

Università degli Studi di Padova  
Dipartimento di Scienze Statistiche  
Corso di Laurea Triennale in  
Statistica per le Tecnologie e le Scienze



RELAZIONE FINALE

**ANALISI STATISTICA E VALUTAZIONE CLINICA DI UN  
TRATTAMENTO SPERIMENTALE PER PAZIENTI  
COLPITI DA ICTUS**

Relatore: Prof.ssa Laura Ventura  
Dipartimento di Scienze Statistiche

Laureando: Gianmarco Panizza  
Matricola N. 1099823

Anno Accademico 2016/2017



*Ai miei genitori, per avermi dato  
l'opportunità di raggiungere questo traguardo.  
Ringrazio inoltre tutti coloro che mi sono  
stati affianco nel mio percorso universitario.*



# Indice

<b>1</b>	<b>Introduzione al dataset e obiettivi</b>	<b>1</b>
1.1	Ictus . . . . .	1
1.2	Terapia clinica . . . . .	2
1.2.1	Trattamento convenzionale . . . . .	3
1.2.2	Trattamento GRAMI . . . . .	3
1.3	Il dataset . . . . .	4
<b>2</b>	<b>Analisi esplorativa</b>	<b>9</b>
2.1	Analisi esplorativa univariata . . . . .	9
2.2	Analisi esplorativa bivariata . . . . .	14
2.2.1	Variabili qualitative . . . . .	14
2.2.2	Variabili quantitative . . . . .	15
2.3	Correlazioni . . . . .	32
2.4	Conclusioni . . . . .	34
<b>3</b>	<b>Modelli di regressione</b>	<b>35</b>
3.1	Introduzione alla robustezza . . . . .	36
3.2	Stimatori di tipo M . . . . .	38
3.2.1	Stimatore di Huber . . . . .	40
3.3	Regressione robusta . . . . .	41
3.4	L'indice $R^2$ robusto . . . . .	42
3.5	Stime e confronto dei modelli classico e robusto . . . . .	43
3.6	Conclusioni . . . . .	50
<b>4</b>	<b>Considerazioni finali</b>	<b>53</b>
	<b>Bibliografia</b>	<b>56</b>



# Elenco delle figure

2.1	Boxplot dell'età dei pazienti divisi in base al trauma subito. . .	11
2.2	Boxplot dell'età dei pazienti divisa in base al trattamento. . . .	13
2.3	Boxplot dell'età dei pazienti divisa in base al sesso e al trattamento. . . . .	13
2.4	Esempio di distribuzioni asimmetriche a destra per alcune variabili del dataset. . . . .	14
2.5	Grafico delle correlazioni tra le variabili quantitative. . . . .	32
2.6	Grafico delle correlazioni tra le differenze Post-Pre trattamento delle variabili quantitative. . . . .	33
3.1	Vari metodi per analizzare i dati (Hampel <i>et al</i> , 1986). . . . .	37



# Elenco delle tabelle

2.1	Classificazione dei pazienti rispetto alle variabili dicotomiche. . . . .	9
2.2	Statistiche descrittive delle variabili quantitative. . . . .	10
2.3	Boxplot delle distribuzioni delle differenze delle variabili Post-Pre terapia divise in base al trattamento. . . . .	17
2.4	Test di Mann-Whitney e Kolmogorov-Smirnov sulle distribuzioni delle differenze delle variabili fisiche e neurologiche differenziate per terapia riabilitativa. . . . .	18
2.5	Test di normalità di Shapiro-Wilk per le differenze Post-Pre trattamento delle variabili cliniche, distinte per trattamento. . . . .	19
2.6	Boxplot delle distribuzioni delle differenze delle variabili Post-Pre terapia divise in base al sesso dei pazienti. . . . .	21
2.7	Test di Mann-Whitney e Kolmogorov-Smirnov sulle distribuzioni delle differenze delle variabili fisiche e neurologiche differenziate per sesso. . . . .	22
2.8	Boxplot delle distribuzioni delle differenze delle variabili Post-Pre terapia divise in base al tipo di ictus subito dai pazienti. . . . .	24
2.9	Test di Mann-Whitney e Kolmogorov-Smirnov sulle distribuzioni delle differenze delle variabili fisiche e neurologiche differenziate rispetto al tipo di ictus subito dai pazienti. . . . .	25
2.10	Boxplot delle distribuzioni delle differenze delle variabili Post-Pre terapia divise in base all'arto danneggiato a causa dell'ictus. . . . .	27
2.11	Test di Mann-Whitney e Kolmogorov-Smirnov sulle distribuzioni delle differenze delle variabili fisiche e neurologiche differenziate rispetto all'arto danneggiato a causa dell'ictus. . . . .	28
2.12	Boxplot delle distribuzioni delle differenze delle variabili Post-Pre terapia divise in base alla presenza o meno di afasia nei pazienti colpiti da ictus. . . . .	30
2.13	Test di Mann-Whitney e Kolmogorov-Smirnov sulle distribuzioni delle differenze delle variabili fisiche e neurologiche differenziate per presenza o meno di afasia. . . . .	31

3.1	Variabile <i>Dolore</i> : tabella dei coefficienti di regressione stimati	43
3.2	Variabile <i>Ampiezza</i> : tabella dei coefficienti di regressione stimati	44
3.3	Variabile <i>Sensibilità</i> : tabella dei coefficienti di regressione stimati . . . . .	44
3.4	Variabile <i>Valutazione Motoria</i> : tabella dei coefficienti di regressione stimati . . . . .	45
3.5	Variabile <i>Equilibrio</i> : tabella dei coefficienti di regressione stimati	46
3.6	Variabile <i>FM</i> : tabella dei coefficienti di regressione stimati . .	46
3.7	Variabile <i>Tardieu</i> : tabella dei coefficienti di regressione stimati	47
3.8	Variabile <i>MRC</i> : tabella dei coefficienti di regressione stimati .	47
3.9	Variabile <i>VAS Movimento</i> : tabella dei coefficienti di regressione stimati . . . . .	48
3.10	Variabile <i>WOLF</i> : tabella dei coefficienti di regressione stimati	48
3.11	Variabile <i>Reaching</i> : tabella dei coefficienti di regressione stimati	49
3.12	Variabile <i>FIM</i> : tabella dei coefficienti di regressione stimati . .	50

# Capitolo 1

## Introduzione al dataset e obiettivi

In questo capitolo vengono presentate le diverse tipologie di ictus che possono colpire le persone, la terapia di riabilitazione GRAMI (in fase di sperimentazione) per limitare i danni motori legati alla malattia e il dataset sul quale è stato condotto questo studio.

### 1.1 Ictus

L'ictus è una lesione cerebro-vascolare causata dall'ostruzione di un coagulo di sangue o dal danneggiamento e conseguente rottura di un'arteria, implicando un'interruzione del flusso sanguigno al cervello. Tale interruzione determina la morte delle cellule cerebrali in quanto primate dell'ossigeno e dei nutrienti necessari, e la conseguente inibizione delle funzioni cerebrali controllate dal sito danneggiato (<http://www.salute.gov.it>).

L'ictus può essere di diversi tipi:

- **Ictus ischemico:** si verifica quando le arterie cerebrali vengono ostruite dalla graduale formazione di una placca o da un coagulo di sangue; circa l'80% dei casi rientra in questa categoria.
- **Ictus emorragico:** si verifica quando un'arteria del cervello si rompe, provocando così un'emorragia intracerebrale non traumatica; circa il 16% dei casi rientra in questa categoria.
- **Attacco ischemico transitorio:** si differenzia dall'ictus ischemico per la minore durata dei sintomi (inferiore alle 24 ore, anche se nella maggior parte dei casi il TIA dura pochi minuti). In futuro il 40% delle persone che presenta un TIA andrà incontro ad un ictus vero e proprio.

L'ictus cerebrale in Italia rappresenta la terza causa di morte dopo le malattie cardiovascolari e le neoplasie, ed è la prima causa assoluta di disabilità. Rappresenta, inoltre, la seconda forma più comune di demenza e si verifica maggiormente nella popolazione anziana (fino al 40% in più rispetto alla media).

Ogni anno in Italia si verificano oltre 200.000 casi di ictus (incidenza 2-3 pazienti/anno/1.000 abitanti) di cui l'80% sono nuovi casi e la restante parte è costituita da recidive.

Circa il 20% delle persone colpite da ictus cerebrale per la prima volta muore entro un mese; un altro 10% entro il primo anno.

Solo il 25% dei pazienti sopravvissuti ad un ictus guarisce completamente, il 75% sopravvive con una qualche forma di disabilità, e di questi la metà è portatore di un deficit così grave da perdere l'autosufficienza.

In seguito ad un evento ictale, approssimativamente nel 50% dei pazienti permane un'emiparesi anche in seguito a trattamento, il 30% non è in grado di tornare a camminare, ed il 26% rimane gravemente disabile e dipendente da cure giornaliere.

Tra i fattori non modificabili che possono aumentare il rischio di ictus troviamo l'età, il sesso e la predisposizione familiare. L'età è il fattore di rischio che ha l'impatto maggiore sull'incidenza della malattia; infatti, la frequenza del trauma aumenta a partire dai 55 anni e raddoppia per ogni decade (il 75% degli ictus si verifica nelle persone con più di 65 anni). Inoltre, l'appartenenza al sesso maschile e la predisposizione familiare sono ulteriori fattori di rischio per il verificarsi dell'ictus (<http://www.aliceitalia.org/>).

## 1.2 Terapia clinica

La grave perdita della funzione motoria conseguente ad una lesione del sistema nervoso centrale, come per esempio l'ictus cerebrale, è un problema di estrema importanza. Da sempre la riabilitazione neurologica considera il recupero della funzione dei pazienti come uno tra i principali obiettivi dell'intero intervento terapeutico.

Il trattamento dell'ictus è mirato a recuperare quanto più possibile le funzioni cerebrali danneggiate. Le teorie proposte per il trattamento di questi pazienti si sono rivelate più o meno efficaci, tuttavia spesso il paziente arriva ad un recupero funzionale incompleto ed insoddisfacente, conservando delle menomazioni funzionali difficilmente compatibili con il ritorno ad una auspicata vita autonoma (Duncan *et al*, 2000).

### 1.2.1 Trattamento convenzionale

I pazienti appartenenti al gruppo trattato con la terapia convenzionale svolgono due ore di fisioterapia tradizionale in palestra ad ogni seduta. Basandosi sullo stato del paziente, il fisioterapista decide che proposte terapeutiche attuare, partendo da mobilizzazioni passive degli arti per i pazienti più menomati ed integrando poi con esercizi attivi o attivi assistiti, stimolazioni sensoriali, esercizi propriocettivi e cammino alle parallele in concomitanza con il miglioramento del paziente stesso.

### 1.2.2 Trattamento GRAMI

Negli ultimi anni è stato suggerito che determinati compiti di immagine motoria possano risultare una valida strategia per stimolare le aree cerebrali coinvolte nel recupero della funzione motoria dell'arto paralizzato dopo lesione cerebrovascolare (Page *et al*, 2007). Questa ipotesi si basa su evidenze scientifiche che dimostrano come le aree motorie attivate dall'immaginazione del movimento siano sovrapponibili a quelle attivate dal movimento reale (Lotze *et al*, 1999).

Inoltre è stato dimostrato che pazienti con esiti di ictus sono ancora capaci di immaginare un movimento accurato nonostante non siano in grado di eseguirlo. Infine, grazie alle numerose connessioni intra-corticali, la stimolazione motoria ha la capacità di influenzare, oltre alla stessa corteccia motoria, anche le aree motorie sensitive in maniera direttamente proporzionale (Porro *et al*, 1996).

Con il termine *Graded Motor Imagery (GRAMI)* si intende un programma di trattamento basato sui principi neurofisiologici e sulle evidenze scientifiche precedentemente riportate, ma tenendo in considerazione una progressione di trattamento che lo renda più adattabile alle esigenze riabilitative.

Le tre parti principali del programma sono:

1. la discriminazione della lateralità di un arto (*Limb laterality discrimination, LLD*);
2. la richiesta di produzione di un'immagine motoria (*MI*);
3. la stimolazione secondo i principi della *Mirror box therapy*.

Nella prima fase ai pazienti vengono mostrate alcune fotografie di arti (superiore o inferiore) destri o sinistri, in diverse posizioni. Il compito del paziente

consiste nel riconoscere la lateralità delle immagini nel più breve tempo possibile. Al secondo passo al soggetto vengono mostrate sullo schermo alcune immagini di mani, oppure di oggetti in diverse posizioni. La richiesta è quella di immaginare il proprio braccio e mano raggiungere la posizione visualizzata sullo schermo o l'oggetto posto sul tavolo. Al paziente è richiesto di concentrarsi sul “sentire” il braccio muoversi senza realmente muoverlo: sentire il movimento al livello della spalla, del gomito, del polso e delle dita e focalizzarsi sulla sensazione a livello della cute durante il movimento. Per quanto riguarda la terza e ultima parte il paziente sarà posizionato seduto davanti ad un tavolo. La mano sana poggiata sul tavolo, riflessa dallo specchio, la mano paretica posta dietro, nascosta alla vista del paziente stesso. Il paziente può iniziare a muovere gentilmente la mano sana o provare ad afferrare qualche oggetto posto sul tavolo. Guardando nello specchio, l'illusione sarà che la mano paretica stia facendo tutti questi movimenti (Moseley e Flor, 2012).

I pazienti appartenenti al gruppo sperimentale svolgono un'ora di fisioterapia convenzionale e un'ora di trattamento GRAMI ad ogni seduta, per un totale di 20 sedute.

### 1.3 Il dataset

I dati a disposizione del laboratorio comprendono i risultati di due valutazioni (a inizio e fine trattamento) effettuate su ciascuno dei 26 pazienti presenti nello studio. Il dataset si compone quindi di  $n=26$  pazienti (13 maschi e 13 femmine), affetti da ictus ischemico o emorragico e in seguito sottoposti a terapie di riabilitazione per gli arti superiori mediante trattamento GRAMI o trattamento convenzionale. Le variabili che compongono il dataset sono  $p=32$ , di cui 8 riguardano i dati anagrafici e clinici del paziente, mentre le restanti 24 riguardano i dati neurofisiologici rilevati a inizio (12 variabili) e fine terapia (12 variabili), indipendentemente dal trattamento cui ciascun paziente è stato sottoposto.

In merito ai dati anagrafici e clinici si hanno a disposizione le variabili:

- **ID:** identificativo del paziente;
- **Eta:** età del paziente in anni;
- **Sesso:** sesso del paziente: 0 identifica i pazienti di sesso femminile e 1 quelli di sesso maschile;

- **ArtoCompr:** arto superiore menomato a causa del trauma, 1 fa riferimento ai pazienti che presentano lesioni all'arto destro e 2 ai pazienti il cui arto danneggiato è quello sinistro;
- **Tipologia:** tipo di ictus da cui il paziente è stato affetto: 1 fa riferimento all'ictus ischemico e 2 a quello emorragico;
- **Settimane:** tempo passato dal trauma espresso in settimane;
- **Trattamento:** trattamento convenzionale o trattamento GRAMI, codificati rispettivamente come 0 e 1;
- **Afasia:** assenza/presenza di afasia a seguito del trauma, codificate rispettivamente come 0 e 1.

Per quanto riguarda i dati di natura neurofisiologica, sono state rilevate le misurazioni di 12 variabili a inizio (PRE) e fine (POST) terapia, indipendentemente dal tipo di trattamento.

