%].

A differenza di quanto si è osservato per i primi due soggetti, in questo caso il quarto soggetto non sembra capace di attuare il meccanismo compensatorio che gli permetterebbe di mantenere nel *range* di normalità l'andatura: a fronte di una *StideLength* omogeneamente al di sotto della norma (sia a camminata normale che massimale), la *Cadence* non risulta infatti minimamente oltre i valori di riferimento e, anzi, nel *trial F* è significativamente al di sotto della norma. Ciò

comporta quindi un'andatura notevolmente ridotta per questo soggetto, in entrambe le tipologie di *trial*. Per quanto riguarda i parametri relativi alla caviglia, il quadro sembra abbastanza diverso tra i due arti osservando picco di potenza e lavoro positivo. Il primo - seppur al di fuori degli intervalli di riferimento in entrambi gli arti e camminate - appare decisamente maggiore per l'arto sano, mentre il secondo: è nella norma in entrambi i *trial* se si guarda all'arto sano, rimane significativamente al di fuori dei *range* considerando quello paretico. Infine, l'energia assorbita dalla caviglia (lavoro negativo) risulta considerevolmente oltre la norma in entrambi gli arti a velocità massimale, mentre si mantiene all'interno dei *range* di riferimento nel *trial* N.

Acquisizione	POST			POST		
	CL/N			CL/F		
Arto/Camminata	m-sd	m	m+sd	m-sd	m	m+sd
SpeedRaw	36,59	-1,75	-23,29	-21,65	-32,14	-40,16
SpeedNor	14,90	-15,97	-33,76	-33,03	-41,77	-48,48
Cadence	17,32	-1,02	-14,40	-13,30	-22,35	-29,68
StrideLengthRaw	19,74	1,11	-12,50	-7,02	-14,52	-20,90
StrideLengthNor	3,60	-12,11	-23,69	-20,01	-25,84	-30,88
AnklePowerOnsetFromOLHS	7,78	0,42	-6,00	2,32	-6,69	-14,25
AnklePowerOnsetFromCLHS	161,69	325,06	36,53	118,06	128,84	171,51
AnklePowerPeakFromOLHS	-3,45	-7,87	-11,90	-11,55	-14,55	-17,34
AnklePowerPeakFromCLHS	35,93	-9,71	-32,41	301,24	91,90	26,10
AnklePowerPeak	52,89	-9,47	-35,70	-26,81	-41,97	-51,93
AnklePositiveWork	-24,18	-44,76	-56,55	-41,60	-53,05	-60,75
AnkleNegativeWork	-22,58	4,35	60,00	-14,86	20,16	104,11

Acquisizione	POST			POST		
	OL/N			OL/F		
Arto/Camminata	m-sd	m	m+sd	m-sd	m	m+sd
SpeedRaw	24,39	-10,53	-30,14	-20,62	-31,25	-39,37
SpeedNor	6,23	-22,31	-38,76	-31,68	-40,59	-47,45
Cadence	16,14	-2,01	-15,26	-15,56	-24,37	-31,51
StrideLengthRaw	11,84	-5,56	-18,27	-1,75	-9,68	-16,42
StrideLengthNor	-3,83	-18,42	-29,16	-16,02	-22,15	-27,44
AnklePowerOnsetFromOLHS	34,22	25,05	17,06	49,31	36,16	25,14
AnklePowerOnsetFromCLHS	150,20	283,16	11,11	73,97	58,44	-3,03
AnklePowerPeakFromOLHS	30,55	24,58	19,13	33,46	28,94	24,72
AnklePowerPeakFromCLHS	155,88	69,96	27,24	309,71	95,95	28,77
AnklePowerPeak	165,93	57,47	11,85	47,86	17,23	-2,89
AnklePositiveWork	149,02	81,43	42,70	92,40	54,66	29,30
AnkleNegativeWork	26,88	71,01	162,22	70,29	140,32	308,22

Tab.4.14 Valori di *Δpat-norm* post-trattamento (sopra: controlaterale, sotto: omolaterale) [%].

A valle del trattamento, considerando il *trial* N, tutti i parametri spazio-temporali di entrambi gli arti si riportano all'interno dei *range* di normalità. A velocità massima, invece, per entrambi gli arti il valore degli stessi parametri si avvicina alla norma senza tuttavia rientrare nei *range*; il valore della *StrideLength* è comunque molto vicino agli intervalli di riferimento, ed il fatto che l'andatura si sia mantenuta al di fuori dei *range* sembra maggiormente attribuibile alla *Cadence*.

Relativamente ai parametri della caviglia dell'arto sano: picco di potenza, lavoro positivo e negativo prodotti aumentano notevolmente oltre la norma, in entrambi i *trial*. Per quanto riguarda il lato paretico, picco di potenza e lavoro positivo prodotto si avvicinano agli intervalli di riferimento in entrambe le camminate, rientrando negli stessi il picco a velocità normale; ciò avviene, nel *trial* F, anche per il lavoro negativo prodotto (rimanendo entro il *range* in quello N). Si può quindi affermare che tale soggetto abbia particolarmente beneficiato del trattamento riabilitativo, sia in termini di performance che di pattern motorio. Osservando infatti *AnklePowerOnsetFromCLHS* e *AnklePowerPeakFromCLHS*, tali valori post-trattamento sono meno distanti da quelli di riferimento rispetto al pre-trattamento, tanto per l'arto paretico quanto per quello sano.

4.1.1 Indici valutativi di *gait analysis*

A partire dai valori percentuali di Δ *pat-norm* ricavati si sono confrontate le due situazioni:

- pre-trattamento e post-trattamento;
- arto paretico e arto sano.

E' stato calcolato l'aumento o la diminuzione dei parametri considerati emersa tra le due acquisizioni attraverso la differenza degli scostamenti percentuali ricavati, a parità di arto e di camminata considerati. Tale differenza (indicata come: *Post-Pre*) assume un valore positivo - espresso sempre in percentuale rispetto al valore di normalità relativo - nel caso in cui il parametro considerato sia aumentato in valore assoluto a valle della riabilitazione. Un segno positivo per questo indice rappresenta quindi un condizione di miglioramento dell'*outcome* motorio relativamente ai parametri spazio-temporali, al picco di potenza e al lavoro positivo prodotti dalla caviglia. Miglioramento che per quanto riguarda invece *AnklePowerOnsetFromCLHS* e *AnklePowerPeakFromCLHS* viene testimoniato da una diminuzione dei loro valori in seguito alla riabilitazione (quindi da un segno negativo), essendo in *Pre* tali parametri sempre maggiori dei rispettivi intervalli di normalità. Infine, relativamente al lavoro negativo compiuto dalla caviglia, non è così immediato come per gli altri parametri correlare un miglioramento ad un aumento o ad una diminuzione di tale parametro. Osservando i valori di partenza dei singoli soggetti, sembra comunque lecito poter ipotizzare:

- per il primo ed il quarto soggetto, un miglioramento del lavoro negativo nel caso in cui questo: aumenti in valore assoluto a velocità normale, diminuisca in valore assoluto a velocità massimale;
- per il secondo ed il terzo soggetto: un miglioramento del lavoro negativo nel caso in cui questo aumenti in valore assoluto in entrambe le camminate.

Quest'indice, seppur di semplice derivazione, costituisce una misura efficace per valutare quali effetti abbia avuto il trattamento riabilitativo nei confronti dei soggetti considerati.

Le tabelle dalla 4.15 alla 4.20 riportano i valori dell'indice *Post-Pre* ricavato per i parametri dei vari soggetti. Come per le tabelle al paragrafo 4.1, a sinistra e a destra del valore centrale è indicato l'aumento o la diminuzione percentuale calcolata considerando, al posto del solo valor medio di riferimento (*m*), anche la deviazione standard: *m-sd* e *m+sd*, rispettivamente.

Soggetto 1:

Indice	POST-PRE			POST-PRE		
	CL/N			CL/F		
Arto/Camminata	m-sd	m	m+sd	m-sd	m	m+sd
SpeedRaw	43,90	31,58	24,66	9,28	8,04	7,09
SpeedNor	40,49	29,62	23,34	8,32	7,23	6,40
Cadence	-7,86	-6,63	-5,74	-3,56	-3,19	-2,89
StrideLengthRaw	39,47	33,33	28,85	8,77	8,06	7,46
StrideLengthNor	36,76	31,18	27,08	8,86	8,22	7,66
AnklePowerOnsetFromOLHS	-8,91	-8,30	-7,77	-19,02	-17,35	-15,94
AnklePowerOnsetFromCLHS	-22,59	-82,42	-50,00	-34,52	-55,12	-136,66
AnklePowerPeakFromOLHS	-0,10	-0,09	-0,09	-6,55	-6,32	-6,12
AnklePowerPeakFromCLHS	57,38	38,11	28,53	35,74	17,09	11,23
AnklePowerPeak	29,77	17,63	12,52	-1,40	-1,11	-0,92
AnklePositiveWork	19,61	14,29	11,24	10,40	8,36	6,99
AnkleNegativeWork	6,45	8,70	13,33	22,86	32,26	54,79

Tab.4.15 Valori dell'indice *Post-Pre* [%].

Dalla tabella si può notare come, nella camminata normale, per tale soggetto vi sia stato un miglioramento dei parametri considerati. In particolare, aumenta in modo significativo la lunghezza dello *stride*, cui si accompagna un notevole incremento della velocità e una *Cadence* leggermente ridotta. Sia picco di potenza che lavoro positivo e negativo prodotto dalla caviglia aumentano di valore. I miglioramenti descritti risultano meno evidenti - o al più assenti - considerando invece il *trial F*. Velocità, *StrideLength* e lavoro positivo aumentano infatti poco meno del 10%, mentre il picco di potenza rimane invariato. Inoltre, aumenta considerevolmente il lavoro negativo, denunciando - in base alle considerazioni di inizio paragrafo - un peggioramento per tale parametro. Infine, in entrambe le camminate, nonostante un anticipo dell'*onset* (rimanendo comunque largamente al di fuori degli intervalli

di normalità) aumenta il picco di potenza in corrispondenza dell'*heel strike* dell'arto controlaterale; non si hanno quindi miglioramenti evidenti nello schema motorio di tale soggetto.

Soggetto 2:

Indice	POST-PRE			POST-PRE		
	CL/N			CL/F		
Arto/Camminata	m-sd	m	m+sd	m-sd	m	m+sd
SpeedRaw	36,59	26,32	20,55	17,53	15,18	13,39
SpeedNor	35,59	26,03	20,52	18,69	16,25	14,37
Cadence	14,87	12,54	10,85	10,30	9,23	8,36
StrideLengthRaw	18,42	15,56	13,46	12,28	11,29	10,45
StrideLengthNor	18,82	15,96	13,86	12,83	11,89	11,09
AnklePowerOnsetFromOLHS	-1,20	-1,12	-1,05	-1,90	-1,73	-1,59
AnklePowerOnsetFromCLHS	-23,02	-83,97	-50,94	-27,17	-43,38	-107,55
AnklePowerPeakFromOLHS	-2,50	-2,39	-2,28	-3,11	-3,00	-2,90
AnklePowerPeakFromCLHS	-35,93	-23,87	-17,87	-207,00	-99,00	-65,06
AnklePowerPeak	87,21	51,64	36,68	15,54	12,32	10,21
AnklePositiveWork	37,25	27,14	21,35	12,00	9,65	8,06
AnkleNegativeWork	27,96	37,68	57,78	18,86	26,61	45,21

Tab.4.16 Valori dell'indice *Post-Pre* (arto controlaterale) [%].

Per il secondo soggetto si nota un incremento omogeneo, in entrambe le camminate, sia della *Cadence* che della *StrideLength*, da cui scaturisce un aumento dell'andatura. Picco di potenza, lavoro positivo e negativo prodotti dalla caviglia risultano tutti aumentati, ma in maniera molto più significativa a velocità normale rispetto a quella massimale (i primi due). Risulta migliorato anche lo schema di azione motoria di questo soggetto, diminuendo in entrambi i *trial* sia l'*onset* del picco che la potenza espressa in corrispondenza dell'*heel strike* di entrambi gli arti.

Indice	POST-PRE			POST-PRE		
	OL/N			OL/F		
Arto/Camminata	m-sd	m	m+sd	m-sd	m	m+sd
SpeedRaw	29,27	21,05	16,44	-3,09	-2,68	-2,36
SpeedNor	30,07	21,99	17,33	-3,00	-2,61	-2,31
Cadence	18,62	15,71	13,59	-13,49	-12,08	-10,94
StrideLengthRaw	7,89	6,67	5,77	4,39	4,03	3,73
StrideLengthNor	8,78	7,45	6,47	4,99	4,63	4,32
AnklePowerOnsetFromOLHS	-2,73	-2,55	-2,39	-8,14	-7,42	-6,82
AnklePowerOnsetFromCLHS	5,17	18,88	11,45	-14,23	-22,72	-56,33
AnklePowerPeakFromOLHS	-2,29	-2,19	-2,09	-3,93	-3,80	-3,67
AnklePowerPeakFromCLHS	4,00	2,66	1,99	-15,08	-7,21	-4,74
AnklePowerPeak	10,46	6,19	4,40	-16,94	-13,43	-11,13
AnklePositiveWork	-30,72	-22,38	-17,60	3,60	2,89	2,42
AnkleNegativeWork	9,68	13,04	20,00	29,14	41,13	69,86

Tab.4.17 Valori dell'indice *Post-Pre* (arto omolaterale) [%].

Riguardo l'arto omolaterale, si può affermare che i cambiamenti sembrano essere simili a quelli evidenziati per il paretico considerando velocità e *Cadence* a camminata normale. Si nota invece una diminuzione del lavoro positivo prodotto ed un aumento molto più contenuto del picco di potenza e del lavoro negativo, anche se tale evidenza si può giustificare considerando il fatto che l'arto sano partiva da una condizione meno compromessa rispetto quella dell'arto paretico. Per quanto riguarda invece il *trial F*, non è apprezzabile alcun miglioramento significativo, fatta eccezione per un aumento del lavoro negativo prodotto ed un anticipo dell'*onset*.

Soggetto 3:

Indice	POST-PRE			POST-PRE		
	CL/N			CL/F		
Arto/Camminata	m-sd	m	m+sd	m-sd	m	m+sd
SpeedRaw	4,88	3,51	2,74	-1,03	-0,89	-0,79
SpeedNor	4,31	3,15	2,49	-0,24	-0,20	-0,18
Cadence	-5,92	-5,00	-4,32	-10,80	-9,67	-8,76
StrideLengthRaw	7,89	6,67	5,77	7,89	7,26	6,72
StrideLengthNor	7,96	6,76	5,87	6,58	6,10	5,68
AnklePowerOnsetFromOLHS	6,36	5,93	5,55	21,54	19,64	18,05
AnklePowerOnsetFromCLHS	94,80	345,89	209,82	110,03	175,67	435,54
AnklePowerPeakFromOLHS	3,75	3,58	3,43	12,40	11,98	11,58
AnklePowerPeakFromCLHS	66,01	43,85	32,83	520,27	248,83	163,51
AnklePowerPeak	-33,21	-19,66	-13,97	-7,58	-6,01	-4,98
AnklePositiveWork	-17,65	-12,86	-10,11	12,80	10,29	8,60
AnkleNegativeWork	-10,22	-13,77	-21,11	6,86	9,68	16,44

Tab.4.18 Valori dell'indice *Post-Pre* [%].

Come già espresso in precedenza, per questo soggetto non sembra esserci stato alcun miglioramento indotto dalla terapia riabilitativa. Nel *trial N* i valori di *Cadence* e *StrideLength* (e di conseguenza la velocità) rimangono pressoché invariati, mentre diminuiscono picco di potenza, lavoro positivo e negativo prodotti dalla caviglia. Si nota anche, in entrambe le camminate, un notevole peggioramento riguardo il pattern motorio. L'unico miglioramento tangibile sembra riguardare i due lavori prodotti a velocità massima che tuttavia, come si è osservato in precedenza, rimangono largamente al di fuori dei *range* di normalità.

Soggetto 4:

Indice	POST-PRE			POST-PRE		
	CL/N			CL/F		
Arto/Camminata	m-sd	m	m+sd	m-sd	m	m+sd
SpeedRaw	53,66	38,60	30,14	21,65	18,75	16,54
SpeedNor	44,73	32,71	25,79	18,42	16,02	14,17
Cadence	19,48	16,44	14,22	21,20	18,99	17,20
StrideLengthRaw	28,95	24,44	21,15	4,39	4,03	3,73
StrideLengthNor	25,67	21,78	18,91	3,95	3,66	3,42
AnklePowerOnsetFromOLHS	7,36	6,86	6,42	-6,43	-5,87	-5,39
AnklePowerOnsetFromCLHS	-34,63	-126,36	-76,65	-12,60	-20,12	-49,88
AnklePowerPeakFromOLHS	4,85	4,63	4,43	-0,45	-0,43	-0,42
AnklePowerPeakFromCLHS	-42,78	-28,41	-21,27	58,55	28,00	18,40
AnklePowerPeak	76,14	45,08	32,02	27,15	21,52	17,83
AnklePositiveWork	24,84	18,10	14,23	10,40	8,36	6,99
AnkleNegativeWork	25,81	34,78	53,33	-25,14	-35,48	-60,27

Tab.4.19 Valori dell'indice *Post-Pre* (arto controlaterale) [%].

Indice	POST-PRE			POST-PRE		
	OL/N			OL/F		
Arto/Camminata	m-sd	m	m+sd	m-sd	m	m+sd
SpeedRaw	51,22	36,84	28,77	24,74	21,43	18,90
SpeedNor	45,59	33,34	26,28	21,68	18,86	16,68
Cadence	16,01	13,51	11,68	12,76	11,43	10,35
StrideLengthRaw	32,89	27,78	24,04	20,18	18,55	17,16
StrideLengthNor	28,84	24,46	21,24	17,12	15,88	14,80
AnklePowerOnsetFromOLHS	16,88	15,73	14,72	6,82	6,22	5,72
AnklePowerOnsetFromCLHS	-87,47	-319,12	-193,58	-20,06	-32,03	-79,41
AnklePowerPeakFromOLHS	-5,79	-5,52	-5,28	2,06	1,99	1,92
AnklePowerPeakFromCLHS	-284,40	-188,91	-141,43	-210,45	-100,65	-66,14
AnklePowerPeak	170,85	101,17	71,86	66,96	53,09	43,98
AnklePositiveWork	130,07	94,76	74,53	67,60	54,34	45,43
AnkleNegativeWork	44,62	60,14	92,22	36,00	50,81	86,30

Tab.4.20 Valori dell'indice *Post-Pre* (arto omolaterale) [%].

Per il quarto soggetto si nota un netto miglioramento di tutti i parametri considerati a camminata normale. In entrambi gli arti infatti: si assiste ad un incremento della *Cadence*, della *StrideLength* e quindi della velocità; diminuiscono *onset* e potenza espressa in corrispondenza dell'*heel strike* dell'arto controlaterale; aumentano picco di potenza ed entrambi i lavori compiuti dalla caviglia (molto di più per l'arto sano). I miglioramenti descritti per il *trial N* sono evidenti - sebbene in entità minore - anche a velocità massima, rimanendo pressoché invariata la sola lunghezza dello *stride* per l'arto controlaterale. Tuttavia, si verifica un ulteriore aumento del lavoro negativo relativo alla caviglia dell'arto sano, che per le considerazioni iniziali denota un peggioramento di tale parametro.

