



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA



**DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE**

**CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA**

**“GAIT ANALYSIS E INDICE DI VARIABILITÀ DEI PARAMETRI  
TEMPORALI IN BAMBINI AFFETTI DA SINDROME DELL'X FRAGILE”**

**Relatrice: Prof.ssa Zimi Sawacha**

**Correlatrici: Prof.ssa Fabiola Spolaor  
Prof.ssa Elena Pegolo**

**Laureanda: Chiara Lazzarin**

**ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022**

**Data di laurea 19 Settembre 2022**

*Alla mia famiglia e a Mattia,  
che mi hanno supportata lungo il percorso,  
aiutandomi a trovare la strada per il mio futuro.*

## Indice

Introduzione .....	5
1. Sindrome dell’X Fragile.....	7
1.1 Le mutazioni.....	7
1.2 Caratteristiche fisiche e cognitive dei pazienti.....	10
1.3 Terapia .....	10
2. L’analisi del movimento.....	12
2.1 Le componenti della <i>gait analysis</i> .....	12
2.1.1 La cinematica.....	13
2.1.2 La cinetica .....	13
2.1.3 L’elettromiografia .....	13
2.2 Le applicazioni della <i>gait analysis</i> .....	14
2.2.1 Protocollo generale.....	14
3. L’analisi del movimento in bambini affetti da FXS.....	15
3.1 Una soluzione: la tecnologia markerless.....	16
4. Il cammino .....	17
4.1 Il ciclo del passo e le sue fasi.....	17
4.2 Parametri spaziotemporali.....	20
5. Materiali e metodi .....	22
5.1 Coefficiente di variabilità.....	22
6. Risultati .....	24
Conclusione.....	25

Bibliografia .....	26
Appendice A .....	28
Dati iniziali.....	28
Appendice B.....	35
Codice MATLAB .....	35
Appendice C.....	38
Dati finali .....	38

## Introduzione

Il presente lavoro di tesi tratta il tema dell'analisi del movimento (*Gait Analysis*) in bambini affetti dalla Sindrome dell'X Fragile (*X Fragile Syndrome*, XFS). In particolare, nasce da un'esperienza effettuata presso il Laboratorio di Analisi del Movimento dell'Università degli studi di Padova. L'esigenza che ha portato a questo studio è quella di riuscire a descrivere le differenze tra gli indici di variabilità estratti tramite l'analisi del movimento e associare dei valori caratteristici al tipo di mutazione portata dal soggetto. Si ipotizza che i parametri temporali calcolati (cadenza, durata del ciclo, durata della fase di appoggio, durata della fase di oscillazione) abbiano indici differenti in base alla categoria di mutazione a cui appartiene il paziente. L'indice di variabilità si utilizza per comparare gruppi diversi di soggetti, in questo elaborato sono due: i bambini che hanno una mutazione completa e quelli che hanno una permutazione. I risultati attesi di questa analisi sono dei valori per il gruppo con mutazione completa che rispecchiano la loro incertezza nel cammino, con indici più elevati rispetto al gruppo premutato.

Il primo passo di questa ricerca è l'individuazione degli istanti di appoggio del tallone, del sollevamento della punta e del successivo appoggio nelle acquisizioni video fornite dal Laboratorio. Questo processo va ripetuto un numero sufficiente di volte al fine di ottenere dei risultati attendibili e verosimili, in questo studio sono state rilevate venti triplette di istanti per la gamba sinistra e destra di ogni soggetto. Il calcolo dei parametri temporali e dei loro indici di variabilità è stato effettuato con l'ausilio della piattaforma di programmazione e calcolo numerico MATLAB. Nello specifico, per la creazione del codice sono state utilizzate sia funzioni *built-in* che funzioni create ad hoc che facilitano la gestione e comprensione dei dati forniti in ingresso.

I risultati ottenuti con questo lavoro sono in linea con le ipotesi formulate inizialmente e dimostrano che esistono delle caratteristiche del cammino specifiche per ciascuna mutazione della sindrome dell'X Fragile. Inoltre, consentono di affermare che si può distinguere una mutazione dall'altra mettendo a confronto gli indici di variabilità dei parametri temporali dei pazienti. Nella prima parte dell'elaborato si descrive la malattia e le cause genetiche che ne sono alla base, nello specifico si distinguono le varie mutazioni che possono presentarsi in un soggetto. Poi vengono descritte le caratteristiche fisiche e cognitive dei pazienti, distinguendo tra maschi e femmine. Infine, vi è un accenno alle possibili terapie che aiutano a tenere sotto controllo i sintomi della malattia.

In seguito, viene descritto che cos'è la *gait analysis* e quali sono le sue componenti principali, soffermandosi sui vantaggi che porta il suo utilizzo e sul protocollo generico da seguire per applicare correttamente la procedura. Successivamente vengono spiegati gli ostacoli che si devono affrontare quando si lavora con bambini affetti da sindrome dell'X Fragile e in che modo si è

cercato di adattare il più possibile la *gait analysis* alle esigenze dei piccoli pazienti. Vi è poi una parte dedicata all'analisi del cammino, che descrive le varie fasi e parametri che lo caratterizzano. Nell'ultima parte dell'elaborato vengono presentate le ipotesi, la procedura e i metodi utilizzati per questo studio, riportando in appendice le tabelle dei dati raccolti<sup>1</sup> e il codice realizzato tramite MATLAB<sup>2</sup>. Infine, si espongono le conclusioni a cui si è giunti interpretando i dati ottenuti. Esse confermano le ipotesi illustrate inizialmente in questo abstract, andando ad arricchire e rafforzare l'attuale conoscenza sul movimento dei bambini affetti da sindrome dell'X Fragile.

---

<sup>1</sup> Appendici A e C

<sup>2</sup> Appendice B

## 1. Sindrome dell'X Fragile

La Sindrome dell'X fragile, chiamata anche sindrome di Martin-Bell, è una delle malattie ereditarie più comuni che causa principalmente disabilità intellettuale (*Intellectual Disabilities*, ID) e disturbi dello spettro autistico (*Autism Spectrum Disorder*, ASD). La causa di questa patologia è da ricercare nell'alterazione dell'espressione di un singolo gene appartenente al cromosoma X: il FMR1, ovvero "*Fragile X Mental Retardation gene*". Indirettamente la malattia è dovuta all'espansione della tripletta Cisteina-Guanina-Guanina (CGG) ripetuta nel gene FMR1, che ne silenzia l'espressione e causa a sua volta una scarsa funzionalità della proteina "*Fragile X Mental Retardation Protein*", FMRP. Quest'ultima è necessaria per lo sviluppo delle connessioni neuronali, o sinapsi, e alcune funzioni ovariche. La mancanza della proteina FMRP è la causa diretta della sindrome. [1]

Gli individui affetti da FXS hanno particolari caratteristiche fisiche e condizioni muscoloscheletriche, ad esempio sono comuni le seguenti: un viso lungo e stretto con mandibole prominenti, dita flessibili, orecchie grandi e macroorchidismo per i maschi. Queste caratteristiche tendono ad accentuarsi man mano che i bambini diventano più grandi. Inoltre, circa un terzo di loro ha caratteristiche che appartengono allo spettro autistico e un ritardo nello sviluppo del linguaggio, anche l'iperattività e le crisi epilettiche sono comuni. I sintomi muscoloscheletrici usuali sono piede piatto flessibile, lassità articolare e ipotonia.

La diagnosi avviene tramite test molecolare genetico che determina il numero di ripetizioni di CGG nel gene. Per quanto riguarda la diagnosi di FXS, questa corrisponde agli individui con la mutazione del gene FMR1 più severa, chiamata mutazione completa, che porta al suo silenziamento. Dal momento che questi soggetti hanno un ampio spettro di invalidità cognitive e comportamentali, la conoscenza delle caratteristiche del loro fenotipo è fondamentale per scegliere di fare dei test genetici e avere quindi una diagnosi. [2]

### 1.1 Le mutazioni

I meccanismi molecolari che portano al silenziamento del gene FMR1 durante lo sviluppo embrionale sono complessi e sono il risultato dell'espansione in lunghezza di un trinucleotide altamente polimorfico localizzato nella 5' regione non tradotta (*Untranslated Region*, UTR) del gene FMR1. La sequenza che viene ripetuta è la CGG, Cisteina-Guanina-Guanina, e negli individui sani si hanno approssimativamente tra le 6 e le 44 ripetizioni. Il numero di CGG ripetute determina le due principali categorie mutazionali con diversi fenotipi clinici esistenti: "premutazione" e "mutazione completa". Nella premutazione il range di ripetizioni è 55-200 CGG ed esistono diversi fenotipi come l'insufficienza ovarica prematura associata a X Fragile

(*Fragile X-associated Primary Ovarian Insufficiency*, FXPOI), la sindrome con tremore/atassia associata a X Fragile (*Fragile X-associated tremor/ataxia Syndrome*, FXTAS) e i disturbi neuropsichiatrici associati a X Fragile. Tutti sono causati dalla tossicità cellulare dovuta ad una produzione eccessiva del gene FMR1. Gli alleli premutati sono generalmente instabili e possono trasformarsi in alleli con mutazione completa nella generazione successiva quando trasmessi per via materna, mentre l'alterazione è minima quando viene trasmessa dai maschi.

