



Università degli Studi di Padova

Facoltà di Scienze Statistiche

Corso di Laurea in Statistica e Gestione delle Imprese

Tesi di Laurea

**SCLEROSI MULTIPLA:
confronto tra due possibili terapie riabilitative**

Relatore: Prof.ssa Laura Ventura

Correlatori: Dott. Lamberto Piron e Dott. Andrea Turolla

**Laureando:
Massimiliano Scognamiglio
Matricola: 557145 – GEI**

Anno Accademico 2009/2010

Desidero ringraziare i miei genitori
per avermi dato la possibilità di frequentare
l'università, i miei amici di sempre (Stipe, Capo, Bez),
i compagni e amici di facoltà e la Giovanna
per essermi stati vicini in questo periodo
della mia vita.

Un particolare ringraziamento va alla
Prof.ssa Laura Ventura e ai Dottori Turolla e Piron
per l'attenzione e la cortesia nei miei confronti.

INDICE

	Pag.
INTRODUZIONE	7
CAPITOLO 1 - Sclerosi multipla: trattamenti e variabili	
1.1 Lo Smart Balance Master	9
1.2 La raccolta dei dati	11
1.3 Descrizione delle variabili	13
CAPITOLO 2 - Analisi preliminari sull'effetto del trattamento	
2.1 Test di adattamento	16
2.2 Relazione tra variabili	17
2.3 Analisi delle variabili funzionali	21
2.4 Analisi delle variabili edss, sensoriali e cinematiche	25
2.5 Conclusioni	30
CAPITOLO 3 – Analisi della covarianza	
3.1 Analisi della covarianza per dati pre - post	31
3.2 ANCOVA per le variabili funzionali	33
CONCLUSIONI	39
RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI	41

INTRODUZIONE

Obiettivo di questa tesi è valutare se un particolare trattamento (esercizio con *feed-back* rinforzato), per la riabilitazione delle persone affette da sclerosi multipla, può essere uno strumento valido per migliorare le condizioni di equilibrio dei pazienti e la loro capacità di svolgere compiti motori, in particolare confrontando i risultati ottenuti con quelli di un trattamento tradizionale. I dati sono stati raccolti presso l'Istituto di Cura San Camillo di Venezia tra il 1997 ed il 2003, su un campione di 42 pazienti suddivisi in due gruppi, a seconda del trattamento applicato.

La sclerosi multipla, detta anche sclerosi a placche, è una malattia infiammatoria cronica demielinizzante che colpisce il sistema nervoso centrale. Si tratta di un processo degenerativo autoimmune della mielina, sostanza che avvolge i neuroni come una guaina e permette una trasmissione rapida e integra degli impulsi nervosi. La progressiva distruzione delle guaine mieliniche determina il blocco o il rallentamento degli stimoli nervosi che partono dal sistema nervoso centrale e arrivano ai vari distretti periferici, dando luogo ad una serie di segni e sintomi in relazione alle aree del sistema nervoso centrale interessate. Questi sintomi sono:

- visione appannata e offuscata, visione doppia (diplopia), tremore oculare;
- perdita totale o parziale dell'equilibrio (interessamento dei nuclei vestibolari), tremori e incapacità di coordinare movimenti (atassia, per interessamento cerebellare);
- debolezza muscolare (astenia), diminuzione del tono muscolare, iperreflessia, spasticità, paresi (monoparesi, emiparesi e paraparesi: per interessamento delle vie piramidali);
- disturbi e perdita della sensibilità;
- disfunzioni vescicali;
- difficoltà a parlare, fino alla perdita della parola;
- alterazione delle funzioni cognitive (attenzione, apprendimento, memoria a lungo termine), depressione;
- disturbi che interessano l'intestino, la sessualità, dolore ecc.

Il problema della perdita dell'equilibrio riveste grande importanza per molti pazienti affetti da sclerosi multipla, in quanto condiziona, fino a precludere, l'autonomia negli spostamenti e aumenta il rischio di cadute (Monaco, 2004).

Gli esercizi con *feed-back* (retroazione) rinforzato consistono nel mostrare al paziente le immagini delle attività appena effettuate, per metterlo in condizione di evidenziare e poter correggere più semplicemente eventuali errori di postura e di movimento.

Le variabili prese in esame nello studio sono 21 e per 15 di queste ne viene valutato il valore in due momenti diversi (prima e dopo il trattamento) per poter verificare il miglioramento delle condizioni del paziente e quindi l'effettiva validità della terapia proposta.

La tesi è sviluppata su tre capitoli. Nel primo capitolo si presentano le variabili oggetto di studio, spiegando come sono stati raccolti i dati all'interno dell'Istituto di Cura. Nel secondo capitolo viene presentata un'analisi preliminare delle variabili. Nel terzo ed ultimo capitolo viene svolta un'analisi della covarianza (ANCOVA), utile a modellare dati del tipo pre - post terapia e differenziato per gruppo di trattamento.

SCLEROSI MULTIPLA: TRATTAMENTI E VARIABILI

In questo capitolo viene spiegato come sono stati raccolti i dati sui pazienti e viene descritta ogni variabile, utile per l'analisi. Lo scopo principale di questo capitolo è sia presentare il problema medico oggetto di studio nella tesi sia indicare quali variabili sono considerate sul campione osservato.

1.1 LO *SMART BALANCE MASTER*®

L'utilizzo di tecnologie avanzate per la riabilitazione a seguito di patologie neurologiche, al posto dei trattamenti tradizionali in palestra, ha sempre più interessato gli studiosi del campo negli ultimi anni. La letteratura in materia è in fervida evoluzione e spazia dalla realtà virtuale a macchine progettate apposta per la riabilitazione e la registrazione dei movimenti del paziente. Proprio una di queste macchine, lo *Smart Balance Master*® (*NeuroCom International, Inc. Clackamas, OR*), è stata utilizzata per il nostro studio. Lo *Smart Balance Master*® (Figura 1.1) è una pedana posturografica a celle di carico in grado di registrare le forze applicate dai piedi dell'utente e calcolare le caratteristiche temporali e spaziali dei movimenti del centro di gravità, quindi a quantificare il coinvolgimento dei diversi sistemi sensoriali e motori deputati al controllo dell'equilibrio.



Figura 1.1: Immagine e fotografia di uno *Smart Balance Master*®.

Lo *Smart Balance Master*® permette di modificare diversi parametri, quali la velocità, la successione degli esercizi e la complessità del compito motorio richiesto, in modo da non lasciare al paziente l'opportunità di adattarsi ad un controllo invariante della macchina, stimolando così le sue capacità di attivazione delle strategie sensoriali e motorie utili al controllo dell'equilibrio. (www.resourcesonbalance.com).

A seguito di ogni seduta le traiettorie registrate dalla macchina vengono fatte rivedere al paziente. Attraverso la perturbazione del piano di riferimento visivo e d'appoggio, ruotando le due piattaforme poste sotto i piedi del paziente, crea delle illusioni percettive di tipo visivo, vestibolare e somatosensoriale. Nel paziente si crea quindi uno stato di conflitto tra le informazioni dei tre sensi che lo aiuta a sviluppare ed allenare differenti sistemi sensoriali. È proprio la combinazione dei due elementi (*feed-back* e macchina) che favorisce la riabilitazione del paziente (Figura 1.2).

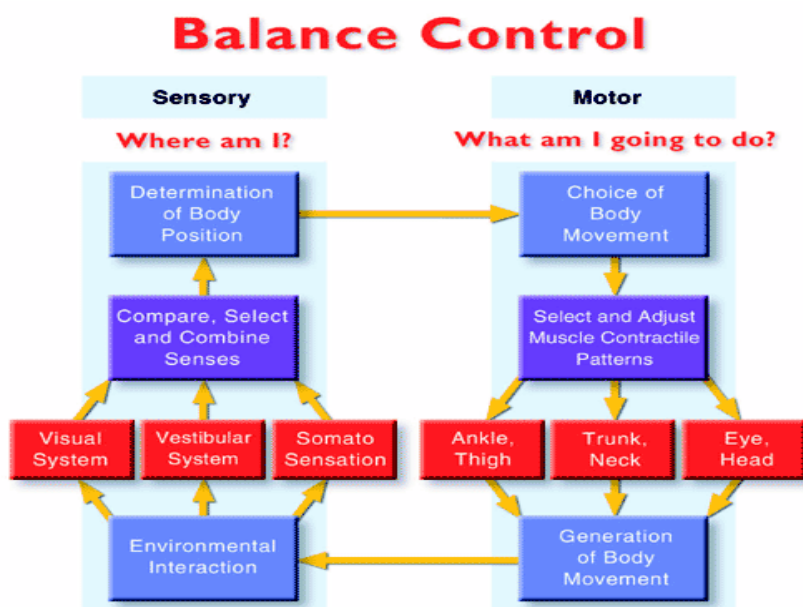


Figura 1.2: Come opera la mente del paziente all'interno dello *Smart Balance Master*®.

Naturalmente tutti questi benefici non sono apprezzabili nel trattamento classico che si svolge in palestra, durante il quale gli esercizi sono il più delle volte ripetitivi e c'è un *range* limitato di movimenti che si possono compiere. Inoltre, il paziente, non avendo l'opportunità di rivedere le proprie azioni, non ha la possibilità di migliorare le proprie capacità sensoriali e cinematiche, ricalibrando di volta in volta le proprie percezioni o correggendo gli errori di postura e movimento commessi (Adamovich et al., 2010, cap. 4.2).

Per valutare la portata dei miglioramenti dati da ciascuna terapia per ogni paziente del campione a disposizione, che si presume distribuito in modo omogeneo rispetto alla popolazione di riferimento (i malati di sclerosi multipla), è stata eseguita una valutazione di alcune variabili all'inizio del trattamento, ed un'altra alla fine, in modo da poter confrontare i risultati ottenuti. L'intensità con cui

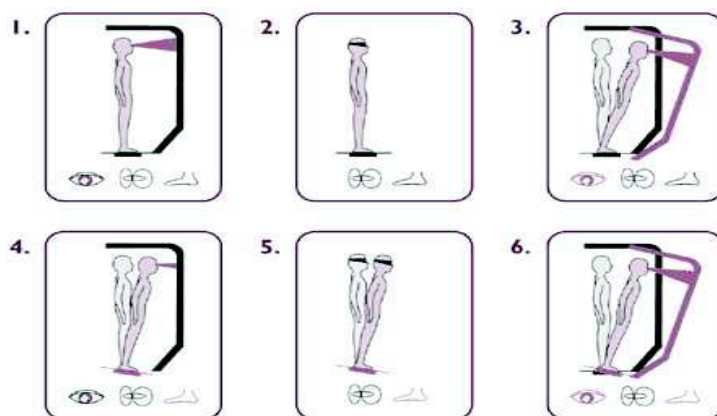
è stata applicata la terapia (numero di sedute e durata del trattamento) sono le medesime per ogni paziente, anche se sono state loro applicate in mesi ed anni diversi (dall'ottobre 1997 al novembre 2003).