Le variabili rilevate sono le seguenti:

- **Dolore:** quantità di dolore provata dal paziente nel compiere una serie di movimenti (quali flessione rotazione abduzione ed estensione delle articolazioni) dell'arto menomato. Ad ogni movimento viene assegnato un punteggio da 0 (dolore intenso) a 2 (nessun dolore), il punteggio massimo ottenibile è di 24 punti;
- **Ampiezza:** grado di ampiezza nei movimenti dell'arto paretico compiuti dal paziente eseguendo una serie di esercizi. Ad ogni movimento viene assegnato un punteggio da 0 (ampiezza di pochi gradi) a 2 (normale ampiezza), il punteggio massimo ottenibile è di 24 punti;
- **Sensibilità:** valutazione della sensibilità dell'arto menomato comparata a quello sano; si distingue in sensibilità tattile e propriocettiva. Ogni item è valutato secondo un punteggio che varia da 0 a 2, in cui 0 corrisponde a sensibilità assente e 2 sensibilità paragonabile a quella dell'arto sano. Il punteggio massimo corrisponde a 24;
- **Valut Motoria:** indica le abilità motorie del paziente e comprende i riflessi, movimenti con sinergie e senza sinergie, movimenti di polso e mano. Ogni item è valutato secondo un punteggio che varia da 0 a 2, in cui 0 corrisponde a nessun movimento e 2 totale conservazione del movimento; il punteggio massimo corrisponde a 66;

- **Equilibrio:** da indicazioni circa le abilità del soggetto di mantenere l'equilibrio in posizione statica da seduto, in piedi e in stazione monopodalica. I punteggi sono sempre tra 0 e 2 e il punteggio totale è di 14 punti;
- **FM:** valuta e quantifica il recupero post-ictale in pazienti emiplegici; è suddivisa in 4 sezioni: grado di ampiezza e incidenza del dolore alla mobilizzazione passiva, sensibilità, equilibrio e valutazione motoria. Ogni item è valutato secondo un punteggio che varia da 0 a 2, in cui 0 corrisponde a deficit marcato (impossibilità di compiere il movimento) e 2 totale conservazione del movimento (normalità). Il punteggio massimo corrisponde a 152;
- **Tardieu:** valutazione della spasticità del paziente nell'esecuzione di cinque movimenti (abduzione di spalla, estensione di gomito, estensione di polso, flessione profonda delle dita, flessione superficiale delle dita) con tre diverse velocità; ad ogni movimento viene attribuito un punteggio da 0 a 5, dove 0 corrisponde a nessuna resistenza mentre 5 equivale alla situazione di massima rigidità. Il punteggio massimo ottenibile è di 75 punti;
- **MRC:** valutazione della forza del paziente nell'esecuzione di cinque movimenti (abduzione di spalla, estensione di gomito, flessione di gomito, estensione di polso, flessione delle dita); viene attribuito un punteggio da 0 a 5 ad ogni movimento, in cui 0 coincide con nessuna contrazione mentre 5 equivale alla forza normale. Il punteggio massimo corrisponde a 25;
- **VAS Movimento:** indica la quantità di dolore che il paziente percepisce a livello dell'articolazione della spalla in seguito a mobilizzazione da parte del fisioterapista. Il punteggio assume valori su una scala da 0 (assenza di dolore) a 1000 (massimo dolore sopportabile);
- **WOLF:** misura quantitativamente l'abilità motoria dell'arto superiore attraverso compiti funzionali che vengono cronometrati; consta di 16 attività ad ognuna della quale viene attribuito un punteggio da 0 (impossibilità di movimento) a 5 (movimento normale), per un totale massimo di 80 punti;

- **Reaching:** valuta qualitativamente la performance motoria del paziente nell'esecuzione del raggiungimento e presa di un cono, con l'arto paretico, posto sopra un tavolo; il terapista dovrà valutarne qualitativamente gli elementi: movimenti di spalla, gomito, tronco, fluidità del movimento ed esecuzione generale, attribuendo ad ogni item un punteggio da 0 (esecuzione non possibile) a 3 (esecuzione normale), per un totale massimo di 36 punti;
- **FIM:** misura il livello di disabilità del paziente e indica il grado di assistenza necessario per attuare le attività di vita quotidiana; consta di 18 voci: 13 tasks motorie e 5 cognitive. Ogni item è valutato secondo un punteggio che varia da 1 (totale dipendenza) a 7 (totale indipendenza), per un totale massimo di 126 punti.

Nel prossimo capitolo verranno presentate le analisi esplorative sui dati, la valutazione della correlazione, il calcolo di alcuni test e alcune analisi inferenziali che permetteranno di trarre le principali conclusioni riguardo un miglioramento dello stato del paziente a seguito della terapia in studio e sul confronto delle due tipologie di riabilitazione.



# Capitolo 2

## Analisi esplorativa

Le analisi presentate in questo capitolo sono state eseguite con il software R ([www.r-project.org/](http://www.r-project.org/)), nella versione 3.4.0.

### 2.1 Analisi esplorativa univariata

In questo paragrafo vengono riportate le statistiche descrittive riferite alle variabili presenti nel dataset. In particolare, dalla tabella 2.1 si può osservare che il numero di pazienti nei due gruppi di trattamento è bilanciato, così come anche il sesso dei pazienti.

Gli ictus, che hanno spinto i pazienti a ricorrere a delle sedute riabilitative, sono distinguibili in: Ictus Ischemico per il 69% dei pazienti e Ictus Emorragico per il 31%. Vengono inoltre riportati per le variabili quantitative i relativi valori medi, mediani, quartili e gli scarti quadratici medi (tabella 2.2).

Nella tabella 2.1 `Trat 0` è riferito ai pazienti che sono stati sottoposti a terapia convenzionale, mentre `Trat 1` indica i pazienti che hanno seguito il trattamento riabilitativo oggetto di studio.

<i>Sesso</i>	<i>ArtoCompr</i>	<i>Tipologia</i>	<i>Trattamento</i>	<i>Afasia</i>
M: 13	Destro : 11	Ischemico : 18	Trat 1: 13	Assente : 18
F: 13	Sinistro: 15	Emorragico: 8	Trat 0: 13	Presente: 8

Tabella 2.1: Classificazione dei pazienti rispetto alle variabili dicotomiche.

Eta	Dolore_Pre	Ampiezza_Pre	Sensibilit�_Pre	Valut_Motoria_Pre	Equilibrio_Pre
Min. :39.00	Min. : 1.00	Min. :17.00	Min. : 0.00	Min. : 4.00	Min. : 4.0
1st Qu.:57.25	1st Qu.:17.25	1st Qu.:20.00	1st Qu.:14.25	1st Qu.: 6.00	1st Qu.: 6.0
Median :64.50	Median :20.50	Median :22.50	Median :24.00	Median : 7.50	Median : 7.5
Mean :63.38	Mean :19.31	Mean :21.73	Mean :19.27	Mean :14.92	Mean : 8.0
3rd Qu.:71.00	3rd Qu.:22.00	3rd Qu.:24.00	3rd Qu.:24.00	3rd Qu.:19.75	3rd Qu.:10.0
Max. :81.00	Max. :24.00	Max. :24.00	Max. :24.00	Max. :51.00	Max. :14.0
Sd :11.737	Sd :4.739	Sd :2.219	Sd :7.422	Sd :14.491	Sd :2.871
FM_Pre	Tardieu_Pre	MRC_Pre	VAS_Movimento_Pre	WOLF_Pre	
Min. : 49.00	Min. : 0.000	Min. : 0.000	Min. :200.0	Min. : 0.00	
1st Qu.: 65.25	1st Qu.: 0.000	1st Qu.: 1.000	1st Qu.:400.0	1st Qu.: 3.00	
Median : 84.00	Median : 2.000	Median : 4.000	Median :500.0	Median : 7.00	
Mean : 83.85	Mean : 4.231	Mean : 6.115	Mean :517.6	Mean :13.73	
3rd Qu.:100.75	3rd Qu.: 5.000	3rd Qu.:10.750	3rd Qu.:670.0	3rd Qu.:20.00	
Max. :128.00	Max. :23.000	Max. :16.000	Max. :800.0	Max. :56.00	
Sd :22.719	Sd :5.989	Sd :5.935	Sd :185.55	Sd :16.257	
			NA's :5		
Reaching_Post	FIM_Post	Dolore_Post	Ampiezza_Post	Sensibilit�_Post	
Min. : 0	Min. : 5.00	Min. : 8.00	Min. :17.00	Min. : 5.00	
1st Qu.: 0	1st Qu.: 49.00	1st Qu.:16.50	1st Qu.:20.25	1st Qu.:17.25	
Median : 0	Median : 61.50	Median :20.50	Median :23.00	Median :24.00	
Mean : 6	Mean : 66.62	Mean :19.77	Mean :21.85	Mean :19.65	
3rd Qu.:10	3rd Qu.: 83.00	3rd Qu.:23.00	3rd Qu.:24.00	3rd Qu.:24.00	
Max. :36	Max. :115.00	Max. :24.00	Max. :24.00	Max. :24.00	
Sd :10.22	Sd :27.606	Sd :4.023	Sd :2.222	Sd :6.77	
Valut_Motoria_Post	Equilibrio_Post	FM_Post	Tardieu_Post	MRC_Post	
Min. : 4.00	Min. : 4	Min. : 41.00	Min. : 0.000	Min. : 0.000	
1st Qu.: 7.00	1st Qu.: 7	1st Qu.: 71.50	1st Qu.: 2.000	1st Qu.: 3.000	
Median : 9.50	Median : 9	Median : 85.50	Median : 3.500	Median : 6.000	
Mean :19.77	Mean : 9	Mean : 90.04	Mean : 4.731	Mean : 7.769	
3rd Qu.:36.75	3rd Qu.:10	3rd Qu.:116.75	3rd Qu.: 8.750	3rd Qu.:13.250	
Max. :65.00	Max. :14	Max. :151.00	Max. :14.000	Max. :18.000	
Sd :17.827	Sd :2.623	Sd :27.242	Sd :4.35	Sd :6.015	
VAS_Movimento_Post	WOLF_Post	Reaching_Post	FIM_Post		
Min. : 0.0	Min. : 0.00	Min. : 0.000	Min. : 34.00		
1st Qu.:300.0	1st Qu.: 3.25	1st Qu.: 0.000	1st Qu.: 58.25		
Median :478.0	Median :11.00	Median : 3.000	Median : 68.50		
Mean :453.2	Mean :19.04	Mean : 8.923	Mean : 75.00		
3rd Qu.:660.0	3rd Qu.:35.50	3rd Qu.:16.000	3rd Qu.: 96.25		
Max. :860.0	Max. :59.00	Max. :36.000	Max. :126.00		
Sd :276.81	Sd :18.688	Sd :11.531	Sd :25.004		
			NA's :5		

Tabella 2.2: Statistiche descrittive delle variabili quantitative.

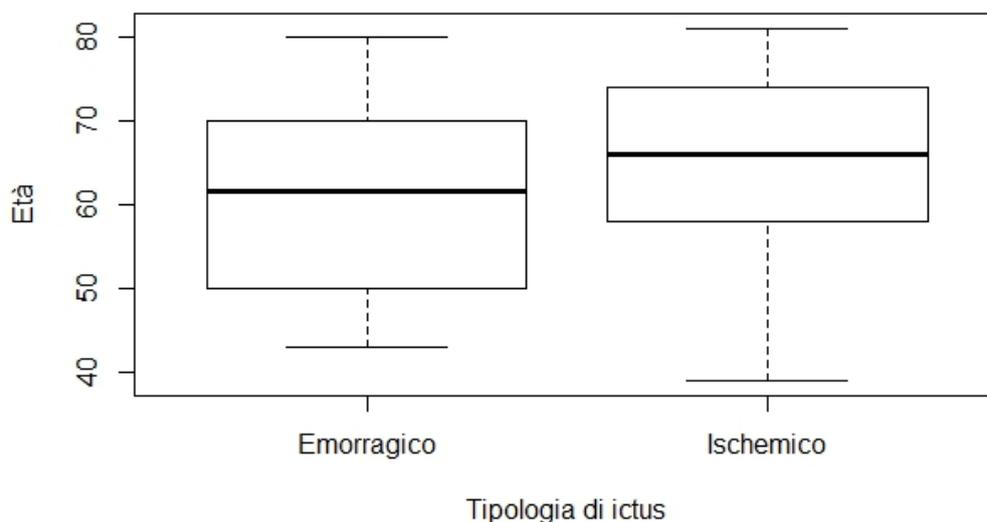


Figura 2.1: Boxplot dell'età dei pazienti divisi in base al trauma subito.

Come si può notare, l'età dei pazienti varia dai 39 agli 81 anni, con un'età media pari a 63.4 anni (standard error 11.74 anni). Da una prima analisi si è evinto che l'ictus ischemico ha un'incidenza superiore rispetto a quello di tipo emorragico; inoltre l'analisi ha evidenziato che l'ictus ischemico è il trauma maggiormente subito dai pazienti più anziani (età media pari a 64.56 anni rispetto ai 60.75 anni dell'ictus emorragico), come visibile in figura 2.1.

I pazienti che sono stati sottoposti al trattamento in studio (casi) hanno subito per il 69% Ictus Ischemico e per il 31% Ictus Emorragico, inoltre il trauma ha compromesso al 31% di questi pazienti l'utilizzo dell'arto superiore destro e al restante 69% l'utilizzo dell'arto superiore sinistro. In base al sesso, questo gruppo è composto per il 46% da pazienti femmine e per il 54% da pazienti maschi (6 femmine e 7 maschi); l'età media è di 57.08 anni (deviazione standard 11.43 anni).

L'età media è decisamente più elevata negli uomini (60.71 anni negli uomini contro i 52.83 anni nelle donne), viceversa la deviazione standard è maggiore nelle donne (12.86 anni per le femmine e 9.48 anni per i maschi). Anche il range dell'età è più ampio nelle donne con la paziente più giovane di 39 anni e la più anziana di 74 anni, paragonati al più giovane paziente maschio di 43 anni e il più anziano di 67 anni.

All'interno di questo gruppo di trattamento sono presenti anche 4 pazienti che presentano problemi di afasia; la loro età media è di 52.5 anni rispetto al valor medio di 59.118 anni dei pazienti non affetti da afasia.

I pazienti che sono stati sottoposti a trattamento convenzionale (controlli) sono invece suddivisi in pazienti femmine per il 54% e pazienti maschi per il 46% (7 donne e 6 uomini). La suddivisione in base al trauma è la medesima dell'altro gruppo di trattamento, ma in questo gruppo il trauma ha compromesso al 54% dei pazienti l'utilizzo dell'arto superiore destro e al 46% l'utilizzo dell'arto superiore sinistro.

L'età media è di 69.69 anni (deviazione standard 8.38 anni). Dalla figura 2.2 si può notare come le due distribuzioni delle età siano notevolmente differenti. Anche in questo gruppo di terapia l'età media è leggermente più elevata negli uomini (69.14 anni nelle donne contro i 70.33 anni negli uomini) e lo scarto quadratico medio è più elevato nelle donne (9.91 anni per le femmine e 7.06 per i maschi).

La figura 2.3 riporta i boxplot dell'età dei pazienti in base al sesso: nel primo non viene fatta distinzione per trattamento, mentre nel secondo e nel terzo vengono riportate le distribuzioni dell'età dei pazienti sottoposti rispettivamente al trattamento convenzionale e al trattamento in studio.

I test di normalità di Shapiro-Wilk effettuati sulle singole variabili non sono stati riportati in quanto la normalità è stata rifiutata per la maggior parte delle variabili. In particolare, si è notato che molte variabili presentano una distribuzione asimmetrica a destra. In figura 2.4 viene riportato un esempio di tali distribuzioni.

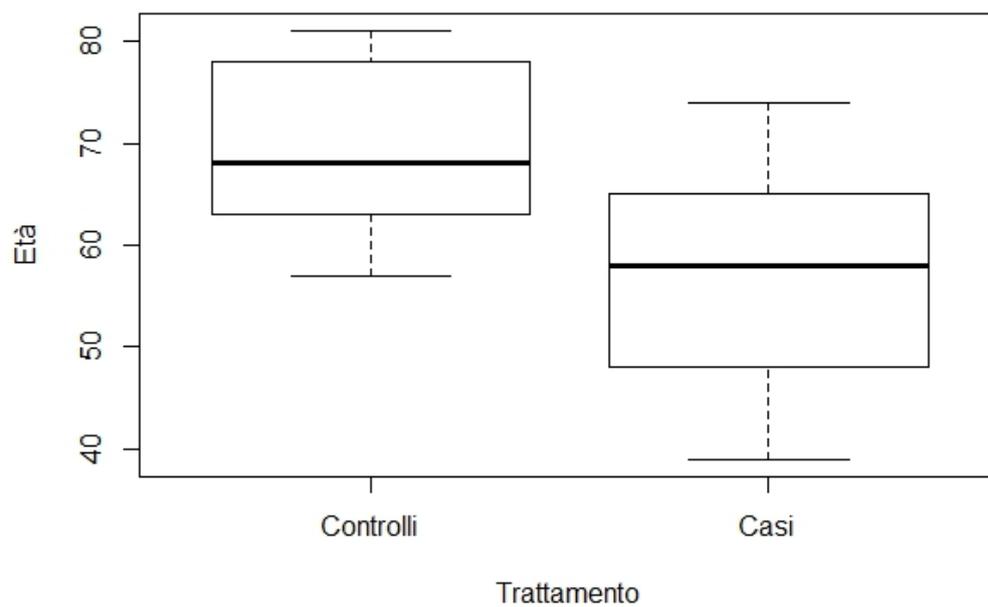


Figura 2.2: Boxplot dell'età dei pazienti divisa in base al trattamento.