Nella mutazione completa si hanno più di 200 ripetizioni della sequenza CGG e il fenotipo è proprio la Sindrome dell'X fragile (FXS) con sintomi come disabilità intellettiva, deficit comportamentali e ritardi nello sviluppo in generale. Questo fenotipo è dovuto al silenziamento del gene FMR1 e alla perdita funzionale della proteina FMRP. È stato dimostrato che questa gioca un ruolo importante nella formazione delle sinapsi e la loro plasticità. [3]

In questo contesto, il mosaicismismo somatico può essere un forte modulatore del fenotipo FXS. Ci sono due tipi di mosaicismismo – “mosaicismo dimensionale”, quando sia cellule premutate che cellule completamente mutate sono presenti, portando all'insorgenza di problemi connessi con entrambe le categorie mutazionali; e il “mosaicismo di metilazione”, quando le espansioni con mutazione completa non sono completamente metilate. Dal momento che gli individui con mosaicismismo sono in grado di sintetizzare della FMRP, tendono a essere meno affetti di quelli con una tipica mutazione completa. [2]

Esiste un terzo fenotipo detto intermedio che presenta tra le 45 e le 54 ripetizioni, definite zone grigie di espansione, è lievemente instabile e richiede almeno due generazioni prima di evolvere in una mutazione completa. (Fig. 1)

Come in altri disturbi legati al cromosoma X, il coinvolgimento fisico e neurocomportamentale tende ad essere più lieve nelle femmine rispetto ai maschi. La sindrome dell'X Fragile viene diagnosticata in circa 1:4000 maschi e 1:6000 femmina, mentre la premutazione si presenta più frequentemente, tra 1:250-1:800 per i maschi e 1:130-1:250 per le femmine. [3]



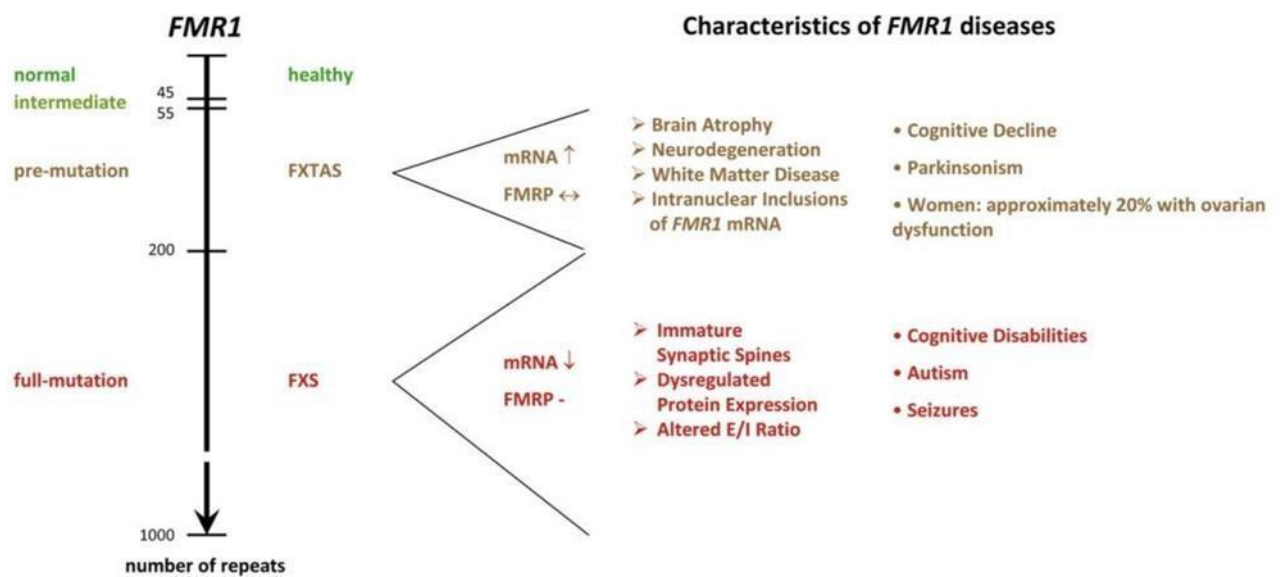


Figura 1: lo schema riassuntivo mostra la relazione tra il numero di ripetizioni della tripletta CGG e il fenotipo. Gli individui sani hanno 6-44 ripetizioni, i pazienti con mutazione completa ne hanno più di 200. Gli alleli contenenti 45-54 ripetizioni sono classificati come intermedi e tra 55-200 sono alleli premutati. Gli alleli premutati danno vita a disturbi neurodegenerativi chiamati FXTAS, che si presentano sotto forma di parkinsonismo e atrofia cerebrale.

*E/I balance*: equilibrio tra eccitamento e inibizione della rete neuronale; ↓: livelli diminuiti nella malattia; ↑: livelli aumentati nella malattia; ↔: livelli simili tra condizione normale e malata

[3]

## **1.2 Caratteristiche fisiche e cognitive dei pazienti**

I bambini affetti dalla Sindrome dell'X Fragile hanno un'ampia varietà di caratteristiche nella loro situazione clinica causata da una combinazione di fattori genetici e ambientali, che spaziano da lievi difficoltà di apprendimento fino a gravi disabilità cognitive, ma caratterizzano la malattia anche comportamenti autistici come l'aggressività, ansia sociale e movimenti stereotipati.

Queste caratteristiche sono influenzate dalla proteina FMRP residua. Sia nei maschi che nelle femmine la gravità del fenotipo fisico e cognitivo è fortemente correlata con i livelli di espressione di FMRP nel sangue. Poiché la sindrome dell'X Fragile è una malattia legata al cromosoma X, la produzione della proteina da parte dell'allele normale nelle femmine porta generalmente a un fenotipo meno grave. In particolare, le concentrazioni residue sono collegate al rapporto di attivazione del cromosoma X. Le donne possono produrre concentrazioni di FMRP vicine al normale quando il rapporto di attivazione è elevato, oppure concentrazioni molto più basse quando lo è anche il rapporto. [4]

Per quanto riguarda le abilità cognitive nelle femmine i quozienti intellettivi sono generalmente al limite della fascia normale/bassa tra il 75 e 90 circa, mentre il 25% manifesta disabilità intellettiva con QI inferiore a 70. Le femmine hanno anche meno problemi comportamentali, ma timidezza e ansia sociale sono comuni ad entrambi i sessi. I maschi sono in generale più severamente colpiti rispetto alle donne, raggiungendo solo un QI medio di 40/50.

Le concentrazioni residue elevate di FMRP possono essere rilevate nei maschi in casi di mutazioni complete non metilate. Come risultato di questi dati, solo il 9% degli uomini affetti da FXS raggiunge un livello alto o molto alto di indipendenza nella vita adulta, mentre il 44% delle donne con FXS raggiunge questi livelli.

Contrariamente ai deficit cognitivi, i comportamenti autistici non mostrano alcuna correlazione con l'espressione di FMRP residua. [4]

Le caratteristiche fisiche dell'FXS, che sono più accentuate nei maschi in età post-pubertale, includono lineamenti del viso dismorfici, strabismo, lassità articolare, piedi piatti, palato molto arcuato, macroorchidismo (nei maschi) e altre anomalie del tessuto connettivo. Le femmine con FXS sono molto meno soggette a presentare caratteristiche fisiche accentuate tanto quanto quelle maschili. [5]

## **1.3 Terapia**

Non esiste una cura per la sindrome dell'X Fragile, ma i pazienti sembrano trarre beneficio dalle terapie non-farmacologiche come logopedia, terapia comportamentale, terapia occupazionale di integrazione sensoriale ed educazione speciale. Un intervento precoce è particolarmente importante.

Non esiste un trattamento farmacologico per i deficit cognitivi presenti nei pazienti, sebbene siano stati usati diversi farmaci che puntano a minimizzare alcuni dei loro problemi comportamentali.

Ad esempio, gli stimolanti aiutano con l'iperattività, l'impulsività e i problemi di attenzione. Gli antidepressivi possono trattare l'ansia, i comportamenti ossessivo-compulsivi e i disturbi dell'umore, mentre gli antipsicotici possono essere usati qualora siano presenti comportamenti aggressivi o autolesionisti e infine gli anticonvulsivi sono usati per controllare le crisi epilettiche.

[1]

## **2. L'analisi del movimento**

L'analisi del cammino è la sistematica misurazione, descrizione e valutazione delle quantità che caratterizzano il movimento umano; più semplicemente, è la valutazione del cammino di un soggetto. Una esame fisica standard non può provvedere a una completa descrizione di un'andatura anormale in caso di patologia, l'analisi del movimento invece può farlo.