1.2 LA RACCOLTA DEI DATI

Le variabili sensoriali e cinematiche sono state raccolte tramite l'utilizzo dello *Smart Balance Master*®, mentre quelle funzionali sono state misurate, dal fisioterapista, mediante la somministrazione di scale cliniche validate. Con quest'attrezzatura si possono ricavare due tipi di dati: quelli del *Sensory Organization Test* (SOT, test di organizzazione sensoriale) e quelli del *Limit Of Stability* (LOS, limite di stabilità). Il SOT valuta l'utilizzo dei tre sistemi sensoriali deputati al mantenimento dell'equilibrio (somatosensoriale, visivo e vestibolare) attraverso un protocollo in cui si misura l'efficacia nel mantenimento dell'equilibrio in sei condizioni sensoriali. Ogni condizione è stata testata per 3 volte (*trial*) e ogni *trial* ha una durata di 20 secondi (Tabella 1.1 e Figura 1.3).

Condizione	Occhi	Contesto visivo	Superficie di appoggio
1	Aperti	Fisso	Fisso
2	Chiusi	Fisso	Fisso
3	Aperti	Oscillazione	Fisso
4	Aperti	Fisso	Oscillazione
5	Chiusi	Fisso	Oscillazione
6	Aperti	Oscillazione	Oscillazione

Tabella 1.1: Condizioni testate dal Sensory Organization Test.



Sensory Organization Test

Figura 1.3: Immagini delle condizioni testate dal *Sensory Organization Test*.

Con il termine “oscillazione” (*sway-referencing*) ci si riferisce ai movimenti della pedana, del contesto visivo, o di entrambi, stabiliti in base al grado di oscillazione antero-posteriore prodotta dal paziente durante il test. Nello svolgimento della valutazione sensoriale, con il SOT le informazioni

fornite dagli occhi, dai piedi e dalle articolazioni del paziente sono “perturbate” in modo tale da produrre una situazione di disturbo al mantenimento dell’equilibrio, così da sollecitare l’utilizzo di altri canali sensoriali. Attraverso l’inclinazione della pedana e/o del campo visivo e/o le variazioni della vista (occhi aperti o occhi chiusi) il paziente è costretto a far oscillare il proprio corpo, spostando il centro di gravità antero-posteriormente per riuscire a mantenere l’equilibrio senza variare la base d’appoggio e senza cadere (A.a.v.v., 2004).

Il LOS, invece, fornisce una valutazione dinamica dell’equilibrio. Esso valuta l’abilità del paziente di muovere volontariamente il proprio corpo nello spazio, senza alterare la base d’appoggio, e la capacità di mantenere brevemente la stabilità posturale nelle diverse posizioni. Nello specifico, il LOS è la massima distanza che una persona può eseguire in una data direzione (calcolata come distanza angolare dalla verticale) senza perdere l’equilibrio e senza eseguire passi. Infatti, l’alterazione della base di appoggio consiste proprio nell’esecuzione di un passo o, nel peggiore dei casi, nella caduta. Nell’esecuzione della valutazione dinamica, il *Center Of Gravity* (COG, centro di gravità) dei pazienti è rappresentato sullo schermo da un cursore, che funge da *feed-back*. Il paziente dirige il cursore nelle direzioni impostate dal sistema spostando il proprio centro di gravità. L’esecuzione del compito necessita di rapidità e accuratezza. A partire da una posizione centrale, il paziente deve spostare il proprio centro di gravità in 8 diverse direzioni predeterminate (*target*): avanti (*forward*), avanti-destra (*forward-right*), destra (*right*), destra-dietro (*right-backward*), dietro (*backward*), dietro-sinistra (*backward-left*), sinistra (*left*), sinistra-avanti (*left-forward*). Ogni direzione è rappresentata da un quadrato e il tempo che il paziente ha per raggiungere la direzione stabilita è di 8 secondi. Ciascun compito è correttamente eseguito se il paziente indirizza il cursore all’interno del quadrato segnalato e lo mantiene al suo interno, nei tempi stabiliti dal protocollo (Figura 1.4) (A.a.v.v., 2004).

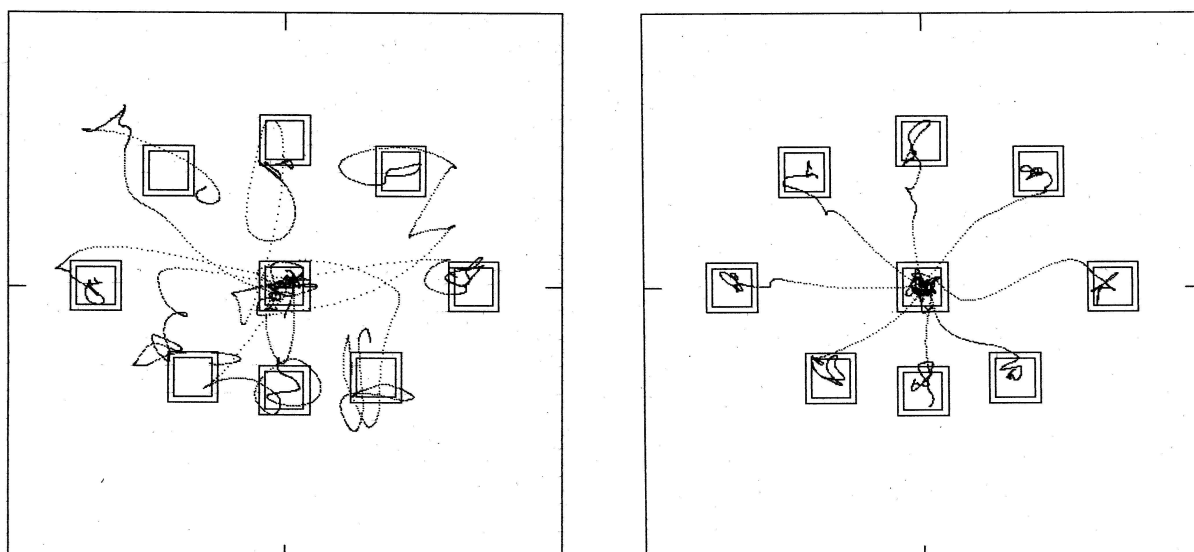


Figura 1.4: Due *screenshots* (schermate) del LOS di un paziente (pre e post trattamento).

1.3 DESCRIZIONI DELLE VARIABILI

Nello studio di interesse è disponibile un dataset contenente 21 variabili. Esse sono:

- Nome: il nome e cognome del paziente.
- Genere: il sesso del paziente.
- Età: l'età del paziente alla data dell'inizio del trattamento.
- Anni dalla diagnosi: il numero di anni passati da quando il paziente ha scoperto di essere affetto da sclerosi multipla.
- Forma: è una variabile categoriale a tre modalità (1, 2, 3) che si riferisce al modo in cui si manifesta la malattia (Figura 1.5). La Forma 1, detta primariamente progressiva cronica, è la meno frequente delle tre ed è caratterizzata dal fatto che la disabilità e i sintomi peggiorano continuamente, fin dall'inizio della malattia, senza attacchi o fasi di remissione della disabilità. La Forma 2, detta secondariamente progressiva, presenta un grado di disabilità persistente che progredisce gradualmente nel tempo, con presenza o meno di riacutizzazioni sovrapposte. Nella Forma 3 la sclerosi multipla ha un decorso che viene chiamato *relapsing-remitting* (recidivante-remittente) in quanto il paziente presenta un recupero parziale o totale (remissione) ed in seguito una riacutizzazione (recidiva). Infine, è interessante sottolineare il fatto che circa il 40% dei pazienti affetti da sclerosi multipla, che esordiscono con una forma *relapsing-remitting*, sviluppano entro 10 anni una forma secondariamente progressiva (www.sclerosi-multipla.com).



Figura 1.5: Grafici delle 3 forme in cui si manifesta la sclerosi multipla.

- Trattamento: è una variabile dicotomica che indica il tipo di trattamento a cui è stato sottoposto il paziente. Può essere quello tradizionale in palestra o quello di studio con esercizi con *feed-back* rinforzato.
- Edss (*Expanded Disability Status Scale*): è una scala a intervalli da 0.5 che descrive il livello di compromissione funzionale del paziente. Il dominio va da 0 (valore normale) a 10 (morte dovuta alla patologia). Questa è la prima variabile per cui sono presenti valori pre e post trattamento e tutte le variabili successive a queste sono registrate sia prima sia dopo la

terapia. Bisogna tuttavia sottolineare il fatto che la maggior parte dei pazienti nei giorni del trattamento non registra una variazione di questo dato, in quanto il tempo trascorso, solitamente di pochi giorni, non è sufficiente per vedere cambiamenti nel paziente.

- FMbalance (Fugl-Meyer *balance*): è la sezione che valuta l'equilibrio della scala *Fugl-Meyer*, composta da 7 item che possono assumere valori: 0, 1, 2 (Fugl-Meyer, 1975, vol. 7). Per questo può assumere valori da 0, che indica una totale incapacità di mantenere autonomamente l'equilibrio sia in posizione seduta che in stazione eretta, a 14, per i pazienti che dimostrano capacità di stare autonomamente in equilibrio mono e bi podalico e di compensare delle perturbazioni.
- Rivermaid: è la scala della capacità di eseguire compiti motori divisa in tre variabili: generale (assume valori da 0 per capacità pessima a 13 per capacità ottima), arto inferiore (con valori da 0 per capacità pessima a 10 per capacità ottima) e totale che è la somma delle due variabili precedenti (con valori da 0 per capacità pessima a 23 per capacità ottima).
- Tinetti: è la scala di valutazione dell'equilibrio divisa anch'essa in tre variabili: equilibrio statico (con valori da 0 per equilibrio ottimo a 26 per caduta del paziente), equilibrio dinamico (con valori da 0 per equilibrio ottimo a 9 per caduta) e totale, che è anche in questo caso la somma delle due precedenti valutazioni (con valori da 0 per capacità ottima a 35 per caduta). Per questo gruppo di variabili la scala di valori è inversa rispetto a tutte le altre: ossia una valutazione bassa è tipica di un individuo sano ed una alta è sintomo di una fase avanzata della malattia. Le variabili del gruppo Tinetti, con quelle del gruppo Rivermaid e l'FMbalance, costituiscono le variabili cliniche funzionali dello studio.
- Sensory Organization Test (SOT): valutazione strumentale delle capacità sensoriali del paziente. Racchiude al suo interno tre variabili distinte, tutte con valori da 0 per una capacità sensoriale pessima a 100 per capacità ottima. La prima variabile è SOM (somatosensoriale), che rappresenta l'abilità del paziente di utilizzare l'input del sistema sensoriale per mantenere l'equilibrio. La seconda è VIS (visivo), che valuta la capacità del paziente di utilizzare l'input del sistema visivo per mantenere l'equilibrio. Infine, la terza è VEST (vestibolare), che determina l'abilità del paziente ad utilizzare l'input del sistema vestibolare per mantenere l'equilibrio.
- Limit Of Stability (LOS): è la valutazione dinamica dell'equilibrio. I parametri calcolati dal sistema sono quattro e costituiscono le variabili cinematiche dello studio. La prima è l'RT (*Reaction Time*) che misura il tempo, in secondi, che intercorre tra il segnale di “muoversi” e il momento in cui il paziente effettivamente inizia il movimento. Quindi un tempo di reazione basso è positivo, al contrario uno alto è negativo. La seconda è l'MVL (*Movement*

Velocity) che è la velocità dei movimenti del COG, misurata in gradi al secondo, calcolata tra il 5% e il 95% della distanza tra l'inizio del movimento e il punto di fine escursione. Il valore 0 indica che il COG è fermo, mentre più il valore è alto più è veloce. La terza è l'EPE&MXE (*Endpoint Excursion & Maximum Excursion*) che è la percentuale del limite di stabilità massimo calcolata usando la distanza che deve percorrere il COG e distanza massima percorsa effettivamente. Infine, la quarta è il DCL (*Directional Control*) che è il rapporto tra la quantità di movimenti fondamentali per il raggiungimento dell'obiettivo e la quantità dei movimenti aggiuntivi e correttivi svolti. Riflette il livello di coordinazione del paziente.