Terminato questo confronto "*Pre vs Post*", si sono quantificate le differenze di comportamento tra i due arti; ciò è stato possibile solamente per il secondo e per il quarto soggetto ed è stato fatto calcolando, a parità di camminata e di acquisizione, la differenza tra le variazioni percentuali dei parametri relativi all'arto paretico dai corrispondenti relativi all'arto sano (indice: *OL-CL*, espresso sempre in percentuale sul valore di riferimento normale). In questo caso, più che la polarità di tale indice, è interessante osservare in che misura si discostino i parametri relativi ai due arti. E' lecito attendersi che i benefici derivanti dalla riabilitazione portino queste differenze ad essere meno marcate a valle del trattamento (*Post*) rispetto a quanto non fosse avvenuto in precedenza (*Pre*), segnale di una maggiore simmetria di comportamento dei due arti. Ad ogni modo, un segno positivo di tale indice significa che il valore del parametro relativo all'arto omolaterale risulta maggiore del corrispondente controlaterale, e viceversa.

Le tabelle dalla 4.21 alla 4.24 riportano dunque i valori dell'indice *OL-CL* ricavato per i parametri del secondo e del quarto soggetto.

Soggetto2:

Indice	OL-CL			OL-CL		
	PRE/N			PRE/F		
Arto/Camminata	m-sd	m	m+sd	m-sd	m	m+sd
SpeedRaw	7,32	5,26	4,11	12,37	10,71	9,45
SpeedNor	5,88	4,30	3,39	13,47	11,71	10,36
Cadence	5,89	4,97	4,30	18,10	16,21	14,68
StrideLengthRaw	3,95	3,33	2,88	2,63	2,42	2,24
StrideLengthNor	4,50	3,81	3,31	2,70	2,50	2,33
AnklePowerOnsetFromOLHS	22,21	20,69	19,37	32,29	29,44	27,06
AnklePowerOnsetFromCLHS	-62,93	-229,62	-139,29	-28,43	-45,39	-112,54
AnklePowerPeakFromOLHS	22,03	21,02	20,10	27,09	26,17	25,32
AnklePowerPeakFromCLHS	-14,60	-9,70	-7,26	-96,39	-46,10	-30,29
AnklePowerPeak	176,01	104,22	74,03	95,85	75,99	62,95
AnklePositiveWork	98,04	71,43	56,18	40,80	32,80	27,42
AnkleNegativeWork	22,04	29,71	45,56	-1,14	-1,61	-2,74

Tab.4.21 Valori dell'indice OL-CL (pre-trattamento) [%].

Indice	OL-CL			OL-CL		
	POST/N			POST/F		
Arto/Camminata	m-sd	m	m+sd	m-sd	m	m+sd
SpeedRaw	0,00	0,00	0,00	-8,25	-7,14	-6,30
SpeedNor	0,35	0,26	0,20	-8,22	-7,14	-6,32
Cadence	9,65	8,14	7,04	-5,69	-5,10	-4,61
StrideLengthRaw	-6,58	-5,56	-4,81	-5,26	-4,84	-4,48
StrideLengthNor	-5,54	-4,70	-4,08	-5,14	-4,76	-4,44
AnklePowerOnsetFromOLHS	20,68	19,26	18,03	26,05	23,75	21,83
AnklePowerOnsetFromCLHS	-34,75	-126,77	-76,90	-15,49	-24,73	-61,31
AnklePowerPeakFromOLHS	22,24	21,22	20,29	26,26	25,37	24,54
AnklePowerPeakFromCLHS	25,33	16,83	12,60	95,54	45,69	30,03
AnklePowerPeak	99,26	58,78	41,75	63,36	50,24	41,61
AnklePositiveWork	30,07	21,90	17,23	32,40	26,05	21,77
AnkleNegativeWork	3,76	5,07	7,78	9,14	12,90	21,92

Tab.4.22 Valori dell'indice OL-CL (post-trattamento) [%].

Da quanto si può notare dalle tabelle, per il secondo soggetto la supposizione iniziale appare confermata per la velocità dei due arti a camminata normale, che in *Post* risulta addirittura coincidere. Mentre la differenza tra la *Cadence* dei due arti resta invariata a velocità normale, si verifica un'inversione di tendenza per tale parametro nel *trial F*, risultando post-trattamento maggiore per l'arto paretico. Tale inversione si ripercuote anche sulla velocità dei due arti e, in misura minore, riguarda pure la *StrideLength* (anche a camminata normale). Mentre i valori dell'*onset* si avvicinano post-trattamento, si verifica un'inversione di polarità tra i valori della potenza espressa in corrispondenza dell'*heel strike*: in valore assoluto, infatti, il divario tra i parametri dei due arti rimane circa invariato, ma in *Post*

risulta maggiore per l'arto sano. Infine, denota certamente un miglioramento il fatto che lo scostamento tra picco di potenza ed i lavori prodotti alle due caviglie diminuisca in seguito alla riabilitazione. Da notare, però, che sebbene ci sia un riavvicinamento, picco di potenza e lavoro positivo ad entrambe le camminate rimangono significativamente maggiori per l'arto sano.

Soggetto4:

Indice	<u>OL-CL</u>			<u>OL-CL</u>		
	PRE/N			PRE/F		
Arto/Camminata	m-sd	m	m+sd	m-sd	m	m+sd
SpeedRaw	-9,76	-7,02	-5,48	-2,06	-1,79	-1,57
SpeedNor	-9,53	-6,97	-5,49	-1,92	-1,67	-1,48
Cadence	2,29	1,93	1,67	6,19	5,54	5,02
StrideLengthRaw	-11,84	-10,00	-8,65	-10,53	-9,68	-8,96
StrideLengthNor	-10,60	-8,99	-7,81	-9,19	-8,52	-7,94
AnklePowerOnsetFromOLHS	16,92	15,77	14,76	33,74	30,77	28,28
AnklePowerOnsetFromCLHS	41,35	150,85	91,51	-36,63	-58,49	-145,02
AnklePowerPeakFromOLHS	44,64	42,60	40,73	42,51	41,07	39,72
AnklePowerPeakFromCLHS	361,57	240,17	179,80	277,47	132,70	87,20
AnklePowerPeak	18,33	10,85	7,71	34,86	27,64	22,89
AnklePositiveWork	67,97	49,52	38,95	76,80	61,74	51,61
AnkleNegativeWork	30,65	41,30	63,33	24,00	33,87	57,53

Tab.4.23 Valori dell'indice *OL-CL* (pre-trattamento) [%].

Indice	<u>OL-CL</u>			<u>OL-CL</u>		
	POST/N			POST/F		
Arto/Camminata	m-sd	m	m+sd	m-sd	m	m+sd
SpeedRaw	-12,20	-8,77	-6,85	1,03	0,89	0,79
SpeedNor	-8,66	-6,34	-4,99	1,35	1,17	1,04
Cadence	-1,18	-0,99	-0,86	-2,25	-2,02	-1,83
StrideLengthRaw	-7,89	-6,67	-5,77	5,26	4,84	4,48
StrideLengthNor	-7,43	-6,30	-5,47	3,98	3,69	3,44
AnklePowerOnsetFromOLHS	26,44	24,63	23,06	46,99	42,85	39,38
AnklePowerOnsetFromCLHS	-11,49	-41,90	-25,42	-44,09	-70,40	-174,54
AnklePowerPeakFromOLHS	34,00	32,45	31,03	45,01	43,49	42,07
AnklePowerPeakFromCLHS	119,95	79,67	59,65	8,47	4,05	2,66
AnklePowerPeak	113,04	66,93	47,54	74,67	59,20	49,04
AnklePositiveWork	173,20	126,19	99,25	134,00	107,72	90,05
AnkleNegativeWork	49,46	66,67	102,22	85,14	120,16	204,11

Tab.4.24 Valori dell'indice *OL-CL* (post-trattamento) [%].

La situazione del quarto soggetto è diversa da quanto osservato per il secondo. Mentre tra *Pre* e *Post* non si hanno variazioni tra i parametri spazio-temporali dei due arti (essendoci solamente un'inversione per la lunghezza dello *stride* a velocità massima, maggiore in *Post* per l'arto sano), si verifica un forte avvicinamento tra i due arti per i valori di *onset* (ma solo a camminata normale) e potenza espressa in

corrispondenza dell'*heel strike* dell'arto controlaterale. Quello che però colpisce maggiormente riguarda picco di potenza e lavori compiuti dai due arti: in seguito alla riabilitazione si verifica infatti un ulteriore, significativo ampliamento del divario tra i valori dei due arti, in entrambi i *trial*, con l'arto sano che produce un picco di potenza e svolge un lavoro complessivo molto maggiore rispetto al paretico. Nonostante in precedenza si siano testimoniati indubbi miglioramenti relativi all'arto paretico per tali parametri, sembra che l'arto sano di questo soggetto svolga un'azione compensatoria ancor più intensa per incrementare ulteriormente la performance motoria.

4.2 Risultati di fMRI

Ogni mappa spaziale relativa ad una *ICs* task-correlata, dopo essere stata sottoposta alla *extent threshold "k"* precedentemente descritta (paragrafo 3.4.3) è stata registrata allo spazio normalizzato dell'atlante cerebrale strutturale di Harvard-Oxford (in una sua versione modificata), per poter ricavare informazioni circa la quantità di attivazione neuronale presente in ogni ROI individuata dall'atlante stesso. Tale atlante permette - tramite due versioni differenti - di discriminare tra 48 aree corticali e 21 aree subcorticali del cervello (queste ultime costituite da 10 coppie simmetriche per emisfero destro e sinistro, più il tronco cerebrale). La tabella seguente riporta le ROI individuate dall'atlante cui si è fatto riferimento in questa studio, il quale: comprende tutte le aree corticali; esclude le 2 coppie subcorticali - destra e sinistra - di materia bianca cerebrale e corteccia cerebrale (non discriminando le restanti 8 a seconda dell'emisfero); ingloba la regione del cervelletto, non disponibile nella versione originale dell'atlante di Harvard-Oxford.

#ROI	Area cerebrale
1	Frontal Pole
2	Insular Cortex
3	Superior Frontal Gyrus
4	Middle Frontal Gyrus
5	Inferior Frontal Gyrus, pars triangularis
6	Inferior Frontal Gyrus, pars opercularis
7	Precentral Gyrus
8	Temporal Pole
9	Superior Temporal Gyrus, anterior division
10	Superior Temporal Gyrus, posterior division
11	Middle Temporal Gyrus, anterior division
12	Middle Temporal Gyrus, posterior division
13	Middle Temporal Gyrus, temporooccipital division
14	Inferior Temporal Gyrus, anterior division
15	Inferior Temporal Gyrus, posterior division
16	Inferior Temporal Gyrus, temporooccipital division
17	Postcentral Gyrus
18	Superior Parietal Lobule
19	Supramarginal Gyrus, anterior division

20	Supramarginal Gyrus, posterior division
21	Angular Gyrus
22	Lateral Occipital Cortex, superior division
23	Lateral Occipital Cortex, inferior division
24	Intracalcarine Cortex
25	Frontal Medial Cortex
26	Lobule Motor Cortex
27	Subcallosal Cortex
28	Paracingulate Gyrus
29	Cingulate Gyrus, anterior division
30	Cingulate Gyrus, posterior division
31	Precuneous Cortex
32	Cuneal Cortex
33	Frontal Orbital Cortex
34	Parahippocampal Gyrus, anterior division
35	Parahippocampal Gyrus, posterior division
36	Lingual Gyrus
37	Temporal Fusiform Cortex, anterior division
38	Temporal Fusiform Cortex, posterior division
39	Temporal Occipital Fusiform Cortex
40	Occipital Fusiform Gyrus
41	Frontal Operculum Cortex
42	Central Opercular Cortex
43	Parietal Operculum Cortex
44	Planum Polare
45	Heschl's Gyrus
46	Planum Temporale
47	Supracalcarine Cortex
48	Occipital Pole
49	Lateral Ventrical
50	Thalamus
51	Caudate
52	Putamen
53	Pallidum
54	Brain-Stem
55	Hippocampus
56	Amygdala
57	Accumbens
58	Cerebellum

Tab. 4.25 ROI individuate dall'atlante utilizzato in questo studio.

In un primo momento si è utilizzata questa versione dell'atlante, che come indicato non discrimina tra emisfero destro ed emisfero sinistro. Successivamente, si è invece indagato sulla quantità di attivazione presente nelle coppie di ROI corrispondenti dell'emisfero destro e sinistro; infatti, dalla letteratura è noto come durante l'esecuzione di un movimento volontario da parte di un arto si tenda ad attivare maggiormente l'emisfero controlaterale al movimento rispetto a quello ipsilaterale [62], specialmente in relazione alle ROI coinvolte durante atti motori. Si è quindi ricorso allo stesso atlante, in cui però le ROI dalla 1 alla 58 hanno fatto riferimento all'emisfero destro (1: *Frontal Pole dx*,...,58: *Cerebellum dx*), mentre le

ROI numerate da 59 a 116 hanno fatto riferimento all'emisfero sinistro (59: *Frontal Pole sx*,...,116: *Cerebellum sx*).

La procedura di normalizzazione su entrambi gli atlanti è stata eseguita allo stesso identico modo, ovvero tramite la versione command-line del *tool* di registrazione lineare FLIRT, messo a disposizione dalla libreria FSL (paragrafo 3.4.1). Per prima cosa, si sono ricavati i parametri di una trasformazione lineare affine tra il primo volume cerebrale acquisito di ogni scansione fMRI e l'atlante in questione; quindi, ogni mappa spaziale considerata è stata registrata all'atlante applicando la trasformazione ricavata al passo precedente. Tale procedimento è stato necessario in quanto lo spazio nativo delle immagini funzionali (64x64x25) risulta diverso da quello di qualsiasi atlante si voglia fare riferimento (91x109x91).

Una volta terminata questa operazione preliminare, è stato possibile mettere a punto una routine Matlab che quantificasse - facendo riferimento prima all'uno, quindi all'altro atlante - i voxel attivi presenti all'interno di ogni ROI. A partire dal numero di voxel ricavato, considerando le locazioni totali appartenenti ad ogni ROI si è ottenuta la percentuale di attivazione caratterizzante la ROI stessa. Nel caso in cui si siano identificate più di una *ICs* correlata ad un singolo task, le relative mappe spaziali sono state sovrapposte a monte dell'esecuzione della routine di calcolo, in modo che gli stessi voxel indicati come attivi all'interno di più *ICs* fornissero comunque un contributo di attivazione unitario. Ad ogni modo, assieme ai risultati forniti per ogni task di stimolazione viene indicato il numero di *ICs* task-correlate che sono state individuate. Questa procedura, oltre che per i 4 soggetti considerati in questa Tesi, è stata eseguita anche per il soggetto di controllo; tuttavia, come specificato in apertura di capitolo, data l'assenza di valore statistico dovuta al fatto di disporre di un unico soggetto sano, i valori ricavati per quest'ultimo hanno una valenza puramente indicativa e non sono stati utilizzati per dei confronti quantitativi diretti con i soggetti patologici. Per ognuno dei soggetti, viene inoltre visualizzata la mappa di attivazione ricavata durante il task attivo dell'arto paretico. Infine, è doveroso precisare che nel prosieguo del paragrafo si riportano i risultati ottenuti solamente in 4 delle 58 ROI comprese nell'atlante (ovvero 4 coppie di ROI considerando l'atlante che discrimina tra i 2 emisferi), le quali sono note per essere le aree maggiormente coinvolte durante task motori. Esse sono:

- ROI #7: *Precentral Gyrus* (nota come area pre-motoria)
- ROI #17: *Postcentral Gyrus* (nota come area senso-motoria)
- ROI #26: *Lobule Motor Cortex* (area motoria primaria)
- ROI #58: *Cerebellum* (cervelletto)

Nel seguito, si indica con A il task attivo, mentre P farà riferimento a quello passivo; CL ed OL indicano invece il movimento eseguito dell'arto controlaterale (paretico) e omolaterale (sano) alla lesione cerebrale, rispettivamente. Per ogni

soggetto, relativamente ad ogni task, si riporta nell'ordine: l'attivazione totale registrata nelle ROI, senza discriminare tra i due emisferi (prime due colonne); i voxel attivi e la conseguente percentuale di attivazione ricavati nella parte controlaterale (terza e quarta colonna) ed ipsilaterale (quinta e sesta colonna) delle ROI; la differenza di attivazione riscontrata tra le ROI dei due emisferi (ultime due colonne). Tale differenza è calcolata sottraendo sempre l'attivazione relativa alla ROI ipsilaterale da quella controlaterale, ed un suo valore positivo dovrebbe indicare una corretta attivazione cerebrale per la ROI considerata.

Soggetto di controllo:

#ICs task-correlate individuate: 2 in Task A, 1 in Task P.

TASK ATTIVO	TOTALE		SX		DX		DIFF_SX-DX	
	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI
Pre-motoria	4910	41,30	1868	33,62	2199	34,72	-331	-1,10
Senso-motoria	1812	20,66	1372	35,02	500	10,30	872	24,71
Area motoria	824	38,63	662	66,87	220	19,25	442	47,62
Cervelletto	1948	9,90	458	4,77	1454	14,43	-996	-9,66

Tab.4.26 Voxel attivi e percentuale di attivazione: reclutamento globale, per emisferi e differenze.

TASK PASSIVO	TOTALE		SX		DX		DIFF_SX-DX	
	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI
Pre-motoria	1656	13,93	1323	23,81	608	9,60	715	14,21
Senso-motoria	1242	14,16	891	22,74	354	7,29	537	15,45
Area motoria	103	4,83	180	18,18	26	2,27	154	15,91
Cervelletto	2903	14,75	599	6,24	2198	21,81	-1599	-15,57

Tab.4.27 Voxel attivi e percentuale di attivazione: reclutamento globale, per emisferi e differenze.

Volendo trarre alcune considerazioni, si può affermare come nel task P il cervello sia globalmente meno attivo rispetto al task A (ciò è deducibile osservando anche, e soprattutto, i risultati relativi alle altre 54 ROI, qui non riportati). Il cambiamento maggiore che è possibile notare tra le attivazioni globali relative ai due task riguarda le ROI più importanti nell'ambito del movimento umano: l'area motoria e l'area pre-motoria. E' verosimile infatti che durante il movimento autonomo di un'articolazione queste due regioni siano maggiormente attive rispetto a quanto non avvenga in un movimento semplicemente guidato. Infine, dai valori relativi ai due emisferi si può vedere come l'area motoria dell'emisfero sinistro sia molto più attiva di quella dell'emisfero destro (in entrambi i task ma soprattutto in quello A). Si può quindi affermare che il controllo abbia eseguito task attivo e passivo con l'arto destro. Il cervelletto sembra invece contraddire l'ipotesi iniziale di un maggior reclutamento dell'emisfero controlaterale: contrariamente a tutte le altre ROI, infatti, durante entrambi i task si attiva maggiormente nell'emisfero ipsilaterale al movimento. Inoltre, dal confronto con le percentuali relative alle altre ROI, il cervelletto sembra avere un ruolo molto più importante nel task P.

