



**UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO  
DI INGEGNERIA  
DELL'INFORMAZIONE**

**DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE**

**CORSO DI LAUREA TRIENNALE IN INGEGNERIA BIOMEDICA**

**“Analisi dell'elettromiografia di superficie nella valutazione  
di trattamenti di riabilitazione per il Morbo di Parkinson”**

**Relatrice: Prof.ssa ZIMI SAWACHA**

**Laureanda: ELISA NOI**

**Correlatrici: Dott.ssa Federica Beghetti  
Ing. Giulio Rigoni**

**ANNO ACCADEMICO 2023 – 2024  
Data di laurea: 15 LUGLIO 2024**



## **INDICE**

<b>ABSTRACT</b>	<b>5</b>
<b>CAPITOLO 1</b>	<b>6</b>
1.1 SINTOMATOLOGIA DELLA MALATTIA	6
1.2 FISIOPATOLOGIA DELLA MALATTIA	7
1.2.1 COMPROMISSIONE DEL CONTROLLO MOTORIO	7
1.3 TRATTAMENTI	9
1.3.1 TRATTAMENTI TRADIZIONALI	10
1.3.2 TRATTAMENTI INNOVATIVI	11
<b>CAPITOLO 2</b>	<b>13</b>
2.1 ANALISI DEL MOVIMENTO E DEL CAMMINO	13
2.1.1 FASI DELLA CAMMINATA	14
2.2 Elettromiografia di superficie	15
2.2.1 GENERAZIONE DEL SEGNALE Elettromiografico: CONTRAZIONE MUSCOLARE	15
2.2.2 METODI DI ACQUISIZIONE DEI SEGNALI: STRUMENTAZIONE	17
2.2.3 METODI DI ELABORAZIONE DEI SEGNALI	19
2.3 SEGNALE EMG DURANTE IL CAMMINO	20
<b>CAPITOLO 3</b>	<b>23</b>
3.1 INTRODUZIONE	23
3.2 CLINICAL TRIAL: SOGGETTI E TRATTAMENTI	23
3.3 ELABORAZIONE DEI DATI	25
3.4 ANALISI STATISTICA	26
<b>CAPITOLO 4</b>	<b>27</b>
4.1 INVILUPPO DEL SEGNALE EMG	27
4.2 ATTIVAZIONI MUSCOLARI	34
4.3 Co-contrazioni	38
<b>CONCLUSIONE</b>	<b>39</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>41</b>



## ABSTRACT

La malattia di Parkinson (Parkinson's disease, PD) è una patologia con grave incidenza e con risvolti negativi sulla qualità della vita dei soggetti che ne sono affetti. Si tratta di una malattia neurodegenerativa con sintomi motori e non-motori di cui ancora non si conoscono le cause. I tre principali deficit motori che provoca sono tremore, rigidità e bradicinesia [1]. Molti sono i trattamenti adottati al fine di ridurre i sintomi che ne conseguono, ma ancora non esiste una cura definitiva a questa patologia.

Lo scopo di questo studio è quello di valutare, tramite tecniche di analisi del movimento, i benefici di una terapia sperimentale svolta con esoscheletro EksoGT®, confrontandola con i dati di soggetti che hanno seguito la tradizionale riabilitazione di fisiochinesiterapia presso l'istituto Villa Margherita (Arcugnano, Vicenza). Una coorte di 20 pazienti è stata sottoposta allo studio, con distanza tra le rilevazioni pre (T0) e post (T1) trattamento pari a 4 settimane.

In particolare, nel seguente studio, vengono analizzati i dati ricavati tramite elettromiografia di superficie (sEMG) acquisiti durante prove di camminata: i muscoli monitorati sono il tibiale anteriore, il gastrocnemio laterale, il retto femorale e il bicipite femorale. L'elaborazione del segnale EMG rilevato è stata eseguita con l'algoritmo di Agostini che permette di stimare il rumore ambientale, il rapporto segnale-rumore e il *duty cycle* [2].

I dati ottenuti dimostrano come il trattamento di camminata assistita da esoscheletro migliori l'andatura dei pazienti, avvicinando il profilo di attivazione muscolare a quello dei soggetti di controllo più velocemente rispetto alla semplice terapia motoria convenzionale.

Nel Capitolo 1 dell'elaborato si approfondirà il morbo di Parkinson, analizzando i sintomi, le ragioni fisiopatologiche che ne stanno alla base ed i trattamenti adoperati. Nel Capitolo 2 viene introdotta l'analisi del movimento e della camminata per approfondire poi lo strumento dell'elettromiografia di superficie applicato al ciclo del passo: studiata la contrazione muscolare che ne sta alla base, si esaminano i metodi di acquisizione del segnale e le tecniche di elaborazione. Nel Capitolo 3 si introducono i materiali e metodi del caso studio, spiegando come sono stati elaborati i dati e riassumendo l'analisi statistica svolta sui dati. Infine, nel Capitolo 4 si sono discussi i risultati ottenuti ovvero le curve degli involucri del segnale, il paragone tra le attivazioni muscolari ed il confronto statistico sulle co-contrazioni.

# CAPITOLO 1

## Morbo di Parkinson

### 1.1 Sintomatologia della malattia

Il morbo di Parkinson (PD) è una malattia ipocinetica idiopatica neurodegenerativa che causa sia problemi di movimento con conseguenti dolori fisici sia disturbi della salute mentale.

Il suo onset è graduale, comparso tipicamente tra i 50 e 70 anni e progredendo poi lentamente. Sebbene le cause di questa malattia non siano del tutto note, essa può presentarsi in forma sporadica o con una componente genetico-familiare. La forma familiare, che rappresenta una bassa percentuale (circa 10%), può essere sia autosomica dominante che recessiva e sembra presentare mutazioni in geni come Parkin e DJ-1 o SNCA, responsabile della produzione di  $\alpha$ -sinucleina. Il riconoscimento di questi geni ha permesso di categorizzare le varianti di questo morbo, dando maggiori informazioni anche sulla comparsa delle forme sporadiche [3]. Alcuni studi hanno inoltre dimostrato che le esposizioni all'inquinamento atmosferico, ad elementi nocivi e traumi cerebrali possono aumentare il rischio della sua comparsa [4].

Dal punto di vista fenotipico motorio, i principali sintomi sono i tremori, che compaiono specialmente a riposo tendendo a sparire durante il movimento e il sonno, la bradicinesia ovvero lentezza nel movimento che può talvolta sfociare in acinesia cioè immobilità, l'ipertrofia, la distonia e la rigidità [5].

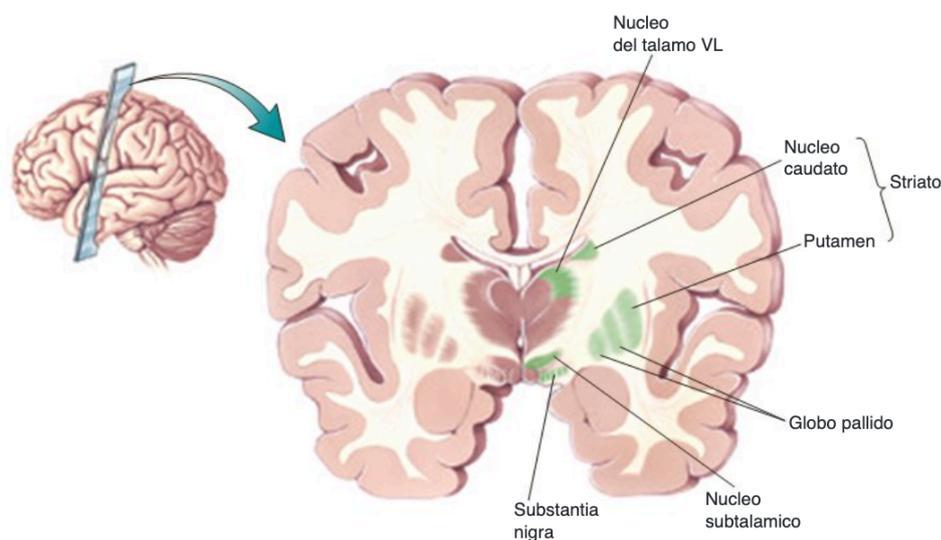
Anche la postura e l'equilibrio sono compromessi con importanti conseguenze sulla camminata che risulta strascicata (*shuffling gait*) e può presentare inavvertite accelerazioni con riduzione della lunghezza del passo. Questo tipo di camminata detta festinazione è precursore del *freezing* ovvero di improvvisi e bruschi arresti del movimento [6], [7]. Inoltre, i pazienti trovano difficoltà ad iniziare l'atto stesso della camminata a causa dello scorretto aggiustamento della postura che la precede, così come nei cambi di direzione o a fermarsi, con un'oscillazione degli arti superiori molto ridotta. Con l'avanzamento della malattia, la vista può diventare sfocata, lo sguardo verso l'alto compromesso e possono comparire anche disturbi del linguaggio come ipofonia o palilalia (ripetizione di parole).

Sintomi di questa malattia si possono ritrovare anche dal punto di vista cognitivo, con cambiamenti comportamentali e dell'umore, disturbi al sistema nervoso autonomo, all'apparato somatosensoriale e disturbi del sonno [8]. La demenza, ovvero il progressivo deterioramento delle abilità intellettive, può comparire con il procedere della malattia provocando alterazioni della personalità, ritardi psicomotori e problemi di memoria [4].

## 1.2 Fisiopatologia della malattia

Il neuroendofenotipo di questa malattia, ovvero l'evidenza fisiologica di come l'espressione genetica determina le caratteristiche ed il funzionamento del sistema nervoso, consiste nella progressiva apoptosi (morte cellulare) di alcuni neuroni dopaminergici dei gangli della base, localizzati in particolare nella regione della substantia nigra e del globo pallido. La causa della morte di questi neuroni è la presenza anomala di aggregati della proteina  $\alpha$ -sinucleina, detti corpi di Lewy, la cui eziologia non è completamente nota [9].

Le due regioni cerebrali colpite fanno parte della via nigrostriatale ovvero di quel pattern neurale che media la trasmissione di dopamina al caudato e al putamen, due delle principali zone per il controllo motorio a livello dei gangli della base. Conseguentemente, la deplezione di questo neurotrasmettitore provoca squilibri sia nell'attivazione che nell'inibizione dei movimenti, che sfocia nell'ipocinesia e nei tremori, due dei principali sintomi della malattia di Parkinson.



**Figura 1: Localizzazione dei nuclei della base (nucleo caudato, putamen, globo pallido, nucleo subtalamico, substantia nigra) [10]**

### 1.2.1 Compromissione del controllo motorio

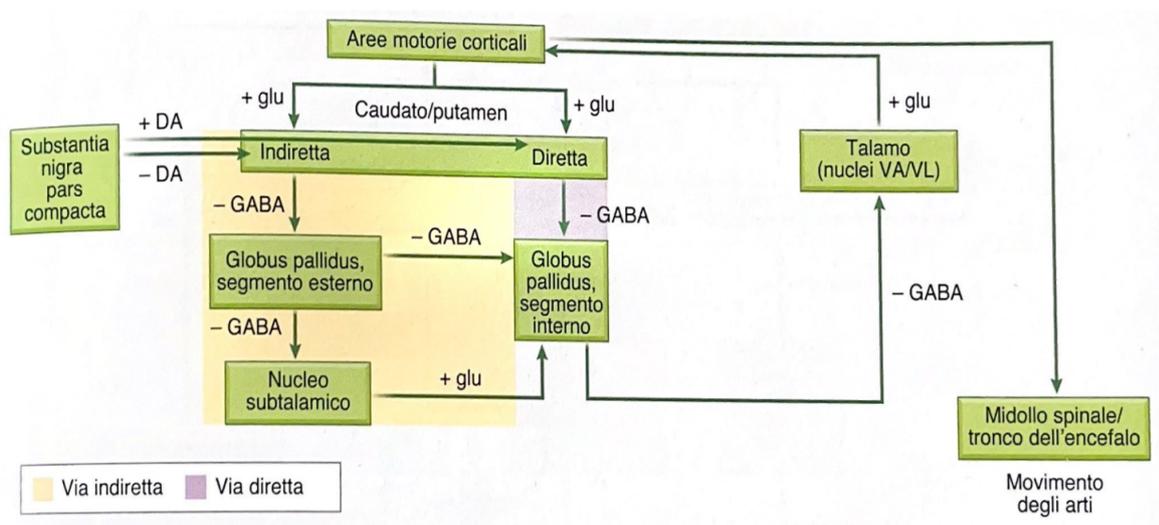
Il controllo dei movimenti volontari è una delle abilità compromesse nella patologia di Parkinson: esso è costituito da molti meccanismi in organizzazione gerarchica che, a partire dalle cortecce associative e motorie connesse poi ai gangli della base e al cervelletto, conducono informazioni al midollo spinale e quindi ai muscoli tramite i motoneuroni discendenti.

I gangli della base sono un interconnesso gruppo di nuclei presenti nella zona sottocorticale e nel tronco encefalico la cui principale funzione è quella di dare inizio al movimento e di renderlo fluido: hanno quindi il ruolo di 'filtro' ovvero sono in grado di permettere i movimenti

volontari bloccando quelli non intenzionali. Questo loro compito si svolge tramite l'equilibrio tra due vie di trasmissione, la via diretta e la via indiretta. La via diretta, se attivata, eccita la corteccia permettendo il movimento: un segnale eccitatorio proveniente dalla corteccia cerebrale giunge ai nuclei del corpo striato (composto da nucleo caudato e putamen), eccitandolo; l'input che diparte da quest'area agisce sul globo pallido interno (GPI) per azione di sinapsi inibitorie GABAergiche che reprimono quindi la sua attività; il GPI in questo modo disattivato, non inibisce il talamo, che quindi, una volta attivato, eccita la corteccia motoria. Viceversa, la via indiretta blocca il movimento: in questo caso l'inibizione esercitata dal corpo striato ha effetto sul globo pallido esterno (Gpe) e provoca di conseguenza un'eccitazione del nucleo subtalamico. Questo gruppo di neuroni agisce tramite il neurotrasmettitore glutammato (eccitatorio) sul globo pallido interno attivandolo e causando quindi un'inibizione del talamo che preclude l'attivazione della corteccia [5].

Entrambe queste due vie ricevono segnali condotti tramite il neurotrasmettitore dopamina ma, a seconda del recettore sulle cellule dello striato, l'effetto evocato è opposto: i recettori D1 sui nuclei medi spinosi tramite cui passa la via diretta facilitano il movimento, viceversa i recettori D2 dei neuroni della matrice che mediano la via indiretta lo impediscono [10].

La dopamina risulta quindi essenziale nella corretta afferenza di segnali, siano essi attivatori o inibitori: infatti le cellule dello striato, i neuroni spinosi, hanno una scarsa attività sinaptica spontanea e basano la loro funzionalità sulle afferenze dopaminergiche derivanti da altre zone del sistema nervoso. Questi input possono giungere da due aree diverse: dalla corteccia tramite la via detta appunto corticale, oppure dalla parte compatta (zona dorsale) della substantia nigra tramite la via nigrostriatale.



**Figura 2: Connessione fra nuclei della base ed elaborazione degli input in ingresso [5]**

La causa dei deficit motori del morbo di Parkinson è l'inefficienza di afferenze provenienti tramite via nigrostriatale ai gangli della base, centro indispensabile per determinare la corretta esecuzione motoria. L'assenza di dopamina causa una disregolazione ad entrambe le vie interne dirette ai nuclei della base: la via diretta, ovvero quella di attivazione motoria (segnale "go") privata del suo input nigrostriatale dopaminergico impedisce l'attuazione del piano motorio formulato dalle corteccie associative provocando una diminuzione di input eccitatori diretti verso la corteccia cerebrale e quindi ipocinesia; viceversa, la via indiretta (segnale "stop") inabilitata non blocca i movimenti indesiderati provocando i tremori [5].

