



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



**DIPARTIMEN
TODI
INGEGNERIA
DELL'INFORMAZION
E**

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**“METODI PER L'ELETTROMIOGRAFIA E APPLICAZIONI PER LO
STUDIO DELLA FUNZIONE MUSCOLARE IN PAZIENTI CON
PARKINSON'S DISEASE”**

Laureando: Mattia Bovo

Matricola: 2035065

Relatore: Prof. Mattia Veronese

ANNO ACCADEMICO 2023 – 2024

Data di laurea: 25/09/2024

INDICE

SOMMARIO	5
CAPITOLO 1: ANATOMIA DEI MUSCOLI SCHELETRICI.....	7
1.1 FUNZIONE DEL MUSCOLO.....	7
1.2 TIPI DI FIBRE MUSCOLARI E LORO CARATTERISTICHE	8
1.3 STRUTTURA DELLA FIBRA MUSCOLARE STRIATA	9
1.4 UNITÀ MOTORIA	11
1.5 POTENZIALE D'AZIONE.....	12
1.6 ACCOPPIAMENTO ECCITAZIONE CONTRAZIONE	14
1.7 TEORIA DEI FILAMENTI SCORREVOLI	15
CAPITOLO 2: ELETTROMIOGRAFIA	17
2.1 STORIA.....	17
2.2 COS'È L'ELETTROMIOGRAFIA	17
2.3 SCHEMA DI FUNZIONAMENTO.....	18
2.4 STRUMENTO DI MISURA	18
2.5 PELLE	20
2.6 TIPI DI ELETTRODI.....	20
2.7 POSIZIONAMENTO	22
2.8 ARTEFATTI DEL SEGNALE	23
2.8.1 RUMORE LEGATO AL MOVIMENTO	24
2.8.2 RUMORE ELETTROMAGNETICO	25
2.8.3 RUMORE CASUALE.....	28
2.8.4 CROSS TALK.....	28
2.8.5 ARTEFATTI DA ECG.....	29
2.9 ELABORAZIONE DEL SEGNALE EMG	31
2.9.1 DOMINIO DEL TEMPO	31
2.9.2 DOMINIO DELLA FREQUENZA.....	33
CAPITOLO 3: MORBO DI PARKINSON	35
3.1 SINTOMATOLOGIA DELLA MALATTIA	35
3.2 NEUROPATOLOGIA DELLA MALATTIA.....	35
3.3 COMPROMISSIONE DEL CONTROLLO MOTORIO.....	38
3.4 CONTROLLO, MONITORAGGIO E RIABILITAZIONE CON EMG.....	39
3.5 ANALISI DEL FREEZING	39
CAPITOLO 4: CONCLUSIONI.....	49
BIBLIOGRAFIA	51

SOMMARIO

Questa tesi analizza l'utilizzo dell'elettromiografia (EMG) nello studio della funzione muscolare in pazienti affetti da morbo di Parkinson, una malattia neurodegenerativa caratterizzata da una progressiva perdita delle capacità motorie. L'EMG, una tecnica che misura l'attività elettrica prodotta dai muscoli scheletrici, offre un'opportunità unica per comprendere le alterazioni muscolari in questi pazienti e per sviluppare nuove strategie di trattamento e riabilitazione.

Nel **Capitolo 1**, viene fornita una panoramica dei muscoli scheletrici, la componente principale del sistema muscolare umano. Vengono analizzate la funzione generale del muscolo, i diversi tipi di fibre muscolari e le loro caratteristiche distintive. Inoltre, si esplora la struttura della fibra muscolare striata, concentrandosi sull'unità motoria, che rappresenta l'elemento funzionale del muscolo scheletrico. Un'attenzione particolare è rivolta ai processi biochimici e biofisici che conducono alla contrazione muscolare, come il potenziale d'azione e l'accoppiamento eccitazione-contrazione, descritti attraverso la teoria dei filamenti scorrevoli.

Il **Capitolo 2** introduce l'elettromiografia, delineando la sua storia e le sue basi teoriche. Viene spiegato il funzionamento del sistema EMG, che include strumenti di misura, tipi di elettrodi e il loro corretto posizionamento sulla pelle. Inoltre, si discutono i principali artefatti che possono interferire con i segnali EMG, come il rumore legato al movimento, il rumore elettromagnetico, il rumore casuale, il crosstalk e l'interferenza ECG. Questi fattori sono critici per la qualità del segnale e, quindi, per l'affidabilità dei dati raccolti. La sezione finale esamina l'elaborazione del segnale EMG, trattando amplificazione, rettificazione, smussamento e analisi spettrale. Viene illustrato come queste tecniche migliorano la qualità del segnale e forniscono informazioni dettagliate sull'attività muscolare.

Il **Capitolo 3** esplora in dettaglio il morbo di Parkinson, partendo dalla sintomatologia, con un'analisi delle manifestazioni cliniche della malattia. Successivamente, si approfondiscono gli aspetti neuropatologici, evidenziando le principali alterazioni cerebrali responsabili della compromissione del controllo motorio. Un'attenzione particolare è dedicata al ruolo dell'elettromiografia (EMG) nel controllo, monitoraggio e riabilitazione dei pazienti, e si conclude con un'analisi del fenomeno del freezing, caratteristico dei disturbi del movimento nel Parkinson.

CAPITOLO 1: ANATOMIA DEI MUSCOLI SCHELETRICI

1.1 FUNZIONE DEL MUSCOLO

Le cellule muscolari sono specializzate per generare forza e movimento. Nei mammiferi, esistono tre tipi di muscoli: scheletrici, cardiaci e lisci. I muscoli scheletrici controllano la locomozione dei vari segmenti ossei dello scheletro, poiché sono ancorati alle ossa tramite i tendini. Il muscolo cardiaco costituisce il cuore, che pompa il sangue attraverso il sistema vascolare. I muscoli lisci sono responsabili dei movimenti involontari degli organi interni, come la contrazione delle pareti dei vasi sanguigni e dell'intestino. Il muscolo scheletrico e il muscolo cardiaco sono definiti muscoli striati in quanto presentano una regolare organizzazione del materiale contrattile intracellulare, che conferisce alle loro cellule una tipica striatura trasversale visibile al microscopio ottico. I muscoli volontari sono innervati dal sistema nervoso somatico e i muscoli involontari dal sistema nervoso autonomo. Quelli scheletrici sono imprecisamente definiti volontari, poiché possono contrarsi anche incoscientemente, ma solo in seguito a uno stimolo derivante dai motoneuroni. Infatti, non possono iniziare una contrazione in maniera autonoma e non agiscono direttamente in risposta agli ormoni.

Il muscolo scheletrico può essere visto come un motore biologico che produce lavoro meccanico utilizzando l'energia chimica derivante dall'idrolisi dell'ATP. Come in tutti i motori, la conversione di una forma d'energia in un'altra non avviene con un rendimento del 100%. Una parte dell'energia chimica dell'ATP finisce in calore che è utile per il mantenimento della temperatura corporea, una funzione accessoria importante del muscolo scheletrico. Il tessuto muscolare scheletrico è il tessuto più abbondante dell'organismo umano rappresentando circa il 40-45% del peso corporeo totale. Per questo, oltre alle sue funzioni principali gioca un ruolo importante anche nel metabolismo proteico, nel controllo della glicemia e nel consumo energetico totale. [1]

Negli ultimi vent'anni, è stato scoperto che il muscolo scheletrico agisce anche come organo endocrino, rilasciando molecole attive chiamate miochine durante la contrazione. Quest'ultime influenzano l'omeostasi di vari tessuti e organi, contribuendo alla regolazione del metabolismo glucidico e lipidico. La carenza di miochine, dovuta all'inattività fisica, è collegata a diverse patologie metaboliche come l'insulino resistenza, il diabete di tipo II, l'obesità e i disturbi cardiovascolari. Questa funzione è cruciale per la salute globale. [2]

Altra fondamentale proprietà del muscolo è la sua plasticità, ovvero la sua capacità di modificare struttura e prestazioni in risposta a variazioni delle richieste funzionali. [3]

La forza prodotta dalla contrazione muscolare dipende da diversi fattori, ma è proporzionale alla sezione trasversa del muscolo stesso. L'allenamento di forza induce ipertrofia muscolare, mentre l'immobilizzazione, come nel caso di ingessatura, provoca una riduzione del volume muscolare, della forza, della capacità di esercizio e della coordinazione neuromuscolare. Inoltre, la composizione delle fibre muscolari, che varia tra individui, influenza le prestazioni muscolari, con diverse fibre specializzate per resistenza o velocità di contrazione.

1.2 TIPI DI FIBRE MUSCOLARI E LORO CARATTERISTICHE

Inizialmente, i muscoli erano classificati come veloci o lenti in base alla velocità di accorciamento, con una corrispondente distinzione morfologica: i muscoli veloci apparivano bianchi, mentre quelli lenti erano rossi. La colorazione rossa è dovuta all'alto contenuto di mioglobina, alla maggiore densità capillare locale e al numero superiore di mitocondri, che conferiscono ai muscoli rossi una maggiore capacità ossidativa rispetto ai muscoli bianchi. Le fibre bianche, con minori quantità di mioglobina ed enzimi glicolitici, sono meno ossidative. Con capacità ossidativa si intende l'abilità di generare energia attraverso processi metabolici aerobici, principalmente la fosforilazione ossidativa all'interno dei mitocondri.

L'analisi istologica ha rivelato una correlazione tra l'attività dell'ATPasi della miosina e la velocità di accorciamento muscolare, portando alla classificazione delle fibre muscolari in tipo I (lente) e tipo II (veloci). Attualmente, le fibre muscolari sono classificate utilizzando tre metodi principali: colorazione istochimica per l'ATPasi della miosina, identificazione delle isoforme della catena pesante della miosina e analisi biochimica degli enzimi metabolici. I progressi nelle tecniche istochimiche hanno permesso di identificare sette tipi di fibre muscolari umane, inizialmente classificate come tipo I, IIA e IIB, e successivamente arricchite con i tipi IC, IIC, IIAC e IIAB, che presentano caratteristiche intermedie.

Le fibre muscolari e le unità motorie non solo cambiano dimensione in risposta alle esigenze funzionali, ma possono anche convertirsi da un tipo all'altro. Le conversioni tra fibre di tipo IIB e IIA sono le più comuni, ma sono possibili anche conversioni da tipo I a tipo II in caso di decondizionamento grave o lesioni del midollo spinale. Tuttavia, ci sono meno evidenze di conversioni da tipo II a tipo I, se non in studi con muscoli denervati stimolati elettricamente.

La diminuzione dell'uso del muscolo scheletrico, come nel caso del decondizionamento, porta spesso a una conversione delle fibre muscolari da lente a veloci. Questa transizione è stata osservata in studi su animali e umani, in condizioni di microgravità o inattività prolungata. L'invecchiamento è associato a una perdita selettiva di fibre muscolari, in particolare di tipo II,

portando a una riduzione della massa muscolare complessiva e a un aumento proporzionale delle fibre lente.

L'invecchiamento comporta anche una perdita di motoneuroni alfa, con conseguente denervazione e possibile reinervazione da parte di unità motorie adiacenti, portando a una conversione delle fibre muscolari. Recenti evidenze indicano una maggiore coespressione delle isoforme della catena pesante della miosina nei muscoli anziani, suggerendo una possibile conversione del tipo di fibra.

Gli interventi di terapia fisica possono influenzare positivamente i tipi di fibre muscolari, migliorando le prestazioni. L'allenamento di resistenza, in particolare, aumenta la capacità ossidativa delle fibre muscolari attraverso l'incremento di mitocondri, enzimi aerobici e capillarizzazione, favorendo una transizione da fibre fast-glycolytic (FG) a fast-oxidative-glycolytic (FOG), senza necessariamente cambiare le isoforme della miosina.

1.3 STRUTTURA DELLA FIBRA MUSCOLARE STRIATA

Il muscolo scheletrico è costituito da cellule multinucleate allungate, le fibre muscolari. Le fibre derivano dalla differenziazione dei miotubi, formati dalla fusione di cellule mononucleate, i mioblasti. Alcuni mioblasti non si fondono e rimangono separati anche nel muscolo adulto costituendo le cellule satelliti, cellule staminali che in seguito a danno muscolare sono in grado di proliferare riparando le fibre danneggiate. [1]

Le fibre sono organizzate in una struttura gerarchica. Ogni fibra è circondata da un sottile strato di tessuto connettivo, detto endomisio. Gruppi di fibre muscolari sono raccolti in fascicoli circondati da un ulteriore strato di tessuto connettivo, detto perimisio.

L'intero muscolo è infine circondato dall'epimisio, una membrana connettivale robusta e molto resistente allo stiramento, ben più delle fibre stesse. L'epimisio è quel tessuto che, in caso di danno delle fibre muscolari, va a sostituire la porzione danneggiata e collega le parti distaccate. [4]

Il numero di fibre muscolari presenti in un singolo muscolo varia da centinaia a più di un milione e il loro numero è stabilito alla nascita. La crescita muscolare dall'adolescenza all'età adulta è dovuta all'aumento delle dimensioni delle fibre preesistenti. Le fibre muscolari scheletriche hanno una struttura grossolanamente cilindrica con un diametro compreso tra 10 e 100 μm e la loro lunghezza può variare da pochi millimetri a parecchi centimetri, estendendosi per tutta la lunghezza del muscolo. Sono costituite da acqua (75%), proteine (20%) e altre sostanze (5%, tra cui vitamine, minerali, ioni, amminoacidi, carboidrati e grassi).

La membrana della fibra muscolare è detta sarcolemma, mentre il citoplasma si chiama sarcoplasma.

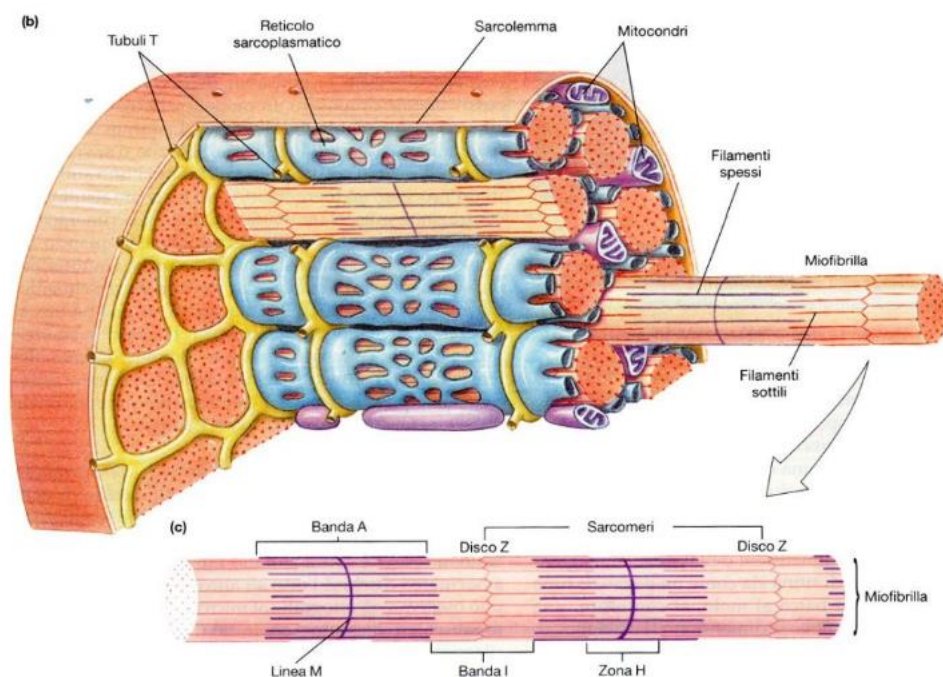


Figura 1: Rappresentazione della struttura di una fibra muscolare scheletrica (b) e di una miofibrilla (c). Immagine adattata da [1].

Il citoplasma delle fibre muscolari scheletriche contiene organelli subcellulari (mitocondri, nuclei, reticolo sarcoplasmatico), depositi energetici (glicogeno muscolare e trigliceridi muscolari), una piccola quantità di ATP e le miofibrille, la componente più abbondante. [4]

Le miofibrille sono strutture cilindriche con diametro di circa 1 μm . Ogni miofibrilla è composta dalla ripetizione di unità contrattili disposte in catena, i sarcomeri. Le miofibrille sono lunghe quanto la fibra muscolare e sono l'apparato contrattile della fibra, contenendo proteine contrattili (actina e miosina). La loro striatura è dovuta alla regolare organizzazione in sarcomeri che si ripetono lungo tutta la miofibrilla ogni 2,5 μm . Lo spazio compreso tra le miofibrille è occupato dal reticolo sarcoplasmatico, che funge anche da riserva di ioni Ca^{2+} , necessario per generare segnali.

Il sarcomero è l'unità morfo-funzionale del muscolo, cioè la più piccola struttura muscolare in grado di sviluppare forza e di accorciarsi. (I sarcomeri sono disposti in serie lungo le miofibrille e in parallelo nelle diverse miofibrille). [1] La forza muscolare totale deriva dalla somma delle forze di tutti i sarcomeri in parallelo, mentre l'entità dell'accorciamento corrisponde alla somma degli accorciamenti di tutti i sarcomeri in serie.

L'analisi della struttura muscolare effettuata con il microscopio elettronico ha mostrato che il sarcomero ha una struttura molto ordinata e regolare costituita da due gruppi di filamenti: i miofilamenti spessi, che sono filamenti di miosina; e i miofilamenti sottili, costituiti principalmente da actina. Ogni miofilamento spesso è costituito dall'aggregazione di circa 300 molecole di miosina, una proteina con una forma simile a una mazza da golf e una lunghezza di circa 150 nm. La miosina è un esamero costituito da due catene pesanti e quattro leggere. Le catene pesanti sono composte ciascuna da una testa globulare proiettata verso l'esterno e una lunga coda, costituita da un'alfa-elica. Le due catene leggere sono chiamate catena leggera regolatrice e catena leggera essenziale. Il miofilamento sottile è formato essenzialmente da lunghi polimeri di actina e contiene anche il complesso delle proteine regolatorie troponina e tropomiosina.