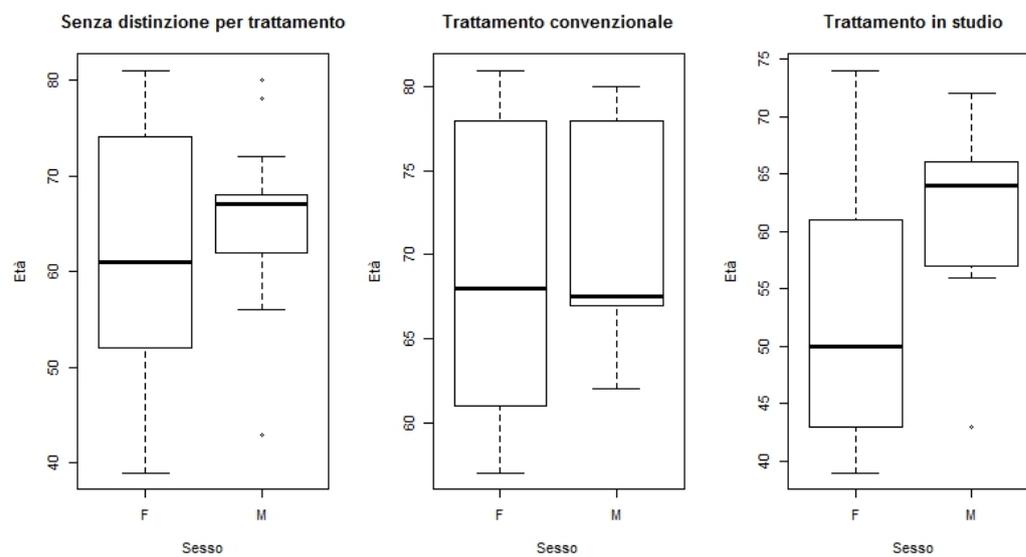


Figura 2.3: Boxplot dell'età dei pazienti divisa in base al sesso e al trattamento.

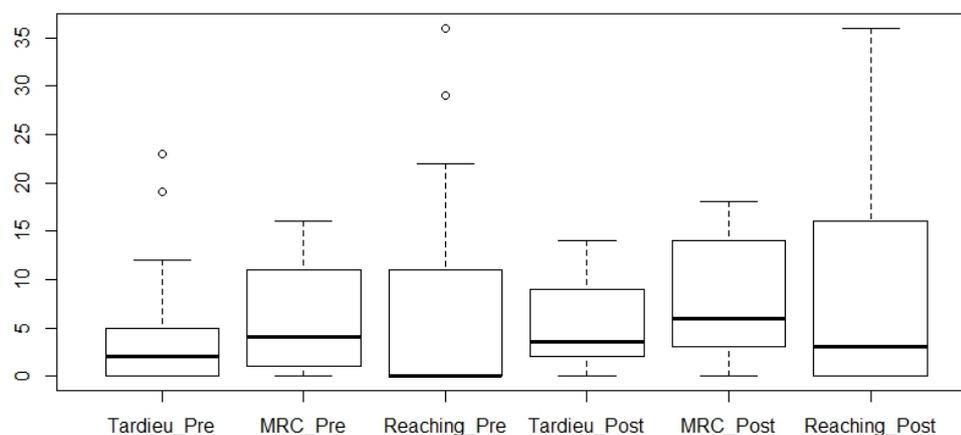


Figura 2.4: Esempio di distribuzioni asimmetriche a destra per alcune variabili del dataset.

## 2.2 Analisi esplorativa bivariata

### 2.2.1 Variabili qualitative

In questo paragrafo sono state valutate eventuali dipendenze tra le variabili dicotomiche presenti nel dataset.

Per verificare l'ipotesi di indipendenza stocastica della coppia di variabili in esame è stato impiegato il test  $X^2$  di Pearson. L'approssimazione del test con la distribuzione  $\chi^2$  vale a condizione che le frequenze attese siano sufficientemente grandi: una regola empirica richiede che siano  $\geq 5$ . Nelle situazioni in cui tale criterio non viene soddisfatto viene eseguito il test esatto di Fischer.

Dall'analisi è emersa una sola relazione significativa tra le variabili *Afasia* e *ArtoCompr*. In particolare, per i soggetti appartenenti allo studio manifestanti afasia, l'ictus ha compromesso l'ausilio dell'arto destro; è stato impiegato il test esatto di Fischer, il quale ha restituito un  $p\text{-value} < 0.001$ .

### 2.2.2 Variabili quantitative

In questo paragrafo vengono considerate le valutazioni delle variabili di natura neurofisiologica di ciascun paziente, e su di esse vengono effettuati dei test facendo distinzione per ciascuna delle variabili dicotomiche sopra riportate, in modo da valutare gli effetti che le due terapie comportano sul recupero dei pazienti.

Per prima cosa si andrà a valutare l'effetto della terapia in studio comparata a quella convenzionale. Inoltre è interessante indagare come il recupero possa differire in base alle peculiarità dei pazienti stessi.

Un metodo per valutare l'effetto del trattamento in studio (casi) rispetto al trattamento somministrato ai controlli prevede di confrontare i due gruppi rispetto alle sole misurazioni Post-trattamento, nel caso in cui sia stata verificata l'omogeneità dei due gruppi per le misurazioni Pre-trattamento di ogni variabile. Un altro modo consiste nel confrontare i due gruppi attraverso le differenze Post-Pre di ogni variabile; questo metodo viene impiegato per l'intera analisi.

Innanzitutto si andrà a verificare se i dati si distribuiscono secondo una normale sia con un metodo grafico, sia con il test di Shapiro-Wilk.

Il metodo grafico consiste nel diagramma quantile contro quantile, che confronta i quantili della distribuzione osservata con quelli della distribuzione normale teorica.

Valutiamo ora gli effetti che le variabili dicotomiche hanno sul recupero dei pazienti:

### ~ **Trattamento**

Come riportato precedentemente i gruppi di trattamento sono bilanciati, infatti ciascuno dei due gruppi è costituito da 13 pazienti. La mediana delle età dei pazienti nei due gruppi di trattamento è di 68 anni e 58 anni rispettivamente per i pazienti sottoposti a terapia convenzionale e in fase di studio.

Le analisi effettuate su questi pazienti, suddivisi per terapia riabilitativa ricevuta, mostrano che le mediane delle differenze dei valori Post-Pre trattamento sono più elevate nel gruppo dei pazienti sottoposti alla terapia in studio per le variabili *Valutazione Motoria*, *MRC*, *WOLF*, *Reaching* e *FIM*. Nelle variabili *Ampiezza*, *FM*, *Tardieu* e *VAS Movimento*, invece, la mediana assume un valore superiore nel gruppo dei controlli; per le variabili *Dolore*, *Sensibilità* e *Equilibrio* non c'è differenza in mediana per i due gruppi di trattamento. Il range dei valori nel gruppo dei casi è superiore rispetto a quello nel gruppo dei controlli per la maggior parte delle variabili, fatta eccezione per *Dolore*, *Ampiezza*, *FIM* e *VAS Movimento* (tabella 2.3).

Successivamente viene effettuato per ciascuna differenza il test di normalità di Shapiro-Wilk, grazie al quale si deduce se avvalersi di test parametrici o non parametrici; in tabella 2.5 vengono riportati gli esiti dell'analisi.

Essendo stata accettata la normalità in ambo i gruppi di trattamento solamente per un paio di differenze, si procede con un approccio non parametrico: la valutazione della significatività delle differenze distinte per trattamento verrà studiata con l'ausilio del test di Mann-Whitney, basato sui ranghi, e del test di Kolmogorov-Smirnov.

Si è deciso di riportare entrambi i test nell'analisi in quanto in termini di potenza il test sui ranghi è preferibile quando le distribuzioni sono simili, ma vista la ridotta numerosità campionaria e le diverse forme che le distribuzioni assumono si è ritenuto opportuno riportare anche il test di Kolmogorov-Smirnov.

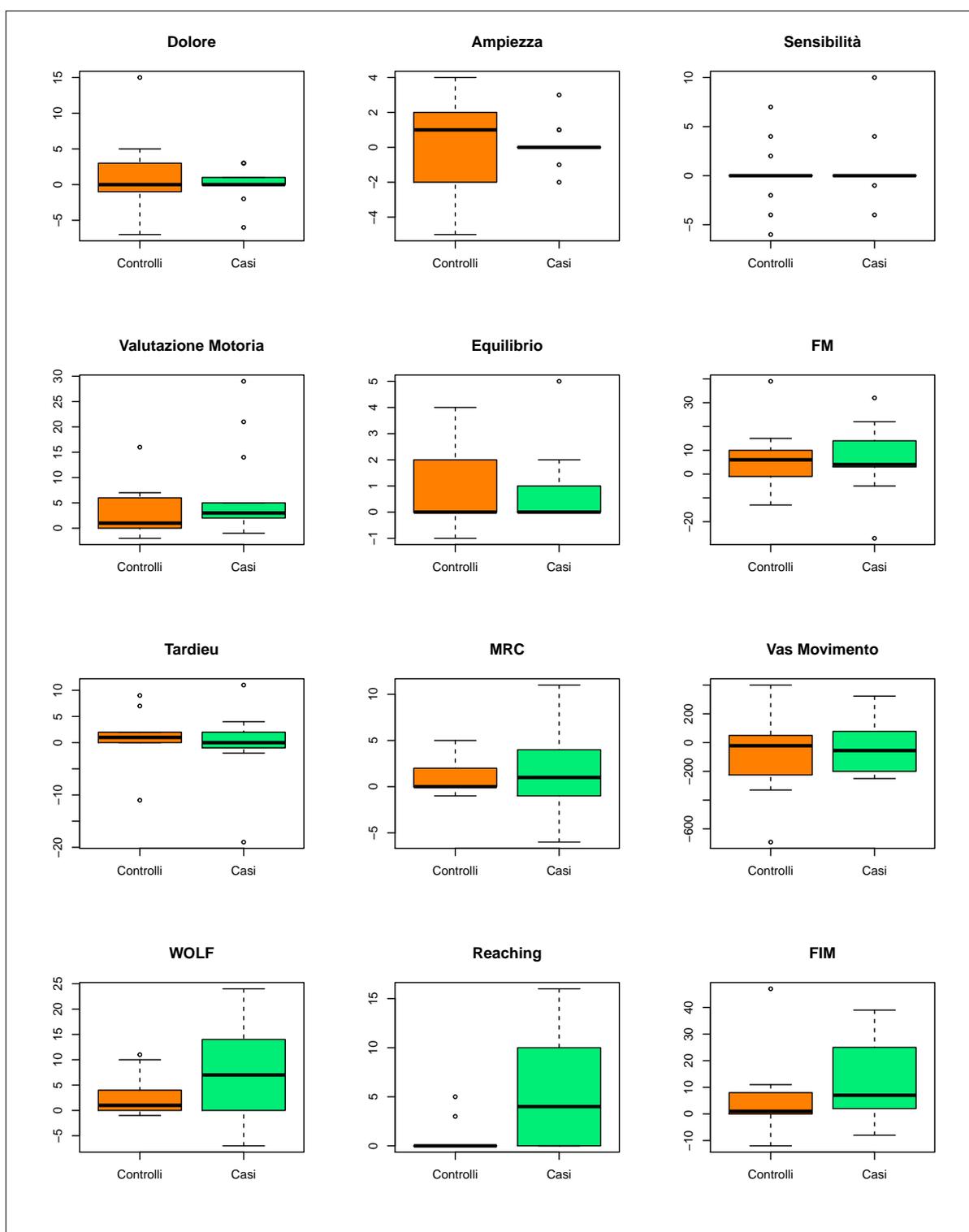


Tabella 2.3: Boxplot delle distribuzioni delle differenze delle variabili Post-Pre terapia divise in base al trattamento.

In tabella 2.4 vengono riportati i risultati relativi alla ricerca di un'eventuale presenza di differenze significative per le variabili cliniche e neurofisiologiche rilevate sui 26 pazienti presenti nello studio, in funzione del tipo di trattamento cui sono stati sottoposti, con i test sopra citati.

Variabile	M-W	p-value	K-S	p-value
Dolore	84.5	1	0.23077	0.8793
Ampiezza	95.5	0.5778	0.30769	0.5696
Sensibilità	81.5	0.8836	0.15385	0.9979
Valutazione Motoria	60	0.2153	0.30769	0.5696
Equilibrio	86.5	0.9341	0.15385	0.9979
FM	77.5	0.7387	0.23077	0.8793
Tardieu	99	0.4606	0.23077	0.8793
MRC	82	0.9172	0.23077	0.8793
VAS Movimento	54.5	1	0.23077	0.8793
WOLF	53	0.1065	0.38462	0.2914
Reaching	41	0.01182	0.46154	0.1254
FIM	51	0.08926	0.38462	0.2914

Tabella 2.4: Test di Mann-Whitney e Kolmogorov-Smirnov sulle distribuzioni delle differenze delle variabili fisiche e neurologiche differenziate per terapia riabilitativa.

Secondo il test di Mann-Whitney l'unica variabile che a seguito del trattamento presenta un miglioramento significativamente diverso al 5% nei due gruppi è *Reaching*; invece ad un livello di significatività  $\alpha = 0.1$  anche l'effetto della variabile *FIM* è significativo per i due trattamenti.

Differenza	Trattamento	$W^{oss}$	p-value
Dolore	0	0.8946	0.1127
	1	0.82108	0.01227
Ampiezza	0	0.93811	0.4329
	1	0.81909	0.0116
Sensibilità	0	0.89775	0.1245
	1	0.66253	<0.001
Valutazione Motoria	0	0.79651	0.006198
	1	0.73438	0.001253
Equilibrio	0	0.84355	0.02354
	1	0.69471	<0.001
FM	0	0.88609	0.08627
	1	0.92359	0.2803
Tardieu	0	0.79683	0.006253
	1	0.75003	0.001844
MRC	0	0.81215	0.009538
	1	0.95533	0.6808
VAS Movimento	0	0.95959	0.7666
	1	0.92892	0.4374
WOLF	0	0.7889	0.005047
	1	0.95868	0.7331
Reaching	0	0.46498	<0.001
	1	0.8511	0.02946
FIM	0	0.76416	0.002638
	1	0.93377	0.3814

Tabella 2.5: Test di normalità di Shapiro-Wilk per le differenze Post-Pre trattamento delle variabili cliniche, distinte per trattamento.

~ **Sesso**

I pazienti che hanno preso parte a questo studio sono suddivisi in base al sesso in: 13 pazienti maschi e 13 pazienti femmine, quindi anche in questo caso i due gruppi sono bilanciati. La mediana dell'età dei pazienti di sesso femminile è di 61 anni e la media dell'età di tali pazienti è 61.62 anni (deviazione standard 13.77 anni). I pazienti di sesso maschile hanno un'età di 67 anni in mediana mentre la loro età media è di 65.15 anni (deviazione standard 9.52 anni).

Dalla tabella 2.6 si può notare che le mediane delle differenze Post-Pre terapia sono maggiori nei maschi per tutti i parametri neurofisiologici, fatta eccezione per la variabile *Equilibrio* che presenta una mediana superiore per il gruppo di pazienti di sesso femminile. Lo scarto quadratico medio è maggiore nel gruppo dei pazienti di sesso femminile per le variabili *Dolore*, *Ampiezza*, *Sensibilità*, *Equilibrio* e *Tardieu*, mentre per le restanti variabili la situazione risulta invertita. I boxplot inoltre mostrano che nei parametri neurofisiologici *Ampiezza*, *Sensibilità* e *Tardieu* non è presente alcuna diminuzione o incremento dei valori rilevati a seguito della terapia in termini di mediana; per le altre variabili invece è stato rilevato un incremento fatta eccezione per la variabile *VAS Movimento* che mostra una diminuzione in mediana in entrambi i gruppi.