Nel trattamento della malattia le informazioni quantitative ottenute consentono di effettuare una valutazione accurata e ottimale per ciascun paziente, in modo tale da offrirgli la possibilità di un miglioramento della qualità di vita attraverso piani personalizzati di riabilitazione ed esercizio o, in casi più gravi, di intervento chirurgico.

L'atto di camminare implica complesse interazioni tra le forze muscolari che agiscono sulle ossa, le varie rotazioni attorno alle articolazioni e le forze fisiche che agiscono sul corpo in movimento. Camminare richiede anche un certo controllo motorio e coordinazione. Molte procedure di chirurgia ortopedica sono progettate per migliorare la deambulazione attraverso l'ottimizzazione delle forze articolari, in modo da alleviare o prevenire dolori e migliorare la conservazione dell'energia. [6]

L'analisi del cammino si può effettuare sia tramite una semplice osservazione oppure con un'analisi tridimensionale che misura gli angoli articolari (cinematica), le forze articolari (cinetica), l'attività muscolare, la pressione plantare e l'energia utilizzata durante il movimento. Questo tipo di analisi approfondita permette al medico di progettare delle procedure su misura per i bisogni individuali dei pazienti.

L'analisi del movimento, in particolare quella del cammino, fornisce i dati oggettivi sia pre-operazione che post-operazione per valutare l'esito dell'intervento. L'inclusione dei dati di analisi del cammino nei piani di trattamento dei pazienti ha dato come risultato il cambiamento dei criteri utilizzati per suggerire un eventuale intervento chirurgico e per i trattamenti postoperatori. L'uso di questi dati ha anche contribuito allo sviluppo di ortesi e nuove tecniche chirurgiche. [7]

### **2.1 Le componenti della *gait analysis***

Le componenti dell'analisi del movimento includono cinematica, cinetica, dati di elettromiografia, misurazioni delle registrazioni video, dispendio di energia e osservazione clinica. I dati ricavati da queste aree sono acquisiti e presentati in formati appropriati come materiale descrittivo. Il materiale è poi analizzato, integrato e interpretato dal clinico, o da altro personale, e da esso viene generato un report dell'analisi del movimento.

Per l'acquisizione dei dati sono utilizzati dei dispositivi di misura come i markers riflettenti sia attivi che passivi e gli elettrodi, i quali vengono attaccati al soggetto, mentre nel pavimento del laboratorio sono posizionate delle pedane di forza.

I sistemi di tracciamento includono videoregistrazioni, telemetria elettromiografica e sistemi di rilevamento della posizione dei marker. L'informazione è presentata all'interprete come grafici e dati numerici per la cinematica, cinetica e le forze di reazione al suolo; come attività elettromiografica e come registrazioni video.

All'interprete sono anche presentati i dati clinici ottenuti dal personale del laboratorio di analisi del cammino. Questo personale è composto dai clinici che amministrano i trattamenti dei pazienti, i quali devono necessariamente capire la metodologia e le teorie di modellazione, e dai tecnici, che sviluppano i test clinici e operano l'analisi del movimento in laboratorio. Per farlo essi devono comprendere le domande e i bisogni dei clinici, così come i problemi dei pazienti. [6]

### **2.1.1 La cinematica**

La cinematica descrive il movimento spaziale del corpo senza tener conto delle forze che lo generano, più precisamente misura la dinamica del range di movimento di un'articolazione (o di un segmento corporeo). Per effettuare queste misurazioni vengono impiegati dei marker riflettenti applicabili sulla cute oppure posizionati sulle bacchette di calibrazione. I dati sono acquisiti da videocamere posizionate in modo tale che almeno due rilevino il paziente lungo il percorso. Le immagini sono poi processate da un computer che genera i risultati tramite grafici. Questi possono essere confrontati con i valori tabulati in base all'età e alle diverse condizioni di cammino. Sono facilmente paragonabili anche con gli studi precedenti e con eventuali dati preoperatori. [7]

### **2.1.2 La cinetica**

La cinetica descrive i meccanismi che causano il movimento. Questi sono le forze di reazione al suolo, i momenti articolari, il centro di massa, accelerazione e velocità angolari di ogni segmento corporeo. Queste forze e momenti articolari sono derivati dalle misurazioni delle pedane di forza e dai dati di cinematica. Sono richiesti anche i dati antropometrici del paziente (lunghezza delle gambe, lunghezza del piede, ecc..). I trasduttori delle pedane sono posizionati in modo tale che la forza verticale, medio-laterale, anteroposteriore e la coppia possano essere misurate e successivamente confrontate coi valori tabulati. Quando i dati di cinetica sono combinati con quelli di cinematica e di antropometria, si possono rappresentare in modo accurato le forze agenti su ciascuna articolazione. [7]

### **2.1.3 L'elettromiografia**

I dati di elettromiografia sono acquisiti dai segnali elettrici generati dalle contrazioni muscolari; l'acquisizione è fatta tramite elettrodi di superficie o ad ago, che sono inseriti direttamente nel muscolo. Gli elettrodi di superficie sono sufficienti a misurare l'attività di gruppi muscolari, come gli adduttori o il complesso gastrocnemio-soleo. Il fenomeno di cross-talk tra muscoli adiacenti può

essere un problema, per questo la registrazione dell'attività muscolare più profonda è necessario utilizzare degli elettrodi ad ago inseriti direttamente nei muscoli.

Nel caso in cui i pazienti siano bambini è difficile realizzare una procedura simile, per cui generalmente si utilizza l'elettromiografia di superficie (sEMG). Interruttori plantari, o dispositivi simili che misurano il tempo, sono utilizzati per sincronizzare i dati sEMG con il ciclo del passo. Quando i dati di sEMG sono combinati con quelli di cinematica e cinetica, si raggiunge una completa comprensione del cammino del paziente. [7]

## **2.2 Le applicazioni della *gait analysis***

Si è visto che l'analisi del cammino è utile in vari campi, in particolare per i soggetti affetti da X Fragile permette una valutazione che incide sulle decisioni prese dai clinici riguardanti il piano da adottare per ogni singolo paziente, sia che preveda la riabilitazione o l'intervento chirurgico. L'analisi del cammino è molto utile in generale anche per valutare l'efficacia di arti protesici, incluso il loro allineamento con il resto del corpo, il design e la performance e per stimare eventuali modifiche ai dispositivi. Può essere usata per studiare la progressione di malattie neuromuscolari e per differenziare e classificare condizioni patologiche, ma anche per valutare la funzionalità in caso di sostituzioni totali delle articolazioni e infine documentare la riabilitazione dopo un infortunio sportivo. [6]

### **2.2.1 Protocollo generale**

I protocolli standard dell'analisi del cammino consistono degli stessi elementi di base. Le registrazioni cominciano con una prova statica che fornisce informazioni riguardo alla posizione eretta del paziente e consente di calibrare il modello di marker nell'analisi strumentale.

In seguito, vengono portate a termine delle prove di cammino su un percorso sufficientemente lungo. Il paziente dovrebbe camminare a una velocità regolata da se stesso in modo tale che sia rappresentativa del suo cammino usuale. Dovrebbero essere evitate istruzioni su come muoversi per riuscire ad evocare un andamento spontaneo, ma quando un bambino inizia a mostrare un cammino indesiderato, come la corsa o un eccessivo guardarsi intorno, normalmente vengono fatte delle correzioni per evitare che i dati acquisiti siano inadoperabili.

Le sessioni di analisi del movimento dovrebbero includere esaminazioni fisiche strutturate per l'intervallo di movimento delle articolazioni, la lunghezza muscolare, la forza muscolare e la selettività, spasticità e altre caratteristiche cliniche necessarie per un'interpretazione accurata dei dati di analisi del cammino. [6]

### 3. L'analisi del movimento in bambini affetti da FXS

L'analisi del movimento nella Sindrome dell'X Fragile può essere rilevante per la valutazione del controllo motorio della camminata e può aiutare a comprendere una possibile correlazione tra abilità funzionali e intellettive. I deficit tipici nel controllo esecutivo e l'iperattività hanno ostacolato l'utilizzo dei protocolli di analisi del movimento standard.

Specialmente in pazienti con ID, le difficoltà a capire le istruzioni e la mancanza di consapevolezza del proprio corpo durante gli esami fisici possono influenzare negativamente il risultato delle misurazioni. Nonostante ciò, la gait analysis ha un valore considerevole per i pazienti con ID. Dato che queste persone hanno sperimentato per tutta la vita livelli di attività fisica bassi, identificare e trattare delle possibili anomalie del cammino per tenerli attivi il più possibile è di massima importanza.