1.4 UNITÀ MOTORIA

L'unità motoria rappresenta la più piccola unità funzionale responsabile del processo di contrazione nel muscolo scheletrico. Essa è costituita da un motoneurone somatico, che origina dal midollo spinale, e dalle fibre muscolari da esso innervate. [5] Questo termine riflette il comportamento sincrono delle fibre muscolari di una stessa unità motoria, che agiscono come un'unica entità in risposta all'innervazione. Mentre un singolo motoneurone può innervare più fibre muscolari, ciascuna fibra è innervata da un solo motoneurone. Le fibre muscolari di una unità motoria hanno nel muscolo una disposizione casuale, non contigua, sono cioè frammiste a mosaico con fibre muscolari appartenenti ad altre unità motorie. [6]

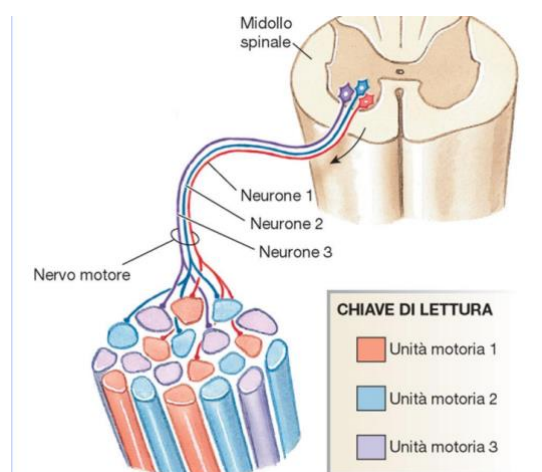


Figura 2: Insieme di unità motorie nel muscolo. Immagine adottata da [7].

Il muscolo può generare contrazioni graduate di varia forza e durata in quanto è composto da molte unità motorie di diversi tipi. Ciò permette di variare tipi di contrazione. Quindi, la

tensione sviluppata da un muscolo è in relazione al numero e al tipo di unità motorie reclutate. [7]

Il motoneurone genera un segnale noto come "potenziale d'azione", che provoca la contrazione delle fibre innervate. Un impulso adeguato applicato al muscolo attiva tutte le fibre innervate simultaneamente, secondo il principio del "tutto o nulla": se il segnale supera la soglia di attivazione, tutte le fibre rispondono; altrimenti, nessuna si attiva. L'aumento dell'ampiezza dello stimolo non incrementa l'intensità della risposta delle fibre, essendo sufficiente che il segnale superi la soglia di attivazione. L'intensità e la durata della contrazione variano notevolmente a seconda del numero e del tipo di unità motorie reclutate. Nei muscoli destinati a movimenti non precisi, come la postura o la deambulazione, le unità motorie possono includere centinaia o migliaia di fibre muscolari. Per contro, nei movimenti più fini, il numero di fibre per unità motoria è significativamente ridotto.

I motoneuroni inoltre variano in dimensioni: quelli che innervano unità motorie con fibre muscolari a contrazione rapida sono più grandi rispetto a quelli che innervano fibre a contrazione lenta.

Il punto di contatto tra la fibra nervosa motrice e la fibra muscolare è detto placca motrice o sinapsi neuromuscolare. Questa placca è costituita da due componenti: una appartenente alla cellula muscolare e l'altra alla fibra nervosa. La componente muscolare presenta piccole invaginazioni del sarcolemma, note come fessure sinaptiche secondarie; mentre la componente nervosa è rappresentata dalla porzione terminale dell'assone, che si ramifica nelle fessure sinaptiche primarie. La giunzione neuromuscolare ha dunque l'architettura generale di una comune sinapsi, con l'assolemma come membrana presinaptica, il sarcolemma come membrana postsinaptica e lo spazio intersinaptico contenente materiale glicoproteico. È nell'assoplasma presinaptico che sono presenti le vescicole, contenenti nel caso specifico acetilcolina. [3]

1.5 POTENZIALE D'AZIONE

Nel caso di organismi dotati di un sistema nervoso, la capacità di rispondere a stimoli esogeni, ma anche a quelli endogeni, viene grandemente raffinata con lo sviluppo di specifiche sottopopolazioni di cellule definite eccitabili. Nelle cellule eccitabili, uno stimolo adeguato produce una variazione del potenziale di membrana che, se supera un valore critico innesca la generazione di un potenziale d'azione. In generale, questa proprietà della cellula eccitabile

richiede la presenza di un potenziale di membrana di riposo molto negativo e di un'alta densità di canali o conduttanze voltaggio-dipendenti.

Il potenziale d'azione è la componente fondamentale di tutti i segnali bioelettrici:

- Interessa cellule nervose e muscolari, cellule specializzate dotate di una membrana eccitabile;
- È causato da un flusso di ioni (sodio Na^+ , potassio K^+ , cloro Cl^-) attraverso la membrana cellulare;
- Si tratta di depolarizzazioni rapide del potenziale di membrana (E_m), che raggiunge quasi istantaneamente valori di potenziale al di sopra di 0 mV per poi ripolarizzarsi più lentamente. Il potenziale si propaga poi lungo la membrana dell'assone;
- Vengono usati per trasferire informazioni all'interno di una cellula e tra cellule diverse (grazie alle connessioni sinaptiche);
- Sono eventi stereotipati, in grado di rigenerarsi. In una cellula tendono a ripetersi nel tempo e nello spazio sempre con la stessa forma e ampiezza;
- Per il sistema muscolare, accompagna la contrazione meccanica di una cellula, quando è stimolata da una corrente elettrica (neurale o esterna);
- La sua registrazione richiede di isolare una cellula, stimolarla e di utilizzare un micro-elettrodo (dimensioni dell'ordine di alcuni micron) per la registrazione della sua risposta.

Una cellula nervosa, quando è a riposo, si trova in uno stato di polarizzazione. Il potenziale di riposo di una cellula nervosa è solitamente compreso tra -60 e -100 mV, fino a quando un qualche stimolo o perturbazione non altera questo equilibrio. Quando la cellula riceve uno stimolo, come una corrente di ioni o un impulso esterno, le proprietà della membrana cambiano, consentendo agli ioni di sodio (Na^+) di entrare nella cellula. Questo ingresso di ioni provoca un'inversione del potenziale, rendendo l'interno della cellula più positivo rispetto all'esterno. Ciò segna l'inizio di un potenziale d'azione, che generalmente raggiunge un valore massimo di circa +20 mV. Una volta che il flusso di ioni si arresta, la cellula ritorna a uno stato di equilibrio.

Una cellula che manifesta un potenziale d'azione è considerata depolarizzata, e questo processo è chiamato depolarizzazione. La depolarizzazione si diffonde lungo l'intera fibra nervosa, provocando il movimento di ioni dalla regione non stimolata adiacente verso quella stimolata. La conseguenza è la depolarizzazione della nuova regione, che a sua volta stimola l'area vicina, continuando così la propagazione dell'impulso. Questo può infine raggiungere una cellula muscolare collegata alla fibra nervosa, trasmettendo lo stimolo. [8] [1]

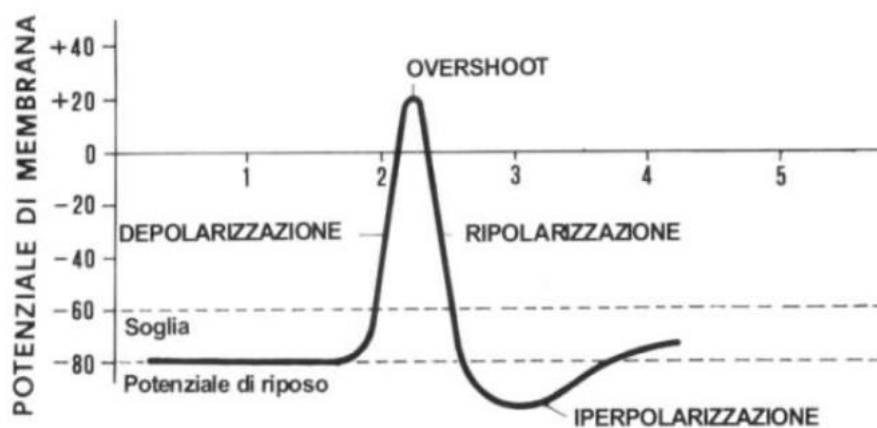


Figura 3: Grafico che mostra le fasi del potenziale d'azione. Adottata da [3].

Successivamente, dopo un certo periodo in cui la cellula è rimasta in uno stato depolarizzato, essa si polarizza nuovamente e ritorna al suo potenziale di riposo. Questo processo è conosciuto come ripolarizzazione.

1.6 ACCOPPIAMENTO ECCITAZIONE CONTRAZIONE

In tutti i tipi di cellule muscolari, l'avvio della contrazione è determinato dall'aumento della concentrazione microplasmatica di Ca^{2+} , in risposta al potenziale d'azione nel muscolo scheletrico e cardiaco e/o a segnali chimici nel muscolo liscio. L'aumento della concentrazione e l'insorgenza del potenziale sono sotto stretto controllo del sistema nervoso somatico. [1]

È ormai noto che l'attivazione elettrica del sarcolemma avvia indirettamente la risposta meccanica inducendo l'aumento transitorio della concentrazione citoplasmatica di Ca^{2+} , che passa da valori intorno a $10^{-8} - 10^{-7}$ M nello stato di riposo fino a valori micromolari.

La concentrazione più elevata di calcio induce una modificazione conformazionale nel complesso troponina-tropomiosina, che lascia ora esposto il sito dell'actina a cui si lega la testa della miosina. Quando la concentrazione di Ca^{2+} nella miofibrilla è bassa (il Ca^{2+} è rapidamente pompato indietro nel reticolo sarcoplasmatico da pompe per il Ca^{2+} che utilizzano ATP), il complesso troponina-tropomiosina assume la sua conformazione di riposo, impedendo il legame della miosina all'actina e inducendo il rilassamento muscolare.

L'acetilcolina proveniente dal motoneurone innesca un potenziale d'azione nella fibra muscolare che a sua volta scatena una contrazione. Questa combinazione di eventi elettrici e meccanici viene definito accoppiamento eccitazione-contrazione.

Le membrane muscolari possiedono gli stessi canali voltaggio-dipendenti per il sodio e per il potassio presenti nelle fibre nervose e il potenziale d'azione è prodotto dagli stessi meccanismi.

Esso si propaga poi lungo il sarcolemma in entrambe le direzioni e raggiunge le parti più interne attraverso profonde invaginazioni della membrana plasmatica chiamate tubuli T o tubuli trasversi.

POTENZIALE D'AZIONE E PROPAGAZIONE DELL'ECCITAZIONE

Il potenziale d'azione insorge in seguito a una serie di eventi che iniziano con il potenziale d'azione del motoneurone e proseguono con la liberazione del neurotrasmettitore a livello della giunzione neuromuscolare, l'insorgenza del potenziale di placca, il potenziale d'azione e quindi l'eccitazione della fibra muscolare.

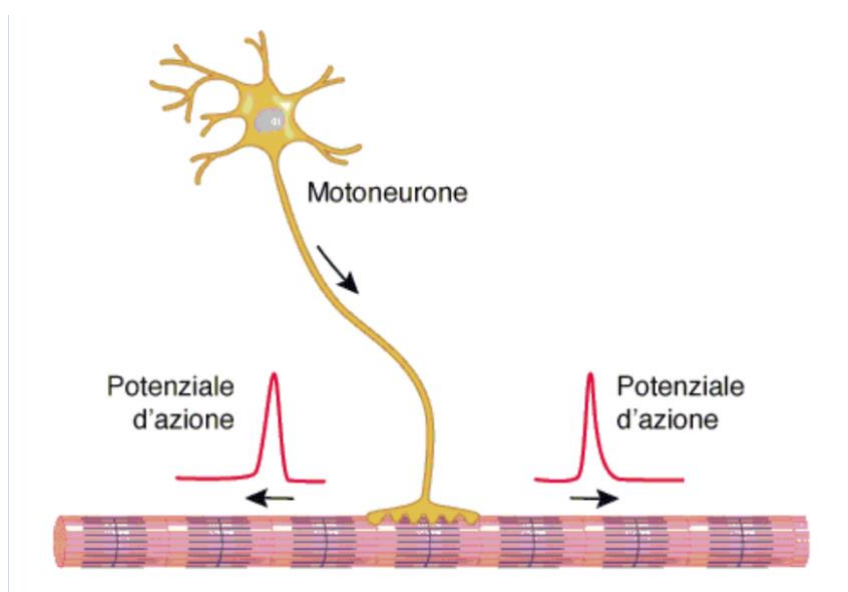


Figura 4: Lo stimolo all'entrata del Ca^{2+} proviene da un potenziale di azione che dal motoneurone che raggiunge la fibra muscolare striata. Immagine adottata da [7].

1.7 TEORIA DEI FILAMENTI SCORREVOLI

I risultati degli studi strutturali con il microscopio elettronico hanno portato alla formulazione della cosiddetta teoria dello scorrimento dei miofilamenti, secondo la quale l'accorciamento e l'allungamento dei sarcomeri avviene grazie allo scorrimento dei due gruppi di filamenti l'uno sull'altro, con variazione nella loro sovrapposizione, ma senza cambiamenti nella loro lunghezza.

La tensione muscolare si genera tramite l'interazione tra i ponti incrociati della miosina con i filamenti sottili. La miosina è quindi una proteina motoria che converte l'energia chimica proveniente dall'idrolisi dell'ATP in energia meccanica di movimento. Il modello degli eventi avviene nel seguente modo:

1. L'ATP si lega a una testa della miosina in modo da causare l'apertura del sito di legame dell'actina sulla miosina e il rilascio dell'actina legata;
2. Il sito attivo della miosina si richiude intorno all'ATP. La risultante idrolisi dell'ATP da $ADP + P_i$ "piega all'indietro" la testa della miosina, ponendola nella sua conformazione "ad alta energia" in posizione quasi perpendicolare al filamento spesso;
3. La testa della miosina si lega debolmente a un monomero di actina più vicino al disco Z rispetto a quello a cui era precedentemente legata;
4. La miosina rilascia P_i , portando così a completamento il suo legame all'actina, aumentando l'affinità della miosina per l'actina;
5. Il risultante stato transitorio è seguito immediatamente dal "colpo di potenza"; si tratta di una modificazione conformazionale che "trascina" l'estremità C-terminale della testa di miosina di 100° in direzione del disco Z, rispetto al sito di legame dell'actina nella sua testa, trasportando quindi per la stessa distanza, in direzione M, il filamento sottile attaccato;
6. Viene rilasciato ADP, completando quindi il ciclo.

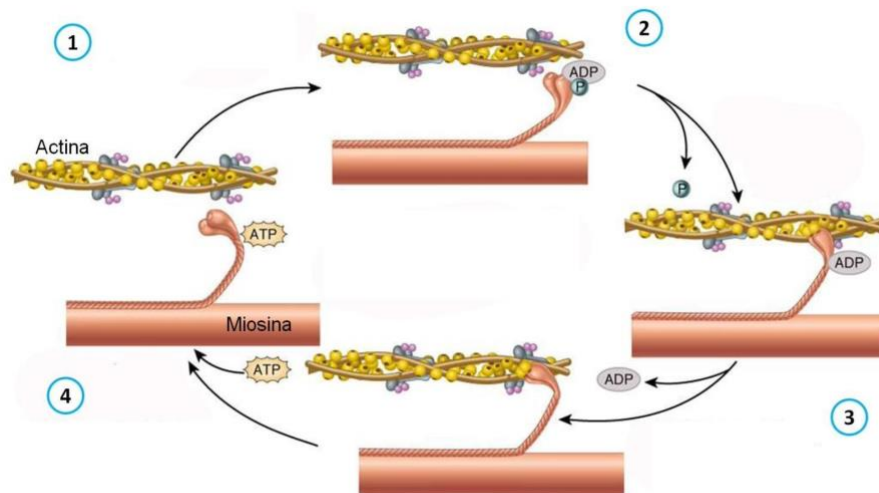


Figura 5: Ciclo della contrazione muscolare. Tratta da Google Images.

Poiché il ciclo di reazione coinvolge varie tappe, alcune delle quali sono irreversibili (per esempio l'idrolisi di ATP e il rilascio di P_i) l'intero ciclo è unidirezionale. Durante una forte contrazione muscolare, le circa 500 teste della miosina su ciascun filamento spesso vanno incontro ciclicamente, in modo asincrono, a questa sequenza di reazioni circa cinque volte al secondo. Le teste della miosina "camminano" o "remano" sui filamenti sottili adiacenti in direzione del disco Z, determinando una contrazione simultanea del muscolo. Anche se la miosina è simmetrica, le sue teste funzionano in modo indipendente l'una dall'altra. [9]

CAPITOLO 2: ELETTROMIOGRAFIA

2.1 STORIA

L'idea che esista una relazione tra attività elettrica e contrazione muscolare risale ai lavori di F. Redi nel 1666. Tuttavia, fu solo nel 1844 che C. Matteucci fornì una spiegazione e una prova concreta di questa relazione. Nel 1849, Emil du Bois-Raymond realizzò la prima registrazione di un segnale elettromiografico, ma il termine "elettromiografia" fu introdotto solo nel 1890 da Marey. Nel 1922, Gasser ed Erianger, utilizzando uno dei primi tubi a raggi catodici, riuscirono per la prima volta a visualizzare il segnale EMG su uno schermo oscillografico. Per le loro interpretazioni dell'attività elettrica muscolare, ricevettero il premio Nobel nel 1944.