Mantenendo la distinzione per sesso, per ciascuna differenza Post-Pre terapia è stato effettuato il test di normalità di Shapiro-Wilk, grazie al quale si è deciso di procedere all'analisi inferenziale con l'ausilio dei test non parametrici di Mann-Whitney e di Kolmogorov-Smirnov.

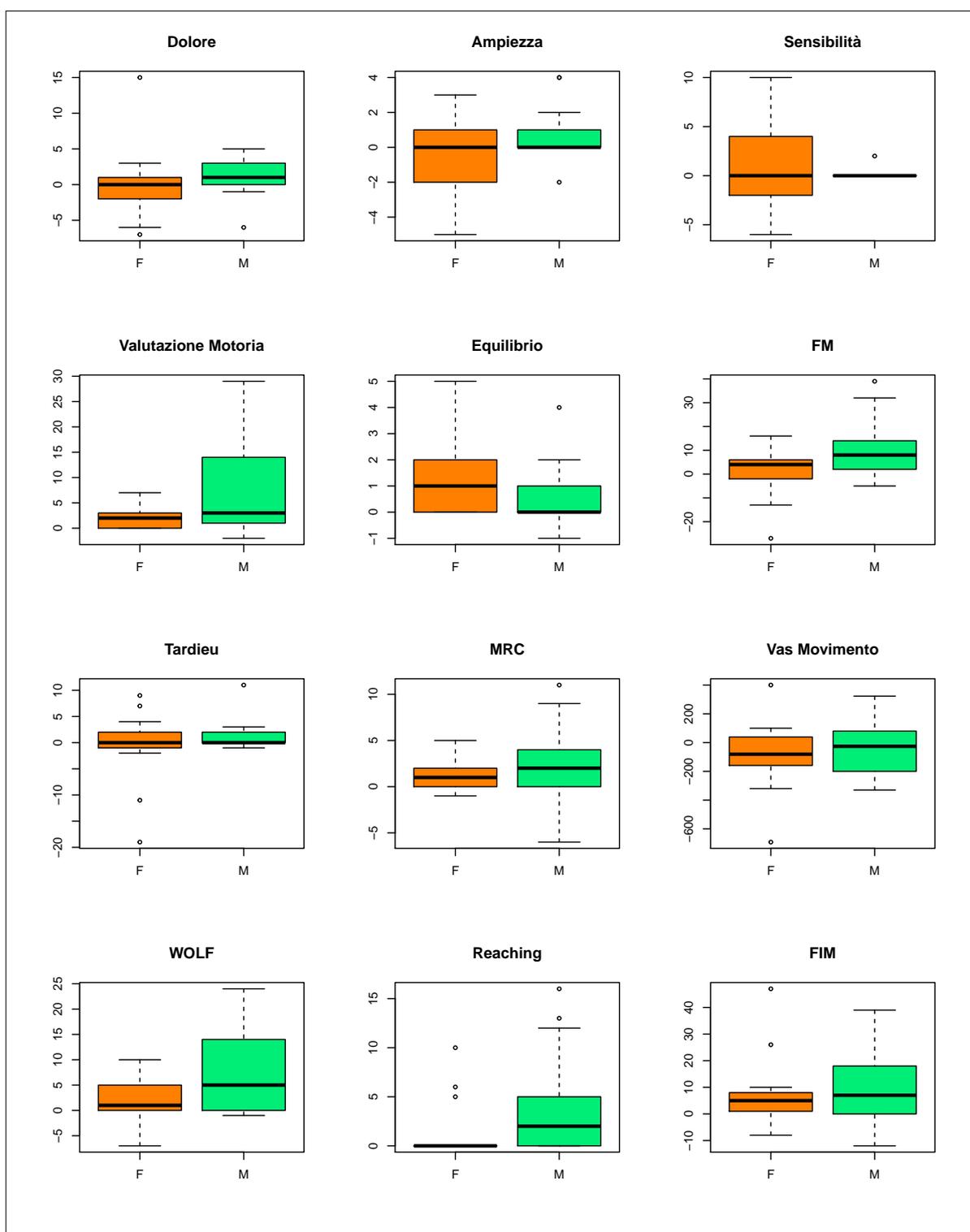


Tabella 2.6: Boxplot delle distribuzioni delle differenze delle variabili Post-Pre terapia divise in base al sesso dei pazienti.

In tabella 2.7 vengono riportati gli esiti dei test per ciascuna delle variabili neurofisiologiche, allo scopo di trovare, se esiste, una differenza significativa nel recupero dei pazienti ripartiti in base al sesso.

Variabile	M-W	p-value	K-S	p-value
Dolore	59.5	0.1988	0.23077	0.8793
Ampiezza	56	0.1377	0.30769	0.5696
Sensibilità	76	0.6394	0.38462	0.2914
Valutazione Motoria	68	0.4088	0.30769	0.5696
Equilibrio	108	0.2047	0.30769	0.5696
FM	57	0.1658	0.38462	0.2914
Tardieu	77	0.7122	0.23077	0.8793
MRC	72.5	0.5502	0.23077	0.8793
VAS Movimento	52.5	0.8879	0.14545	0.9999
WOLF	60	0.2115	0.46154	0.1254
Reaching	59.5	0.1514	0.30769	0.5696
FIM	84.5	1	0.23077	0.8793

Tabella 2.7: Test di Mann-Whitney e Kolmogorov-Smirnov sulle distribuzioni delle differenze delle variabili fisiche e neurologiche differenziate per sesso.

I due test sono concordi nell'affermare che, per gli usuali livelli di significatività, non esiste alcuna evidenza che dimostri che l'appartenenza al genere maschile o femminile favorisca il recupero delle funzionalità perse a causa dell'ictus.

### ~ Tipologia

Tutti i pazienti che hanno preso parte a questo studio sono stati colpiti da ictus, in questo caso viene fatta distinzione rispetto al tipo di ictus da cui il paziente è stato affetto ed è stato osservato che in 18 pazienti è di tipo ischemico mentre negli altri 8 è di natura emorragica, quindi i due gruppi non sono bilanciati. Il gruppo di pazienti che ha subito l'ictus ischemico ha un'età mediana di 66 anni e un'età media pari a 64.56 anni (deviazione standard 11.26 anni), mentre i pazienti affetti da ictus emorragico presentano un'età mediana e media di 61.5 anni e 60.75 anni rispettivamente (deviazione standard 13.13 anni).

Dalle analisi effettuate sui pazienti così suddivisi è emerso che non c'è differenza in mediana per le variabili *Dolore*, *Ampiezza* e *Sensibilità*, mentre per le variabili *FM*, *VAS Movimento* e *FIM* la mediana è inferiore nel gruppo di pazienti colpito da ictus ischemico; nelle rimanenti la mediana è inferiore nel gruppo di pazienti con ictus emorragico. Per quanto riguarda la variabilità dei dati così ripartiti si può notare dalla tabella 2.8 che il gruppo di pazienti affetti da ictus ischemico presenta una deviazione standard superiore rispetto all'altro gruppo per ogni variabile eccetto *Valutazione Motoria*, *FM*, *MRC* e *VAS Movimento*. I boxplots inoltre evidenziano che nella maggior parte delle variabili è presente un incremento dei valori rilevati a seguito della terapia in termini di mediana, fatta eccezione per la variabile *VAS Movimento* che mostra una diminuzione per il gruppo dei pazienti colpiti da ictus ischemico.

Per ciascuna differenza Post-Pre terapia è stata valutata la normalità sia con metodo grafico, quindi diagramma quantile contro quantile, sia con il test di Shapiro-Wilk e nessuno di questi test ha avuto esito significativo. Si è quindi deciso di proseguire con l'analisi inferenziale impiegando metodi non parametrici, perciò la valutazione della significatività delle differenze distinte per tipologia di ictus verrà studiata con l'ausilio del test di Mann-Whitney e del test di Kolmogorov-Smirnov.

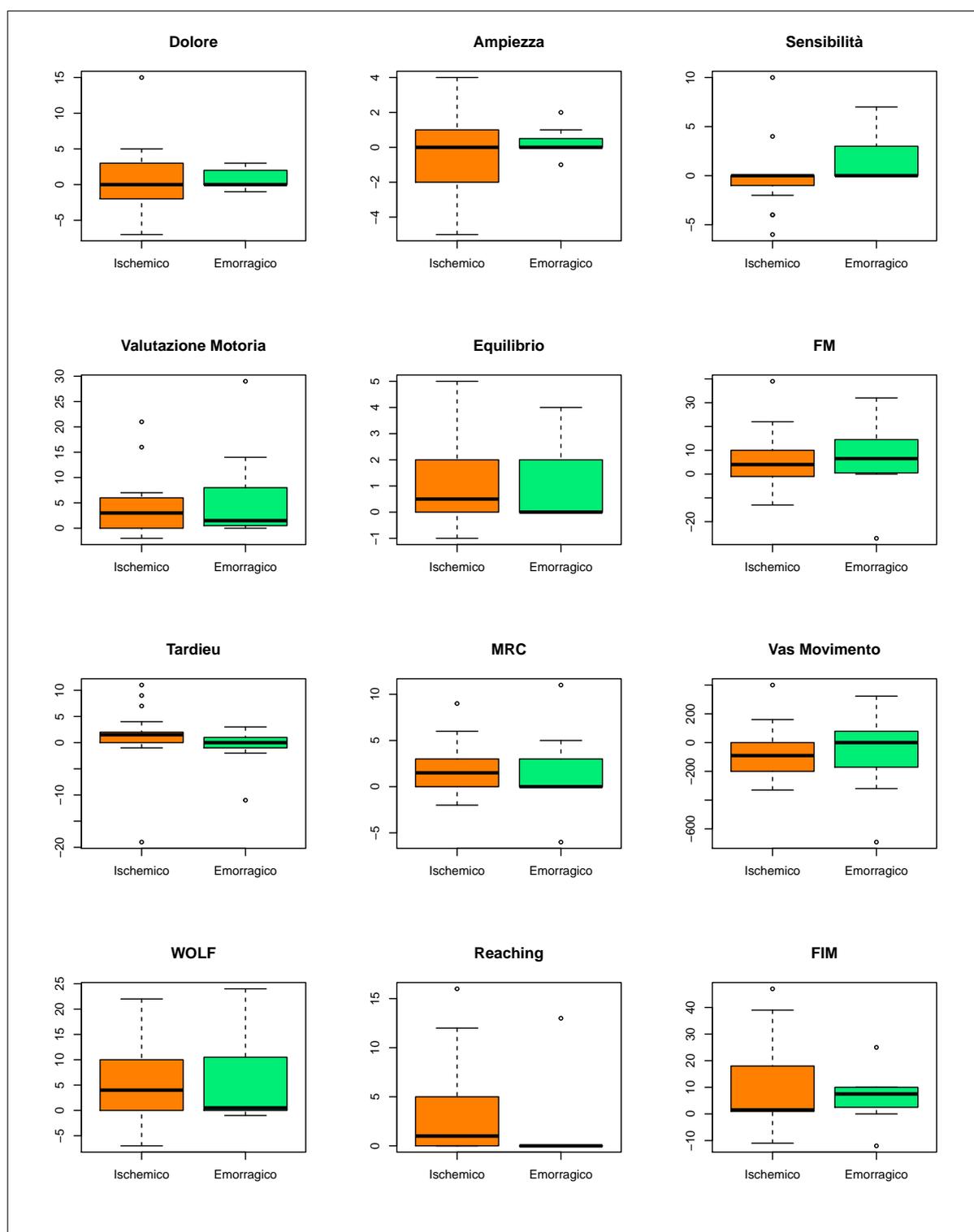


Tabella 2.8: Boxplot delle distribuzioni delle differenze delle variabili Post-Pre terapia divise in base al tipo di ictus subito dai pazienti.

I risultati relativi alla ricerca di un'eventuale presenza di differenze significative per le variabili cliniche e neurofisiologiche rilevate sui pazienti, in funzione della tipologia di ictus da cui sono stati affetti, vengono riportati in tabella 2.9.

Variabile	M-W	p-value	K-S	p-value
Dolore	67.5	0.8202	0.27778	0.7862
Ampiezza	75	0.8858	0.27778	0.7862
Sensibilità	42	0.0613	0.27778	0.7862
Valutazione Motoria	78	0.7584	0.30556	0.6793
Equilibrio	73.5	0.9524	0.125	1
FM	65.5	0.7387	0.20833	0.9698
Tardieu	94.5	0.2091	0.30556	0.6793
MRC	80.5	0.6525	0.25	0.8793
VAS Movimento	42.5	0.6542	0.35714	0.5911
WOLF	80.5	0.6518	0.23611	0.917
Reaching	95.5	0.1446	0.375	0.4173
FIM	68.5	0.8671	0.30556	0.6793

Tabella 2.9: Test di Mann-Whitney e Kolmogorov-Smirnov sulle distribuzioni delle differenze delle variabili fisiche e neurologiche differenziate rispetto al tipo di ictus subito dai pazienti.

Al livello  $\alpha = 0.1$  il test di Mann-Whitney indica una differenza significativa nei due gruppi per il parametro che misura la *Sensibilità* dell'arto danneggiato.

### ~ ArtoCompr

Ognuno dei pazienti appartenenti a questo studio è stato colpito da ictus, con conseguente perdita della mobilità di un arto superiore, in questo caso viene fatta una distinzione rispetto all'arto lesa: si è osservato che 11 pazienti hanno riportato danni all'arto destro mentre gli altri 15 hanno subito lesioni a quello sinistro. Il gruppo di pazienti che ha riportato conseguenze all'arto mancino ha un'età mediana di 63 anni e un'età media pari a 63.4 anni (deviazione standard 12.48 anni), mentre i pazienti appartenenti all'altro gruppo presentano un'età mediana e media di 67 anni e 63.36 anni rispettivamente (deviazione standard 11.25 anni).

Dalla tabella 2.10 si può osservare che non c'è differenza in mediana per le differenze Post-Pre terapia delle variabili *Ampiezza*, *Sensibilità* e *Reaching*, mentre per le differenze di *Dolore*, *FM* e *Tardieu* la mediana è inferiore nel gruppo di pazienti con arto sinistro menomato; nelle rimanenti la mediana è inferiore nel gruppo di pazienti con arto destro lesa. La deviazione standard è maggiore nel gruppo di pazienti che ha subito lesioni all'arto sinistro nella maggior parte delle variabili eccetto *Dolore*, *Ampiezza*, *Sensibilità* ed *Equilibrio*. Dai boxplot inoltre si può dedurre che nella maggior parte delle variabili è presente un incremento dei valori rilevati a seguito della terapia in termini di mediana, fatta eccezione per la variabile *VAS Movimento* che mostra una diminuzione per il gruppo dei pazienti colpiti da ictus ischemico; per alcune variabili, per esempio *Sensibilità* e *Reaching*, i trattamenti sembra non abbiano indotto alcun miglioramento in mediana nei pazienti a seguito della terapia.

La normalità è stata valutata per ciascuna differenza Post-Pre terapia in entrambi i modi, cioè sia tramite il diagramma quantile contro quantile, sia con il test di Shapiro-Wilk, e nessuno di questi test ha portato all'accettazione dell'ipotesi di normalità dei dati. Di conseguenza l'analisi inferenziale è stata svolta impiegando dei metodi non parametrici, quali il test di Mann-Whitney e il test di Kolmogorov-Smirnov.

