

# POLITECNICO DI MILANO

Facoltà di Ingegneria dei sistemi  
Corso di Laurea Specialistica in Ingegneria Biomedica  
Dipartimento di Bioingegneria



## Valutazione del segnale di postura mediante la teoria dei frattali e l'analisi dell'entropia: applicazione sui soggetti adulti con sindrome di Down

Relatore:

Prof. Manuela Galli

Correlatori:

Ing. Chiara Rigoldi

Prof. Giorgio Albertini

Tesi di laurea di:

Francesco Rosella

Matr. 711455

Anno Accademico 2009/2010

*Alla mia famiglia*

Un semplice grazie è troppo poco per esprimere la mia gratitudine a tutte le persone che mi sono state vicine in questi mesi e in questi anni.

A loro va tutta la mia stima e la consapevolezza di aver aiutato una persona qualunque ad essere un uomo realizzato e pieno di orgoglio.

Vorrei ringraziare in maniera particolare l'Ing. Chiara Rigoldi che mi ha seguito in ogni istante di questo lavoro di tesi, trasmettendomi la sua passione di ingegnere e la sua venerazione per il MacBookPro.

Vorrei ringraziare anche la Prof.essa Manuela Galli che mi ha dato la possibilità di lavorare a questa tesi e che, prima di tutto, mi ha fatto capire quale potesse essere la mia strada da ingegnere biomedico.

Un sentito ringraziamento devo esprimerlo anche all'Ing.Sara Vimercati per le ore spese a farmi compagnia ( o Lei deve ringraziare me??!) e all'Ing.Veronica Cimolin per aver sopportato le ore spese a farci compagnia con l'Ing. Vimercati.

Sincero, enorme e impagabile il ringraziamento alla mia famiglia.

Un particolare grazie anche a chi non essendo più con me mi ha reso grande e migliore, pronto per camminare da solo anche se privo della vostra guida.

Un amorevole grazie alla mia compagnia di gioia e di dolori, a chi senza battere ciglio ha affrontato con me questa sfida senza chiedere in cambio nulla, ma tenendomi la mano forte.

Dulcis in fundo a voi tutti: io ho chiuso il cerchio della nostra vita universitaria, l'avevo detto che sarebbe andata così!

# Indice

<b>SOMMARIO</b>	<b>I</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>IV</b>
<b>INTRODUZIONE</b>	<b>VII</b>
<b>1 LA SINDROME DI DOWN</b>	<b>1</b>
1.1 Introduzione . . . . .	1
1.2 La Risposta è nei Geni . . . . .	3
1.3 Cause genetiche . . . . .	5
1.3.1 Anomalie Cromosomiche Numeriche . . . . .	6
1.3.2 Anomalie Cromosomiche Strutturali . . . . .	7
1.4 Incidenza della sindrome sulla popolazione . . . . .	8
1.4.1 Aspettativa di vita . . . . .	9
1.5 Diagnosi . . . . .	10
1.6 Aspetti di carattere clinico . . . . .	12
1.6.1 Dismorfismi . . . . .	12
1.6.2 Aspetto otorino-laringoiatrico e gastrico . . . . .	12
1.6.3 Aspetto auxo-endocrinologico . . . . .	13
1.6.4 Aspetto oculistico . . . . .	13
1.6.5 Aspetto ematico . . . . .	14
1.6.6 Aspetto cardiaco . . . . .	14
1.6.7 Aspetti neurologici . . . . .	14
1.6.8 Aspetti neuro-motori . . . . .	16
1.6.9 Aspetto ortopedico . . . . .	16
1.7 Riabilitazione . . . . .	19
<b>2 STUDI PRECEDENTI</b>	<b>20</b>
2.1 Introduzione . . . . .	20
2.2 Introduzione allo studio dell'Entropia e della Dimensione Frattale . . . . .	21
2.3 Entropia Semplice (SampEn) ed Entropia Approssimata (ApEn) nell'Analisi della Postura	22
2.3.1 Ramdani, Seigle et Al., 2009 . . . . .	22
2.3.2 Cavanaugh, Guskiewicz et Al., 2006 . . . . .	23

2.3.3	Castiglioni, 2008 . . . . .	26
2.4	La Dimensione Frattale ( $D_f$ ) nell'Analisi della Postura . . . . .	27
2.4.1	Blaszczyk, Klonowsky, 2001. . . . .	27
2.5	L'Analisi della Postura nei soggetti con sindrome di Down . . . . .	29
2.5.1	Rigoldi, Galli, Mainardi et Al., 2008 . . . . .	29
<b>3</b>	<b>MATERIALI E METODI</b>	<b>31</b>
3.1	Introduzione . . . . .	31
3.2	Acquisizione Dati e Set Up Sperimentale . . . . .	32
3.3	Grandezze analizzate: Elaborazione dei Dati Posturali . . . . .	34
3.3.1	Dati di Piattaforma: Indici temporali . . . . .	34
3.3.2	Dati di Piattaforma: Analisi in Frequenza del CoP . . . . .	36
3.3.3	Analisi dell'Entropia . . . . .	37
3.3.4	Analisi della Dimensione Frattale . . . . .	39
3.4	Analisi Statistica . . . . .	42
<b>4</b>	<b>RISULTATI</b>	<b>44</b>
4.1	Introduzione . . . . .	44
4.2	Analisi nel dominio del tempo . . . . .	45
4.3	Analisi in frequenza . . . . .	49
4.4	Analisi dell'entropia . . . . .	51
4.4.1	Analisi ApEn . . . . .	51
4.4.2	Analisi SampEn . . . . .	53
4.5	Analisi della dimensione frattale . . . . .	56
<b>5</b>	<b>CONCLUSIONI</b>	<b>58</b>
5.1	Introduzione . . . . .	58
5.2	Valutazione del segnale posturale nel dominio del tempo e delle frequenze . . . . .	60
5.3	Valutazione del segnale posturale come misura di irregolarità . . . . .	62
5.4	Prospettive Future . . . . .	64
<b>A</b>	<b>Controllo Posturale</b>	<b>65</b>
A.1	Introduzione . . . . .	65
A.2	La Biomeccanica Posturale . . . . .	65
A.3	Il Controllo Posturale . . . . .	67
A.4	I disordini dell'equilibrio e la valutazione clinica . . . . .	67
A.5	La Valutazione del controllo posturale per via strumentale . . . . .	69
<b>B</b>	<b>I Frattali</b>	<b>71</b>
B.1	Introduzione . . . . .	71
B.2	Dimensione Frattale . . . . .	73
B.3	Gli Esponenti di Hurst e la Classificazione delle serie temporali . . . . .	74
B.3.1	L'analisi R/S . . . . .	74

B.4 Frattali e Analisi del Movimento . . . . .	76
<b>Bibliografia</b>	<b>81</b>

# SOMMARIO

Questo lavoro di tesi si pone l'obiettivo di approfondire la conoscenza sulle dinamiche dei problemi posturali attraverso lo studio di nuove metodologie: l'analisi dell'entropia e la teoria della dimensione frattale.

L'entropia è legata alla predicibilità del segnale analizzato e risulta essere un ottimo indice di instabilità dovuta alla patologia. L'idea di analizzare l'entropia partendo dal segnale di postura, inteso come spostamento del Centro di Pressione (CoP) durante una prova di standing, nasce in quanto il CoP è una tipologia di segnale di facile rilevazione. La complessità in senso lato di questi dati giustifica sia l'interesse della comunità scientifica sia i numerosi studi dedicati alla dinamica delle serie temporali e alla formazione di un insieme di fattori esterni che influenzano la stabilità posturale (e.g. percezione visiva, sistema vestibolare, età, patologie).

La dimensione frattale, al contrario, si concentra solo sull'irregolarità del segnale considerato cercando di trovare al suo interno una correlazione con le caratteristiche e le proprietà dei frattali. Differentemente da altri studi, l'approccio ha puntato l'attenzione sulle proprietà deterministiche delle dinamiche del CoP e del loro potenziale comportamento caotico. Da un'approfondita analisi quantitativa della complessità delle serie temporali del CoP in termini di irregolarità, nasce l'originalità di questo studio che si lega alla complessità della rilevazione in campo medico dei dati di pazienti affetti da sindrome di Down.

Recenti studi in ambito di recupero funzionale hanno però sollevato l'ipotesi che le misure biomediche tradizionali non fossero in grado di rilevare sottili cambiamenti nel controllo posturale e per questo motivo è nata l'esigenza di ricercare una nuova misura analitica in grado di dare delle risposte a questo problema. I parametri di entropia (ApEn e SampEn) analizzati in questo lavoro sembrano in grado di fornire dati precisi sulle variazioni dei cambiamenti posturali con una precisione tale da giustificarne l'utilizzo non solo in campo medico, ma anche in campo sportivo per valutare la scelta del tempo di recupero da un infortunio di un qualsiasi atleta.

La dimensione frattale rimane un argomento di discussione aperto e senza limiti di contenuti. Nonostante la letteratura non sia molto ricca di studi riguardanti l'analisi frattale del segnale posturografico quelli a disposizione sono diversi e di differente interesse, ma tutti forniscono dati consistenti ed estremamente convincenti. L'applicazione di tale sistema alle patologie cliniche non è diffusa in letteratura, ma quelle esistenti forniscono dati confortanti e di notevole interesse per la comunità medica.

Il lavoro ha preso in esame una particolare patologia: la sindrome di Down (in quanto come anomalia cromosomica colpisce il sistema neuro-motorio). I soggetti con sindrome di Down sono caratterizzati da un' ipotonia muscolare e da una lassità legamentosa molto pronunciate, oltre che da diverse problematiche di origine ortopedica che, aggiunte ad una condizione neurologica alterata, compromettono ulteriormente l'equilibrio e la coordinazione del movimento. Cercare di analizzare al meglio il segnale del centro di Pressione, con indici sempre più precisi, confermando la letteratura già presente è un passo importante verso lo studio di nuove e sempre più mirate attività di riabilitazione.

In questo studio sono stati analizzati 43 soggetti affetti da sindrome di Down, 35 soggetti con età compresa tra i 20 e i 40 anni e 8 soggetti d'età superiore ai 40. I criteri di selezione sono stati la presenza della trisomia 21 o del mosaicismismo in cui fossero assenti problemi di vista e d'udito, assenza di problemi cardiaci rilevanti, di precedenti interventi ortopedici e autonomi nella deambulazione. La scelta invece del cut-off nell'età è dovuta alla considerazione che in letteratura i soggetti affetti da sindrome di Down oltre i 40 anni cominciano a risentire del fattore invecchiamento.

Questo studio è stato condotto in collaborazione con l'IRCCS San Raffaele Pisana - Tosinvest Sanità di Roma, che ha raccolto i dati dei soggetti con sindrome di Down. Le acquisizioni dei soggetti sani, al contrario, sono state effettuate presso il laboratorio di analisi del movimento e della postura Luigi Divieti del Dipartimento di Bioningegneria del Politecnico di Milano, in cui è presente la medesima strumentazione e viene utilizzato lo stesso protocollo di acquisizione dei dati adottato nel laboratorio di Roma.