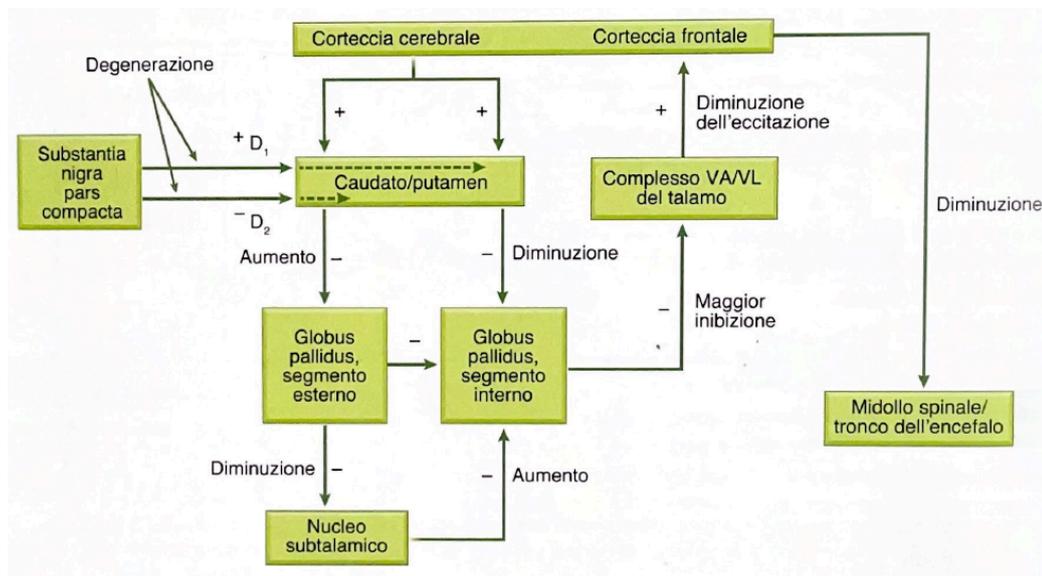


Figura 3: Alterazioni funzionali dei vari nuclei della base nel morbo di Parkinson [5]

### 1.3 Trattamenti

Le patologie cerebrali possono essere molto difficili da trattare e spesso le terapie messe in atto possono risultare controintuitive. Ad oggi, i sintomi della malattia di Parkinson vengono trattati con tecniche molto diversificate. Le principali risultano essere: la terapia con il farmaco Levodopa, un precursore della dopamina in grado di oltrepassare la selettiva barriera ematoencefalica e di stimolare la produzione di nuova dopamina nei neuroni della substantia nigra sopravvissuti o la DBS ovvero l'applicazione di elettrodi per la stimolazione cerebrale profonda, l'intervento di piccole lesioni chirurgiche al cervello. I vantaggi della chirurgia stimolativa o distruttiva sono quelli di ridurre i movimenti anomali. Inoltre, la fisioterapia è un trattamento riabilitativo che accompagna questi interventi farmacologici e neurochirurgici [11]. In aggiunta, grazie alla continua ricerca, si sta diffondendo l'uso di trattamenti innovativi come l'utilizzo di apparecchiature esterne per il supporto della camminata o dispositivi impiantabili sviluppati con le nanotecnologie.

### **1.3.1 Trattamenti tradizionali**

#### **Trattamento farmacologico**

La terapia con farmaci è la metodologia più diffusa per contrastare i sintomi spesso invalidanti di questo tipo di patologia. Il principale farmaco usato, ad oggi il più efficace e potente è, come anticipato, il Levodopa o L-dopa, precursore della dopamina ma che a differenza di questa è in grado di attraversare la barriera ematoencefalica. L'azione di questo farmaco risiede nella capacità di stimolare i neuroni dopaminergici sopravvissuti a produrre una maggior quantità di dopamina e permette quindi di alleviare i sintomi motori. Tuttavia, questo farmaco così vantaggioso provoca molti effetti collaterali come allucinazioni, sonnolenza, distonia, discinesie e nausea. Per evitare queste controindicazioni, si somministra L-dopa in associazione con il Carbidopa, sostanza che inibisce il metabolismo di Levodopa nelle zone periferiche del corpo grazie all'azione inibente sull'enzima dopa-decarbossilasi, concentrando così la disponibilità del farmaco principale nel sistema nervoso centrale [12]. Un'altra sostanza che ha questi effetti è il gruppo degli inibitori delle COMT che blocca l'attività dell'enzima catecol-O-metiltransferasi.

Un'altra categoria di farmaci utilizzati è quella degli antagonisti della dopamina. Questi possiedono la capacità di stimolare i recettori dopaminergici vista la loro somiglianza con la dopamina ma risultano meno potenti del L-dopa. Tuttavia pur non provocando discinesie, probabilmente per la minor stimolazione dei recettori D2, generano allucinazioni e ipotensione [13].

#### **Deep-brain stimulation**

La DBS, ovvero il trattamento tramite stimolazione corticale, è un trattamento entrato in uso a partire dal 1980 al fine di alleviare i sintomi di molte patologie del movimento. L'approccio usato per questo tipo di cura è impiantare chirurgicamente degli elettrodi bilaterali inserendone le punte nei nuclei subtalami o, talvolta, nei nuclei del globo pallido interno. Questi due gruppi sono selezionati come target della DBS perché sono due delle principali afferenze che conducono rispettivamente input GABAergici e glutammatergici al nucleo peduncolo-pontino che, trovandosi nel mesencefalo, è un essenziale punto di collegamento tra i segnali cerebrali e il midollo spinale.

Gli stimoli elettrici immessi sono ad alta frequenza (circa 130 Hz) e con il miglioramento delle tecnologie, il flusso continuo del DBS convenzionale sta venendo sostituito con il DBS adattivo che permette di rilasciare scariche al bisogno. Il voltaggio della stimolazione può essere binario,

ovvero on o off, oppure scalare, con valori che sono modulati in base a parametri terapeutici determinati sul paziente [14].

Tramite queste scariche si riescono ad ottenere diversi effetti positivi, come bloccare le scariche neuronali anomale, attivare neuroni inibitori che sopprimono le disfunzioni di alcune aree o innescare il rilascio di neurotrasmettitori che modulano positivamente le sinapsi [3].

### **Fisioterapia**

L'attività fisica riabilitativa, nella sua più larga accezione, risulta essere uno strumento fondamentale da affiancare alle terapie convenzionali [11]. Le tecniche di esercizio fisico permettono di ridurre numerosi impedimenti legati alla PD, come la camminata, la postura, l'equilibrio e la tendenza alle cadute che, con il passare del tempo, sono esacerbati dalla diminuzione della massa muscolare [15]. Le tipologie di esercizio fisico a cui possono essere sottoposti i pazienti sono svariate: fisioterapia convenzionale, allenamento di resistenza, tapis roulant, danza, arti marziali, esercizi di aerobica, idroterapia, allenamento di equilibrio e camminata, nordic walking, exergaming, dual tasks [11]. Diversi studi hanno comprovato l'efficacia della fisioterapia convenzionale nella riduzione della *freezing of gait* (FOG) permettendo un miglioramento effettivo della vita dei pazienti, conferendo loro maggior sicurezza e una diminuzione della paura di cadere [16]. Attività sportive complesse come la danza e le arti marziali permettono d'altra parte di sviluppare equilibrio, forza e strategie di movimento combinando compiti motori altamente specifici e sollecitazioni dell'attenzione [17], con risvolti positivi anche sulla componente cognitiva [18].

### **1.3.2 Trattamenti innovativi**

#### **Esoscheletro**

L'utilizzo di sostegni esterni nella riabilitazione della camminata è un'altra pratica di cui si stanno studiando i benefici. Negli ultimi anni, si sta diffondendo l'utilizzo dell'esoscheletro robotico che consiste in una struttura motorizzata applicata sugli arti inferiori deboli o paralizzati per supportare la posizione eretta, la camminata o altre azioni della vita quotidiana. I vantaggi che apporta la locomozione con esoscheletro sono molteplici: in primo luogo, sostenendo il peso del paziente, esso ha la possibilità di rieducarsi alle fasi della camminata (cfr. capitolo 2) migliorando i parametri spazio-tempo e la cinematica articolare [19], in secondo luogo permette il potenziamento muscolare e l'attivazione dei circuiti neurali correlati alle azioni motorie [20]. Si è dimostrato infatti che questa apparecchiatura, grazie alla possibilità di introdurre un allenamento funzionale in un ambiente realistico, permette di

migliorare l'equilibrio e la mobilità delle articolazioni inferiori, promuovendo non solo una riabilitazione meccanica ma anche il ripristino dei pattern neurofisiologici motori [21].

### **Nanotecnologie**

Un'innovativa alternativa per il trattamento di questa malattia è l'utilizzo delle nanotecnologie che permettono di concentrare in dimensioni nanometriche, dispositivi ad altissima efficacia per diversi scopi, quali il trasporto di farmaci, la riduzione dello stress ossidativo cellulare, la degradazione di aggregati proteici di  $\alpha$ -nucleina [22].

Un altro esempio di applicazione è la stimolazione meccanica cutanea, tecnica di cui fa uso il prodotto Equistasi®, uno stabilizzatore propriocettivo indossabile. Esso, tramite stimolazione meccanica cutanea, converte l'energia termica del corpo in energia meccanica tramite l'uso di materiali nanotecnologici: la vibrazione meccanica focale applicata sui distretti muscolari interessati, interagisce con i meccanocettori, gli organi tendinei del Golgi e i fusi neuromuscolari trasmettendo così l'informazione al sistema nervoso centrale. I centri motori superiori migliorano quindi le informazioni propriocettive che stanno alla base del controllo motorio [23]. Si è dimostrata l'efficacia di questo dispositivo grazie all'analisi del cammino riscontrando un miglioramento della gamma di movimento delle articolazioni degli arti inferiori e dei parametri spazio-tempo della camminata [24].

## CAPITOLO 2

### Elettromiografia di superficie per l'analisi del cammino

#### 2.1 Analisi del movimento e del cammino

L'analisi del movimento è la disciplina che ha come scopo la descrizione del moto umano o animale e la definizione delle forze che lo causano: si parla rispettivamente di analisi cinetica e cinematica. Per ottenere le informazioni quantitative sulla meccanica del sistema muscoloscheletrico, si studiano il movimento assoluto del centro di massa dell'intero corpo o di un suo segmento, il movimento relativo tra ossa adiacenti (cinematica articolare) e le forze scambiate all'interno del corpo o con l'ambiente circostante [25], [26].

Le grandezze che si misurano tramite tecniche non invasive sono molteplici: in primo luogo, si determina tramite stereofotogrammetria la posizione istantanea di marcatori foto-riflettenti posizionati sulla superficie corporea in base a determinati protocolli; si possono poi valutare le forze esterne misurate tramite pedane di forza o pressione, l'attività elettrica muscolare registrata tramite elettromiografia di superficie (sEMG), l'energia metabolica ricavata mediante calorimetria indiretta così come le grandezze antropometriche [25].

Essendo la camminata un atto base dell'essere umano, studiare lo svolgimento per determinare la bontà è diventato una priorità nel campo dell'analisi del movimento. La *gait analysis* può essere uno strumento rilevante per diagnosticare e monitorare condizioni patologiche come quelle neurodegenerative, analizzando le caratteristiche spaziotemporali (1) nella media dei passi svolti su una distanza predefinita e i connotati dinamici della camminata (2) confrontando le differenze tramite deviazione standard tra vari passi compiuti dallo stesso soggetto [27].

Definendo con cammino una sequenza di movimenti degli arti inferiori con il fine di determinare uno spostamento della massa corporea in avanti mantenendo la stabilità dell'appoggio [28], esso può essere suddiviso in molteplici fasi in base a diversi criteri. L'approccio più utilizzato per studiare la camminata consiste nel suddividere il ciclo del passo in riferimento al reciproco contatto al suolo dei due piedi. Altri metodi utilizzano le qualità temporali (durata) e spaziali (lunghezza del passo) oppure la suddivisione del ciclo in base agli aspetti funzionali di ogni movimento.

### 2.1.1 Fasi della camminata

Adottando il *reciprocal floor contact pattern*, ovvero l'approccio che studia la camminata nell'alternanza di contatto dei piedi con il suolo, si possono individuare otto momenti distinti che descrivono la dinamica di un piede tra due appoggi consecutivi del tallone [28].

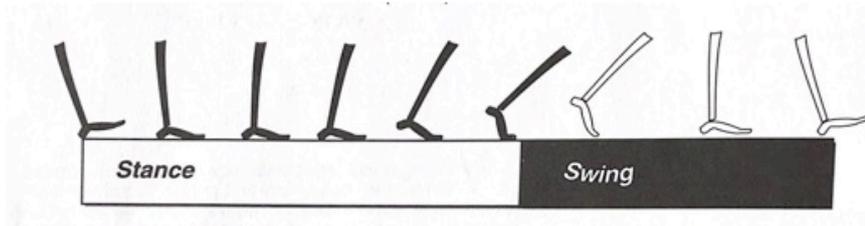


Figura 4: Fasi di un ciclo del passo [28]

L'evento che determina l'inizio del passo è l'appoggio del tallone al suolo (*initial contact*) con conseguente flessione dell'anca, estensione del ginocchio e dorsiflessione della caviglia che si trova in posizione neutra, definita con un angolo di  $90^\circ$  tra l'asse dello stinco e del piede. Successivamente avviene la risposta al trasferimento del carico (*loading response*) tramite una flessione del ginocchio in reazione all'impatto con il suolo. Durante queste prime due fasi avviene lo spostamento del peso sulla gamba che sta compiendo il passo (*weight acceptance*) ed in totale si protrae per il 10% del ciclo del passo.

In seguito, ha luogo la fase di *midstance* ovvero di appoggio intermedio che, con estensione del ginocchio e dell'anca della gamba in analisi, permette lo stacco e l'oscillazione dell'arto controlaterale. Questa si conclude con l'appoggio terminale (*terminal stance*) in cui il calcagno della gamba che stava fungendo da supporto, si solleva dando luogo al rotolamento dell'avampiede e all'estensione dell'anca per permettere all'arto di avanzare. In queste due fasi, il supporto è affidato ad un'unica gamba (*single limb support*) ed è mantenuto fino al 50% del ciclo del passo.

Ha ora inizio l'oscillazione (*swing*) e quindi l'avanzamento dell'arto in analisi (*limb advancement*) che si svolge in quattro fasi. La prima consiste nella conclusione dell'appoggio (*pre-swing*) che avviene in contemporanea all'iniziale contatto al suolo del tallone controlaterale e termina con il sollevamento dell'avampiede isolaterale. Questo arto aumenta la flessione plantare dell'articolazione tibio-tarsica e la flessione del ginocchio mentre diminuisce quella dell'anca. Successivamente il piede si solleva dando origine alla fase di oscillazione (*initial swing*) in cui l'anca torna a flettersi e il ginocchio intensifica il suo piegamento e che perdura tra il 60% ed il 73% del ciclo del passo; l'arto controlaterale si trova nella fase di *midstance*. Con l'aumentare della flessione dell'anca, si ha l'avanzamento della gamba in

oscillazione oltre l'immaginaria linea in cui si trova il peso corporeo e corrisponde alla terza fase detta di *mid swing* che si conclude all'87% del passo: il ginocchio si estende mentre la caviglia continua la sua dorsiflessione verso la posizione di neutralità. Il ciclo del passo si conclude con la fase di *terminal swing* quando il tallone poggia al suolo ed il ginocchio si estende facendo allineare gamba (*shank*) e coscia (*thigh*).