Tra gli anni '30 e '50, grazie ai miglioramenti nell'elettronica, la rilevazione del segnale EMG divenne sempre più affidabile. Questo permise un uso crescente dell'elettromiografia da parte di neurologi, chinesiologi e ortopedici. Gli anni '60 videro i primi usi clinici dell'EMG di superficie per il trattamento delle patologie.

Con l'uso di elettrodi ad ago e cutanei in argento-cloruro di argento, si sviluppò lo studio dei "potenziali d'azione di unità motoria" per la diagnosi di patologie neuromuscolari, nonché l'analisi del cammino e dell'attività muscolare globale. Negli ultimi 25 anni, le tecniche di prelievo, registrazione ed elaborazione del segnale EMG hanno visto un notevole sviluppo, espandendosi in molteplici campi:

- *Ricerca medica*, per ortopedia, chirurgia (analisi pre-chirurgica), neurologia (deficit periferico di forza o sensibilità);
- *Riabilitazione*, post-operatoria, post-incidente, fisioterapia;
- *Ergonomia*, prevenzione del rischio (risposta dei muscoli), design ergonomico;
- *Sport*, biomeccanica, analisi del movimento, allenamento degli atleti (performance muscolare, tecniche e regimi di allenamento), riabilitazione sportiva. [10]

2.2 COS'È L'ELETTROMIOGRAFIA

L'attività delle diverse unità motorie in vivo, sia a riposo sia durante la contrazione, può essere registrata tramite l'elettromiografia (EMG) ossia un esame funzionale che valuta l'attività elettrica del nervo o del muscolo. [1] Durante l'EMG vengono registrati i potenziali d'azione delle unità motorie (MUAP – Motor Unit Action Potential), che rappresentano la somma

dell'attività elettrica generata dalle fibre muscolari attivate. L'attivazione ripetuta di un'unità motoria produce un treno di MUAP (MUAPT – Motor Unit Action Potential Train).

Durante le contrazioni volontarie, la forza esercitata dal muscolo è modulata principalmente da due parametri: il reclutamento delle unità motorie e la frequenza di scarica (firing rate). La combinazione di questi due meccanismi varia a seconda del muscolo, della velocità del movimento e della fatica muscolare, influenzando l'ampiezza e la densità del segnale EMG.

Le differenze nel tempo di attivazione delle fibre appartenenti alla stessa unità motoria dipendono principalmente da due fattori: il ritardo variabile dovuto alla lunghezza e al diametro dell'assone che innerva ogni fibra muscolare; e il ritardo causato dal rilascio casuale di acetilcolina nelle giunzioni neuromuscolari. Questo rilascio randomizzato comporta che l'eccitazione di ciascuna fibra all'interno di un'unità motoria avvenga in modo casuale nel tempo. [3]

2.3 SCHEMA DI FUNZIONAMENTO

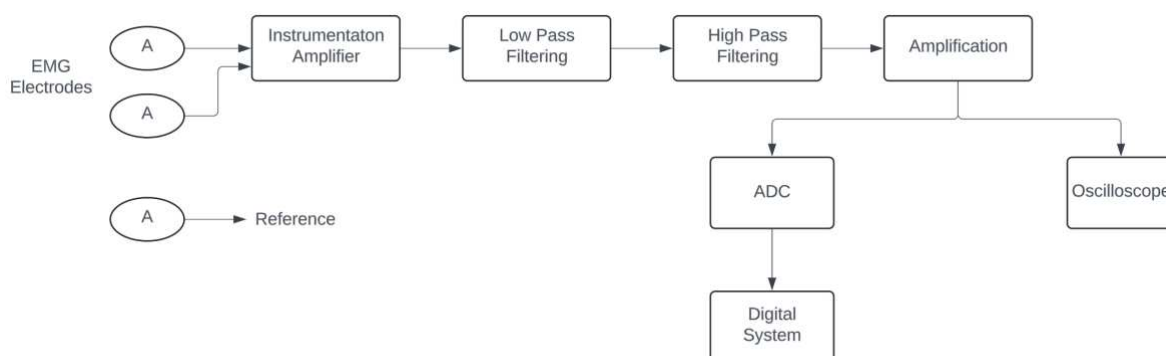


Figura 6: Schema di funzionamento dell'elettromiografo. Immagine adottata da [10].

Una possibile rappresentazione schematica delle componenti fondamentali di un elettromiografo può essere la seguente: una prima parte detta blocco di manipolazione del segnale, contenente gli elettrodi (ovvero i sensori), l'impianto di amplificazione, i filtri e i sistemi di conversione A/D (ADC); una seconda sezione detta blocco di visualizzazione, con l'oscilloscopio o i sistemi digitali quali PC o microcontrollori.

2.4 STRUMENTO DI MISURA

L'acquisizione del segnale elettromiografico si basa principalmente sull'utilizzo di due tecnologie: l'oscilloscopio e gli elettrodi. L'oscilloscopio è uno strumento che permette di visualizzare graficamente, su un piano bidimensionale, l'andamento della tensione e dei segnali

elettrici nel tempo consentendo l'analisi dei segnali in tempo reale. Gli oscilloscopi moderni sono di tipo digitale a campionamento (DSO, digital sampling oscilloscope), dove i segnali vengono acquisiti tramite convertitori analogico-digitali e la visualizzazione avviene in formato digitale.

Gli elettrodi possono essere configurati in diversi modi: monopolare, bipolare, doppio-differenziale o a più canali differenziali. Nella configurazione monopolare, un elettrodo viene posizionato su un muscolo e un altro su una parte non muscolare del corpo; tuttavia, questo metodo può catturare anche segnali indesiderati, inclusi i rumori. La configurazione bipolare, invece, prevede che entrambi gli elettrodi siano posti sullo stesso muscolo e che i loro segnali, rilevati rispetto a una massa comune, vengano sottratti tra loro. Questa disposizione, con gli elettrodi posizionati tra il punto di innervazione del motoneurone e i tendini del muscolo, a una distanza di almeno 1 cm, permette di ridurre i rumori comuni e di eliminare il crosstalk, cioè l'interferenza da parte di segnali provenienti da muscoli adiacenti. [11] [12]

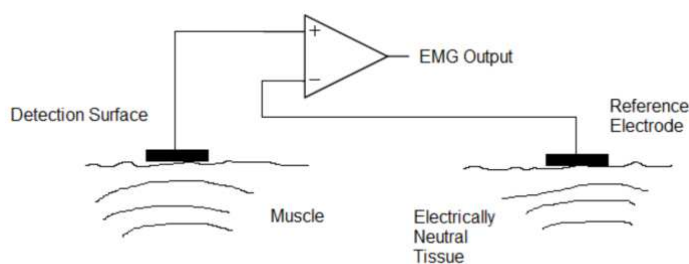


Figura 7: Configurazione di acquisizione singola. Immagine adottata da [10].

La configurazione a doppio-differenziale utilizza tre elettrodi equidistanti applicati sulla pelle. Vengono calcolati due segnali differenziali tra gli elettrodi, e successivamente eseguita un'ulteriore sottrazione tra questi segnali per ottenere una risoluzione spaziale molto elevata. Questo metodo può essere applicato anche con più di tre elettrodi e permette di stimare la velocità di conduzione dello stimolo MUAP.

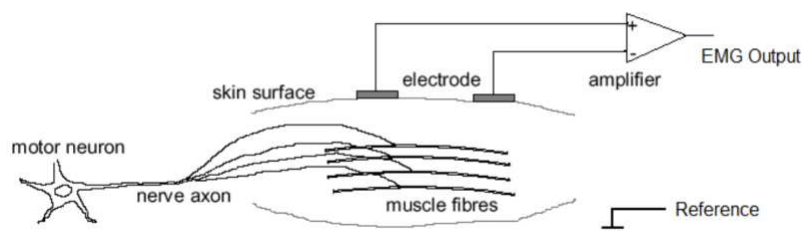


Figura 8: Configurazione di acquisizione bipolare. Immagine adottata da [10].

Oltre all'oscilloscopio e agli elettrodi, per ottenere un segnale elettromiografico interpretabile è necessario utilizzare amplificatori e filtri, che modificano il segnale per renderlo più ampio e meno influenzato dal rumore.

2.5 PELLE

Per l'applicazione degli elettrodi di superficie occorre preparare la pelle in modo opportuno. Essendo lo stato corneo della pelle relativamente non conduttivo, esso costituisce un ostacolo al passaggio della corrente elettrica. Grazie ai follicoli piliferi, ai dotti sudoripari e alle ghiandole sebacee, gli ioni riescono comunque a passare lo strato corneo. Serve, però, ridurre l'impedenza per poter ottenere un segnale EMG di buona qualità ed evitare errori. È consigliabile, infatti, radere con una lametta le regioni interessate e successivamente pulire con della pasta abrasiva per ridurre lo strato secco della pelle. Inoltre, è utile pulire con alcool per eliminare qualsiasi tipo di umidità o sudore [13]

2.6 TIPI DI ELETTRODI

Dopo aver preparato la pelle, si possono applicare gli elettrodi, che costituiscono il sensore in grado di trasformare un segnale elettrico da un mezzo a conduzione ionica a uno a conduzione elettronica. Questo processo crea un equilibrio chimico tra la superficie di rilevamento e la pelle del corpo attraverso la conduzione elettrolitica, permettendo così il passaggio della corrente. Gli elettrodi di superficie, utilizzati per rilevare l'attività dei muscoli superficiali, operano in modo non invasivo e sono generalmente di tipo Ag-AgCl, in gel, adesivi e usa e getta perché sono stabili, riproducibili e convenienti. Essi hanno solitamente una forma circolare con un singolo o doppio bottone, e la loro area conduttiva, costituita da un disco argentato ricoperto di AgCl, deve essere di circa 1 cm o minore.



Figura 9: Elettrodo a singolo bottone (1). Elettrodo a doppio bottone (2). Immagine adottata da [10].

Il disco argentato è collegato ad un gancio per il collegamento elettrico e ad un materiale plastico. A seconda delle necessità, si possono impiegare elettrodi passivi, che richiedono un circuito di amplificazione esterna, od elettrodi attivi, che integrano un circuito di pre-amplificazione per ridurre il rumore in ingresso.

Per muscoli più profondi, invece, si utilizzano elettrodi ad ago, che permettono un contatto diretto e invasivo con il gruppo muscolare di interesse, quindi una misurazione più precisa. Questi elettrodi, costituiti da fili sottili e flessibili di leghe come platino, argento, cromo e nichel, presentano una punta che funge da catodo e un corpo che agisce come anodo. Tra di essi è inserito un gel che permette una trasmissione ottimale del segnale.



Figura 10: Elettrodi ad ago. Adottata da [10].

È interessante notare che l'interfaccia tra metallo (elettrodo) ed elettrolita (gel) può essere sintetizzata con il circuito equivalente in Figura 11, che vede la resistenza prodotta dal gel in serie al parallelo tra la resistenza dell'elettrolita e un condensatore: questo modello detto a perdita faradica ben esemplifica il comportamento dell'elettrodo, ovvero la diminuzione della sua impedenza all'aumentare della frequenza. [14]

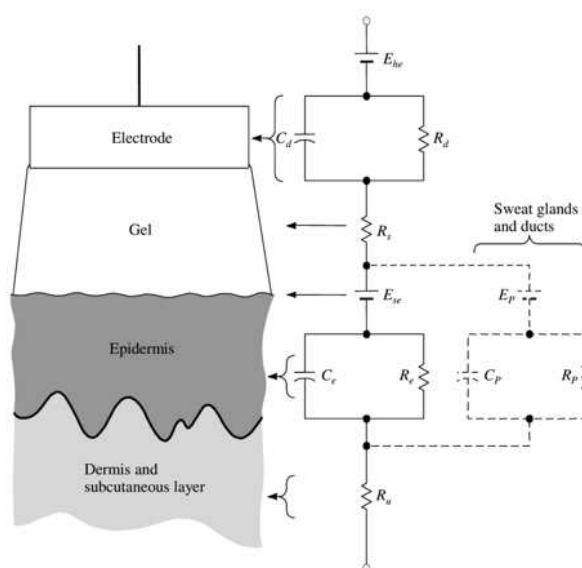


Figura 11: Interfaccia elettrodo - elettrolita. Immagine adottata da [14].

2.7 POSIZIONAMENTO

Come per tutti gli esami elettrofisiologici, anche l'elettromiografia di superficie richiede il rispetto di un protocollo rigoroso per garantire la precisione e la ripetibilità dei dati raccolti, oltre a minimizzare l'influenza della sede di valutazione e dell'operatore. È essenziale che l'esame possa essere ripetuto in condizioni diverse. Particolare attenzione va rivolta alla dimensione e al posizionamento degli elettrodi sulla pelle, poiché questi fattori possono influenzare direttamente il tracciato registrato e, di conseguenza, l'interpretazione clinica dell'esame. Pertanto, è fondamentale valutare con cura il posizionamento degli elettrodi, il loro orientamento rispetto alle fibre muscolari, la loro dimensione e la distanza tra gli elettrodi stessi, in base alle specifiche del protocollo sperimentale, per assicurare che l'esame sia ripetibile e affidabile. [15]

Questi ultimi devono essere posti parallelamente alla lunghezza delle fibre muscolari e nel preciso punto in cui il fuso muscolare ha maggior diametro, tra l'unità motoria e l'inserzione tendinea del muscolo, e a minor distanza dalla superficie. La localizzazione centrata nel ventre del muscolo risulta accettabile poiché si ottengono densità delle fibre più alte. Se, invece, gli elettrodi vengono posizionati sui bordi del muscolo, in maniera quindi scorretta, il segnale risulterà altamente disturbato da quello dei muscoli adiacenti.

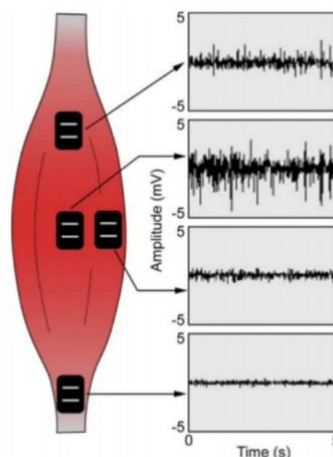


Figura 12: La diversa posizione degli elettrodi influenza l'ampiezza del segnale. Immagine adottata da [8].

Alla fine degli anni '90 e nei primi 2000, il progetto europeo SENIAM ha definito standard tecnici per il prelievo del segnale sEMG, diventando il riferimento in letteratura per il posizionamento degli elettrodi sui principali muscoli. In Italia, la SIAMOC ha promosso l'uso dell'sEMG in ambito clinico, insegnando a posizionare gli elettrodi su aree a minimo crosstalk per garantire la selettività del segnale.

2.8 ARTEFATTI DEL SEGNALE

L'identità di un segnale EMG originato nel muscolo può essere compromessa a causa dell'unione con diversi tipi di rumore o artefatti. Le caratteristiche del segnale EMG dipendono dalla struttura interna del soggetto, come la conformazione individuale della pelle, la velocità del flusso sanguigno, la temperatura cutanea, la composizione dei tessuti (muscolo, grasso, ecc.), il sito di misurazione e altri fattori. Questi elementi possono generare diversi tipi di rumore che si sovrappongono al segnale EMG. Questo fenomeno può influenzare l'estrazione delle caratteristiche e, di conseguenza, la diagnosi.

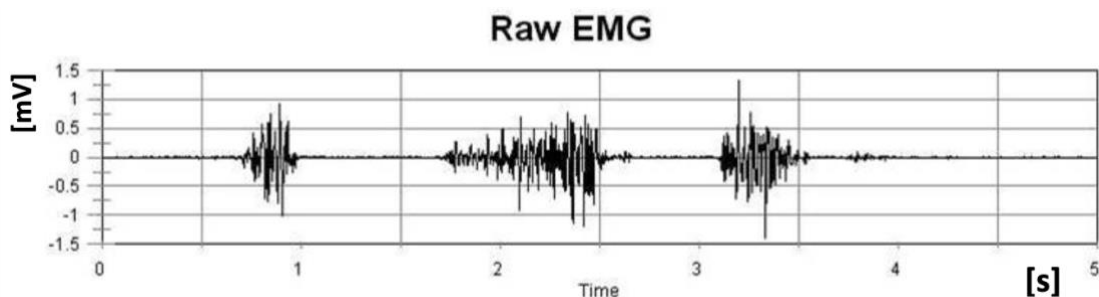


Figura 13: Esempio di segnale EMG grezzo. Immagine adottata da [12].

Tutti i tipi di apparecchiature elettroniche generano rumore elettrico, noto anche come "rumore intrinseco". Questo rumore comprende componenti di frequenza che vanno da 0 Hz a diverse migliaia di Hz. Per registrare l'EMG, gli elettrodi non invasivi vengono applicati sulla pelle del soggetto. Per questo scopo, si è riscontrato che gli elettrodi in argento/cloruro d'argento offrono un rapporto segnale/rumore adeguato e sono elettricamente molto stabili. Quando aumenta la dimensione dell'elettrodo, l'impedenza diminuisce. Tuttavia, la dimensione dell'elettrodo non dovrebbe essere eccessiva. D'altro canto, un'elevata impedenza dell'elettrodo riduce la qualità del segnale e abbassa il rapporto segnale/rumore. Pertanto, entrambi i parametri devono essere considerati.