In questo lavoro, attraverso lo studio dello stato-chinesiogramma, si sono analizzati i dati posturali dei soggetti con sindrome di Down ai fini di caratterizzarne le peculiarità verificandone le caratteristiche principali già note in letteratura. Le fasi di questo lavoro sono state le seguenti:

- ▷ Osservazioni dei tracciati posturografici nel dominio del tempo e delle frequenze per evidenziare le eventuali anomalie nei soggetti con sindrome di Down;
- ▷ Studio sull'entropia del segnale del centro di pressione (CoP);
- ▷ Definizione di una dimensione frattale come indice di bontà della postura nei soggetti affetti da sindrome di Down;
- ▷ Confronto dei dati ottenuti dal gruppo dei soggetti con sindrome di Down rispetto al gruppo di controllo, con particolare riferimento agli indici individuati al fine di stabilire quali differenze fossero effettivamente significative.

I parametri considerati sia nel dominio del tempo che in quello delle frequenze evidenziano un equilibrio precario nei soggetti con sindrome di Down confermando i risultati già noti in letteratura. Questa situazione trova conferma nel mondo reale dove i soggetti mettono in atto alcune strategie posturali di compenso che permette loro di ovviare ai limiti funzionali che li caratterizzano: la presenza di un allargamento della base d'appoggio, l'utilizzo di strategie energeticamente dispendiose ed il movimento scoordinato, definito clumsy, sono un esempio di come il soggetto con sindrome di Down cerchi di utilizzare al meglio le proprie capacità residue a causa del precario equilibrio che avvertono.



Nella seconda parte del lavoro invece si sono analizzati i parametri di entropia e di dimensione frattale che hanno evidenziato dei risultati in linea con quelli ottenuti nel dominio del tempo e in quello delle frequenze.

I parametri di SampEn e ApEn dimostrano particolari aumenti dei valori di entropia in direzione Medio-Laterale e in situazione di occhi chiusi: il confronto con gli indici spazio-temporali confortano le tesi in letteratura per cui ad un aumento del parametro d'entropia corrispondono gravi aumenti dell'instabilità corporea. Si evidenzia nello studio come a differenza del gruppo di controllo sano i dati di entropia tendano ad aumentare significativamente sottolineando come la patologia intervenga in maniera invalidante sul controllo posturale dei soggetti affetti dalla sindrome di Down.

La dimensione frattale ha evidenziato notevoli irregolarità del segnale CoP per i soggetti affetti da sindrome di Down sottolineando come a situazioni posturali maggiormente compromesse corrispondessero valori della dimensione frattale più alti. Da evidenziare come a causa delle diverse condizioni imposte dal controllo visivo (condizione occhi chiusi) la dimensione frattale aumenti anche nella stessa classe d'età. Il confronto con i soggetti sani ha rafforzato questi risultati.

Concludendo si può dire che le misure nel dominio del tempo e in quello delle frequenze hanno confermato i dati già presenti in letteratura e, nonostante la novità applicativa, il calcolo dell'entropia e della dimensione frattale si è rivelato un ottimo parametro di analisi del segnale posturale aprendo così nuove prospettive nello studio del segnale CoP in patologie invalidanti dal punto di vista motorio.

# ABSTRACT

This thesis aims master the knowledge of the postural problems by means of the study of new methodologies: the analysis of the entropy and the theory of fractal dimension.

The entropy is related to the predictability of the analyzed signal and all can be detected as an index of instability due to the pathology. The idea of analyzing the entropy starting from the posture signal, know the shift to the center of pressure (COP) during a posture test, is based on the fact that the CoP is which is easy to detect. The complexity of these data justifies the interest either of the scientific community, or the numerous studies on the dynamic of the temporal series, and the formation of a set of external factors that influence the postural stability (e.g. visual perception, vestibular system, age, diseases).

On the other hand, the fractal dimension focuses just on the irregularity of the considered signal trying to find out a correlation with the characteristics and properties of the fractals. Differently from other studies, this approach has focused on the deterministic proprieties of the CoP dynamics and their possibly chaotic behavior. The quantitative analysis in terms of irregularities of the complexity of the CoP's time series, what marks this study as original; this work is in fact related to the complexity of collecting medical data from patients with Down syndrome.

Recent studies in the field of the functional recovery have highlighted the possibility that the traditional biomedical measurements were not able to detect small changes in the postural control; for this reason it raised the necessity to seek a new analytical measurement, which was able to give an answer to this problem. The parameters of entropy (Apen and SampEn) analyzed in this work seem to be able to provide precise data on the changes in postural variations with an accuracy that giustifies the introduction of this approach not only in the medical sphere, but also in sport to evaluate the choice of recovery time by an athlete.

The fractal dimension remains an open topic for discussion. Even though literature is not very rich in studies on fractal analysis of the posturographic signal, the available ones are different, and differently interesting, but all of them provide consistent data and extremely convincing values. The application of this system on clinical diseases is not common in literature, but the existing ones provide comforting and interesting data to the medical community.

This work has examined a particular disease: the Down syndrome. Individuals with Down syndrome are characterized by a very pronounced muscular hypotonia and ligamentous laxity, as well as by various

orthopedic issues. By using precise indices to better analyze the signals derived from the CoP studies is an important task towards the study of new and more targeted rehabilitation activities.

This study analyzed 43 patients with Down syndrome, 35 subjects aged between 20 and 40 years and 8 subjects over the age of 40. The selection criteria were the presence of trisomy 21 or mosaicism in which they were absent eyesight and hearing, no significant heart problems, previous orthopedic surgery and self in walking.

The study was conducted in collaboration with the IRCCS San Raffaele Pisana - Tosinvest Sanità in Rome, which has collected the data of patients with Down syndrome. The acquisitions of healthy subjects, in contrast, were made in the laboratory analysis of movement and posture Luigi Divieti in the Bioningegneria Department of Politecnico di Milano, in which it's used the same instrumentation and the same acquisition protocol data as in Rome's laboratory.

In this work, through study of statochinesiogramma, we analyzed the postural data of the subjects with Down syndrome in order to characterize the peculiarities by verifying the main features already known in the literature. The phases of this work were:

- ▷ Observations of posturographic time domain and frequency paths to highlight any anomalies in individuals with Down syndrome;
- ▷ Study of the signal the center of pressure (COP) by entropy;
- ▷ Definition of a fractal dimension as an index of goodness of posture in individuals with Down syndrome;
- ▷ Comparison of data between group of subjects with Down syndrome and control group, with particular reference to the indices identified in order to determine which differences were indeed significant.

The parameters considered both in the time domain than in the spectrum show a precarious balance in patients with Down syndrome, confirming the results already known in the literature. In the real world subjects put in place some postural strategies compensation that allows them to overcome the functional limitations: the presence of a broadening base of support, the use of energy-consuming strategies and uncoordinated movement, described as clumsy, are an example of how the person with Down syndrome trying to make better use of their spare capacity because of their precarious balance.

In the second part of the work, instead, we analyzed the parameters of entropy and fractal dimension that showed consistent results with those obtained in time and frequency domain.

SampEn and Apen parameters showed in medio-lateral direction and in eyes-closed condition particular increases of the entropy values: in literature an increase of entropy parameter corresponding serious bodily instability increases. This work demonstrates that, as unlike the healthy control group data, entropy tends to increase significantly in postural control of individuals with Down syndrome.

In subjects with Down syndrome the fractal dimension reveals irregularities in the CoP signal and it shows to have higher values when postural situation are worst. The fractal dimension increases also in the eyes-closed condition due to the lack of visual control

In conclusion we can say that measures in time and frequency domain have confirmed the data already in the literature, and although the new application, the calculation of entropy and fractal dimension has been a good measure of signal analysis postural thus opening new perspectives in the study of the CoP signal disabling diseases in terms of motor.

# INTRODUZIONE

*« La mia più grande preoccupazione era come chiamarla.  
Pensavo di chiamarla informazione, ma la parola era fin troppo usata, così decisi di chiamarla incertezza.  
Quando discussi della cosa con John Von Neumann, lui ebbe un'idea migliore.  
Mi disse che avrei dovuto chiamarla entropia, per due motivi:  
Innanzitutto, la tua funzione d'incertezza è già nota nella meccanica statistica con quel nome. In secondo luogo, e più  
significativamente, nessuno sa cosa sia con certezza l'entropia, così in una discussione sarai sempre in vantaggio»*

*Claude Elwood Shannon*

In fisica l'entropia è una grandezza che viene interpretata come una misura del caos di un sistema fisico o più in generale dell'universo e viene generalmente rappresentata dalla lettera S. In base a questa definizione si può dire, in forma non rigorosa ma esplicativa, che quando un sistema passa da uno stato ordinato ad uno disordinato la sua entropia aumenta; questo fatto fornisce indicazioni sulla direzione in cui evolve spontaneamente un sistema. Anche l'approccio molecolare della meccanica statistica correla ancora più intimamente l'entropia al concetto di ordine, e precisamente alle possibili diverse disposizioni dei livelli molecolari e quindi differenti probabilità in cui può trovarsi macroscopicamente un sistema. Il concetto di entropia ha conosciuto una vastissima popolarità, tanto da essere esteso ad ambiti non strettamente fisici, come le scienze sociali, la teoria dei segnali, la teoria dell'informazione.

Si deve a Claude Shannon lo studio dell'entropia nella teoria dell'informazione, il suo primo lavoro sull'argomento si trova nell'articolo Una teoria matematica della comunicazione del 1948. Nel primo teorema di Shannon, o teorema di Shannon sulla codifica di sorgente, egli dimostrò che una sorgente casuale d'informazione non può essere rappresentata con un numero di bit inferiore alla sua entropia, cioè alla sua autoinformazione media. Nella teoria dell'informazione, quindi in rapporto alla teoria dei segnali, l'entropia misura dunque la quantità di incertezza o informazione presente in un segnale aleatorio, che può essere interpretata anche come la minima complessità descrittiva di una variabile aleatoria, ovvero il limite inferiore della compressione dei dati. La connessione con l'entropia termodinamica sta allora nel rapporto di compressione: al diminuire della temperatura corrisponde la riduzione della ridondanza del segnale, e quindi l'aumento della compressione.

I frattali sono oggetti geometrici che si ripetono nella loro struttura allo stesso modo su scale diverse, ovvero che non cambiano aspetto anche se visti con una lente d'ingrandimento. Questa caratteristica è spesso chiamata auto similarità. Il termine frattale venne coniato nel 1975 da Benoît Mandelbrot, e deriva dal latino fractus (rotto, spezzato), così come il termine frazione; infatti le immagini frattali sono

considerate dalla matematica oggetti di dimensione frazionaria. I frattali compaiono spesso nello studio dei sistemi dinamici e nella teoria del caos e sono spesso descritti in modo ricorsivo da equazioni molto semplici, scritte con l'ausilio dei numeri complessi. Nello specifico la dimensione frattale (o dimensione di Hausdorff) è un parametro molto importante che determina il grado di irregolarità dell'oggetto frattale preso in esame.