Come si è detto, diversi sono gli strumenti per analizzare la cinematica e la dinamica della camminata, ma in questo studio ci si concentrerà sull'elettromiografia di superficie.

## **2.2 Elettromiografia di superficie**

L'elettromiografia è uno strumento di valutazione per l'analisi, la diagnosi e il monitoraggio che viene adoperato per svariate applicazioni come la ricerca medica, la riabilitazione e le scienze sportive. Il suo principio di funzionamento si basa sulla rilevazione dell'attività elettrica muscolare: nel caso di EMG intra-muscolare, la rilevazione viene eseguita via ago sottocutaneo su singole fibre muscolari, mentre nel caso dell'EMG superficiale si misurano i potenziali d'azione delle unità motorie (MUAP) sulla superficie cutanea tramite elettrodi.

Preso in esame questo secondo tipo di strumentazione meno invasiva detta sEMG, se ne studiano ora alcune caratteristiche rilevanti, in particolar modo nella sua applicazione dinamica ovvero quando utilizzato per valutare la funzionalità nervosa-muscolare durante atti di movimento come la camminata (*dynamic electromyography*).

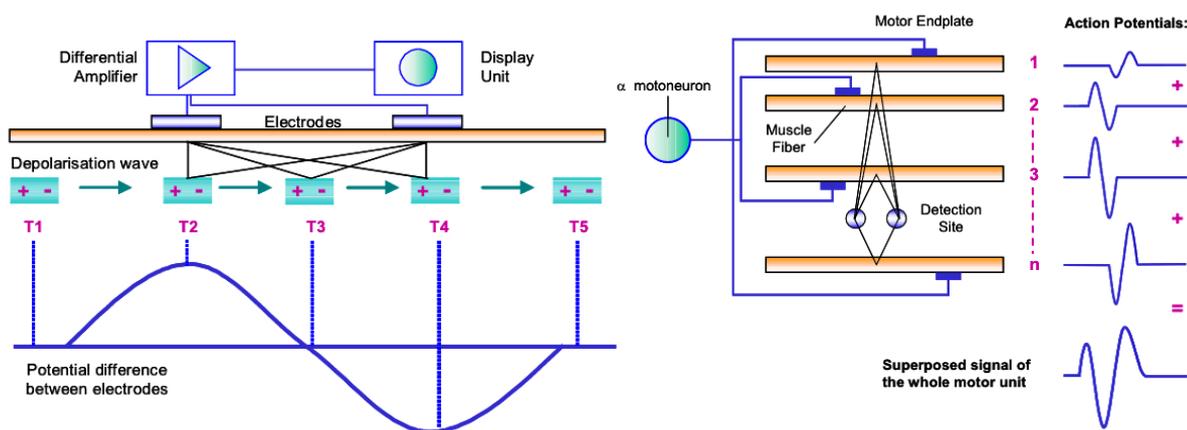
### **2.2.1 Generazione del segnale elettromiografico: contrazione muscolare**

Dal punto di vista funzionale, i muscoli scheletrici sono organizzati in unità motorie (MU, *motor unit*), secondo il termine coniato da Sherrington nel 1929, ciascuna delle quali è composta di un motoneurone afferente dal sistema nervoso centrale e del gruppo di fibre muscolari da esso innervate: essa riassume la più piccola unità che può essere attivata tramite uno sforzo volitivo ed intenzionale [29]. Ciascuna fibra muscolare è tuttavia raggiunta da più motoneuroni, espediente che permette di non perdere abilità muscolare alla sottrazione di un singolo neurone motorio e consente inoltre di effettuare ampi sforzi muscolari [30].

Quando uno stimolo con finalità motorie è inviato dal sistema nervoso centrale, arriva tramite la giunzione neuromuscolare presso la sede muscolare target per farla contrarre: il motoneurone rilascia il neurotrasmettitore acetilcolina che viene legata dai recettori nicotinici e muscarinici sulla membrana cellulare ricevente. Questo segnale provoca l'apertura dei canali del sodio e del potassio e una conseguente corrente che alza notevolmente il potenziale della membrana

post-sinaptica circostante alla giunzione e produce il potenziale di placca. Quando questa depolarizzazione è sufficientemente intensa, interessa tutta la membrana provocando quello che viene definito potenziale d'azione [10]. A partire da questa sinapsi periferica, il segnale si propaga lungo la fibra muscolare verso le terminazioni tendinee ad una velocità di 3-5 m/s, provocando quindi la contrazione muscolare [25], una reazione definita di “tutto o niente” poiché, se può avvenire, riguarda sempre tutto il muscolo. Il tessuto muscolare è infatti strutturato in fasci muscolari, ovvero gruppi di cellule polinucleate dette fibre muscolari, avvolte insieme da tessuto connettivo. Ogni fibra contiene al suo interno le miofibrille, strutture contrattili composte dall'unità fondamentale alla base della contrazione, detta sarcomero. Esso è formato da filamenti proteici di actina e miosina disposti parallelamente che si avvicinano reciprocamente per dare luogo alla contrazione muscolare durante il processo che viene definito “ciclo dei ponti trasversi”. Innanzitutto, una molecola di ATP si lega alla testa di miosina (filamento spesso) scindendosi in ADP e fosfato inorganico, tramite una reazione che produce energia. Successivamente, si verifica l'ingresso degli ioni calcio liberati dalle cisterne intracellulari che si aprono, elicitate dalla forte depolarizzazione: questi atomi rendono anche il filamento sottile di actina nella configurazione idonea all'interazione con la miosina. Si forma quindi il ponte trasverso ovvero il legame tra i due filamenti ed il conseguente colpo di forza che li avvicina, provocando la contrazione muscolare [31].

Il segnale rilevato dall'EMG di superficie è proprio il potenziale elettrico che arriva ai muscoli dal sistema nervoso, detto *motor unit action potential (MUAP)*. Il suo grafico trifasico (fig. 5B) è dato dalla sovrapposizione dei potenziali d'azione di tutte le fibre appartenenti ad una unità motoria: ogni fibra infatti, subisce un ciclo di depolarizzazione-ripolarizzazione che si traduce in un'onda con forma bifasica, definita anche dipolo elettrico, quando rilevato da due elettrodi in configurazione bipolare (cfr. 2.2.2) (fig. 5A).



**Figura 5: (destra) Modello del dipolo elettrico differenziale se rilevato sulla membrana della fibra muscolare; (sinistra) Potenziale elettrico di un'unità motoria [32]**

Il potenziale di campo extracellulare evocato dalle fibre attive ha breve durata (3-15 ms) con un'ampiezza di 20-2000  $\mu\text{V}$  e con una frequenza di scarica (*firing*) di 6-30 Hz [29]. La densità e la ampiezza del segnale sono determinate da due fenomeni, quali il reclutamento di unità motorie e la variabilità della frequenza di scarica [32]. Tuttavia questi due fattori determinati dal sistema nervoso centrale, che incidono rispettivamente nella sommatoria spaziale e temporale dei MUAPs (che formano un treno di impulsi, MUAPT), sono specifici del tipo di muscolo, della forza che si vuole ottenere e della contrazione indagata, sia essa isometrica (senza accorciamento del muscolo) o isotonica (a forza costante) [33]. Ciononostante, in generale, vale il principio del reclutamento a partire dalle fibre definite lente e con elevata presenza di emoglobina, innervate da motoneuroni più piccoli, per poi attivare le fibre muscolari veloci e con poca emoglobina e quindi motoneuroni con corpi cellulari più estesi [34].

### **2.2.2 Metodi di acquisizione dei segnali: strumentazione**

L'acquisizione del segnale elettromiografico si avvale di due tecnologie: l'oscilloscopio e gli elettrodi.

L'oscilloscopio è uno strumento di misura che fornisce in un grafico bidimensionale l'andamento nel dominio del tempo dei segnali elettrici: permette di effettuare misure di tensione rispetto a periodi temporali, anche in tempo reale. Quelli utilizzati al giorno d'oggi sono di tipo digitale a campionamento (DSO, *digital sampling oscilloscope*), in quanto vengono realizzate in forma completamente digitale sia la funzione di acquisizione, tramite convertitori analogico-digitali, sia quella di visualizzazione.

Gli elettrodi utilizzati al giorno d'oggi per le rilevazioni EMG sono di tipo argento-cloruro d'argento poiché sono stabili, riproducibili e convenienti. Essi sono costituiti da un disco argentato collegato ad un gancio per il collegamento elettrico e ad un materiale plastico. Vengono applicati sulla pelle che viene rasa e deteresa tramite alcol o pasta abrasiva per ridurre l'impedenza all'interno del collegamento. Tra di essi è inserito un gel che permette una trasmissione ottimale del segnale. È interessante notare che l'interfaccia tra metallo (elettrodo) ed elettrolita (gel) può essere sintetizzata con il circuito equivalente in Figura 6 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.

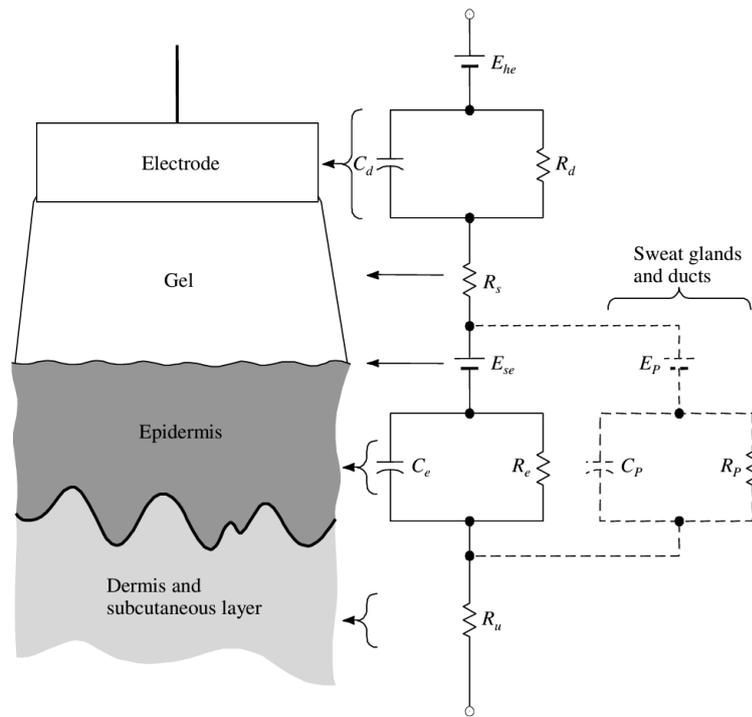


Figura 6: Circuito equivalente di un elettrodo posto a contatto con la pelle [29]

Le configurazioni con cui possono essere disposti gli elettrodi sono molteplici: monopolare, bipolare, a doppio-differenziale o a più canali differenziali, talvolta con schiere di elettrodi. Disporre i rilevatori in maniera monopolare significa posizionare un elettrodo su un muscolo e un altro su una parte corporea non muscolare; tuttavia, questo metodo registra tutti i segnali elettrici presenti, compreso il rumore. La configurazione bipolare, invece, consente di eliminare i rumori comuni poiché entrambi gli elettrodi vengono disposti su uno stesso muscolo e i loro segnali, rilevati rispetto ad una massa, vengono sottratti. Essi sono posizionati tra il punto di innervazione del motoneurone e i tendini del muscolo stesso, ad una distanza reciproca di almeno 1cm [35]. Con questa configurazione è possibile eliminare anche il fenomeno di cross-talk ovvero la sovrapposizione indistinta di segnali provenienti da muscoli adiacenti al muscolo soggetto della rilevazione [33]. Con la disposizione a doppio-differenziale invece, tre elettrodi equidistanti sono applicati sulla cute e sui loro output vengono eseguiti due segnali differenziali e successivamente, sui risultati ricavati, un'ulteriore sottrazione che permette di ottenere una elevata risoluzione spaziale. Questo procedimento può essere eseguito anche con più di tre elettrodi e consente di stimare la velocità di conduzione dello stimolo MUAP.

Oltre all'oscilloscopio e agli elettrodi, per ottenere dei dati elettromiografici è necessario l'utilizzo di amplificatori e filtri che modifichino il dato al fine di ottenere un segnale interpretabile, più ampio e meno rumoroso. Data la ridotta ampiezza delle tensioni misurate che varia tra i  $300\mu V$  e  $5mV$ , la tecnologia elettromiografica prevede un amplificatore differenziale

con un alto rapporto di reiezione comune ( $CMRR = 20 \log_{10} \left( \frac{A_d}{A_c} \right)$ ,  $A_d$  guadagno di modo differenziale,  $A_c$  guadagno di modo comune), valore che esprime la vicinanza dello strumento al valore ideale. In questo modo è possibile eliminare (non amplificando) i voltaggi di modo comune dovuti alla linea elettrica [35].

Una volta amplificato il segnale, si procede quindi con il filtraggio, necessario per eliminare i rumori ad alta e a bassa frequenza. Noto che lo spettro del segnale EMG è compreso tra i 10Hz e i 350Hz, si adopera un filtro passa banda adatto ad eliminare le frequenze fuori da questo range dovute ad artefatti da movimento e all'instabilità dell'interfaccia tra elettrodo e pelle.

### 2.2.3 Metodi di elaborazione dei segnali

Nella valutazione dell'elettromiografia di superficie in condizioni dinamiche, le due informazioni principali che si vogliono ottenere sono la distribuzione nel tempo dell'attivazione muscolare (*timing*) e la sua intensità. Mentre quest'ultima rappresenta una proprietà intrinseca strettamente legata al muscolo, con l'analisi dell'attivazione si può andare a studiare il controllo motorio e quindi il sistema nervoso. Per poter ottenere questi dati, risulta necessario processare ulteriormente il segnale grezzo ottenuto. Le elaborazioni dei segnali EMG si suddividono in due grandi categorie: quelle svolte nel dominio del tempo e quelle nel dominio della frequenza.

#### Analisi nel tempo

Per valutare l'ampiezza del segnale elettromiografico si può procedere in diversi modi. Una delle tecniche più usate è quella di svolgere un raddrizzamento a doppia semionda ed un filtraggio con filtro passabasso, traendo cioè l'involuppo (*envelope*) ovvero un segnale da cui è possibile estrarre l'attivazione dei muscoli partecipanti a una data azione. Questa elaborazione può essere seguita dal calcolo della media, definita *average rectified value* ( $x_{ARV} = \frac{1}{T} \int_0^T |x(t)| dt$ ). Un'altra metodologia è quella di svolgere il calcolo del valore efficace, *root mean square value* ( $x_{RMS} = \sqrt{\frac{1}{T} \int_0^T x^2(t) dt}$ ), indice che, oltre a mostrare il profilo di attività alla pari dell'envelope, fornisce anche i valori di potenza media del segnale stesso.

Spesso, risulta anche necessario normalizzare il segnale ottenuto per permettere confronti tra prove diverse ed individui differenti: questa normalizzazione può essere calcolata rispetto alla massima contrazione che il soggetto può esperire o, nel caso di pazienti patologici, paragonando i dati con il massimo picco determinato dall'involuppo.