La verifica della qualità del segnale EMG è spesso effettuata visivamente, ma Fraser et al. hanno sviluppato un metodo automatico basato su SVM (Support Vector Machine) per distinguere segnali puliti da quelli contaminati, utilizzando caratteristiche come lunghezza d'onda e densità spettrale di potenza. Questo metodo è efficace nell'identificare rumori a SNR bassi, ma richiede ulteriori miglioramenti per rilevare rumori multipli in scenari reali. [16]

2.8.1 RUMORE LEGATO AL MOVIMENTO

I disturbi nell'elettromiografia (EMG) possono derivare da piccoli movimenti degli elettrodi rispetto alla pelle, causando artefatti o fluttuazioni della tensione a causa delle cariche accumulate all'interfaccia. Questo tipo di rumore è causato dal cambiamento nella posizione relativa degli elettrodi rispetto al muscolo e alla pelle, che avviene naturalmente quando il muscolo si contrae o si allunga. Ogni movimento degli elettrodi sulla pelle genera piccoli potenziali elettrici che si sovrappongono al segnale EMG del muscolo sottostante, compromettendo la qualità e la precisione della registrazione, rendendo difficile distinguere il segnale utile dal rumore. Infatti, il rumore di movimento ha un'ampiezza comparabile a quella del segnale EMG vero e proprio e ha frequenze tipicamente comprese tra 1 e 30 Hz.

Le principali fonti di artefatti da movimento includono il movimento dei cavi, i cambiamenti nel contatto elettrodo-pelle, e lo stress applicato alla pelle sottostante gli elettrodi.

Per ridurre tali artefatti, si possono utilizzare diverse tecniche, come l'uso di elettrodi leggeri e incassati con un gel conduttivo che stabilizza l'interfaccia tra l'elettrodo e la pelle, riducendo il movimento relativo. È fondamentale anche che i cavi dell'amplificatore siano corti ma non tesi, e legati alla pelle. I sistemi di elettrodi attivi, che integrano elettrodi e amplificatori, possono mitigare i problemi legati ai cavi, ma devono anch'essi essere leggeri per ridurre le forze inerziali che agiscono sull'interfaccia durante il movimento. [17]

Per migliorare la qualità del segnale EMG e ridurre i disturbi, si possono applicare anche tecniche di filtraggio avanzate, come filtri passa-alto o adattivi basati su wavelet, purché si conoscano l'ampiezza e lo spettro di potenza dell'artefatto [13]. Anche filtri convenzionali, come quelli a risposta finita (FIR) o infinita (IIR) all'impulso, possono essere efficaci nel ridurre il rumore con un impatto minimo sul segnale EMG. Inoltre, l'uso di filtri digitali adattivi, come gli algoritmi LMS (least mean square) e RLS (recursive least square), è stato proposto per rimuovere efficacemente questi disturbi. [16]

Il movimento degli elettrodi di superficie rispetto al muscolo sottostante può inoltre comportare uno spostamento delle zone di innervazione (IZ) delle unità motorie rispetto agli elettrodi, contribuendo all'incremento degli artefatti motori. Per minimizzare tali artefatti, è importante che la distanza tra gli elettrodi sia ridotta rispetto alla distanza tra la zona di innervazione e il tendine, in modo tale che gli elettrodi rimangano all'interno di questa area critica anche durante l'esecuzione della prova. [17]

2.8.2 RUMORE ELETTROMAGNETICO

Il corpo umano si comporta come un'antenna in quanto la superficie del corpo è continuamente immersa in radiazioni elettriche e magnetiche, che sono la fonte di rumore elettromagnetico. Le sorgenti elettromagnetiche dall'ambiente si sovrappongono al segnale desiderato, o annullano il segnale registrato da un muscolo. L'ampiezza del rumore ambientale è talvolta una o tre volte maggiore del segnale EMG di interesse. La superficie del corpo umano emette continuamente radiazioni elettromagnetiche, ed evitare l'esposizione al rumore ambientale sulla superficie della Terra è impraticabile. [18]

INTERFERENZA DA LINEA DI ALIMENTAZIONE

La preoccupazione principale per il rumore ambientale deriva dalle radiazioni a 60 Hz (o 50 Hz) delle sorgenti di energia, conosciute anche come Interferenza da Linea di Alimentazione (PLI). Questa è causata dalle differenze di impedenza degli elettrodi e dalle correnti parassite attraverso il paziente e i cavi. [19]

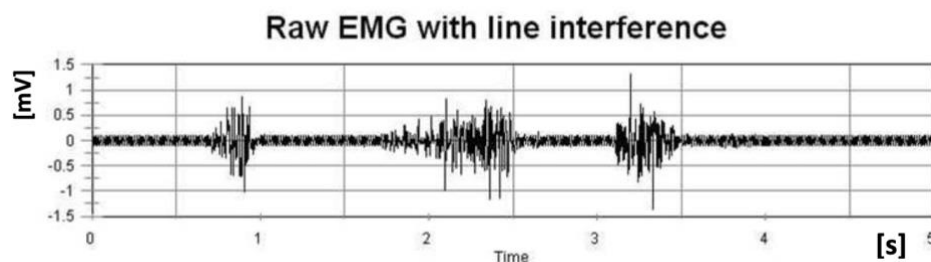


Figura 14: Tracciato EMG con interferenza di rete. Immagine adottata da [12].

Le interferenze della linea elettrica (PLI) sono uno dei principali contaminanti dello sEMG. Anche se alcuni ricercatori ritengono che possa essere gestita direttamente con sensori appropriati, in molti casi è necessario rimuoverla mediante un filtro digitale elimina-banda stretto, come un filtro notch centrato a 50 Hz o 60 Hz.

Questo filtro introduce una "tacca" nello spettro del segnale per eliminare la PLI, e può essere applicato anche per rimuovere le sue armoniche.

METODO DI SOTTRAZIONE

I metodi di sottrazione possono essere utilizzati per filtrare contaminanti che si presentano come un numero finito di forme d'onda, come la Power Line Interference (PLI) con i suoi vari armonici e il segnale ECG. L'idea generale è di stimare le caratteristiche della forma d'onda

dell'interferenza e di sottrarre direttamente questa forma d'onda dal segnale nel dominio del tempo. Questo processo mira a rimuovere specifici contaminanti senza compromettere l'integrità del segnale EMG originale.

Questo tipo di filtro è progettato considerando che il segnale misurato sia una combinazione lineare del segnale EMG e del rumore, rappresentato dall'equazione:

$$x(t) = y(t) + n(t) \quad (1)$$

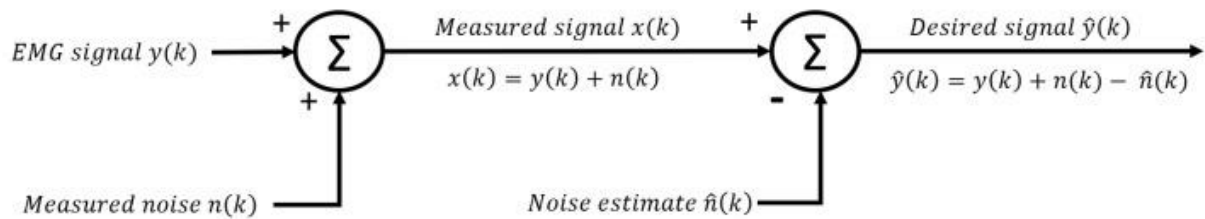


Figura 15: Principio dei metodi di sottrazione nel dominio del tempo. Adottata da [19].

La spiegazione matematica di questo principio è la seguente: se possiamo determinare le caratteristiche del segnale rumoroso, possiamo definire una stima del rumore ($\hat{n}(t)$). Questo ci permette di trovare il segnale EMG stimato ($\hat{y}(t)$):

$$\hat{y}(t) = x(t) - \hat{n}(t) = y(t) + (n(t) - \hat{n}(t)) \quad (2)$$

Quindi, l'equazione (2) dice che il segnale stimato $\hat{y}(t)$ è uguale al segnale EMG vero $y(t)$ più la differenza tra il rumore reale e il rumore stimato ($n(t) - \hat{n}(t)$). Se la stima del rumore è abbastanza precisa, la differenza ($n(t) - \hat{n}(t)$) sarà vicina a zero. In altre parole, $n(t) \cong \hat{n}(t)$. Quindi otteniamo:

$$\hat{y}(t) \cong y(t)$$

Questo significa che il segnale EMG stimato è quasi uguale al segnale EMG reale, avendo eliminato con successo il rumore stimato.

A questo fine, sono possibili diversi schemi. I metodi differiscono nel modo in cui stimano la forma d'onda e nel modo in cui la identificano nel segnale. Uno di questo è quello che segue.

METODO DI REGRESSIONE SU SEGNALE DI RIFERIMENTO

Come dimostrato da Fourier, qualsiasi segnale può essere modellato come una sovrapposizione di onde sinusoidali. Se consideriamo solo la rete elettrica, la componente di rumore del segnale $n(t)$ consisterebbe in una singola onda sinusoidale la cui frequenza è 60 Hz o 50 Hz (a seconda della posizione geografica). La definizione di $n(t)$ sarebbe:

$$n(t) = A \sin(2\pi ft + \varphi) \quad (3)$$

dove A è l'ampiezza del segnale, f è la sua frequenza, e φ rappresenta la differenza di fase tra la componente di rumore $n(t)$ e il segnale misurato $x(t)$.

Utilizzando trasformazioni trigonometriche, l'Equazione (3) può anche essere scritta come segue:

$$n(t) = A1 \sin(2\pi ft) + A2 \cos(2\pi ft) \quad (4)$$

Pertanto, se possiamo determinare le caratteristiche del segnale rumoroso (f , A e φ oppure f , $A1$ e $A2$), possiamo utilizzare l'Equazione (2) per ottenere una stima del segnale EMG (y).

Nel 1998, un metodo basato su questo principio è stato sviluppato per ridurre il rumore della rete elettrica. Il metodo, chiamato "sottrazione tramite regressione", consiste nell'eseguire due regressioni lineari su un segnale di riferimento che contiene solo il segnale rumoroso ($x_n(t)$) per ottenere i coefficienti $A1$ e $A2$ dall'Equazione (4). Per farlo, sono stati utilizzati i seguenti modelli:

$$X1(t) = \sin(2\pi ft) \quad (5)$$

$$X2(t) = \cos(2\pi ft) \quad (6)$$

Utilizzando queste due equazioni, sono state effettuate le seguenti due regressioni lineari:

$$X_n(t) = a + bX1(t) + e1(t) \quad (7)$$

$$X_n(t) = c + dX2(t) + e2(t) \quad (8)$$

dove a , b , c e d sono i coefficienti della regressione, mentre $e1$ ed $e2$ rappresentano l'errore dovuto a rumori diversi da quello della rete elettrica contenuti nel segnale. I coefficienti

dell'Equazione (5) sono stati calcolati come $A1 = b$ e $A2 = d$ e il segnale senza rumore è stimato come segue:

$$y^{\wedge}(t) = x(t) - n^{\wedge}(t) = x(t) - A1 \sin(2\pi ft) - A2 \cos(2\pi ft) \quad (9)$$

Questa procedura consente di rimuovere efficacemente la PLI, anche se può ridurre solo una singola forma d'onda di interferenza. [19] Altri metodi utilizzati per la rimozione del rumore elettromagnetico sono interpolazione dello spettro e il filtraggio adattivo.

2.8.3 RUMORE CASUALE

Altre fonti di rumore, i cui componenti di frequenza sono di natura casuale, si collocano nella banda di energia utilizzabile delle frequenze EMG, che va da 0 a diverse migliaia di Hz (a seconda del metodo di misurazione). Questo tipo di rumore non può essere eliminato in modo efficiente ed efficace utilizzando filtri convenzionali. In questi casi, il rumore casuale può essere ridotto utilizzando componenti elettronici di alta qualità, un design intelligente dei circuiti e tecniche di produzione accurate, ma non può essere completamente eliminato. Di conseguenza può causare problemi durante l'estrazione di certe caratteristiche, rendendo difficile ottenere alte prestazioni di classificazione per i sistemi di controllo mioelettrico.

Le trasformate wavelet e i filtri adattivi sono comunemente usati come potenti strumenti per la rimozione del rumore casuale nei segnali non stazionari. I filtri adattivi presentano la complessità di ideare procedure automatizzate, poiché le loro prestazioni dipendono da un segnale di input di riferimento, difficile da applicare nelle applicazioni reali. Al contrario, la trasformata wavelet non richiede segnali di riferimento, e perciò la pre-elaborazione basata su di essa è stata proposta per il riconoscimento dei pattern con buon successo. Combinare entrambe le tecniche, trasformate wavelet e filtri adattivi, potrebbe anche migliorare le prestazioni di classificazione. [16]

2.8.4 CROSS TALK

Il cross-talk nei segnali EMG si riferisce all'interferenza o sovrapposizione di segnali provenienti da muscoli adiacenti non target durante la registrazione dell'attività muscolare. Questo fenomeno può compromettere l'accuratezza delle misurazioni, rendendo difficile isolare il contributo del muscolo specifico sotto esame. L'ampiezza del segnale di crosstalk può essere pari fino al 16% dell'ampiezza del segnale proveniente dal muscolo che è stato stimolato

intenzionalmente. [20] Per molti anni è stato studiato, rivelandosi difficile da quantificare e rimuovere. Nella maggior parte delle applicazioni, i ricercatori si affidano ancora a filtri spaziali selettivi per ridurlo. Tuttavia, questo approccio presenta delle limitazioni, poiché la selezione del filtro ottimale non può essere effettuata senza adattamenti al caso specifico in esame. Inoltre, l'uso di filtri altamente selettivi può portare a una perdita di rappresentatività, poiché anche il segnale del muscolo target viene in gran parte scartato.

Recentemente sono stati proposti nuovi approcci per stimare o ridurre il crosstalk. Alcuni di questi, ad esempio, gli approcci BSS (Blind Source Separation) sono piuttosto complessi da implementare e gestire in tempo reale, motivo per cui hanno trovato poche applicazioni al di fuori dei laboratori. Tuttavia, recentemente sono state proposte alcune tecniche in tempo reale (ad esempio, OSTF (optimal spatio temporal filter) e inverse modelling). Queste tecniche presentano ancora alcune limitazioni, poiché richiedono una fase preliminare in cui i metodi vengono adattati alle condizioni specifiche. Inoltre, sono stati sviluppati su basi teoriche e necessitano di essere testati in condizioni sperimentali. Nonostante ciò, queste tecniche indicano una nuova strada promettente che potrebbe essere seguita per approfondire la ricerca sul crosstalk. [21]

2.8.5 ARTEFATTI DA ECG

L'attività elettrica del cuore rappresenta la principale fonte di interferenza per l'elettromiografia di superficie (sEMG), un'interferenza nota come "artefatto elettrocardiografico (ECG)".

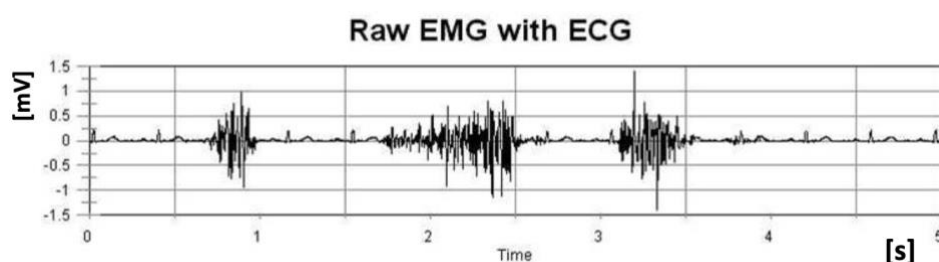


Figura 16: Tracciato ECG con interferenza da ECG. Immagine adottata da [12].

L'attività cardiaca, infatti, contamina spesso i segnali EMG, in particolare durante l'elettromiografia dei muscoli del tronco. Tuttavia, a causa della sovrapposizione degli spettri di frequenza tra i segnali ECG ed EMG e delle loro caratteristiche relative, come la non stazionarietà e la variazione nella forma temporale, risulta molto difficile rimuovere gli artefatti ECG dal segnale EMG. La contaminazione da ECG è visivamente identificabile solo al di sotto del 25% della contrazione massima volontaria (MVC) dell'attivazione EMG. [17]

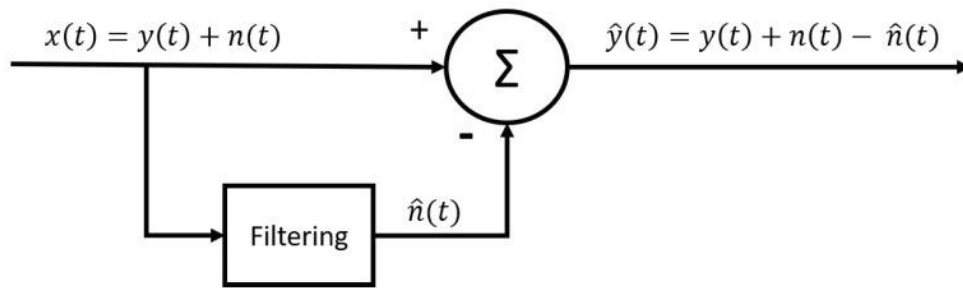


Figura 17: Schema a blocchi generale di un metodo di riduzione delle interferenze che utilizza una stima adattiva del segnale di interferenza attraverso il filtraggio del segnale grezzo. Adottata da [19].

Un gruppo di ricercatori ha sviluppato un metodo per rimuovere il segnale ECG dai dati EMG. In questo lavoro, vengono utilizzate due medie mobili per stimare in modo accurato le componenti a bassa e alta frequenza del segnale ECG. Successivamente, un algoritmo basato sulla soglia derivata viene impiegato per rilevare il complesso QRS e determinare quale porzione del segnale è meglio rappresentata dalla stima a bassa o alta frequenza dell'onda ECG.