La disabilità intellettiva può generare da un range di diverse cause, ad esempio genetiche (Sindrome di Down, Sindrome di Prader-Willi, Sindrome di Williams) o acquisite (Paralisi cerebrale, Herpes encefalitico, intossicazione da piombo). Lo sviluppo motorio ritardato si vede spesso nella popolazione con ID, sicuramente già in giovane età. Sia nelle popolazioni con uno sviluppo tipico sia in quelle con ID, importanti correlazioni sono state trovate tra la performance motoria e le funzioni cognitive così come tra le funzioni esecutive e lo sviluppo del linguaggio. [8]

Nei soggetti con Sindrome di Down, Sindrome di Prader-Willi, Sindrome di Williams sono state osservati dati di velocità ridotta con passi brevi, flessione estesa del ginocchio e/o dell'anca e ridotta escursione dell'articolazione della caviglia durante la rotazione della stessa e della punta del piede, insieme con un'aumentata variabilità intra-soggetto del pattern della camminata. Queste sindromi sono caratterizzate sia da invalidità fisica che cognitiva, e pertanto entrambi gli aspetti sono considerati responsabili per le loro alterazioni nella camminata. Guardando a questi dati ciò che ci si aspetta è che anche nella Sindrome dell'X Fragile si ripetano caratteristiche simili. [9]

In particolare, quest'ultima è caratterizzata da condizioni muscoloscheletriche specifiche. È associata ad una aumentata attività motoria (ipercinesia), che include l'iperattività e le stereotipie motorie (movimenti ripetitivi e senza uno scopo). L'iperattività è già stata quantificata in modelli di roditori usando degli open field test per misurare l'attività locomotoria dell'animale in uno spazio definito. Un metodo quantitativo equivalente però non esiste per gli uomini. Gli attuali strumenti di risultato utilizzati quando si studiano gli effetti farmaceutici (o di altre terapie) sulla ipercinesia, utilizzano tipicamente scale di valutazione genitore/tutore. Queste scale rappresentano lo standard di riferimento per le ricerche condotte nell'ambito di studi clinici e sono sia valide che affidabili. Tuttavia, esse non sono ideali poiché sono qualitative, per natura soggettive, incapaci di rilevare piccole variazioni nei cambiamenti comportamentali e tendono a mostrare l'effetto *ceiling/floor*. [10]

### **3.1 Una soluzione: la tecnologia markerless**

Ipotizziamo che, nonostante le ovvie difficoltà nel fare un'analisi del movimento in soggetti con condizioni di sviluppo neurologico ridotto, si possano rilevare specifiche alterazioni nel controllo motorio della camminata in una popolazione di bambini FXS. La valutazione di queste caratteristiche può aiutare nel pianificare una riabilitazione personalizzata. Nei bambini affetti dalla sindrome, deficit severi nel controllo esecutivo e nelle abilità visuospatiali, un elevato grado di ansia, iperattività e altri problemi comportamentali, hanno ostacolato l'applicazione dello stato dell'arte dell'analisi del movimento attraverso l'utilizzo di pedane di forza, stereofotogrammetria ed elettromiografia di superficie. Per queste ragioni, si è ovviato al problema sviluppando un protocollo di analisi del cammino basata su video (markerless) accoppiata con la sEMG. [9]

Infatti, il posizionamento dei marker richiede sia che un esperto spenda una quantità considerevole di tempo nella loro applicazione sulla cute sia un soggetto che capisca le procedure senza opporsi e che sia cooperativo con le istruzioni date dai clinici. Dal soggetto di una popolazione con FXS e/o autismo ci si aspetta poca cooperazione durante questa lunga preparazione, a causa dei problemi comportamentali che includono la sensibilità tattile, che li spinge a 'difendersi', ansia, mancanza di tollerabilità e comprensione della procedura.

Ciò che si è cercato di fare studiando e testando l'utilizzo della tecnologia markerless, è quantificare l'attività motoria in bambini con FXS, mettendoli poi a confronto con bambini sani. Le ipotesi sono che un sistema markerless di analisi del movimento sia capace di fornire misure quantitative dell'ipercinesia osservata clinicamente sui soggetti con FXS, oltre a livelli differenziati di attività motoria tra quest'ultimi e i controlli.

Questa nuova metodologia basata su video prende spunto da quella adottata per studiare il cammino di un gruppo di soggetti con il Parkinson durante l'immersione in acqua. Il software di tracciamento automatico adottato è stato originariamente sviluppato per lavorare sott'acqua in modo tale da valutare la cinematica dei nuotatori, e la sua affidabilità è stata testata contro un software di tracking automatico commerciale. Per la FXS viene utilizzata una versione modificata dell'algoritmo di tracking automatico, in modo tale da tracciare le caratteristiche applicate a posteriori alle sequenze video. [9]



## 4. Il cammino

Il cammino può essere definito come “un metodo di locomozione che utilizza in modo alternato e ripetuto gli arti inferiori per garantire sia supporto che propulsione” [11]. Una definizione più specifica è la seguente: “Il cammino è una serie di movimenti ritmici degli arti inferiori, superiori, del bacino e del tronco che, determinando uno spostamento in avanti del centro di gravità, producono, attraverso una serie di traslazioni e di rotazioni dei segmenti ossei e delle articolazioni interessate, lo spostamento del corpo in avanti” [12]. Quindi il cammino utilizza una sequenza ripetitiva di movimenti che fanno avanzare gli arti inferiori del corpo mentre contemporaneamente viene mantenuta la stabilità dello stesso.

### 4.1 Il ciclo del passo e le sue fasi

Il ciclo del passo è definito come l'intervallo di tempo tra due occorrenze successive di un evento che si ripete durante il cammino. Ogni ciclo è suddiviso in due periodi: appoggio (*stance*) ed oscillazione (*swing*). L'appoggio del tallone (*heel strike*) e il sollevamento della punta del piede (*toe off*) sono definiti eventi istantanei. (Fig.2) [7]

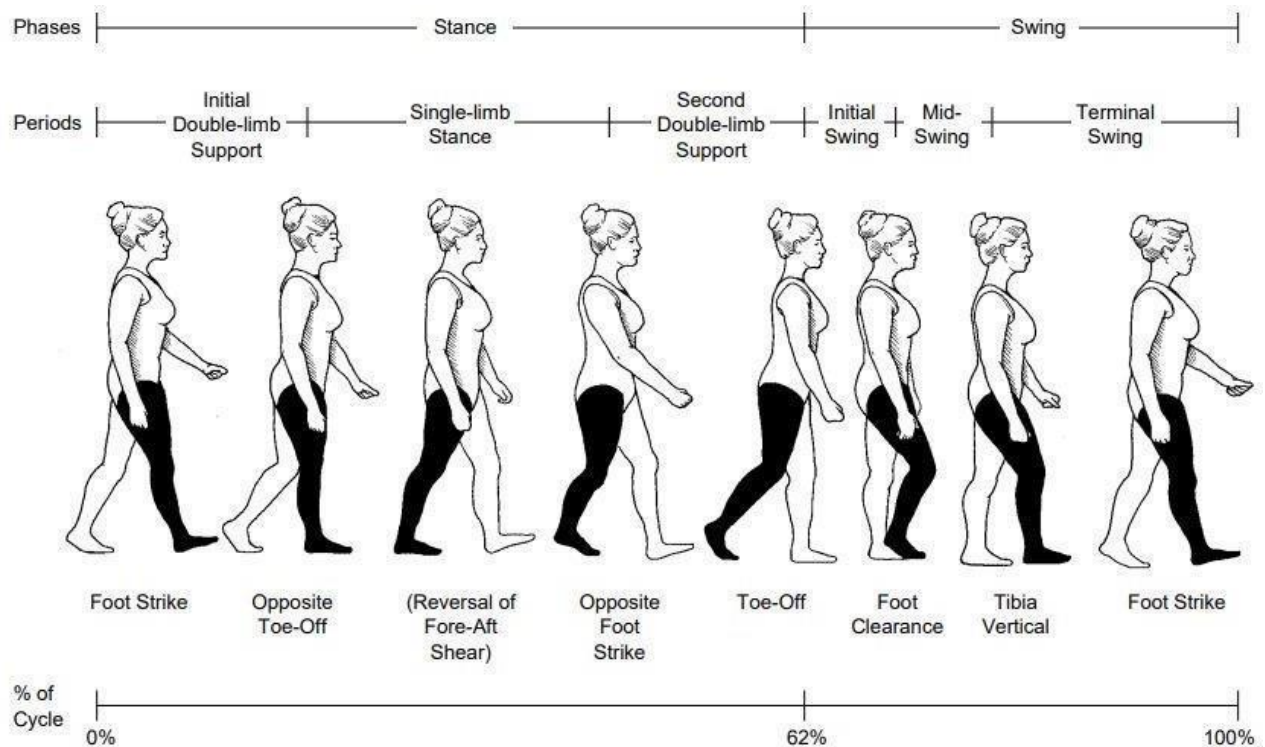


Figura 2: Tipico ciclo del passo normale [7]

Gli eventi istantanei in un ciclo del passo, che definiscono l'inizio e la fine delle sue sottofasi, sono (Tabella 1):

- Il contatto iniziale, che corrisponde all'*heel strike*
- Il sollevamento della punta del piede controlaterale
- Il contatto iniziale del tallone controlaterale
- Il *toe off* del piede
- La *foot clearance*
- La tibia verticale
- Il successivo contatto iniziale dello stesso piede

I due periodi principali sono suddivisi a loro volta in sottofasi: quattro fanno parte della fase di appoggio, quando il piede è a contatto col terreno, e tre rientrano nella fase di oscillazione, quando il piede oscilla in aria. [11]

In particolare, la fase di appoggio è chiamata anche “fase di sostegno” o “fase di contatto” ed è l'intervallo tra *heel strike* e *toe off*. Le sue sottofasi sono:

- risposta al carico (fase di doppio appoggio iniziale)
- appoggio intermedio
- appoggio terminale
- pre-oscillazione

La fase di oscillazione inizia con il *toe off* e finisce al successivo *heel strike* dello stesso piede.