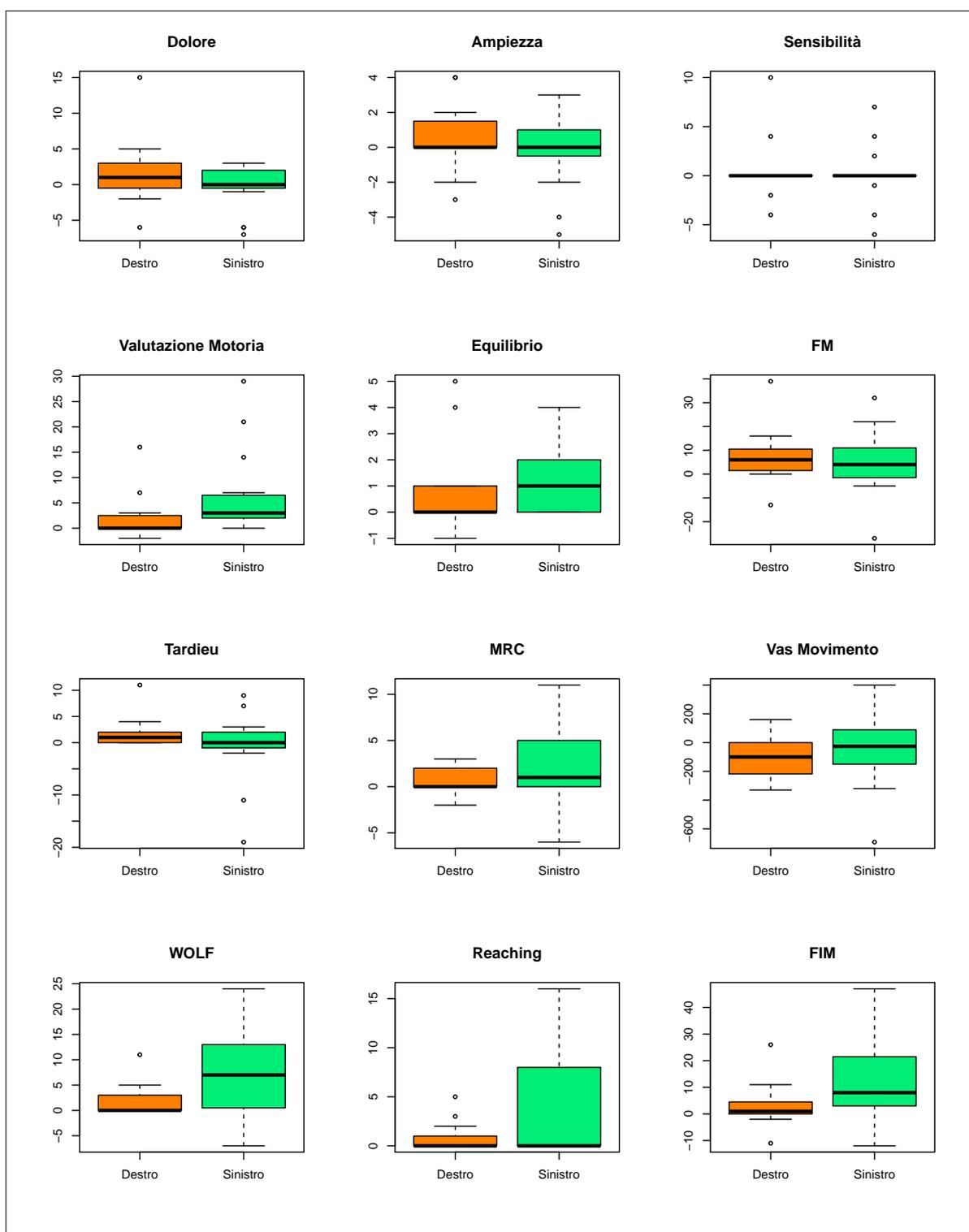


Tabella 2.10: Boxplot delle distribuzioni delle differenze delle variabili Post-Pre terapia divise in base all'arto danneggiato a causa dell'ictus.

I risultati relativi alla ricerca di un'eventuale presenza di differenze significative per le variabili cliniche e neurofisiologiche rilevate sui pazienti, in funzione dell'arto lesionato a causa dell'ictus subito, vengono riportati in tabella 2.11.

Variabile	M-W	p-value	K-S	p-value
Dolore	99.5	0.3812	0.21212	0.9376
Ampiezza	99	0.3906	0.18182	0.9847
Sensibilità	84.5	0.9292	0.09091	1
Valutazione Motoria	40	0.0282	0.47879	0.109
Equilibrio	66.5	0.3871	0.21818	0.9232
FM	90.5	0.6968	0.24242	0.8498
Tardieu	103.5	0.2742	0.33333	0.4811
MRC	57.5	0.1977	0.40	0.2619
VAS Movimento	46.5	0.6186	0.22222	0.9614
WOLF	49.5	0.0868	0.44242	0.1667
Reaching	57.5	0.1466	0.37576	0.3317
FIM	49.5	0.0903	0.46061	0.1353

Tabella 2.11: Test di Mann-Whitney e Kolmogorov-Smirnov sulle distribuzioni delle differenze delle variabili fisiche e neurologiche differenziate rispetto all'arto danneggiato a causa dell'ictus.

Ad un livello di significatività  $\alpha = 0.05$ , il test di Mann-Whitney ha riscontrato una differenza significativa nei due gruppi per la variabile *Valutazione Motoria*, ma ad un livello  $\alpha = 0.1$  il test di Mann-Whitney coglie delle differenze significative nei due gruppi anche per le variabili *WOLF* e *FIM*.

~ **Afasia**

Una delle possibili conseguenze di un ictus cerebrale è la perdita della capacità di ogni emissione di linguaggio dovuta a un danneggiamento nella regione anteriore del cervello, nota come *area di Broca*. Tra i 26 pazienti appartenenti a questo studio 8 hanno riportato una lesione del genere con conseguente perdita della capacità di esprimersi (il 31% del totale). In questa sezione i pazienti vengono distinti in base alla presenza o meno di *Afasia*, quindi i gruppi sono formati rispettivamente da 8 e 18 pazienti; le numerosità portano alla conclusione che i due gruppi non sono affatto bilanciati.

Il gruppo di pazienti che ha perso la capacità di espressione ha un'età mediana di 67 anni e un'età media pari a 60 anni (deviazione standard 10.5 anni), mentre i pazienti appartenenti all'altro gruppo presentano un'età mediana e media di 63.5 e 64.89 anni rispettivamente (deviazione standard 12.22 anni).

Dalla tabella 2.12 si può osservare che non c'è differenza in mediana per le differenze Post-Pre terapia delle variabili *Dolore*, *Ampiezza*, *Sensibilità* e *Reaching*, mentre per le differenze di *Equilibrio* e *Tardieu* i pazienti affetti da *Afasia* presentano un punteggio superiore in mediana rispetto ai pazienti che non hanno riportato tali conseguenze a causa dell'ictus. Per le rimanenti differenze si è osservata la situazione opposta, ovvero che i valori mediani sono inferiori nei pazienti con difficoltà di espressione. La variabilità dei dati è maggiore nel gruppo di pazienti che non ha subito lesioni all'area di Broca e limitrofe nella maggior parte delle variabili eccetto *Sensibilità* ed *Equilibrio*. Dai boxplot inoltre si può dedurre che nella maggior parte delle variabili è presente un incremento dei valori rilevati a seguito della terapia in termini di mediana, fatta eccezione per la variabile *VAS Movimento* che mostra una diminuzione in entrambi i gruppi così distinti; per alcune variabili, per esempio *Ampiezza* e *Sensibilità*, i trattamenti sembra non abbiano indotto alcun miglioramento in mediana nei pazienti a seguito della terapia.

Per ciascuna differenza Post-Pre terapia è stata valutata la normalità sia con metodo grafico, sia con il test di Shapiro-Wilk; nessuno di questi test ha avuto esito significativo. Si è quindi deciso di proseguire con l'analisi inferenziale impiegando metodi non parametrici, perciò la valutazione della significatività delle differenze distinte in base alla presenza o assenza di *Afasia* in seguito all'evento ictale verrà studiata con l'ausilio del test di Mann-Whitney e del test di Kolmogorov-Smirnov.

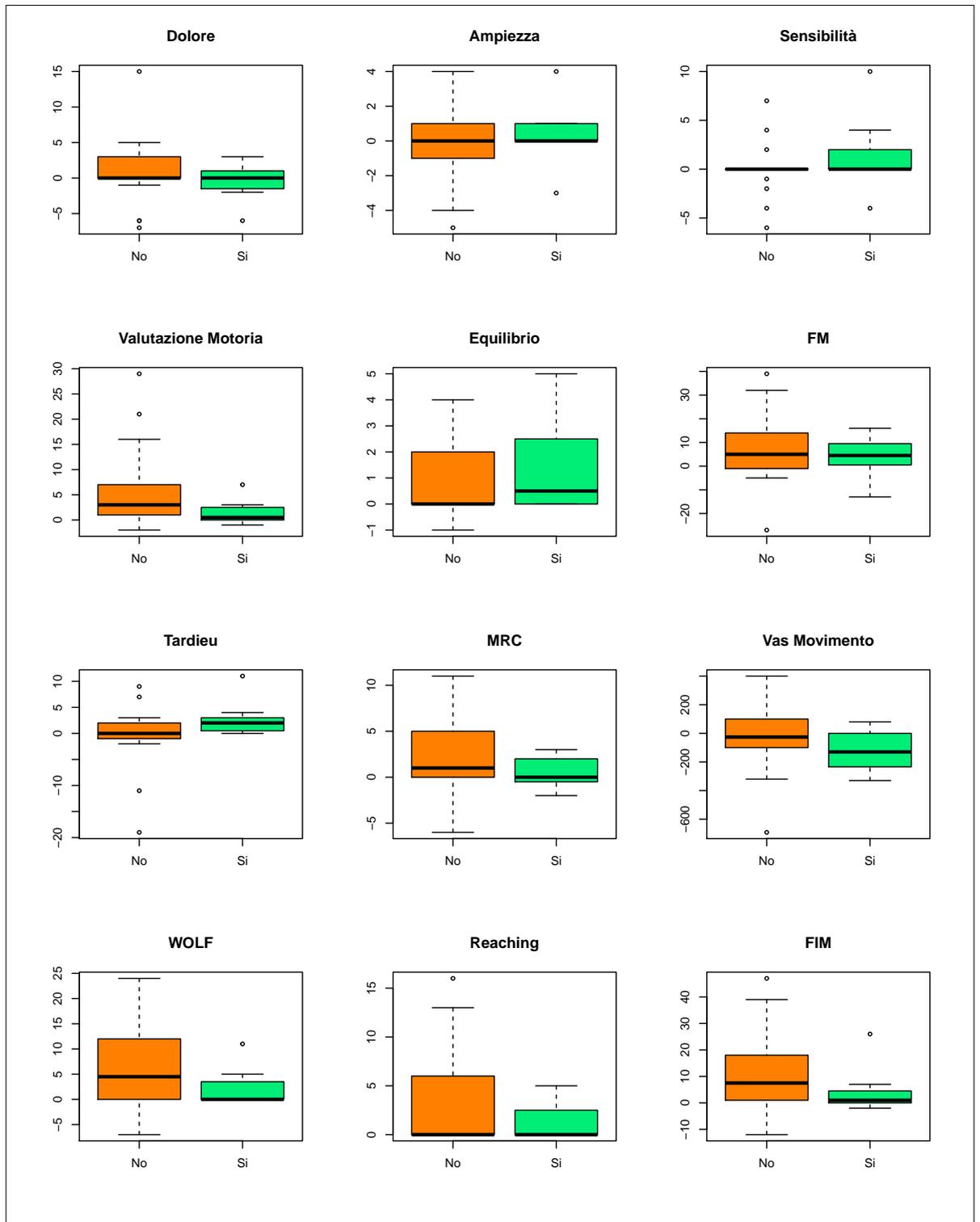


Tabella 2.12: Boxplot delle distribuzioni delle differenze delle variabili Post-Pre terapia divise in base alla presenza o meno di afasia nei pazienti colpiti da ictus.

I risultati relativi alla ricerca di un'eventuale presenza di differenze significative per le variabili cliniche e neurofisiologiche rilevate sui pazienti, in funzione della perdita della capacità di emissione di linguaggio, vengono riportati in tabella 2.13.

Variabile	M-W	p-value	K-S	p-value
Dolore	87	0.4101	0.26389	0.8353
Ampiezza	67.5	0.8183	0.15278	0.9995
Sensibilità	60.5	0.4853	0.13889	0.9999
Valutazione Motoria	104	0.0781	0.34722	0.5165
Equilibrio	64.5	0.6758	0.19444	0.9849
FM	78.5	0.7387	0.20833	0.9698
Tardieu	40.5	0.0767	0.41667	0.2914
MRC	92	0.2724	0.33333	0.5696
VAS Movimento	62	0.3507	0.35714	0.5911
WOLF	97	0.167	0.36111	0.4656
Reaching	82	0.5468	0.27778	0.7862
FIM	95.5	0.1995	0.41667	0.2914

Tabella 2.13: Test di Mann-Whitney e Kolmogorov-Smirnov sulle distribuzioni delle differenze delle variabili fisiche e neurologiche differenziate per presenza o meno di afasia.

Ad un livello di significatività  $\alpha = 0.05$  i due test non rilevano alcuna differenza significativa nel miglioramento dei pazienti distinti in base all'insorgenza o meno di Afasia, ma con  $\alpha = 0.1$  il test di Mann-Whitney indica una differenza significativa nei due gruppi per i parametri che misurano la *Valutazione Motoria* e la *Tardieu* dell'arto lesionato.

## 2.3 Correlazioni

Come viene mostrato in figura 2.5, c'è forte correlazione lineare positiva tra le variabili rilevate a inizio e fine trattamento, così come è forte la relazione tra le variabili *MRC* e *WOLF*, sia a inizio sia a fine trattamento. Le variabili *Tardieu* e *VAS Movimento* sono incorrelate con le restanti, mentre la variabile *FM*, riguardante le funzionalità motorie dei pazienti, presenta una correlazione lineare positiva medio-elevata con la maggior parte delle variabili presenti.

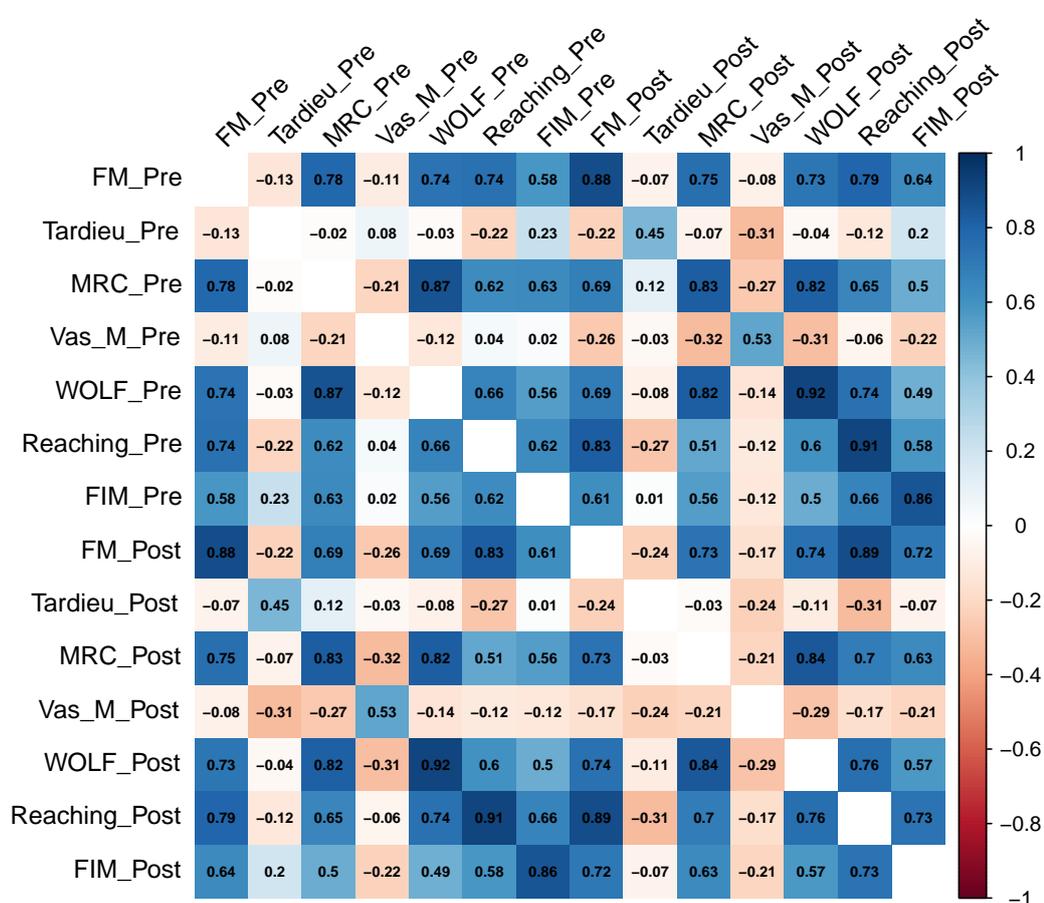


Figura 2.5: Grafico delle correlazioni tra le variabili quantitative.