Un'altra soluzione si focalizza sulla rimozione esclusiva dei complessi QRS dal segnale ECG. Per fare ciò, si utilizza un filtro passa-basso con una frequenza di taglio di 30 Hz, il quale permette di stimare il segnale ECG. Gli intervalli temporali contenenti i complessi QRS vengono quindi identificati, e l'interferenza ECG stimata viene sottratta unicamente durante questi intervalli, rendendo questo metodo inadeguato per stimare le componenti a bassa frequenza del segnale ECG. Una limitazione di questa metodologia risiede nella necessità di un segnale di riferimento ECG per rilevare gli intervalli temporali QRS, richiedendo così un canale supplementare. Un'altra criticità deriva dall'assunzione che le componenti a bassa frequenza del segnale EMG (<30 Hz) e quelle ad alta frequenza dell'artefatto ECG (>30 Hz) siano trascurabili. In realtà, il segnale filtrato passa-basso viene considerato come contenente esclusivamente l'interferenza ECG, ma qualsiasi segnale ECG al di sopra della frequenza di taglio rimane comunque presente. Inoltre, l'interferenza ECG che si verifica tra i complessi QRS non viene eliminata. Nonostante ciò, il vantaggio principale di questi ultimi due metodi rispetto a un semplice filtro passa-alto è rappresentato dalla capacità di rilevare i complessi QRS, consentendo agli utenti di modificare la frequenza di taglio del filtro o di ignorarlo completamente quando non è necessario. Questo consente di preservare il segnale EMG il più possibile in assenza delle componenti a elevata ampiezza del segnale ECG. [19]

2.9 ELABORAZIONE DEL SEGNALE EMG

2.9.1 DOMINIO DEL TEMPO

Le caratteristiche nel dominio del tempo sono più comunemente utilizzate per il riconoscimento di pattern EMG, questo poiché sono facili e veloci da calcolare in quanto non richiedono alcuna trasformazione. Le caratteristiche del dominio del tempo vengono calcolate in base all'ampiezza dei segnali di ingresso. I valori risultanti dall'analisi forniscono una misura dell'ampiezza, della frequenza e della durata dei segnali del task motorio.

AMPLIFICAZIONE

Il segnale EMG registrato tramite elettrodi è tipicamente di bassa ampiezza, con valori che possono arrivare fino a 10 mV o ± 5 mV. Per garantire una qualità adeguata alle analisi, è fondamentale amplificarlo. Questo processo inizia con una fase di pre-amplificazione, che aumenta inizialmente il segnale e riduce l'impedenza, facilitando così la successiva amplificazione principale. La pre-amplificazione è cruciale per migliorare il rapporto segnale-rumore e preparare il segnale per i successivi stadi di elaborazione. Successivamente, l'amplificazione principale amplia ulteriormente il segnale fino a un livello che consente una misurazione precisa e affidabile. Questo approccio assicura che il segnale EMG sia sufficientemente forte e chiaro per una valutazione accurata. [22]

RETTIFICAZIONE A ONDA INTERA

Nel passaggio della rettificazione a onda intera, tutte le ampiezze negative vengono convertite in ampiezze positive. I picchi negativi sono "spostati verso l'alto" o riflessi rispetto alla linea di base (Fig. 18).

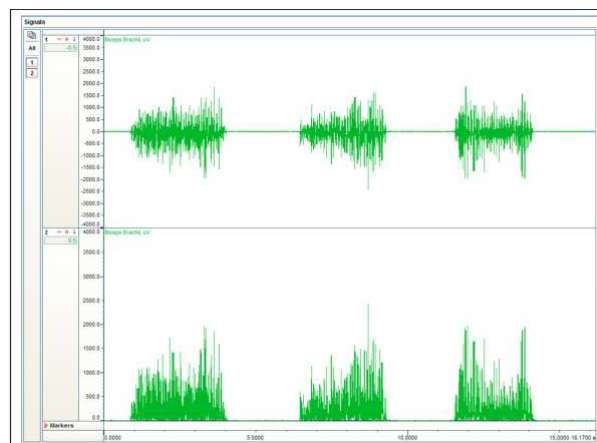


Figura 18: applicazione della rettificazione. Adottata da [10].

Ciò non solo facilita la lettura del segnale, ma consente anche di applicare parametri di ampiezza standard come il valore medio, il valore di picco/massimo e l'area sotto la curva. Questo è particolarmente utile poiché il segnale EMG grezzo ha un valore medio di zero, il che rende difficile l'uso diretto di tali parametri senza rettificazione. [10]

SMOOTHING

Il pattern di interferenza dell'EMG è casuale per la variabilità delle unità motorie reclutate e la loro sovrapposizione imprevedibile. Pertanto, un burst di EMG grezzo non può essere replicato esattamente, lo stesso task motorio genera scariche di impulsi simili ma mai uguali. Per affrontare questa variabilità, si applicano algoritmi di smussamento digitale che riducono le componenti non riproducibili e tracciano la tendenza media del segnale, attenuando i picchi di ampiezza e creando un "envelope lineare". Due algoritmi comuni per questo scopo sono la Media Mobile e la Radice Quadrata della Media (RMS). La Media Mobile (Moving Average, Movag) è un algoritmo che si basa su una finestra temporale definita dall'utente, all'interno della quale i dati vengono mediati utilizzando la tecnica della finestra mobile; quando applicato ai segnali rettificati, è noto come Valore Rettificato Medio (Average Rectified Value, AVR) e funge da "stimatore del comportamento dell'ampiezza". L'AVR fornisce una misura dell'area sotto la curva del segnale per il periodo selezionato (Fig. 19). La Radice Quadrata della Media (Root Mean Square, RMS) rappresenta la radice quadrata della potenza media del segnale in un determinato periodo di tempo, ed è spesso raccomandato per la smussatura dei dati. Questo metodo, noto anche come EMG RMS, è preferito per la sua capacità di fornire una stima robusta e affidabile della potenza del segnale. [10]

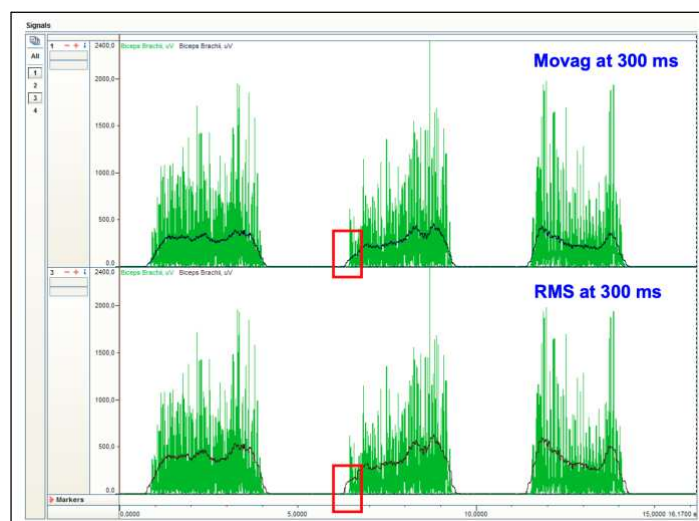


Figura 19: Confronto tra due algoritmi di smussamento. L'algoritmo RMS produce generalmente dati di ampiezza EMG superiori rispetto all'algoritmo Movag. Adottata da [10].

Entrambi gli algoritmi sono definiti per un intervallo di tempo specifico, che è comunemente scelto in base alla durata dell'attività studiata. Negli studi kinesiologici, la durata di questa finestra temporale può variare da 20 ms (per movimenti rapidi come i salti o studi sui riflessi) a 500 ms (per attività lente o statiche). Un intervallo che funziona bene nella maggior parte delle condizioni è compreso tra 50 e 100 ms.

2.9.2 DOMINIO DELLA FREQUENZA

L'analisi dello spettro di frequenza del segnale sEMG consente di valutare diversi parametri per comprendere meglio l'attività muscolare. Tra questi:

- **Densità Spettrale di Potenza (PSD):** misura la potenza per unità di frequenza e indica come la potenza del segnale è distribuita tra le diverse frequenze.
- **Frequenza Media:** rappresenta la media ponderata delle frequenze del segnale, riflettendo l'ampiezza e la distribuzione della potenza spettrale.
- **Frequenza Mediana:** la frequenza che divide lo spettro in due parti con potenza uguale, fornendo una misura centrale della distribuzione spettrale.

I moderni computer consentono un'analisi rapida ed efficiente della distribuzione di frequenza del segnale EMG, sfruttando la trasformata di Fourier rapida (FFT, Fast Fourier Transformation). Questa tecnica permette di calcolare lo spettro di frequenza del segnale EMG, la cui componente significativa si concentra tra i 20 e i 250 Hz. Esso è composto da due principali componenti. Le componenti a bassa frequenza sono correlate alle frequenze di scarica (firing) delle unità motorie (UM), in particolare quelle più grandi e reclutate per ultime. Queste unità contribuiscono con picchi nello spettro intorno ai 10-40 Hz, corrispondenti alla frequenza media di scarica delle UM. Le Componenti ad alta frequenza derivano dalla forma dei potenziali d'azione delle unità motorie (MUAP) e si estendono dai 50 fino a circa 100 Hz. Diversi fattori influenzano questa parte dello spettro, come la configurazione e la disposizione degli elettrodi, la distanza delle fibre muscolari e il livello di fatica muscolare. Ad esempio, un aumento della fatica si traduce in uno spostamento dello spettro verso le basse frequenze, associato a una diminuzione della forza muscolare.

Lo spettro può essere ulteriormente suddiviso in base al tipo di fibre muscolari coinvolte. Le unità motorie a contrazione lenta (tipo I) hanno frequenze comprese tra 20 e 125 Hz. Quelle a contrazione veloce (tipo II) hanno frequenze comprese tra 126 e 250 Hz. [23]

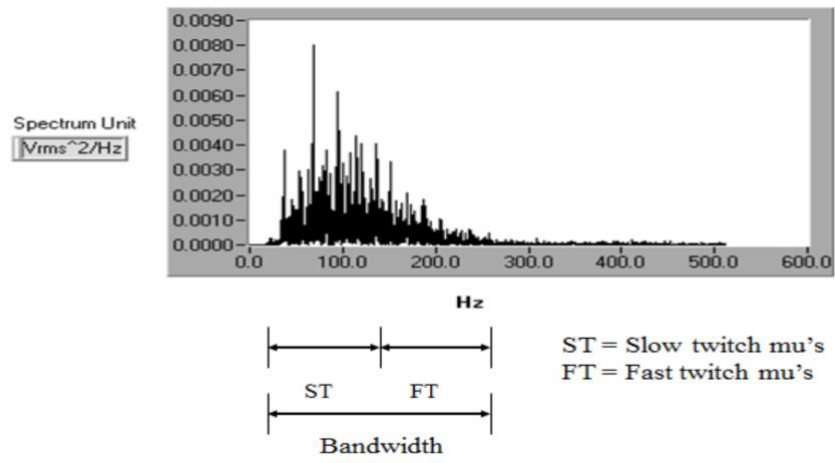


Figura 20: Spettro del segnale EMG (ST=fibre a contrazione lenta, FT=fibre a contrazione veloce). Adottata da [23].

CAPITOLO 3: MORBO DI PARKINSON

3.1 SINTOMATOLOGIA DELLA MALATTIA

Il morbo di Parkinson (PD) è una malattia neurodegenerativa idiopatica che provoca ipocinesia e manifesta sia sintomi motori sia disturbi della salute mentale. Il suo esordio è graduale, di solito tra i 50 e i 70 anni e la progressione è lenta. Sebbene le cause esatte di questa patologia siano ancora incerte, essa può presentarsi in forma sporadica o con una componente genetico-familiare. La variante familiare, che rappresenta circa il 10% dei casi, può essere autosomica dominante o recessiva, e sembra essere associata a mutazioni in geni come Parkin, DJ-1 e SNCA, quest'ultimo coinvolto nella produzione di α -sinucleina. L'identificazione di questi geni ha permesso di classificare diverse varianti del morbo, fornendo informazioni anche sulle forme sporadiche [24]. Inoltre, ricerche indicano che l'esposizione a inquinamento atmosferico, sostanze nocive e traumi cerebrali possono aumentare il rischio di sviluppare la malattia [25].

Dal punto di vista dei sintomi motori, il PD si caratterizza principalmente per tremori, particolarmente a riposo, che tendono a scomparire durante il movimento o il sonno. Altri sintomi includono bradicinesia, ovvero la lentezza dei movimenti che può evolvere in acinesia (immobilità), atrofia, distonia e rigidità muscolare [26]. Anche la postura e l'equilibrio risultano compromessi, con effetti sulla deambulazione, che diventa strascicata e può includere accelerazioni improvvisi e riduzione della lunghezza del passo. Questo tipo di camminata, noto come festinazione, è spesso un precursore del freezing, ovvero arresti improvvisi del movimento [27]. I pazienti possono avere difficoltà nell'iniziare a camminare a causa di un inadeguato aggiustamento posturale, nonché nei cambi di direzione o nel fermarsi, con una ridotta oscillazione degli arti superiori. Con il progredire della malattia, possono insorgere problemi visivi come vista offuscata e difficoltà a guardare verso l'alto, nonché disturbi del linguaggio come ipofonia o palilalia (ripetizione di parole). Dal punto di vista cognitivo, la malattia può portare a cambiamenti comportamentali e dell'umore, disturbi del sistema nervoso autonomo, del sistema somatosensoriale e del sonno [28]. La demenza, caratterizzata da un progressivo declino delle capacità intellettive, può comparire in fasi avanzate della malattia, causando alterazioni della personalità, rallentamenti psicomotori e problemi di memoria.

3.2 NEUROPATOLOGIA DELLA MALATTIA

Macroscopicamente, il cervello nei casi di malattia di Parkinson appare spesso normale, con una lieve atrofia della corteccia frontale e dilatazione ventricolare in alcuni casi. Il principale cambiamento morfologico distintivo nel cervello di un paziente malato è osservabile nelle

sezioni trasversali del tronco encefalico, dove quasi tutti i casi presentano una perdita della zona pigmentata nella substantia nigra pars compacta (SNpc) e nel locus coeruleus.

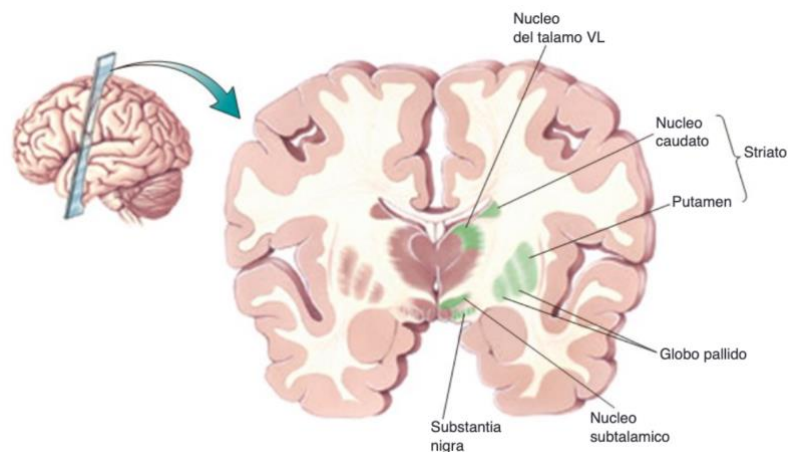


Figura 21: Localizzazione dei nuclei della base. Immagine adottata da [29]

Questa perdita di pigmentazione è direttamente correlata con la morte dei neuroni dopaminergici contenenti neuro melanina (ossia i neuroni A9) nella SNpc e dei neuroni noradrenergici nel locus coeruleus. Altri tipi di cellule neuronali e gliali sono in gran parte risparmiati.

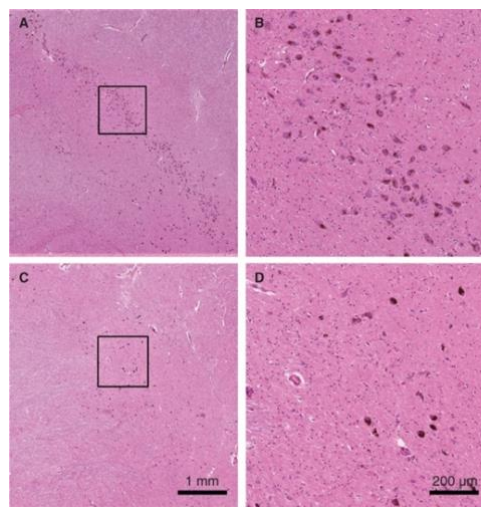


Figura 22: Sezione coronale a livello della SNpc in un cervello di controllo (A e B) e in un cervello affetto da malattia di Parkinson (C e D) colorati con ematossilina ed eosina. In entrambe le sezioni, le cellule marrone scuro sono i neuroni dopaminergici (DA) contenenti neuro melanina. La perdita di cellule dopaminergiche è evidente nella SNpc del cervello affetto da Parkinson. Immagine adottata da [30].

Studi post-mortem su cervelli di pazienti con Parkinson hanno calcolato una perdita del 30% dei neuroni dopaminergici nella substantia nigra (SNpc) al momento dell'esordio dei sintomi motori, con un'ulteriore riduzione fino al 60% o più man mano che la malattia avanza. Questa significativa perdita cellulare causa la denervazione della via nigrostriatale, con una conseguente riduzione dei livelli di dopamina nello striato, che è strettamente correlata alla gravità dei sintomi motori. Inoltre, si osserva una perdita precoce dei terminali assonici che

proiettano verso lo striato, suggerendo una lunga fase preclinica che precede l'insorgenza dei sintomi di diversi anni.