Il punto d'incontro di queste due metodologie risiede nella possibilità, anche se in maniera differente, di analizzare un segnale biologico in particolare grazie alla facilità d'indagine il segnale del centro di Pressione si pone come candidato per un'analisi attenta in grado di restituire informazioni importanti sull'analisi posturale in casi patologici quali ad esempio la sindrome di Down.

Scopo del presente lavoro è l'applicazione dei parametri di entropia e della dimensione frattale nello studio di una particolare patologia: la sindrome di Down, in quanto come anomalia cromosomica colpisce il sistema neuro-motorio. I soggetti con sindrome di Down sono caratterizzati da un'ipotonìa muscolare e da una lassità legamentosa molto pronunciate, oltre che da diverse problematiche di origine ortopedica che, aggiunte ad una condizione neurologica alterata, compromettono ulteriormente l'equilibrio e la coordinazione del movimento.

Negli ultimi anni, l'aspettativa di vita dei soggetti affetti da sindrome di Down è in continuo incremento, e questo ha messo in evidenza, da un lato, nuove problematiche dovute all'aggiunta di fattori degenerativi legati all'età (tra cui una maggiore predisposizione a sviluppare la demenza di Alzheimer), dall'altro ha evidenziato la necessità di introdurre interventi terapeutici e riabilitativi anche del sistema motorio al fine di migliorare la qualità della vita di questi soggetti.

I primi studi che hanno utilizzato l'analisi del movimento e della postura nei soggetti con DS risalgono al 1980 e al 1985, e sono limitati all'osservazione delle caratteristiche motorie e di controllo posturale di bambini affetti dalla patologia: nel confronto con bambini sani, è stato osservato un ritardo nello sviluppo dei sistemi di controllo motorio e l'assenza di un sistema di controllo posturale organizzato e rapido, sufficiente al mantenimento dell'equilibrio. In letteratura non sono comunque presenti molti studi recenti e soprattutto esaustivi che prendano in considerazione l'aspetto motorio e posturale dei soggetti affetti da DS, tralasciando quindi l'importanza che potrebbe avere una riabilitazione motoria sulla qualità di vita di queste persone.

Oggi giorno, i soggetti affetti da DS iniziano ad essere considerati un po' meno come minorati mentali e un po' più come persone, con capacità mentali minori ma comunque in grado di poter condurre una vita e svolgere attività anche lavorative. È necessario quindi adottare due tipi di interventi nei primi anni di vita, quello riabilitativo motorio e quello psicologico.

Questo lavoro nasce dall'esigenza clinica di conoscere in modo quantitativo e preciso i parametri e le anomalie caratteristiche delle strategie posturali relative alla DS, con lo scopo di poter introdurre nuovi percorsi terapeutici e riabilitativi. In particolare, in questo lavoro è stata condotta una valutazione quantitativa delle strategie posturali dei soggetti affetti da DS, messi a confronto con soggetti sani.

Recenti studi, però, in ambito di recupero funzionale hanno sollevato l'ipotesi che le misure biomediche tradizionali non fossero in grado di rilevare sottili cambiamenti nel controllo posturale e per questo motivo è nata l'esigenza di ricercare una nuova misura analitica in grado di fornire delle risposte a questo problema. I parametri di entropia (ApEn e SampEn) analizzati in questo lavoro sembrano in grado di fornire dati precisi sulle variazioni dei cambiamenti posturali. In letteratura esistono molto studi nei quali i parametri di entropia sono stati utilizzati per l'analisi di patologie che colpiscono il sistema motorio.

La dimensione frattale rimane un argomento di discussione aperto e senza limiti di contenuti. Nonostante la letteratura non sia molto ricca di studi riguardanti l'analisi frattale del segnale posturografico quelli a disposizione sono diversi e di differente interesse, ma tutti forniscono dati consistenti ed estremamente convincenti. L'applicazione di tale sistema alle patologie cliniche non è diffusa in letteratura, ma quelle esistenti forniscono dati confortanti e di notevole interesse per la comunità medica.

Lo studio è stato esteso a diverse età, prendendo in considerazione i soggetti poi suddivisi in soggetti d'età compresa tra 20 e 40 anni e soggetti d'età superiore a 40 anni. Questo al fine di valutare se e quanto il parametro età possa incidere sulle caratteristiche posturali dei soggetti con DS. Questo lavoro è nato dalla collaborazione tra il Dipartimento di Bioingegneria del Politecnico di Milano, l'IRCSS San Raffaele Pisana- TOSINVEST Sanità di Roma. Per la caratterizzazione del comportamento posturale di soggetti affetti dalla DS sono stati registrati e analizzati i dati relativi a due macrogruppi di pazienti: un gruppo di soggetti affetti dalla patologia (DS) e un gruppo di controllo (CG) utilizzato per creare le fasce di normalità. Ipotizzando differenze posturali in funzione dell'età, entrambi i gruppi sono stati suddivisi in due sottogruppi: soggetti di età compresa tra 20 e 40 anni e soggetti di età superiore ai 40 anni. Il gruppo DS è stato sottoposto a prove di postura presso il Laboratorio di Analisi del Movimento dell'IRCSS San Raffaele Pisana di Roma. Per questa indagine sono stati considerati soggetti con DS che non presentano disturbi a livello del sistema visivo e uditivo, non sono affetti da disturbi congeniti e anomalie cardiache e che sono in grado di camminare e mantenere la posizione eretta senza l'aiuto di ausili o del personale medico e sanitario. Le acquisizioni dei pazienti sani sono state eseguite presso il Laboratorio di Analisi del Movimento L. Divieti del Dipartimento di Bioingegneria del Politecnico di Milano. I soggetti non presentano disturbi neurologici, problematiche ortopediche, difetti del sistema propriocettivo, uditivo e visivo.

I soggetti sono stati sottoposti a due prove di postura statica della durata di 30 secondi, una ad occhi aperti (OA) e una ad occhi chiusi (OC), durante i quali è richiesto al soggetto, posizionato su una piattaforma, di mantenere la postura eretta con le braccia lungo i fianchi in posizione anatomica di riferimento, e i piedi inclinati di 30° rispetto alla linea di progressione. Per l'acquisizione delle forze che il soggetto scambia con il terreno in postura eretta è stata utilizzata una piattaforma di forza. Per una valutazione quantitativa delle strategie posturali i parametri necessari che devono essere innanzitutto rilevati e analizzati sono il CoP, rispettivamente il punto di applicazione della forza di reazione al terreno e il baricentro corporeo. L'andamento temporale e reciproco dei due parametri definisce la strategia posturale adottata e permette di valutare, insieme ad una analisi della cinematica articolare e ad una analisi in frequenza di alcune specifiche grandezze, gli atteggiamenti posturali legati ad alterazioni del sistema neuromuscolare dei soggetti con DS. Per la valutazione dell'andamento temporale e del contenuto in fre-

quenza del CoP è stata effettuata la classica elaborazione dei dati di piattaforma mediante stabilogramma e statokinesiogramma.

Per quanto riguarda l'analisi dell'entropia e della dimensione frattale lo studio si è basato sull'analisi del segnale CoP. Mentre l'entropia è legata alla predicibilità del segnale, la dimensione frattale quantifica l'irregolarità del segnale stesso partendo dall'analisi grafica. I metodi per il calcolo di questi parametri presenti in letteratura sono vari, ognuno dei quali prevede un certo grado di approssimazione. Il lavoro sull'entropia si è focalizzato nel calcolo di due parametri conosciuti in letteratura per lo studio dei segnali biologici: ApEn e SampEn. Sono entrambi parametri che indagano l'impredicibilità del segnale su cui vengono applicate, ma differiscono per la costruzione dell'algoritmo che sta alla base della loro stessa costruzione. Il parametro SampEn è stato creato sulla base del parametro ApEn cercando di attenuare gli effetti del rumore e quelli dovuti alla brevità della serie dei dati [7]. La dimensione frattale calcola l'irregolarità del segnale analizzato. Questo tipo di studio si basa sul concetto di autosimilarità frattale: il gomitolo del segnale CoP viene trasformato da semplice immagine in un array che contiene solo 0 e 1 grazie a un processo di simulazione numerica che prende il nome di Diffusion Limited Aggregation (DLA). Da questo processo l'algoritmo di box-counting conta il numero di unità in cui viene suddivisa la figura e il numero di oggetti simili all'interno di ogni singola unità. Viene estratto un grafico in doppia scala logaritmica, da cui viene ricavata la dimensione frattale.

Al fine di valutare la significatività dei risultati ottenuti è stata condotta un'analisi statistica per le tre fasce d'età. Lo studio è stato effettuato confrontando i soggetti appartenenti ad una specifica fascia d'età, in funzione della condizione di prova (OA e OC) e della situazione patologica o non-patologica. In questo lavoro il test Whisker è stato utilizzato per valutare le significatività statistiche tra i gruppi e le diverse condizioni.

L'esposizione degli argomenti è articolata come segue:

Il **CAPITOLO 1** è dedicato alla sindrome di Down (DS) ed in modo particolare alla descrizione dei segni e dei sintomi della patologia e agli aspetti ortopedici e neuromuscolari che caratterizzano gli individui affetti da DS.

Il **CAPITOLO 2** è dedicato alle modalità di prova e i risultati di alcuni degli studi scientifici presenti in letteratura relativi alla postura e al controllo posturale dei soggetti con DS.

Il **CAPITOLO 3** descrive i materiali e i metodi utilizzati per la realizzazione di questo lavoro di tesi: viene fornita una descrizione dei soggetti sani e patologici selezionati per condurre lo studio, i criteri per la suddivisione in fasce d'età, il set up sperimentale e la descrizione degli indici analizzati nel dominio del tempo e delle frequenze, la descrizione dei parametri ApEn e SampEn e infine la descrizione della dimensione frattale.

Il **CAPITOLO 4** è interamente dedicato alla presentazione e alla discussione dei risultati ottenuti dall'analisi posturale effettuata; il confronto tra i risultati in funzione dell'età, delle condizioni di prova e dello stato di patologia o normalità è stato effettuato mediante un'analisi statistica.



Il **CAPITOLO 5** illustra le conclusioni dello studio e suggerisce ulteriori punti di approfondimento. Si è ritenuto inoltre utile allegare in appendice, ai fini di una migliore comprensione del lavoro, una descrizione dettagliata del meccanismo di controllo posturale (Appendice A) e un breve riassunto della struttra frattale con particolare attenzione alla definizione e al calcolo della dimensione frattale (Appendice B).