ANALISI PRELIMINARI SULL'EFFETTO DEL TRATTAMENTO

In questo capitolo vengono presentati i risultati di alcune analisi preliminari sulle variabili introdotte in quello precedente. Alcuni riferimenti sui metodi utilizzati in questo capitolo sono: Piccolo (1998), Pace e Salvan (2001), Venables e Ripley (2000) e Masarotto e Iacus (2003). Le analisi statistiche sono state svolte tramite l'utilizzo del programma R (www.r-project.org).

2.1 TEST DI ADATTAMENTO

Allo scopo di utilizzare l'appropriata tecnica inferenziale per le analisi d'interesse, è opportuno verificare l'assunzione di normalità sulle variabili che andiamo ad analizzare. Per la verifica di ipotesi per due o più campioni, nel caso in cui non sia possibile assumere la normalità, saranno utilizzati dei test non parametrici, come il test di Wilcoxon (Piccolo, 1998, cap. 18), altrimenti saranno impiegati test parametrici, come il test t di Student (Piccolo, 1998, cap. 18).

Il test di adattamento per la verifica della normalità che si considera è quello di Shapiro Wilk (Shapiro, 1995, vol. 3). Si considera nel seguito un livello di significatività $\alpha = 5\%$.

nome variabile	p-value	normalità?
età	0.913	sì
annidiagnosi	< 0.001	no

Tabella 2.1: Test di normalità per le variabili anagrafiche.

nome variabile	p-value	normalità?	nome variabile	p-value	normalità?
edss_pre	< 0.001	no	edss_post	< 0.001	no
FMbalance_pre	0.002	no	FMbalance_post	< 0.001	no
generale_pre	< 0.001	no	generale_post	< 0.001	no
artoinf_pre	0.001	no	artoinf_post	< 0.001	no
rivertotale_pre	0.154	sì	rivertotale_post	0.028	no
equilibriostatico_pre	0.009	no	equilibriostatico_post	0.014	no
equilibriodinamico_pre	0.007	no	equilibriodinamico_post	< 0.001	no
tinettitotale_pre	0.027	no	tinettitotale_post	0.011	no
SOM_pre	< 0.001	no	SOM_post	0.005	no
VIS_pre	< 0.001	no	VIS_post	< 0.001	no
VEST_pre	0.001	no	VEST_post	0.001	no
RT_pre	0.631	sì	RT_post	0.866	sì
MVL_pre	< 0.001	no	MVL_post	< 0.001	no
EPE.MXE_pre	0.632	sì	EPE.MXE_post	0.302	sì
DCL_pre	0.655	sì	DCL_post	< 0.001	no

Tabella 2.2: Test di normalità per le variabili cliniche pre e post trattamento.

Come si nota dalle Tabelle 2.1 e 2.2 solamente per le variabili età, RT ed EPE&MXE si accetta l'ipotesi nulla di normalità, sia prima che dopo il trattamento. Anche per le variabili rivertotale_pre e DCL_pre si accetta l'ipotesi di normalità. Tra le variabili funzionali solo per la variabile rivertotale_pre si accetta l'ipotesi di normalità. La normalità sarà nel seguito anche verificata quando si considereranno confronti tra due o più campioni identificati dal genere, trattamento o forma.

2.2 RELAZIONI TRA VARIABILI

Studiare la correlazione tra variabili è utile per comprendere se due variabili sono collegate tra loro ed in caso capire quanto forte sia il rapporto che le unisce. Nel nostro studio è interessante verificare la correlazione tra le variabili che valutano l'equilibrio e la capacità di eseguire compiti motori e tutte le altre. Per verificare la correlazione tra le variabili utilizziamo la funzione `cor.test` del programma R (Venables e Ripley, 2000, cap. 5). Nelle tabelle che seguono sono riportati solo i valori significativi; i valori non significativi delle correlazioni sono stati barrati.

cor.test	età	annidiagnosi
FMbalance_pre	-0.41	/
FMbalance_post	-0.54	/
generale_pre	-0.52	/
generale_post	-0.5	/
artoinf_pre	-0.67	-0,39
artoinf_post	-0.63	-0,37
rivertotale_pre	-0.69	-0,35
rivertotale_post	-0.65	-0,34
equilibriostatico_pre	0.34	/
equilibriostatico_post	0.37	/
equilibriodinamico_pre	0.53	/
equilibriodinamico_post	0.57	0,34
tinettitotale_pre	0.43	/
tinettitotale_post	0.47	0,33

Tabella 2.3: Coefficienti di correlazione tra le variabili funzionali e quelle anagrafiche.

Dalla Tabella 2.3 si nota che la variabile età è correlata con tutte le variabili funzionali, e in particolare l'età influisce negativamente su tutte le variabili. Le variabili del gruppo Tinetti hanno una scala inversa rispetto a tutte le altre, e pertanto un coefficiente di correlazione positivo con l'età indica che col passare degli anni il valore della variabile d'equilibrio aumenta, quindi peggiora, esattamente come accade per l'FMbalance e le componenti del gruppo Rivermaid. Considerando i coefficienti di correlazione in valore assoluto, si nota che le variabili del gruppo Rivermaid sono quelle che hanno il legame più forte con l'età e sono quindi quelle maggiormente influenzate dalla stessa. Naturalmente, il medesimo fenomeno di proporzionalità inversa con l'età si verifica anche con la variabile annidiagnosi. La sclerosi multipla infatti, essendo una malattia degenerativa, con il passare del tempo dalla diagnosi peggiora sempre più lo stato psicofisico del paziente, quindi peggiora le valutazioni del suo equilibrio e della sua capacità di eseguire compiti motori. A tale proposito notiamo che la variabile annidiagnosi è correlata, in modo negativo, soprattutto con l'abilità che il malato ha a svolgere esercizi che gli sono stati assegnati. Infatti, a parte nei casi dell'equilibrio dinamico_post e Tinettitotale_post, si riscontrano correlazioni significative solo per alcune variabili del gruppo Rivermaid, che valutano appunto queste capacità.

cor.test			Rivermaid						Tinetti					
	FMbalance		generale		artoinf		totale		equilibriostatico		equilibriodinamico		totale	
	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post
FMbalance_pre	1	0.88	0.59	0.60	0.80	0.75	0.80	0.78	-0.73	-0.74	-0.62	-0.64	-0.72	-0.73
FMbalance_post	0.88	1	0.62	0.63	0.78	0.80	0.81	0.83	-0.72	-0.76	-0.67	-0.71	-0.73	-0.77
generale_pre	0.59	0.62	1	0.91	0.51	0.54	0.86	0.80	-0.46	-0.47	-0.60	-0.51	-0.53	-0.51
generale_post	0.60	0.63	0.91	1	0.49	0.52	0.79	0.83	-0.57	-0.57	-0.65	-0.60	-0.62	-0.61
artoinf_pre	0.88	0.78	0.51	0.49	1	0.94	0.88	0.86	-0.51	-0.57	-0.55	-0.64	-0.65	-0.63
artoinf_post	0.75	0.80	0.54	0.52	0.94	1	0.86	0.91	-0.46	-0.53	-0.51	-0.62	-0.50	-0.59
rivertotale_pre	0.80	0.81	0.86	0.79	0.88	0.86	1	0.95	-0.56	-0.60	-0.66	-0.66	-0.63	-0.65
rivertotale_post	0.78	0.83	0.80	0.83	0.86	0.91	0.95	1	-0.58	-0.63	-0.65	-0.70	-0.63	-0.68
equilibriostatico_pre	-0.73	-0.72	-0.46	-0.57	-0.51	-0.46	-0.56	-0.58	1	0.97	0.83	0.78	0.97	0.93
equilibriostatico_post	-0.74	-0.76	-0.47	-0.57	-0.57	-0.53	-0.60	-0.63	0.97	1	0.83	0.83	0.95	0.97
equilibriodinamico_pre	-0.62	-0.67	-0.60	-0.65	-0.55	-0.51	-0.66	-0.65	0.83	0.83	1	0.91	0.94	0.90
equilibriodinamico_post	-0.64	-0.71	-0.51	-0.60	-0.64	-0.62	-0.66	-0.70	0.78	0.83	0.91	1	0.88	0.94
tinettitotale_pre	-0.72	-0.73	-0.53	-0.62	-0.65	-0.50	-0.63	-0.63	0.97	0.95	0.94	0.88	1	0.96
tinettitotale_post	-0.73	-0.77	-0.51	-0.61	-0.63	-0.59	-0.65	-0.68	0.93	0.97	0.90	0.94	0.96	1

Tabella 2.4: Coefficienti di correlazione delle variabili funzionali tra loro.

Dalla Tabella 2.4 si nota che tutte le variabili funzionali sono significativamente correlate tra loro. Naturalmente, com'è stato spiegato in precedenza, i valori dei coefficienti risultano negativi per le variabili del gruppo Tinetti, che hanno una scala di valori inversa rispetto a tutte le altre. I valori pre e post trattamento sulla stessa variabile hanno tutti coefficienti di correlazione alti (sempre superiori a 0.9). La cosa più interessante da sottolineare è che le variabili di equilibrio sono tutte correlate con quelle che valutano la capacità di svolgere compiti motori, con coefficienti quasi sempre superiori a 0.5. Particolarmente rilevante è la relazione che esiste tra la variabile FMbalance con artoinf e rivertotale, che mostrano coefficienti di correlazione intorno a 0.8. Invece i coefficienti di correlazione più piccoli (in valore assoluto) si hanno relazionando le variabili del gruppo Rivermaid con quelle dell'insieme Tinetti, soprattutto con l'equilibrio statico. È intuitivo comprendere il motivo per cui le variabili somma dei gruppi Rivermaid (rivertotale) e Tinetti (Tinettitotale) sono fortemente correlate con le variabili che le compongono (con coefficienti sempre superiori allo 0.8).