In figura 2.6 sono riportate le correlazioni tra le differenze Post-Pre trattamento delle variabili relative ai parametri clinici e neurofisiologici rilevate dai 26 pazienti appartenenti a questo studio. Tra le differenze di *Valutazione Motoria* e *FM* c'è una evidente correlazione lineare positiva (la variabile *Valutazione Motoria* è una delle cinque componenti della variabile *FM*). Le differenze di *MRC* e *WOLF* mostrano una correlazione lineare positiva mediamente elevata con le differenze delle variabili *Reaching* e *FIM*, inoltre *WOLF* è correlata positivamente con *Valutazione Motoria*. Infine le differenze di *Sensibilità* e *VAS Movimento* sono notevolmente incorrelate con le variabili rimanenti.

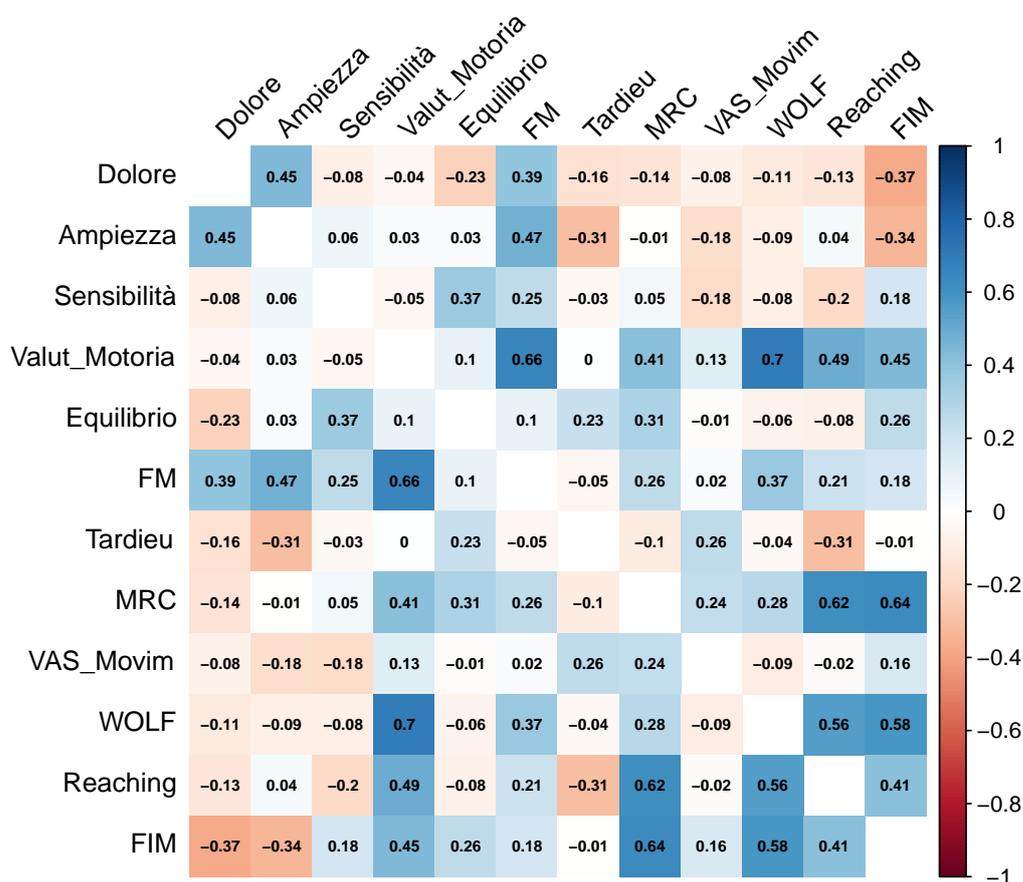


Figura 2.6: Grafico delle correlazioni tra le differenze Post-Pre trattamento delle variabili quantitative.

## 2.4 Conclusioni

In questo capitolo si è evidenziato che le variabili rilevate sui 26 pazienti che hanno effettuato un ciclo di terapia riabilitativa post-traumatica, non seguono una distribuzione normale poiché tutti i  $p$ -value del test di Shapiro-Wilk sono inferiori al livello di significatività  $\alpha = 0.05$ .

Il recupero motorio differente, legato alla tipologia di trattamento ricevuto, viene evidenziato solamente dalla variabile *Reaching* a favore di un maggior recupero per i pazienti del gruppo trattato con terapia in fase di sperimentazione operando ad un livello di significatività  $\alpha = 0.05$ . Per  $\alpha = 0.1$  risulta significativa anche la differenza nel recupero dei due gruppi di pazienti per la variabile *FIM*, sempre a favore del gruppo sottoposto a terapia sperimentale. Per quanto riguarda la caratterizzazione per sesso dei pazienti l'ipotesi di uguaglianza viene accettata per tutte le differenze delle variabili cliniche e neurofisiologiche rilevate durante lo studio.

La caratterizzazione per tipologia di trauma subito dai pazienti riporta che ad un livello di significatività  $\alpha = 0.05$  non si sono evidenziate differenze significative nel recupero motorio, mentre fissando  $\alpha = 0.1$  l'unica differenza significativa nel recupero si è riscontrata nella variabile *Sensibilità* stabilendo che nei pazienti con ictus emorragico il recupero della sensibilità dell'arto lesso è superiore rispetto ai pazienti con ictus ischemico.

La caratterizzazione per arto lesionato evidenzia che ad un livello di significatività  $\alpha = 0.05$  viene rifiutata l'ipotesi di uguaglianza delle differenze nel recupero della motricità solamente per la variabile *Valutazione Motoria* a favore dei pazienti che a causa dell'ictus hanno subito una perdita di mobilità all'arto sinistro. Ad un livello di significatività  $\alpha = 0.1$  tale ipotesi di uguaglianza viene rifiutata anche per le variabili *WOLF* e *FIM*, le quali presentano un miglioramento significativo nel recupero motorio anche in questo caso a favore dei pazienti che presentano una ridotta mobilità all'arto sinistro. Infine la caratterizzazione per afasia mostra che ad un livello di significatività  $\alpha = 0.05$  non si sono evidenziate differenze significative nel recupero motorio nei due gruppi, mentre fissando  $\alpha = 0.1$  si è riscontrata una differenza significativa nel recupero per le variabili *Valutazione Motoria* e *Tardieu*. I pazienti non afasici presentano un miglioramento nel recupero della motricità significativamente superiore per quanto riguarda la variabile che quantifica le abilità motorie del paziente, ma significativamente inferiore per quanto riguarda il miglioramento della spasticità nei movimenti rispetto ai pazienti afasici.

# Capitolo 3

## Modelli di regressione

In questo capitolo si ricerca, per ciascuno dei parametri neurofisiologici rilevati dai pazienti, la presenza di possibili influenze sul risultato finale dovute alla differente terapia ricevuta nelle sedute di trattamento. Tale ricerca viene effettuata studiando dei modelli di regressione di tipo *ANCOVA* (analisi della covarianza) sia in ambito classico sia in ambito robusto. Si è deciso di considerare anche i modelli di regressione robusta in quanto le analisi esplorative hanno evidenziato la presenza di alcuni valori anomali nei dati.

In presenza di dati Pre e Post terapia, il modello *ANCOVA* è usato per esaminare gli effetti post trattamento eliminando gli effetti delle covariate, dette anche sorgenti di variazione esterna (Dimitrov e Rumrill, 2003).

Gli elementi che compongono il modello sono quindi la variabile risposta, rilevata a terapia conclusa (indicata con  $Y$ ), la covariata numerica, che costituisce il valore a inizio terapia ( $X$ ), la seconda covariata, che identifica il trattamento al quale il paziente è stato sottoposto ( $Z$ ) e l'eventuale interazione delle due covariate ( $X * Z$ ).

Il modello classico si presenta quindi in questa forma:

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 X_i + \beta_2 Z_i + \beta_3 X_i Z_i + \varepsilon_i, \quad i = 1, \dots, n.$$

I parametri  $\beta_0$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  e  $\beta_3$  sono gli ignoti coefficienti di regressione e gli errori  $\varepsilon_i$  sono assunti indipendenti ed identicamente distribuiti secondo una  $N(0, \sigma^2)$ , dove  $\sigma^2$  è un ignoto parametro di scala (Grigoletto *et al*, 2017). Ai fini dell'analisi sarà di particolare interesse verificare la significatività della stima del coefficiente di regressione  $\beta_2$ , che in caso di rifiuto dell'ipotesi nulla permetterà di affermare che il trattamento in studio è significativamente più o meno efficace di quello convenzionale.

Prima di procedere alla ricerca del modello di regressione che si adatta meglio ai dati, per ciascuna delle variabili rilevate a fine terapia, sia con metodo

classico che con metodo robusto, vengono date nei seguenti paragrafi alcune nozioni di robustezza.

### 3.1 Introduzione alla robustezza

È opportuno, prima di entrare nel vivo dell'analisi dei modelli di regressione robusta, effettuare una premessa fondamentale alla comprensione di alcune nozioni che verranno menzionate nei paragrafi successivi.

La statistica parametrica classica, in particolare a seconda delle informazioni disponibili, si basa sull'assunzione di un modello statistico parametrico specificato da

$$\mathfrak{S} = \{f(y; \vartheta), \vartheta \in \Theta\}, \quad (3.1)$$

dove  $f(y; \vartheta)$  denota una funzione di densità, con  $\Theta \subseteq R^p$  ( $p \geq 1$ ) spazio parametrico.

Il modello  $\mathfrak{S}$  copre un ruolo centrale nelle procedure classiche di inferenza. Infatti, quando si specifica un modello statistico  $\mathfrak{S}$  per i dati, si ipotizza che, idealmente, il modello probabilistico generatore dei dati appartenga a  $\mathfrak{S}$ , ossia che il modello sia correttamente specificato (si veda ad esempio Pace e Salvan, 2001, Cap. 12).

Talvolta, però il modello  $\mathfrak{S}$  può non rispecchiare esattamente la realtà, o per la presenza di dati anomali (*outliers*) nel campione osservato o per il carattere approssimato del modello teorico stesso, non rispondendo così a una sorta di principio di stabilità: piccoli spostamenti dal modello ipotizzato non dovrebbero produrre grossi cambiamenti inferenziali. Ciò è particolarmente vero in ambito parametrico, in quanto diverse procedure classiche risultano molto ed a volte estremamente sensibili a piccoli spostamenti della distribuzione dei dati dal modello assunto.

Quando una procedura inferenziale risulta sensibile rispetto a piccole deviazioni, sono allora necessari metodi statistici affidabili in un qualche intorno del modello. Una procedura statistica (nella pratica uno stimatore, una statistica test, etc.) poco sensibile a piccoli o moderati scostamenti (in termini della distribuzione dei dati) dal modello ipotizzato è detta ROBUSTA. La teoria della robustezza descrive allora le proprietà delle procedure statistiche in un intorno del modello parametrico. Essa costituisce un approccio alla statistica, non un ramo della statistica, in quanto ha lo scopo di salvaguardare rispetto a eventuali deviazioni dalle ipotesi statistiche assunte. Alcuni riferimenti utili sono Hampel *et al* (1986), Huber e Ronchetti (2009) e Heritier *et al* (2009).

Nello studio di un modello statistico sono possibili vari approcci per l'analisi dei dati. La figura 3.1 raffigura tre metodi per analizzare i dati:

- a) procedure inferenziali classiche (es. stima dei minimi quadrati);
- b) metodi basati sull'eliminazione delle osservazioni anomale;
- c) metodi robusti con buone proprietà in termini di efficienza.

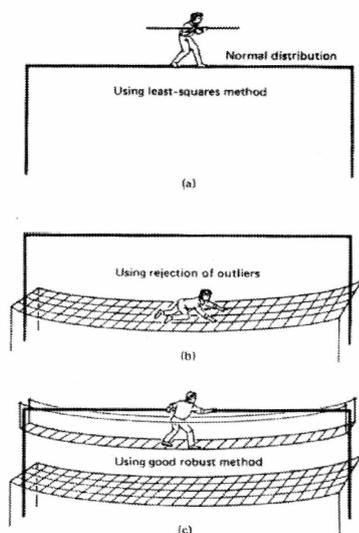


Figura 3.1: Vari metodi per analizzare i dati (Hampel *et al*, 1986).

Le procedure parametriche classiche implicano l'efficienza, mentre quelle basate sull'eliminazione delle osservazioni anomale la stabilità. La statistica robusta si colloca pertanto in una situazione intermedia.

Obiettivo della statistica robusta è predisporre strumenti per valutare la bontà delle procedure statistiche in termini di modelli, e quindi di trovare procedure che mantengano buone proprietà anche quando il modello ipotizzato è solo un'approssimazione del "vero" modello (Pelegatti, 2000).

La teoria della robustezza:

- descrive le procedure di inferenza necessarie a prevenire perdite di efficienza e consistenza rispetto a eventuali deviazioni dal modello;
- costituisce un approccio alla statistica in quanto ha lo scopo di prevenire eventuali effetti causati da valori anomali o da osservazioni influenti.

Si possono distinguere due aspetti di robustezza:

1. rispetto alla contaminazione (*outliers*): la presenza di dati anomali può essere dovuta a errori di rilevazione o di codificazione. Anche una lieve eterogeneità della popolazione, riconducibile a distribuzioni con code pesanti e imputabile a una definizione del modello statistico non del tutto accurata, può produrre dati anomali (Pace e Salvan, 2001, Cap. 12);
2. rispetto alla specificazione scorretta (*misspecification*): il modello statistico, pur catturando qualitativamente e quantitativamente aspetti importanti dei dati, potrebbe non descrivere con esattezza tutti gli aspetti della variabilità della popolazione a causa del suo carattere approssimato.

Talvolta, dal punto di vista pratico, questi due aspetti possono essere equivalenti. Infatti, una scorretta specificazione del modello può causare la presenza di dati anomali, ossia di osservazioni distanti dalla maggioranza dei dati.

## 3.2 Stimatori di tipo M

Una scorretta specificazione del modello statistico, come ad esempio uno scostamento più o meno marcato dall'ipotesi di normalità, può portare, a seconda dei casi, a pesanti conseguenze sulle procedure inferenziali. Pertanto, nelle situazioni in cui non abbiamo sufficienti informazioni sul fenomeno d'interesse, provenienti dai dati o da altre fonti, è auspicabile ricorrere a statistiche robuste rispetto alla specificazione scorretta.

La letteratura statistica propone l'utilizzo di equazioni di stima robuste, ovvero opportune equazioni di stima che devono sottostare a determinati vincoli. Una funzione di stima è una generica funzione dipendente dal campione osservato  $y = (y_1, \dots, y_n)$  e dal parametro di interesse  $\vartheta$ .

Un'importante classe di stimatori legata a funzioni di stima robuste, introdotta da Huber (1964), è quella degli stimatori di tipo M (*M-estimators*), ovvero “*maximum likelihood type estimators*”, in quanto sono una generalizzazione degli stimatori di massima verosimiglianza (Pelegatti, 2000).

Si definisce, stimatore di tipo M per  $\vartheta$  uno stimatore  $\tilde{\vartheta}$  che soddisfa l'equazione

$$g(y; \vartheta) = \sum_{i=1}^n g(y_i; \vartheta) = 0, \quad (3.2)$$

dove  $g(\cdot)$  è una funzione nota con valori in  $R^p$ .

Sotto opportune condizioni di regolarità (Bernarski, 1993), si può dimostrare che lo stimatore  $\tilde{\vartheta}$  è consistente e con distribuzione asintotica normale, ossia

$$\tilde{\vartheta} \sim N_p(\vartheta, V(\vartheta)),$$

dove  $V(\vartheta)$  è una matrice definita positiva, data da

$$V(\vartheta) = M(\vartheta)^{-1}Q(\vartheta)M(\vartheta)^{-T},$$

con  $M(\vartheta) = -E\left[\frac{\partial}{\partial\vartheta}g(Y; \vartheta)\right]$  e  $Q(\vartheta) = E[g(Y; \vartheta)g(Y; \vartheta)^T]$ .