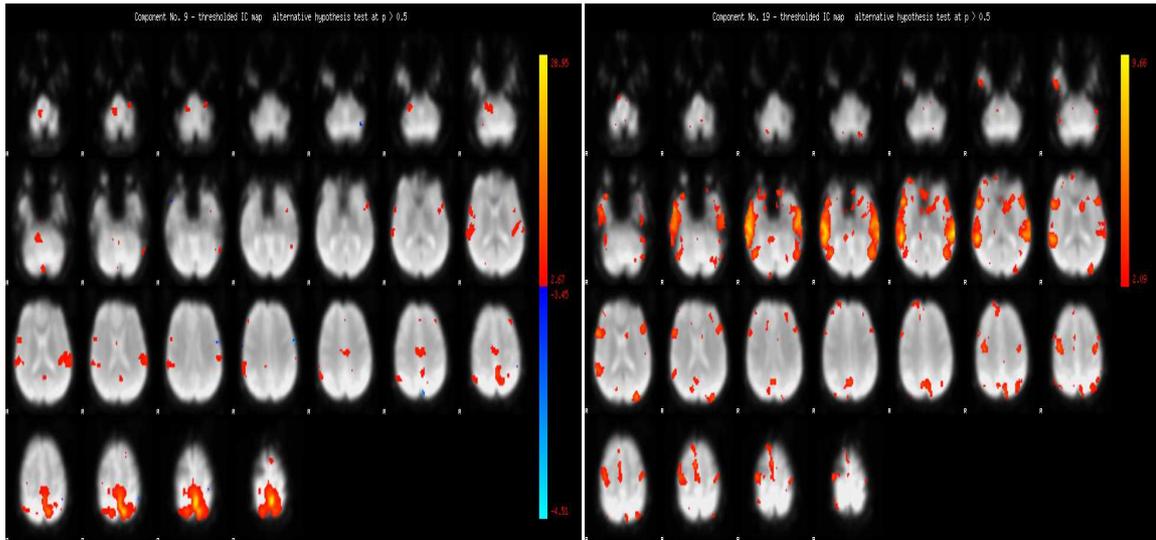


Fig.4.13 Mappe spaziali task-correlate (Task A).

Si riportano ora i risultati ottenuti per i quattro soggetti di questo studio.

Soggetto 1: (lesione cerebrale: emisfero sinistro, arto paretico: destro)

PASSIVO OL: #ICs task-correlate individuate: 1 in T0, 0 in T1, 1 in T2.

PRE (T0)	TOTALE		CL		IL		DIFF_CL-IL	
	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI
Pre-motoria	4354	36,62	3752	59,25	686	12,35	3066	46,90
Senso-motoria	1588	18,11	1809	37,28	321	8,19	1488	29,08
Area motoria	962	45,10	432	37,80	503	50,81	-71	-13,01
Cervelletto	6133	31,16	1468	14,57	4548	47,35	-3080	-32,78

POST (T2)	TOTALE		CL		IL		DIFF_CL-IL	
	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI
Pre-motoria	2316	19,48	1803	28,47	386	6,95	1417	21,52
Senso-motoria	890	10,15	1311	27,01	152	3,88	1159	23,13
Area motoria	832	39,01	264	23,10	493	49,80	-229	-26,70
Cervelletto	1277	6,49	0	0,00	1240	12,91	-1240	-12,91

Tab.4.28 Voxel attivi e percentuale di attivazione: reclutamento globale, per emisferi e differenze.

Dopo il trattamento riabilitativo, considerando il contributo di attivazione globale, tutte le ROI considerate si attivano di meno rispetto a T0. Questo può essere interpretato positivamente, ovvero come un segnale del fatto che vi sia un reclutamento neuronale più selettivo e meno grossolano delle aree coinvolte nel movimento. Tuttavia, per quanto riguarda l'area motoria, in T2 si accentua la tendenza da parte del soggetto ad attivare maggiormente il lato ipsilaterale piuttosto che quello controlaterale. Il cervelletto, invece, mostra in entrambe le sedute una modalità di reclutamento analoga a quella del soggetto di controllo.

ATTIVO OL: #ICs task-correlate individuate: 1 in T0, 1 in T1, 1 in T2.

PRE (T0)	TOTALE		CL		IL		DIFF_CL-IL	
	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI
Pre-motoria	4694	39,48	4245	67,03	830	14,94	3415	52,09
Senso-motoria	2421	27,60	2059	42,43	433	11,05	1626	31,38
Area motoria	1419	66,53	487	42,61	871	87,98	-384	-45,37
Cervelletto	6138	31,18	2866	28,44	3326	34,63	-460	-6,19

PRE (T1)	TOTALE		CL		IL		DIFF_CL-IL	
	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI
Pre-motoria	5445	45,80	4489	70,88	1138	20,48	3351	50,40
Senso-motoria	3148	35,89	2239	46,14	1075	27,44	1164	18,70
Area motoria	1191	55,84	539	47,16	661	66,77	-122	-19,61
Cervelletto	7949	40,39	2916	28,93	5025	52,32	-2109	-23,38

Post (T2)	TOTALE		CL		IL		DIFF_CL-IL	
	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI
Pre-motoria	3765	31,67	3247	51,27	765	13,77	2482	37,50
Senso-motoria	1980	22,57	2452	50,53	319	8,14	2133	42,38
Area motoria	740	34,69	411	35,96	368	37,17	43	-1,21
Cervelletto	5096	25,89	1272	12,62	3890	40,50	-2618	-27,88

Tab.4.29 Voxel attivi e percentuale di attivazione: reclutamento globale, per emisferi e differenze.

Quello che si può osservare in questo task è la progressiva diminuzione di attività nell'area motoria ipsilaterale, che da T0 a T2 dimezza all'incirca il numero di voxel attivi. Il reclutamento delle due aree motorie, in seguito alla riabilitazione, risulta così bilanciato. Inoltre, è possibile notare come diminuisca l'attività del cervelletto nell'emisfero controlaterale, spostando il peso dell'attivazione sull'ipsilaterale e rimanendo così in linea con quello che si è osservato per il controllo. Infine, come si è visto per il movimento passivo, area pre-motoria e senso-motoria manifestano sia in *Pre* che in *Post* un'attivazione corretta, reclutando maggiormente il lato controlaterale.

PASSIVO CL: #ICs task-correlate individuate: 1 in T0, 0 in T1, 1 in T2.

Pre (T0)	TOTALE		CL		IL		DIFF_CL-IL	
	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI
Pre-motoria	5436	45,72	1417	25,50	4013	63,37	-2596	-37,86
Senso-motoria	2672	30,46	1124	28,69	1425	29,36	-301	-0,68
Area motoria	954	44,73	569	57,47	399	34,91	170	22,57
Cervelletto	4495	22,84	1898	19,76	2448	24,29	-550	-4,53

Post (T2)	TOTALE		CL		IL		DIFF_CL-IL	
	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI
Pre-motoria	3773	31,74	465	8,37	3779	59,67	-3314	-51,30
Senso-motoria	2208	25,17	198	5,05	2997	61,76	-2799	-56,70
Area motoria	667	31,27	459	46,36	255	22,31	204	24,05
Cervelletto	2323	11,80	1668	17,37	433	4,30	1235	13,07

Tab.4.30 Voxel attivi e percentuale di attivazione: reclutamento globale, per emisferi e differenze.

Anche in questo caso - come si è notato per i task relativi all'arto sano - tutte le ROI indagate diminuiscono il loro reclutamento globale; è quindi ipotizzabile un'attivazione più selettiva delle stesse. In questo caso, però, tra T0 e T2 si assiste ad una drastica riduzione dell'attività delle ROI controlaterali di pre-motoria e senso-motoria, provocando così uno sbilanciamento verso l'emisfero ipsilaterale e quindi un'attivazione scorretta. Potrebbe sembrare questo il motivo per il quale il cervelletto, riducendo tra *Pre* e *Post* il suo reclutamento ipsilaterale, sposta il peso dell'attività verso la parte controlaterale, contrariamente a quanto osservato nei task relativi all'arto sano. L'area motoria presenta infine un reclutamento maggiore nella parte controlaterale, sia prima che dopo la riabilitazione.

ATTIVO CL: #ICs task-correlate individuate: 3 in T0, 2 in T1, 3 in T2.

Pre (T0)	TOTALE		CL		IL		DIFF_CL-IL	
	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI
Pre-motoria	3014	25,35	951	17,12	2038	32,18	-1087	-15,06
Senso-motoria	1912	21,80	586	14,96	1852	38,16	-1266	-23,21
Area motoria	665	31,18	544	54,95	109	9,54	435	45,41
Cervelletto	12507	63,54	5480	57,05	6806	67,53	-1326	-10,48

Pre (T1)	TOTALE		CL		IL		DIFF_CL-IL	
	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI
Pre-motoria	5629	47,35	1762	31,71	4303	67,95	-2541	-36,23
Senso-motoria	4722	53,84	1411	36,01	3668	75,58	-2257	-39,57
Area motoria	1293	60,62	678	68,48	648	56,69	30	11,79
Cervelletto	7400	37,60	3826	39,83	3663	36,35	163	3,49

Post (T2)	TOTALE		CL		IL		DIFF_CL-IL	
	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI
Pre-motoria	6584	55,38	2958	53,24	3864	61,01	-906	-7,77
Senso-motoria	5920	67,50	3086	78,76	3223	66,41	-137	12,35
Area motoria	1151	53,96	751	75,86	345	30,18	406	45,67
Cervelletto	3490	17,73	1694	17,64	1751	17,37	-57	0,26

Tab.4.31 Voxel attivi e percentuale di attivazione: reclutamento globale, per emisferi e differenze.

Osservando il reclutamento globale, area pre-motoria e senso-motoria aumentano la loro attivazione in T2 (soprattutto nell'emisfero controlaterale), mentre i neuroni attivi nel cervelletto - il cui contributo è sempre abbastanza bilanciato tra i due

emisferi - diminuiscono notevolmente a valle del trattamento. Tuttavia, tra T0 e T1 si nota una notevole differenza tra i valori di queste ROI: l'attivazione globale di pre-motoria e senso-motoria circa raddoppia in T1 mentre quella del cervelletto si dimezza. La stessa ambiguità si nota anche per l'area motoria, che però rispetto a pre-motoria e senso-motoria presenta in entrambi i casi un reclutamento corretto. Quello che cambia per questa ROI è la diversa valutazione che scaturisce dal confronto con T2: considerando T0 si registrerebbe la stabilizzazione di un quadro corretto; considerare T1 implicherebbe invece un netto miglioramento. Non sembra esserci quindi, tra T0 e T1, molta omogeneità nei risultati ottenuti che invece dovrebbero rappresentare due condizioni quantomeno simili. Tuttavia, nel ricavare degli indici di valutazione per questo primo soggetto, si è considerata l'acquisizione in T0 dato che in T1 non è stato possibile individuare componenti task-correlate per i movimenti passivi. Le figure seguenti mostrano quindi le aree di attivazione ricavate in T0 e T2 durante l'esecuzione di questo task.

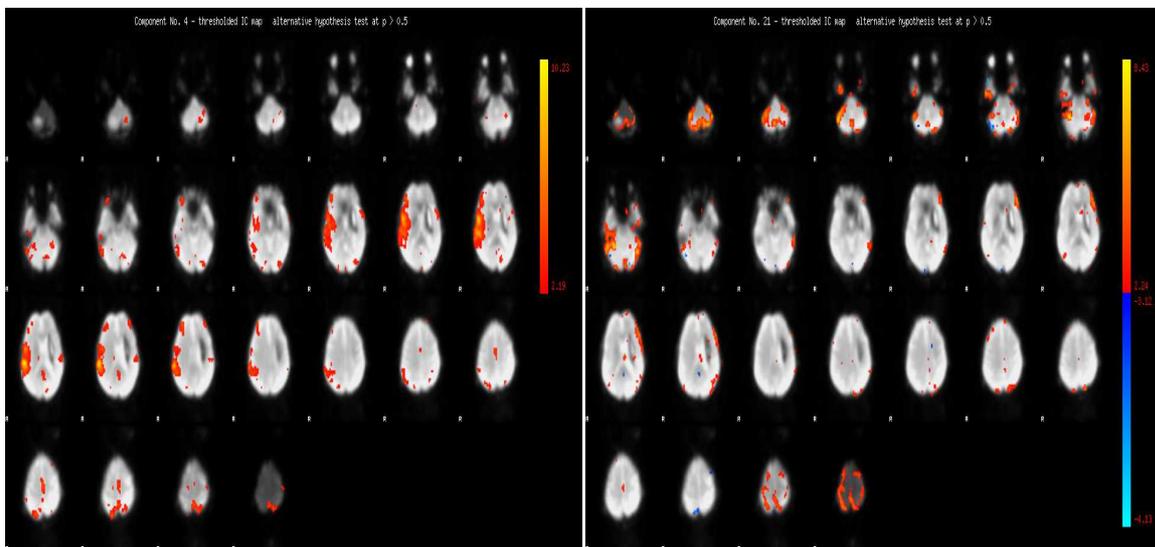


Fig.4.14 Mappe spaziali task-correlate (Pre, T0).

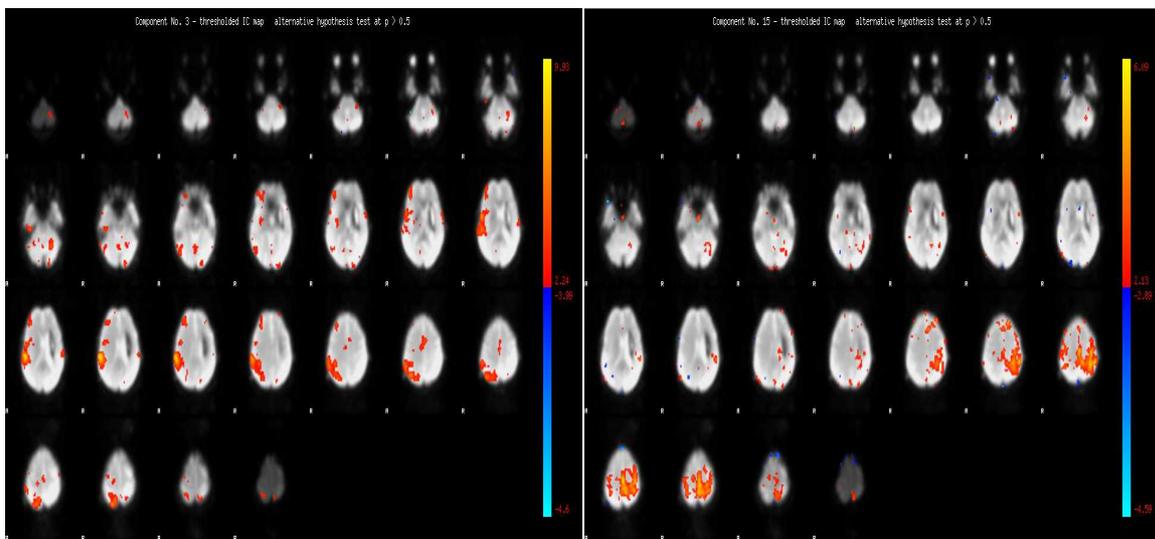


Fig.4.15 Mappe spaziali task-correlate (Post, T2).

Soggetto 2: (lesione cerebrale: emisfero sinistro, arto paretico: destro)

Relativamente a tale soggetto, è necessario premettere due considerazioni:

1. Siccome l'identificazione delle ICs task-correlate relative ai movimenti passivi in T1 è stata caratterizzata da notevole incertezza, anche in questo caso - come per il primo soggetto - si è considerata la seduta in T0 per ricavare successivamente gli indici circa la variazione di reclutamento avvenuta. Si riportano comunque i risultati in entrambe le acquisizioni;
2. La situazione di questo soggetto sembra notevolmente peggiorata dopo la riabilitazione. Durante il task attivo dell'arto paretico non è stata infatti registrata alcuna attività neuronale nelle ROI indagate. Al contrario, come si potrà notare, tra T0 e T1 sembrava esserci stato un notevole progresso. E' probabile quindi che tra T1 e T2 si sia aggravato ulteriormente il quadro neurologico di tale soggetto. Si è così scelto, per la successiva analisi di correlazione, di non considerare gli indici valutativi ricavati per l'arto paretico.

PASSIVO OL: #ICs task-correlate individuate: 1 in T0, 2 in T1, 1 in T2.

Pre (T0)	TOTALE		CL		IL		DIFF_CL-IL	
	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI
Pre-motoria	1729	14,54	1147	18,11	641	11,54	506	6,57
Senso-motoria	1211	13,81	1428	29,43	74	1,89	1354	27,54
Area motoria	985	46,18	547	47,86	558	56,36	-11	-8,51
Cervelletto	773	3,93	809	8,03	0	0,00	809	8,03

Pre (T1)	TOTALE		CL		IL		DIFF_CL-IL	
	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI
Pre-motoria	6220	52,32	3903	61,63	2537	45,66	1366	15,97
Senso-motoria	2131	24,30	2022	41,66	200	5,10	1822	36,56
Area motoria	1565	73,37	752	65,79	698	70,51	54	-4,71
Cervelletto	6927	35,19	3236	32,11	3630	37,79	-394	-5,68

Post (T2)	TOTALE		CL		IL		DIFF_CL-IL	
	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI
Pre-motoria	2851	23,98	1097	17,32	1467	26,40	-370	-9,08
Senso-motoria	1949	22,22	693	14,28	1064	27,16	-371	-12,88
Area motoria	701	32,86	208	18,20	463	46,77	-255	-28,57
Cervelletto	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00

Tab.4.32 Voxel attivi e percentuale di attivazione: reclutamento globale, per emisferi e differenze.

In T2 non vi è più alcuna attività neuronale a livello del cervelletto, che già in T0 era molto debole. E' poco probabile, inoltre, che in T1 il reclutamento di tale ROI fosse di entità così diversa da T0, per poi crollare di nuovo a zero post-trattamento. Questo sembra dare conferma ai dubbi esposti poco fa al punto 1. Per quanto

concerne le altre ROI, l'attivazione non varia molto globalmente; quello che si osserva però - sempre tra T0 e T2 - è un peggioramento nelle modalità di reclutamento: area pre-motoria e senso-motoria incrementano la loro attività nell'emisfero ipsilaterale, mentre quella dell'area motoria diminuisce nell'emisfero controlaterale.

ATTIVO OL: #ICs task-correlate individuate: 2 in T0, 3 in T1, 3 in T2.