Infine, come abbiamo asserito nel Capitolo 1, è molto importante valutare la relazione tra le variabili funzionali con quelle sensoriali e cinematiche.

cor.test	edss		SOM		VIS		VEST		RT		MVL		EPE&MXE		DCL	
	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post
FMbalance_pre	-0.47	-0.46	0.32	/	/	/	0.36	/	-0.52	-0.32	0.53	0.40	0.57	0.58	/	/
FMbalance_post	-0.51	-0.51	0.37	/	/	/	0.31	/	-0.40	/	0.49	0.39	0.57	0.65	/	/
generale_pre	-0.41	-0.43	0.46	/	/	/	0.45	/	-0.37	-0.40	0.47	0.52	0.39	0.44	/	/
generale_post	-0.44	-0.46	0.56	/	/	/	0.47	/	-0.35	-0.33	0.49	0.55	0.43	0.53	/	/
artoinf_pre	-0.42	-0.43	/	/	/	/	/	/	-0.36	/	0.41	/	0.61	0.47	/	/
artoinf_post	-0.43	-0.45	/	/	/	/	/	/	/	/	0.37	/	0.59	0.52	/	/
rivertotale_pre	-0.48	-0.49	0.38	/	/	/	0.41	/	-0.42	-0.31	0.51	0.41	0.57	0.52	/	/
rivertotale_post	-0.50	-0.52	0.44	/	/	/	0.41	/	-0.34	/	0.48	0.42	0.59	0.60	/	/
equilibriostatico_pre	0.54	0.53	-0.34	/	/	/	-0.33	/	0.45	0.32	-0.59	-0.48	-0.54	-0.57	/	/
equilibriostatico_post	0.54	0.49	-0.31	/	/	/	/	/	0.41	/	-0.55	-0.44	-0.58	-0.61	/	/
equilibriodinamico_pre	0.52	0.54	/	/	/	/	-0.34	/	0.49	/	-0.53	-0.46	-0.48	-0.53	/	/
equilibriodinamico_post	0.52	0.53	/	/	/	/	/	/	0.46	/	-0.46	-0.39	-0.54	-0.61	/	/
tinettitotale_pre	0.56	0.56	-0.34	/	/	/	-0.35	/	0.49	0.32	-0.59	-0.49	-0.54	-0.58	/	/
tinettitotale_post	0.53	0.53	-0.30	/	/	/	/	/	0.45	/	-0.54	-0.44	-0.59	-0.64	/	/

Tabella 2.5: Coefficienti di correlazione tra le variabili funzionali con edss, variabili sensoriali e cinematiche.

Dalla Tabella 2.5 si nota che la variabile edss è inversamente proporzionale a quelle funzionali, sia pre che post trattamento. Infatti, più è alto il suo valore, più la situazione clinica del paziente è compromessa, quindi peggiore sarà la sua capacità di mantenere l'equilibrio o svolgere compiti motori. Le variabili SOM e VEST presentano coefficienti di correlazione positivi, o negativi per il gruppo Tinetti, solo prima del trattamento, che non serve a migliorare le caratteristiche sensoriali del paziente, bensì quelle d'equilibrio e capacità di svolgere compiti motori.

Al contrario la variabile VIS non risulta collegata in modo significativo a nessuna delle variabili funzionali. Questo avviene perché i valori relativi alla vista sono stati corretti. Infatti, al momento della raccolta dei dati, ai pazienti è stato permesso l'utilizzo di occhiali o lenti a contatto, in modo da rendere questa variabile meno influente nei risultati dello studio. Infine, considerando le variabili cinematiche notiamo che la variabile DCL non è correlata con nessuna variabile funzionale. Probabilmente questo avviene perché la DCL è una misura di tipo dinamico, mentre le altre variabili considerate misurano capacità prevalentemente statiche e quindi la forza della correlazione risulta troppo debole per essere significativa. La variabile RT si relaziona alle variabili funzionali in modo differente rispetto alle altre del suo gruppo. Infatti, risulta essere inversamente proporzionale alle variabili di equilibrio e capacità funzionali, con le dovute distinzioni per i coefficienti di correlazione con il gruppo Tinetti. Questo è imputabile al fatto che il tempo di reazione ad un comando più è piccolo, meglio descrive una buona capacità funzionale del paziente e quindi un miglior equilibrio ed una migliore capacità a svolgere esercizi motori. Inoltre, la velocità di

movimento (MVL) ed i punti di fine e massima escursione (EPE&MXE) risultano direttamente proporzionali, ad eccezione del gruppo Tinetti, a quasi tutte le variabili funzionali, prima e dopo il trattamento. Un maggiore equilibrio e capacità di svolgere compiti motori permettono al paziente di eseguire con più velocità e precisione gli esercizi che sono stati loro assegnati.

2.3 ANALISI DELLE VARIABILI FUNZIONALI

In questo paragrafo riporteremo le analisi preliminari delle variabili anagrafiche (età e annidiagnosi) e di quelle funzionali, verificando le differenze pre e post trattamento, quelle tra le due terapie e quelle dovute alle variabili qualitative genere e forma.

nome var.	minimo	1 ^o quartile	mediana	media(sd)	3 ^o quartil e	massimo	test pre vs post
età	18	35.25	43	42.24(11.47)	50.75	69	0.475
annidiagnosi	3	8	14.5	14.81(8.92)	17	47	0.091

Tabella 2.6: Indicatori di sintesi e p-value dei test pre vs post delle variabili anagrafiche.

Dalla Tabella 2.6 si nota che l'età è compresa tra i 18 e i 69 anni (media = 42.24, sd = 11.47). Non c'è differenza significativa in media tra l'età media per i pazienti maschi (43.88) e quella delle femmine (41.23) (test t di Student, p-value = 0.475). Anche l'età media dei pazienti sottoposti al trattamento di studio (42.58) non è significativamente differente da quella dei pazienti trattati con la terapia di controllo (41.96) (test t di Student, p-value = 0.864). Per la Forma 1 l'età media è di 46.8 anni, per la Forma 2 è di 45.85 anni e per la Forma 3 è di 31.64 anni. L'ipotesi di uguaglianza delle età medie per le 3 forme in cui si può presentare la malattia è da scartare (test F per l'analisi della varianza (Masarotto e Iacus, 2003, cap. 5.7), p-value = 0.001).

Per quanto concerne la variabile annidiagnosi notiamo che i suoi valori variano da un minimo di 3 anni ad un massimo di 47 anni (media = 14.81, sd = 8.92). La media degli anni dalla diagnosi dei pazienti a cui è stato applicato il trattamento in palestra è 17.04 anni, mentre per quelli che hanno svolto gli esercizi con *feed-back* rinforzato è 12.11 anni e non c'è differenza significativa (test di Wilcoxon, p-value = 0.091). Inoltre, la media dei maschi è di 16.94 anni e quella delle femmine è di 13.5 anni e non c'è differenza significativa (test di Wilcoxon, p-value = 0.31). Gli anni passati dalla diagnosi sono per la Forma 1 in media 9.2, per la Forma 2 17.19 e per la Forma 3 11.73 e non c'è evidenza empirica sufficiente a rifiutare l'ipotesi nulla (test di Kruskal e Wallis, p-value = 0.055) (Piccolo, 1998, cap. 18).

nome var.	minimo	1°quartile	mediana	media(sd)	3°quartil e	massimo	test pre vs post
FMbalance_pre	9	10	11	11.6(1.45)	13	14	< 0.001
FMbalance_post	10	11	12	12.02(1.47)	13.75	14	
generale_pre	7	10	11	10.45(1.11)	11	13	0.015
generale_post	8	10	11	10.64(0.96)	11	13	
artoinf_pre	6	7	8	8.38(1.23)	9	10	0.026
artoinf_post	6	7	9	8.55(1.29)	10	10	
rivertotale_pre	14	17	19	18.83(2.04)	20	23	0.002
rivertotale_post	15	18	19.5	19.19(1.97)	21	23	
equilibriostatico_pre	0	3.25	9	7.98(4.69)	11	15	< 0.001
equilibriostatico_post	0	3	7	6.95(4.38)	11	14	
equilibriodinamico_pre	0	3	5	4.95(2.99)	7	9	< 0.001
equilibriodinamico_post	0	1	3	3.83(3.16)	7	9	
tinettitotale_pre	0	7	14	12.88(7.34)	19	24	< 0.001
tinettitotale_post	0	4	10	10.79(7.22)	18	23	

Tabella 2.7: Indicatori di sintesi e p-value dei test pre vs post delle variabili cliniche funzionali.

Per quanto concerne le variabili cliniche funzionali, le cui medie e deviazioni standard sono indicate nella Tabella 2.7, è possibile affermare che per ognuna di esse c'è una differenza significativa tra i valori pre trattamento e quelli post trattamento. Inoltre, in tutti i casi riscontriamo, nel paziente, un miglioramento significativo per quanto riguarda la capacità di mantenere l'equilibrio e di svolgere compiti motori. Per la variabile FMbalance, il test di Wilcoxon (p-value < 0.001) rifiuta l'ipotesi nulla di uguaglianza tra le medie pre e post trattamento. Per le variabili del gruppo Rivermaid (generale, arto inferiore e totale) abbiamo utilizzato un test di Wilcoxon (rispettivamente con p-value = 0.015, 0.026 e 0.002). Per il gruppo Tinetti utilizziamo un test di Wilcoxon (con tutti i p-value < 0.001).

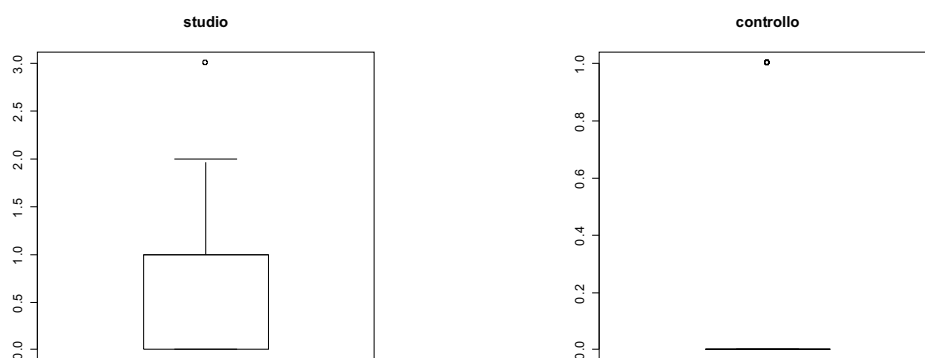


Figura 2.1: Boxplots, per terapia, delle differenze pre e post trattamento della variabile FMbalance.

Per il trattamento di studio notiamo, in Figura 2.1, una differenza significativa tra prima e dopo la terapia per quanto concerne la variabile FMbalance (test di Wilcoxon, p-value = 0.004). Questa

differenza non risulta invece significativa per il trattamento di controllo (test di Wilcoxon, p-value = 0.072). Inoltre, confrontando tra loro le due terapie ci si accorge che il metodo riabilitativo con *feed-back* rinforzato risulta più efficace di quello eseguito in palestra (test di Wilcoxon, p-value = 0.012). Infine, possiamo affermare che il miglioramento è sostanzialmente il medesimo a seconda del genere del paziente (test di Wilcoxon, p-value = 0.399) ed al variare della forma in cui si presenta la malattia (test di Kruskal e Wallis, p-value = 0.646).