## Analisi in frequenza

Analizzando invece il segnale nel dominio della frequenza, si possono ricavare tre variabili, sebbene l'analisi risulti complessa specialmente in condizioni dinamiche. Lo spettro di potenza riassume i fenomeni fisiologici che avvengono nel muscolo durante la contrazione, come ad esempio l'affaticamento muscolare. La frequenza media (MNF) è invece definita come l'ascissa del baricentro e la frequenza mediana (MDF) corrisponde alla frequenza che divide in due parti equipotenti l'area [25].

## 2.3 Segnale EMG durante il cammino

Quando si valuta la camminata di un soggetto tramite elettromiografia di superficie, si confrontano i pattern di attivazione muscolare con quelli della popolazione sana di controllo. Nei soggetti con camminata fisiologica, si riscontra un'attivazione dei maggiori gruppi muscolari durante le fasi di appoggio del tallone e di sollevamento dell'avampiede, ovvero nelle fasi in cui si ha una decelerazione o un'accelerazione degli arti inferiori e quindi un trasferimento del peso corporeo [36].

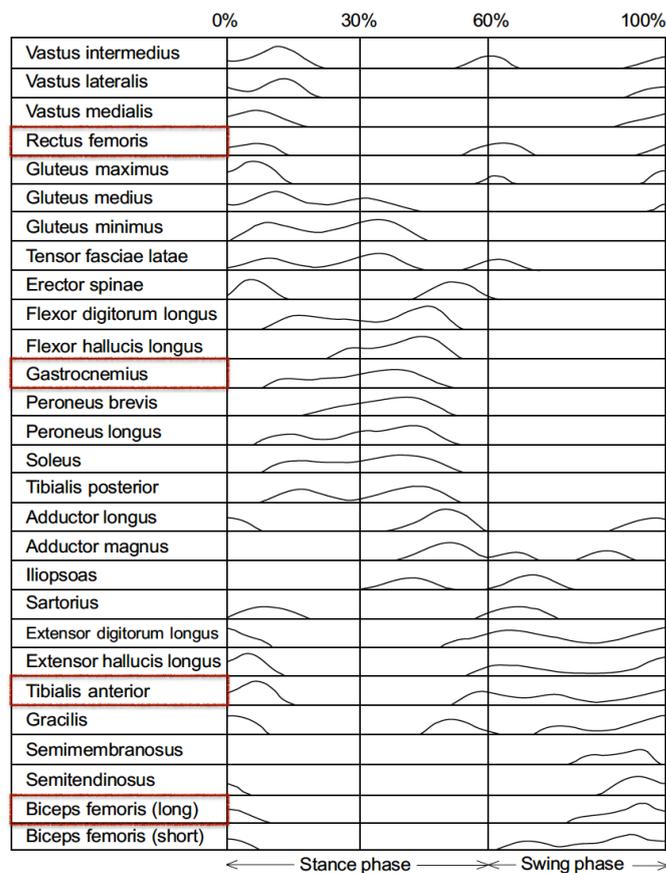


Figura 7: Normale pattern di attivazione di 28 muscoli inferiori in relazione al gait cycle [36]

Il muscolo tibiale anteriore risulta fondamentale durante la fase di swing per il suo contributo alla dorsiflessione del piede e il gastrocnemio laterale per il sollevamento del tallone, il retto femorale agisce durante la flessione dell'anca e l'estensione del ginocchio mentre il bicipite femorale permette la distensione dell'anca. Dunque mentre i muscoli tibiale laterale e gastrocnemio sono maggiormente attivati durante le fasi di *stance*, i muscoli della coscia partecipano dalla fine della fase di volo al momento dell'appoggio del tallone.

Il cammino fisiologico può essere compromesso da diversi fattori quali errori neurologici nel controllo muscolare, debolezza dei muscoli, disordini comportamentali ed eventi traumatici. Ciò si riflette conseguentemente anche nelle misurazioni EMG che si rilevano durante questa task, evidenziandosi tramite timing ed intensità anormali. La funzionalità del muscolo è definita fisiologica quando è compresa all'interno di una deviazione standard dal valore medio rilevato nel gruppo di controllo.

Le classificazioni che definiscono un'attivazione patologica del segnale sono sette: prematuro, prolungato, continuo, ritardato, ridotto, assente e fuori fase.

Un segnale prematuro o prolungato può indicare l'ostruzione di una funzione desiderata o rappresentare un'attività muscolare che funge da supporto di una postura articolare non fisiologica. L'assenza, la riduzione o il ritardo del segnale implicano invece la mancanza di una desiderata contrazione muscolare.

D'altra parte, l'anomala intensità si può identificare come eccessiva, inadeguata o assente. Tuttavia, data la profonda dipendenza di questo valore dalla qualità del segnale e quindi dal rumore e dall'impedenza all'interfaccia elettrodo-cute, oltre alla valutazione dell'intensità media, si ricorre al più efficace confronto tra i picchi del segnale e quindi all'analisi delle repentine modificazioni che si possono incorrere nel pattern di intensità [28].



## CAPITOLO 3

### Materiali e metodi: EMG, biomarker nel post-trattamento

#### 3.1 Introduzione

L'obiettivo di questo studio è quello di ampliare ed approfondire la ricerca svolta da Romanato et al. [37] con lo scopo di analizzare soggetti affetti da morbo di Parkinson a seguito di terapia riabilitativa, confrontandoli con un gruppo di controllo. I trattamenti da valutare erano due: la terapia cinematica funzionale (FKT) e la riabilitazione con esoscheletro robotico indossabile (EKSO). L'analisi finale consisteva nello studio della cinematica tramite stereofotogrammetria, dell'elettromiografia di superficie con cui si creava una modellazione neuromuscoloscheletrica ed infine di una valutazione tramite elettroencefalografia (EEG) [21].

L'elaborazione del segnale elettromiografico è stata eseguita con un algoritmo per il calcolo dell'involuppo del segnale: il segnale grezzo viene dapprima filtrato con un filtro passa banda Butterworth (10-450Hz) del quinto ordine e rettificato; successivamente viene applicato un filtro passa basso a 5Hz e ne viene ricavato il picco (PoE) e la sua manifestazione nel ciclo del passo (PoE%)[21], [38].

In questo studio inoltre, i dati ricavati dalle acquisizioni descritte, si elaborano utilizzando l'algoritmo di Agostini et al. [2] che permette di determinare con precisione i parametri necessari al *double threshold detector* (rilevatore a doppia soglia), al fine di determinare le attivazioni muscolari.

#### 3.2 Clinical trial: soggetti e trattamenti

I venti soggetti di questo studio (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04778852), di cui 11 sottoposti a trattamento con esoscheletro e 9 a terapia cinematica funzionale, sono stati selezionati in base ad alcuni criteri, elencati di seguito:

- Età compresa tra 20 e 90 anni
- Pazienti con forma di Parkinson acinetico-rigida bilaterale
- Hoehn & Yahr compresa tra 3 e 4
- Almeno 4 anni di storia della malattia
- Risposta stabile alla terapia farmacologica senza modifiche nei 3 mesi precedenti lo studio
- Presenza di freezing ed instabilità posturale che non rispondono alla terapia
- Mini Mental State Evaluation (MMSE) Test > 24/30

Essi inoltre non presentavano, in quanto criteri di esclusione:

- Malattie sistemiche
- Pacemaker cardiaco
- Alterazioni posturali, comorbidità ortopediche non compatibili con il trattamento fisioterapico attivo e l'uso del dispositivo robotico proposto
- Trattamenti di stimolazione cerebrale profonda
- Disabilità grave con marcata ipotensione
- Disturbo ossessivo-compulsivo
- Disturbo depressivo maggiore
- Demenza e psicosi
- Neoplasia pregressa o attiva
- Gravidanza
- Altri criteri che non rispettano le controindicazioni del dispositivo

In seguito si riporta in Tabella 1 i dati identificativi della popolazione di studio e dei controlli con cui sono stati eseguiti i confronti:

	AGE (years)	BMI(Kg/m <sup>2</sup> )
EXSO mean	68,58	25,52
EXSO standard deviation	7,98	3,02
FKT mean	73,25	25,26
FKT standard deviation	7,74	4,45
CONTROLLI mean	57,80	27,30
CONTROLLI standard deviation	5,60	3,90

**Tabella 1: Media e deviazione standard di età (anni), e BMI (Kg/m<sup>2</sup>) per le tre popolazioni considerate: EKSO, FKT e controlli**

L'esoscheletro utilizzato per il trattamento è il modello EksoGT® (EksoBionics, Richmond, CA, USA), un dispositivo indossabile da soggetti di altezza compresa tra 158-188 centimetri ed un peso massimo di 100 kilogrammi. La riabilitazione si è svolta in 12 sessioni distribuite nelle 4 settimane di trattamento che hanno distanziato le fasi di acquisizioni T0 e T1. Durante le valutazioni si sono rilevati, oltre i profili di attivazione muscolare con EMG, anche la cinematica della camminata tramite la stereofotogrammetria (Vicon, 120 Hz) e la cinetica tramite l'utilizzo di pedane di forza (Bertec, 960 Hz).

Per l'analisi sEMG è stata registrata bilateralmente l'attività del retto femorale, del bicipite femorale, del gastrocnemio laterale e del tibiale anteriore, utilizzando sensori elettromiografici WavePlus, Cometa S.r.l., a 2000Hz, posizionati a livello dei fusi muscolari secondo il protocollo che limita l'effetto di cross-talk ovvero il metodo Blanc e Dimanico [21], [39].

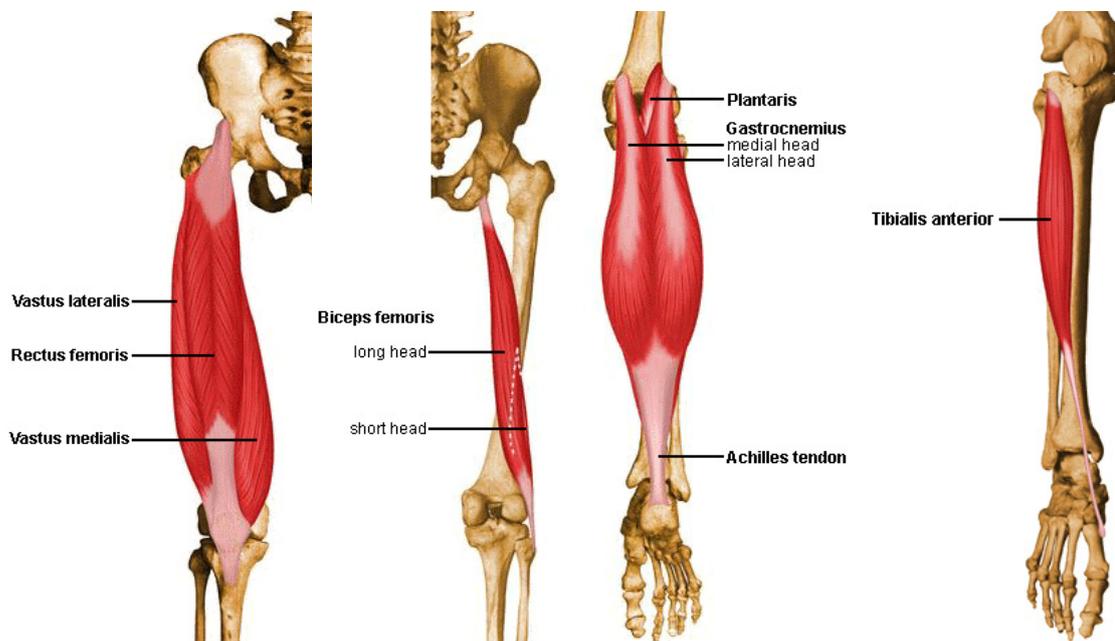


Figura 8: Muscoli in analisi, (da sx) Retto Femorale, Bicipite Femorale, Gastrocnemio Laterale, Tibiale Anteriore [40]

### 3.3 Elaborazione dei dati

Questa tesi prende in esame i dati elettromiografici ottenuti durante le valutazioni presso l'istituto Villa Margherita (Arcugnano, Vicenza) per lo studio di Romanato et al. [2022]. I parametri utili all'analisi sono stati estratti tramite un codice implementato in Matlab (Mathworks, MA, USA) tratto dai lavori di Agostini et Knaflitz [2].

L'obiettivo di quest'analisi è quello di studiare, oltre all'involuppo del segnale, anche le attivazioni dei muscoli tibiale anteriore, gastrocnemio laterale, retto femorale e bicipite femorale e di valutare il timing ed il numero di co-contrazioni nel *gait cycle*.

Per ottenere questi parametri, dopo aver eliminato il rumore dovuto alla frequenza cardiaca pari a 2Hz, l'algoritmo permette di stimare il livello di rumore di sottofondo ( $e_{noise}$ ), la relazione segnale-rumore (SNR) ed il duty cycle (DC) di segnali EMG eseguiti su ripetizioni cicliche tramite un approccio statistico, senza quindi la necessità di pre-processare il segnale nel dominio del tempo. Si stabilisce quindi un passo temporale di analisi detta epoca e all'interno di essa, sulla base del SNR, si definisce la soglia che determina le attivazioni muscolari.

Ottenuti questi indicatori, il codice calcola le attivazioni sfruttando un detector a doppia soglia senza elaborazione con involuppo, secondo l'algoritmo di Bonato et al. [41]. Il comportamento di questo rilevamento è determinato da tre parametri quali una prima soglia definita  $\zeta$ , una seconda soglia  $r_o$  ed infine la lunghezza della finestra di osservazione detta  $m$  che deve soddisfare entrambe le due soglie, selezionati per minimizzare la probabilità di falsa rilevazione di attivazioni muscolari. Filtrato il segnale con un doppio filtro Butterworth del quinto ordine di banda passante 15Hz-450Hz, lo si digitalizza ovvero si converte il segnale analogico in dati binari discreti 0 o 1, dove 1 è il segnale che supera la soglia precedentemente definita.

Il codice esegue anche un post-processing ovvero l'eliminazione delle attivazioni incompatibili con la fisiologia muscolare perché troppo brevi (meno di 30 ms).

Viene quindi calcolato l'involuppo tramite una normalizzazione ed un successivo filtraggio, valutandone i picchi e la loro occorrenza, valori utili per analizzare il cammino e determinare eventi patologici nel suo decorso.

In questo studio, si è inoltre condotto il calcolo delle co-contrazioni confrontando i pattern di attivazione di muscoli agonisti e antagonisti rispettivamente tra i plantiflessori e dorsiflessori della caviglia, ovvero tra gastrocnemio laterale e tibiale anteriore, e tra i muscoli flessori ed estensori del ginocchio, quindi bicipite femorale e retto femorale. Ci sono infatti condizioni in cui le co-attivazioni sono fisiologiche per stabilizzare le articolazioni, come nel caso delle sinergie muscolari [42], ed altri in cui sono indicatori di disfunzione del controllo motorio da parte del sistema nervoso centrale [43].

### **3.4 Analisi statistica**

Sui dati ottenuti dall'elaborazione, è stata eseguita un'analisi statistica in modo da poter confrontare la somiglianza tra dati dei soggetti patologici con quelli dei controlli.

Come prima cosa, si è effettuato il test di Lilliefors che confronta l'ipotesi di normalità di distribuzione di tali dati, definita ipotesi nulla ( $h_0$ ), con l'alternativa di non normalità ( $h_1$ ).

Vista la distribuzione non gaussiana dei valori in esame, è seguito il test Kruskal-Wallis, una statistica puntuale che confronta tre o più gruppi indipendenti tra loro, per determinare se presentano significative differenze. Per farlo, si calcola il *p value*, un indice che verifica l'ipotesi nulla se maggiore di 0,05. Viceversa, quando l'ipotesi di equi-provenienza viene confutata, i dati vengono definiti significativamente diversi e quindi minori di 0,05. Inoltre, sui grafici degli involuppi è stata eseguita la statistica SPM di Pataky [44], una statistica temporale che confronta frame per frame le due popolazioni eseguendo un *t-test*.