È suddivisa in:

- oscillazione iniziale
- oscillazione intermedia
- oscillazione terminale

**Table 1**  
**Gait Cycle: Events, Periods, and Phases**

Event	% Cycle	Period	Phase	
Foot strike	0	Initial double-limb support	Stance, 62% of cycle	
Opposite toe-off	12			Single-limb stance
Opposite foot strike	50			
Toe-off	62	Second double-limb support		
Foot clearance	75	Initial swing		Swing, 38% of cycle
Tibia vertical	85	Midswing		
Second foot strike	100	Terminal swing		

Tabella 1: Gli eventi del ciclo del passo, che definiscono i periodi funzionali e le fasi del ciclo, sono il contatto iniziale, che corrisponde al *foot strike*, il *toe off* del controlaterale, l'*heel strike* del controlaterale, il *toe off* del piede, la *foot clearance*, la tibia verticale, il secondo *heel strike* dello stesso piede. [7]

La fase di appoggio è il periodo di tempo durante il quale il piede è a contatto con il terreno e comincia con l'appoggio del tallone, occupa circa il 60% del ciclo totale. Nello specifico avviene l'accettazione del carico con flessione plantare che si sviluppa alla caviglia per portare tutto il piede in appoggio sul terreno. In seguito, si ha la successiva fase di appoggio intermedio, in cui il peso del corpo viene spostato in avanti oltre al piede stabile, mentre la caviglia esegue una dorsiflessione. Nella fase di appoggio finale il tallone lascia il terreno e la pianta del piede si flette in posizione di pre-oscillazione, portando al sollevamento della punta. Durante questi movimenti vi è un solo piede in appoggio sul terreno e per questo si parla di periodo di appoggio singolo.

Il secondo termine è associato all'intervallo di tempo in cui il piede è sollevato in aria per avanzare la gamba e comincia con il sollevamento dal terreno del piede. Questa fase occupa circa il 40% del ciclo, con l'oscillazione iniziale in cui i muscoli controllano il sollevamento del piede; poi avviene l'oscillazione intermedia e infine quella terminale, in cui il piede si prepara per un nuovo contatto del tallone con il terreno prima che il ciclo ricominci.

Infine, sono presenti anche due periodi di doppio appoggio, ognuno dei quali è il 10% del ciclo del passo e in cui entrambi i piedi sono a contatto con il terreno. [11]

## 4.2 Parametri spaziotemporali

Vi sono poi parametri importanti utilizzati per descrivere il cammino di un soggetto:

- Direzioni di progressione: è la direzione in cui il paziente avanza lungo il percorso durante il raccoglimento dei dati.
- Lunghezza di un ciclo del passo, o *step length*: indica la distanza dal contatto iniziale di un piede al contatto iniziale del piede controlaterale. Questa misura viene denominata in base al piede che sta davanti. Per esempio, la lunghezza del passo destro è la distanza tra l'appoggio del tallone sinistro a quello destro, o la distanza coperta dall'arto inferiore destro nel fare un passo. Nel cammino anormale, le lunghezze del passo delle due parti potrebbero essere diverse.
- Lunghezza di un singolo passo, o *stride length*: è la distanza tra il contatto iniziale di un piede al contatto iniziale successivo dello stesso piede. Include una *step length* del piede sinistro e una del piede destro.
- Velocità del cammino: è la distanza coperta dal soggetto in un tempo dato. Si distinguono la velocità istantanea, che varia da un istante all'altro durante il cammino, e la velocità media lungo il piano di progressione, che è il prodotto cadenza per la lunghezza del passo, o anche la lunghezza del passo diviso la sua durata. È espressa in centimetri/secondi o metri/minuti. Per un bambino di 7 anni la media è 114 cm/s, per un adulto over 40 è 123 cm/s.

- Cadenza: è il numero di passi compiuti in un minuto. Per un bambino di 7 anni è circa 143steps/min. Per un adulto over 40 la cadenza del passo è 114 step/min.
- Durata della fase di appoggio: è il tempo in cui il piede rimane a contatto con il terreno tra due *heel strike* consecutivi.
- Durata della fase di oscillazione: è il tempo in cui il piede si trova in aria tra un *toe off* è un *heel strike* consecutivi. [11]

## 5. Materiali e metodi

Per migliorare l'affidabilità della tecnologia markerless utilizzata per valutare il cammino dei bambini affetti da Sindrome dell'X Fragile, mi è stato assegnato un breve progetto all'interno del Laboratorio di Analisi del Movimento dell'Università degli Studi di Padova, su cui si basa il presente lavoro di tesi. L'obiettivo è mettere a confronto i valori dei parametri temporali del cammino di due diversi gruppi di bambini, entrambi affetti da FXS: il primo è formato da 4 soggetti con mutazione completa e il secondo da 3 soggetti con premutazione.

Il primo step dello studio consiste nella raccolta dei dati: attraverso i video dei 7 soggetti, precedentemente raccolti dal laboratorio nel corso di un altro studio, sono stati ricavati i frame degli istanti significativi del ciclo del passo. Attraverso il software AVI Converter un normale video .mp4 viene convertito in un file .avi in modo tale che sia possibile visualizzare ben 30 frames al secondo e identificare con la maggior precisione possibile l'heel strike, il toe off e l'heel strike successivo dei pazienti. In particolare, per ciascun bambino sono stati ricavati i dati di 20 cicli del passo sia per la gamba destra che per quella sinistra e sono stati raccolti in un file Excel<sup>3</sup>.

A questo punto il secondo step della ricerca prevede la progettazione di un codice con l'utilizzo dell'ambiente di calcolo Matlab<sup>4</sup>. Per realizzare un codice chiaro e ordinato sono state create delle funzioni ad hoc, le quali sono in grado di gestire tutti i dati ricavati dall'analisi precedente. Oltre a queste sono state utilizzate anche le funzioni già implementate in Matlab, in particolare quelle per il calcolo della media e della deviazione standard. Questi dati sono utili ai fini del confronto che si vuole fare tra il gruppo con mutazione completa e quello premutato. Per far ciò si è scelto di calcolare l'indice di variabilità di alcuni parametri temporali per ciascun gruppo di bambini, questi sono: la cadenza, la durata del ciclo del passo, la durata della fase di *stance* e la durata della fase di *swing*. Questi dati sono stati poi raccolti ordinatamente in un file Excel<sup>5</sup> e sono stati analizzati.

### 5.1 Coefficiente di variabilità

Il Coefficiente di Variabilità, CV, è un indice di misura della variabilità relativa. In generale, è definita come una misura di dispersione espressa in percentuale, data dalla divisione tra deviazione standard e media: [13]

$$CV (\%) = \frac{\text{deviazione standard}}{\text{media}} \times 100$$

---

<sup>3</sup> Appendice A

<sup>4</sup> Appendice B

<sup>5</sup> Appendice C

Questo indice presenta diverse problematiche a cui si deve prestare particolare attenzione quando lo si utilizza, ad esempio i valori normalmente calcolati potrebbero non essere quelli reali dal momento che nessuna correzione viene fatta per gli effetti dati dalla correlazione tra le variabili. Inoltre, spesso i calcoli vengono eseguiti con valori campione e non si può essere certi che essi rappresentino accuratamente la variabilità dell'intera popolazione. Infatti, quando si sceglie di utilizzare questo coefficiente per comparare due o più gruppi ci si deve assicurare che le condizioni di misura siano le stesse, in modo tale da garantire la massima veridicità dell'acquisizione.