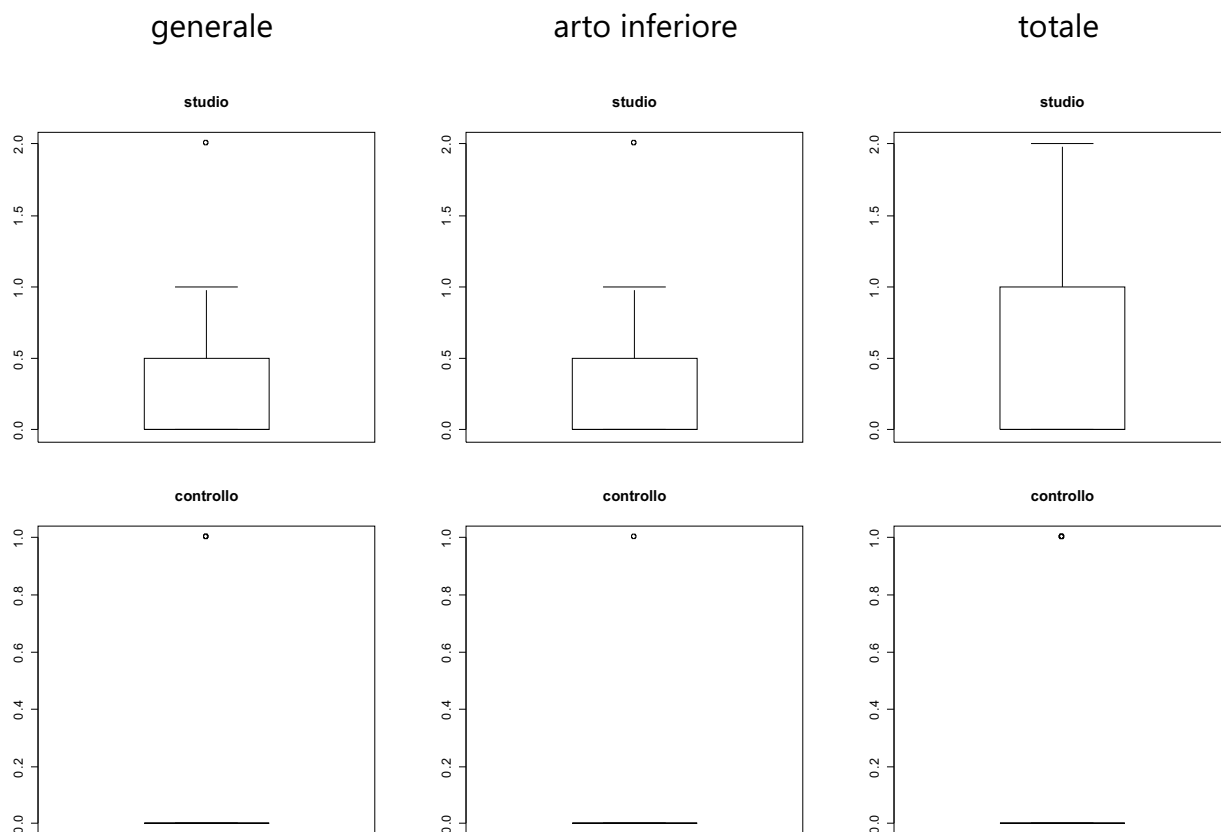


Figura 2.2: *Boxplots*, per terapia, delle differenze pre e post trattamento delle variabili del gruppo Rivermaid.

Il test di Wilcoxon, applicato alle variabili generale e arto inferiore del gruppo Rivermaid, accetta in entrambi i casi l'ipotesi nulla di uguaglianza tra le medie pre e post trattamento per la terapia di studio (p-value = 0.05 in entrambi i casi), mentre lo stesso test per la variabile totale la rifiuta (p-value = 0.007). Come si nota dalla Figura 2.2, non vi sono differenze significative tra prima e dopo la terapia tradizionale né per la variabile generale (test di Wilcoxon, p-value = 0.346), né per quella relativa all'arto inferiore (test di Wilcoxon, p-value = 1), né per quella totale (test di Wilcoxon, p-value = 0.149). Confrontando tra loro i due trattamenti, si verifica che la tecnica riabilitativa che utilizza lo *Smart Balance Master*® risulta essere significativamente più efficace della terapia tradizionale solo per la variabile totale (test di Wilcoxon, p-value = 0.012); contrariamente a quanto

si verifica per le altre due (test di Wilcoxon, p-value = 0.128 per generale e p-value = 0.05 per arto inferiore). Infine, si rileva che il genere del paziente non influisce sulla differenza tra prima e dopo il trattamento per nessuna delle tre variabili del gruppo (test di Wilcoxon, p-value = 0.246 per generale, 0.881 per arto inferiore e 0.287 per totale). Tramite i test di Kruskal e Wallis non sono riscontrabili differenze significative tra le forme in cui si può manifestare la malattia, né per la variabile generale (p-value = 0.331), né per quella arto inferiore (p-value = 0.451), né per quella totale (p-value = 0.139).

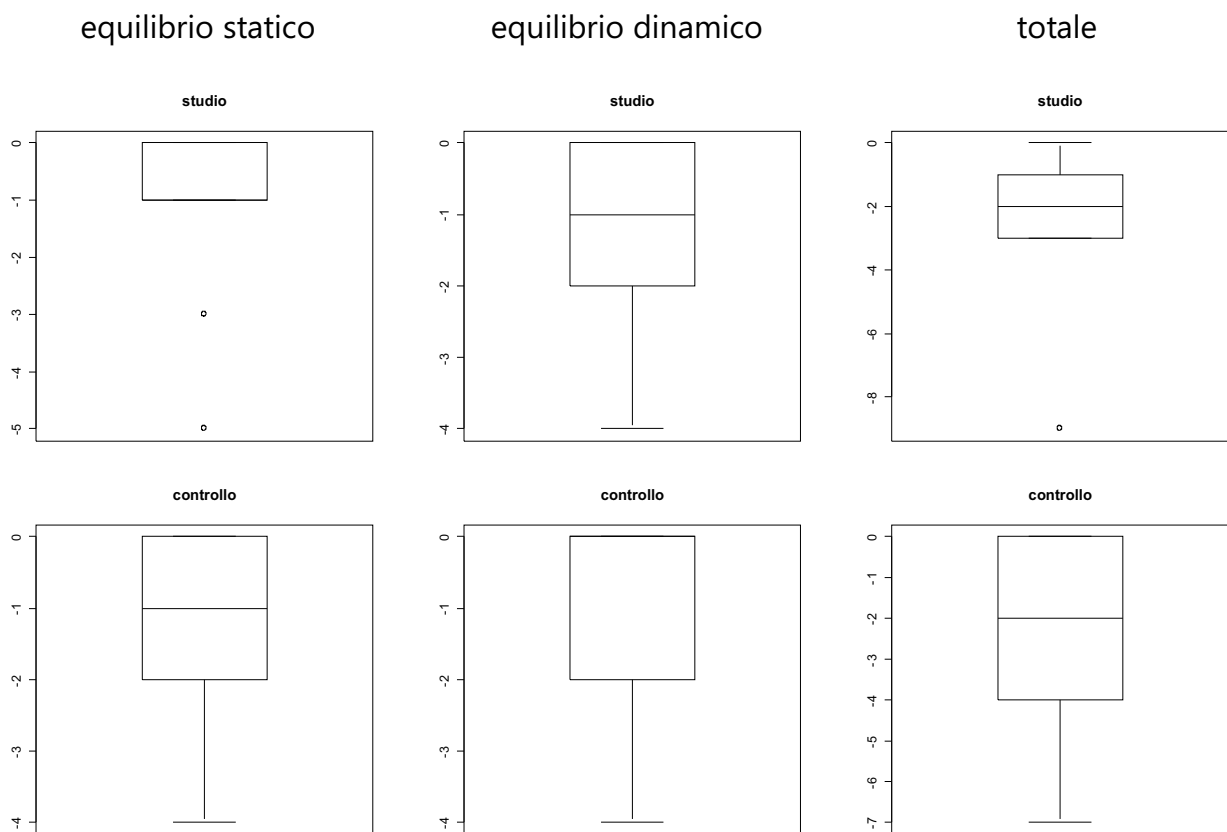


Figura 2.3: *Boxplots*, per terapia, delle differenze pre e post trattamento delle variabili del gruppo Tinetti.

Per tutte le variabili del gruppo Tinetti, come si può notare dalla Figura 2.3, emerge una differenza significativa tra i valori prima e dopo il trattamento con *feed-back* rinforzato (test di Wilcoxon, p-value = 0.002 per la valutazione dell'equilibrio statico e quello dinamico e p-value < 0.001 per la variabile Tinetti totale). Un analogo risultato si ha per la terapia in palestra (test di Wilcoxon, p-value < 0.001 per la variabile equilibrio statico e Tinetti totale, p-value = 0.005 per quella che valuta l'equilibrio dinamico del paziente). Tramite il test di Wilcoxon si verifica che il trattamento di studio non risulta mai significativamente più efficace di quello tradizionale, né per la variabile

equilibrio statico (p-value = 0.363), né per quella equilibrio dinamico (p-value = 0.617), né per quella totale (p-value = 0.979). Se si va poi a considerare come varia la differenza tra prima e dopo il trattamento risulta che al variare del genere il test di Wilcoxon accetta l'ipotesi nulla di uguaglianza delle media tra i pazienti maschi e quelle femmine, sia per la variabile equilibrio statico (p-value = 0.285), sia per quella equilibrio dinamico (p-value = 0.354), sia per quella totale (p-value = 0.256). Infine, comparando tra loro le forme della malattia, non si riscontrano differenze significative tra le medie né per la valutazione dell'equilibrio statico (test di Kruskal e Wallis, p-value = 0.223), né per quella dell'equilibrio dinamico (test di Kruskal e Wallis, p-value = 0.855), né per la variabile somma delle due precedenti (test di Kruskal e Wallis, p-value = 0.447).

2.4 ANALISI DELLE VARIABILI EDSS, SENSORIALI E CINEMATICHE

In questo paragrafo si riportano delle analisi analoghe a quelle svolte nel capitolo 2.3, per le variabili cliniche: edss, sensoriali e cinematiche.

nome var.	minimo	1°quartile	mediana	media(sd)	3°quartil e	massimo	test pre vs post
edss_pre	2.5	3	3.5	4.04(1.30)	5	6.5	0.149
edss_post	2.5	3	3.5	4(1.31)	5	6.5	
SOM_pre	0	83.1	90.38	84.44(20.83)	94	100	0.578
SOM_post	61.54	84.01	89.53	88.14(8.24)	94.32	100	
VIS_pre	0	77.11	82.01	78.99(20.66)	89.75	100	0.442
VIS_post	34.62	77.25	85.63	83.58(12.73)	92.23	100	
VEST_pre	0	40.41	58.94	51.21(26.24)	66.39	100	0.35
VEST_post	0	48.11	61.5	56.40(21.7)	72.23	85	
RT_pre	0.37	0.63	0.77	0.79(0.23)	0.96	1.41	0.135
RT_post	0.36	0.62	0.73	0.75(0.18)	0.84	1.22	
MVL_pre	1.7	2.33	3.1	3.44(1.52)	3.78	8.9	0.142
MVL_post	2.1	2.63	3.45	3.69(1.36)	4.1	8.1	
EPE&MXE_pre	33	55	61.5	60.83(11.83)	68.75	86	0.004
EPE&MXE_post	36	58	67	64.95(12.42)	73	89	
DCL_pre	51	65	72	70.57(8.57)	77	87	< 0.001
DCL_post	46	76.25	80.5	78.4(8.66)	83.75	88	

Tabella 2.8: Indicatori di sintesi e p-value dei test pre vs post delle variabili edss, sensoriali e cinematiche.

Analizzando la variabile edss e quelle del tipo sensoriale e cinematiche, riassunte nella Tabella 2.8, si nota che solamente per due di queste è presente una differenza significativa tra prima e dopo il trattamento: EPE&MXE (test t di Student, p-value = 0.004) e DCL (test t di Student, p-value

< 0.001). Il test di Wilcoxon per la variabile edss (p-value = 0.149) e per quelle sensoriali (p-value = 0.578 per SOM, 0.442 per VIS, 0.35 per VEST), e il test t di Student per RT (p-value = 0.135) e MVL (p-value = 0.142) accettano l'ipotesi nulla di uguaglianza tra le medie.