## CAPITOLO 4

### Risultati e discussione

In questo capitolo si discuteranno i risultati ottenuti dall'elaborazione dei segnali EMG acquisiti. La trattazione si dividerà in tre parti: in primo luogo si andranno a valutare i grafici degli involuppi del segnale ottenuto durante il ciclo di camminata, in secondo luogo si confronteranno le attivazioni muscolari riassunte nei grafici heatmap ed infine si analizzerà una tabella statistica relativa ai fenomeni di co-contrazione.

#### 4.1 Involuppo del segnale EMG

I seguenti grafici presentano in ordinata l'involuppo lineare normalizzato sul picco del segnale, escamotage che permette il confronto tra più popolazioni.

Come prima valutazione, è di fondamentale rilevanza l'analisi dell'attività muscolare prima del trattamento (in T0), per stabilire la somiglianza più o meno accentuata dei gruppi studio con i controlli. Questo parametro di confronto è fondamentale per tutte le discussioni successive, in quanto determina lo stato di partenza prima della riabilitazione e quindi il margine di miglioramento grazie alla terapia, evidenziando eventuali differenze di base tra i due gruppi di analisi.

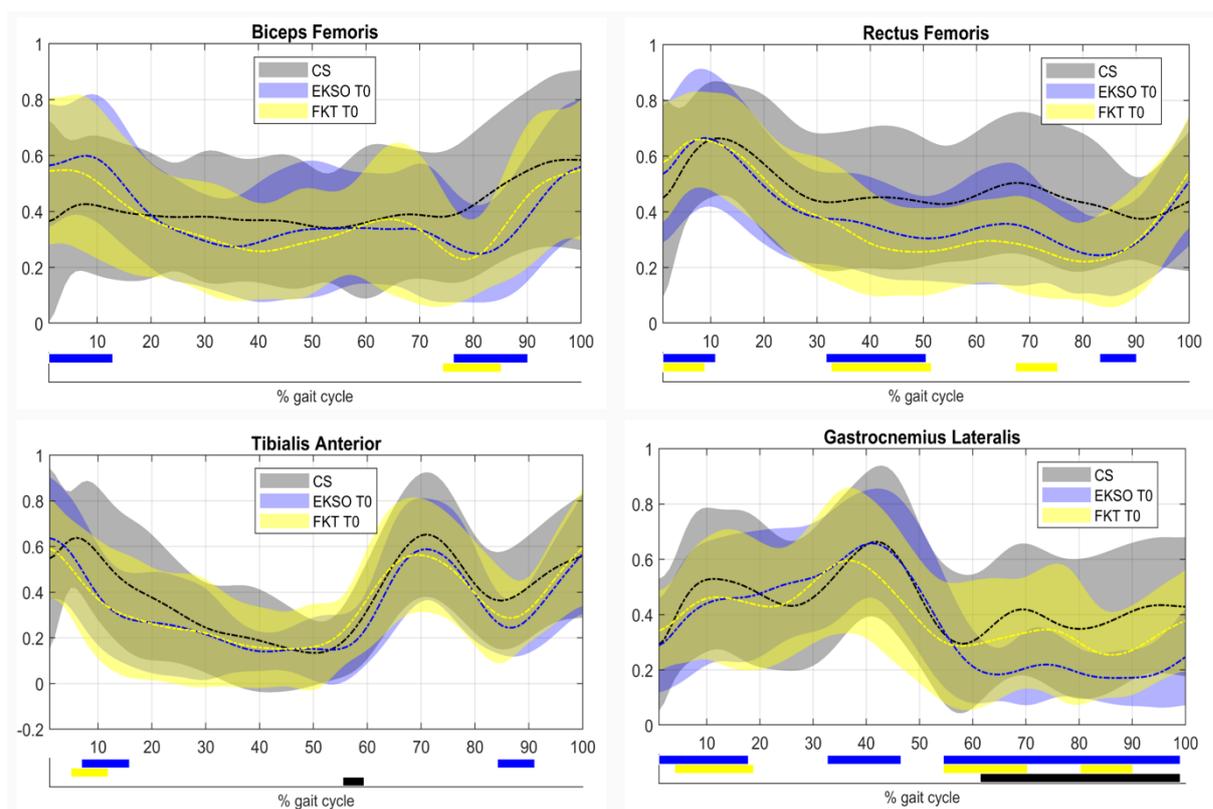
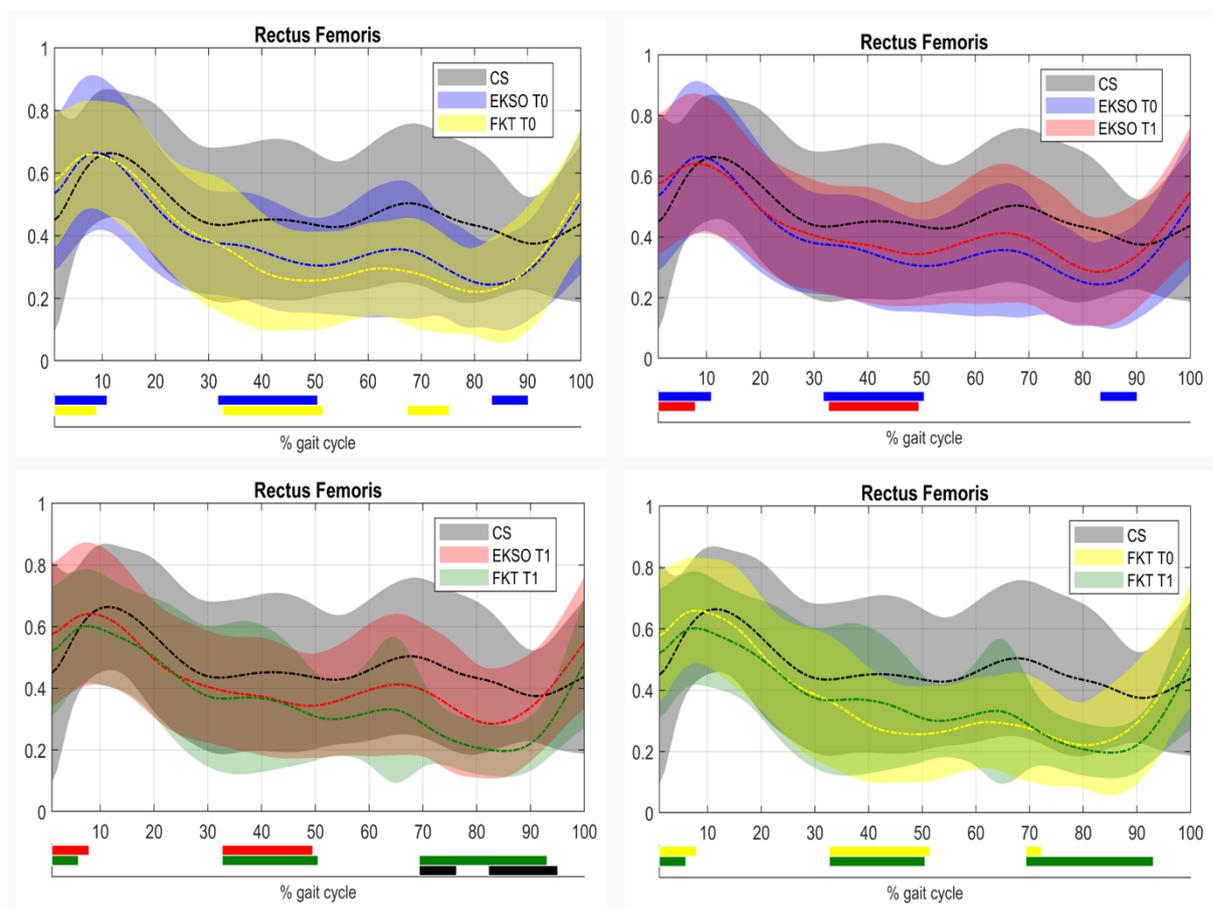


Figura 9: Involuppi dei quattro muscoli in T0, media (linea)  $\pm$  deviazione standard (area ombreggiata)

Analizzando i grafici, si nota una maggior compromissione del gruppo EKSO rispetto al gruppo FKT, che presenta un andamento più vicino a quello della popolazione di controllo. A dimostrarlo è la statistica SPM di Pataky sottostante alle bande graficate: la presenza dei tratti coincide con un *p value* inferiore a 0,05 e quindi ad una differenza significativa. I tratti colorati si riferiscono al confronto tra i controlli ed il gruppo del medesimo colore, esplicitato nella didascalia dell'immagine. I tratti in nero invece esprimono il paragone tra i due gruppi patologici in studio. In particolare, il muscolo Gastrocnemio Laterale presenta una differenza significativa tra i tre gruppi durante la fase di volo, ovvero a partire dal 60% del *gait cycle*.

Approfondendo ora lo studio dei risultati, si confronteranno le curve che rappresentano l'involuppo del segnale di ogni muscolo, valutandoli in quattro casistiche di comparazione: verranno messi in relazioni il pre e post trattamento analizzando separatamente ciascuno dei due gruppi (EKSO e FKT) per poter osservare le modificazioni dovute alla terapia; poi, si contrapporranno le curve che rappresentano l'involuppi del segnale, raffrontando i dati delle due popolazioni, scindendo le acquisizioni in T0 da quelle in T1. Tutti questi paragoni sono relazionati ai controlli che stabiliscono il *gold standard*.

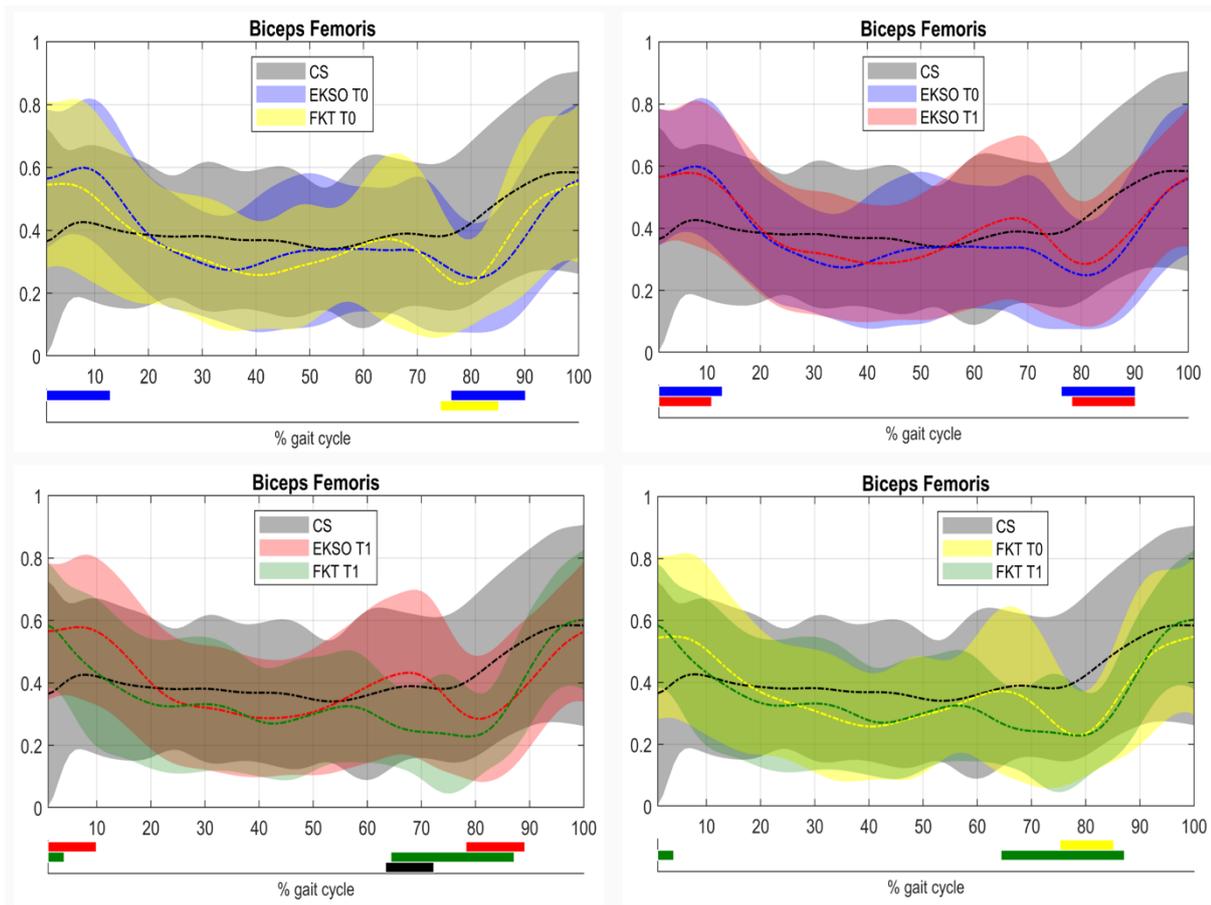
## Retto Femorale (agonista del Bicipite Femorale)



**Figura 10: Involuppi del Retto Femorale; media (linea)  $\pm$  deviazione standard (area ombreggiata)**

Il segnale ottenuto dalle rilevazioni sul Retto Femorale presenta un miglioramento statisticamente significativo nel gruppo EKSO che, come mostrato in Figura 10, assume somiglianza con i controlli soprattutto nella fase di *swing* della camminata. Tale modificazione verso l'andamento fisiologico, in questa specifica fase della camminata, è un segnale nettamente positivo vista la brevità della terapia. Al contrario, nel gruppo FKT, questo muscolo agonista perde di similarità con la popolazione sana, incrementando verso un comportamento maggiormente patologico proprio in questa seconda fase del *gait cycle*. La presenza di differenze statisticamente significative dopo il trattamento è avvalorata dai risultati del test statistico condotto in SPM [44], la quale presenta differenze statisticamente significative (stringa nera) in corrispondenza del ciclo del passo compreso tra il 70% e il 95%.