Pre (T0)	TOTALE		CL		IL		DIFF_CL-IL	
	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI
Pre-motoria	8159	68,63	3515	55,50	4387	78,96	-872	-23,46
Senso-motoria	5268	60,06	2287	47,13	2806	71,62	-519	-24,49
Area motoria	1992	93,39	952	83,29	962	97,17	-10	-13,88
Cervelletto	16569	84,18	8919	88,50	7632	79,46	1287	9,04

Pre (T1)	TOTALE		CL		IL		DIFF_CL-IL	
	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI
Pre-motoria	5978	50,28	3403	53,73	2738	49,28	665	4,45
Senso-motoria	4256	48,52	2729	56,23	1999	51,02	730	5,21
Area motoria	1499	70,28	710	62,12	855	86,36	-145	-24,25
Cervelletto	6785	34,47	3516	34,89	3189	33,20	327	1,69

Post (T2)	TOTALE		CL		IL		DIFF_CL-IL	
	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI
Pre-motoria	4415	37,14	3268	51,60	1230	22,14	2038	29,46
Senso-motoria	3190	36,37	2687	55,37	865	22,08	1822	33,29
Area motoria	1823	85,47	1033	90,38	911	92,02	122	-1,64
Cervelletto	2673	13,58	859	8,52	1753	18,25	-894	-9,73

Tab.4.33 Voxel attivi e percentuale di attivazione: reclutamento globale, per emisferi e differenze.

Osservando il dato sull'attivazione globale, si nota come dopo la riabilitazione le aree pre-motoria, senso-motoria ed il cervelletto reclutino un minor numero di neuroni durante questo task. Tuttavia, la percentuale di attivazione dell'area motoria permane molto elevata anche in T2, comportando un reclutamento quasi totale in entrambi gli emisferi. Confrontando tra T0 e T1 i valori circa l'attività globale del cervelletto, si nota già un'enorme differenza, mentre per le altre ROI i risultati paiono più ripetibili. Sia l'area pre-motoria che la senso-motoria a valle del trattamento migliorano il loro reclutamento, attivando maggiormente il lato controlaterale; infine, come si è notato per il soggetto di controllo, in T2 vi è una maggiore attività della parte ipsilaterale del cervelletto.

PASSIVO CL: #ICs task-correlate individuate: 2 in T0, 2 in T1, 1 in T2.

Pre (T0)	TOTALE		CL		IL		DIFF_CL-IL	
	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI
Pre-motoria	3937	33,11	1438	25,88	2551	40,28	-1113	-14,40
Senso-motoria	3091	35,24	1400	35,73	1439	29,65	-39	6,08
Area motoria	1029	48,24	562	56,77	415	36,31	147	20,46
Cervelletto	6793	34,51	3431	35,72	3219	31,94	212	3,78

Pre (T1)	TOTALE		CL		IL		DIFF_CL-IL	
	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI
Pre-motoria	3481	29,28	2355	42,39	904	14,27	1451	28,11
Senso-motoria	3163	36,06	2201	56,18	649	13,37	1552	42,80
Area motoria	692	32,44	326	32,93	325	28,43	1	4,50
Cervelletto	1492	7,58	165	1,72	1298	12,88	-1133	-11,16

Post (T2)	TOTALE		CL		IL		DIFF_CL-IL	
	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI
Pre-motoria	1376	11,57	866	15,59	861	13,60	5	1,99
Senso-motoria	857	9,77	419	10,69	227	4,68	192	6,02
Area motoria	187	8,77	186	18,79	79	6,91	107	11,88
Cervelletto	7799	39,62	3717	38,70	3915	38,85	-198	-0,15

Tab.4.34 Voxel attivi e percentuale di attivazione: reclutamento globale, per emisferi e differenze.

Anche in questo caso, come per il task P dell'arto sano, i risultati provenienti dal cervelletto sono notevolmente diversi tra T0 e T1. A seconda che si consideri T0 o T1, si parlerà di un leggero aumento (T0) o di un marcato aumento (T1) dell'attivazione di tale ROI. Tuttavia, come spiegato in precedenza, la seduta cui fare riferimento è T0. Diversamente dal cervelletto, le altre ROI indagate si attivano di meno a valle della riabilitazione. Tra T0 e T2, assieme al minor reclutamento, si nota un bilanciamento nell'attività dell'area pre-motoria, mentre area senso-motoria e motoria primaria attivano maggiormente - sia *Pre* che *Post* - il lato controlaterale. Anche il cervelletto mantiene invariato il suo reclutamento, attivando tanto il lato ipsilaterale quanto il controlaterale.

ATTIVO CL: #ICs task-correlate individuate: 5 in T0, 2 in T1, 1 in T2.

Pre (T0)	TOTALE		CL		IL		DIFF_CL-IL	
	voxel	%ROI	Voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI
Pre-motoria	5376	45,22	829	14,92	5314	83,91	-4485	-68,99
Senso-motoria	6992	79,72	2552	65,14	4675	96,33	-2123	-31,20
Area motoria	820	38,44	115	11,62	773	67,63	-658	-56,01
Cervelletto	7581	38,52	4402	45,83	2865	28,43	1537	17,40

Pre (T1)	TOTALE		CL		IL		DIFF_CL-IL	
	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI
Pre-motoria	5319	44,74	2863	51,53	2581	40,75	282	10,78
Senso-motoria	3904	44,51	2194	56,00	1707	35,17	487	20,82
Area motoria	1510	70,79	863	87,17	686	60,02	177	27,15
Cervelletto	5946	30,21	2898	30,17	2776	27,55	122	2,63

Post (T2)	TOTALE		CL		IL		DIFF_CL-IL	
	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI
Pre-motoria	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Senso-motoria	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Area motoria	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Cervelletto	986	5,01	233	2,43	623	6,18	-390	-3,76

Tab.4.35 Voxel attivi e percentuale di attivazione: reclutamento globale, per emisferi e differenze.

Come specificato in precedenza, è ipotizzabile che a cavallo della riabilitazione siano intercorsi dei peggioramenti del quadro neurologico di questo soggetto, che invece da T0 a T1 pareva notevolmente migliorato. Tra queste due sedute i valori relativi alle differenze di attivazione tra lato controlaterale ed ipsilaterale delle ROI indagate sono totalmente diversi, nonostante delle percentuali di reclutamento globale abbastanza simili (si nota però uno "scambio" di circa pari entità tra area motoria e senso-motoria). Tra T0 e T1 si verifica infatti un importante spostamento dell'attività dall'emisfero ipsilaterale a quello controlaterale per le prime 3 ROI, comportando un reclutamento significativamente migliorato. Anche il cervelletto sembra tendere ad un miglioramento, basandosi sempre sui dati relativi al soggetto di controllo: l'attivazione infatti diminuisce esclusivamente nel lato controlaterale, risultando così in T1 equamente distribuita tra i due emisferi. Questo progresso però come detto viene meno in T2, non essendo stata rilevata alcuna attivazione in tali ROI. Le figure seguenti mostrano quindi le mappe spaziali ottenute prima del trattamento riabilitativo.

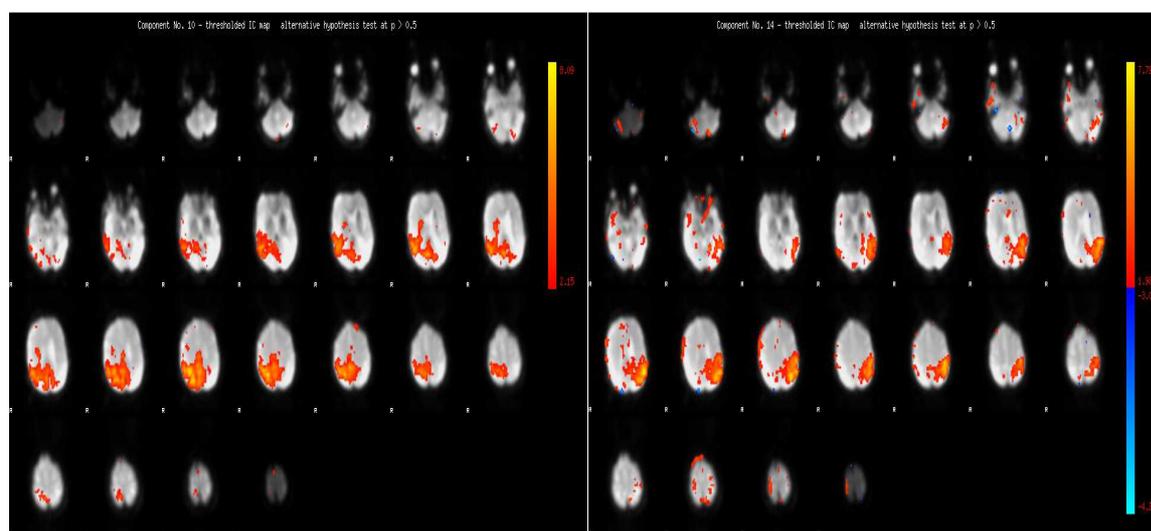


Fig.4.16 Mappe spaziali task-correlate (Pre, T0).

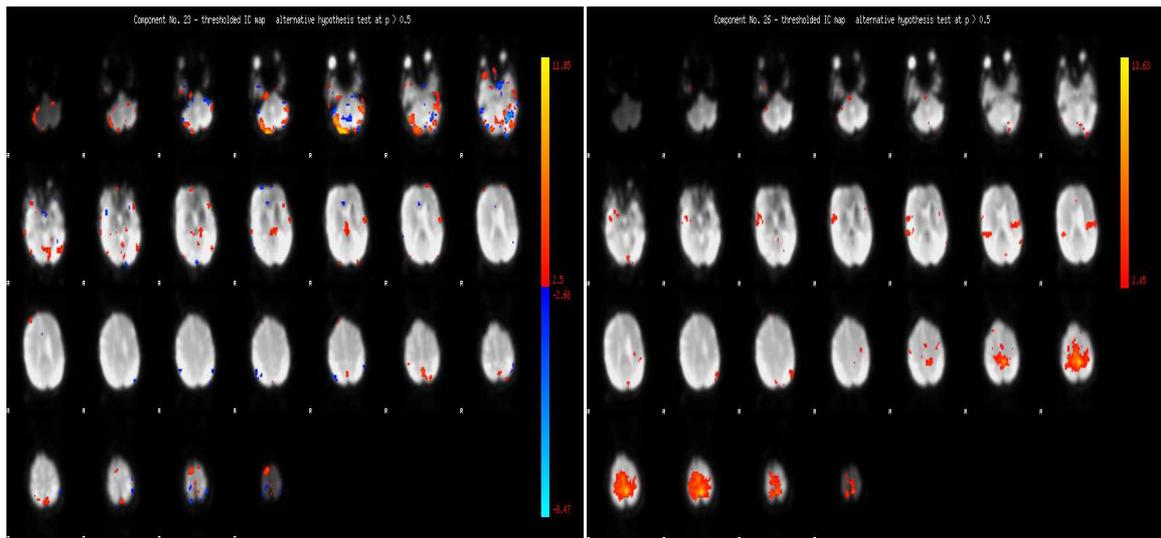


Fig.4.17 Mappe spaziali task-correlate (Pre, T1).

Soggetto 3: (lesione cerebrale: emisfero sinistro, arto paretico: destro)

PASSIVO OL: #ICs task-correlate individuate: 0 in T1, 1 in T2.

Post (T2)	TOTALE		CL		IL		DIFF_CL-IL	
	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI
Pre-motoria	1100	9,25	1517	23,95	0	0,00	1517	23,95
Senso-motoria	3064	34,93	3865	79,64	0	0,00	3865	79,64
Area motoria	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Cervelletto	3414	17,34	48	0,48	3285	34,20	-3237	-33,72

Tab.4.36 Voxel attivi e percentuale di attivazione: reclutamento globale, per emisferi e differenze.

La componente che si è potuta identificare a valle della riabilitazione per questo task mostra come non vi sia ancora alcuna attivazione dell'area motoria, mentre si registra attività neuronale nelle altre 3 ROI indagate. Il reclutamento di queste aree non solo è in linea con quanto ricavato per il controllo, ma è caratterizzato da un'attivazione esclusiva degli emisferi "corretti" (pre-motoria e senso-motoria attive nella sola parte controlaterale, cervelletto attivo nella sola ipsilaterale).

ATTIVO OL: #ICs task-correlate individuate: 2 in T1, 0 in T2.

Pre (T1)	TOTALE		CL		IL		DIFF_CL-IL	
	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI
Pre-motoria	7965	66,99	5287	83,48	3021	54,37	2266	29,11
Senso-motoria	5100	58,15	2988	61,57	2271	57,96	717	3,61
Area motoria	1496	70,14	785	68,68	761	76,87	24	-8,19
Cervelletto	3352	17,03	1974	19,59	1176	12,24	798	7,34

Tab.4.37 Voxel attivi e percentuale di attivazione: reclutamento globale, per emisferi e differenze.

Dopo la riabilitazione non è stata identificata alcuna componente task-correlata, contrariamente a quanto si è osservato per il task P dello stesso arto. Per quanto riguarda la seduta in T1, si nota un'attivazione importante delle prime 3 ROI, con un reclutamento abbastanza equidistribuito tra i due emisferi per cervelletto, area

motoria e senso-motoria. Al contrario, la ROI pre-motoria risulta molto più attiva nella sua parte controlaterale.

PASSIVO CL: #ICs task-correlate individuate: 1 in T1, 0 in T2.

Pre (T1)	TOTALE		CL		IL		DIFF_CL-IL	
	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI
Pre-motoria	615	5,17	141	2,54	464	7,33	-323	-4,79
Senso-motoria	1619	18,46	900	22,97	452	9,31	448	13,66
Area motoria	130	6,09	0	0,00	138	12,07	-138	-12,07
Cervelletto	1423	7,23	376	3,91	1024	10,16	-648	-6,25

Tab.4.38 Voxel attivi e percentuale di attivazione: reclutamento globale, per emisferi e differenze.

Anche in questo task non si è registrata alcuna attivazione post-trattamento. Per la componente rilevata in T1, è interessante notare come questo soggetto attivi la parte ipsilaterale (e quindi non lesa) dell'area motoria e del cervelletto.

ATTIVO CL: #ICs task-correlate individuate: 2 in T1, 2 in T2

Pre (T1)	TOTALE		CL		IL		DIFF_CL-IL	
	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI
Pre-motoria	5981	50,31	1895	34,11	4541	71,70	-2646	-37,60
Senso-motoria	4366	49,78	1839	46,94	2577	53,10	-738	-6,16
Area motoria	955	44,77	484	48,89	607	53,11	-123	-4,22
Cervelletto	1182	6,01	699	7,28	550	5,46	149	1,82

Post (T2)	TOTALE		CL		IL		DIFF_CL-IL	
	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI
Pre-motoria	4371	36,77	2951	53,11	993	15,68	1958	37,43
Senso-motoria	3218	36,69	2563	65,42	2	0,04	2561	65,37
Area motoria	19	0,89	6	0,61	16	1,40	-10	-0,79
Cervelletto	5069	25,75	3983	41,47	1191	11,82	2792	29,65

Tab.4.39 Voxel attivi e percentuale di attivazione: reclutamento globale, per emisferi e differenze.

Relativamente a questo task, si può osservare come in T2 diminuiscano sensibilmente le attivazioni delle ROI pre-motoria e senso-motoria, ed allo stesso tempo vi sia un maggiore reclutamento delle rispettive porzioni controlaterali, indice di un avvenuto miglioramento in tali aree. Dopo la riabilitazione, però, non si registra più alcuna attività nell'area motoria primaria. Il cervelletto, al contrario, aumenta significativamente il suo reclutamento rispetto a T1, quasi a compensare l'avvenuto "spegnimento" della ROI motoria. Tale considerazione sembra essere confermata dal fatto che l'attività del cervelletto aumenta in modo considerevole nell'emisfero controlaterale, ovvero laddove l'area motoria dovrebbe essere maggiormente attiva. Le figure seguenti mostrano le mappe di attivazione ricavate durante l'esecuzione di questo task.

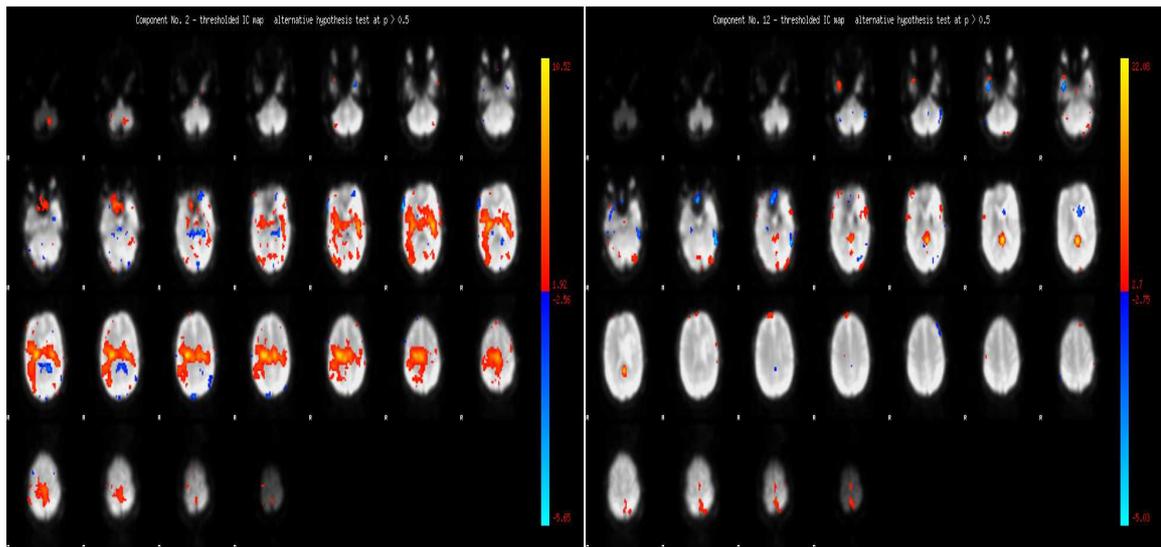


Fig.4.18 Mappe spaziali task-correlate (Pre, T1).

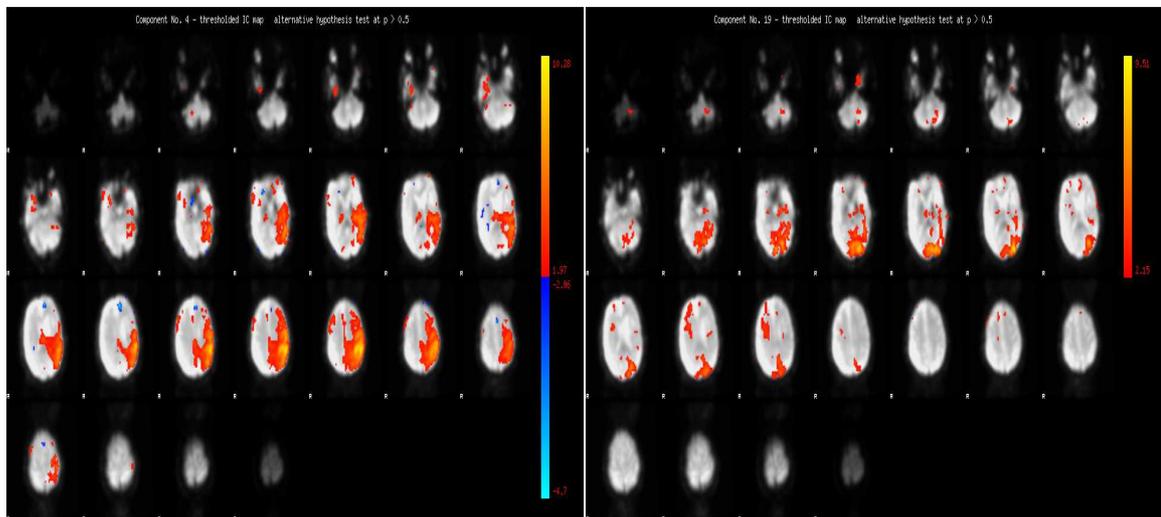


Fig.4.19 Mappe spaziali task-correlate (Post, T2).