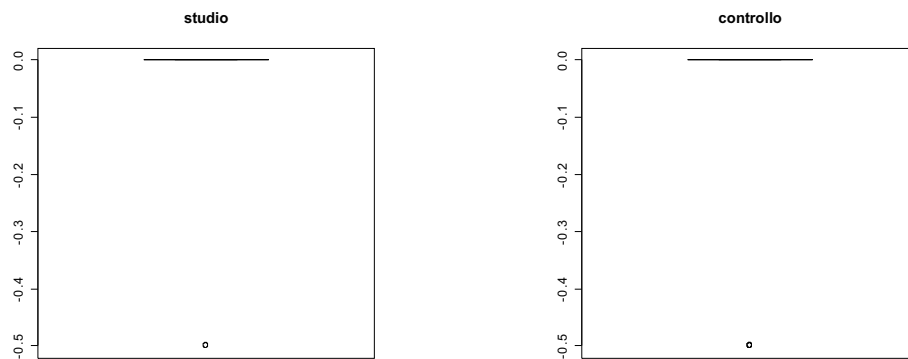


Figura 2.4: *Boxplots*, per terapia, delle differenze pre e post trattamento della variabile edss.

Osservando i *boxplots* dell'edss (Figura 2.4) si nota che non sono presenti differenze significative tra prima e dopo il trattamento, sia per la terapia di studio (test di Wilcoxon, p-value = 1), sia per la quella di controllo (test di Wilcoxon, p-value = 0.346). Confrontando tra loro i due metodi di riabilitazione emerge che non ci sono differenze significative nell'utilizzo dell'uno o l'altro trattamento (test di Wilcoxon, p-value = 0.692). Infine, non ci sono differenze significative tra gli effetti della terapia sui pazienti maschi o femmine (test di Wilcoxon, p-value = 0.31), né tra le tre forme di decorso della sclerosi multipla (test di Kruskal e Wallis, p-value = 0.251).

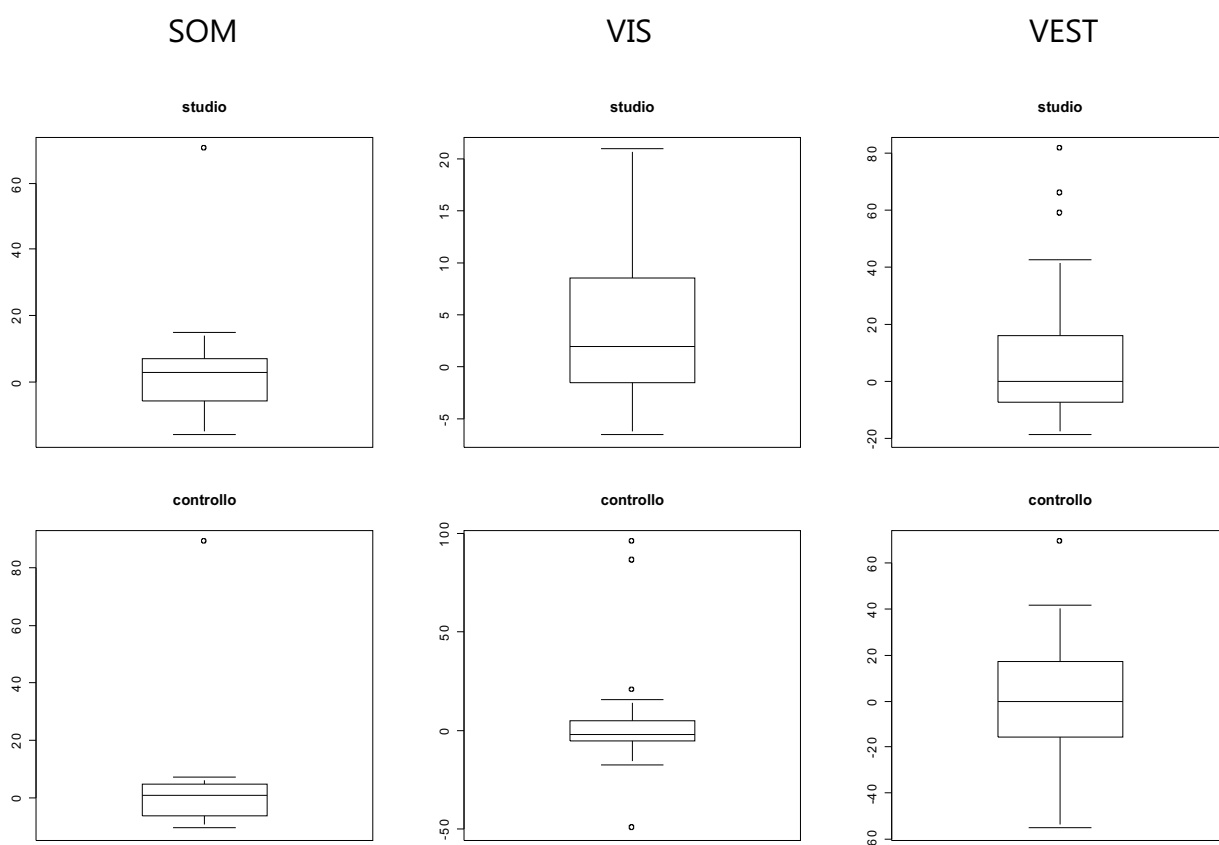


Figura 2.5: *Boxplots*, per terapia, delle differenze pre e post trattamento delle variabili di tipo sensoriale.

Per le variabili di tipo sensoriale (Figura 2.5) non sono presenti differenze significative tra prima e dopo la terapia né per il trattamento di studio (test di Wilcoxon, p-value = 0.397 per SOM, 0.091 per VIS, 0.326 per VEST), né per quello di controllo (test di Wilcoxon, p-value = 0.846 per SOM, 0.754 per VIS, 0.897 per VEST). Confrontando tra loro i due metodi di riabilitazione, si ottiene che il test di Wilcoxon accetta l'ipotesi nulla di una sostanziale uguaglianza tra i due trattamenti (p-value = 0.404 per la variabile SOM, 0.129 per la VIS, 0.536 per la VEST). Non si riscontrano differenze significative tra prima e dopo il trattamento per le variabili sensoriali né per genere (test di Wilcoxon, p-value = 0.306 per SOM, 0.3 per VIS, 0.26 per VEST), né per la forma della malattia (test di Kruskal e Wallis, p-value = 0.527 per SOM, 0.372 per VIS, 0.272 per VEST).

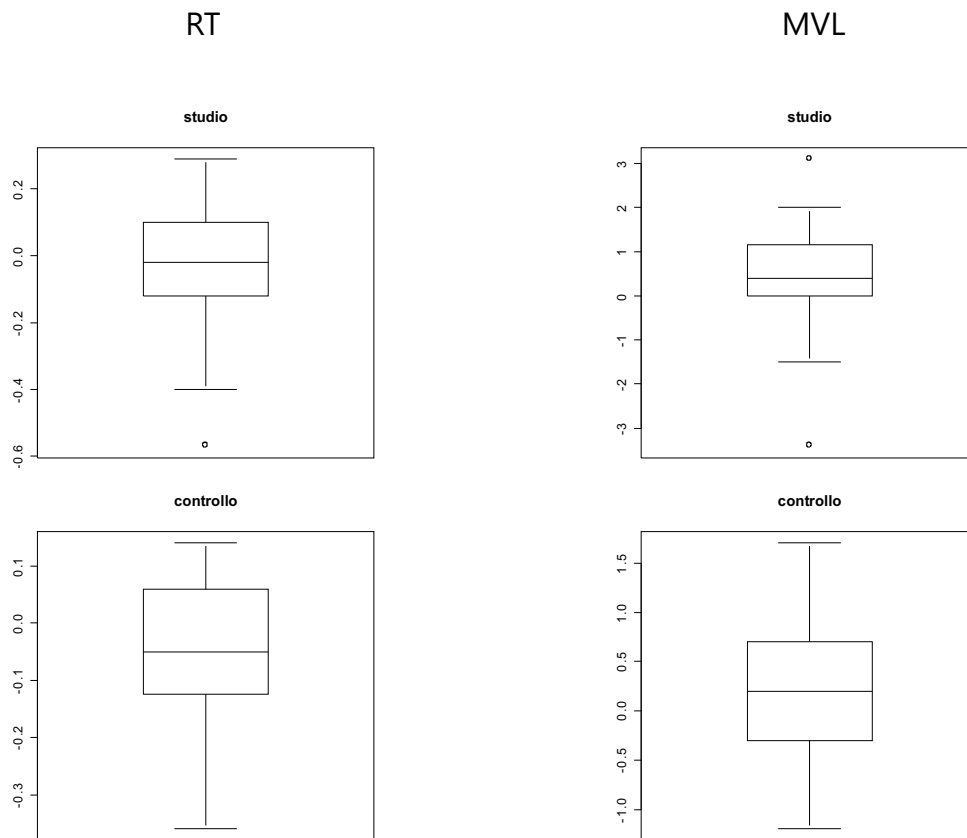


Figura 2.6: *Boxplots*, per terapia, delle differenze pre e post trattamento delle variabili RT e MVL.

Per le prime due variabili di tipo cinematico (Figura 2.6), non si riscontrano differenze significative tra prima e dopo la riabilitazione né per il trattamento di studio (test t di Student, p-value = 0.534 per RT e p-value = 0.254 per MVL), né per quello di controllo (test t di Student, p-value = 0.103 per RT e p-value = 0.37 per MVL). Confrontando tra loro i due trattamenti, non c'è una differenza significativa tra gli effetti sul paziente dei due metodi di riabilitazione, sia per la variabile RT (test t di Student, p-value = 0.748), che per l'MVL (test t di Student, p-value = 0.536). Infine, non si notano differenze significative neanche comparando le differenze, tra prima e dopo la terapia, dei pazienti maschi con quelle femmine (test t di Student, p-value = 0.505 per RT e p-value = 0.819 per MVL) o le forme della sclerosi multipla (test F per l'analisi della varianza, p-value = 0.128 per RT e p-value = 0.237 per MVL).