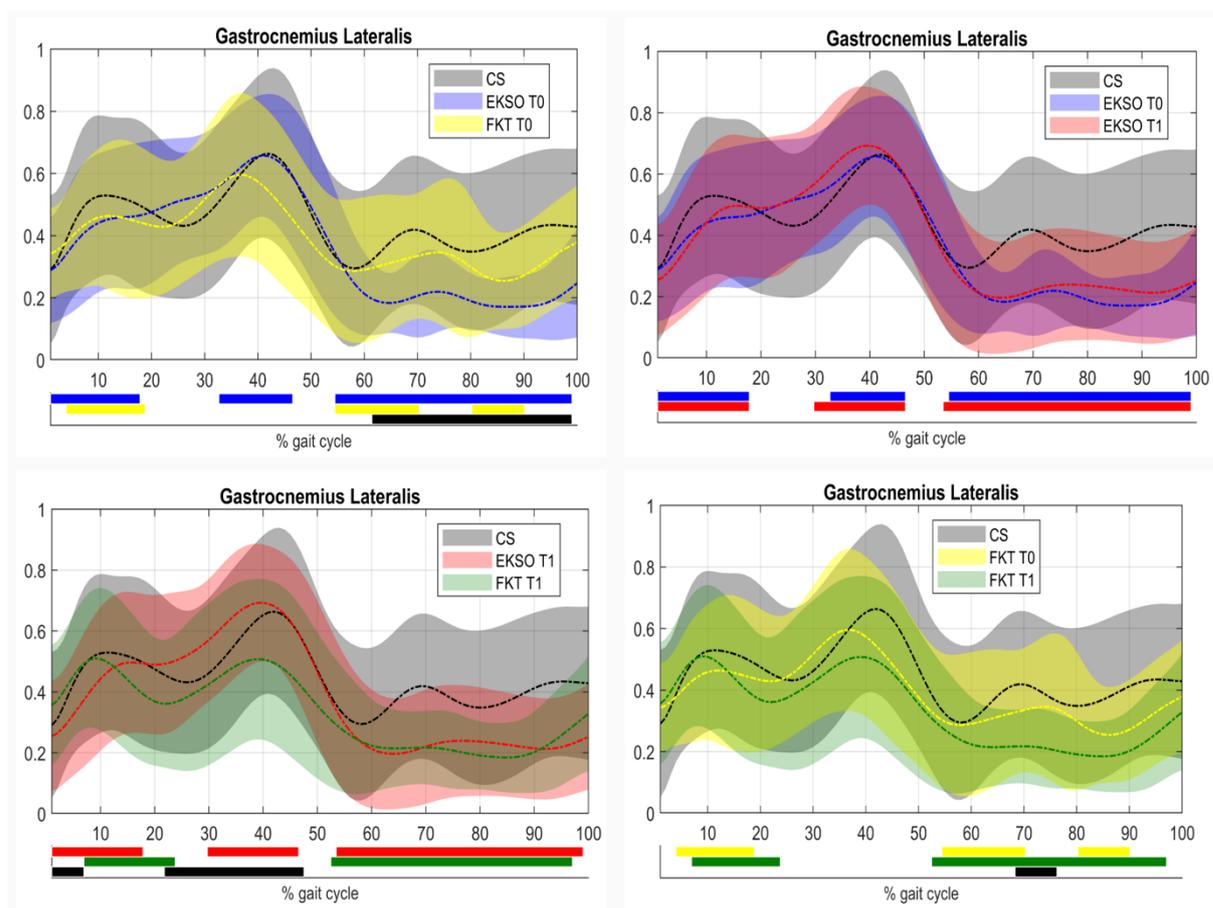
## Bicipite Femorale (antagonista del Retto Femorale)



**Figura 11: Involuppi del Bicipite Femorale; media (linea)  $\pm$  deviazione standard (area ombreggiata)**

Per quanto riguarda il Bicipite Femorale, antagonista del precedentemente descritto, il confronto EKSO-FKT svolto in T1, denota una diminuzione nella differenza tra EKSO T1 e controlli come dimostra la barra rossa rappresentante i risultati del test statistico condotto in SPM, mentre compare un divario significativo assente prima della terapia tra FKT T1 e controlli, sia nella prima parte del ciclo del passo quando il tallone poggia a terra, sia, soprattutto, nella fase di volo. Questa discrepanza è ben sottolineata dalla banda nera che esplicita la differenza tra i due gruppi durante la fase di *swing*.

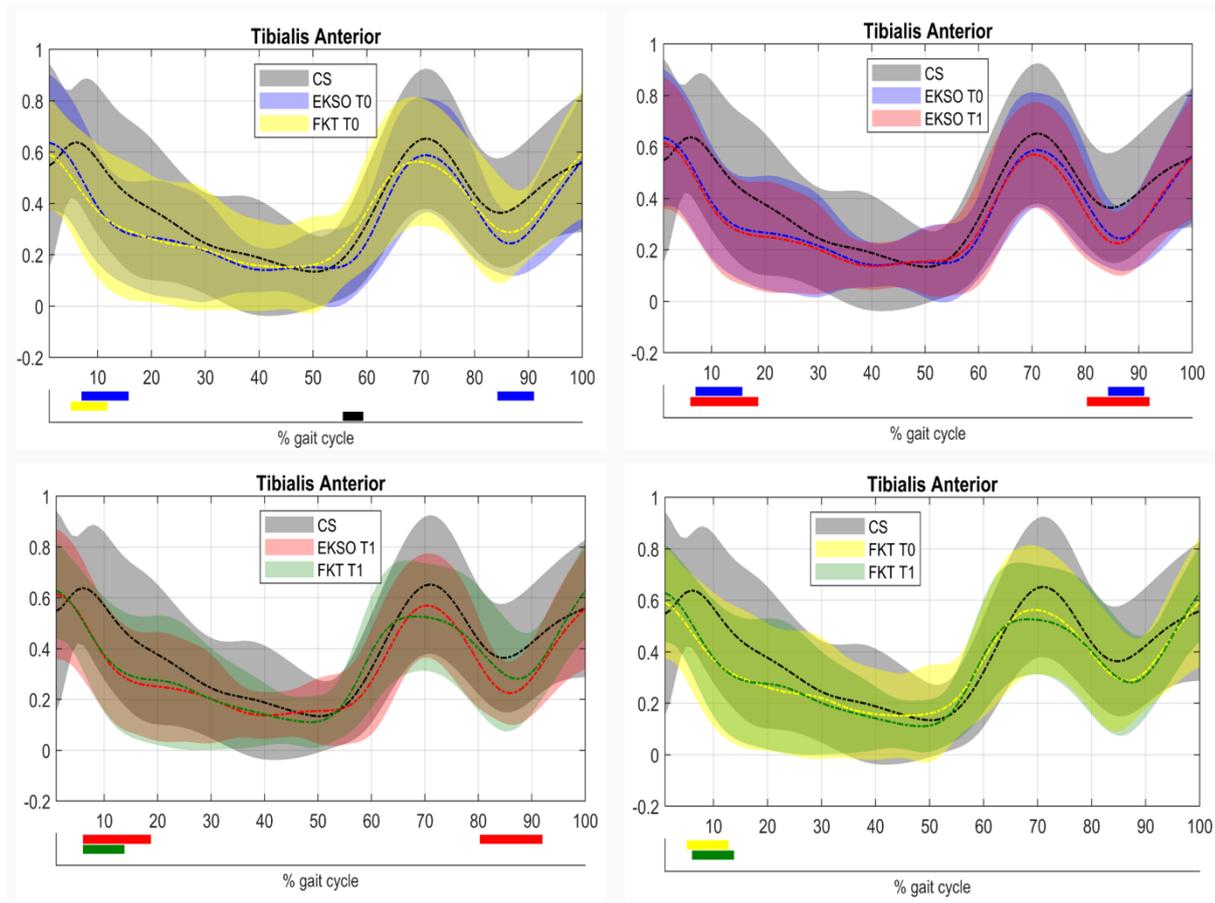
## Gastrocnemio Laterale (agonista del Tibiale Anteriore)



**Figura 12: Involuppi del Gastrocnemio Laterale; media (linea)  $\pm$  deviazione standard (area ombreggiata)**

Profonde divergenze si notano sugli andamenti del segnale del Gastrocnemio Laterale che, per entrambi i gruppi studio, presenta un *p value* significativo, come rappresentato dai risultati dell'analisi statistica riportata in Figura 12. Il gruppo EKS0 in fase T0 si discosta dal controllo in quasi tutte le fasi del ciclo del passo e questo divario rimane tale anche al termine del periodo di terapia. Ugualmente, i soggetti sottoposti alla fisioterapia, pur essendo meno compromessi all'inizio del trattamento, presentano un involuppo poco affine a quello ottimale dei controlli. La somiglianza è comunque preservata, a differenza del gruppo con trattamento innovativo, nella fase centrale del ciclo, ovvero durante la *single limb support*. Si può notare che durante lo *swing* in T1, l'andamento patologico dei due gruppi tende ad essere vicendevolmente più somigliante (non ci sono infatti fasce nere nel grafico).

Tibiale anteriore (antagonista del Gastrocnemio Laterale)



**Figura 13: Involuppi del Tibiale Anteriore; media (linea) ± deviazione standard (area ombreggiata)**

Nell’analisi del Tibiale Anteriore non si rilevano notevoli variazioni rilevanti statisticamente tra il pre ed il post-trattamento. Il segnale ottenuto da questo muscolo, come si nota dagli andamenti degli involuppi, è abbastanza conforme con quello dei controlli. Si può tuttavia osservare un incremento di “significativa differenza”, ovvero un *p value* inferiore a 0.05, tra la fase finale di *loading response* e la fase di *midstance* ed inoltre durante la parte terminale dello *swing* del gruppo EKSO.

Per completezza, si inseriscono di seguito due tabelle che racchiudono i *p value* ottenuti confrontando i picchi degli envelope (PoE) e la loro posizione durante il *gait cycle* (PPoE) dei vari gruppi così descritti:

Gruppo1	'control'
Gruppo2	'exsoT0'
Gruppo3	'exsoT1'
Gruppo4	'fktT0'
Gruppo5	'fktT1'

Groups	PoE_TibialisAnterior	PoE_RectusFemoris	PoE_GastrocnemiusLateralis	PoE_BicepsFemorisCaputLongus
Group 1 vs Group 2	0,646	0,698	0,187	0,558
Group 1 vs Group 3	0,442	0,646	0,135	0,235
Group 1 vs Group 4	0,048	0,949	0,506	0,678
Group 1 vs Group 5	0,681	0,415	0,124	0,465
Group 2 vs Group 3	0,676	0,917	0,871	0,560
Group 2 vs Group 4	0,112	0,739	0,516	0,978
Group 2 vs Group 5	0,884	0,740	0,768	0,811
Group 3 vs Group 4	0,332	0,638	0,376	0,557
Group 3 vs Group 5	0,799	0,770	0,853	0,676
Group 4 vs Group 5	0,289	0,508	0,412	0,646
P (kw)	0,418	0,937	0,425	0,833
H (kw)	0	0	0	0

Groups	PPoE_TibialisAnterior	PPoE_RectusFemoris	PPoE_GastrocnemiusLateralis	PPoE_BicepsFemorisCaputLongus
Group 1 vs Group 2	0,140	0,986	0,153	0,402
Group 1 vs Group 3	0,000	0,867	0,333	0,695
Group 1 vs Group 4	0,002	0,613	0,011	0,556
Group 1 vs Group 5	0,000	0,996	0,002	0,267
Group 2 vs Group 3	0,047	0,760	0,642	0,985
Group 2 vs Group 4	0,186	0,482	0,258	0,905
Group 2 vs Group 5	0,058	0,797	0,071	0,101
Group 3 vs Group 4	0,508	0,408	0,051	0,990
Group 3 vs Group 5	0,925	0,450	0,012	0,083
Group 4 vs Group 5	0,592	0,525	0,457	0,106
P (kw)	0,000	0,930	0,007	0,386
H (kw)	1	0	1	0

**Tabella 2: Statistica eseguita sui valori del Picco dell'Envelope (PoE) e sulla sua posizione nel ciclo del passo (PPoE)**

Le tabelle qui riportate sono il risultato dell'analisi statistica Kruskal-Wallis compiuta sui dati ottenuti. I valori P e H sono rispettivamente il *p value* e il valore attribuito all'ipotesi osservando i confronti di tutti i gruppi per un dato criterio di analisi: significativa differenza coincide con *p value* < 0,05 ed equivalentemente a  $H = 1$ .

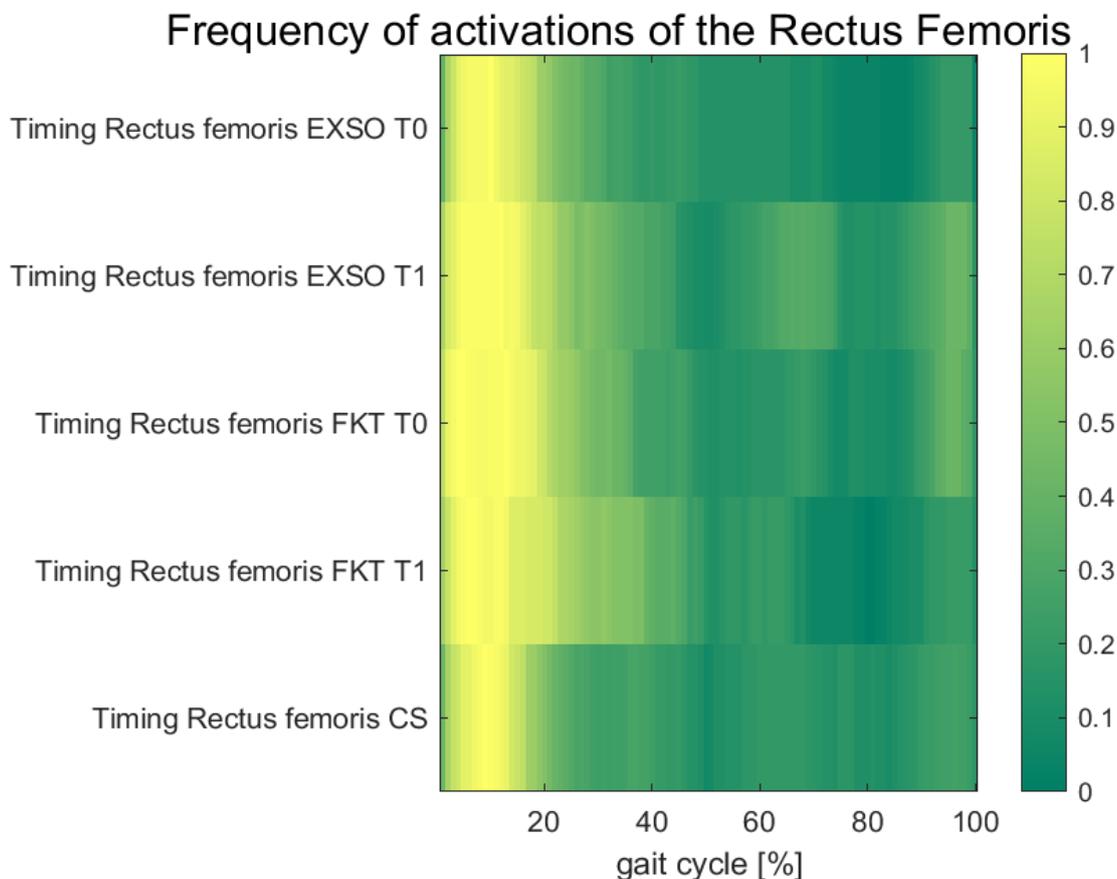
Risulta interessante notare che il significato qualitativo del *p value* dipende dal tipo di confronto che si sta effettuando e, soprattutto, del suo valore prima dell'inizio della terapia. Ad esempio, si può notare come il confronto gruppo1-gruppo2 (controlli-EKSO T0) non attribuisca alla variabile una differenza statisticamente significativa mentre il paragone gruppo1-gruppo3 (controlli-EKSO T1) con *p value* = 0,000456 determina una differenza statistica notevole.

In generale, in seguito all'analisi delle curve rappresentative dell'inviluppo del segnale e ai commenti statistici, si osserva che i profili dei segnali patologici sono mediamente meno intensi dei controlli. Tuttavia, a seguito della terapia, l'andamento dell'inviluppo del segnale si avvicina significativamente ai controlli, ad eccezione del muscolo Gastrocnemio Laterale che non presenta modificazioni in senso positivo. Inoltre, l'affinità rispetto ai controlli è più consistente e significativa dopo il trattamento con esoscheletro rispetto alla fisioterapia.