Soggetto 4: (lesione cerebrale: emisfero destro, arto paretico: sinistro)

Per quanto riguarda il quarto soggetto, non è stato possibile identificare alcuna componente relativa ai task di stimolazione dell'arto sano dopo la riabilitazione. Inoltre, contrariamente agli altri soggetti, si è osservato un reclutamento quantitativamente maggiore durante il movimento passivo. Vengono riportati assieme i risultati dei due task.

PASSIVO OL: #ICs task-correlate individuate: 2 in T1, 0 in T3.

Pre (T1)	TOTALE		CL		IL		DIFF_CL-IL	
	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI
Pre-motoria	5105	42,94	3000	54,00	1714	27,06	1286	26,93
Senso-motoria	2958	33,72	2391	61,03	627	12,92	1764	48,11
Area motoria	1374	64,42	710	71,72	184	16,10	526	55,62
Cervelletto	3208	16,30	68	0,71	2158	21,41	-2090	-20,71

Tab.4.40 Voxel attivi e percentuale di attivazione: reclutamento globale, per emisferi e differenze.

ATTIVO OL: #ICs task-correlate individuate: 1 in T1, 0 in T3.

Pre (T1)	TOTALE		CL		IL		DIFF_CL-IL	
	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI
Pre-motoria	312	2,62	0	0,00	85	1,34	-85	-1,34
Senso-motoria	1	0,01	0	0,00	78	1,61	-78	-1,61
Area motoria	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Cervelletto	2698	13,71	2533	26,37	0	0,00	2533	26,37

Tab.4.41 Voxel attivi e percentuale di attivazione: reclutamento globale, per emisferi e differenze.

Osservando il task A, si può notare come vi sia un reclutamento neuronale solamente a livello del cervelletto, esclusivamente nel lato controlaterale. Durante il task P, invece, si nota un'attività significativa di tutte le ROI, caratterizzate tra l'altro da valori delle differenze di attivazione tra emisferi in linea con il soggetto di controllo.

PASSIVO CL: #ICs task-correlate individuate: 3 in T1, 1 in T3.

Pre (T1)	TOTALE		CL		IL		DIFF_CL-IL	
	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI
Pre-motoria	1128	9,49	1624	25,64	0	0,00	1624	25,64
Senso-motoria	521	5,94	1221	25,16	0	0,00	1221	25,16
Area motoria	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Cervelletto	14	0,07	0	0,00	0	0,00	0	0,00

Post (T3)	TOTALE		CL		IL		DIFF_CL-IL	
	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI
Pre-motoria	198	1,67	219	3,46	0	0,00	219	3,46
Senso-motoria	70	0,80	38	0,78	0	0,00	38	0,78
Area motoria	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Cervelletto	2300	11,69	1908	18,93	0	0,00	1908	18,93

Tab.4.42 Voxel attivi e percentuale di attivazione: reclutamento globale, per emisferi e differenze.

In questo task, passando da T1 a T3 si nota la deattivazione delle ROI pre-motoria e senso-motoria (per le quali tra l'altro il reclutamento avveniva completamente nell'emisfero controlaterale), mentre compare dell'attività neuronale a livello del cervelletto, anch'essa esclusivamente nell'emisfero controlaterale. In questa circostanza sembra quindi essere avvenuta una sorta di sostituzione, con il cervelletto che sopperisce al mancato reclutamento in T3 delle altre ROI. L'area motoria, infine, è risultata inattiva sia prima che dopo la riabilitazione.

ATTIVO CL: #ICs task-correlate individuate: 3 in T1, 3 in T3.

Pre (T1)	TOTALE		CL		IL		DIFF_CL-IL	
	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI
Pre-motoria	1042	8,76	25	0,39	907	16,32	-882	-15,93
Senso-motoria	760	8,66	0	0,00	398	10,16	-398	-10,16
Area motoria	799	37,46	259	22,66	546	55,15	-287	-32,49
Cervelletto	5305	26,95	735	7,29	5164	53,76	-4429	-46,47

Post (T3)	TOTALE		CL		IL		DIFF_CL-IL	
	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI	voxel	%ROI
Pre-motoria	7601	63,93	1817	28,69	5047	90,84	-3230	-62,15
Senso-motoria	5767	65,75	1503	30,97	3314	84,58	-1811	-53,61
Area motoria	1212	56,82	191	16,71	558	56,36	-367	-39,65
Cervelletto	2826	14,36	823	8,17	1977	20,58	-1154	-12,42

Tab.4.43 Voxel attivi e percentuale di attivazione: reclutamento globale, per emisferi e differenze.

Relativamente al movimento attivo dell'arto paretico, questo soggetto dopo la riabilitazione ha incrementato enormemente l'attivazione delle ROI pre-motoria e senso-motoria. Come si può notare, se già in T1 il reclutamento di tali ROI avveniva esclusivamente nell'emisfero ipsilaterale (e quindi sano), in T3 tale fenomeno si accentua, essendo questo lato attivato in maniera pressoché totale. Il cervelletto, invece, ha ridotto la sua attività complessiva del 15% circa, e tale riduzione è limitata al solo emisfero ipsilaterale, che comunque si mantiene il lato maggiormente reclutato. Per quanto concerne l'area motoria, infine, va registrato un *mismatch* tra i risultati provenienti dall'analisi globale della ROI e tra quelli ricavati dividendo l'area tra i due emisferi. Dall'analisi globale, sembrerebbe esserci un aumento nell'attivazione del 20% circa, mentre osservando emisfero destro e sinistro non appare alcuna significativa variazione tra T1 e T3, anche a livello di emisferi reclutati. Va detto che, essendo l'area motoria molto limitata in estensione, pochi voxel di differenza giocano un ruolo comunque importante nel determinare delle percentuali di attivazione diverse. Tuttavia, una differenza di poche centinaia di voxel su un totale di quasi 10^6 tra due immagini registrate su atlanti uguali, ma comunque non completamente identici, deve essere preventivata. In questo caso, però, tale differenza ha prodotto una diversa interpretazione del risultato.

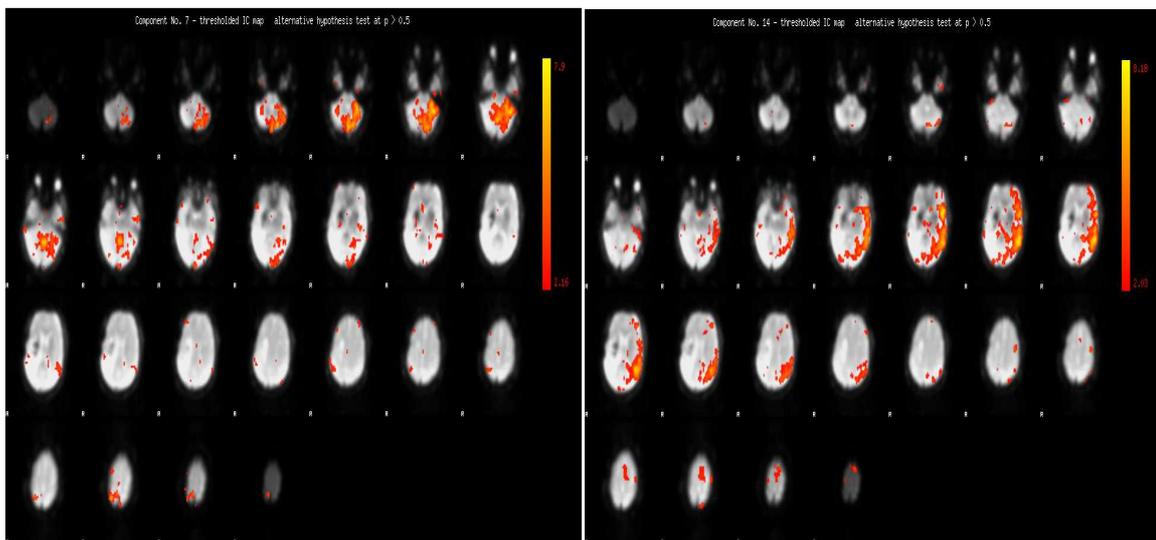


Fig.4.20 Mappe spaziali task-correlate (Pre, T1).

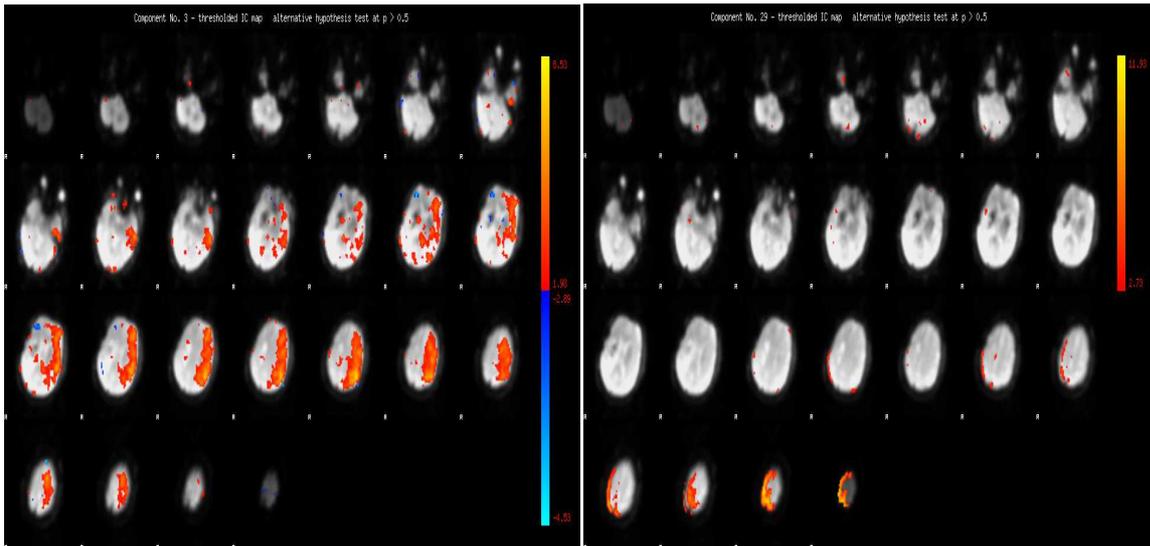


Fig.4.21 Mappe spaziali task-correlate (Post, T3).

4.2.1 Indici valutativi di fMRI

A partire dalle percentuali di attivazione ricavate, è stata valutata la variazione del reclutamento avvenuta nei soggetti in seguito al trattamento di riabilitazione. Per ogni task eseguito, si è calcolato l'aumento o la diminuzione dell'attività neuronale in ogni ROI sottraendo le percentuali di attivazione ottenute prima del trattamento da quelle ottenute post-trattamento. Il calcolo di tale indice (indicato come: *ROI_Post-Pre*) è stato fatto considerando:

- l'attivazione totale della singola ROI;
- l'attivazione della sola parte controlaterale della ROI;
- l'attivazione della sola parte ipsilaterale della ROI;
- la differenza di attivazione tra parte controlaterale ed ipsilaterale della ROI.

Ovviamente, i primi 3 indici - espressi in percentuale sul totale dell'area della ROI considerata - assumono un valore positivo nel caso in cui il reclutamento neuronale della regione sia aumentato a valle della riabilitazione, mentre il quarto indice assume un valore positivo se il peso del reclutamento dal lato controlaterale della ROI è aumentato in relazione a quello apportato dall'ipsilaterale. Mentre per la variazione relativa all'attività globale delle ROI non è possibile - osservandone semplicemente la polarità - dare una valutazione certa riguardo al miglioramento o al peggioramento della condizione del soggetto, per gli altri indici è invece possibile affermare come:

1. un segno positivo per la variazione relativa alla parte controlaterale della ROI e per la variazione della differenza tra lato controlaterale e ipsilaterale sia indice di un miglioramento, in quanto si verifica un reclutamento più corretto delle aree cerebrali coinvolte nel movimento;
2. un segno negativo per la variazione relativa alla parte ipsilaterale della ROI sia anch'esso indice di un miglioramento, per le stesse motivazioni espresse al punto 1.

Tuttavia, per quanto concerne il cervelletto, osservando i valori ricavati per il soggetto di controllo le considerazioni ai punti 1. e 2. vanno invertite: per tale ROI si è infatti osservata una maggiore attività nell'emisfero ipsilaterale al movimento dell'arto.

Inoltre, per quanto concerne l'attività complessiva, sembra lecito ipotizzare - come è stato fatto al paragrafo precedente - che una sua diminuzione possa implicare un reclutamento meno grezzo (e quindi più selettivo) delle ROI. A tale considerazione bisogna comunque porre un limite, essendo presente di fatto un valore minimo nell'attivazione di ogni ROI per un soggetto normale. Non avendo però a disposizione delle "quote standard" di reclutamento, alla stregua dei valori di riferimento che è stato possibile calcolare per i parametri di *gait analysis*, non è possibile stabilire in che misura eventuali diminuzioni nell'attività siano interpretabili come un reclutamento più selettivo oppure come un peggioramento del quadro neurologico del soggetto. Caso per caso si sono quindi analizzate le varie situazioni, considerando anche i valori ricavati in precedenza.

Le tabelle dalla 4.44 alla 4.51 riportano quindi gli indici *ROI_Post-Pre* ricavati per i soggetti di questo studio.

Soggetto 1 (Pre: T0, Post: T2):

ROI_Post-Pre	PASSIVO OL				ATTIVO OL			
	TOT	CL	IL	CL-IL	TOT	CL	IL	CL-IL
Attivazione:								
Pre-motoria	-17,14	-30,78	-5,40	-25,38	-7,81	-15,76	-1,17	-14,59
Senso-motoria	-7,96	-10,26	-4,31	-5,95	-5,03	8,10	-2,91	11,01
Area motoria	-6,09	-14,70	-1,01	-13,69	-31,83	-6,65	-50,81	44,16
Cervelletto	-24,67	-14,57	-34,44	19,87	-5,29	-15,82	5,87	-21,69

Tab. 4.44 Indici *ROI_Post-Pre* per i task relativi all'arto sano del soggetto 1 [%].

Osservando i task relativi all'arto sano del primo soggetto, da T0 a T2 tutte le ROI diminuiscono la loro percentuale di attivazione globale, soprattutto l'area motoria nel task A, il cervelletto e l'area pre-motoria nel task P. Nel task A si verifica un reclutamento dell'area motoria decisamente migliorato (al contrario di ciò che avviene nel task P), dimezzandosi l'attivazione nell'emisfero ipsilaterale e facendo così ricadere il peso maggiore sul lato controlaterale. Lo stesso non si può affermare per l'area pre-motoria, dato che - in entrambi i task - la diminuzione dell'attività in tale ROI è quasi esclusivamente avvenuta nell'emisfero controlaterale. Tuttavia, si ricorda come questa regione presentasse un'attivazione corretta già pre-trattamento, e queste modifiche non sembrano essere state tali da determinare un peggioramento. Infine, il comportamento del cervelletto cambia a seconda del task eseguito, e ciò è dovuto alle diverse variazioni emerse nel reclutamento del lato ipsilaterale, che si è comunque mantenuto quello maggiormente reclutato in ambedue i casi: nel task P diminuisce quasi del 35%, mentre nel task A aumenta del 6%.

ROI_Post-Pre	PASSIVO CL				ATTIVO CL			
	TOT	CL	IL	CL-IL	TOT	CL	IL	CL-IL
Attivazione:								
Pre-motoria	-13,99	-17,13	-3,69	-13,44	30,03	36,12	28,83	7,29
Senso-motoria	-5,29	-23,63	32,39	-56,03	45,70	63,81	28,25	35,56
Area motoria	-13,46	-11,11	-12,60	1,49	22,78	20,91	20,65	0,26
Cervelletto	-11,03	-2,39	-19,99	17,60	-45,81	-39,42	-50,16	10,74

Tab. 4.45 Indici ROI_Post-Pre per i task relativi all'arto paretico del soggetto 1 [%].

Per quanto riguarda i movimenti dell'arto paretico, durante il task P tutte le ROI diminuiscono nell'attivazione globale, mentre nel task A si osserva un aumento dell'attività delle prime 3 ROI, a fronte di una significativa diminuzione del reclutamento del cervelletto. E' interessante notare la diversa evoluzione dell'attività delle aree pre-motoria e senso-motoria tra i due task. Relativamente al movimento attivo, vi è un aumentato reclutamento in entrambe le parti di tali ROI, ma di entità maggiore nell'emisfero controlaterale e ciò si manifesta con un segno positivo dell'indice relativo alla differenza CL-IL. Indice che cambia polarità nel task P: mentre il lato controlaterale delle ROI diminuisce la propria attivazione, quello ipsilaterale o rimane stabile (pre-motoria) o aumenta significativamente il suo reclutamento (senso-motoria), determinando come si era notato in precedenza un peggioramento nell'attivazione di queste ROI. Riguardo l'area motoria, non intercorrono modifiche nei rapporti tra le attivazioni a livello dei due emisferi: il reclutamento diminuisce (task P) o aumenta (task A) omogeneamente in entrambi, permanendo comunque in una situazione corretta. Infine, l'indice della differenza CL-IL del cervelletto è simile tra i due movimenti (nonostante la diminuzione dell'attività in tale ROI sia molto più marcata durante quello attivo).

Soggetto 2 (Pre: T0, Post: T2)

ROI_Post-Pre	PASSIVO OL				ATTIVO OL			
	TOT	CL	IL	CL-IL	TOT	CL	IL	CL-IL
Attivazione:								
Pre-motoria	9,44	-0,79	14,87	-15,66	-31,49	-3,90	-56,82	52,92
Senso-motoria	8,41	-15,15	25,27	-40,41	-23,69	8,24	-49,54	57,78
Area motoria	-13,31	-29,66	-9,60	-20,06	-7,92	7,09	-5,15	12,24
Cervelletto	-3,93	-8,03	0,00	-8,03	-70,60	-79,98	-61,21	-18,77

Tab. 4.46 Indici ROI_Post-Pre per i task relativi all'arto sano del soggetto 2 [%].

Per questo soggetto si nota un diversa evoluzione delle attivazioni delle prime 3 ROI. Osservando il task A, si nota una diminuzione del reclutamento totale a cui però si accompagnano: un aumento dell'attivazione controlaterale di senso-motoria e motoria; una marcata diminuzione dell'attivazione ipsilaterale di pre-motoria e senso-motoria. Questi due aspetti comportano un miglioramento nelle modalità di reclutamento di tali aree cerebrali, come si può notare dai segni positivi del quarto indice. Osservando invece il task P: aumenta il reclutamento ipsilaterale di area pre-motoria e senso-motoria; diminuisce quello controlaterale di senso-motoria e motoria. Tali circostanze comportano un peggioramento dell'attività di queste ROI.