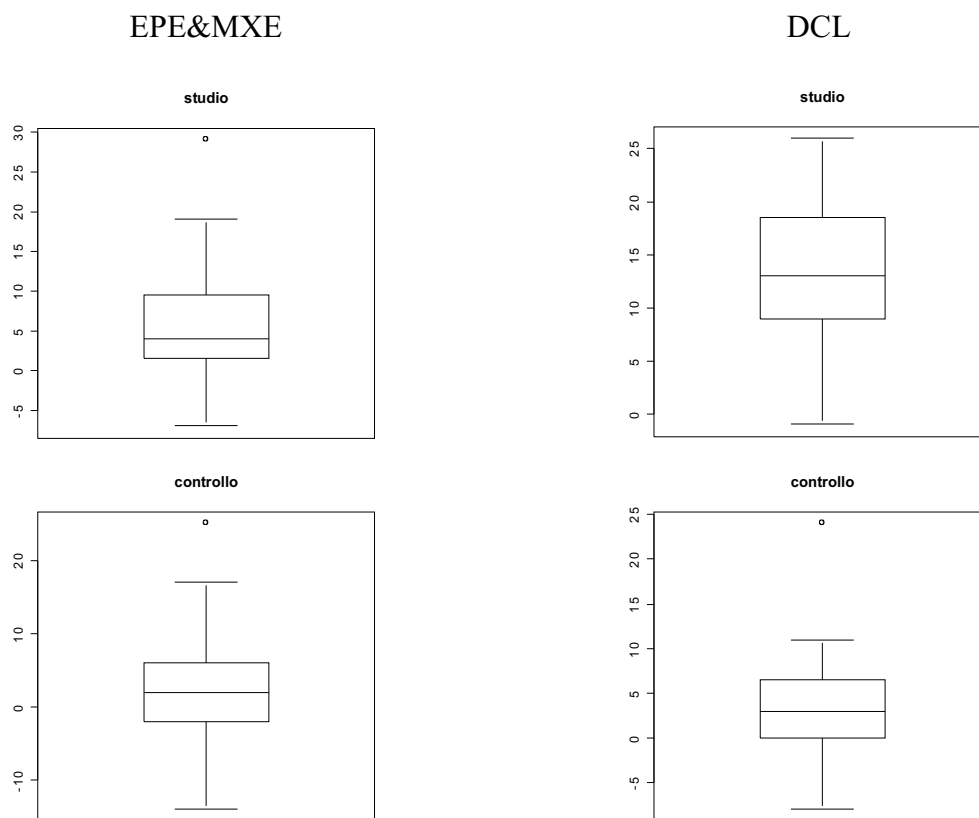


Figura 2.7: *Boxplots*, per terapia, delle differenze pre e post trattamento delle variabili EPE&MXE e DCL.

Infine consideriamo le ultime due variabili del dataset, presentate in Figura 2.7, per le quali si riscontrano differenze significative tra prima e dopo il trattamento per la terapia di studio (test t di Student, $p\text{-value} = 0.003$ per EPE&MXE e $p\text{-value} < 0.001$ per DCL). Al contrario per il trattamento di controllo solamente il test t di Student, per la variabile EPE&MXE, accetta l'ipotesi nulla d'uguaglianza tra le differenze ($p\text{-value} = 0.266$), mentre per il *Directional Control* c'è un significativo miglioramento dei valori del paziente a seguito della riabilitazione (test t di Student, $p\text{-value} = 0.032$). Affiancando i risultati dei due trattamenti, si nota che per la variabile EPE&MXE essi risultano essere sostanzialmente equivalenti (test t di Student, $p\text{-value} = 0.108$), mentre per la DCL la terapia in palestra presenta un effetto inferiore rispetto a quella che utilizza lo *Smart Balance Master*® (test t di Student, $p\text{-value} < 0.001$). Inoltre, non si riscontrano differenze significative sui risultati della riabilitazione in base al genere del paziente (test t di Student, $p\text{-value} = 0.969$ per EPE&MXE e $p\text{-value} = 0.165$ per DCL) o alla forma in cui si manifesta la malattia (test F per l'analisi della varianza, $p\text{-value} = 0.921$ per EPE&MXE e $p\text{-value} = 0.47$ per DCL).

2.5 CONCLUSIONI DELLE ANALISI PRELIMINARI

Nelle analisi preliminari, presentate nei paragrafi 2.3 e 2.4, è stato verificato come si comporta ciascuna variabile, sia per effetto del trattamento (pre vs post), sia per la terapia applicata al paziente (casi vs controllo), ed infine a seconda del genere del malato (maschi vs femmine) o delle forma in cui si manifesta la malattia (forma 1 vs forma 2 vs forma 3). Per quest'ultima variabile non sono mai state riscontrate differenze significative tra le varie modalità che può assumere ciascuna variabile. Per tutte le variabili funzionali, EPE&MXE e DCL abbiamo appurato dai test che c'è una significativa differenza tra prima e dopo il trattamento. Tuttavia, solo per le variabili FMbalance, Rivermaid totale e DCL il trattamento di studio è stato significativamente più efficace di quello di controllo. Nel prossimo capitolo, allo scopo di verificare se il trattamento con *feed-back* rinforzato è più efficace di quello in palestra, utilizzeremo il modello dell'Analisi della Covarianza (ANCOVA).

ANALISI DELLA COVARIANZA

In questo capitolo, dopo un richiamo teorico del modello dell'analisi della covarianza (ANCOVA) (si veda Dimitrov e Rumrill, 2003, pp. 159-165), applicata al caso specifico di dati pre - post trattamento e di gruppo di casi vs controllo, applicheremo questo modello alle variabili funzionali, allo scopo di verificare se la terapia di studio è significativamente più efficace di quella di controllo.

3.1 ANALISI DELLA COVARIANZA PER DATI PRE - POST

L'analisi della covarianza può definirsi principalmente come una via per ridurre l'errore dovuto a sorgenti esterne di variabilità nel verificare differenze tra trattamenti. In presenza di dati pre e post trattamento, il modello ANCOVA è usato per esaminare gli effetti post trattamento eliminando gli effetti delle covariate, dette anche sorgenti di variazione esterna.

Nel nostro caso la variabile risposta è il valore post test (indicata con Y), la covariata numerica è il valore pre test (X) e la seconda covariata, di cui interessa verificare l'effetto, è il tipo di trattamento (Z). Il modello può quindi essere scritto come:

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 X_i + \beta_2 Z_i + \epsilon_i, \quad i = 1, \dots, n \quad (3.1)$$

Nella (3.1), Z_i è una variabile dicotomica che può assumere valore 0 (per il trattamento di controllo) e 1 (quando la terapia applicata all' i -esimo paziente è quella di studio). I parametri β_0 , β_1 e β_2 sono i coefficienti ignoti di regressione, e gli errori ϵ_i sono assunti indipendenti ed identicamente distribuiti secondo una $N \sim (0, \sigma^2)$, dove σ^2 è un ignoto parametro di scala. Ai fini della nostra analisi, sarà interessante verificare se le stime dei coefficienti di regressione sono significative, con una particolare attenzione a β_2 che, in caso di rifiuto dell'ipotesi nulla, ci permetterà di affermare che il trattamento di studio è significativamente più efficace di quello di controllo.

La differenza rispetto alle analisi svolte nel Capitolo 2 per confrontare i due trattamenti, è che i test precedenti valutano l'effetto del trattamento nelle differenze all'interno di una variabile da prima a dopo la terapia, mentre l'ANCOVA determina l'effetto del trattamento sulla variabile post test che non è dato dai valori della stessa variabile pre test. Per questo possiamo affermare che l'analisi della

covarianza è uno strumento statistico più efficace rispetto ai test di verifica delle ipotesi.

Oltre alla stima del modello, attraverso l'utilizzo della funzione `lm` del programma R, è possibile svolgere anche un'analisi grafica per rappresentare le differenze tra i due trattamenti (si veda la Figura 3.1).

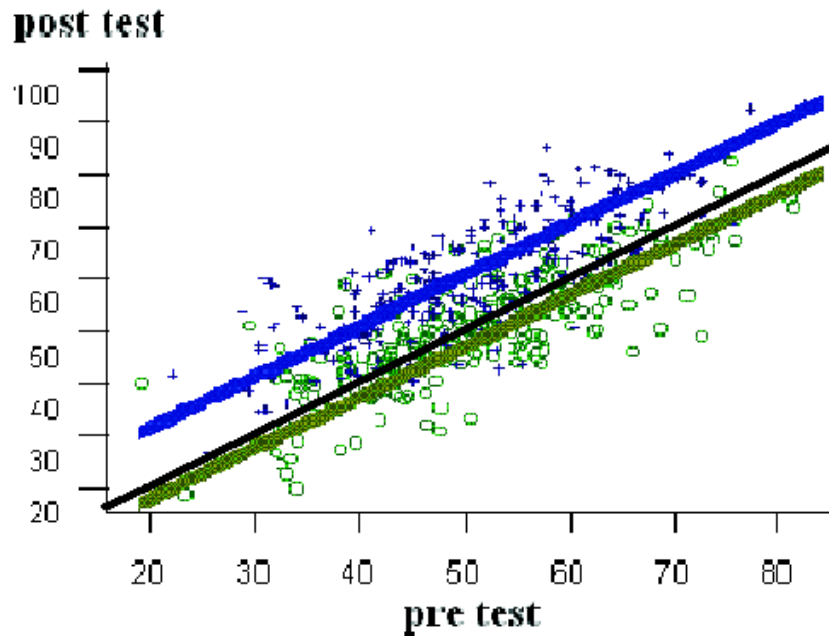


Figura 3.1: esempio di grafico con rette di regressione.

Ogni punto, in Figura 3.1, rappresenta le coordinate pre test e post test di un paziente. I punti blu, caratterizzano i pazienti che hanno svolto il trattamento di studio, mentre quelli verdi definiscono i malati a cui è stata applicata la terapia di controllo. Si nota che per il trattamento di studio quasi ogni paziente ha un valore post test maggiore di quello pre test: infatti quasi tutti i punti blu sono collocati sopra la diagonale principale (retta nera). Al contrario, dei punti che caratterizzano il trattamento di controllo, la maggior parte è collocata nei pressi della diagonale o sotto di essa. Infatti è evidente che la maggior parte dei punti del gruppo di studio sono posti sopra a quelli del gruppo di controllo. Tuttavia, per valutare meglio quest'ultimo fenomeno, conviene costruirsi le rette di regressione, una per gruppo, utili a descrivere la relazione tra prima e dopo il trattamento per ogni tipo di terapia. Ogni retta di regressione mostra il valore atteso del post test per ogni valore del pre test, in questo modo l'effetto del trattamento è più evidente. La retta di regressione che descrive il trattamento di studio (blu) è posta sia sopra la diagonale, che sopra la retta di regressione per la terapia di controllo (verde). Questo avvalorava la nostra impressione iniziale: con i punti del gruppo di studio generalmente sopra a quelli del gruppo di controllo, e ci permette di affermare che il trattamento di studio appare più efficace di quello di controllo.

L'analisi inferenziale applicata a questo particolare modello è quella usata comunemente per i

modelli lineari multipli: l'utilizzo del test t di Student per verificare la significatività dei parametri, il calcolo del coefficiente di determinazione R^2 e della statistica F per valutare la bontà del modello.

3.2 ANCOVA PER LE VARIABILI FUNZIONALI

Dopo aver illustrato le caratteristiche principali dell'analisi della covarianza per dati pre - post, applichiamo questo modello al dataset di studio ed in particolare alle variabili funzionali. L'ANCOVA è stato utilizzato solo per queste variabili perché sono le più importanti tra quelle di studio, in quanto sono quelle che più caratterizzano lo stato del paziente e con il trattamento riabilitativo si punta soprattutto a migliorarne i valori, fondamentali per l'equilibrio e la capacità di svolgere compiti motori.

nome var.	$\hat{\beta}_0$	$\hat{\beta}_1$	$\hat{\beta}_2$	F
FM <i>balance</i>	0.919	0.937	0.525	84.61
p-value	0.295	< 0.001	0.016	< 0.001
generale	2.268	0.792	0.217	108.2
p-value	< 0.001	< 0.001	0.076	< 0.001
arto inferiore	-0.259	1.034	0.303	171.1
p-value	0.618	< 0.001	0.038	< 0.001
<i>Rivermaid</i> totale	1.159	0.947	0.451	226.3
p-value	0.191	< 0.001	0.017	< 0.001
equilibrio statico	-0.335	0.905	0.149	297.4
p-value	0.395	< 0.001	0.671	< 0.001
equilibrio dinamico	-0.919	0.966	-0.074	98.13
p-value	0.044	< 0.001	0.857	< 0.001
Tinetti totale	-1.356	0.942	0.023	225.8
p-value	0.072	< 0.001	0.972	< 0.001

Tabella 3.1: valori delle stime dei coefficienti di regressione e dei test F per le variabili funzionali.