Nonostante le limitazioni che presenta il coefficiente, nelle condizioni in cui vi siano deviazioni dal valore di CV stabilito per una particolare acquisizione, esso può essere utile per indicare che un certo cambiamento è avvenuto nella popolazione, oppure che c'è stata una modificazione nelle condizioni di misura. Quindi risulta utile per avere una valutazione quantitativa della variabilità relativa tra gruppi a confronto, assicurandosi di specificare le condizioni di utilizzo e adottando qualche modifica per renderlo maggiormente affidabile. [14]

## 6. Risultati

Le conclusioni tratte da questo studio coincidono con le ipotesi fatte inizialmente, ovvero che il gruppo di bambini con premutazione hanno indici di variabilità dei parametri temporali più bassi rispetto al gruppo con mutazione completa.

In particolare, il valore della fase di *stance* per il gruppo con mutazione completa è più del doppio rispetto al gruppo con premutazione; il valore della fase di *swing* risulta essere esattamente il doppio; il valore della durata del passo è quasi il triplo; infine, il valore della cadenza è anch'esso quasi il triplo rispetto al gruppo premutato.<sup>6</sup>

Questi risultati sono in linea con ciò che ci si aspetta da un'analisi come quella effettuata dal presente elaborato. Infatti, per il gruppo di soggetti portatori di una mutazione completa è normale aver ottenuto valori elevati degli indici di variabilità, in quanto essi hanno un fenotipo più grave rispetto al gruppo con premutazione e quindi presentano difficoltà maggiori nella camminata.

Nello specifico, questi bambini hanno un passo instabile e discontinuo, dovuto sia alla disabilità intellettiva sia ai problemi motori che derivano dalla sindrome.

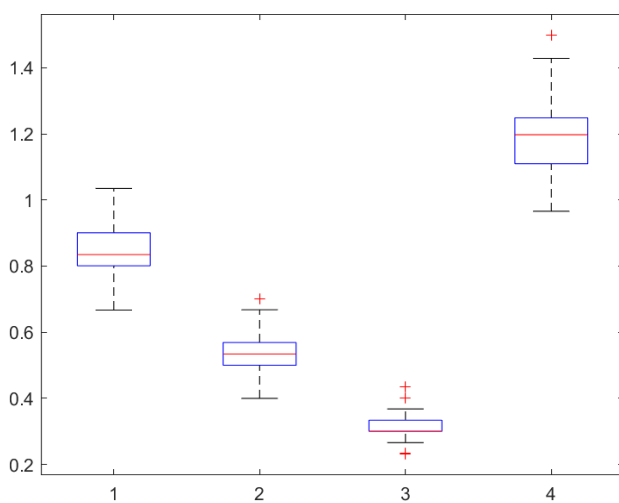


Figura 3: Box plot per il **gruppo premutato**.  
1) durata, 2) stance, 3) swing, 4) cadenza

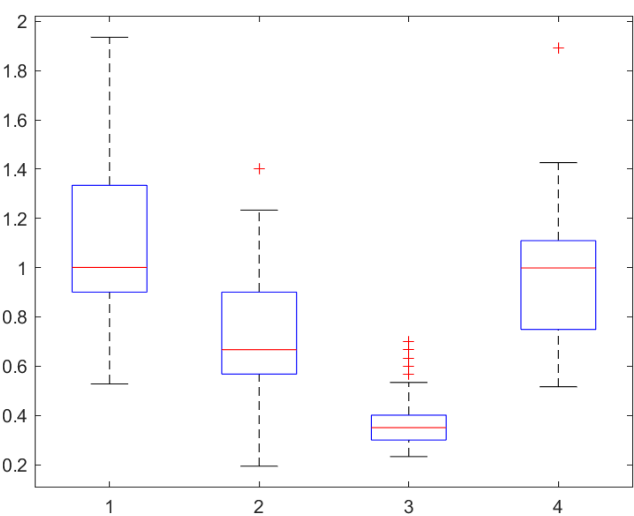


Figure 4: Box plot per il **gruppo full mutato**.  
1) durata, 2) stance, 3) swing, 4) cadenza

<sup>6</sup> Fare riferimento all'Appendice C per i valori esatti



## Conclusione

Camminare è un'azione compiuta dalla maggior parte delle persone in modo naturale e senza problemi, ma alcune malattie modificano certi attributi del nostro corpo portando ad un'alterazione del passo.

Le misure dei parametri spaziotemporali e delle forze che guidano il cammino sono utilizzate come indici per verificare se il soggetto presenta funzioni cognitive e/o motorie alterate. Nel caso di pazienti con delle anomalie del cammino, gli indici si discosteranno da quelli calcolati per i pazienti sani, dando prova della presenza di problemi cognitivi e/o motori.

In particolare, nelle malattie come la sindrome dell'X Fragile il paziente presenta caratteristiche quali ritardo globale dello sviluppo, disabilità intellettiva più o meno grave, disturbi dell'apprendimento e della capacità di relazionarsi con gli altri. Dal momento che non esiste una cura per questa sindrome, così come per tante altre malattie, l'analisi del movimento si pone come obiettivo quello di quantificare il cammino e le sue componenti, in modo tale da permettere la creazione di piani di riabilitazione o di intervento chirurgico che possano migliorare la vita dei pazienti.

L'obiettivo di questa tesi è il calcolo dei coefficienti di variabilità dei parametri temporali misurabili dopo aver raccolto i dati di tre istanti del cammino: l'appoggio del tallone, il sollevamento della punta e un secondo riappoggio. I parametri ottenuti sono: durata del passo, durata della fase di appoggio, durata della fase di oscillazione e cadenza. Gli indici di questi valori sono stati calcolati per due gruppi di bambini affetti da Sindrome dell'X Fragile e poi sono stati confrontati tra loro. Dalle analisi effettuate è emerso che il gruppo con mutazione completa ha una variabilità molto più elevata dei bambini del gruppo con premutazione, esattamente come era stato ipotizzato inizialmente.

Questo tipo di ricerca è ancora in fase di forte sviluppo e in parte il motivo risiede nel fatto che per i pazienti malati la collaborazione con il personale clinico e di laboratorio è involontariamente difficile.

Il mio interesse verso la disciplina, che mi ha spinto ad approfondire l'argomento in questo elaborato, nasce proprio dalla consapevolezza che sono ancora tante le ricerche da effettuare per poter arrivare ad una piena comprensione del movimento umano, aiutando così le persone per cui un'azione semplice come camminare è una sfida quotidiana.

## Bibliografia

- [1] Stone W. L., “*Fragile X Syndrome*”, StatPearls, October 2017
- [2] Piatkowska W.J., Spolaor F., Romanato M., Polli R., Huang A., Murgia A., Sawacha Z.– “*A Supervised Classification of Children with Fragile X Syndrome and Controls Based on Kinematic and sEMG Parameters*”, Gait & Posture, Volume 90, Supplement 1, October 2021, Pages 180-181
- [3] Dahlhaus R. – “*Of Men and Mice: Modeling the Fragile X Syndrome*”, Frontiers: MolecularNeuroscience, Section: Neuroplasticity and Development, 2018, pages 11-41
- [4] Jacquemont S., Hagerman R. J., Hagerman P. J., Leehey M. A.– “*Fragile-Xsyndrome and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: two faces of FMR*”, THE LANCET Neurology, Volume 6, Issue 1, January 2007, Pages 45-5
- [5] Boyle L, Kaufmann WE. – “*The behavioral phenotype of FMR1 mutations*”, American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics) 154C: 469–47, 2010
- [6] Gage J.R., Deluca P.A., Renshaw T. S. – “*Gait Analysis: Principles and Applications – emphasis on its use in cerebral palsy*”, The Journal of Bone & Joint Surgery, Volume 77, Issue 10, October 1995, p 1607-1623
- [7] Chambers H. G., Sutherland D. H. – “*A practical guide to gait analysis*”, The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, Volume 10, Issue 3, May 2002, p 222-231
- [8] Hallemans A., Van de Walle P., Wyers L., Verheyen K., Schoonjans A-S., Desloovere K., Ceulemans B. – “*Clinical usefulness and challenges of instrumented motion analysis in patients with intellectual disabilities*”, Gait & Posture, Volume 71, June 2019, Pages 105-11
- [9] Cibir F., Ciniglio A., Guiotto A., Ricca M., Piatkowska W.J., Spolaor F., Polli R., Murgia A., Sawacha Z.– “*Feasibility and Reliability Assessment of Video-Based Motion Analysis and Surface Electromyography in Children with Fragile X during Gait*”, Sensors, Volume 14: 4746, 2021