Infine, il reclutamento del cervelletto durante il movimento attivo diminuisce complessivamente del 70%, diventando però la sua attività preponderante nel lato ipsilaterale (tabella 4.33). Per quanto riguarda il task P, invece, la già debole attivazione osservata in T0 per quest'ultima ROI non si è più registrata a valle del trattamento.

ROI_Post-Pre	<u>PASSIVO CL</u>				<u>ATTIVO CL</u>			
	TOT	CL	IL	CL-IL	TOT	CL	IL	CL-IL
Attivazione:								
Pre-motoria	-21,54	-10,30	-26,69	16,39	-45,22	-14,92	-83,91	NA
Senso-motoria	-25,47	-25,04	-24,97	-0,06	-79,72	-65,14	-96,33	NA
Area motoria	-39,47	-37,98	-29,40	-8,58	-38,44	-11,62	-67,63	NA
Cervelletto	5,11	2,98	6,91	-3,93	-33,51	-43,40	-22,25	NA

Tab. 4.47 Indici ROI_Post-Pre per i task relativi all'arto paretico del soggetto 2 [%].

Relativamente al task P dell'arto paretico, in seguito alla riabilitazione si assiste ad una diminuzione dell'attività delle prime 3 ROI, mentre il cervelletto varia molto poco il suo reclutamento complessivo. La ridotta attivazione dell'area pre-motoria si verifica maggiormente nel lato ipsilaterale della ROI, determinando un valore positivo per il quarto indice, mentre per le altre aree la diminuzione (senso-motoria e motoria) o il leggero aumento (cervelletto) del reclutamento è maggiormente equidistribuito tra i due emisferi. Per quanto riguarda il movimento attivo, invece, come si è detto in precedenza non è stata rilevata alcuna attività neuronale nelle aree indagate post-trattamento; di conseguenza tutti gli indici presentano segno negativo e non sono stati considerati per la successiva analisi di correlazione.

Soggetto 3 (Pre: T1, Post: T2)

ROI_Post-Pre	<u>PASSIVO OL</u>				<u>ATTIVO OL</u>			
	TOT	CL	IL	CL-IL	TOT	CL	IL	CL-IL
Pre-motoria	9,25	23,95	0,00	23,95	-66,99	-83,48	-54,37	NA
Senso-motoria	34,93	79,64	0,00	79,64	-58,15	-61,57	-57,96	NA
Area motoria	0,00	0,00	0,00	0,00	-70,14	-68,68	-76,87	NA
Cervelletto	17,34	0,48	34,20	-33,72	-17,03	-19,59	-12,24	NA

Tab. 4.48 Indici ROI_Post-Pre per i task relativi all'arto sano del soggetto 3 [%].

Per quanto riguarda il terzo soggetto, è stata osservata una differente evoluzione nelle attivazioni tra i task relativi all'arto sano. Infatti, relativamente al movimento passivo, mentre in T1 non si è registrata alcuna attività, in T2 è comparso un reclutamento corretto delle aree pre-motoria, senso-motoria e del cervelletto, attive esclusivamente nell'emisfero controlaterale (le prime due) o nell'ipsilaterale (cervelletto); tuttavia, l'area motoria primaria è rimasta inattiva anche in T2.

I miglioramenti osservati durante il task passivo si perdono quando il soggetto è stato chiamato ad eseguire il movimento autonomamente. Infatti, in questo caso non si è verificato alcun reclutamento neuronale nelle ROI considerate e le attivazioni registrate in T1 si sono perse del tutto.

ROI_Post-Pre	<u>PASSIVO CL</u>				<u>ATTIVO CL</u>			
Attivazione:	TOT	CL	IL	CL-IL	TOT	CL	IL	CL-IL
Pre-motoria	-5,17	-2,54	-7,33	NA	-13,54	19,01	-56,02	75,03
Senso-motoria	-18,46	-22,97	-9,31	NA	-13,09	18,48	-53,06	71,54
Area motoria	-6,09	0,00	-12,07	NA	-43,88	-48,28	-51,71	3,42
Cervelletto	-7,23	-3,91	-10,16	NA	19,75	34,19	6,36	27,83

Tab. 4.49 Indici ROI_Post-Pre per i task relativi all'arto paretico del soggetto 3 [%].

Contrariamente al task P dell'arto sano, per lo stesso task dell'arto paretico non è stata osservata alcuna attivazione delle ROI considerate a valle della riabilitazione. Come si può notare dai valori degli indici, ad ogni modo, il reclutamento era molto debole già prima del trattamento. Diversa è la situazione verificatasi per il movimento attivo. In questo caso, si può osservare come ad una riduzione del reclutamento totale delle aree pre-motoria e senso-motoria, corrisponda un netto miglioramento delle loro attivazioni, aumentando dal lato controlaterale e diminuendo drasticamente da quello ipsilaterale. L'area motoria, invece, in seguito alla riabilitazione è diventata inattiva (tabella 4.39). Il cervelletto, contrariamente a quello che si è osservato in tutti i task attivi di tutti i soggetti analizzati in questo studio, aumenta il suo reclutamento e lo fa quasi esclusivamente nella sua porzione controlaterale. Questi ultimi due aspetti sembrano suggerire una probabile azione compensatoria da parte del cervelletto, che sopperisce alla mancata attività dell'area motoria.

Soggetto 4 (Pre: T1, Post: T3)

ROI_Post-Pre	<u>PASSIVO OL</u>				<u>ATTIVO OL</u>			
Attivazione:	TOT	CL	IL	CL-IL	TOT	CL	IL	CL-IL
Pre-motoria	-42,94	-54,00	-27,06	NA	-2,62	0,00	-1,34	NA
Senso-motoria	-33,72	-61,03	-12,92	NA	-0,01	0,00	-1,61	NA
Area motoria	-64,42	-71,72	-16,10	NA	0,00	0,00	0,00	NA
Cervelletto	-16,30	-0,71	-21,41	NA	-13,71	-26,37	0,00	NA

Tab. 4.50 Indici ROI_Post-Pre per i task relativi all'arto sano del soggetto 4 [%].

Come detto in precedenza, per il quarto soggetto non è stato possibile identificare in T3 alcuna componente relativa ai task dell'arto sano. L'attività neuronale durante il movimento attivo, tra l'altro, in T1 era già pressoché assente (eccezion fatta per il cervelletto, attivo nel solo emisfero controlaterale).

ROI_Post-Pre	<u>PASSIVO CL</u>				<u>ATTIVO CL</u>			
Attivazione:	TOT	CL	IL	CL-IL	TOT	CL	IL	CL-IL
Pre-motoria	-7,82	-22,19	0,00	-22,19	55,17	28,56	74,93	-46,36
Senso-motoria	-5,14	-24,38	0,00	-24,38	57,09	30,97	74,43	-43,46
Area motoria	0,00	0,00	0,00	0,00	19,36	-6,04	3,03	-9,07
Cervelletto	11,61	18,93	0,00	18,93	-12,59	0,06	-32,76	32,82

Tab. 4.51 Indici ROI_Post-Pre per i task relativi all'arto paretico del soggetto 4 [%].

Riguardo le modifiche avvenute durante il task A dell'arto paretico, si registra un notevole incremento dell'attivazione delle ROI pre-motoria e senso-motoria, il cui reclutamento però aumenta in maniera molto più marcata nell'emisfero ipsilaterale. Come detto in precedenza, per la ROI motoria si è notato un disaccordo tra i risultati derivanti dalle due diverse analisi - totale e per emisferi. Per il cervelletto, si assiste invece ad una riduzione dell'attività nel solo emisfero ipsilaterale (che ad ogni modo rimane ancora quello maggiormente attivo), rimanendo inalterato il reclutamento in quello controlaterale.

A differenza del movimento attivo, durante quello passivo si è osservata la deattivazione delle ROI pre-motoria e senso-motoria, e dall'attivazione del cervelletto nella sola parte controlaterale. Il fatto che si attivi il lato apparentemente "scorretto" di quest'ultima ROI può essere nuovamente dovuto al fatto che esso sopperisca al mancato funzionamento delle altre ROI, che in questa circostanza o sono rimaste inattive (area motoria) o lo sono diventate (area pre-motoria e senso-motoria).

4.3 Risultati analisi di correlazione

L'obiettivo finale di questo studio è stato quello di determinare il grado di interazione esistente tra le modifiche avvenute nell'*outcome* motorio (determinate tramite *gait analysis*) e nell'attività cerebrale (determinate tramite fMRI) dei soggetti patologici considerati a seguito del trattamento di riabilitazione con *biofeedback*. Si è valutato cioè quali parametri relativi all'atto motorio dei pazienti prescindano da un controllo a livello del sistema nervoso centrale (e siano quindi governati semplicemente a livello periferico), e quali altri invece abbiano uno stretto legame con le variazioni emerse nell'attivazione neurale (dipendano cioè da un particolare input cerebrale).

A tal scopo, è stata condotta un'analisi di correlazione tra gli indici valutativi ricavati dalle due tecniche d'indagine impiegate che, come detto, colgono gli effetti di un avvenuto miglioramento - o eventualmente di un peggioramento - delle condizioni di ogni soggetto. In particolare, si sono considerati 24 indici relativi alla *gait analysis* e 24 indici relativi all'fMRI:

- Indice *Post-Pre* di tutti i parametri di *gait analysis* calcolati sulla base del valor medio di riferimento (12 parametri per le 2 tipologie di trial);
- Indice *ROI_Post-Pre* delle aree cerebrali, considerate sia nel loro complesso che divise in regione controlaterale e regione ipsilaterale (3 indici per ognuna delle 4 ROI, per le 2 tipologie di task).

L'analisi di correlazione è stata gioco-forza limitata ai soli parametri relativi all'arto paretico. Disponendo - dal lato della *gait analysis* - degli indici valutativi per l'arto sano dei soli secondo e quarto soggetto, non è stato possibile estendere l'analisi in tale direzione. Inoltre, per i motivi esposti al paragrafo precedente, non

si è tenuto conto degli indici valutativi del secondo soggetto. Le tabelle seguenti riportano quindi gli indici considerati:

Indice	POST-PRE [%]			POST-PRE [%]		
Arto/Trial	CL/N			CL/F		
Soggetto	Sogg.1	Sogg.3	Sogg.4	Sogg.1	Sogg.3	Sogg.4
SpeedRaw	31,58	3,51	38,60	8,04	-0,89	18,75
SpeedNor	29,62	3,15	32,71	7,23	-0,20	16,02
Cadence	-6,63	-5,00	16,44	-3,19	-9,67	18,99
StrideLengthRaw	33,33	6,67	24,44	8,06	7,26	4,03
StrideLengthNor	31,18	6,76	21,78	8,22	6,10	3,66
AnklePowerOnsetFromOLHS	-8,30	5,93	6,86	-17,35	19,64	-5,87
AnklePowerOnsetFromCLHS	-82,42	345,89	-126,36	-55,12	175,67	-20,12
AnklePowerPeakFromOLHS	-0,09	3,58	4,63	-6,32	11,98	-0,43
AnklePowerPeakFromCLHS	38,11	43,85	-28,41	17,09	248,83	28,00
AnklePowerPeak	17,63	-19,66	45,08	-1,11	-6,01	21,52
AnklePositiveWork	14,29	-12,86	18,10	8,36	10,29	8,36
AnkleNegativeWork	8,70	-13,77	34,78	32,26	9,68	-35,48

Tab. 4.52 Indici valutativi di *gait analysis*.

Indice	ROI_POST-PRE [%]			ROI_POST-PRE [%]		
Arto/Task	CL/A			CL/P		
Soggetto	Sogg.1	Sogg.3	Sogg.4	Sogg.1	Sogg.3	Sogg.4
Pre-motoria totale	30,03	-13,54	55,17	-13,99	-5,17	-7,82
Senso-motoria totale	45,7	-13,09	57,09	-5,29	-18,46	-5,14
Motoria totale	22,78	-43,88	19,36	-13,46	-6,09	0
Cervelletto totale	-45,81	19,75	-12,59	-11,03	-7,23	11,61
Pre-motoria controlaterale	36,12	19,01	28,56	-17,13	-2,54	-22,19
Senso-motoria controlaterale	63,81	18,48	30,97	-23,63	-22,97	-24,38
Motoria controlaterale	20,91	-48,28	-6,04	-11,11	0	0
Cervelletto controlaterale	-39,42	34,19	0,06	-2,39	-3,91	18,93
Pre-motoria ipsilaterale	28,83	-56,02	74,93	-3,69	-7,33	0
Senso-motoria ipsilaterale	28,25	-53,06	74,43	32,39	-9,31	0
Motoria ipsilaterale	20,65	-51,71	3,03	-12,6	-12,07	0
Cervelletto ipsilaterale	-50,16	6,36	-32,76	-19,99	-10,16	0

Tab. 4.53 Indici valutativi di fMRI.

La correlazione è stata eseguita in ambiente Matlab, utilizzando la *function CORR* che ha fornito in output - assieme al coefficiente di correlazione lineare di Pearson tra tutti gli indici di *gait analysis* e tutti gli indici di fMRI - anche il relativo valore di *p-value*. Assumendo un livello di significatività α pari al 5%, si sono considerate statisticamente significative le sole correlazioni per le quali: $\alpha < 0.05$. I risultati ottenuti sono riportati nelle tabelle seguenti; questi sono stati suddivisi secondo le 4 combinazioni tra le diverse condizioni sperimentali: task attivo/trial normale, task attivo/trial massimale, task passivo/trial normale, task passivo/trial massimale. Le tabelle riportano i valori dei coefficienti di Pearson ricavati e - tra parentesi - il

relativo *p-value*. Per maggiore immediatezza di lettura, si riportano le sole coppie di indici che hanno soddisfatto la condizione di significatività imposta, sottintendendo che tutte le altre coppie sono risultate scorrelate, oppure correlate in maniera non significativa.

TRIAL:N TASK:A	Speed Raw	Speed Nor	StrideLength Raw	StrideLength Nor	PowerOnset FromCLHS	Ankle PowerPeak	Ankle PositiveWork
Premotoria totale						0.998 (0.042)	
Sensomotoria totale	0.999 (0.024)	0.998 (0.036)			-0.998 (0.043)		0.999 (0.025)
Premotoria controlat.				0.998 (0.041)			
Motoria controlat.			0.998 (0.040)	1 (0.003)			
Sensomotoria ipsilaterale						0.998 (0.045)	
Cervelletto ipsilaterale			-1 (0.018)				

Tab. 4.54 Correlazione tra indici *gait*/fMRI relativi a: trial normale/task attivo.

Dalla tabella 4.54 si può notare come esista la possibilità di legami particolarmente imporanti tra le modifiche dell'*outcome* motorio durante la camminata a velocità normale e le variazioni nell'attivazione cerebrale durante l'esecuzione del task attivo. Premesso che tutti i valori del coefficiente di Pearson sono prossimi all'unità, dato il povero numero di soggetti a disposizione e quindi di indici da correlare linearmente, per il campione a disposizione in questo studio si sono osservati tre importanti risultati:

- l'attività dell'area pre-motoria è correlata positivamente al massimo picco di potenza espresso alla caviglia;
- un aumento della lunghezza del ciclo del passo è determinato da un incrementato reclutamento delle regioni controlaterali di area pre-motoria ed area motoria primaria;
- l'attività dell'area senso-motoria sembra avere un ruolo molto importante: ad un suo aumento, infatti, corrisponde: una maggiore velocità; un miglioramento del *timing* di espressione del picco di potenza; un maggiore lavoro positivo prodotto alla caviglia.

La stessa regione ipsilaterale di quest'ultima ROI, inoltre, appare strettamente legata al massimo picco di potenza. Infine, l'attività del lato ipsilaterale del cervelletto è risultata correlata negativamente alla lunghezza del ciclo del passo. I risultati sembrano quindi escludere qualunque tipo di relazione tra le modifiche nell'attivazione cerebrale e: la frequenza della camminata, l'energia assorbita alla caviglia (lavoro negativo), la potenza espressa dalla caviglia in corrispondenza dell'*heelstrike* di entrambi gli arti.

TRIAL:F TASK:A	PowerOnset FromOLHS	PowerPeak FromOLHS	PowerPeak FromCLHS	Ankle PositiveWork
Motoria totale			-1 (0.002)	-0.999 (0.029)
Motoria controlat.		-0.997 (0.048)		
Motoria ipsilaterale	-0.997 (0.046)			
Cervelletto ipsilaterale	1 (0.002)	1 (0.010)		

Tab. 4.55 Correlazione tra indici *gait*/fMRI relativi a: trial fast/task attivo.

Le correlazioni emerse dalla tabella precedente si perdono nel momento in cui si sono considerati gli indici relativi al trial *fast*. Massimo picco di potenza, velocità e lunghezza dello *stride* non sembrano ora dipendere da alcun input a livello cerebrale. Come si ricorda, i soggetti in questa tipologia di camminata non riuscivano ad esprimere - per i parametri citati - gli stessi miglioramenti osservati a velocità normale, rimanendo al di fuori dei *range* di normalità ricavati.

Quello che invece si nota dai risultati in tabella 4.55, è la presenza di un meccanismo di controllo esercitato dall'area motoria primaria sullo schema di appoggio al suolo dei soggetti. Il reclutamento di tale ROI è infatti correlato negativamente al *timing* del picco di potenza così come alla potenza espressa in corrispondenza dei due *heelstrikes*. Ad un aumento dell'attività dell'area motoria, è quindi corrisposto sia un anticipo dell'espressione del picco di potenza che uno sviluppo della potenza stessa più appropriato in corrispondenza degli istanti temporali significativi del ciclo del passo. Entrambi questi aspetti sono indici di un miglioramento dell'atto motorio. Tale miglioramento sembra dipendere anche da una minore attività nel lato ipsilaterale del cervelletto, che risulta infatti correlato positivamente ai suddetti parametri.

TRIAL:N TASK:P	Speed Raw	Cadence	PowerOnset FromOLHS	PowerOnset FromCLHS	PowerPeak FromCLHS	Ankle NegativeWork
Sensomotoria totale				-0.997 (0.047)		
Premotoria controlat.	-0.998 (0.039)					
Sensomotoria controlat.						-1 (0.004)
Motoria controlat.			0.999 (0.035)			
Cervelletto controlat.					-1 (0.008)	
Premotoria ipsilaterale						0.999 (0.025)
Motoria ipsilaterale		1 (0.017)				

Tab. 4.56 Correlazione tra indici *gait*/fMRI relativi a: trial normale/task passivo.

TRIAL:F TASK:P	Speed Raw	Speed Nor	StrideLength Raw	StrideLength Nor	PowerPeak FromCLHS	Ankle PositiveWork
Sensomotoria totale					-0.999 (0.033)	-1 (0.006)
Cervelletto totale			-1 (0.020)			
Sensomotoria controlat.	-1 (0.010)	-1 (0.007)				
Premotoria ipsilaterale	0.999 (0.031)	0.999 (0.028)				
Cervelletto ipsilaterale				-1 (0.020)		

Tab. 4.57 Correlazione tra indici gait/fMRI relativi a: trial fast/task passivo.