# Capitolo 1

## LA SINDROME DI DOWN

### 1.1 Introduzione

La sindrome di Down è una delle patologie che presenta maggior incidenza sui casi di ritardo mentale. Solo in Italia ne sono affette 40 mila persone e la stima si attesta intorno all'8% dell'intera popolazione. La causa scatenante la sindrome trova la sua origine in un'anomalia a carico del corredo genetico del feto colpendo così i bambini fin dal primo giorno di vita.

Solo nel 1876 apparve su un libro la prima descrizione clinica di un paziente che mostrava i segni di questa patologia e spinse medici e antropologi a gettarsi nella ricerca di spiegazioni che avessero un riscontro univoco e chiaro. La Sindrome di Down prende il nome da Langdon Down, medico inglese che fu il primo ad occuparsi di questo tipo di malattia: in un suo sintetico articolo del 1866 [12] ne descrisse le caratteristiche fondamentali. Coerentemente con i suoi studi ricondusse le caratteristiche fenotipiche della sindrome ad una possibile classificazione etnica; data l'estrema somiglianza dei caratteri espressivi di tali pazienti li classificò utilizzando l'espressione "mongoloidi" per le forti somiglianze con gli abitanti della Mongolia. Fu il primo in effetti a fornire una descrizione dei bambini considerati come "rappresentanti immaturi della grande razza mongola" definendoli anche come appartenenti ad una "regressione verso una tipologia orientale primitiva" il tutto tenendo conto dei tratti somatici e della loro condizione mentale e facendo in particolare riferimento ad un fenotipo caratterizzato da: faccia ampia, pieghe epicantali (cioè attorno agli occhi), lingua grossa, difficoltà linguistiche, durata della vita più breve e personalità "umorale" (cioè variabile, poco prevedibile).

Il termine mongolismo fu comunque utilizzato per molto tempo nell'ambiente sociale anche se ad oggi siamo sicuri che si trattassero di definizioni del tutto sbagliate e illegittime. Le conoscenze derivate da questa intuizione causarono un'accelerazione nel campo degli studi medico-scientifici così da causare un ingente incremento delle ricerche riguardanti i diversi aspetti: i caratteri somatici, lo sviluppo mentale, l'incidenza statistica caratterizzanti la sindrome.

[60]Un primo passo importante fu compiuto da Shuttleworth [50] che nel 1909 svolse un'indagine su 350 casi notando una relazione tra la presenza della sindrome nel nascituro e l'età avanzata della madre, ma non riuscì a individuare quale fattore fosse rilevante.

Solo nel 1932 Waarsburg diede voce all'intuizione secondo cui i cromosomi potessero essere implicati nella patologia della sindrome di Down, proponendo come causa una non-disgiunzione in fase meiotica, ma per mancanza di prove sperimentali la tesi non ebbe credito.

Nel 1959 grazie a Lejeune si fece un passo decisivo nella storia dell'eziologia della sindrome di Down: infatti in una relazione egli riferì di aver individuato la presenza di 47 cromosomi in colture di tessuto prelevato da tre individui con sindrome di Down. Come precedentemente esposto sino alla sua scoperta si credeva che il mongolismo fosse una tara razziale: Lejeune fu in grado di dimostrare che la sindrome non era causata dalla discendenza razziale, bensì da un'anomalia a carico di uno dei cromosomi che in fase di sviluppo fetale viene triplicato anziché venir semplicemente duplicato. Questo eccesso di informazione genetica è l'origine del non corretto sviluppo mentale e fisico del bambino.

Da quel momento in poi, grazie anche allo sviluppo costante delle tecnologie, la quantità di nozioni sull'eziologia e sulla diagnosi della malattia sono andate aumentando. La genetica ha permesso, oltre la conferma della tesi esposta da Lejeune, una mappatura del patrimonio cromosomico della sindrome di Down confermandone il carattere genetico. Ad oggi i lavori proseguono con la finalità di cercare, laddove possibile, uno spiraglio per migliorare la vita di pazienti colpiti da questa sindrome.

## 1.2 La Risposta è nei Geni

Il *gene* è l'unità ereditaria fondamentale degli organismi viventi [48] che viene composta da una sequenza di acidi nucleici (DNA o acido desossiribonucleico). La somma delle sequenze geniche, insieme a quelle non codificanti, è detta genoma: i geni 1.1 dirigono lo sviluppo fisico e comportamentale di un essere vivente e il fenotipo di un organismo può dunque essere considerato come il prodotto dell'espressione dei geni e dall'interazione di tale prodotto con l'ambiente.

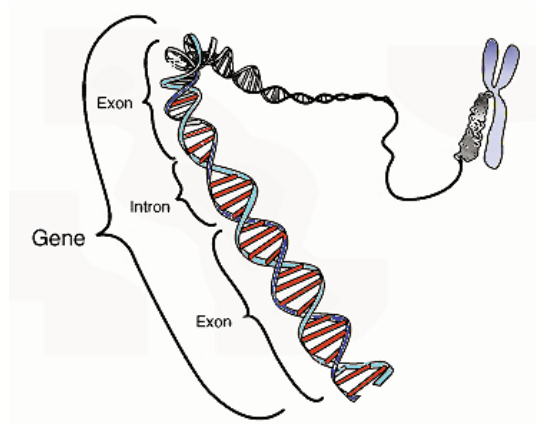


Figura 1.1: Avvolgimento a doppia elica del DNA che costituisce l'elemento fondamentale del cromosoma [Fonte: National Human Genome Research Institute]

I geni sono segmenti presenti all'interno della molecola di DNA, una lunga molecola di struttura polimerica a forma di doppia elica super-avvolta. Dal punto di vista chimico, il DNA è un polimero organico costituito da monomeri chiamati nucleotidi.

Tutti i nucleotidi sono costituiti da tre componenti: un gruppo fosfato, il desossiribosio (zucchero pentoso) e una base azotata che si lega al desossiribosio con legame N-glicosidico.

Quattro sono le basi azotate che possono essere utilizzate nella formazione dei nucleotidi da incorporare nella molecola di DNA: adenina (A), guanina (G), citosina (C) e timina (T) (Figura 1.2). La disposizione in sequenza di queste quattro basi costituisce l'informazione genetica che ne permette la traduzione in amminoacidi. L'informazione genetica è duplicata prima della divisione cellulare, attraverso un processo noto come replicazione del DNA, che evita che si perda informazione durante le generazioni.

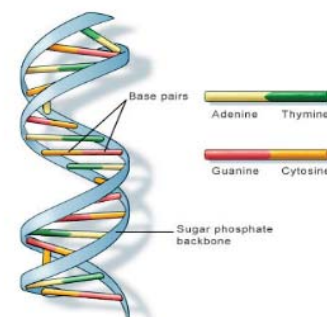


Figura 1.2: Unione delle basi azotate [Fonte: U.S. National Library of Medicine]

Negli eucarioti, il DNA si complessa all'interno del nucleo in strutture chiamate cromosomi. Tutte le

cellule umane (ad eccezione dei gameti<sup>1</sup>) contengono 23 coppie di cromosomi, 22 delle quali sono costituite da cromosomi omologhi, cioè con lo stesso contenuto di DNA. Ogni singolo cambiamento nella sequenza del DNA costituisce una mutazione e può causare una conseguente alterazione nella sequenza di amminoacidi di una proteina o nella regolazione della sua espressione, che può generare una malattia. È stato calcolato che le alterazioni dei nostri geni sono responsabili di circa 5000 malattie ereditarie. Altre mutazioni, anziché evidenziarsi in maniera diretta come malattia, causano una predisposizione ad esse. La sindrome di Down è un'anomalia cromosomica che implica un'alterazione del patrimonio genetico. In particolare viene definita come Trisomia 21 in quanto il cromosoma sul quale avviene il difetto è proprio il numero 21.

---

<sup>1</sup>Un *gamete* è una cellula riproduttiva di tipo maschile (spermatozoo) o femminile (ovulo) con contenuto cromosomico aploide, cioè con contenuto cromosomico dimezzato.

## 1.3 Cause genetiche

La sindrome di Down (DS) [3] è ricondotta alla presenza nel patrimonio genetico di un cromosoma 21 in eccesso. Normalmente nell'uomo sono presenti 46 cromosomi in ogni cellula, 23 di origine materna e 23 di origine paterna: ogni persona possiede quindi, in ogni cellula, 2 copie di ogni cromosoma eccezion fatta per i cromosomi sessuali X e Y. Nelle persone affette da DS il cromosoma numero 21 è presente invece in triplice copia ed è per questo che la sindrome viene anche rinominata Trisomia 21 .

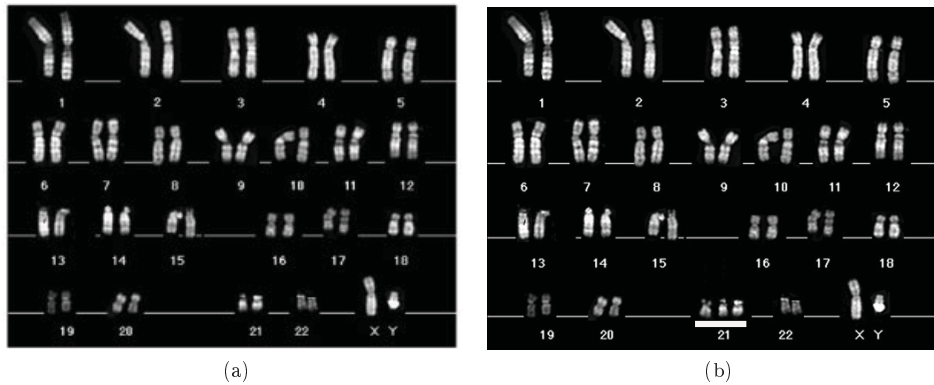


Figura 1.3: Cariotipi a confronto. Nella (a) cariotipo di un soggetto maschio sano; nella (b) il cariotipo di un soggetto affetto da Sindrome di Down, in evidenza la trisomia del cromosoma 21.

La DS risulta essere una malattia genetica di tipo cromosomico che colpisce circa l'1% dei nati vivi. Focalizzando l'attenzione su questa tipologia di anomalia genetica vi è una classificazione sia di tipo numerico che strutturale: come si può notare da quanto riportato in 1.3 le tipologie di sindrome con più alta incidenza risultano essere le Trisomie e le traslocazioni. Analizzando le anomalie di tipo numerico nel 90% di questi casi viene riscontrata una Trisomia aneuploide; per quanto riguarda le anomalie di tipo strutturali invece nel 3 % dei casi si tratta di Traslocazione.