Microscopicamente, il segno distintivo patologico del Parkinson è la presenza di depositi citoplasmatici anomali all'interno dei corpi cellulari neuronali, che sono immunoreattivi alla proteina α -sinucleina. Questi aggregati proteici patologici sono chiamati corpi di Lewy (LB) e sono spesso accompagnati da neuriti distrofiche (neuriti di Lewy), che sono prevalentemente assonali.

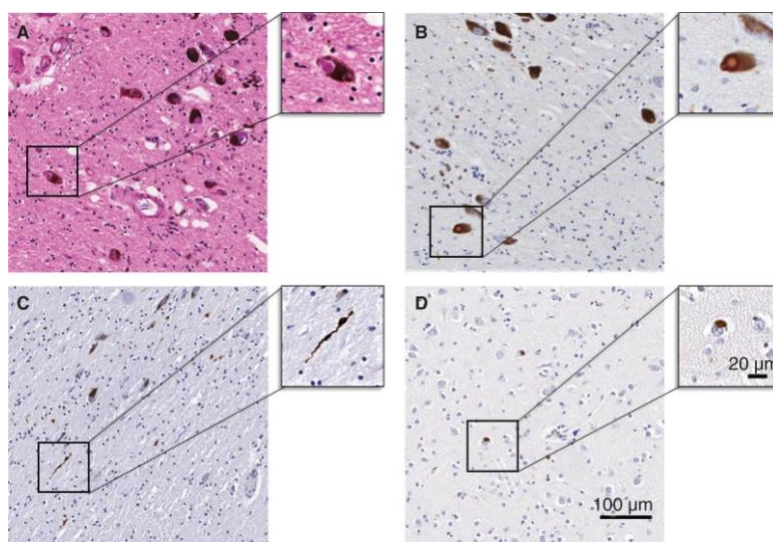


Figura 23: Esempi di patologia di Lewy nella sostanza nigra pars compacta (SNpc) (A-C) e nella corteccia prefrontale (D) in sezioni coronali di un cervello affetto da malattia di Parkinson (PD). (A) Tipico corpo di Lewy del tronco cerebrale all'interno di un neurone dopaminergico contenente neuromelanina. (B) Tipico corpo di Lewy del tronco cerebrale con l'alone caratteristico. (C) Neuriti di Lewy distrofiche. (D) Corpo di Lewy corticale, meno ben definito e senza alone. Immagine adottata da [30].

La patologia dell' α -sinucleina fosforilata nel Parkinson è stata riscontrata non solo nel cervello, ma anche nel midollo spinale, nei gangli simpatici e in vari organi periferici come retina, utero, vescica, pelle, sistema cardiovascolare e gastrointestinale. Questo suggerisce un coinvolgimento del sistema nervoso periferico nella malattia e solleva dubbi sull'origine della patologia, se essa abbia inizio nel cervello o nella periferia.

L'errato ripiegamento delle proteine in specifiche aree del cervello è una caratteristica comune del Parkinson e di molte malattie neurodegenerative, come l'Alzheimer (AD), per cui queste condizioni sono spesso definite "proteinopatie". Queste sono caratterizzate dal tipo di proteina coinvolta e dalla sua distribuzione nel cervello. L'invecchiamento è un fattore che potrebbe contribuire a questo fenomeno, poiché è noto che l'accumulo anomalo di proteine può avvenire con l'età, anche senza la presenza di malattie neurodegenerative.

Una di queste proteine è la tau, codificata dal gene MAPT (microtubule associated protein tau). In situazioni patologiche, la tau può diventare iperfosforilata in modo anomalo, formando

inclusioni intracitoplasmatiche chiamate grovigli neurofibrillari di tau (NFTs- Neurofibrillary Tangles.). Questi aggregati sono caratteristici del PD, insieme alle placche di amiloide- β . [30]

3.3 COMPROMISSIONE DEL CONTROLLO MOTORIO

Il controllo dei movimenti volontari è una delle funzioni compromesse nella malattia di Parkinson, che coinvolge una complessa rete di meccanismi organizzati gerarchicamente. Questa rete inizia dalle corteccie associative e motorie, che trasmettono segnali ai gangli della base e al cervelletto, passando poi al midollo spinale e infine ai muscoli attraverso i motoneuroni discendenti.

I gangli della base, un insieme di nuclei interconnessi situati nella regione sottocorticale e nel tronco encefalico, svolgono un ruolo cruciale nell'iniziare e regolare i movimenti, agendo come un filtro che consente l'esecuzione dei movimenti volontari e sopprime quelli involontari. Questo compito è mediato dall'equilibrio tra due vie di trasmissione: la via diretta e la via indiretta.

La via diretta facilita il movimento attraverso un percorso che inizia con un segnale eccitatorio dalla corteccia cerebrale verso il corpo striato (composto dal nucleo caudato e putamen), il quale, a sua volta, inibisce il globo pallido interno (GPi) tramite sinapsi GABAergiche. L'inibizione del GPi consente al talamo di attivare la corteccia motoria, permettendo così il movimento. Al contrario, la via indiretta inibisce il movimento, il corpo striato blocca il globo pallido esterno (GPe), causando un'eccitazione del nucleo subtalamico. Questo nucleo stimola il GPi, che a sua volta inibisce il talamo, fermando così l'attivazione della corteccia motoria. [31]

Entrambe le vie sono modulate dalla dopamina, un neurotrasmettitore essenziale per la corretta trasmissione dei segnali. Nei neuroni spinosi dello striato, i recettori D1, associati alla via diretta, facilitano il movimento, mentre i recettori D2, legati alla via indiretta, lo inibiscono. La dopamina, principalmente fornita dalla substantia nigra tramite la via nigrostriatale, è cruciale per mantenere l'attività funzionale di queste vie. [29]

Nella malattia di Parkinson, la degenerazione delle afferenze dopaminergiche nella via nigrostriatale provoca una disfunzione dei gangli della base. Questa disfunzione si manifesta con una ridotta attività della via diretta, responsabile dell'iniziazione del movimento (segnale "go"), che porta a una diminuzione degli input eccitatori alla corteccia motoria e quindi a ipocinesia. Al contempo, la via indiretta (segnale "stop"), non adeguatamente regolata, non riesce a sopprimere i movimenti involontari, causando così tremori.

Questa complessa interazione tra le diverse vie e la dopamina spiega i deficit motori caratteristici della malattia di Parkinson, evidenziando l'importanza dei gangli della base e della dopamina nella regolazione del movimento volontario.

3.4 CONTROLLO, MONITORAGGIO E RIABILITAZIONE CON EMG

Nel morbo di Parkinson, si osservano modifiche significative nel segnale elettromiografico. In particolare, due cambiamenti principali sono caratteristici di questa condizione: un aumento dell'attività di fondo tonica e un pattern alternante dei burst EMG. La prima si manifesta come un incremento del livello di attività elettrica di base nei muscoli, anche in assenza di movimenti attivi, questo aumento rappresenta un segnale di alterazione della regolazione normale del tono muscolare. I burst invece rappresentano “esplosioni” di attività elettrica nei muscoli che si verificano in rapida successione. Nei pazienti con Parkinson, questi burst mostrano un modello alternante, con intervalli di attività che non sono uniformi ma si susseguono in modo irregolare. Nell'analisi dell'EMG particolare attenzione è rivolta alla caratterizzazione di questi burst. I principali aspetti considerati includono il numero, l'ampiezza, la durata e la loro frequenza.

Nei pazienti con morbo di Parkinson si verificano più burst durante i movimenti di estensione rispetto ai movimenti di flessione, con i primi caratterizzati da una maggiore lentezza. Al contrario, nei soggetti neurologicamente sani non ci sono differenze significative nell'EMG o nella velocità tra estensione e flessione. Questi risultati indicano che le alterazioni nei burst EMG possono aiutare a distinguere i pazienti con Parkinson dai controlli sani e offrono ulteriori spunti per comprendere le modificazioni motorie nella malattia.

Numerosi studi sull'EMG nei pazienti affetti da malattie hanno esaminato il tremore. Uno di questi studi ha identificato quattro sottotipi diversi di tremore parkinsoniano (Milanov, 2000). È stata riscontrata una differenza tra quest'ultimo e il tremore fisiologico nei soggetti sani, utilizzando una combinazione di misurazioni EMG e accelerometri. Il primo risulta essere più regolare rispetto al secondo (Vaillancourt e Newell, 2000), ciò è attribuibile a un aumento nella sincronizzazione delle unità motorie. [32]

3.5 ANALISI DEL FREEZING

Il Congelamento della Marcia (FOG – Freezing of Gait) è un disturbo parossistico del cammino che colpisce i pazienti con Parkinson e rappresenta una delle principali cause di cadute e scarsa qualità della vita dei malati. Il FOG consiste nell'improvvisa incapacità di generare passi e di

progredire in avanti con i piedi, percepito soggettivamente come se i piedi fossero “incollati a terra”. La frequenza e la durata degli episodi di FOG sono eterogenee e dipendono da numerosi fattori, inclusi il grado della malattia, lo stato farmacologico della terapia, il contesto di valutazione e gli stimoli emotivi.

La conoscenza della patofisiologia del FOG, attualmente enigmatica, è un prerequisito per una terapia mirata che possa aiutare i pazienti a prevenire cadute a causa di blocchi motori involontari durante la camminata. In base al movimento delle gambe osservato durante questi episodi, è possibile identificare clinicamente almeno due principali fenotipi, uno dei quali, il cosiddetto FOG tremolante sul posto, è associato all’incapacità di sollevare il piede da terra e a un tremore alternato delle gambe (tremore al ginocchio) senza una reale progressione in avanti dei piedi. Ciò è accompagnato dalla mancanza di adattamento posturale e dall’inclinazione del tronco, che generalmente può causare cadute in avanti durante la camminata su un percorso lineare e cadute laterali durante i cambi di direzione.

Un altro sottotipo di FOG è quello avanzante, che è una forma meno debilitante, caratterizzata da passi corti e a scivolamento con uno spostamento minimo in avanti dei piedi.

La rilevazione in tempo reale del FOG permetterebbe di allertare tempestivamente i pazienti o chi si occupa di loro per implementare strategie di recupero. Tutti i dati possono essere memorizzati per la realizzazione di un’agenda elettronica da analizzare offline in un contesto clinico da parte dei medici. [33]

Per lo studio [33], i dispositivi sono stati posizionati sul muscolo gastrocnemio (GC) e/o sul muscolo tibiale anteriore (TA). È stato registrato contemporaneamente lo stato inerziale tramite il giroscopio e l’attività muscolare tramite sEMG.

I test sono stati eseguiti su sette pazienti con diverse caratteristiche della malattia di Parkinson. Ogni paziente ha partecipato a sessioni del test sia in condizioni OFF (dopo 12 ore senza farmaci) che ON (1 ora dopo il trattamento dopaminergico). I test sono stati condotti in un ambiente simile a quello domestico, per simulare situazioni reali con ostacoli domestici e valutare la performance in condizioni abituali.

RILEVAMENTO DEL FOG IN TEMPO REALE

È stato sviluppato un algoritmo per distinguere la camminata regolare dagli episodi di FOG in tempo reale. Gli stadi dell’algoritmo sono riportati nel diagramma di flusso della Figura 24.

Per prima cosa, è stata calcolata la traccia del giroscopio calcolando la sua media mobile ($gyro(i)$, con $i = 1, N$ dove N è l’ultimo campione acquisito). Successivamente, è stato calcolato il valore assoluto normalizzato della velocità angolare media (ABS).

$$ABS = |\overline{gyro}| \quad (10)$$

La traccia del giroscopio è una serie di valori che rappresentano la velocità angolare misurata dal sensore in un determinato intervallo di tempo. La media mobile è una tecnica utilizzata per “levigare” una serie temporale di dati, riducendo il rumore e mettendo in evidenza le tendenze generali. Il valore assoluto elimina i segni negativi, concentrandosi solo sulla magnitudine della velocità angolare, indipendentemente dalla direzione del movimento.

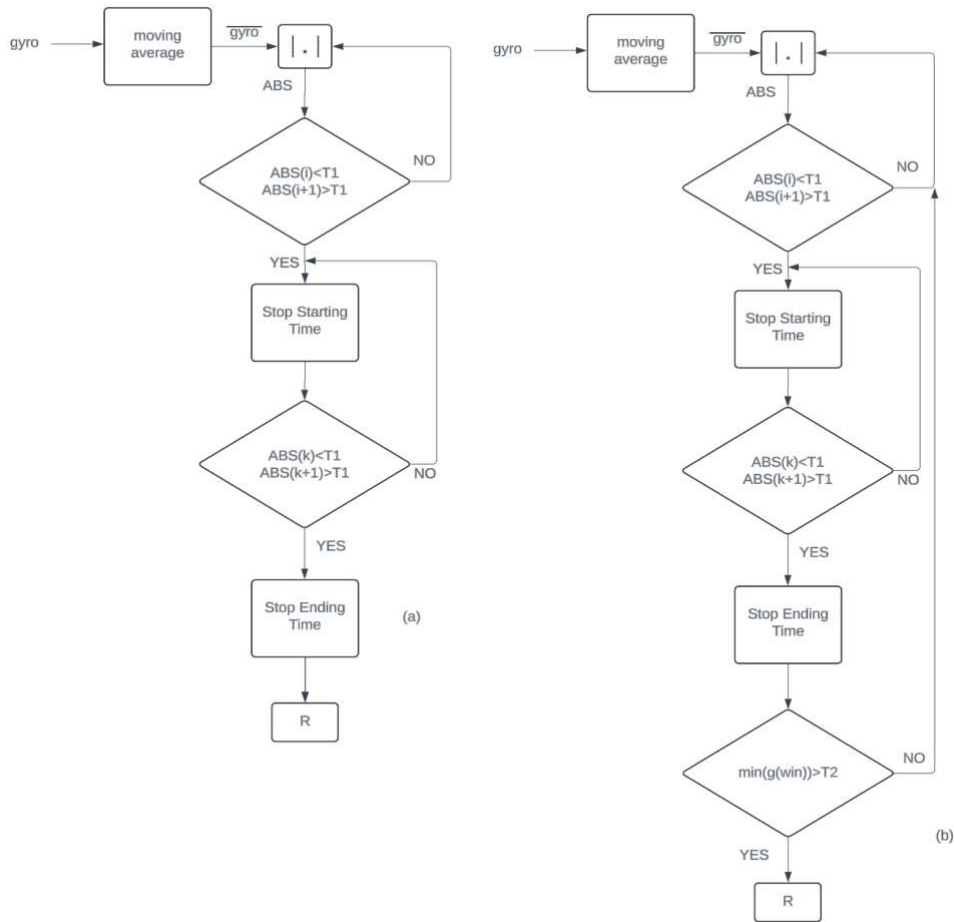


Figura 24: Diagramma di flusso dell’algoritmo per il rilevamento del FOG in tempo reale. Adattata da [33].

È stata impostata una soglia fissa, $T1 = 0.01$, per identificare quando inizia e finisce un passo. Questa soglia è un valore di riferimento usato per confrontare le letture del giroscopio. Quando il valore assoluto (ABS) della velocità angolare supera $T1$, questo segna l’inizio della finestra temporale del passo. Quando ABS torna sotto $T1$, questo segna la fine della finestra del passo, che viene chiamata “win”. Dopo averla determinata, calcoliamo l’indice R come il rapporto tra il valore massimo di ABS durante il passo e il valore corrispondente della registrazione sEMG:

$$R = \frac{\max(ABS)}{sEMG|_{t=t_{\max}(ABS)}} \quad (11)$$

Il rapporto R permette di valutare quanto il massimo movimento (picco di ABS) sia allineato con il massimo sforzo muscolare (picco sEMG). Se R è molto alto o molto basso, potrebbe suggerire una potenziale inefficienza. Per esempio, se l'attività muscolare è alta (alto sEMG), ma il movimento è relativamente ridotto (basso ABS), questo potrebbe indicare che i muscoli stanno lavorando molto ma senza produrre un movimento altrettanto significativo, segnalando un potenziale problema di coordinazione o di efficienza neuromuscolare.

Per evitare di classificare erroneamente i passi regolari come FOG, è stata introdotta una soglia negativa $T_2 = -0.4$. Se il valore minimo durante la fase di appoggio è meno negativo di T_2 , consideriamo il passo come regolare e calcoliamo R solo se il passo è effettivamente irregolare. Con questo aggiustamento, l'indice R viene usato per rilevare il FOG in tempo reale, distinguendo tra passi regolari ed episodi di FOG in modo più accurato e riducendo gli errori nella classificazione dei passi.

I risultati mostrano che R è molto più alto durante i passi regolari e più basso durante gli episodi di FOG. [33]

CALCOLO DELL'INDICE DEL FENOTIPO

I sottotipi di FOG come il "trembling in place" (tremore sul posto) e lo "shuffling forward" (trascinamento in avanti), potrebbero avere meccanismi fisiopatologici differenti. Distinguere tra questi fenotipi è importante perché può rivelare risposte diverse ai trattamenti e aiutare a valutare il rischio di cadute. In questa sezione, è presentato un algoritmo per differenziare le due tipologie di FOG basato sull'analisi delle tracce di sEMG e giroscopio nel dominio delle frequenze.