La Tabella 3.1 sintetizza i principali risultati ottenuti dall'adattamento dei modelli ANCOVA alle variabili funzionali. Il primo aspetto che risulta evidente è che tutti i coefficienti β_1 delle variabili pre trattamento risultano significativi in tutti i modelli stimati per le variabili funzionali. Questo fenomeno conferma l'ipotesi, verificata nel paragrafo 2.2, che ci sia una forte relazione tra la variabile pre e post trattamento. L'intercetta β_0 risulta significativa al 5% solo nei modelli relativi alle variabili generale ed equilibrio dinamico. Il test F permette di affermare che la bontà del modello è buona (test t di Student, p-value < 0.001 per tutte le variabili).

Consideriamo ora la stima del coefficiente di regressione β_2 , il più importante ai fini del nostro studio, in quanto relativo alla variabile trattamento. Per la variabile FMbalance questo coefficiente risulta significativo al 5%; il trattamento di studio risulta quindi significativamente più efficace di quello di controllo, confermando così il risultato del test di confronto tra le due terapie eseguito nel paragrafo 2.3.

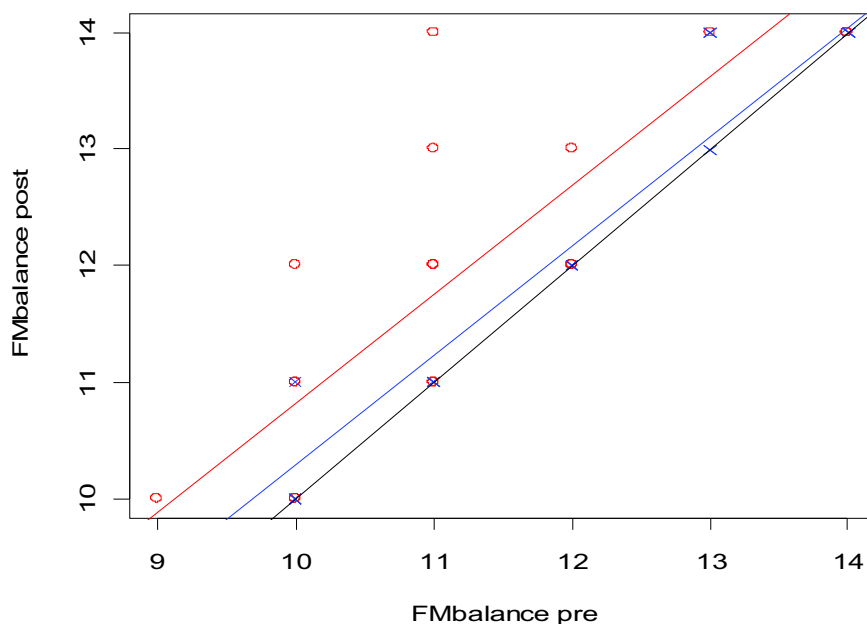


Figura 3.2: grafico per l'FMbalance (pre e post trattamento) con rette di regressione e diagonale.

La Figura 3.2 evidenzia il risultato appena descritto, con la retta di regressione del gruppo di studio (rossa) parallela a quella del gruppo di controllo (blu), ma significativamente distanziate di 0.525. Peraltro, tutti punti del grafico sono posti sopra la diagonale (nera): questo significa che per la variabile FMbalance sia il trattamento con *feed-back* rinforzato che quello in palestra migliorano la capacità di equilibrio del paziente, ma con incrementi diversi.

Viceversa, assumendo sempre un livello di significatività del 5%, il test t di Student per la variabile generale accetta l'ipotesi di uguaglianza a 0 della stima del coefficiente β_2 (p-value = 0.076). Quindi non si può rilevare una differenza significativa tra i due trattamenti, risultato analogo a quello del test del paragrafo 2.3.

Interessante è il risultato per la variabile arto inferiore del test t di Student sulla stima del coefficiente di regressione relativo alla variabile trattamento, che evidenzia il fatto che la terapia con *feed-back* rinforzato è significativamente più efficace di quella svolta in palestra (p-value =

0.038). Viceversa nel paragrafo 2.3, che confrontava i due metodi di riabilitazione, non si rifiutava l'ipotesi nulla di uguaglianza tra i due trattamenti. Infine, dal momento che l'analisi della covarianza è uno strumento statisticamente più potente di un singolo test di Wilcoxon, si può affermare che il trattamento di studio è significativamente più efficace di quello di controllo per la variabile arto inferiore.

Il risultato del test di Wilcoxon eseguito sulla variabile Rivermaid totale nel paragrafo 2.3, che rifiutava l'ipotesi di uguaglianza tra i due trattamenti, viene confermato da quello del test t di Student eseguito sul modello ANCOVA (p-value = 0.017), che ci permette di affermare in via definitiva che per questa variabile la terapia di studio è significativamente più efficace di quella di controllo.

Per le variabili del gruppo Tinetti, nessuno dei β_2 , analogamente a quanto accadeva nel paragrafo 2.3, risulta significativo (p-value = 0.671 per equilibrio statico, 0.857 per equilibrio dinamico, 0.972 per Tinetti totale).

In particolare, se consideriamo il caso della variabile Tinetti totale, il grafico con le rette di regressione è presentato in Figura 3.3.

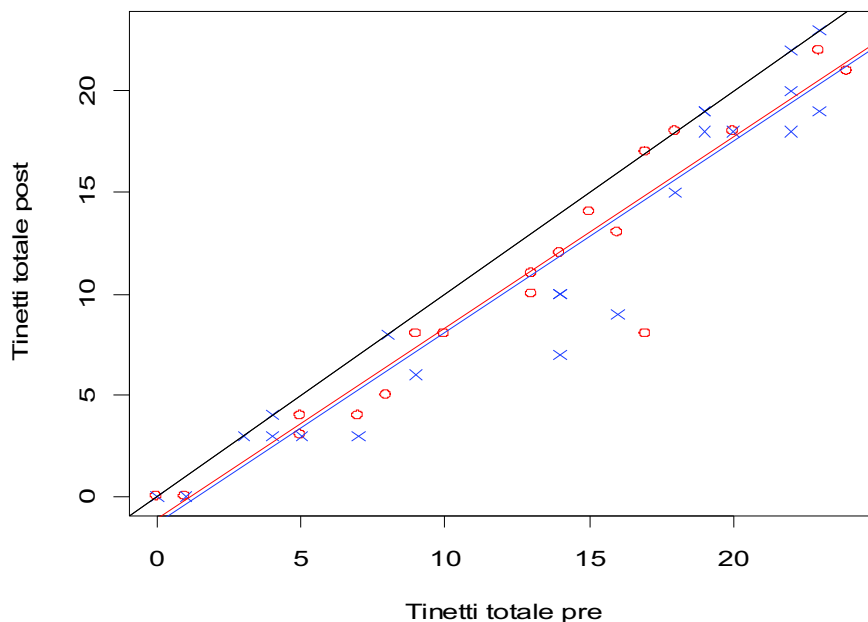


Figura 3.3: grafico per Tinetti totale (pre e post trattamento) con rette di regressione e diagonale.

Dalla Figura 3.3 si rileva che la distanza tra la retta di regressione per il trattamento di studio (rossa) e quella per la terapia di controllo (blu), è quasi nulla (stimata in 0.023) a conferma del risultato dell'ANCOVA per la variabile Tinetti totale. Inoltre, si nota che tutti i punti sono posti al di sotto

della diagonale (nera) o su di essa. Questo aspetto, ricordando che le variabili del gruppo Tinetti hanno una scala inversa rispetto alle altre, conferma il risultato del test del paragrafo 2.3, per il quale sia il trattamento con *feed-back* rinforzato che quello tradizionale apportano delle migliorie significative alla capacità del paziente di eseguire compiti motori.

CONCLUSIONI

Le analisi condotte sul dataset consentono di rispondere alle domande che ci siamo posti all'inizio dello studio. In particolare abbiamo verificato che il trattamento con *feed-back* rinforzato migliora significativamente la maggior parte delle variabili funzionali ed il livello di coordinazione del paziente (sintetizzato nelle variabili EPE&MXE e DCL). La terapia in palestra, invece, apporta miglorie significative solo alla capacità del paziente di svolgere esercizi motori.

Con l'analisi della covarianza è stato verificato che il trattamento di studio è significativamente più efficace di quello di controllo solo per le variabili che valutano le abilità del paziente a svolgere compiti motori loro assegnati e per l'indice d'equilibrio Fugl-Meyer. Quindi possiamo affermare che il trattamento che utilizza lo *Smart Balance Master*® è uno strumento valido per la riabilitazione dei pazienti affetti da sclerosi multipla e, nei casi citati in precedenza, una terapia ancora migliore di quella tradizionale. Inoltre, la terapia può essere applicata, senza avere effetti significativamente differenti tra i gruppi, sia ai pazienti maschi che alle femmine ed a una qualunque delle forme studiate in cui si presenta la malattia.

Infine, risulterebbe interessante verificare come varia la possibilità che ha il paziente di migliorare le proprie abilità funzionali in base al proprio grado di compromissione psicofisica (edss), per constatare se un malato già in stato avanzato ha più difficoltà di ottenere risultati dalla riabilitazione rispetto ad uno a cui è stata diagnosticata da poco la sclerosi multipla. Peraltro, anche con questo metodo di studio, sarebbe utile verificare se un trattamento sia significativamente più efficace dell'altro a parità di valori della variabile edss.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

Adamovich S.V., Fluet G.G., Tunik E. e Merians A.S. (2010), Sensorimotor Training in Virtual Reality: A Review, *National Institutes of Health-Public Access*).

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

Fugl-Meyer R., Jaasko L., Leyman L., Olsson S. e Steglind S. (1975), The post-stroke hemiplegic patient. A method for evaluation of physical performance, *Scand J Rehab Med*, vol. 7, pp. 13-31.

Masarotto G. e Iacus S.M. (2003), *Laboratorio di statistica con R*, McGraw-Hill, Milano.

Monaco F. (2004), *Neurologia*, Centro Scientifico Editore, Torino.

Pace L. e Salvan A. (2001), *Introduzione alla statistica 2*, CEDAM, Padova.

Piccolo D. (1998), *Statistica*, il Mulino, Bologna.

Shapiro S.S. (1995), Come provare la normalità ed altre ipotesi per le distribuzioni di frequenza, *American Society for Quality Control - Statistics Division*, vol. 3.

Venables W.N. e Ripley B.D. (2000), *Modern Applied Statistics with S-plus*, Springer-Verlag, New York (USA).

www.resourcesonbalance.com, sito della *NeuroCom*® International, Inc.

www.sclerosi-multipla.com, il sito sulla sclerosi multipla della Bayer Schering Pharma AG.

www.r-project.org, sito del programma R.

www.socialresearchmethods.net, web center del Social Research Methods.

A.a.v.v. (2004), Smart Balance Master System Operator's Manual, Neurocom International Inc, Clackamas (USA).