NUMERICHE	Aneuploidie	Trisomie [90% dei casi]	Primaria omogenea
		Monosomie	
	Poliploidie	Markers in sovrannumero	
		Triploidie	
STRUTTURALI	Delezioni	Terminali	
		Interstiziali	
		Sindrome da microdelezione	
	Duplicazioni		
	Inversioni		
	Traslocazioni	Robertsoniane [3% dei casi]	
		Reciproche	
	Cromosomi ad anello		
Isocromosomi			
Cromosomi Dicentrici			

Tabella 1.3 : Classificazione delle anomalie cromosomiche [Fonte: *Malattie genetiche nella medicina pre-natale*; M.L. Ventruto, V. Ventruto; 2002; pag 33]

### 1.3.1 Anomalie Cromosomiche Numeriche

Il processo di divisione cellulare è il meccanismo tramite il quale le cellule del nostro organismo si riproducono e permettono la vita. Tale divisione avviene per *mitosi* nel caso di le cellule dei tessuti e per *meiosi* nel caso di divisione delle cellule sessuali.

Nel processo di meiosi cellulare la cellula eucariota deriva da due cellule, una femminile e una maschile con un numero di cromosomi aploide ( $1n = 23$  cromosomi) che nell'atto della fecondazione vengono fusi tra loro ripristinando il nucleo diploide ( $2n = 46$  cromosomi) nella cellula figlia. Quando si parla di aneuploidia si vuole indicare la presenza di un cromosoma mancante o in soprannumero ( $2n+1$ ;  $2n-1$ ). All'origine di tutto ciò esiste un errore nel processo di meiosi che viene chiamato non-disgiunzione cromosomica.

Ogni cromosoma è composto da due filamenti di DNA detti *cromatidi* fratelli uniti in zona mediale da un centromero che li divide in due bracci di lunghezza differente: quello corto detto "p" e quello lungo definito "q". Questi cromatidi nel momento della divisione cellulare si separano per migrare ciascuno in una cellula figlia: quando questo processo non avviene in maniera corretta ed entrambi migrano in un'unica cellula creano uno sbilanciamento cromosomico nelle cellule figlie.

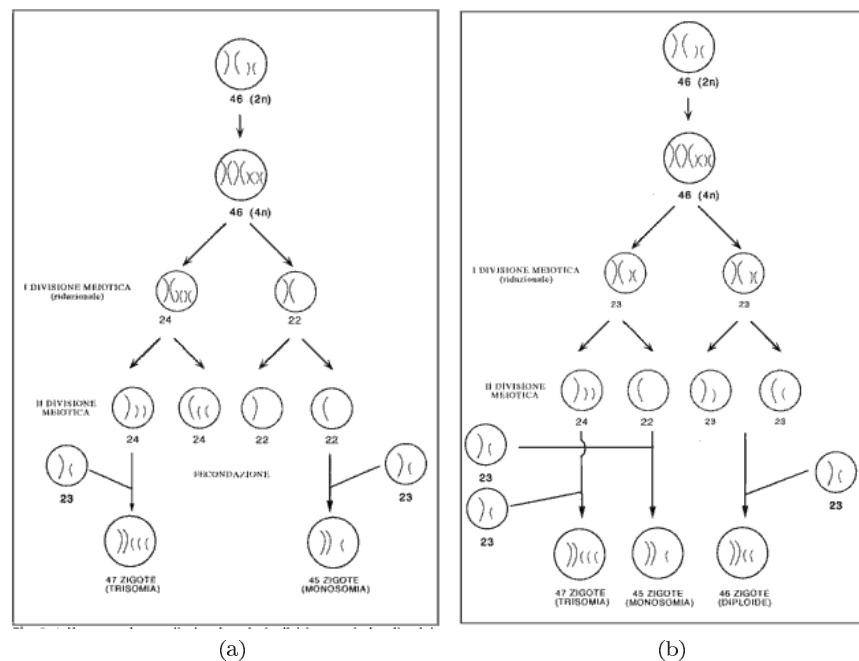


Figura 1.4: Non-disgiunzione durante la fase di divisione meiotica. In (a) la divisione avviene durante la I divisione meiotica, al contrario in (b) è raffigurato il processo di non-disgiunzione durante la II fase. [Fonte: *Malattie genetiche nella medicina pre-natale*; M.L.Ventruto, V. Ventruto; 2002; pag 34]

Come mostrato in Figura 1.4 gli errori da non-disgiunzione in fase di divisione meiotica possono avvenire nelle fasi di I e II divisione meiotica: nel primo caso abbiamo il risultato di zigoti trisomici o monosomici, nel secondo caso invece l'anomalia avviene in fase ormai tardiva causando la creazione sia di zigoti aneuploidi che euploidi.

La trisomia 21 dovuta a non disgiunzione è anche detta trisomia primaria.

La trisomia primaria può essere di due tipi:

- ▷ Trisomia primaria omogenea: la trisomia è presente in tutte le cellule della persona Down ed avviene in circa il 90% dei casi.
- ▷ Trisomia primaria a mosaico: la trisomia è presente solo in una parte delle cellule dell'individuo Down. Questo avviene in circa il 5% dei casi. I sintomi possono essere meno gravi rispetto alla trisomia primaria omogenea, a seconda del numero di cellule colpite la trisomia.

### 1.3.2 Anomalie Cromosomiche Strutturali

Tra le anomalie cromosomiche strutturali La Traslocazione è quella che occupa un posto di particolare rilevanza colpendo all'incirca il 3% della popolazione affetta da sindrome di Down. Le persone affette hanno apparentemente un numero normale di cromosomi anche se in realtà possiedono tre copie del cromosoma 21, ma una di queste (o una parte importante) è unita ad un altro cromosoma. Le persone affette da sindrome di Down, dovuta a traslocazione, nascono in genere da genitori perfettamente normali, di cui uno (generalmente la madre) è portatore della traslocazione. I genitori non hanno nessun sintomo perché possiedono una traslocazione di tipo bilanciato: hanno cioè una copia normale del cromosoma 21 più una copia fusa ad un altro cromosoma, perfettamente funzionante e con una quantità di materiale genetico normale, anche se distribuita in modo anomalo. Questi genitori possono però trasmettere la copia traslocata insieme a quella normale, dando così alla luce figli affetti da trisomia.

La traslocazione robertsoniana è un tipo di traslocazione non reciproca in cui due cromosomi acrocentrici, non omologhi, si rompono al centromero, dopodiché i bracci lunghi si attaccano ad un singolo centromero, al contrario i bracci corti formano un altro prodotto, che tipicamente contiene geni non essenziali e usualmente viene perso dopo qualche divisione cellulare. Le più frequenti forme di traslocazione robertsoniana riguardano i cromosomi 13, 14, 15, 21 e 22. Un individuo avente un cariotipo con traslocazione robertsoniana, fenotipicamente è normale, ma le modificazioni possono giungere nella generazione successiva con individui affetti da trisomia, monosomia oppure dalla stessa traslocazione robertsoniana. Da ricordare sono la trisomia al cromosoma 13 (sindrome di Patau) e trisomia al cromosoma 21 (sindrome di Down).



## 1.4 Incidenza della sindrome sulla popolazione

Nel 98% dei casi la sindrome di Down non è una patologia ereditaria e colpisce circa il 9% di tutti i concepimenti. La letteratura riporta che una percentuale molto alta di embrioni portatori della sindrome di Down sono spesso soggetti ad aborto spontaneo, in special modo entro il primo trimestre di gravidanza cosicché la percentuale dei nati vivi è solo dello 0,6% circa.

Non esistono ad oggi fattori conosciuti che esercitino un'influenza particolare sulla frequenza dell'anomalia cromosomica, ma tuttavia esiste un dato epidemiologico basato su indagini statistiche che lega l'aumento del fattore di rischio all'età della madre nel momento del concepimento.

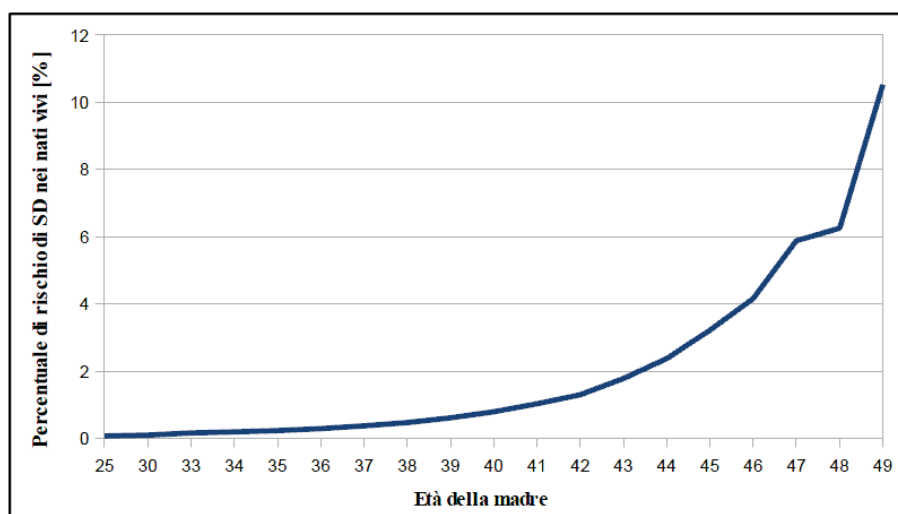


Figura 1.5: In evidenza il rapporto tra l'età della madre e la percentuale di rischio di DS nei nati vivi [Fonte: *American Family Physician*, 2000]

Come si evince dalla Figura 1.5 il rischio di concepire un figlio affetto da DS aumenta in maniera esponenziale con l'innalzarsi dell'età della madre. Sotto la soglia dei 25 anni siamo intorno allo 0,07%, che si mantiene entro limiti accettabili fino intorno ai 35 anni punto critico nel quale la pendenza della curva subisce un aumento deciso fino a toccare quota 10% in corrispondenza del 49esimo anno d'età [46].

Non esistono ad oggi allo stato dell'arte grosse evidenze riguardo altri fattori deterministici anche sono stati effettuati studi per valutare l'incidenza di altre cause connesse al concepimento o ai fattori ambientali.

Alcuni studi come quello di Shuttleworth [50] ammettono oltre sì l'aumento della probabilità di concepire un figlio affetto da DS se tra le gravidanze precedenti già era stata conclamata una situazione patologica di questo tipo.

### 1.4.1 Aspettativa di vita

Rispetto al passato le aspettative di vita sono decisamente aumentate e in meno di cento anni si è passati da 10 a 60 anni circa. Tale aumento è in parte dovuto ad un miglioramento della qualità della vita a tutti i livelli, ma cruciale è stata l'introduzione della chirurgia in grado di eliminare o ridurre i difetti cardiaci che sono da sempre la causa maggiore di mortalità.