I risultati ottenuti correlando gli indici fMRI relativi al task passivo sono di più difficile interpretazione, sia per la differente condizione sperimentale (l'azione compiuta dal soggetto non costituisce più qualcosa di volontario) sia per alcune polarità ambigue sui coefficienti di correlazione ottenuti. Ad esempio, risulta poco chiaro il motivo per cui ad un aumento dell'attività dell'area pre-motoria controlaterale dovrebbe corrispondere una diminuzione della velocità, piuttosto che un suo aumento (trial N). Nei confronti della stessa velocità, area pre-motoria ipsilaterale e senso-motoria controlaterale sembrano avere un ruolo invertito rispetto a quelle che erano state le premesse iniziali, ovvero un maggior impiego dell'emisfero controlaterale come indice di un recupero (trial F). Inoltre, non trova immediata giustificazione la presenza di relazioni tra attività cerebrale e parametri del cammino che nei risultati precedenti non erano emerse (*Cadence* e lavoro negativo alla caviglia, trial N). L'unica connessione plausibile, e che tra l'altro trova conferma con quanto rilevato in precedenza, è il ruolo esercitato dalla ROI senso-motoria nel migliorare il *timing* del picco di potenza (trial N) e l'espressione della potenza nell'istante di appoggio del piede controlaterale (trial F). Nei confronti di quest'ultimo aspetto sembra esercitare un ruolo sinergico anche la parte controlaterale del cervelletto, il che è un'evento possibile in quanto si è osservato come tale area abbia un ruolo di primo piano durante il task passivo (più di quanto non faccia durante il task attivo), oltre ad essere noto come esso rivesta un ruolo di primaria importanza nella pianificazione del movimento e della coordinazione.

Per stabilire la veridicità di tali risultati, tuttavia, sarà necessario estendere lo studio ad una popolazione più ampia di soggetti patologici.

Conclusioni

Questa Tesi, svolta presso il laboratorio di Analisi del Movimento del Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione, è stata condotta in collaborazione con il Polo Tecnologico dell'IRCCS S.Maria Nascente della Fondazione Don Carlo Gnocchi di Milano. Lo scopo è stato quello di valutare le modifiche indotte, sia a livello di attivazione neuronale che di performance motoria, da un training riabilitativo con *biofeedback* elettromiografico acustico su un campione di quattro pazienti post-ictus sofferenti di emiparesi dell'arto inferiore. Si è voluto indagare quindi sul grado di correlazione esistente tra suddette modifiche, ovvero in che misura eventuali miglioramenti dell'*outcome* motorio siano attribuibili a contemporanei progressi nelle modalità di reclutamento neuronale.

Per permettere tali valutazioni, i soggetti coinvolti in questo studio sono stati sottoposti a sedute di analisi del cammino e di risonanza magnetica funzionale prima e dopo il trattamento riabilitativo, seguendo un protocollo di acquisizione *ad hoc*. La strumentazione prevista per la *gait analysis* è consistita di: un sistema stereofotogrammetrico (BTS SMART D, 9 telecamere IR); marker cooperativi passivi disposti secondo le direttive del protocollo di acquisizione LAMB; due pedane di forza (Kistler); un elettromiografo di superficie wireless ad 8 canali per il monitoraggio dell'attività muscolare dei principali muscoli dell'arto paretico. I soggetti durante le acquisizioni dinamiche hanno camminato prima secondo la loro andatura normale, quindi a velocità massima.

Le immagini fMRI sono state ottenute tramite lo scanner Magnetom Avanto a 1.5T (Siemens) e scegliendo come task motorio di stimolazione la dorsi-plantarflessione della caviglia, eseguita - per entrambi gli arti - prima in maniera passiva, quindi attiva. Per ognuna delle quattro scansioni si è scelto un design sperimentale a blocchi di 30s, alternando periodi di task a periodi di riposo. I motivi che hanno portato alla scelta di questo task risiedono nel fatto che tale movimento produce la maggior parte di energia necessaria durante la deambulazione, oltre a rappresentare una condizione sperimentale comune alle due tecniche di indagine.

Le sedute di riabilitazione sono state caratterizzate da un utilizzo progressivamente diminuito dell'apparecchiatura di *biofeedback*, applicata al gastrocnemio laterale dell'arto paretico dei soggetti, i quali sono stati chiamati ad eseguire un training di tipo *task-oriented*, secondo i principi caratterizzanti il *motor learning*.

Per quanto concerne la *gait analysis*, i dati sono stati elaborati tramite software Matlab per ricavare le grandezze cinematiche e cinetiche caratterizzanti la deambulazione dei soggetti. L'attenzione è stata quindi focalizzata sui parametri spazio-temporali di: velocità; frequenza; lunghezza del ciclo del passo e su quelli relativi all'articolazione tibiotarsica. Si sono calcolate media e deviazione standard caratterizzanti gli stessi parametri relativi ad una popolazione di 10 soggetti di controllo. I valori ricavati hanno quindi identificato dei *range* di normalità

attraverso i quali è stato possibile valutare se i parametri relativi ai soggetti patologici, a seguito della riabilitazione, siano rientrati o meno all'interno di tali intervalli ed eventualmente in che misura si discostassero dagli stessi. Tramite questi scostamenti - calcolati in percentuale sui valori di normalità - si sono ricavati degli indici che hanno quantificato gli effetti del training riabilitativo sull'*outcome* motorio. Mentre il primo indice ha valutato l'aumento o la diminuzione dei parametri in seguito al trattamento, il secondo ha analizzato le differenze di comportamento tra i due arti prima e dopo il trattamento stesso, confrontando i parametri relativi all'arto paretico con quelli dell'arto sano. Il calcolo di questo secondo indice non è stato possibile per tutti i soggetti considerati in questo studio, ma solamente per il secondo ed il quarto.

Il primo soggetto ha evidenziato un miglioramento della performance solamente a velocità normale: si è infatti verificato un significativo aumento dell'andatura, attribuibile al rientro negli intervalli di normalità della lunghezza dello *stride*. Lo schema motorio è risultato invece pressoché invariato in entrambi i *trials*, permanendo in una condizione scorretta. Picco di potenza e lavoro positivo alla caviglia hanno evidenziato invece dei lievi aumenti solamente a velocità normale. Il secondo soggetto, che rispetto al primo ha esibito un pattern del cammino molto più corretto già pre-trattamento, ha aumentato la sua andatura incrementando sia la frequenza dei passi che la lunghezza dello *stride*. A velocità normale, picco di potenza, lavoro positivo e negativo alla caviglia - che per l'arto sano partivano da una condizione di normalità - sono aumentati significativamente per l'arto paretico, risultando così tra i due arti una situazione molto più bilanciata dopo la riabilitazione. Anche a velocità massimale sono stati riscontrati dei miglioramenti, volti soprattutto al ripristino di uno schema motorio corretto (miglior *timing* di espressione del picco di potenza ed una produzione della potenza stessa più appropriata in corrispondenza degli istanti temporali significativi del ciclo del passo), piuttosto che all'aumento della performance.

Il terzo soggetto non ha invece evidenziato alcun miglioramento in seguito alla riabilitazione, rimanendo invariata la sua andatura e perfino peggiorando il suo pattern motorio, risultando post-trattamento quasi nulli sia picco di potenza che lavoro positivo prodotti alla caviglia.

Per il quarto soggetto i miglioramenti sono stati evidenti non solo nel primo *trial*, ma anche nel secondo. A velocità normale, egli ha infatti riportato andatura, frequenza dei passi, lunghezza dello *stride* e picco di potenza relativi ad entrambi gli arti all'interno dei *range* di normalità, migliorando allo stesso tempo il proprio schema motorio. Anche a velocità massimale il soggetto è riuscito ad aumentare significativamente la sua andatura, senza compromettere qualitativamente la camminata. Si è notato però che lavoro positivo e negativo prodotti alla caviglia dell'arto sano, che pre-trattamento si trovavano già entro i loro *range* di normalità,

a seguito della riabilitazione sono aumentati molto di più rispetto quelli relativi all'arto paretico e quindi - diversamente da quanto si è verificato per il secondo soggetto - il divario tra questi parametri dei due arti si è ulteriormente ampliato (discorso valido anche per il picco di potenza), denunciando così una probabile azione compensatoria da parte dell'arto sano per incrementare ulteriormente la performance. Questa supposizione appare confermata dai valori ricavati per gli stessi parametri a velocità massima.

Per quanto concerne l'analisi fMRI, le immagini statiche funzionali 3D relative ad ognuna delle quattro sessioni di acquisizione sono state riallineate alla prima per correggere i movimenti della testa - fonte principale di errore - e sottoposte a *smoothing* spaziale con un valore di FWHM pari a 8mm. Le immagini 3D sono state quindi compattate in immagini dinamiche funzionali 4D per essere processate tramite il software MELODIC [57], che implementa la tecnica PICA (*Probabilistic Independent Component Analysis*). Questa metodica effettua una decomposizione lineare ottimizzata del volume funzionale 4D in un insieme di mappe spaziali 3D, ognuna caratterizzata da uno specifico andamento temporale (*time-course*). Dopo la decomposizione, è possibile identificare tra le varie mappe funzionali in output quelle task-correlate, e quindi visualizzare i voxel che si sono attivati in maniera statisticamente significativa durante l'esecuzione del movimento. Le mappe spaziali task-correlate sono state quindi registrate su una versione modificata dell'atlante strutturale di Harvard-Oxford, in modo da ricavare l'attivazione neuronale in ogni ROI individuata dall'atlante, sia come numero di voxel attivi che come percentuale sull'area della ROI. In particolare, si sono considerati i risultati relativi alle zone che si considera essere quelle maggiormente coinvolte durante il movimento, ovvero: area pre-motoria, area senso-motoria, area motoria primaria e cervelletto. Mentre in un primo momento le ROI sono state considerate globalmente (senza distinguere tra i due emisferi), successivamente si è discriminato il lato destro da quello sinistro, ottenendo così la differenza di attivazione tra le due parti di ogni ROI. I risultati ottenuti per l'unico soggetto di controllo disponibile hanno confermato le evidenze descritte in letteratura, ovvero che durante il movimento di un arto i neuroni dell'emisfero controlaterale ad esso siano reclutati maggiormente di quelli posti nell'emisfero ipsilaterale. Tuttavia, per quanto riguarda il cervelletto è stato osservato il contrario, essendo questo più attivo - in entrambi i task - nella sua parte ipsilaterale. Tale risultato potrà essere confermato in futuro, disponendo di un numero maggiore di soggetti di controllo. Per quanto riguarda i soggetti patologici considerati, a partire dalle percentuali di attivazione ricavate si sono ottenute le modifiche del reclutamento avvenute a seguito della riabilitazione. Ciò è stato fatto calcolando un indice che ha tenuto conto delle variazioni dell'attività neuronale tra *Pre* e *Post* considerando: le ROI nel loro complesso; le ROI separate in lato controlaterale ed ipsilaterale al

movimento; le differenze di attivazione tra i due lati delle ROI. Una diminuzione dell'attivazione globale delle ROI è stata considerata come un segnale di miglioramento per i soggetti, verificandosi difatti un reclutamento meno grezzo e più selettivo delle aree cerebrali dedicate al movimento. Allo stesso tempo un aumento dell'attività nel lato controlaterale delle ROI - così come una sua diminuzione in quello ipsilaterale - ha rappresentato un progresso nelle modalità di reclutamento, risultando maggiormente coinvolto l'emisfero corretto. In tal senso, basandosi sui risultati emersi dal soggetto di controllo, per il cervelletto si è considerata come non patologica la situazione opposta.

Il primo soggetto ha migliorato il reclutamento durante i movimenti dell'arto sano. Sebbene ROI pre-motoria, senso-motoria e cervelletto attivassero correttamente già prima della riabilitazione in entrambi i task, post-trattamento è diminuita l'attività complessiva di tutte le ROI, permanendo una modalità di reclutamento corretta. Diversa è l'evoluzione verificatasi per l'area motoria, che rispetto alle altre partiva da una condizione patologica, attivandosi maggiormente nell'emisfero ipsilaterale. Post-trattamento, l'attività di tale ROI è risultata equamente bilanciata tra i due emisferi durante il movimento attivo - frutto di una diminuzione del reclutamento nel solo emisfero ipsilaterale - mentre nel movimento passivo è permasta un'attivazione scorretta. Anche nel task passivo dell'arto paretico le ROI hanno diminuito la loro attività complessiva; tuttavia, a questo si è accompagnato un peggioramento nel reclutamento delle aree pre-motoria e senso-motoria. L'area motoria è invece risultata correttamente attiva sia prima che dopo la riabilitazione; al contrario, il cervelletto ha diminuito la sua attività nel solo emisfero ipsilaterale. Durante il task attivo si è invece verificato un aumento dell'attivazione in tutte le ROI, a parte il cervelletto che ha ridotto significativamente la sua attività, in modo equo tra i due emisferi. A confermare il risultato emerso durante il movimento passivo, l'area motoria presentava un reclutamento corretto già pre-trattamento e tale si è confermato. ROI pre-motoria e senso-motoria hanno invece mostrato dei miglioramenti nella loro attivazione, in particolar modo la seconda delle due.

Il secondo soggetto ha mostrato risultati contrastanti tra i task svolti con l'arto sano. Per quanto riguarda il movimento attivo si è verificato un miglioramento, testimoniato da una contemporanea diminuzione dell'attività globale e da un reclutamento più corretto per le aree pre-motoria, senso-motoria e cervelletto. Tuttavia, l'area motoria si è mantenuta attiva nella quasi totalità di entrambi gli emisferi. Nel task passivo si è osservata invece l'inattività da parte del cervelletto e un aumento dell'attività delle aree pre-motoria e senso-motoria. Tale aumento ha riguardato quasi esclusivamente l'emisfero ipsilaterale, determinando così una modalità di reclutamento peggiorata, alla stregua di quanto si è osservato per l'area motoria. La maggiore attività registrata post-trattamento nelle regioni ipsilaterali di queste aree potrebbe essere interpretata come un intervento per compensare

l'inattività del cervelletto, che secondo quanto affermato in precedenza dovrebbe essere maggiormente reclutato nello stesso emisfero. Se da un lato appare migliorata l'attività cerebrale durante il movimento attivo dell'arto sano, lo stesso task eseguito dall'arto paretico ha però fatto emergere la possibilità che si sia aggravato il quadro neurologico di questo soggetto. Nonostante il fatto che durante il movimento passivo sia diminuita l'attività in tutte le ROI (mantenendosi inalterata nel solo cervelletto) in concomitanza tra l'altro ad un rapporto di forze tra gli emisferi non particolarmente patologico - essendosi anzi verificato un miglior reclutamento dell'area pre-motoria - quando il soggetto ha dovuto eseguire il movimento autonomamente non è stato possibile registrare alcuna attività nelle ROI indagate. Considerando invece la seconda seduta pre-trattamento (T1), si è potuto apprezzare un notevole progresso, a conferma del fatto che i risultati ottenuti dopo la riabilitazione possano essere stati frutto di una situazione neurologica ulteriormente compromessa dal lato della lesione cerebrale. In quest'ottica, l'inalterata (e massiccia) attività del cervelletto nel task passivo potrebbe denunciare le problematiche incontrate dal soggetto.

Anche per il terzo soggetto i risultati dei task eseguiti con l'arto sano hanno dato esiti controversi. Durante il movimento passivo, in T2 si è verificato un corretto reclutamento delle aree pre-motoria, senso-motoria e del cervelletto, che prima della riabilitazione risultavano inattive. L'area motoria è tuttavia rimasta inattiva anche post-trattamento. Per quanto riguarda il task attivo, invece, le componenti task-correlate individuate prima della riabilitazione sono andate perse. Si può quindi ipotizzare che - a movimento imposto - il soggetto abbia imparato a reclutare correttamente le aree dedicate, mentre muovendo autonomamente il piede non sia stato in grado e, anzi, abbia perso tale funzionalità. Durante il movimento attivo dell'arto paretico si sono verificati sia miglioramenti che peggioramenti. I primi hanno riguardato le aree pre-motoria e senso-motoria, che dopo la riabilitazione hanno decisamente migliorato il loro reclutamento, estendendolo al solo emisfero controlaterale e diminuendolo complessivamente. I secondi hanno riguardato l'area motoria - che in T2 è risultata inattiva - e per tale motivo potrebbero essere considerati di peso specifico maggiore rispetto ai progressi registrati nelle altre aree, considerando anche l'*outcome* motorio relativo a tale soggetto, che di fatto risulta l'unico rimasto invariato - o al più peggiorato - tra i quattro soggetti considerati. Per compensare l'inattività della ROI motoria sembra essere intervenuto il cervelletto, il quale ha aumentato la sua attività reclutando un maggior numero di neuroni quasi esclusivamente dall'emisfero controlaterale, ovvero dove l'area motoria avrebbe dovuto presentare la maggiore attivazione.

Per il quarto soggetto si è verificato un risultato quantomeno ambiguo - e difficilmente giustificabile - considerando i task eseguiti dall'arto sano, considerando anche (e soprattutto) quello che è stato l'*outcome* motorio relativo a

tale arto. Infatti, non è stata identificata alcuna componente task-correlata per entrambi i movimenti a valle della riabilitazione, cocciando con quelli che erano stati i miglioramenti sia in termini di performance motoria, che in termini di potenza e lavoro espressi alla caviglia. Potrebbero pertanto essere emerse delle problematiche in fase di acquisizione del segnale (come si era verificato in T0, sessione della quale non si è tenuto conto) oppure le procedure di pre-elaborazione del segnale non si sono dimostrate sufficientemente efficaci. Ad ogni modo, la successiva correlazione tra gli indici valutativi relativi alle due tecniche di indagine non è stata eseguita - data la scarsità del campione a disposizione - per l'arto in questione. Per i task eseguiti dall'arto paretico, invece, è stato possibile notare come: durante il movimento passivo, si sia verificata la deattivazione delle regioni controlaterali di ROI pre-motoria e senso-motoria, in luogo dell'attivazione della stessa regione del cervelletto (permanendo inattiva l'area motoria primaria); durante il movimento attivo, si sia registrato un massiccio incremento dell'attività delle ROI pre-motoria e senso-motoria, soprattutto nell'emisfero ipsilaterale (ovvero quello sano, sfruttato nella sua quasi totalità) determinando così un reclutamento scorretto; tale condizione si è confermata in T3 anche per l'area motoria, mentre il cervelletto ha ridotto la sua attività complessiva mantenendo una corretta proporzione tra gli emisferi.