Uno strumento fondamentale nella teoria della robustezza è la funzione d'influenza. La funzione d'influenza per  $\tilde{\vartheta}$  rispetto al modello  $\mathfrak{S}$ , calcolata nel punto  $c$ , indicata con  $IF(c; \tilde{\vartheta})$ , è definita come

$$IF(c; \tilde{\vartheta}) = M(\vartheta)^{-1}g(c; \vartheta).$$

La richiesta di robustezza si traduce nell'imposizione di opportune condizioni di limitatezza sulla IF, la più importante delle quali è rappresentata dalla richiesta che la quantità

$$\gamma = \sup_c \|IF(c; \tilde{\vartheta})\| \quad (3.3)$$

sia limitata. L'indice  $\gamma$  è noto nella letteratura robusta come l'indice di sensibilità ai grandi errori (*gross error sensitivity*). Se  $\gamma$  risulta limitato, allora si ha la B-robustezza di  $\tilde{\vartheta}$  e per uno stimatore di tipo M, l'indice  $\gamma$  è finito se e solo se la funzione  $g(\cdot)$  è limitata.

Per  $\vartheta$  scalare una stima della varianza asintotica  $V(\vartheta)$  è

$$\hat{V}_n = \frac{\sum_{i=1}^n g(y_i; \tilde{\vartheta})^2}{\left(\sum_{i=1}^n (\partial/\partial\vartheta)g(y_i; \vartheta)|_{\vartheta=\tilde{\vartheta}}\right)^2}.$$

Un intervallo di confidenza per  $\vartheta$  con livello approssimato  $1 - \alpha$  è

$$\tilde{\vartheta} \pm z_{1-\alpha/2} \sqrt{\hat{V}_n},$$

dove  $z_{1-\alpha/2}$  è il percentile di livello  $1 - \alpha/2$  della distribuzione normale standard. Inoltre, un test con livello di significatività approssimato  $\alpha$  per  $H_0 : \vartheta = \vartheta_0$  contro  $H_1 : \vartheta \neq \vartheta_0$  accetta  $H_0$  quando

$$-z_{1-\alpha/2} \leq \frac{\tilde{\vartheta} - \vartheta_0}{\sqrt{\hat{V}_n}} \leq z_{1-\alpha/2} .$$

Naturalmente un'equazione di stima robusta apporta un notevole beneficio in termini di affidabilità delle procedure inferenziali quando il modello è effettivamente contaminato, ad esempio è formato dalla mistura di più modelli. Ciò non vuol dire, però, che i benefici di un'equazione di stima robusta siano incondizionati: la ricerca di robustezza si sconta in termini di efficienza dello stimatore ottenuto.

Tra i vari stimatori di tipo M, in questa tesi è stato impiegato lo stimatore di Huber per la stima di modelli di regressione robusta; di seguito vengono riportate le principali peculiarità di tale stimatore.

### 3.2.1 Stimatore di Huber

Per un modello di posizione, ossia tale che  $f(y; \vartheta) = f_0(y - \vartheta)$ , è naturale scegliere la funzione  $g(y; \vartheta)$  della forma  $g(y; \vartheta) = g(y - \vartheta)$ , con  $g(\cdot)$  funzione di stima nota.

Si consideri il caso particolare con  $(y_1, \dots, y_n)$  osservazioni indipendenti tratte da una normale  $N(\vartheta, 1)$ . La stima di massima verosimiglianza (SMV)  $\bar{y}$  è soluzione di un'equazione del tipo (3.2) con  $g(y_i; \vartheta) = y_i - \vartheta$ . La corrispondente IF non è limitata, essendo proporzionale a  $y - \vartheta$ .

Uno stimatore B-robusto, può essere definito sostituendo nell'equazione di stima (3.2) la funzione  $g(y; \vartheta) = y - \vartheta$  con

$$g_k(t) = t \cdot \min(1, k/|t|) = \begin{cases} -k & \text{se } t < -k \\ t & \text{se } -k \leq t \leq k \\ k & \text{se } t > k \end{cases} \quad (3.4)$$

dove  $k$  è una costante positiva assegnata. Tale stimatore fu introdotto da Huber e gode di numerose proprietà interessanti. Ad esempio, esso ha varianza asintotica minima nella classe degli stimatori Fisher consistenti con  $\gamma^*$  limitato (Hampel *et al*, 1986). Una scelta comune di  $k$  è il valore 1.345 che, sotto il modello normale, permette di raggiungere un'efficienza pari a 0.95. Quando  $k$  tende a 0, lo stimatore di Huber tende alla mediana, che è lo stimatore di tipo M più B-robusto ma meno efficiente (Pelegatti, 2000).

Per la stima della varianza ignota di una distribuzione normale due stimatori robusti molto utilizzati sono la mediana delle deviazioni assolute dalla mediana (MAD), definita dall'equazione (Hampel *et al*, 1986, pag. 107)

$$g_{MAD}(y) = \operatorname{sgn}(|y| - \alpha) , \quad (3.5)$$

e lo stimatore di Huber (1964), definito da

$$g_{Hk}(y) = \begin{cases} y^2 - \beta & \text{se } |y| \leq k \\ k^2 - \beta & \text{se } |y| > k \end{cases} . \quad (3.6)$$

Entrambi gli stimatori sono B-robusti e solitamente vengono utilizzati assieme alla (3.4) per stimare congiuntamente parametri ignoti di posizione e di scala. Il termine  $\alpha$  nella (3.5) e il termine  $\beta$  nella (3.6) sono determinati in modo che le equazioni di stima siano non distorte sotto al modello.

### 3.3 Regressione robusta

Si consideri il seguente modello di regressione

$$Y_i = x_i^T \beta + \sigma \varepsilon_i , \quad i = 1, \dots, n , \quad (3.7)$$

dove  $Y_i$  denota la variabile risposta,  $x_i$  è un vettore  $p$ -dimensionale di regressori,  $\beta \in R^p$  ( $p > 1$ ) è l'ignoto parametro di regressione,  $\sigma > 0$  è un parametro di scala e  $\varepsilon_i$  è un termine di errore con distribuzione nota  $f_0(\cdot)$  simmetrica attorno allo 0.

Gli usuali stimatori ai minimi quadrati per il parametro  $\beta$  sono molto sensibili alla presenza di valori anomali o di osservazioni influenti nei dati osservati. Essi sono la soluzione dell'equazione

$$\sum_{i=1}^n r_i x_i = 0 , \quad (3.8)$$

con  $r_i = (y_i - x_i^T \beta) / \sigma$ , che è del tipo (3.2) con funzione  $g(\cdot)$  non limitata. Una prima proposta robusta per la stima dei parametri del modello è costituita dallo stimatore di Huber, generalizzazione della (3.4), soluzione in  $\beta$  dell'equazione di stima

$$\sum_{i=1}^n g_k(r_i) x_i = 0 .$$

Un problema con questo stimatore è che i valori anomali nei regressori non vengono controllati. Infatti, si può mostrare che la IF per tale stimatore per  $\beta$  è scomponibile nel prodotto tra le IF dei residui, che viene controllata dalla funzione  $g_k(\cdot)$ , e la IF dei fattori, che in questo caso si può dimostrare essere limitata. Analoghe considerazioni valgono per la stima del parametro di scala  $\sigma$ , che può essere stimato utilizzando o la (3.5) o la (3.6).

### 3.4 L'indice $R^2$ robusto

È piuttosto evidente che, nel modello lineare, in caso di errata specificazione del modello o in presenza di outliers, non solo le stime di massima verosimiglianza ne risentono, ma anche l'indice di determinazione  $R^2$ , attraverso i coefficienti stimati  $\hat{\beta}$  e attraverso i residui o scarti  $y_i - \bar{y}$ . In ambito robusto, tra le tecniche più recenti per la validazione del modello stimato è stato proposto l'indice di determinazione  $R^2$  robusto (Renaud, 2009), che è definito come

$$R_w^2 = \left( \frac{\sum_{i=1}^n w_i (y_i - \bar{y}_w) (\hat{y}_i - \bar{\hat{y}}_w)}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y}_w)^2 \sum_{i=1}^n w_i (\hat{y}_i - \bar{\hat{y}}_w)^2}} \right)^2, \quad (3.9)$$

dove

$$\bar{y}_w = (1 / \sum w_i) \sum w_i y_i,$$

$$\bar{\hat{y}}_w = (1 / \sum w_i) \sum w_i \hat{y}_i$$

e

$$w_i = w(r_i; c) = \begin{cases} \left( \left( \frac{r_i}{c} \right)^2 - 1 \right)^2 & \text{se } |r_i| \leq c \\ 0 & \text{se } |r_i| > c \end{cases}.$$

I pesi  $w_i$  e i valori stimati  $\hat{y}_i$  sono prodotti dalle stime di regressione robusta. Dalla (3.7) è possibile ricavare una formulazione più semplice dell' $R_w^2$  basata sulla somma totale dei quadrati, ossia

$$\tilde{R}_w^2 = \frac{\sum_{i=1}^n w_i (y_i - \bar{y}_w)^2 - \sum_{i=1}^n w_i (\hat{y}_i - \bar{\hat{y}}_w)^2}{\sum_{i=1}^n w_i (y_i - \bar{y}_w)^2}. \quad (3.10)$$

Si tratta di un indice normalizzato compreso tra 0 e 1, quindi confrontabile anche con l' $R^2$  ottenuto stimando i coefficienti con un modello di regressione lineare, come vedremo nel paragrafo successivo.

### 3.5 Stime e confronto dei modelli classico e robusto

Nei paragrafi precedenti, dedicati ad una rassegna sulla teoria della robustezza, sono state poste le basi da un punto di vista teorico per poter analizzare e confrontare i risultati cui giungiamo stimando i coefficienti con il modello di regressione robusta utilizzando lo stimatore di Huber. I comandi di R per la regressione robusta sono raccolti nella libreria “MASS”. Nelle seguenti tabelle vengono riportate anche le stime dei coefficienti di regressione del modello lineare e i due modelli vengono confrontati in termini di  $R^2$  per ciascuna delle variabili di natura neurofisiologica rilevata sui pazienti.

- Dolore

	R. PARAMETRICA			R. ROBUSTA		
	SMV (se)	p-value	$R^2$	Huber (se)	p-value	$R^2_{rob}$
$\hat{\beta}_0$	11.1099 (2.9315)	<0.001	0.2778	12.1185 (2.8279)	<0.001	0.2751
$\hat{\beta}_1$	0.4485 (0.1476)	0.0057		0.4086 (0.1424)	0.008	

Tabella 3.1: Variabile *Dolore*: tabella dei coefficienti di regressione stimati per i modelli lineare generale e robusto, con relativi errori standard, livello di significatività osservato del test e indice di determinazione del modello.

I due modelli sono concordi nell’affermare che il tipo di trattamento non è significativo nel recupero di questi pazienti per quanto riguarda la variabile *Dolore*; infatti i coefficienti  $\beta_2$  non sono risultati significativi e presentano dei *p-value* pari a 0.11722 e 0.1553 per il modello classico e robusto, rispettivamente. Inoltre, in termini di  $R^2$  il modello lineare classico è leggermente superiore a quello robusto, anche se la capacità di spiegazione di questi modelli è mediocre.

- Ampiezza

Come si può vedere dalla tabella 3.2 entrambi i modelli riportano la stima di  $\beta_2$  con relativo *p-value* significativo (considerando  $\alpha = 0.1$ ). Pertanto si può concludere che esiste una differenza significativa nelle misure post-terapia a favore del gruppo trattato con terapia in fase di sperimentazione rispetto al gruppo dei controlli di circa 1.8 punti. L’indice  $R^2$  di determinazione mostra che la capacità di spiegazione di questi modelli è mediocre anche se il modello robusto presenta un valore di poco superiore a quello classico.

	R. PARAMETRICA			R. ROBUSTA		
	SMV (se)	p-value	$R^2$	Huber (se)	p-value	$R_{rob}^2$
$\hat{\beta}_0$	14.5511 (4.0458)	0.0015	0.4167	14.273 (4.6459)	0.0054	0.4851
$\hat{\beta}_1$	0.2926 (0.1963)	0.14958		0.3112 (0.2254)	0.18058	
$\hat{\beta}_2$	1.8726 (0.8542)	0.03874		1.7341 (0.9809)	0.09034	

Tabella 3.2: Variabile *Ampiezza*: tabella dei coefficienti di regressione stimati per i modelli lineare generale e robusto, con relativi errori standard, livello di significatività osservato del test e indice di determinazione del modello.

- Sensibilità

	R. PARAMETRICA			R. ROBUSTA		
	SMV (se)	p-value	$R^2$	Huber (se)	p-value	$R_{rob}^2$
$\hat{\beta}_0$	2.2094 (1.4825)	0.15033	0.8828	3.0395 (1.1221)	0.0128	0.90974
$\hat{\beta}_1$	0.8686 (0.081)	<0.001		0.8485 (0.0613)	<0.001	
$\hat{\beta}_2$	14.1016 (4.1661)	0.0027		13.3618 (3.1534)	<0.001	
$\hat{\beta}_3$	-0.5688 (0.1899)	0.00668		-0.5477 (0.1438)	<0.001	

Tabella 3.3: Variabile *Sensibilità*: tabella dei coefficienti di regressione stimati per i modelli lineare generale e robusto, con relativi errori standard, livello di significatività osservato del test e indice di determinazione del modello.

Entrambi i metodi dimostrano che il tipo di trattamento al quale i pazienti sono stati sottoposti porti a dei miglioramenti significativamente diversi: in particolare la differenza nel recupero dei pazienti è inversamente proporzionale al valore che era stato rilevato a inizio terapia, a favore del gruppo sottoposto al trattamento in studio. Il confronto tra i due modelli avviene attraverso l'indice  $R^2$  di determinazione: il modello robusto assume un valore leggermente superiore a quello classico ma entrambi i modelli presentano un buon adattamento ai dati.

Il modello robusto in questo caso è stato ottenuto alzando il valore di  $k$  a 2.7 per problemi di convergenza delle stime.

### 3.5. STIME E CONFRONTO DEI MODELLI CLASSICO E ROBUSTO 45

- Valutazione Motoria

	R. PARAMETRICA			R. ROBUSTA		
	SMV (se)	p-value	$R^2$	Huber (se)	p-value	$R^2_{rob}$
$\hat{\beta}_0$	2.934 (2.0633)	0.168	0.841	-0.95 (1.1338)	0.4111	0.9663
$\hat{\beta}_1$	1.1281 (0.1001)	<0.001		1.2839 (0.0538)	<0.001	
$\hat{\beta}_2$	/	/		3.3273 (1.5982)	0.0492	
$\hat{\beta}_3$	/	/		-0.2351 (0.0776)	0.0062	

Tabella 3.4: Variabile *Valutazione Motoria*: tabella dei coefficienti di regressione stimati per i modelli lineare generale e robusto, con relativi errori standard, livello di significatività osservato del test e indice di determinazione del modello.

Secondo il metodo classico il tipo di trattamento somministrato ai pazienti non ha rilevato alcuna differenza nel recupero dei pazienti per la variabile *Valutazione Motoria*, infatti il coefficiente  $\beta_2$  è stato eliminato dal modello in quanto non significativo  $p\text{-value} = 0.208$ . Al contrario il metodo robusto ritiene che il tipo di trattamento al quale i pazienti sono stati sottoposti porti a dei miglioramenti significativamente diversi: in particolare il recupero per i pazienti che a inizio terapia presentano un valore della variabile inferiore a 15 è maggiore nei casi, mentre per valori superiori il recupero è maggiore nel gruppo di controllo. Il confronto tra i due modelli avviene attraverso l'indice  $R^2$  di determinazione: il modello robusto spiega decisamente meglio ai dati.

- Equilibrio

Per questo esercizio i modelli stimati evidenziano un legame solamente con la variabile Pre terapia. La variabile dicotomica che identifica il tipo di trattamento al quale sono stati sottoposti i pazienti non è risultata significativa ed è stata eliminata dal modello in quanto il coefficiente di regressione  $\beta_2$  presentava un  $p\text{-value}$  pari a 0.83375 per il modello classico e 0.78547 per quello robusto. Anche in questo caso il modello robusto presenta un valore dell'indice  $R^2$  superiore a quello classico.