Glasson et Al. [17] riportano alcuni dati emersi riguardo la sopravvivenza nei primi 10 anni di vita secondo varie ricerche riportati in Tabella 1.2. Come si può notare la probabilità di sopravvivenza ad almeno 12 mesi per i bambini nati attorno al 1950 è passata dal 69% (3 bambini su 10 morivano prima del compimento del primo anno) al 93% per quelli nati dopo il 1990, mentre la sopravvivenza ad almeno 10 anni è passata dal 46% (meno di un bambino su due) all' 85%

Nazione	Rif. Bibliografici	Persone con DS		Sopravvivenza	
		Anno di Nascita	a 12 mesi	a 10 anni	
Australia	1963, Collman e Stoller	1948-57	69%	46%	
USA	1970, Fabia e Drolette	1950-67	76%	65%	
Australia	1979, Mulcahy	1966-67	84%	/	
Svezia	1999, Frid e al.	1973-80	85%	76%	
Canada	1987, Baird e Sadovnick	1952-81	/	77%	
Australia	1989 Bell et al.	1976-85	87%	/	
Irlanda	1997, Hayes et al.	1980-89	88%	83%	
Australia	2000, Leonard	1980-85	89%	79%	
		1986-90	92%	85%	
		1991-96	94%	/	

Tabella 1.2: Percentuali di sopravvivenza delle persone con sindrome di Down analizzando la casistica per età [Fonte: Glasson et Al., *Journal de la trisomie* 21, 2004 ]

Nel 2004 Rosano e Marchetti [47] hanno effettuato sulla popolazione italiana una ricerca che ha portato ad uno studio che comprendeva 518 maschi (50,1%) e 516 femmine (49,9%), distribuiti in modo omogeneo nelle zone geografiche del territorio italiano e ottenendo come risultato una speranza di vita (SV) alla nascita intorno ai 41,6 anni [95% I.C.: 40,4-42,7].

Il netto aumento dell'aspettativa di vita in circa metà di secolo va ricercato nel miglioramento della qualità della vita e ai più frequenti interventi mirati a risolvere patologie generalmente invalidanti come ad esempio le anomalie cardiache presenti in tutti i soggetti con DS. Anche l'analisi territoriale riporta dei dati estremamente interessanti: la speranza di vita risulta essere più alta nell'Italia nord-orientale e nelle zone centrali, dove si calcola una stima di 47,7 anni che si riduce di 5,3 anni nel nord-ovest e molto di più, con uno scarto di 13,4 anni, nelle regioni del sud.

La sopravvivenza delle persone con DS è nettamente più bassa della popolazione generale: la quota di sopravvissuti tra le persone con DS è dell'88,3% ad 1 anno di vita, 84,0% a 5 anni e 82,6% a 10 anni.

	<i>N.</i>	<i>(%)</i>	<i>SV[95%I.C.]</i>
<b><i>Sesso</i></b>			
<i>Maschi</i>	518	(50.1)	41.5 (39.8-43.1)
<i>Femmine</i>	516	(49.9)	41.7 (40.1-43.4)
<i>Totale</i>	1034		41.6 (40.4-42.7)
<b><i>Area di nascita</i></b>			
<i>Nord-Ovest</i>	247	(23.9)	42.4 (40.2-44.4)
<i>Nord-Est</i>	231	(22.3)	47.8 (45.8-44.4)
<i>Centro</i>	185	(17.9)	47.6 (45.2-50.1)
<i>Sud</i>	355	(34.3)	34.1 (32-36.2)
<i>Sconosciuta</i>	16	(1.6)	

Tabella 1.4: Numero di morti con sindrome di Down, speranza di vita (SV) per età e area di nascita nel periodo 1995-1998. [Fonte: DIFESA SOCIALE - vol. LXXXII, n. 6 (2003), pp. 16]

## 1.5 Diagnosi

Proprio nell'ambito della diagnosi e della prevenzione l'unico modo che ad oggi si conosca per tentare di capire quali siano i casi a rischio di presenza della sindrome è la diagnosi pre-natale. La diagnosi viene effettuata tramite un'analisi cromosomica del cariotipo e da uno specifico controllo delle caratteristiche fisiche del bambino in sede post-natale.

La diagnosi prenatale consiste in un insieme di esami ed analisi che si possono effettuare sul feto per evidenziare la presenza o l'assenza di anomalie e possono essere suddivise in due tipologie: tecniche invasive e non-invasive.

Le tecniche non-invasive permettono di analizzare il feto dall'esterno con un rischio minimo di causare danni al feto o alla madre, ma non essendo in grado di fare la diagnosi di cromosomopatie, servono solo a selezionare i soggetti a rischio. Il vantaggio di tale tipo di tecnica va talune volte a discapito della rappresentazione di falsi positivi.

Le tecniche invasive al contrario comportano l'esplorazione del grembo materno aumentando i rischi di aborto.

### ▷ *Tecniche non invasive*

- **Ecografia.** L'esame ecografico si basa sulla capacità dei tessuti di riflettere ultrasuoni. Questo permette di ottenere un'immagine dell'interno dell'utero e del feto. L'ecografia per accertare la presenza di DS può essere effettuata solo intorno alla 12<sup>a</sup> settimana.
- **Traslucenza nucleare.** Viene effettuata per valutare la presenza di un accumulo di liquido nella parte posteriore della nuca. Si effettua tra la 10<sup>a</sup> e la 14<sup>a</sup> settimana di gestazione.

- Tri-Test. E' dimostrato che la DS è associata a basse concentrazioni nell'organismo materno di alcune sostanze come: alfafetoproteina (AFP), estriolo-non-coniugato (uE3) e gonadotropina corionica (hCG). La rilevazione delle concentrazioni permette di definire una probabilità alquanto incerta sulla presenza dell'anomalia.

▷ *Tecniche invasive*

- Amniocentesi. Consiste nel prelievo, mediante ago sottile, del liquido amniotico che circonda il feto nell'utero materno. L'ingresso dell'ago è monitorato tramite un'ecografia per controllare che non ci siano eventuali danni. le cellule fetali vengono prelevate ed analizzate. L'amniocentesi viene praticata a partire dalla 15<sup>a</sup> settimana e ha un rischio di aborto intorno all'1%.
- Villocentes. Consiste nel prelievo di una piccolissima porzione di placenta da analizzare in laboratorio. Il prelievo avviene non prima della 15<sup>a</sup> settimana di gestazione e ha un rischio di aborto intorno all'2%.

La diagnosi è in grado di stabilire senza certezze la possibilità del feto di incorrere nella sindrome, anche se non è in grado di stabilire la gravità della malattia e lo stato di salute del nascituro.

## 1.6 Aspetti di carattere clinico

I soggetti affetti da Sindrome di Down presentano rispetto agli individui sani differenti caratteristiche cliniche, sia a livello fisico che a livello patologico.

Sono soggetti affetti da numerose patologie connesse alla sindrome e che si presentano in forma più o meno grave a seconda del singolo individuo in cui sono presenti. L'attenzione è spesso rivolta alle problematiche cardiache, in particolare a cardiopatie congenite che colpiscono la metà dei bambini con DS, non risparmiando nemmeno però i soggetti in età adulta. Il bisogno di mantenere sotto controllo queste patologie e di poterle così curare tempestivamente nasce dalla pericolosità insita nella patologia stessa in quanto risultano essere a carico del sistema cardiocircolatorio e in particolare a carico dell'organo del cuore, vero motore del corpo umano.

Di seguito verranno riportati gli aspetti clinici di maggior rilevanza e caratterizzanti la sindrome.

### 1.6.1 Dismorfismi

Le principali alterazioni a carico della morfologia del corpo vengono riportate di seguito:

1. *Ipotonia*, cioè una riduzione del tono di un organo o di parte di esso; il termine si lega anche a una riduzione dell'attività di un centro o una via nervosa.
2. Faccia piatta e rotondeggiante tipica fisionomia dei tratti delle popolazioni mongole.
3. Nuca piatta con un generico ridimensionamento della testa e collo ampio (14% è colpito da instabilità atlanto-assiale)
4. Taglio mongoloide dell'occhio con pieghe epicantali.
5. Mani tozze, corte e larghe con pliche palmari.
6. Mignoli inclinati verso l'interno della mano (bradichinodattilia)
7. Sella nasale larga e appiattita, bocca e orecchie più piccole, lingua grossa e sporgente.
8. Statura media inferiore alla norma.
9. Articolazioni flessibili per notevole *lassità* dei legamenti
10. Presenza di sovrappeso e obesità.

Questi tratti non sono presenti necessariamente in tutti i soggetti affetti da DS, ma alcuni possono manifestarsi anche in neonati che non presentano Trisomia.

### 1.6.2 Aspetto otorino-laringoiatrico e gastrico

La frequenza di episodi infettivi a carico del distretto orofaringeo e dell'apparato uditivo dipende da una condizione di immunodeficienza congenita. Gli apparati di conduzione del suono come padiglione auricolari, condotto uditivo esterno, membrana timpanica e orecchio medio subiscono alterazioni a causa dei depositi mucosi nell'orecchio

Nel 75% dei pazienti affetti dalla sindrome di Down si riscontra un danno neurosensoriale, un'alterazione che interessa l'orecchio interno e le vie nervose che portano gli stimoli uditivi ai centri encefalici. L'integrità dell'orecchio è molto importante per la trasmissione e la corretta elaborazione del suono e un danno anche parziale può avere un'importanza significativa con ricadute a livello neurologico.



Figura 1.6: Orecchio di un neonato affetto da Sindrome di Down. Notare la caratteristica piega verso l'interno nella parte superiore del lobo. [Fonte: <http://img.medscape.com>]

L'ostruzione delle vie respiratorie è molto frequente ed è dovuto ad un aumento di volume del tessuto linfatico o a ipertrofia delle tonsille e adenoidi. La cavità orale è piccola perché la volta del palato è alta e l'osso risulta molto spesso e ciò provoca uno spazio ridotto per contenere la lingua. Le malformazioni dell'apparato sovente causano apnea del sonno, cioè perdita di ingresso dell'aria nei polmoni sopra la soglia dei 10 secondi. L'ipotonia dei muscoli della faccia porta il bambino a spostare l'arcata dentale in avanti e a respirare quasi sempre con la bocca (sbavamento, secchezza delle mucose). La compromissione più grave risulta quella a carico della funzione fonatoria per cui il bambino, incapace di articolare correttamente le parole desiste dall'esprimersi favorendo l'isolamento e creando serie ripercussioni sull'evoluzione cognitiva.

Per quanto riguarda l'apparato digerente oltre alle frequenti malformazioni congenite come stenosi e schiacciamenti duodenali che necessitano di intervento chirurgico è molto frequente la presenza della malattia celiaca.

### 1.6.3 Aspetto auxo-endocrinologico

I soggetti Down presentano un ritardo nella crescita sin dalla nascita fino all'adolescenza presentando anche un sovrappeso importante e non un'obesità vera e propria. E' molto frequente un ipotiroidismo che si sviluppa a partire dall'età della scuola in avanti con una comprovata riduzione nell'età infantile [40] nella quale però sono conclamati numerosi casi di diabete.

Per quanto riguarda la sfera sessuale i maschi con DS presentano infertilità per azoospermia o conta spermatica ridotta, mentre nelle donne è riportato in letteratura qualche caso di maternità.

### 1.6.4 Aspetto oculistico

Vi è un'alta incidenza di alterazioni della motilità oculare come nistagmo<sup>2</sup>, strabismo, difetti di rifrazione e l'insorgenza della cataratta congenita.