Per determinare il legame tra le variazioni riscontrate sull'*outcome* motorio e sul pattern di attivazione neurale dei soggetti considerati è stata condotta un'analisi di correlazione tra gli indici ricavati dalle due tecniche d'indagine, relativamente al solo arto paretico. Ogni indice relativo alla *gait analysis* è stato correlato agli indici di fMRI per valutare se le modifiche di alcuni parametri del cammino possano dipendere da particolari cambiamenti nell'attività cerebrale oppure prescindano da un controllo centrale. Da tale correlazione si è scelto di escludere il secondo soggetto, per le motivazioni precedentemente esposte. I risultati ottenuti andranno in futuro sottoposti ad ulteriore verifica, ampliando il campione dei soggetti patologici: i coefficienti della correlazione lineare di Pearson ottenuti per un valore del *p-value* minore del 5%, difatti, hanno tutti valore prossimo all'unità (se non unitario). Per il limitato campione considerato in questo studio è tuttavia risultato che, considerando le variazioni degli *outcomes* relativi a task attivo fMRI e trial normale *gait*: l'attività delle regioni controlaterali di ROI pre-motoria e motoria è correlata positivamente alla lunghezza del ciclo del passo, così come quella del cervelletto ipsilaterale le è correlata negativamente; il massimo picco di potenza alla caviglia è correlato positivamente all'attività di ROI pre-motoria e senso-motoria (ipsilaterale); la stessa area senso-motoria è: positivamente correlata a velocità e lavoro positivo, negativamente correlata all'*onset* del picco di potenza (in riferimento all'*heelstrike* controlaterale). Questi legami sono andati persi nel momento in cui sono stati considerati gli indici relativi al trial *fast*, molto

probabilmente per il fatto che i soggetti considerati non hanno espresso a tale velocità i progressi esibiti all'andatura normale. In questo caso è emerso come una più corretta espressione di potenza in corrispondenza dei due *heelstrikes* ed un miglior *timing* del suo picco si verificano in concomitanza ad un aumento dell'attività dell'area motoria e ad una diminuzione di quella del cervelletto (ipsilaterale). Per quanto riguarda infine le correlazioni ottenute dagli indici fMRI relativi al task passivo, queste sono di più difficile interpretazione e - considerando alcuni segni dei coefficienti - giustificazione; la loro lettura sarà quindi maggiormente comprensibile da un personale specializzato nel settore. Tuttavia, è sembrata emergere una conferma sul ruolo rivestito dall'area senso-motoria e dal cervelletto nel determinare un miglior schema di appoggio dell'arto paretico: a fronte di un'aumento della loro attività corrisponde infatti un'anticipo dell'*onset* del picco ed una miglior espressione di potenza. Ad ogni modo, si fa nuovamente presente che tali risultati andranno successivamente confermati o smentiti: il campione a disposizione in questa Tesi è quantitativamente troppo limitato per giungere a delle conclusioni robuste.

Uno degli obiettivi di questa Tesi è stato quello di verificare se la metodologia PICA per l'analisi di immagini fMRI, relativamente a questo ambito, fosse efficacemente impiegabile, dato l'insuccesso ottenuto in studi precedenti che hanno utilizzato il GLM o la *cluster analysis*. In tal senso le risposte sono state positive, essendo stato possibile ricavare dei risultati significativi per tutti i soggetti a valle della decomposizione in ICs. La maggior problematica riscontrata, tuttavia, è stata quella di evitare falsi positivi al momento dell'identificazione delle mappe task-correlate, la cui eventuale inclusione può essere causa di un pesante inquinamento dei risultati finali. Non sempre infatti il segnale modulante tali mappe ha ripercorso fedelmente il pattern atteso dell'effetto BOLD, ma anzi ha spesso presentato variazioni soggetto-specifiche. Solamente tramite l'esperienza, ed eventualmente in presenza di personale competente, si potrà avere la certezza di non commettere errori di questo tipo.

In seguito al training con *biofeedback*, i soggetti considerati in questa Tesi hanno mostrato risultati maggiormente confrontabili per quanto riguarda l'*outcome* motorio (specialmente a velocità normale), mentre hanno presentato evoluzioni diverse l'una dall'altra per quanto concerne la loro riorganizzazione cerebrale, scaturita anche da situazioni di partenza più o meno patologiche in base all'estensione ed alla localizzazione del trauma. Tuttavia, una trend comune che si è osservato tra i vari soggetti è stato quello di un forte coinvolgimento del cervelletto pre-trattamento, la cui attività si è poi drasticamente ridotta in seguito alla riabilitazione, a meno di eventuali azioni compensatorie nei confronti di altre aree cerebrali.

Il fine ultimo di questo studio non è comunque quello di suggerire un impiego nella routine clinica del protocollo riabilitativo descritto - date le inevitabili problematiche relative ai costi ed alle tempistiche di acquisizione - bensì quello di indicare una strada percorribile per una caratterizzazione robusta e statisticamente valida delle connessioni esistenti tra attività cerebrale e performance motoria in pazienti post-ictus. Questo dimodoché in futuro si abbia a disposizione un quadro significativo di tali correlazioni, con le quali i clinici si possano interfacciare durante gli ordinari trattamenti di riabilitazione. A partire dai progressi verificatisi sull'*outcome* motorio, si potrà quindi risalire a quali modifiche nell'attività neuronale siano verosimilmente avvenute. A tal fine sarà necessario coinvolgere un numero molto maggiore di soggetti patologici da sottoporre al protocollo in questione. Una caratterizzazione maggiormente accurata e completa potrà essere ottenuta, inoltre, estendendo le acquisizioni di *gait analysis* in corrispondenza ad ogni seduta fMRI (e non semplicemente prima e dopo il training con *biofeedback*). Un ulteriore step sarà quello di disporre di un numero adeguato di soggetti di controllo per i dati di attivazione cerebrale, in modo da ricavare - come è stato fatto per l'analisi del cammino - un *range* di reclutamento neuronale fisiologico e statisticamente valido per ogni ROI considerata, il quale possa descrivere in maniera più precisa l'evoluzione del quadro neurologico dei pazienti, a partire dalle loro condizioni di partenza (T0) e di fine terapia (T3).

Bibliografia

- [1] J.Perry. *Analisi del movimento*. Elsevier, 2005.
- [2] A.Cappello, A.Cappozzo, P.E.di Prampero. *Bioingegneria della postura e del movimento*. Pàtron, 2003.
- [3] R.B.Davis III, S.Ounpuu, D.Tibursky, J.R.Gage. *A gait analysis data collection and reduction technique*. Human Movement Science, 10: 575-587, 1991.
- [4] A.Cappozzo, F.Catani, U.Della Croce, A.Leardini. *Position and orientation in space of bones during movement: anatomical frame definition and determination*. Clinical Biomechanics, 10(4): 171-178, 1995.
- [5] A.Leardini, Z.Sawacha, G.Paolini, R.Nativo, S.Ingrosso, M.G.Benedetti. *A new anatomical based protocol for gait analysis in children*. Gait & Posture, 26: 560-571, 2007.
- [6] Appunti del corso di Bioingegneria del movimento e riabilitazione.
- [7] C.Frigo, M.Rabuffetti, D.C.Kerrigan, L.C.Deming, A.Pedotti. *Functionally oriented and clinically feasible quantitative gait analysis method*. Medical & Biological Engineering & Computing, 36: 179-185, 1998.
- [8] M.Rabuffetti, P.Crenna. *A modular protocol for the analysis of movement in children*. Atti ESMAC, Warsaw (Poland): 36-37, 2004.
- [9] <http://atec.utdallas.edu/midori/Handouts/walkingGraphs.htm>
- [10] M.Glanz, S.Klawansky, T.Chalmers. *Biofeedback therapy in stroke Rehabilitation: a review*. Journal of the Royal Society of Medicine, 90(1): 33-39, 1997.
- [11] H.Huang, S.L.Wolf, J.He. *Recent developments in biofeedback for neuromotor rehabilitation*. Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation, 10(3): 3-11, 2006.
- [12] <http://www.elemaya.com/>
- [13] <http://nealmiller.org/?p=70>
- [14] D.A.Winter. *The biomechanics and motor control of human gait: normal, elderly and pathological*. 2nd Ed. Waterloo, Ontario: University of Waterloo Press, 1991.
- [15] C.D.Cozean, W.S.Pease, S.L.Hubbell. *Biofeedback and functional electric stimulation in stroke rehabilitation*. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 69:401-419, 1988.
- [16] E.Knutsson. *Can gait analysis improve gait training in stroke patients*. Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine Supplement, 30:73-80, 1994.

- [17] J.D.Moreland, M.A.Thomson, A.R.Fuoco. *Electromyographic biofeedback to improve lower extremity function after stroke: a meta-analysis*. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 79: 134-140, 1998.
- [18] H.Woodford, C.Price. *EMG biofeedback for the recovery of motor function after stroke*. Cochrane Database of Systematic Reviews (2): CD004585, 2007.
- [19] K.Parvantemi, S.J.Olney, B.Brouwer. *Changes in muscle group work associated with changes in gait speed of persons with stroke*. Clinical Biomechanics (Bristol, Avon), 22: 813-820, 2007.
- [20] C.J.Winstein, R.A.Schmidt. *Reduced frequency of knowledge of results enhances motor skill learning*. Journal of Experimental Psychology Learning Memory and Cognition, 80: 373-385, 1990.
- [21] Q.Lai, C.H.Shea, G.Wulf et al. *Optimizing generalized motor programs and parameter learning*. Res Q Exerc Sport, 71: 10-24, 2000.
- [22] J.Jonsdottir, D.Cattaneo, M.Recalcati, A.Regola, A.Crippa, M.Rabuffetti, M.Ferrarin, A.Casiraghi. *Concepts of motor learning applied to a rehabilitation protocol using biofeedback to improve gait in a chronic stroke patient: an A-B system study with multiple gait analyses*. Neurorehabilitation and Neural Repair, 21: 190, 2007.
- [23] J.Jonsdottir, D.Cattaneo, M.Recalcati, A.Regola, M.Rabuffetti, M.Ferrarin, A.Casiraghi. *Task-oriented biofeedback to improve gait in individuals with chronic stroke: motor learning approach*. Neurorehabilitation and Neural Repair, 20(10): 1-8, 2009.
- [24] <http://www.fkt-riabilitazione.it/biofeedback.html>
- [25] <http://www.ncneurocenter.com/>
- [26] <http://www.everydayhealth.com/fibromyalgia-pictures/8-drug-free-ways-to-treat-fibromyalgia-pain.aspx#/slide-6>
- [27] <http://en.wikipedia.org/wiki/Biofeedback>
- [28] www.bioclinica.unipi.it/lezioni/bioingegneria/Esploraz_funz_cervello/
- [29] www.biotechnologie.univaq.it/
- [30] S.Ogawa, T.M.Lee et al. *Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A., 87: 9868-9872, 1990.
- [31] www.dei.unipd.it/corsi/bioingegneria/bertoldo/Lezio8_fmRI_2008_2008.pdf
- [32] www.fmrib.ox.ac.uk/fslcourse/lectures/melodic.pdf
- [33] www.brainvoyager.com/
- [34] www.brainmagix.blogspot.com/

- [35] www.indiana.edu/~panlab/fmriDocs/studyDesign.pdf
- [36] B.H.Dobkin, A.Firestine, M.West, K.Saremi, R.Woods. *Ankle dorsiflexion as an fMRI paradigm to assay motor control for walking during rehabilitation*. NeuroImage, 23: 370-381, 2004.
- [37] B.J.MacIntosh, R.Mraz, N.Baker, F.Tam, W.R.Staines, S.J.Graham. *Optimizing the experimental design for ankle dorsiflexion fMRI*. Neuroimage, 22: 1619-1627, 2004.
- [38] P.Pohl, S.Perera, S.Duncan, R.Maletsky, R.Whitman, S.Studensky. *Gains in distance walking in a 3-months follow-up poststroke: what changes?* Neurorehabilitation Neural Repair, 18: 30-36, 2004.
- [39] H.T.Hendricks, J.van Limbeek et al. *Motor recovery after stroke: a systematic review of the literature*. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 83(11): 1629-1637, 2002.
- [40] H.S.Jorgensen, H.Nakayama et al. *Recovery of walking function in stroke patients: the Copenhagen Stroke Study*. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 76 (1): 27-32, 1995.
- [41] R.Bonita, R.Beaglehole. *Recovery of motor function after stroke*. Stroke, 19 (12): 1497-1500, 1988.
- [42] T.E.Twitchell. *The restoration of motor function following hemiplegia in man*. Brain, 74: 443-480, 1951.
- [43] B.Dobkin, K.Sullivan. *Sensorimotor cortex plasticity and locomotor and motor control gains induced by body weight-supported treadmill training after stroke*. Neurorehabilitation Neural Repair, 15: 258, 2001.
- [44] C.F.Beckmann, S.M.Smith. *Probabilistic Independent Component Analysis for Functional Magnetic Resonance Imaging*. Proc. International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2002.
- [45] K.Worsley, K.Friston. *Analysis of fMRI data time series revisited-again*. Neuroimage, 2: 173-181, 1995.
- [46] C.Jutten, J.Herault. *Blind separation of sources - Part I: An adaptive algorithm based on neuromimetic architecture*. Signal Processing, 24: 1-10, 1991.
- [47] P.Comon. *Independent component analysis - A new concept?* Signal Processing, 36: 287-314, 1994.
- [48] M.J.McKeown, S.Makeig, G.G.Brown, T.P.Jung, S.S.Kindermann, A.J.Bell, T.J.Sejnowsky. *Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components*. Human Brain Mapping, 6(3): 160-188, 1998.

- [49] A.J.Bell, T.J.Sejnowsky. *An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution*. Neural Computation, 7(6): 1129-1159, 1995.
- [50] C.F.Beckmann, J.A.Noble, S.M.Smith. *Investigating the intrinsic dimensionality of fMRI data for ICA*. In Seventh International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, 2001.
- [51] M.E.Tipping, C.M.Bishop. *Mixtures of probabilistic principal component analyzers*. Neural Computation, 11(2): 443-482, 1999.
- [52] N.V.Hartig, J.Jensen. *Spatial mixture modeling of fMRI data*. Human Brain Mapping, 11(4): 233-248, 2000.
- [53] C.M.Bishop. *Neural Networks for Pattern Recognition*. Clarendon Press, Oxford (U.K.), 1995.
- [54] A.Hyvärinen, E.Oja. *A fast fixed-point algorithm for independent component analysis*. Neural Computation, 9(7): 1483-1492, 1997.
- [55] <http://www.medical.siemens.com/>
- [56] <http://www.btsbioengineering.com/>
- [57] <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>
- [58] P.Girotto. *Studio di correlazione tra fMRI e analisi del cammino per la valutazione della riabilitazione con biofeedback in pazienti post ictus*. tesi.cab.unipd.it/28282/, 2011.
- [59] <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>
- [60] <http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/mricro/>
- [61] <http://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/8797>
- [62] E.Kapreli, S.Athanasopoulos, M.Papathanasiou, P.Van Hecke, N.Strimpakos, A.Gouliamos, R.Peeters, S.Sunaert. *Lateralisation of brain activity during lower limb joints movement. An fMRI study*. Neuroimage, 32: 1709-1721, 2006.

Ringraziamenti

Il mio primo pensiero non può che andare ai miei genitori. Mamma, Papà, che in tutti questi anni non mi avete fatto mancare mai nulla, che vi siete sempre mostrati disponibili alle mie richieste, nonostante spesso abbia fatto di tutto per non meritare la vostra fiducia e il vostro sostegno. Voi, che fin da quando ero piccolo mi avete fatto scoprire l'amore per i viaggi, la bellezza di imparare sempre qualcosa di nuovo, il bisogno di dare sempre il massimo delle proprie capacità, non potrò mai ringraziarvi abbastanza per tutto quello che mi avete dato, compreso un fratello al quale non ho mai dato un buon esempio. Mamma, Papà, Franci, nulla per me è e sarà mai più importante del vedervi sereni e in salute. Vi chiedo scusa per tutte le volte che ho procurato dei dispiaceri, che vi ho fatto incazzare.

E ora...uno special thank al terrone più trevigiano che esista, il mio inseparabile compagno di business, l'highroller più HIGH e più ROLLER che conosca: Bbbrrrunooo!!! hahaha dai che ora anke x me "It's time to grind!"

Un saluto particolare va anche a quel negro che ancora si crede italiano, pensa di saper giocare a calcio, ancor peggio crede di avere delle chance nel mondo del poker ma dopotutto mi ha dato ospitalità in topaia per tutti questi anni: grande Mel!!! Un merda a te, un abbraccio alla Laura che ancora ti sopporta e a tutti i fioi da Quarto: Leo, Cusin, Willy, LouLou, Fus, Ricky "lo Scalzo" e tutti i fioi che in covo mi hanno arricchito ogni venerdì sera (e non solo)!!

Un mega ringraziamento poi non può che andare a tutta la gente che negli anni d'oro ha formato il gruppo "piazza Pola": grandi!!! In villa, in centro, in piazza Borsa abbiamo dato un po' di vita a quel mortorio che era Treviso. Tra spettacoli di break, atti di "vandalismo" e gare di birra vorrei ricordare: Gigi&Simo, Cauz, Siur, il Mioreee (ma che dico....El Mioreee haha) la YSW crew, la mitica US crew e tutti i fioi che hanno spinto in quegli anni.

Grazie anche a tutti i miei ex-coinquilini/coinquilini acquisiti, che in 5 anni vissuti a Padova mi hanno fatto sentire meno solo: Fabbro, Mel (a ridaje!), Yale, Coma, Fabio, Strassa, Lollo, Fifty, Righe, Ale&Memo, Silvia, Roberto, Sere, Alice, France, Davide, chiunque abbia fatto parte della rosa della mitica Bo FC, autentica squadra schiacciasassi il cui nome ancora riecheggia negli spogliatoi del CUS!!

Un saluto anche agli amici storici: a Baga, Dema e Ino a.k.a "Gli animali", alla Ekle, alla Tina, a Pippo, a Geppo, a Tony&Dale, a tutti i fioi con cui si è giocato a calcetto in questi anni, ai Futsal Sikaka Boys che mi hanno accolto come il Messi(a) nella loro squadra, ai compagni di università Giò, Daniele, Nico, Fede.

Un grazie a te, Viki, per le emozioni che mi hai dato, per avermi fatto scoprire cosa vuol dire amare, e cosa sia il vero amore, nonostante tutto.

Un grazie a quella cosa rotonda che rimbalza su un campo verde, grande o piccolo che sia, perché senza di lei non so come farei...

Un grazie alla Nazionale di calcio, che se nel 2006 mi ha fatto piangere di gioia il mese scorso mi ha appassionato e fatto sognare fino alla fine (beh, fino a un'ora dalla fine..).

Un grazie ad Alessandro Del Piero, e qui davvero non c'è bisogno di aggiungere altro.

Un grazie a tutti i polli che mi hanno donato soldi in quest'ultimo anno...vi prego continuate ad essere generosi e a non scoppiarmi!!

Non ultimo per importanza, un grazie speciale a te, Silvia, perché senza il tuo prezioso aiuto Dio sa quando (e se:)) mi sarei laureato. Una persona disponibile e gentile come te al giorno d'oggi è cosa rara...spero di averti lasciato un mio buon ricordo.

Infine, l'ultimo grazie vorrei rivolgerlo a me stesso, perché non è sempre stato rose e fiori, le difficoltà da affrontare in questi anni non mi sono mancate, i colpi da incassare sono stati tanti, da alcuni è stato difficile rialzarsi, ma nonostante tutto ce l'ho fatta e finalmente, un po' in ritardo, posso finalmente dirmi...LAUREATOO!!!