## 4.2 Attivazioni muscolari

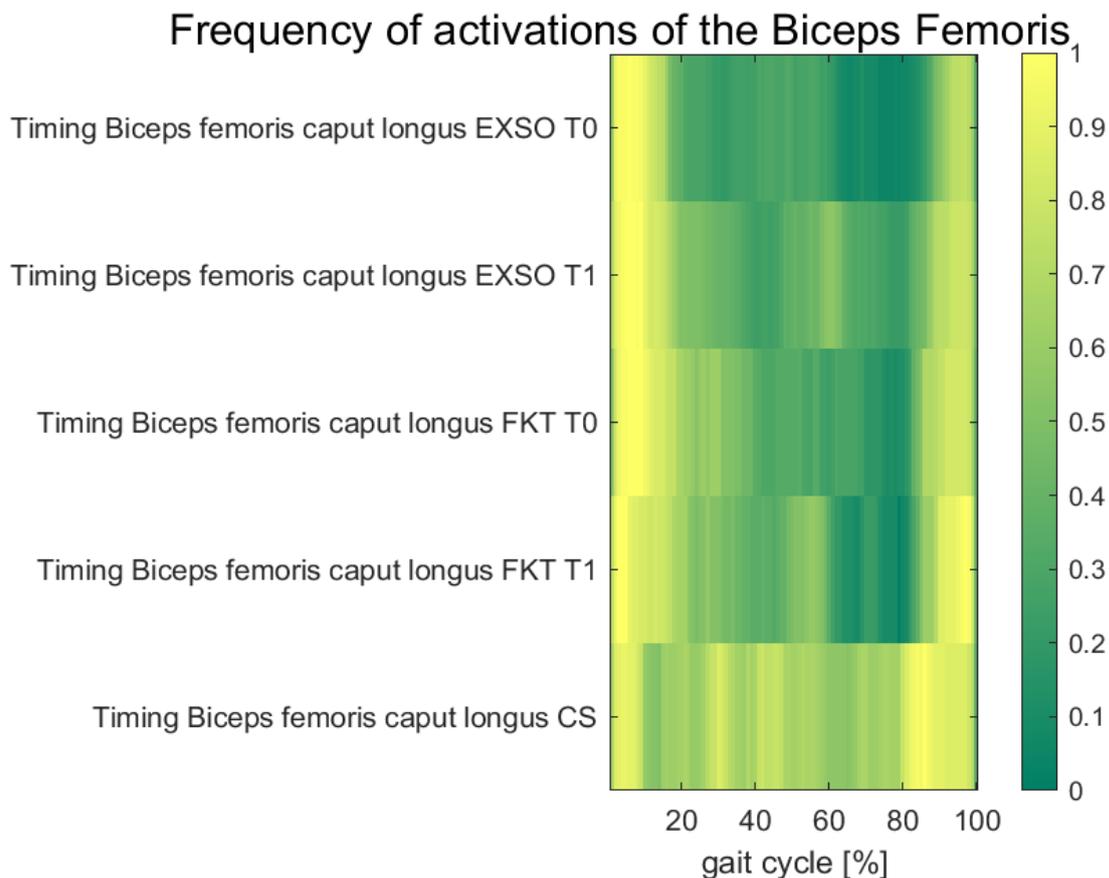
Di seguito si presentano i grafici delle attivazioni muscolari ricavate secondo l'algoritmo di Knaflitz et al. (2012) ovvero tramite una detettore a doppia soglia.

A differenza dell'analisi sull'involuppo, in queste heatmap è possibile rilevare quando i muscoli sono effettivamente contratti, indice rilevante per valutare la funzionalità del controllo motorio.



**Figura 14: Heatmap delle attivazioni del Retto Femorale; giallo = attivato, verde = non attivato**

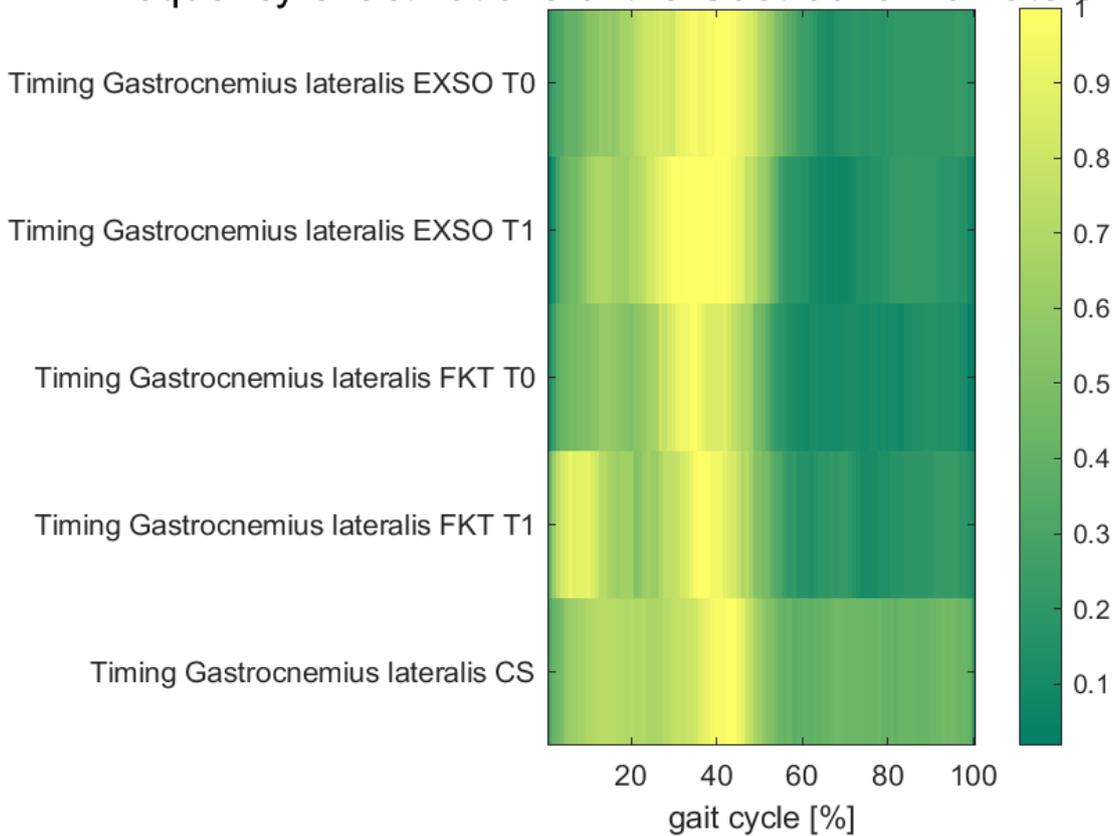
Il Retto Femorale nei controlli sani presenta un'attivazione limitata al primo 20% del ciclo del passo. Si nota invece come nei gruppi patologici questa si protragga anche nelle seguenti fasi, specialmente dopo il trattamento fisioterapico (FKT T1). Anche nel caso dell'EKSO post-trattamento si evidenziano delle attivazioni nella fase di volo, non presenti nei controlli. In generale, dopo il trattamento non si rilevano attivazioni nettamente più somiglianti ai controlli.



**Figura 15: Heatmap delle attivazioni del Bicipite Femorale; giallo = attivato, verde = non attivato**

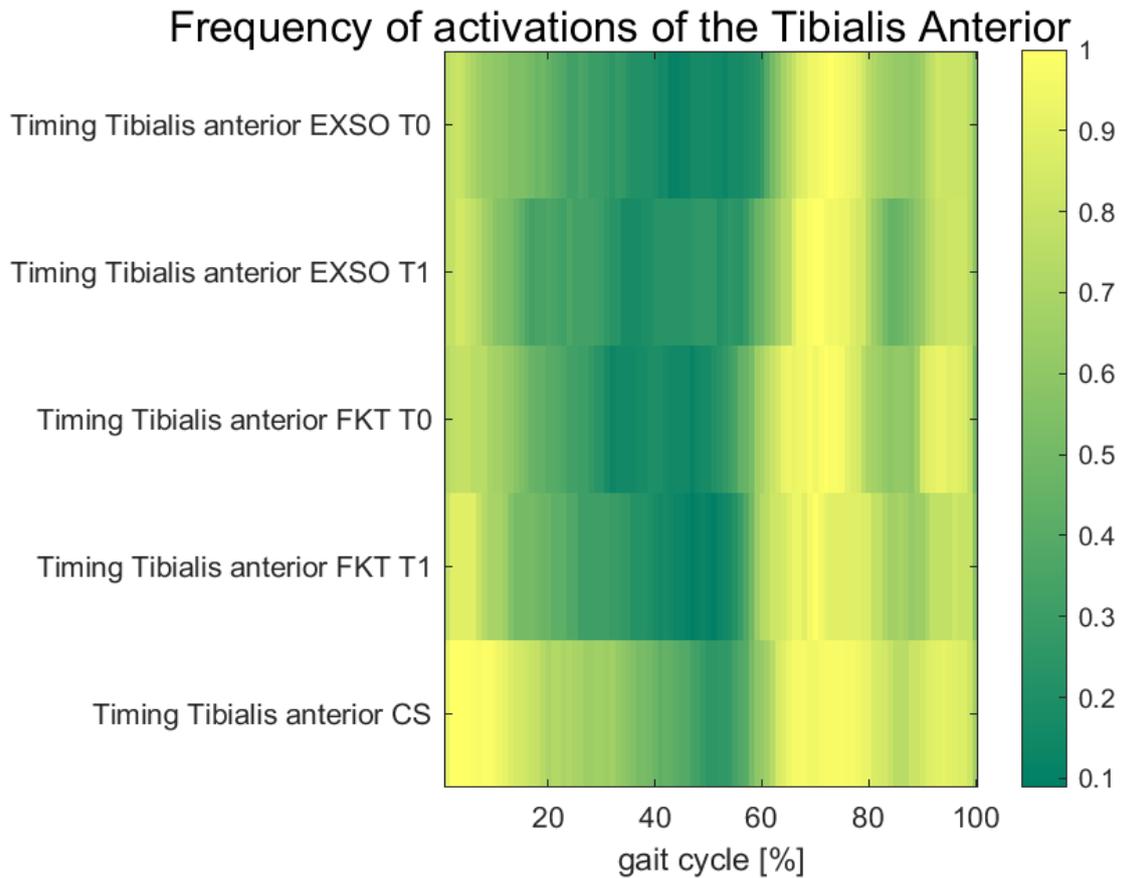
Il grafico heatmap del Bicipite Femorale dimostra l'inconsistenza nei profili dei soggetti patologici rispetto ai controlli che presentano invece un'attivazione diffusa durante tutto il *gait cycle*, maggiormente intensificate dopo l'80% cioè nella parte finale della fase di volo fino al momento di *heel strike*. I gruppi patologici invece, pur presentando un'attivazione simile durante lo *swing*, mostrano un'attivazione molto elevata (giallo intenso) durante la fase di contatto ma una contrazione quasi nulla durante tutta la fase centrale del ciclo (verde scuro). Inoltre si nota nei controlli un'attivazione intensa subito dopo l'80% del ciclo del passo, momento in cui avviene il *mid swing*. Queste caratteristiche non si ritrovano invece nelle rappresentazioni dei soggetti sottoposti a fisioterapia né adoperanti l'esoscheletro.

## Frequency of activations of the Gastrocnemio Lateralis



**Figura 16: Heatmap delle attivazioni del Gastrocnemio Laterale; giallo = attivato, verde = non attivato**

Le principali distorsioni nelle attivazioni del Gastrocnemio Laterale compaiono nella fase di *stance*. Nei gruppi patologici e specialmente nel gruppo EKSO, questo muscolo si attiva in modo anticipatorio rispetto al sollevamento del tallone. Nei soggetti FKT, dopo la terapia viene rilevata anche un'attivazione anormale nella prima fase del ciclo, quando invece è fisiologica la contrazione del tibiale, suo agonista.



**Figura 17: Heatmap delle attivazioni del Tibiale Anteriore; giallo = attivato, verde = non attivato**

Sebbene l'analisi dell'inviluppo del Tibiale Anteriore abbia dimostrato una sostanziale similarità negli andamenti del segnale sia nel gruppo FKT sia in quello EKSO, le heatmap presentano sostanziali differenze. In particolare, durante le attivazioni sono scarse rispetto ai controlli durante l'appoggio del tallone, fase che necessita del Tibiale Anteriore per effettuare la plantarflexione necessaria a questa task. Anche la fase di volo presenta dissomiglianze notevoli con attivazioni più brevi e meno intense.

### 4.3 Co-contrazioni

Gruppo1	'control'
Gruppo2	'exsoT0'
Gruppo3	'exsoT1'
Gruppo4	'fktT0'
Gruppo5	'fktT1'

Groups	cc_Position_Knee_1	cc_Position_Knee_2	cc_Position_Knee_3	cc_Position_Knee_4	cc_Number_Knee
Group 1 vs Group 2	0,618	0,744	0,355	0,743	0,000
Group 1 vs Group 3	0,699	0,565	0,554	0,190	0,000
Group 1 vs Group 4	0,617	0,412	0,259	0,571	0,001
Group 1 vs Group 5	0,678	0,237	0,124	0,800	0,000
Group 2 vs Group 3	0,330	0,885	0,816	0,079	0,370
Group 2 vs Group 4	0,808	0,433	0,764	0,171	0,946
Group 2 vs Group 5	0,305	0,200	0,018	0,800	0,333
Group 3 vs Group 4	0,358	0,590	0,455	0,536	0,471
Group 3 vs Group 5	0,904	0,123	0,048	0,333	0,953
Group 4 vs Group 5	0,214	0,007	0,021	0,500	0,455
P (kw)	0,721	0,236	0,078	0,164	0,000
H (kw)	0	0	0	0	1

Groups	cc_Position_Ankle_1	cc_Position_Ankle_2	cc_Position_Ankle_3	cc_Position_Ankle_4	cc_Number_Ankle
Group 1 vs Group 2	0,580	0,064	0,070		0,000
Group 1 vs Group 3	0,124	0,657	0,776		0,001
Group 1 vs Group 4	0,391	0,705	0,223		0,000
Group 1 vs Group 5	0,389	0,323	0,131		0,000
Group 2 vs Group 3	0,477	0,191	0,097	0,381	0,003
Group 2 vs Group 4	0,881	0,027	0,256	0,381	0,312
Group 2 vs Group 5	0,588	0,468	0,286	0,225	0,475
Group 3 vs Group 4	0,599	0,336	0,522	0,333	0,041
Group 3 vs Group 5	0,817	0,610	0,502	0,071	0,062
Group 4 vs Group 5	0,871	0,212	0,981	0,857	0,918
P (kw)	0,711	0,179	0,202	0,190	0,000
H (kw)	0	0	0	0	1

**Tabella 3: Statistica eseguita sulle attivazioni sincrone di muscoli agonisti e antagonisti**

Dall'analisi statistica svolta sui risultati delle co-contrazioni si evince che allo scorrere del *gait cycle*, gli eventi di co-contrazioni presentano una significativa differenza che tende ad aumentare, con un *p value* che diminuisce sia per i muscoli della coscia che per quelli della gamba. Inoltre, il numero totale di co-contrazioni è significativamente diverso in ogni confronto svolto con i controlli, ovvero per entrambi i gruppi patologici sia prima che dopo il trattamento.