- [10] O’Keefe J. A., Espinoza Orías A. A., Khan H., Hall D. A., Berry-Kravis E., Wimmer M. A. – “*Implementation of a markerless motion analysis method to quantify hyperkinesia in males with fragile X syndrome*”, *Gait & Posture*, Volume 39, Issue 2, February 2014, Pages 827-830
- [11] Kharb A., Saini V., Jain Y.K, Dhiman S. – “*A review of gait cycle and its parameters*”, *International Journal of Computational Engineering & Management*, Volume 13, July 2011
- [12] Perry J., Burnfield J. M., “*Gait Analysis: Normal and Pathological Function*”, SlackIncorporated, 2nd Edition, February 2010
- [13] Kroneberg D., Elshehabi M., Meyer A., Otte K., Doss S., Paul F., Nussbaum S., Berg D., Kühn A., Maetzler W., Schmitz-Hübsch T. - “*Less Is More – Estimation of the Number of Strides Required to Assess Gait Variability in Spatially Confined Settings*”, *Frontiers: Aging Neuroscience, Section Parkinson’s Disease and Aging-related Movement Disorders*, January 2019
- [14] Kevensten G., “*The Coefficient of Variation*”, *Nature*, Volume 158, October 1964, pages 520–521

## Appendice A

### Dati iniziali

#### Soggetto 1

	Data Acquisizione		Codice	Tipo di mutazione		
	16/04/2018		xvaa	premutazione		
	HS1 dx	TO dx	HS2 dx	HS1 sx	TO sx	HS2 sx
<b>1</b>	16.416	16.95	17.284	16.884	17.417	17.751
<b>2</b>	17.284	17.851	18.252	17.751	18.385	18.719
<b>3</b>	18.252	18.819	19.219	18.719	19.353	19.72
<b>4</b>	19.219	19.82	20.22	24.424	25.025	25.392
<b>5</b>	20.22	20.754	21.154	25.392	25.962	26.193
<b>6</b>	24.892	25.526	25.792	26.193	26.66	26.994
<b>7</b>	25.792	26.326	26.593	26.994	27.461	27.828
<b>8</b>	26.593	27.027	27.394	31.465	31.932	32.266
<b>9</b>	27.394	27.895	28.262	32.266	32.833	33.166
<b>10</b>	31.064	31.532	31.832	33.166	33.667	34.034
<b>11</b>	31.832	32.332	32.699	37.971	38.505	38.805
<b>12</b>	32.699	33.233	33.567	38.805	39.373	39.74
<b>13</b>	33.567	34.134	34.434	39.74	40.24	40.541
<b>14</b>	38.372	38.972	39.273	44.478	45.078	45.379
<b>15</b>	39.273	39.84	40.107	45.379	45.879	46.113
<b>16</b>	40.107	40.707	41.041	46.113	46.513	46.78
<b>17</b>	44.945	45.445	45.779	50.951	51.451	51.785
<b>18</b>	45.779	46.18	46.446	51.785	52.252	52.553
<b>19</b>	46.446	46.88	47.147	56.023	56.523	56.823
<b>20</b>	50.551	51.051	51.351	56.823	57.357	57.685

**Soggetto 2**

	<b>Data Acquisizione</b>		<b>Codice</b>	<b>Tipo di mutazione</b>		
	16/05/2022		xpga	premutazione		
	<b>HS1 dx</b>	<b>TO dx</b>	<b>HS2 dx</b>	<b>HS1 sx</b>	<b>TO sx</b>	<b>HS2 sx</b>
<b>1</b>	20.654	21.288	21.622	20.153	20.821	21.121
<b>2</b>	21.622	22.256	22.589	21.121	21.822	22.122
<b>3</b>	22.589	23.19	23.557	22.122	22.756	23.123
<b>4</b>	23.557	24.157	24.525	23.123	23.724	24.024
<b>5</b>	24.525	25.125	25.459	24.024	24.658	24.992
<b>6</b>	25.459	26.126	26.426	24.992	25.626	25.993
<b>7</b>	26.426	26.994	27.327	34.067	34.601	34.868
<b>8</b>	33.6	34.134	34.468	34.868	35.435	35.736
<b>9</b>	34.468	34.968	35.302	35.736	36.236	36.47
<b>10</b>	35.302	35.836	36.136	36.47	36.937	37.271
<b>11</b>	36.136	36.57	36.87	37.271	37.738	38.005
<b>12</b>	36.87	37.337	37.604	38.005	38.572	38.906
<b>13</b>	37.604	38.071	38.438	43.277	43.844	44.178
<b>14</b>	38.438	39.039	39.473	44.178	44.678	44.978
<b>15</b>	43.744	44.244	44.611	44.978	45.546	45.846
<b>16</b>	44.611	45.078	45.445	45.846	46.313	46.58
<b>17</b>	45.445	45.913	46.213	46.58	47.08	47.347
<b>18</b>	46.213	46.647	46.98	59.426	59.893	60.194
<b>19</b>	46.98	47.447	47.681	60.194	60.594	60.894
<b>20</b>	47.681	48.115	48.415	60.894	61.361	61.662

**Soggetto 3**

	<b>Data Acquisizione</b>		<b>Codice</b>	<b>Tipo di mutazione</b>		
	06/06/2022		xmaa	premutazione		
	<b>HS1 dx</b>	<b>TO dx</b>	<b>HS2 dx</b>	<b>HS1 sx</b>	<b>TO sx</b>	<b>HS2 sx</b>
<b>1</b>	15.322	15.956	16.29	15.822	16.39	16.723
<b>2</b>	16.29	16.89	17.191	16.723	17.324	17.624
<b>3</b>	17.191	17.791	18.058	17.624	18.158	18.458
<b>4</b>	18.058	18.592	18.892	18.458	19.059	19.326
<b>5</b>	18.892	19.493	19.793	19.326	19.86	20.194
<b>6</b>	19.793	20.294	20.661	20.194	20.761	21.061
<b>7</b>	20.661	21.195	21.562	25.866	26.4	26.7
<b>8</b>	25.499	25.999	26.3	26.7	27.234	27.534
<b>9</b>	26.3	26.834	27.167	27.534	28.101	28.402
<b>10</b>	27.167	27.668	28.001	28.402	28.936	29.236
<b>11</b>	28.001	28.502	28.836	29.236	29.837	30.103
<b>12</b>	28.836	29.336	29.703	30.103	30.637	30.904
<b>13</b>	38.712	39.246	39.58	39.146	39.746	39.98
<b>14</b>	39.58	40.113	40.38	39.98	40.547	40.881
<b>15</b>	40.38	40.948	41.181	40.881	41.381	41.615
<b>16</b>	41.181	41.715	41.982	41.615	42.049	42.316
<b>17</b>	41.982	42.382	42.683	42.316	42.749	43.05
<b>18</b>	42.683	43.116	43.45	43.05	43.55	43.884
<b>19</b>	53.894	54.428	54.761	54.361	54.862	55.162
<b>20</b>	54.761	55.295	55.596	55.162	55.729	55.996

## Soggetto 4

	Data Acquisizione		Codice	Tipo di mutazione		
	17/06/2019		xcna	fullM e		
	HS1 dx	TO dx	HS2 dx	HS1 sx	TO sx	HS2 sx
<b>1</b>	0.934	1.401	1.735	0.534	1.001	1.301
<b>2</b>	1.735	2.202	2.536	1.301	1.802	2.102
<b>3</b>	2.536	3.036	3.403	2.102	2.636	2.936
<b>4</b>	3.403	4.004	4.304	2.936	3.573	3.837
<b>5</b>	4.304	4.838	5.172	3.837	4.404	4.705
<b>6</b>	5.172	5.706	6.039	4.705	5.272	5.572
<b>7</b>	22.289	22.756	23.023	24.191	24.791	25.125
<b>8</b>	24.658	25.225	25.559	25.125	25.659	25.959
<b>9</b>	25.559	26.093	26.393	25.959	26.527	26.793
<b>10</b>	26.393	26.96	27.261	26.793	27.394	27.661
<b>11</b>	27.261	27.794	28.061	37.337	37.938	38.205
<b>12</b>	36.87	37.504	37.804	38.205	38.672	38.972
<b>13</b>	37.804	38.272	38.505	38.972	39.54	39.84
<b>14</b>	38.505	39.072	39.406	39.84	40.474	40.774
<b>15</b>	39.406	40.04	40.34	40.774	41.375	41.708
<b>16</b>	40.34	40.941	41.275	41.708	42.409	42.743
<b>17</b>	41.275	41.909	42.309	42.743	43.337	43.71
<b>18</b>	42.309	42.91	43.277	51.185	51.685	51.919
<b>19</b>	43.277	43.877	44.244	51.919	52.486	52.753
<b>20</b>	51.858	52.052	52.386	52.753	53.253	53.52