	R. PARAMETRICA			R. ROBUSTA		
	SMV (se)	p-value	$R^2$	Huber (se)	p-value	$R_{rob}^2$
$\hat{\beta}_0$	2.7476 (0.8196)	0.00265	0.7316	2.3583 (0.7157)	0.00305	0.7921
$\hat{\beta}_1$	0.78155 (0.09664)	<0.001		0.8115 (0.0844)	<0.001	

Tabella 3.5: Variabile *Equilibrio*: tabella dei coefficienti di regressione stimati per i modelli lineare generale e robusto, con relativi errori standard, livello di significatività osservato del test e indice di determinazione del modello.

- FM

	R. PARAMETRICA			R. ROBUSTA		
	SMV (se)	p-value	$R^2$	Huber (se)	p-value	$R_{rob}^2$
$\hat{\beta}_0$	1.4893 (10.0568)	0.884	0.7757	3.5758 (7.336)	0.6304	0.8488
$\hat{\beta}_1$	1.0561 (0.1159)	<0.001		1.0257 (0.0846)	<0.001	

Tabella 3.6: Variabile *FM*: tabella dei coefficienti di regressione stimati per i modelli lineare generale e robusto, con relativi errori standard, livello di significatività osservato del test e indice di determinazione del modello.

I modelli stimati per la variabile corrispondente a questa serie di esercizi presentano un legame con la corrispondente variabile rilevata a inizio terapia, ma non presentano alcun legame con la variabile che identifica il tipo di trattamento al quale sono stati sottoposti i pazienti. Infatti i coefficienti  $\beta_2$  non sono risultati significativi durante l'analisi: presentavano dei *p-value* pari a 0.886 e 0.71381 per il modello classico e robusto rispettivamente, per questo il modello è stato ristimato eliminando la covariata che identifica il tipo di trattamento. Inoltre in termini di  $R^2$  la capacità di spiegazione di questi modelli è buona e il modello robusto presenta un valore superiore a quello classico.

### 3.5. STIME E CONFRONTO DEI MODELLI CLASSICO E ROBUSTO 47

- Tardieu

	R. PARAMETRICA			R. ROBUSTA		
	SMV (se)	p-value	$R^2$	Huber (se)	p-value	$R_{rob}^2$
$\hat{\beta}_0$	3.3453 (0.958)	0.0019	0.2032	2.7453 (0.8507)	0.0036	0.3111
$\hat{\beta}_1$	0.3275 (0.1324)	0.0208		0.4059 (0.1175)	0.00207	

Tabella 3.7: Variabile *Tardieu*: tabella dei coefficienti di regressione stimati per i modelli lineare generale e robusto, con relativi errori standard, livello di significatività osservato del test e indice di determinazione del modello.

I modelli stimati per la variabile corrispondente a questi esercizi presentano un legame con la corrispondente variabile rilevata a inizio terapia, ma non presentano alcun legame con la variabile che identifica il tipo di trattamento al quale sono stati sottoposti i pazienti. Infatti i coefficienti  $\beta_2$  non sono risultati significativi durante l'analisi: presentavano dei *p-value* pari a 0.7879 e 0.9964 per il modello classico e robusto rispettivamente, per questo il modello è stato ristimato eliminando la covariata che identifica il trattamento. Inoltre in termini di  $R^2$  la capacità di spiegazione di questi modelli è mediocre anche se il modello robusto presenta un valore superiore a quello classico.

- MRC

	R. PARAMETRICA			R. ROBUSTA		
	SMV (se)	p-value	$R^2$	Huber (se)	p-value	$R_{rob}^2$
$\hat{\beta}_0$	2.6258 (0.9745)	0.0127	0.6887	2.1968 (0.8021)	0.0114	0.7742
$\hat{\beta}_1$	0.8411 (0.1154)	<0.001		0.874 (0.095)	<0.001	

Tabella 3.8: Variabile *MRC*: tabella dei coefficienti di regressione stimati per i modelli lineare generale e robusto, con relativi errori standard, livello di significatività osservato del test e indice di determinazione del modello.

I due modelli sono concordi nell'affermare che il tipo di trattamento non è significativo nel recupero di questi pazienti per la variabile *MRC*: infatti i coefficienti  $\beta_2$  non sono risultati significativi in quanto presentavano dei *p-value* pari a 0.5118 e 0.6864 per il modello classico e robusto rispettivamente, e di conseguenza sono stati eliminati dai corrispondenti modelli. Inoltre in termini di  $R^2$  il modello robusto espone

una migliore bontà di adattamento ai dati rispetto al modello lineare generale.

- VAS Movimento

	R. PARAMETRICA			R. ROBUSTA		
	SMV (se)	p-value	$R^2$	Huber (se)	p-value	$R_{rob}^2$
$\hat{\beta}_0$	35.915 (157.9024)	0.8225	0.2921	-62.3976 (137.5729)	0.65526	0.4513
$\hat{\beta}_1$	0.8062 (0.288)	0.0114		1.002 (0.2509)	<0.001	

Tabella 3.9: Variabile *VAS Movimento*: tabella dei coefficienti di regressione stimati per i modelli lineare generale e robusto, con relativi errori standard, livello di significatività osservato del test e indice di determinazione del modello.

Per questo esercizio i modelli stimati evidenziano un legame solamente con la variabile Pre terapia. La variabile dicotomica che identifica il tipo di trattamento al quale sono stati sottoposti i pazienti non è risultata significativa ed è stata eliminata dal modello in quanto il coefficiente di regressione  $\beta_2$  presentava un *p-value* pari a 0.7303 per il modello classico e 0.83526 per quello robusto. Anche in questo caso il modello robusto presenta un valore dell'indice  $R^2$  superiore a quello classico.

- WOLF

	R. PARAMETRICA			R. ROBUSTA		
	SMV (se)	p-value	$R^2$	Huber (se)	p-value	$R_{rob}^2$
$\hat{\beta}_0$	2.3862 (2.2474)	0.2994	0.8611	3.3907 (1.6652)	0.0529	0.8874
$\hat{\beta}_1$	1.0278 (0.0907)	<0.001		1.0812 (0.0791)	<0.001	
$\hat{\beta}_2$	5.0788 (2.8909)	0.0923		/	/	

Tabella 3.10: Variabile *WOLF*: tabella dei coefficienti di regressione stimati per i modelli lineare generale e robusto, con relativi errori standard, livello di significatività osservato del test e indice di determinazione del modello.

### 3.5. STIME E CONFRONTO DEI MODELLI CLASSICO E ROBUSTO 49

Secondo il metodo robusto il tipo di trattamento somministrato ai pazienti non ha sortito alcuna differenza nel recupero dei pazienti per la variabile *WOLF*: infatti il coefficiente  $\beta_2$  è stato eliminato dal modello in quanto non significativo, con un *p-value* pari a 0.11157. Al contrario, se si considera un livello di significatività  $\alpha = 0.1$ , il metodo classico ritiene che il tipo di trattamento al quale i pazienti sono stati sottoposti porti a dei miglioramenti significativamente diversi: esiste una differenza media di circa 5 punti nelle misure post-terapia tra il gruppo dei casi e il gruppo dei controlli. Il confronto tra i due modelli avviene attraverso l'indice  $R^2$  di determinazione: il modello robusto ha un valore leggermente superiore a quello classico, ma entrambi i modelli presentano un buon adattamento ai dati.

- Reaching

	R. PARAMETRICA			R. ROBUSTA		
	SMV (se)	p-value	$R^2$	Huber (se)	p-value	$R_{rob}^2$
$\hat{\beta}_0$	0.3753 (1.29956)	0.7753	0.8737	0.1151 (0.8692)	0.89582	0.9392
$\hat{\beta}_1$	1.0376 (0.08364)	<0.001		1.0757 (0.0559)	<0.001	
$\hat{\beta}_2$	4.6443 (1.67675)	0.0109		2.6999 (1.1215)	0.02448	

Tabella 3.11: Variabile *Reaching*: tabella dei coefficienti di regressione stimati per i modelli lineare generale e robusto, con relativi errori standard, livello di significatività osservato del test e indice di determinazione del modello.

Come si può vedere dalla tabella 3.11 entrambi i modelli riportano la stima del coefficiente  $\beta_2$  con relativo *p-value* significativo, in particolare i due modelli sono concordi nell'affermare che vi è un maggior recupero della variabile *Reaching* nel gruppo trattato con la terapia in fase di studio. L'indice  $R^2$  di determinazione è superiore nel modello robusto, ma entrambi i modelli presentano un soddisfacente adattamento ai dati.

- FIM

	R. PARAMETRICA			R. ROBUSTA		
	SMV (se)	p-value	$R^2$	Huber (se)	p-value	$R_{rob}^2$
$\hat{\beta}_0$	23.1752 (6.808)	0.00233	0.7378	20.1295 (6.7122)	0.00622	0.7697
$\hat{\beta}_1$	0.778 (0.09468)	<0.001		0.8103 (0.0933)	<0.001	

Tabella 3.12: Variabile *FIM*: tabella dei coefficienti di regressione stimati per i modelli lineare generale e robusto, con relativi errori standard, livello di significatività osservato del test e indice di determinazione del modello.

I modelli stimati per la variabile corrispondente a questa serie di esercizi presentano un legame con la corrispondente variabile rilevata a inizio terapia, ma non presentano un legame con la variabile che identifica il tipo di trattamento al quale sono stati sottoposti i pazienti. Infatti i coefficienti  $\beta_2$  non sono risultati significativi durante l'analisi: presentavano dei *p-value* pari a 0.12364 e 0.1081 per il modello classico e robusto rispettivamente, per questo il modello è stato ristimato eliminando la covariata che identifica il trattamento.

Inoltre in termini di  $R^2$  la capacità di spiegazione di questi modelli è discreta anche se il modello robusto presenta un valore leggermente superiore a quello classico.

### 3.6 Conclusioni

I modelli di regressione stimati in questo capitolo evidenziano come, per tutti gli esercizi a cui sono stati sottoposti i pazienti, i valori delle variabili Pre terapia abbiano un'influenza sulla variabile risposta, ad eccezione dei modelli stimati per la variabile *Ampiezza*.

L'analisi effettuata sui residui dei modelli di regressione parametrica evidenzia una non normalità per le variabili *Sensibilità*, *Valutazione Motoria*, *Equilibrio* e *Reaching*; in aggiunta a queste, secondo gli esiti delle analisi dei modelli robusti, anche nelle variabili *Dolore*, *Tardieu* e *WOLF* si è riscontrato un allontanamento dalla normalità. Tali risultati, indagati mediante il diagramma di dispersione dei residui rispetto ai valori predetti e dal grafico dei valori stimati rispetto ai valori osservati a fine terapia, sono legati prevalentemente alla presenza di valori anomali, inoltre influisce anche la moderata numerosità del campione di pazienti.

Complessivamente, si può concludere che i modelli di regressione robusta si

adattano meglio ai dati in quanto i valori anomali influenzano meno l'andamento della retta di regressione. Infatti in termini di  $R^2$  i modelli robusti sono migliori di quelli lineari classici. Inoltre, secondo i modelli di regressione lineare classica c'è una differenza significativa tra il gruppo sottoposto a terapia tradizionale e il gruppo trattato con la terapia in studio per le variabili *Ampiezza*, *Sensibilità*, *WOLF* e *Reaching*, mentre per i modelli di regressione robusta tale differenza è presente nelle variabili *Ampiezza*, *Sensibilità*, *Valutazione Motoria* e *Reaching*.



# Capitolo 4

## Considerazioni finali

Nonostante si tratti di uno studio pilota in cui la numerosità dei pazienti è alquanto ridotta, i risultati ottenuti dimostrano l'efficienza della terapia riabilitativa dal punto di vista del recupero motorio dei pazienti che hanno subito un ictus.

Le analisi svolte permettono di affermare che non vi sia una differenza significativa nel recupero motorio da parte dei pazienti legata al sesso. La differenza legata alla tipologia di trauma subito viene evidenziata solo nella variabile *Sensibilità*, a favore di un recupero migliore dei pazienti che hanno subito ictus emorragico. Nella caratterizzazione per arto lesso sono risultate significative nel recupero motorio le differenze delle variabili *Valutazione Motoria*, *WOLF* e *FIM*, a favore di un maggior recupero delle funzionalità nei pazienti con arto sinistro danneggiato. Infine la differenza legata alla presenza o meno di afasia nei pazienti si è riscontrata nelle variabili *Valutazione Motoria* e *Tardieu*, dove i pazienti non afasici presentano un miglioramento significativamente superiore nel recupero della motricità.

Per quanto riguarda la differenza legata al tipo di terapia sottoposta ai pazienti, l'analisi ha rilevato delle differenze significative per le variabili *Reaching* e *FIM*, indicando un recupero superiore nel gruppo trattato con la terapia oggetto di studio, mentre gli esiti dell'adattamento di modelli di regressione ai dati Pre e Post trattamento hanno portato a delle conclusioni interessanti. Innanzitutto il modello di regressione *ANCOVA* è il più adatto da impiegare in questa situazione poiché permette di ridurre l'errore dovuto a sorgenti esterne di variabilità, infatti è risultato efficace per verificare l'esistenza di differenze significative tra le due terapie. Inoltre la presenza di valori anomali nei dati ha come diretta conseguenza un miglior adattamento dei modelli robusti rispetto a quelli lineari classici, infatti gli indici  $R^2$  di determinazione sono superiori nei modelli robusti per tutte le variabili. L'esito dei modelli di regressione robusta è il seguente: vi è una differenza si-

gnificativa nel recupero motorio per le variabili *Ampiezza*, *Sensibilità*, *Valutazione Motoria* e *Reaching*, a favore di un maggior recupero delle funzionalità nei pazienti sottoposti a terapia in fase di studio.

# Bibliografia

Dimitrov, D.M. e Rumrill Jr. P.D.: *Pretest-posttest designs in rehabilitation research*. A Journal of Prevention, Assessment & Rehabilitation, pagine 159–165, 2003.

Duncan, P.W., Lai S.M. e Keighley J.: *Defining post-stroke recovery: implications for design and interpretation of drug trials*. Neuropharmacology, 39:835–841, 2000.

Grigoletto, M., Pauli F. e Ventura L.: *Modello lineare. Teoria e applicazioni con R*. Giappichelli, 2017.

Hampel, F.R., Ronchetti E.M., Rousseeuw P.J. e Stahel W.A.: *Robust Statistics: The Approach Based on Influence Functions*. John Wiley & Sons, 1986. New York.

Heritier, S., Cantoni E., Capt S. e Victoria Feser M.P.: *Robust Methods in Biostatistics*. Wiley, 2009. United Kingdom.

Huber, P.J.: *Robust estimation of a location parameter*. Ann. Math. Stat, 35:73–101, 1964.

Lotze, M., Montoya P., Erb M., Flor H., Klose U. *et al.*: *Activation of cortical and cerebellar motor areas during executed and imagined hand movements: an fMRI study*. Journal of cognitive neuroscience, 11(5):491–501, 1999.

Moseley, G. e Flor H.: *Targeting Cortical Representations in the Treatment of Chronic Pain: a Review*. Neurorehabil Neural Repair, 26(6):646–652, 2012.

Pace, L. e Salvani A.: *Introduzione alla Statistica - II Inferenza, verosimiglianza, modelli*. Cedam, 2001. Padova.

Page, S., Levine P. e Leonard A.: *Mental practice in chronic stroke: results of a randomized, placebo controlled-trial*. Stroke, 38:1293–1297, 2007.

Pelegatti, M.: *L'approccio alla statistica robusta basato sulla funzione d'influenza: appunti per un seminario*. Università degli studi di Milano-Bicocca, 2000.

Porro, C., Francescato M., Cettolo V., Diamond M., Baraldi P., Zuiani C., Bazzocchi M. e Prampero P.: *Primary motor and sensory cortex activation during motor performance and motor imagery: a Functional Magnetic Resonance Imaging study*. The Journal of Neuroscience, 16(23):7688–7698, 1996.

Renauld, O.: *A robust coefficient of determination for regression*. Università di Genova, 2009. Methodology and Data Analysis, Psychology Department.