Caratteristica molto frequente è l'epicanto, la piega muscolo-cutanea che copre l'angolo interno dell'occhio, tipico del bambino Down.

<sup>2</sup> *Nistagmo*: Alterazione dell'equilibrio muscolare che provoca oscillazioni involontarie e bilaterali dei bulbi oculari

### 1.6.5 Aspetto ematico

I soggetti portatori della Sindrome di Down presentano un altissimo rischio di sviluppare la leucemia sia quella mieloblastica (LM) sia quella linfoblastica (LL) [60]. In generale il rischio di tumori non cresce a causa della patologia anche se approssimativamente il 10% dei nuovi nati con DS sviluppa un clone preleucemico che deriva da una cellula mieloide in fase fetale. Il rischio relativo di sviluppare la leucemia nei primi 5 anni di vita è 56 volte maggiore rispetto a un soggetto normale.

Sono altresì colpiti da un'anomalia ematica in età neonatale caratterizzata da un'eccessiva proliferazione di cellule mieloblasti sia nel sangue che nelle ossa [31]. Questo causa una netta diminuzione di cellule come globuli rossi o bianchi favorendo così la leucemia. Il tasso di proliferazione all'interno dei soggetti patologici è intorno al 10% [46].

### 1.6.6 Aspetto cardiaco

Circa il 40 % dei bambini che presentano DS soffre di disturbi cardiaci congeniti e circa il 10% muore nel primo anno di vita se non viene sottoposto ad un adeguato intervento chirurgico. Il 50%-60% dei bambini Down presenta difetti del setto atrioventricolare (45% dei neonati) o difetti interventricolari (33%), con percentuale ridotta in letteratura è presente qualche caso di difetto interatriale (8%). Queste due ultime malformazioni causano una mancata divisione delle camere cardiache durante lo sviluppo fetale comportando uno scompenso cardiaco precoce ed una ipertensione polmonare che può sfociare in una vasculopatia polmonare irreversibile tanto più frequente e precoce nei bambini con DS [27]

Sono presenti patologie più lievi come soffi o molto gravi come l'endocardite infettiva (infezione da batteri delle membrana cardiaca) [54]. La vasculopatia del circolo polmonare invece si instaura progressivamente a partire dai 6 mesi di vita e, quando presente, se non corretta precocemente è ancora causa di molte morti.

L'aspetto cardiaco è stato di gran lunga il problema di più difficile risoluzione per i clinici, in quanto la maggior parte dei bambini al momento del parto andavano incontro a morti certe e premature. Da ultimo si è visto che anche una buona percentuale di adulti affetti dalla sindrome incontra lungo la crescita problemi di insufficienza cardiaca e stenosi.

### 1.6.7 Aspetti neurologici

I pazienti affetti da sindrome di Down presentano una spontanea naturalità e un calore genuino verso le persone che li circondano. Sono gentili, pieni di allegria e vitalità, solo in alcuni casi si verificano episodi di testardaggine e di ansietà diffusa. Sono soggetti ad alterazioni neurologiche, e.g., differenti gradi di ritardo nello sviluppo, deficit nel linguaggio e nelle funzioni intellettive, personalità originale e peculiare e, occasionalmente, presentano tratti psicotici, autistici e/o alterazioni comportamentali [57].

Il ritardo mentale risulta evidente durante la crescita del bambino quando vengono messe in evidenza le difficoltà di apprendimento. Il ritardo mentale viene misurato tramite un test standardizzato del quoziente intellettivo (QI) nel quale vengono sottoposti dei test per comprovare l'abilità di una persona nei compiti intellettuali meccanici: il QI dei soggetti con DS si calcola essere tra 20 e 85 con una media statistica

di 50 laddove un soggetto sano raggiunge un punteggio medio di 100. A seconda del punteggio esistono delle tabelle che sono in grado di determinare l'effettivo grado del ritardo mentale. I tratti neurologici più specifici di bambini con sindrome di Down, sono costituiti da un ritardo mentale medio accompagnato da scompensi nella coordinazione grosso e fino-motoria.

Il ritardo mentale non resta costante nel corso della vita, ma subisce un peggioramento con l'avanzamento dell'età. Infatti è provato che l'invecchiamento precoce dovuto alla DS porti con sé un declino delle capacità intellettive, della memoria a breve termine e dell'orientamento spaziale.

Oltre a ciò, un tratto comune a tutti i bambini con DS è l'ipotonia centrale, che si manifesta con diminuiti riflessi fisiologici nella prima infanzia ma che tende ad essere migliorata con la crescita.

Le anomalie neuropatologiche che possono presentarsi in soggetti con DS sono:

- ▷ microcefalia (cervello piccolo) associata a una configurazione anomala del cervello.
- ▷ numero di neuroni inferiore alla norma (20-50% in meno).
- ▷ riduzione degli assoni e delle ramificazioni dendritiche.
- ▷ anomalie sinaptiche strutturali.
- ▷ riduzione nella produzione di mielina.

Queste anomalie si instaurano nella prima fase della gestazione e potrebbero determinare e alterare geneticamente la funzionalità del cervello. Nella fase di crescita i soggetti colpiti da sindrome di Down hanno un'incidenza molto alta nell'incorrere in patologie neurologiche degenerative, tra queste quella più grave e più comune è sicuramente l'Alzheimer. A causa dell'invecchiamento precoce che caratterizza la DS il rischio di demenza è in questo caso maggiore anche in età adulta. In particolare il morbo di Alzheimer è presente in una percentuale molto maggiore nelle persone con sindrome di Down [52]. Si suppone che ciò sia associato con la presenza nel cromosoma 21 di due geni implicati nel morbo di Alzheimer [13]. Il rapporto fra sindrome di Down e morbo di Alzheimer è comunque complesso e può essere sintetizzato come segue: la grande maggioranza degli adulti con sindrome di Down con più di 30 anni ha un cervello che presenta le placche caratteristiche del morbo di Alzheimer [58] e nonostante questo solo una percentuale ridotta dal 15% al 40% a seconda delle ricerche mostra i sintomi della malattia.

In generale la sindrome colpisce maggiormente le proprietà legate al linguaggio e alla connessione logico-matematica lasciando pressoché inalterate seppur inficcate le caratteristiche visivo-spaziali. Lo sviluppo cognitivo risulta peggiore rispetto a quello sociale anche se entrambe le sfere non vengono influenzate solo dal patrimonio genetico, ma anche dai fattori ambientali e familiari.

Ad oggi le persone che presentano DS possono raggiungere un buon livello di autonomia e indipendenza personale, sociale e relazionale: è indispensabile però fornire a queste persone durante il corso di tutta la loro vita i servizi adeguati che permettano loro di acquisire e mantenerle competenze necessarie ad integrarsi nel miglior modo possibile con il mondo che li circonda.



### 1.6.8 Aspetti neuro-motori

Se si pensa al controllo neuro-motorio una delle azioni più raffinate e complicate risiede nel mantenimento dell'equilibrio che coinvolge sia il Sistema Nervoso Centrale (SNC) sia l'attività muscolare che insieme alla posizione delle articolazioni deve essere aggiustata costantemente. Una risposta al mantenimento dell'equilibrio non è solo un fattore d'apprendimento, per esempio nella sindrome di Down il bambino non è in grado di effettuare gli aggiustamenti posturali necessari in quanto presenta un tono muscolare alterato a causa del problema di conduzione nervosa e di attivazione muscolare e in quanto si affida a strategie di compenso qualitativamente povere. Per questo il bambino si riduce ad utilizzare strategie semplificate, mirate a sfruttare le capacità residue.

I circuiti nervosi non sono in grado di controllare i muscoli e le articolazioni a livello dei vari segmenti corporei, vengono attuati così dei meccanismi detti di *coattivazione* che in un regime di normalità non sarebbero efficienti, ma in un caso patologico risultano estremamente utili.

Ad esempio se un bambino deve raggiungere un giocattolo per prenderlo può mettere in atto un meccanismo che blocchi sia l'articolazione del gomito che quella del polso per controllare il movimento dell'arto solo a livello prossimale: è chiaro che è molto dispendioso a livello energetico, ma funzionale all'obiettivo.

L'utilizzo della coattivazione muscolare per ridurre i gradi di libertà ben presto diventa il meccanismo compensatorio per l'esecuzione del gesto, il bambino ha quindi un sistema di controllo che gli permette di prepararsi al movimento, tramite la riduzione dei gradi di libertà normali imposti dalle articolazioni. In questa nuova condizione di adattamento al movimento risulta ovvio che l'attività di qualsiasi perturbazione esterna inficierebbe l'esecuzione stessa del movimento.

Uno sviluppo sensoriale e motorio anormale, impostato sulla riduzione dei gradi di libertà, porta il paziente a muoversi spesso su un piano prettamente sagittale con scarsa esperienza su quello tridimensionale riducendo anche la coordinazione delle rotazioni articolari. Il problema di disequilibrio è dato da un controllo degli impulsi discendenti sbagliato o impreciso. Questo causa cambiamenti transitori nel guadagno del riflesso tonico da stiramento generando un movimento anomalo. Questa distonia diffusa sarebbe il risultato visibile di cambiamenti secondari del sistema in risposta però ad un disordine primario a carico del sistema che dirige il controllo motorio.[24]

Il paziente distonico coattiva disperatamente muscoli antagonisti cercando una strategia di compenso che lo aiuti ad effettuare il movimento desiderato, ma tuttavia il movimento risulta di volta in volta diverso da quello che il bambino ha progettato e viene costretto ad aumentare la co-contrazione muscolare a livello degli arti e delle articolazioni mantenendo quindi uno stato continuo di disequilibrio e di perturbazione di tutto il sistema.

L'esperienza aiuta il bambino ad immagazzinare movimenti che può riutilizzare in situazioni simili diventando assimilandoli in maniera tale da farli diventare la propria normalità.

### 1.6.9 Aspetto ortopedico

Uno degli aspetti di maggior interesse per l'analisi del movimento, argomento cardine di questo lavoro di tesi, è sicuramente l'aspetto biomeccanico. In particolare per capire a fondo quale siano le alterazioni nella

fase di postura della sindrome è importante capire quali siano i difetti congeniti a carico dell'apparato muscolo-scheletrico.

Nel paragrafo 1.6.1 tra i vari disturbi motori che possono colpire il bambino con DS ci sono l'ipotonia e la lassità legamentosa. Mentre l'ipotonia sembra un sintomo derivato da una disfunzione cerebrale [22, 23], la lassità pare essere il frutto di una collagenopatia generalizzata, quello che risulta chiaro è che per qualche ragione i tessuti dei legamenti articolari sono più elastici del normale e permettono una maggiore escursione dell'articolazione stessa.

E' probabile che esista uno squilibrio tra la crescita del tessuto dell'articolazione e quella delle ossa articolatorie, che tenderebbe ad essere inibita favorendo una diminuzione importante della rigidezza articolare.