## Soggetto 5

	Data Acquisizione		Codice	Tipo di mutazione		
	24/06/2019		xpfba	fullM e		
	HS1 dx	TO dx	HS2 dx	HS1 sx	TO sx	HS2 sx
<b>1</b>	13.881	14.581	15.015	0.367	1.168	1.401
<b>2</b>	15.015	15.949	16.35	14.381	15.215	15.682
<b>3</b>	16.35	17.217	17.518	15.682	16.65	16.95
<b>4</b>	26.693	27.494	27.895	26.093	26.827	27.294
<b>5</b>	66.733	67.935	68.235	27.294	28.095	28.695
<b>6</b>	136.937	137.804	138.272	28.695	29.897	30.297
<b>7</b>	153.287	154.354	154.922	43.744	44.678	45.345
<b>8</b>	157.591	158.559	159.026	45.345	46.246	46.914
<b>9</b>	204.171	205.205	205.706	46.914	48.048	48.615
<b>10</b>	210.444	211.211	211.712	76.844	77.845	78.478
<b>11</b>	217.951	218.652	219.253	78.478	79.88	80.414
<b>12</b>	225.959	226.927	227.227	152.686	153.42	154.121
<b>13</b>	227.227	227.861	228.161	157.057	157.891	158.225
<b>14</b>	228.161	228.929	229.263	227.694	228.362	228.695
<b>15</b>	229.263	230.23	230.831	228.695	229.396	229.796
<b>16</b>	230.831	232.065	232.432	238.071	238.672	239.039
<b>17</b>	232.432	233.267	233.967	239.039	239.806	240.307
<b>18</b>	238.071	238.672	239.039	240.307	240.974	241.308
<b>19</b>	241.341	241.975	242.309	241.308	241.975	242.309
<b>20</b>	242.309	242.976	243.31	242.309	243.01	243.31



## Soggetto 6

	Data Acquisizione		Codice	Tipo di mutazione		
	24/06/2019		xemba	fullM e		
	HS1 dx	TO dx	HS2 dx	HS1 sx	TO sx	HS2 sx
<b>1</b>	1.588	2.122	2.489	1.121	1.655	2.055
<b>2</b>	2.489	3.056	3.423	2.055	2.656	2.956
<b>3</b>	3.423	3.991	4.324	2.956	3.557	3.857
<b>4</b>	4.324	4.892	5.225	3.857	4.458	4.791
<b>5</b>	7.895	8.428	8.795	4.791	5.359	5.659
<b>6</b>	8.795	9.463	9.763	9.329	9.863	10.163
<b>7</b>	9.763	10.346	10.731	10.163	10.898	11.231
<b>8</b>	10.731	11.398	11.732	11.231	11.832	12.199
<b>9</b>	18.172	18.705	19.106	17.704	18.272	18.605
<b>10</b>	19.106	19.706	20.073	18.605	19.273	19.54
<b>11</b>	20.073	20.641	21.008	19.54	20.174	20.507
<b>12</b>	21.008	21.575	21.975	20.507	21.141	21.508
<b>13</b>	26.28	26.88	27.247	21.508	22.075	22.476
<b>14</b>	27.247	27.948	28.348	25.779	26.446	26.78
<b>15</b>	28.348	28.982	29.316	26.78	27.414	27.748
<b>16</b>	36.156	36.757	37.124	27.748	28.448	28.849
<b>17</b>	37.124	37.791	38.158	28.849	29.416	29.816
<b>18</b>	38.158	38.792	39.126	35.689	36.29	36.59
<b>19</b>	39.126	39.793	40.194	36.59	37.291	37.591
<b>20</b>	40.194	40.794	41.128	37.591	38.292	38.592

## Soggetto 7

	<b>Data Acquisizione</b>		<b>Codice</b>	<b>Tipo di mutazione</b>		
	24/06/2019		xpma	fullM e		
	<b>HS1 dx</b>	<b>TO dx</b>	<b>HS2 dx</b>	<b>HS1 sx</b>	<b>TO sx</b>	<b>HS2 sx</b>
<b>1</b>	7.661	8.692	8.962	8.328	9.196	9.563
<b>2</b>	8.962	9.83	10.23	9.563	10.531	10.898
<b>3</b>	10.23	11.164	11.565	10.898	11.899	12.366
<b>4</b>	11.565	12.633	13.033	12.366	13.367	13.8
<b>5</b>	13.033	14.067	14.468	13.8	14.801	15.135
<b>6</b>	14.468	15.435	15.903	36.99	38.091	38.458
<b>7</b>	15.903	16.97	17.371	38.458	39.526	39.893
<b>8</b>	39.893	41.028	41.395	39.893	41.028	41.395
<b>9</b>	41.395	42.429	42.996	41.395	42.429	42.93
<b>10</b>	42.996	43.897	44.331	42.93	43.897	44.298
<b>11</b>	44.331	45.332	45.666	44.298	45.365	45.699
<b>12</b>	45.666	46.733	47.134	45.699	46.733	47.134
<b>13</b>	54.107	54.942	55.309	54.708	55.576	56.043
<b>14</b>	55.309	56.343	56.71	56.043	57.044	57.377
<b>15</b>	56.71	57.611	57.978	57.377	58.345	58.579
<b>16</b>	57.978	58.846	59.146	58.579	59.446	59.847
<b>17</b>	59.146	60.113	60.48	74.027	74.928	75.362
<b>18</b>	73.227	74.294	74.628	75.362	76.23	76.663
<b>19</b>	74.628	75.569	75.963	76.663	77.531	77.965
<b>20</b>	75.963	76.83	77.264	77.965	78.932	79.299

## Appendice B

### Codice MATLAB

```
clear all
close all
clc

excel = readcell("soggetti");

% CV del gruppo premutati

HS1_pre = cell2mat(excel(3:122,1));
TO_pre = cell2mat(excel(3:122,2));
HS2_pre = cell2mat(excel(3:122,3));

% calcolo dei valori di media e deviazione standard dei parametri temporali dei gruppi
% function mean_std

[dur_m_pre, dur_std_pre, stance_m_pre, stance_std_pre, swing_m_pre, swing_std_pre, cad_m_pre,
cad_std_pre] = mean_std (HS1_pre, TO_pre, HS2_pre);

% calcolo dei coefficienti di variabilità del gruppo
% function CV

[CV_dur_pre, CV_stance_pre, CV_swing_pre, CV_cad_pre] = CV (dur_m_pre, dur_std_pre,
stance_m_pre, stance_std_pre, swing_m_pre, swing_std_pre, cad_m_pre, cad_std_pre);

% CV del gruppo full mutati

HS1_full = cell2mat(excel (3:162,5));
TO_full = cell2mat(excel (3:162,6));
HS2_full = cell2mat(excel (3:162,7));

% calcolo dei valori di media e deviazione standard dei parametri temporali dei gruppi
% function mean_std

[dur_m_full, dur_std_full, stance_m_full, stance_std_full, swing_m_full, swing_std_full,
cad_m_full, cad_std_full] = mean_std (HS1_full, TO_full, HS2_full);
```

*% calcolo dei coefficienti di variabilità del gruppo*

*% function CV*

```
[CV_dur_full, CV_stance_full, CV_swing_full, CV_cad_full] = CV (dur_m_full, dur_std_full,  
stance_m_full, stance_std_full, swing_m_full, swing_std_full, cad_m_full, cad_std_full);
```

*% salvataggio dei dati in file excel*

```
xlswrite('CV.xlsx', [CV_cad_pre, CV_swing_pre, CV_stance_pre, CV_dur_pre, CV_cad_full,  
CV_swing_full, CV_stance_full, CV_dur_full
```

### **Function mean\_std**

```
function [dur_m, dur_std, stance_m, stance_std, swing_m, swing_std, cad_m, cad_std] = mean_std  
(HS1, TO, HS2)
```

*% durata*

```
durata = [];  
for i = 1:120  
    dur(i) = HS2(i)-HS1(i);  
    durata = [durata dur(i)];  
end  
dur_m = mean(durata);  
dur_std = std(durata);
```

*% stance*

```
stance = [];  
for i = 1:120  
    stan(i) = TO(i)-HS1(i);  
    stance = [stance stan(i)];  
end  
stance_m = mean(stance);  
stance_std = std(stance);
```

*% swing*

```
swing = [];
```

```

for i = 1:120
    swi(i) = HS2(i)-TO(i);
    swing = [swing swi(i)];
end
swing_m = mean(swing);
swing_std = std(swing);

% cadenza

cadenza = [];
for i = 1:120
    cad(i) = 1/(HS2(i)-HS1(i));
    cadenza = [cadenza cad(i)];
end
cad_m = mean(cadenza);
cad_std = std(cadenza);

boxplot([durata', stance', swing', cadenza']);

end

```

### **Function CV**

```

function [dur_CoV, stance_CoV, swing_CoV, cad_CoV] = CV (dur_m, dur_std, stance_m,
stance_std, swing_m, swing_std, cad_m, cad_std)

dur_CoV = (dur_std/dur_m) * 100;
stance_CoV = (stance_std/stance_m) * 100;
swing_CoV = (swing_std/swing_m) * 100;
cad_CoV = (cad_std/cad_m) * 100;

end

```

## Appendice C

### Dati finali

	<b>Cadenza</b>	<b>Swing</b>	<b>Stance</b>	<b>Durata</b>
<b>Premutati</b>	9.7697422	13.0990398	12.0563866	9.576348935
<b>Full mutati</b>	23.76996421	26.55642531	29.08052298	24.65659397