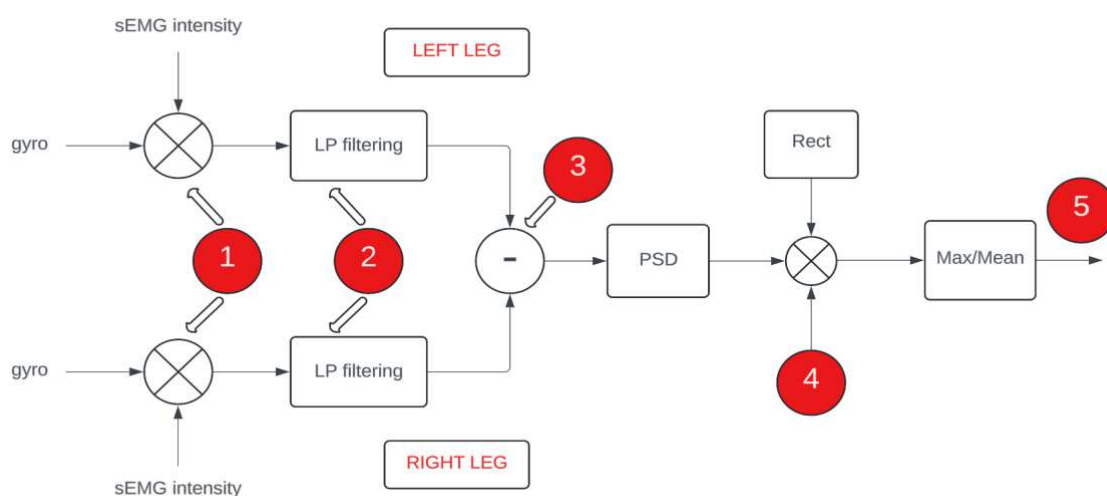


Figura 25: Schema dei blocchi dell'algoritmo implementato nel dominio delle frequenze per la distinzione offline dei fenotipi FOG. Adattata da [33].

Il passo 1 dell’algoritmo consiste nel calcolare il prodotto tra le tracce di sEMG e giroscopio normalizzate, durante un episodio di FOG, quindi moltiplicare punto per punto i valori corrispondenti delle due serie di dati.

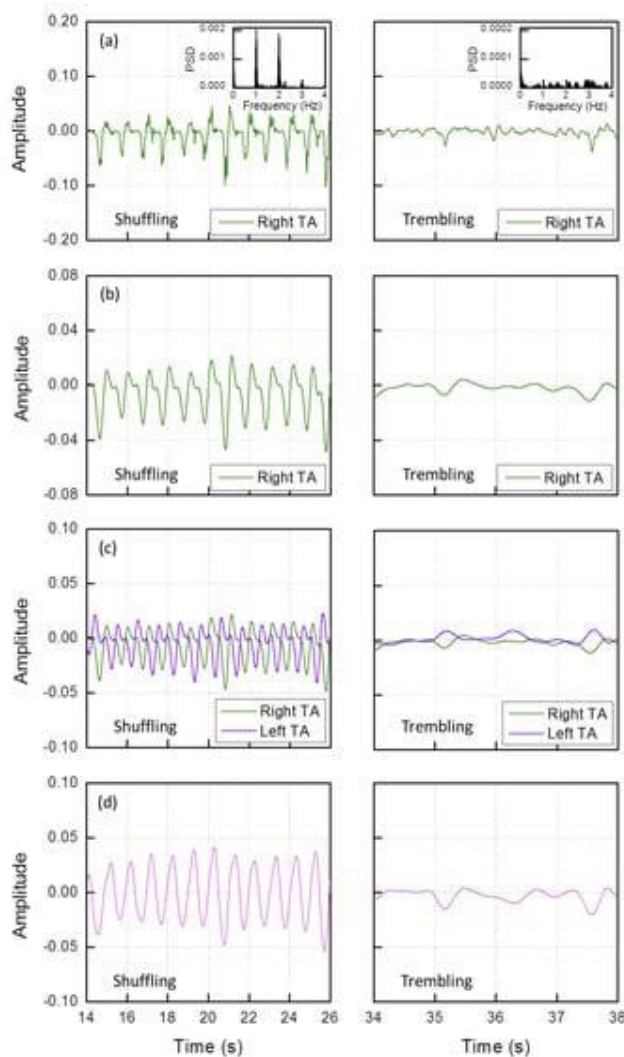


Figura 26: Shuffling a sinistra, Trembling a destra; (b) applicazione del filtro; (c) tracce di entrambe le gambe; (d) risultato della sottrazione tra le due. Adottata da [33].

In Figura 26, viene mostrato il prodotto per una gamba che sperimenta prima un episodio di FOG “shuffling” e poi un episodio di FOG “trembling in place”. Durante l’episodio di “shuffling”, si osservano picchi negativi nel prodotto, poiché i picchi dell’sEMG corrispondono ai minimi negativi del giroscopio. Questo perché l’attività muscolare è alta, ma il movimento è inefficace. Al contrario, durante il “trembling in place”, il prodotto oscilla casualmente intorno a zero perché c’è una mancanza di coordinazione tra i segnali muscolari e il movimento.

Il blocco 2 applica un filtro passa-basso a 2 Hz utilizzando un filtro Finite Impulse Response (FIR).

In Figura 26b, il risultato del filtro è visibile. Questo passaggio aiuta a isolare le componenti rilevanti del segnale e a migliorare l’analisi.

Consideriamo ora le tracce di entrambe le gambe. In Figura 26c, è evidente che le tracce delle due gambe sono in antifase durante lo “shuffling”, mentre variano in modo casuale durante il “trembling in place”.

Il blocco 3 consiste nella sottrazione della traccia della gamba sinistra da quella della gamba destra. Il risultato della sottrazione è mostrato in Figura 26d ed è una nuova traccia che riflette la differenza tra l’attività muscolare o il movimento delle due gambe. Questa operazione produce una curva sinusoidale solo durante lo shuffling. Ciò suggerisce che c’è una sorta di alternanza regolare tra le due gambe, dove quando una gamba si muove o ha un’attività muscolare maggiore, l’altra ha un’attività minore, e viceversa. Per quanto riguarda il “trembling

in place” l’operazione produce un valore che varia casualmente intorno a zero. Questo perché l’attività muscolare o il movimento di entrambe le gambe è irregolare e non sincronizzato. Ovvero, le gambe non stanno alternando la loro attività in un modo regolare o prevedibile.

La periodicità del “*shuffling*” e la casualità del “*trembling in place*” nel FOG sono più evidenti nella Densità Spettrale di Potenza (PSD). Le PSD mostrano che i picchi del FOG “*shuffling*” si trovano nella gamma di frequenze al di sotto dei 2 Hz, mentre nel caso del *trembling in place*, la scala di ampiezza è ridotta a 0,1×.

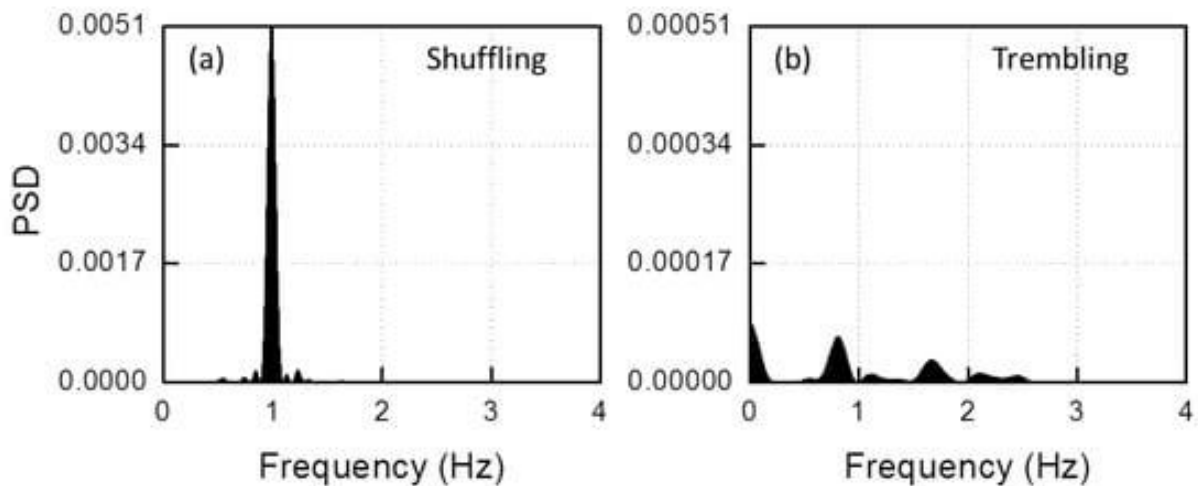


Figura 27: Densità spettrale di potenza della traccia mostrata in figura 26d durante: *Shuffling* FOG (a) e *Trembling* FOG (b). Adottata da [33].

Infine, viene calcolato il rapporto tra il valore massimo della PSD e la sua media geometrica nell’intervallo di frequenza considerato. Questa quantità è denominata indice del fenotipo del FOG (PI – Phenotype Index).

$$PI = \frac{\max(PSD)}{\text{mean}_{geom}(PSD)} \quad (12)$$

Questo indice consente una valutazione oggettiva e confrontabile dei segnali, facilitando il monitoraggio e la rilevazione automatica dei diversi fenotipi del FOG in tempo reale, migliorando così la gestione e il trattamento della malattia e permette un’analisi più consistente e oggettiva. I due valori di PI calcolati durante gli episodi di FOG “*shuffling*” e FOG “*trembling in place*” sono estremamente diversi, dimostrando che questo indice caratterizza bene il fenotipo. Il valore di PI potrebbe essere molto utile per l’assistenza remota dei pazienti. Infatti, durante un monitoraggio prolungato a domicilio, tutti i valori di PI vengono registrati nel tempo. Inoltre, questo approccio sperimentale chiarirebbe le possibili differenze nella risposta ai trattamenti nei pazienti con PD. [33]

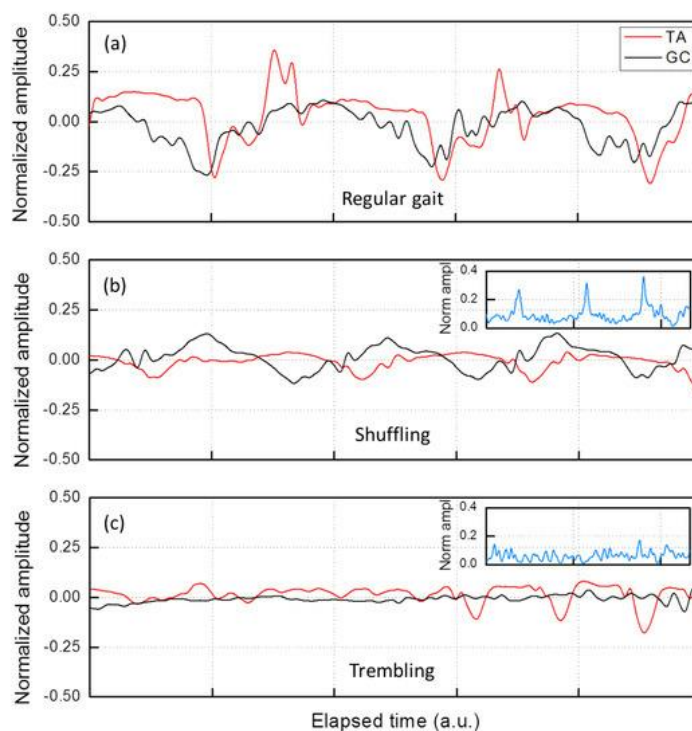


Figura 28: Tracciati relativi all'attività muscolare dei muscoli TA (rosso) e GC (nero) di un singolo paziente: (a) al di fuori dell'episodio di FOG; (b) durante un episodio di FOG con trascinamento dei piedi; e (c) durante un episodio di FOG con tremore. Gli inserti mostrano l'intensità nello stesso intervallo di tempo. Adottata da [33].

Nello studio [34], i soggetti sono stati istruiti a camminare su un percorso di 8 metri a una velocità confortevole per diversi tentativi. Sono stati invitati a eseguire arresti volontari (condizione di stop) o a sperimentare il freezing, con un ordine casuale per controllare gli effetti di sequenza.

L'analisi dell'elettromiografia ha evidenziato che prima dell'insorgenza del freezing vi era una coordinazione temporale disturbata tra il GC e il TA, con un'attività prematura di entrambi i muscoli, pur mantenendo la reciprocità. I livelli di attività elettrica nel GC erano normali, cioè simili a quelli che si riscontrano in individui sani. Tuttavia, nel TA l'attività risultava aumentata, indicando una maggiore attivazione rispetto al normale. Questo aumento è stato osservato tenendo conto del fatto che i tempi dell'attivazione muscolare erano alterati rispetto al ciclo del cammino tipico ed è stato interpretato probabilmente come un meccanismo compensatorio. Tuttavia, questa compensazione potrebbe risultare inefficace, portando all'arresto del movimento.

Prima del freezing, si è osservata una riduzione significativa del ciclo del passo, con una diminuzione media del 35%, suggerendo un'accelerazione dei passi caratteristica dell'inizio dell'episodio. Durante il ciclo del passo, la fase di appoggio risultava già anormalmente prolungata, aumentata ulteriormente prima del freezing, mentre la fase di swing, quando il piede si solleva dal suolo e si muove in avanti per prepararsi al passo successivo, si riduceva di circa

il 5%. Questi risultati indicano un deficit nella coordinazione tra il controllo posturale e l'inizio del movimento.

In conclusione, lo studio evidenzia che il deficit centrale nella temporizzazione del passo è un elemento fondamentale nel freezing e che l'attività muscolare compensatoria può non essere sufficiente a prevenirlo. Studi futuri dovranno concentrarsi su dati integrati per comprendere meglio i fattori biomeccanici alla base di questo fenomeno. [34]

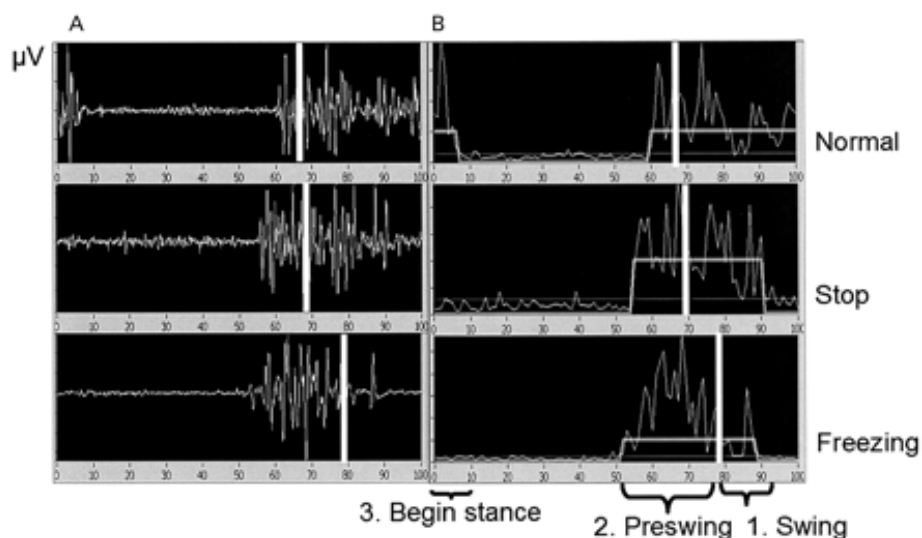


Figura 29: Esempio di attività EMG grezza (A) e dell'envelope lineare (B) nel muscolo TA di un soggetto parkinsoniano, normalizzata come percentuale del ciclo del passo. Dall'alto verso il basso, sono rappresentate le condizioni di normale camminata, arresto e freezing. Le linee verticali bianche indicano l'inizio della fase di toe-off o fase di oscillazione. Le linee grigie rappresentano l'inizio e la fine dell'attività determinata dalla soglia. Fasi per l'analisi: 1, durata dell'attività durante l'oscillazione; 2, durata e tempistica dell'attività pre-oscillazione; e 3, durata dell'attività all'inizio della fase di appoggio. Immagine adottata da [34].

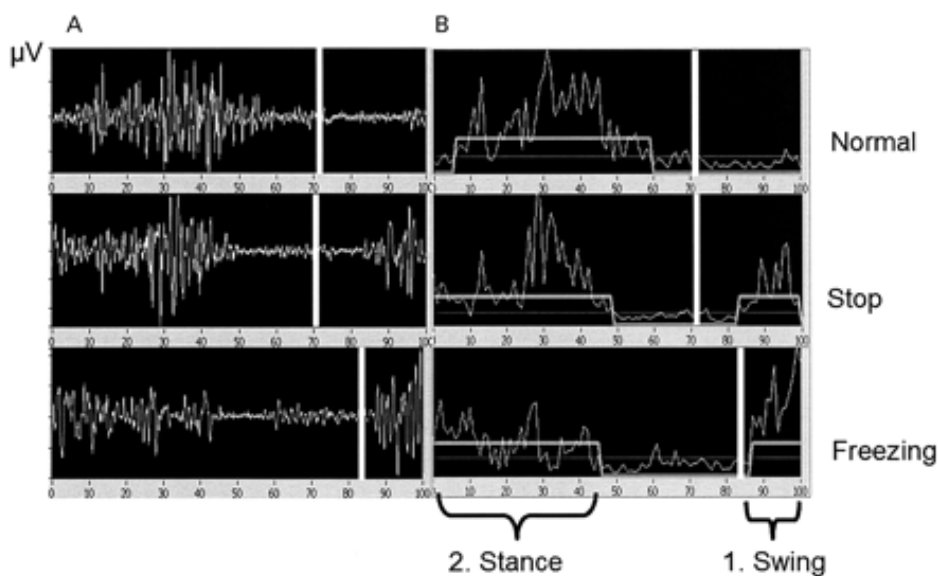


Figura 30: Esempio di attività EMG grezza (A) e dell'envelope lineare (B) nel muscolo GS di un soggetto parkinsoniano, normalizzata come percentuale del ciclo del passo. Dall'alto verso il basso, sono rappresentate le condizioni di camminata normale, arresto e freezing. Le linee verticali bianche indicano l'inizio della fase di toe-off o fase di oscillazione. Le linee grigie rappresentano l'inizio e la fine dell'attività determinata dalla soglia. Fasi per l'analisi: 1, durata dell'attività durante l'oscillazione; e 2, durata e tempistica dell'attività durante la fase di appoggio. Immagine adottata da [34].