## CONCLUSIONE

Attraverso questo elaborato si è voluto valutare, tramite confronti sulle attivazioni muscolari ricavate con elettromiografia di superficie, i benefici di due trattamenti riabilitativi, fisioterapia e rieducazione con esoscheletro, nel decorso del morbo di Parkinson. Questa patologia provoca difficoltà motorie per una deplezione di dopamina, rendendo il controllo motorio e le conseguenti attivazioni muscolari, task particolarmente complicati per l'individuo. La terapia di riabilitazione mira a modificare le risposte del sistema nervoso periferico per indurre miglioramenti anche a livello corticale, inducendo una maggiore plasticità cerebrale [45]. Per quantificare e valutare gli effetti dei trattamenti, si è adoperata l'elettromiografia di superficie, uno strumento che permette di rilevare i potenziali d'azione espressi nei muscoli con l'obiettivo di farli contrarre. Questi segnali sono stati elaborati secondo l'algoritmo di Knaflitz et al. [2] che analizza i dati tramite un processing del segnale atto a ridurre il rumore di fondo dovuto a varie possibili sorgenti come l'attività di altri muscoli più profondi, il battito cardiaco e gli artefatti legati alla strumentazione utilizzata. È stato quindi ricavato l'*envelope* grazie alla cui soglia è stato possibile determinare il timing delle attivazioni muscolari. I risultati così ottenuti dimostrano che la fisioterapia è un trattamento meno contenitivo dei sintomi motori del Parkinson rispetto alla riabilitazione con esoscheletro. Questa terapia rieducativa permette, infatti, di avvicinare maggiormente il segnale elettromiografico e quindi le contrazioni muscolari dei soggetti patologici ai comportamenti riscontrati nel gruppo di controllo.

Durante la stesura di questa tesi e l'analisi svolta sui risultati, si sono rilevati alcuni limiti.

Innanzitutto, si è riscontrata una marcata povertà di letteratura scientifica sull'applicazione dell'analisi dell'elettromiografia di superficie allo studio del morbo di Parkinson. Ciò ha reso difficoltoso effettuare confronti con studi precedenti e quindi valutare maggiormente nel dettaglio gli effetti riabilitativi della terapia funzionale e di quella con esoscheletro. Inoltre, la disomogeneità tra i due gruppi in studio prima dei trattamenti ha inevitabilmente influenzato i risultati osservati a seguito della riabilitazione. Infine, la durata inevitabilmente limitata del periodo riabilitativo ha probabilmente ridotto i possibili miglioramenti delle due terapie, comprimendo quindi le differenze in termini di modificazioni delle attivazioni muscolari rilevabili tramite sEMG.

Oltre a ciò, molti potrebbero essere gli sviluppi riguardo la tematica. Oltre ad ampliare il numero di soggetti sottoposti allo studio elettromiografico e ad allungare il periodo di riabilitazione, si potrebbe valutare la combinazione dei due trattamenti, sottoponendo i pazienti ad entrambe le terapie per intensificare i possibili riscontri positivi.

In aggiunta, tutti i risultati esposti in questo lavoro di tesi, vanno interpretati in parallelo con quelli che si sono potuti osservare cinematicamente e cinematicamente grazie all'utilizzo combinato anche della stereofotogrammetria e delle pedane di forza. In merito a ciò, si fa riferimento non solo alle principali tecniche di analisi del movimento come traiettorie articolari o forze di reazione al suolo ma anche ad approcci più avanzati come la modellazione muscoloscheletrica in ambienti dedicati, come OpenSim [46] che consentono inoltre di migliorare l'accuratezza delle loro stime proprio grazie all'integrazione dei segnali EMG.

In conclusione, la proposta alla base dell'elaborato è comunque quella di aggiungere dei dati riguardo questo potenziale nuovo mezzo riabilitativo, l'esoscheletro, per creare nuove prospettive di miglioramento nella vita dei soggetti affetti da Parkinson.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] O.-B. Tysnes e A. Storstein, «Epidemiology of Parkinson's disease», *J Neural Transm (Vienna)*, vol. 124, fasc. 8, pp. 901–905, ago. 2017, doi: 10.1007/s00702-017-1686-y.
- [2] V. Agostini e M. Knaflitz, «An algorithm for the estimation of the signal-to-noise ratio in surface myoelectric signals generated during cyclic movements», *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 59, fasc. 1, pp. 219–225, gen. 2012, doi: 10.1109/TBME.2011.2170687.
- [3] E. R. Kandel, S. Mack, S. A. Siegelbaum, e J. D. Koester, *Principles of neural science / edited by Eric R. Kandel, John D Koester, Sarah H Mack, Steven A Siegelbaum*, 6. ed. New York: McGraw-Hill, 2021.
- [4] J. M. Beitz, «Parkinson's disease: a review», *FBS*, vol. 6, fasc. 1, Art. fasc. 1, gen. 2014, doi: 10.2741/S415.
- [5] A. F. Barbuti e V. Taglietti, *Fondamenti di fisiologia generale e integrata / [ a cura di Vanni Taglietti ; A. F. Barbuti ... [et al.]*. Napoli: EdiSES, 2019.
- [6] Y. Okuma e N. Yanagisawa, «The clinical spectrum of freezing of gait in Parkinson's disease», *Movement Disorders*, vol. 23, fasc. S2, pp. S426–S430, 2008, doi: 10.1002/mds.21934.
- [7] L. Avanzino, G. Lagravinese, G. Abbruzzese, e E. Pelosin, «Relationships between gait and emotion in Parkinson's disease: A narrative review», *Gait & Posture*, vol. 65, pp. 57–64, set. 2018, doi: 10.1016/j.gaitpost.2018.06.171.
- [8] M. J. Armstrong e M. S. Okun, «Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review», *JAMA*, vol. 323, fasc. 6, pp. 548–560, feb. 2020, doi: 10.1001/jama.2019.22360.
- [9] A. Kouli, K. M. Torsney, e W.-L. Kuan, «Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis», *Exon Publications*, pp. 3–26, dic. 2018, doi: 10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018.ch1.
- [10] M. F. Bear, M. A. Paradiso, e B. W. Connors, *Neuroscienze: esplorando il cervello [risorsa elettronica] / Mark F. Bear, Barry W. Connors, Michael A. Paradiso*, 4. ed. / a cura di Alessandro Angrilli ... [et. al]. Milano: Edra Masson, 2016.
- [11] D. L. M. Radder *et al.*, «Physiotherapy in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Present Treatment Modalities», *Neurorehabil Neural Repair*, vol. 34, fasc. 10, pp. 871–880, ott. 2020, doi: 10.1177/1545968320952799.
- [12] S. M. Hoy, «Levodopa/Carbidopa Enteral Suspension: A Review in Advanced Parkinson's Disease», *Drugs*, vol. 79, fasc. 15, pp. 1709–1718, ott. 2019, doi: 10.1007/s40265-019-01201-1.
- [13] M. T. Hayes, «Parkinson's Disease and Parkinsonism», *Am J Med*, vol. 132, fasc. 7, pp. 802–807, lug. 2019, doi: 10.1016/j.amjmed.2019.03.001.
- [14] M. Beudel e P. Brown, «Adaptive deep brain stimulation in Parkinson's disease», *Parkinsonism & Related Disorders*, vol. 22, pp. S123–S126, gen. 2016, doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.028.
- [15] N. M. van der Kolk e L. A. King, «Effects of exercise on mobility in people with Parkinson's disease», *Mov Disord*, vol. 28, fasc. 11, pp. 1587–1596, set. 2013, doi: 10.1002/mds.25658.
- [16] C. Cosentino, M. Baccini, M. Putzolu, D. Ristori, L. Avanzino, e E. Pelosin, «Effectiveness of Physiotherapy on Freezing of Gait in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analyses», *Mov Disord*, vol. 35, fasc. 4, pp. 523–536, apr. 2020, doi: 10.1002/mds.27936.
- [17] E. R. De Natale *et al.*, «Dance therapy improves motor and cognitive functions in patients with Parkinson's disease», *NeuroRehabilitation*, vol. 40, fasc. 1, pp. 141–144, gen. 2017, doi: 10.3233/NRE-161399.
- [18] K. E. McKee e M. E. Hackney, «The effects of adapted tango on spatial cognition and disease severity in Parkinson's disease», *J Mot Behav*, vol. 45, fasc. 6, pp. 519–529, 2013,

doi: 10.1080/00222895.2013.834288.

- [19] M. Galli *et al.*, «Robot-assisted gait training versus treadmill training in patients with Parkinson's disease: a kinematic evaluation with gait profile score», *Funct Neurol*, vol. 31, fasc. 3, pp. 163–170, 2016, doi: 10.11138/fneur/2016.31.3.163.
- [20] E. Read, C. Woolsey, C. A. McGibbon, e C. O'Connell, «Physiotherapists' Experiences Using the Ekso Bionic Exoskeleton with Patients in a Neurological Rehabilitation Hospital: A Qualitative Study», *Rehabil Res Pract*, vol. 2020, p. 2939573, 2020, doi: 10.1155/2020/2939573.
- [21] M. Romanato *et al.*, «Quantitative assessment of training effects using EksoGT® exoskeleton in Parkinson's disease patients: A randomized single blind clinical trial», *Contemp Clin Trials Commun*, vol. 28, p. 100926, ago. 2022, doi: 10.1016/j.conctc.2022.100926.
- [22] A. Li *et al.*, «Emerging Nanotechnology for Treatment of Alzheimer's and Parkinson's Disease», *Front. Bioeng. Biotechnol.*, vol. 9, mag. 2021, doi: 10.3389/fbioe.2021.672594.
- [23] «Il dispositivo medico Equistasi® - Equistasi», Italian. Consultato: 25 aprile 2024. [Online]. Disponibile su: [https://equistasi.com/il-dispositivo?gad\\_source=1&gclid=EAIaIQobChMI7\\_e4vsrdhQMVfgcGAB2Waw4-EAAYASABegJCLvD\\_BwE](https://equistasi.com/il-dispositivo?gad_source=1&gclid=EAIaIQobChMI7_e4vsrdhQMVfgcGAB2Waw4-EAAYASABegJCLvD_BwE)
- [24] M. Romanato *et al.*, «Changes of biomechanics induced by Equistasi® in Parkinson's disease: coupling between balance and lower limb joints kinematics», *Med Biol Eng Comput*, vol. 59, fasc. 7, pp. 1403–1415, ago. 2021, doi: 10.1007/s11517-021-02373-3.
- [25] A. Cappello, «Bioingegneria della postura e del movimento». Consultato: 23 aprile 2024. [Online]. Disponibile su: [https://galileodiscovery.unipd.it/discovery/fulldisplay?docid=alma990003510000206046&context=L&vid=39UPD\\_INST:VU1&lang=it&search\\_scope=catalogo\\_no\\_external&adaptor=Local%20Search%20Engine&tab=Everything&query=any,contains,,%20Bioingegneria%20della%20Postura%20e%20del%20Movimento&offset=0](https://galileodiscovery.unipd.it/discovery/fulldisplay?docid=alma990003510000206046&context=L&vid=39UPD_INST:VU1&lang=it&search_scope=catalogo_no_external&adaptor=Local%20Search%20Engine&tab=Everything&query=any,contains,,%20Bioingegneria%20della%20Postura%20e%20del%20Movimento&offset=0)
- [26] D. A. Winter, *Biomechanics and motor control of human movement / David A. Winter*, 2. ed. New York [etc: Wiley, 1990.
- [27] S. Lord, B. Galna, e L. Rochester, «Moving forward on gait measurement: Toward a more refined approach», *Movement Disorders*, vol. 28, fasc. 11, pp. 1534–1543, 2013, doi: 10.1002/mds.25545.
- [28] J. Perry, *Gait analysis: normal and pathological function / Jacquelin Perry ; illustrated by Bill Schoneberger*. Thorofare (NJ): Slack, 1992.
- [29] J. G. Webster e J. W. Clark, *Medical instrumentation: application and design / John G. Webster, editor.*, 4. ed. New York [etc: Wiley, 2009.
- [30] W. Herzog e B. M. Nigg, *Biomechanics of the musculo-skeletal system / Benno M. Nigg, Walter Herzog, editors*, 3. ed. Chichester [etc: Wiley, 2007.
- [31] H.-C. Pape *et al.*, *Fisiologia / a cura di Hans-Christian Pape, Armin Kurtz e Stefan Silbernagl ; da un progetto originale di Rainer Klinke e Stefan Silbernagl ; con il contributo di Bernhard Brenner... [et al.] ; illustrazioni di Rudiger Gay e Astried Rothenburger*, 4. ed. Napoli: EdiSes, 2017.
- [32] P. Konrad, «The abc of emg», *A practical introduction to kinesiological electromyography*, vol. 1, gen. 2005.
- [33] M. A. Cavalcanti Garcia e T. M. M. Vieira, «Surface electromyography: Why, when and how to use it», *Rev Andal Med Deporte*, vol. 4, fasc. 1, pp. 17–28, gen. 2011.
- [34] E. Henneman, «Relation between Size of Neurons and Their Susceptibility to Discharge», *Science*, vol. 126, fasc. 3287, pp. 1345–1347, dic. 1957, doi: 10.1126/science.126.3287.1345.
- [35] 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*, IntechOpen, 2012. doi: 10.5772/52556.
- [36] C. L. Vaughan, B. L. Davis, e J. C. O'Connor, *Dynamics of Human Gait*. Human Kinetics Publishers, 1992.
- [37] M. Romanato, D. Volpe, A. Guiotto, F. Spolaor, M. Sartori, e Z. Sawacha, «Electromyography-informed modeling for estimating muscle activation and force alterations in Parkinson's disease», *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, vol. 25, fasc. 1, pp. 14–26, gen. 2022, doi: 10.1080/10255842.2021.1925887.
- [38] F. Spolaor *et al.*, «Relationship between Muscular Activity and Postural Control Changes after Proprioceptive Focal Stimulation (Equistasi®) in Middle-Moderate Parkinson's Disease Patients: An Explorative Study», *Sensors (Basel)*, vol. 21, fasc. 2, p. 560, gen. 2021, doi: 10.3390/s21020560.
- [39] Y. Blanc e U. Dimanico, «Electrode Placement in Surface Electromyography (sEMG) "Minimal Crosstalk Area" (MCA)», *The Open Rehabilitation Journal*, vol. 3, fasc. 1, nov. 2010, Consultato: 7 maggio 2024. [Online]. Disponibile su: <https://benthamopen.com/ABSTRACT/TOREHJ-3-110>
- [40] «Muscle Atlas Entries | UW Radiology». Consultato: 28 giugno 2024. [Online]. Disponibile su: <https://rad.washington.edu/muscle-atlas/>
- [41] P. Bonato, T. D'Alessio, e M. Knaflitz, «A statistical method for the measurement of muscle activation intervals from surface myoelectric signal during gait», *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 45, fasc. 3, pp. 287–299, mar. 1998, doi: 10.1109/10.661154.
- [42] I. Mileti *et al.*, «Muscle Synergies in Parkinson's Disease», *Sensors*, vol. 20, fasc. 11, Art. fasc. 11, gen. 2020, doi: 10.3390/s20113209.
- [43] M. L. Latash, «Muscle coactivation: definitions, mechanisms, and functions», *Journal of Neurophysiology*, vol. 120, fasc. 1, pp. 88–104, lug. 2018, doi: 10.1152/jn.00084.2018.
- [44] T. C. Pataky, «One-dimensional statistical parametric mapping in Python», *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, vol. 15, fasc. 3, pp. 295–301, mar. 2012, doi: 10.1080/10255842.2010.527837.
- [45] Y.-S. Feng *et al.*, «The benefits and mechanisms of exercise training for Parkinson's disease», *Life Sciences*, vol. 245, p. 117345, mar. 2020, doi: 10.1016/j.lfs.2020.117345.
- [46] A. Seth, M. Sherman, J. A. Reinbolt, e S. L. Delp, «OpenSim: a musculoskeletal modeling and simulation framework for *in silico* investigations and exchange», *Procedia IUTAM*, vol. 2, pp. 212–232, gen. 2011, doi: 10.1016/j.piutam.2011.04.021.