MODELLO DI REGRESSIONE LINEARE MULTIPLA PER LA PREDIZIONE DELLA VELOCITÀ ANGOLARE BASATA SU DATI EMG

I trattamenti attuali, come quelli farmacologici e la stimolazione cerebrale profonda (DBS), offrono solo benefici parziali e variano molto nei risultati.

La caratterizzazione precisa della deambulazione deve considerare il contesto in cui avviene. Gli studi recenti hanno impiegato realtà virtuale (VR – Virtual Reality) e aumentata (AR – Augmented Reality) per valutare la deambulazione in ambienti che riproducono fattori scatenanti specifici per i pazienti, facilitando l'identificazione di biomarcatori per il perfezionamento delle terapie.

Tuttavia, il monitoraggio continuo dei parametri di deambulazione in ambienti naturali è ancora una sfida. I sensori di movimento indossabili, come le unità di misura inerziali (IMU – Inertial Measurement Unit), offrono una soluzione per catturare eventi di deambulazione con alta precisione temporale, ma non forniscono informazioni neurofisiologiche essenziali.

L'elettromiografia (EMG) fornisce il legame mancante tra segnali neurali e la cinematica, che rende possibile la caratterizzazione completa della deambulazione patologica. Le misurazioni EMG sono state utilizzate per prevedere il movimento degli arti inferiori in anticipo, per il controllo in tempo reale di una protesi o dispositivi DBS adattativi.

L'uso combinato di segnali IMU ed EMG permetterebbe di descrivere le azioni motorie e le alterazioni cinematiche della deambulazione.

L'EMG può semplificare i setup di registrazione, permettendo la rianalisi di dati in caso di problemi tecnici con gli IMU. L'estrazione e previsione di eventi di deambulazione tramite EMG è cruciale per migliorare la precisione e l'efficacia delle protesi e per fornire una valutazione dettagliata della cinematica del cammino in pazienti con Parkinson. Tramite l'EMG si può classificare con alta precisione le fasi di “stance” e “swing” della deambulazione, e permette di prevedere i contatti piede-pavimento in condizioni di camminata naturale. Questo approccio potrebbe superare le limitazioni degli attuali metodi di monitoraggio e migliorare la valutazione clinica e la personalizzazione della terapia. [35]

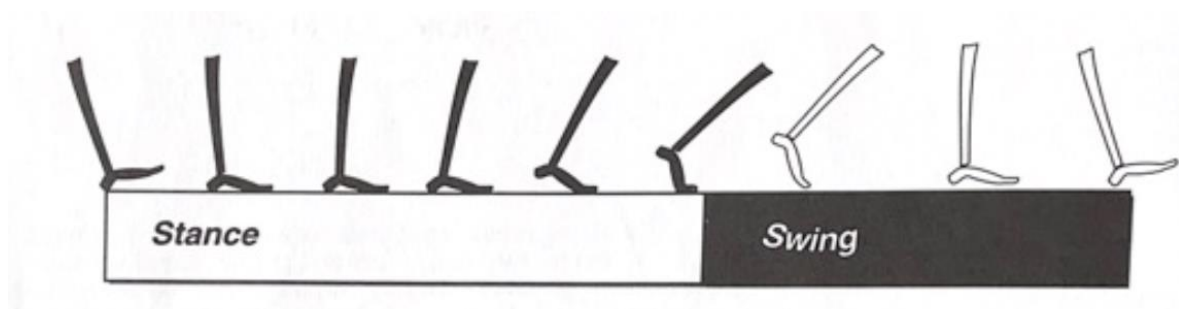


Figura 31: Fasi del ciclo del passo. Immagine adottata da Google Images.

Il modello di regressione lineare multipla utilizzato in questo studio consente di stimare la velocità angolare degli assi medio-laterali delle caviglie (sinistra e destra) a partire dalle registrazioni elettromiografiche (EMG) di più muscoli. Per catturare la dinamica temporale dei segnali EMG, ogni canale muscolare è stato espanso nel tempo mediante una serie di versioni temporaneamente traslate del segnale originale. Questa espansione temporale permette al modello di considerare non solo il valore istantaneo dell'attività muscolare, ma anche come questa varia nel tempo intorno al punto di predizione. Una volta costruito il modello lineare, i coefficienti di regressione sono stati calcolati minimizzando l'errore tra le velocità angolari predette e quelle effettivamente misurate, utilizzando la tecnica dei minimi quadrati ordinari (OLS). Successivamente, il modello è stato impiegato per predire la velocità angolare della caviglia basandosi su nuovi dati EMG. Questo approccio risulta particolarmente utile per comprendere la relazione tra l'attività muscolare e il movimento articolare, con applicazioni potenziali nella diagnosi precoce del Parkinson, e nella personalizzazione dei trattamenti di riabilitazione. Inoltre, il modello potrebbe fornire un contributo significativo nell'analisi del cammino, permettendo di identificare anomalie nei pattern di movimento e supportando la diagnosi e il monitoraggio di altre patologie locomotorie. [35]

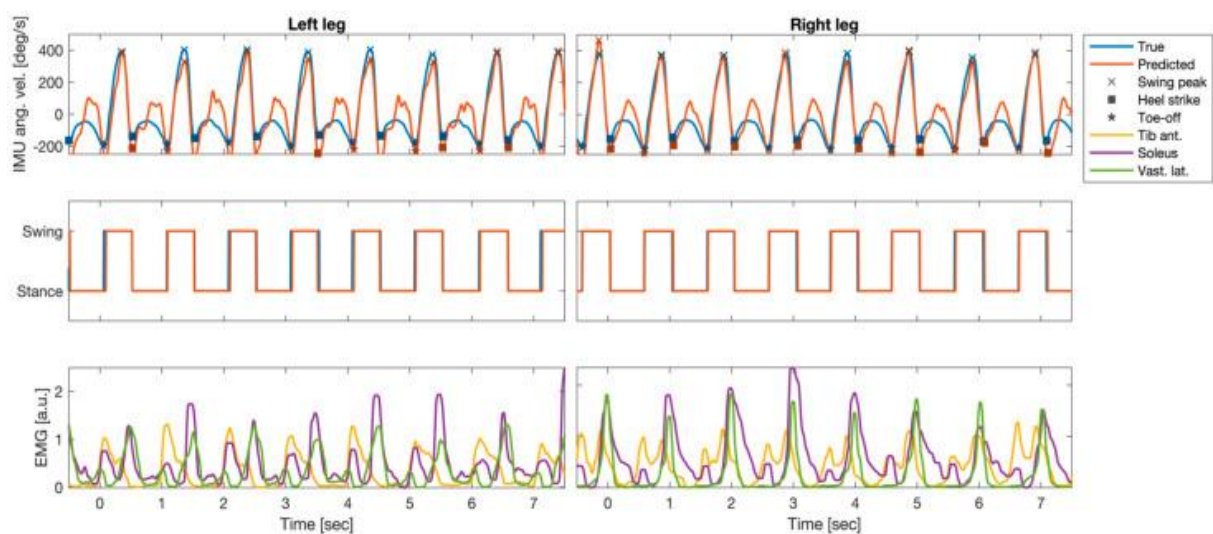


Figura 32: Segmento di dati pre-processati di elettromiografia (EMG) e unità di misura inerziali (IMU) per un paziente (P5). La parte superiore mostra la velocità angolare ai malleoli sinistro e destro, con i dati reali delle IMU e le previsioni derivate dall'attività EMG di dieci muscoli. La parte centrale evidenzia l'allineamento tra le fasi di deambulazione reali e previste. Nella parte inferiore sono riportate le serie temporali EMG di tre muscoli chiave (soleo bilaterale, tibiale anteriore e vasto laterale). Adottata da [35].

CAPITOLO 4: CONCLUSIONI

In conclusione, questa tesi ha fornito un'analisi approfondita dei muscoli scheletrici e dell'elettromiografia (EMG), esplorando come queste conoscenze si applicano al morbo di Parkinson e alle tecnologie emergenti per il suo monitoraggio e trattamento.

Il **Capitolo 1** ha stabilito le basi anatomiche e fisiologiche fondamentali, trattando la funzione muscolare, le caratteristiche delle fibre muscolari e la teoria dei filamenti scorrevoli, essenziali per comprendere le interazioni tra muscoli e segnali elettrici.

Il **Capitolo 2** ha approfondito l'elettromiografia, tracciandone la storia, descrivendo il funzionamento degli strumenti di misura e affrontando le problematiche legate agli artefatti del segnale. Questo capitolo ha messo in luce l'importanza di tecniche di elaborazione avanzate per garantire dati EMG accurati e utili.

Nel **Capitolo 3**, l'analisi del morbo di Parkinson ha evidenziato le sfide associate alla sintomatologia e alla compromissione del controllo motorio, con particolare attenzione all'uso dell'EMG per il monitoraggio e la riabilitazione. Gli algoritmi per il riconoscimento del Freezing of Gait (FOG) in tempo reale e i modelli di regressione lineare multipla per la previsione della velocità angolare basata su dati EMG rappresentano avanzamenti significativi nel campo.

Le sfide future includono la necessità di affinare la precisione delle misurazioni, affrontare la variabilità interindividuale dei segnali EMG e migliorare l'integrazione delle tecnologie per una gestione più efficace dei sintomi. L'implementazione di sistemi portatili per la misurazione continua dei sintomi potrebbe rappresentare un passo avanti cruciale, offrendo una valutazione più realistica e dettagliata della malattia durante le attività quotidiane.

In sintesi, la combinazione di avanzamenti tecnologici e approfondimenti scientifici offre una panoramica promettente per il futuro della ricerca sul Parkinson e il miglioramento delle tecniche di monitoraggio e trattamento. Continuerà a essere fondamentale sviluppare e perfezionare queste tecnologie per ottimizzare la qualità della vita dei pazienti e rispondere alle sfide cliniche emergenti.

BIBLIOGRAFIA

- [1] F. Conti, *Fisiologia Medica*, Volume 1, Terza edizione, Milano: Edi-ermes, 2020, pp. 171-172.
- [2] F. Marampon, C. Crescioli, «La funzione endocrina del muscolo scheletrico» in *L'Endocrinologo*, Springer, Febbraio 2018. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1007/s40619-017-0381-4>
- [3] M. Bracale, «Appunti del corso di Elettronica Biomedica,» 15 Maggio 2002. [Online]. Available: http://www.ingbiomedica.unina.it/studenti/ing_bio/mat_did/PB_SB/Elettromiografia.pdf.
- [4] D. MacLaren e J. Morton, *Biochimica metabolica dello sport e dell'esercizio fisico*, Milano: Edi-ermes, 2019, pp. 188-189.
- [5] F. Conti, *Fisiologia Medica volume 2*, Terza edizione, Milano: Edi-ermes, 2020, pp. 326-327.
- [6] D. Silverthorn, *Human Physiology: An Integrated Approach*, Global Edition, Pearson, 2018, pp.165-166.
- [7] C. Iannuzzi, «Fisiologia e Biofisica. Corso di laurea magistrale in "Medicina e Chirurgia"» 2016. [Online]. Available: <https://www.dbbpg.unicampania.it/attachments/category/71/Muscolo%20scheletrico%20e%20contrazione%20muscolare.pdf>.
- [8] M. Veronese, «*Appunti di lezione del corso Elaborazione di segnali biomedici*», Università di Padova, 2024.
- [9] D. Voet, J. G. Voet e C. W. Pratt, *Fondamenti di biochimica*, Bologna: Zanichelli, 2013, pp. 207-216.
- [10] P. Konrad, *The abc of emg, Practical introduction to Kinesiological Electromyography*, Volume 1, Noraxon Inc. USA, 2005, pp. 30-35.
- [11] M. Z. Jamal, «Signal Acquisition Using Surface EMG and Circuit Design Considerations for Robotic Prosthesis,» in *Computational Intelligence in Electromyography Analysis - A Perspective on Current Applications and Future Challenges*, Ganesh R. Naik, 2012. [Online]. Available: 10.5772/52556
- [12] M. Cavalcanti Garcia, T. M. Vieira, «Surface electromyography: Why, when and how to use it,» in *Revista Andaluza de Medicina del Deporte*, Aprile 2011. [Online]. Available:

https://www.researchgate.net/publication/260638114_Surface_electromyography_Why_when_and_how_to_use_it.

- [13] A. Guiotto, «Seminario su analisi del movimento ed elettromiografia di superficie. Lezione di Tecnologia e strumentazione biomedica», Università di Padova, 2024.
- [14] J. G. Webster e J. W. Clark, «Medical instrumentation: application and design, Fourth Edition» WILEY, 2008, pp. 53-54
- [15] F. Di Nardo, « Elettromiografia di superficie: un approccio non invasivo per l'analisi dell'attività muscolare», *Springerhealthcare*, Marzo 2024. [Online]. Available: <https://springerhealthcare.it/mr/wp-content/uploads/2024/04/6.-LA-VOCE-DELLE-ALTRE-SOCIETA-SCIENFICHE-Agostini.pdf>.
- [16] G. Naik, *Biomedical Signal Processing Advanced in Theory, Algorithms and Applications*, Springer, 2019, pp. 10-11
- [17] R. H. Chowdhury, M. Reaz, M. Mohd Ali, A. Bakar, K. Chellappan, T. G. Chang, «Surface electromyography signal processing and classification techniques» *Sensors*, 17 Settembre 2013. [Online]. Available: 10.3390/s130912431
- [18] M.B.I Reaz, M. S. Hussain, F. Mohd-Yasin, «Techniques of EMG signal analysis: detection, processing, classification and applications» *Biological Procedures Online*, 23 Marzo 2006. [Online]. Available: 10.1251/bpo115.
- [19] M. Boyer, L. Bouyer, J. Roy, A. Campeau-Lecours, «Reducing Noise, Artifacts and Interference in Single-Channel EMG Signals: A Review», *Sensors*, 23 Marzo 2023. [Online]. Available: 10.3390/s23062927.
- [20] C. J. De Luca, M. Kuznetsov, L.D. Gilmore, S. H. Roy, «Inter-electrode spacing of surface EMG sensors: Reduction of crosstalk contamination during voluntary contractions,» *Journal of Biomechanics*, 2 Febbraio 2012. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2011.11.010>.
- [21] L. Mesin, «Crosstalk in surface electromyogram: literature review and some insights», *Physical and Engineering Sciences in Medicine*, 01 Maggio 2020. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1007/s13246-020-00868-1>.
- [22] M. Hakonen, H. Piitulainen, A. Visala «Current state of digital signal processing in myoelectric interfaces and related applications», *Biomedical Signal processing and Control*, Aprile 2015. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2015.02.009>.
- [23] P. Parker, Roberto Merletti, *Electromyography: Physiology, Engineering, and Non-Invasive Applications*, Wiley-IEEE Press, 2004, pp. 1-25

- [24] E. Kandel, S. Mack, S. Siegelbaum, Principles of neural science, NewYork: McGraw Hill, 2021, pp. 193-195.
- [25] J. M. Beitz, «Parkinson's disease: a review», *Front Biosci (Schol Ed)*, 01 Gennaio 2014. [Online]. Available: 10.2741/s415.
- [26] W. Poewe, K. Seppi, C. M. Tanner, G. M. Halliday, P. Brundin, J. Volkmann, A. Schrag, A. Lang, «Parkinson Disease», *Nature Reviews Disease Primers*, 23 Marzo 2017. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>.
- [27] Y. Okuma e N. Yanagisawa, «The clinical spectrum of freezing of gait in Parkinson's disease», *Movement disorders*, 30 Luglio 2008. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1002/mds.21934>.
- [28] M. J. Armstrong, M. S. Okun, «Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review», *JAMA*, 11 Febbraio 2020. [Online]. Available: 10.1001/jama.2019.22360.
- [29] M. F. Bear, M. Paradiso, B. Connors, A. Angrilli, Neuroscienze: esplorando il cervello [risorsa elettronica] / a cura di Alessandro Angrilli, Milano: Edra Masson , 2016, pp. 268-269.
- [30] A. Kouli, K. Tornsey, J. Greenland, T. Stoker e W. Kuan, Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects, Brisbane (AU): Codon Publications, 21 Dicembre 2018. [Online]. Available: 10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018.ch1
- [31] V. Taglietti, F. Barbuti, Fondamenti di fisiologia generale e integrata, Napoli: EdiSES, 2019, pp. 331-332.
- [32] S. Rissanen, M. Kankaanpaa, M. Tarvainen, J. Nuutinen, I. Tarkka, O. Airaksinen, P. Karjalainen, «Analysis of surface EMG signal morphology in Parkinson's disease», *Physiol Meas*, 28 Dec 2007. [Online]. Available: 10.1088/0967-3334/28/12/005.
- [33] A. Zampogna, A. Suppa, A. Gumiero, M. Pessione, F. Irrera, I. Mazzetta, «Wearable Sensors System for an Improved Analysis of Freezing of Gait in Parkinson's Disease Using Electromyography and Inertial Signals», *Sensors*, 15 Gennaio 2019. [Online]. Available: <https://doi.org/10.3390/s19040948>.
- [34] W. De Weerd, R. Dom, A. Nieuwboer, K. Desloovere, L. Janssens, V. Stijn, «Electromyographic profiles of gait prior to onset of freezing episodes in patients with Parkinson's disease», *Brain*, 1 Luglio 2004. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1093/brain/awh189>.
- [35] S. Haufe, I. Isaias, F. Pellegrini, C. Palmisano, «Gait Event Prediction Using Surface Electromyography in Parkinsonian Patients», *Bioengineering*, 06 Febbraio 2023. [Online]. Available: 10.3390/bioengineering10020212.