Di seguito sono riportate le caratteristiche peculiari suddivise per articolazione:

**Spina dorsale** L'instabilità a livello cervicale è dovuta a una iper-rotazione atlanto-assiale molto comune nella DS [29]. Questa particolare situazione clinica necessita di interventi decisi sulla spina dorsale, fino a operazioni chirurgiche che annullano il rischio di gravi danni a carico del sistema nervoso. L'analisi viene effettuata seguendo i movimenti di flessione-estensione della schiena. A lato di questa complicanza abbiamo anche patologie non senza rilevanza clinica come la scoliosi (circa il 50% dei soggetti) e la spondilolistesi.

**Anca** A livello dell'articolazione dell'anca spesso incorriamo in lussazioni dell'epifisi femorale e in molti altri casi, in particolare in pazienti di sesso femminile, in dislocazioni della coppa acetabolare che disturbano non poco il normale sviluppo e la corretta funzionalità dell'articolazione [19].

**Ginocchio** [34] Unico vero danno a carico dell'articolazione del ginocchio è la dislocazione della patella (Fig.1.8a). La rotula è un piccolo osso, inglobato nel tendine del muscolo quadricipite. La sua faccia anteriore è sottocutanea e facilmente palpabile, mentre sulla faccia posteriore si trova una superficie articolare che corrisponde alla troclea femorale. La rotula è collegata alle strutture adiacenti da alcuni legamenti (alari e menisco-rotulei) e la sua funzione principale è quella di proteggere il tendine del muscolo quadricipite nei movimenti di flessione-estensione del ginocchio che determinano forti attriti pressori che spingono la rotula contro la troclea femorale, e inoltre attriti di stiramento e di frizione.



Figura 1.7: Evidenza Rx della lussazione dell'epifisi femorale [Fonte *Orthopedic disorders in Down's Syndrome*. Diamond L.S., Lynne D., Sigman B. *Orthop. Clin. North Am.* 12: 57; 1981]

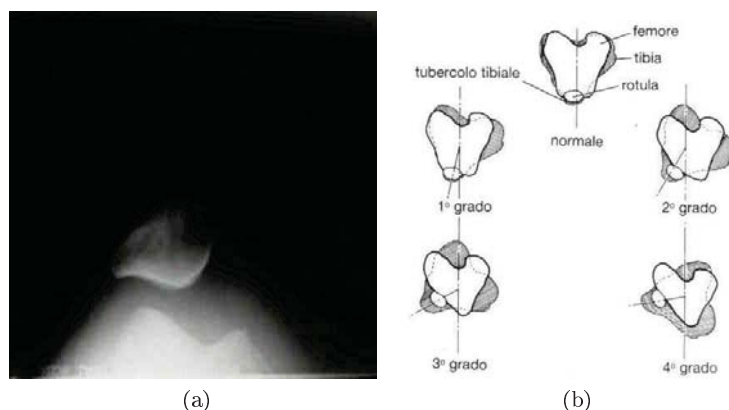


Figura 1.8: (a) Evidenza Rx della dislocazione patellare. (b) Disegno esemplificativo dei gradi di dislocazione a seconda del grado lussazione della rotula. [Fonte: *Orthopedic disorders in Down's Syndrome*. Diamond L.S., Lynne D., Sigman B. *Orthop. Clin. North Am.* 12: 57; 1981]

La rotula possiede scarsa stabilità laterale in quanto è legata al tendine del muscolo quadricipite che ha un'azione lungo l'asse della diafisi femorale (obliquo in alto ed in fuori) mentre la gola della troclea è verticale. L'instabilità è massima nell'estensione del ginocchio e nella flessione lieve. Quando innaturalmente quindi la rotula fuoriesce lateralmente siamo nella patologia della dislocazione della patella. Più il grado di apertura dell'angolo rotula-tibia è ampio più ovviamente la gravità della dislocazione aumenta (Fig.1.8b).

**Piede** Tra i pazienti affetti da sindrome di Down è molto frequente la patologia del piede piatto e molte altre deformazioni che alterano la normale conformazione del piede. Questo disturba notevolmente sia il cammino che la postura in quanto il piede risulta essere la base d'appoggio del peso corporeo. Attraverso l'analisi clinica grazie a opportuni esami rx e di podografia si riesce ad inquadrare l'entità della deformazione [11]. Altre patologie minori: metatarso varo, alluce valgo, divergenza interdigitale I e II metacarpo, sindattilia e polidattilia.



Figura 1.9: Evidenza Rx dello stress metatarsale [Fonte: *Orthopedic disorders in Down's Syndrome*. Diamond L.S., Lynne D., Sigman B. *Orthop. Clin. North Am.* 12: 57; 1981]

## 1.7 Riabilitazione

Gli interventi riabilitativi devono essere specifici per ciascun bambino e devono essere una naturale conseguenza di una valutazione dei fattori che determinano l'approccio più favorevole al recupero psico-motorio del paziente. Inizialmente bisogna premettere che il ritardo mentale che accompagna questa patologia è un ritardo di tipo medio che permette ai soggetti di avere una vita propria e anche se con i dovuti accorgimenti da caso a caso una minima autosufficienza. Sono in grado da due anni in poi, nonostante i deficit motori riguardanti il cammino e la postura eretta, di deambulare e nei successivi anni della crescita di parlare ed esprimersi in maniera comprensibile. Come già accennato il linguaggio sarà semplice e puerile in quanto l'apprendimento è limitato, ma in compenso si è notato che la partecipazione alla vita sociale, dalla scuola allo sport, permette loro di diminuire il gap e di aumentare il loro bagaglio d'apprendimento.

La potenzialità d'apprendimento può essere sviluppata con interventi riabilitativi psicomotori mirati al miglioramento delle competenze cognitive, motorie e sociali. Capita in alcuni casi che prenda in considerazione una terapia del linguaggio in quanto fonte principale di comunicazione nella vita relazionale.

In genere il neuropsichiatra infantile sceglie i trattamenti più opportuni valutando per ogni situazione quali siano gli interventi migliori per favorire sia il recupero fisico che sociale dei pazienti che presentano la DS.

## Capitolo 2

# STUDI PRECEDENTI

### 2.1 Introduzione

Nella prima parte della realizzazione di questo lavoro è stata effettuata una ricerca bibliografica approfondita sui vari argomenti trattati da questa tesi. In particolare abbiamo focalizzato l'attenzione sugli argomenti citati di seguito:

1. Studi riguardanti l'analisi posturografica con particolare attenzione all'analisi del CoP (Centre of Pressure) nella sindrome di Down;
2. Studi che permettono di valutare l'analisi posturografica nella sindrome di Down tramite l'utilizzo dell'entropia approssimata (ApEn) e semplice (SampEn);
3. Studi riguardanti la dimensione frattale ( $D_f$ ) come elemento di indagine posturografico.

Nello stato dell'arte esistono molti studi che riguardano l'analisi della dimensione frattale e dei parametri di entropia: la maggior parte dei lavori si soffermano sull'analisi del segnale e altri, anche se in parte minore, cercano di applicare queste metodologie a patologie conosciute. Questo sistema permette di validare l'effettiva utilità di questi parametri in ambito clinico, vagliando la possibilità, laddove i riscontri valutativi diano esiti positivi, di sostituire i vecchi metodi meno precisi e obsoleti.

In questo ambiente l'analisi posturografica dei pazienti affetti dalla sindrome di Down presenta pochi lavori in letteratura e tra questi un numero ancora più ridotto ha focalizzato l'attenzione sulle nuove metodologie applicative d'analisi

In particolare l'idea di applicare all'indagine posturografica un elemento di valutazione come il valore dell'entropia del segnale CoP e della dimensione frattale è stata attuata solo in patologie differenti dalla DS con risultati di rilevante importanza.

Di seguito in questo capitolo vengono illustrati i lavori che hanno influenzato maggiormente questa tesi e da cui si sono prese le informazioni utili che sono state successivamente rielaborate ed adattate alle nostre esigenze.

## 2.2 Introduzione allo studio dell'Entropia e della Dimensione Frattale

L'idea di analizzare l'entropia partendo dal segnale di postura, inteso come spostamento del Centro di Pressione (CoP) durante una prova di standing, nasce in quanto risulta essere una tipologia di segnale di facile rilevazione. La facilità d'approccio a questo tipo di segnale giustifica sia l'interesse della comunità scientifica sia i numerosi studi dedicati alla dinamica delle serie temporali e alla formazione di un insieme di fattori esterni che influenzano la stabilità posturale (e.g. percezione visiva, sistema vestibolare, età, patologie).

In questo campo alcuni studi si sono basati sull'analisi della correlazione e delle proprietà frattali del segnale del CoP, altri approcci invece si sono focalizzati sulle proprietà deterministiche delle dinamiche del CoP e del loro potenziale comportamento caotico.

Da un' approfondita analisi quantitativa della complessità delle serie temporali del CoP in termini di irregolarità, nasce l'originalità di questo lavoro di tesi che si lega alla complessità della rilevazione in campo medico dei dati di pazienti affetti da sindrome di Down.

Negli studi di seguito presentati le modalità di analisi prevedono un confronto tra il gruppo di controllo formato da persone sane che effettuano sessioni di prova posturali ad occhi aperti e ad occhi chiusi e i soggetti patologici. I risultati derivanti come lo statochinesiogramma e la stabilometria completa vengono analizzati sia nel dominio del tempo che in quello delle frequenze. Dagli studi presentati grazie all'analisi dei parametri di entropia approssimata (ApEn) e semplice (SampEn) derivano anche ottimi dati sulla bontà dei tali indici in campo clinico e sembrano essere in grado di fornire informazioni valide sugli effetti dell'età e delle patologie sulla postura riuscendo a distinguerne gli effetti.

Newell[36] si è occupato invece di ApEn, utilizzandola per caratterizzare la struttura dinamica dell'oscillazione posturale umana con lo scopo di investigare gli effetti dello sviluppo motorio e dell'età sulla complessità delle traiettorie del CoP durante la fase di stance. Recenti studi, però, in ambito di recupero funzionale hanno sollevato l'ipotesi che le misure biomediche tradizionali non fossero in grado di rilevare sottili cambiamenti nel controllo posturale e per questo motivo è nata l'esigenza di ricercare una nuova misura analitica in grado di fornire delle risposte a questo problema. L'indice di ApEn è in grado di fornire dati precisi sulle variazioni dei cambiamenti posturali con una precisione tale che addirittura è stato introdotto in campo sportivo per valutare la scelta del tempo di recupero da un infortunio di un qualsiasi atleta.

La dimensione frattale rimane un argomento di discussione aperto e senza limiti di contenuti. Nonostante la letteratura non sia molto ricca di studi riguardanti l'analisi frattale del segnale posturografico quelli a disposizione sono diversi e di differente interesse, ma tutti forniscono dati consistenti ed estremamente convincenti. L'applicazione di tale sistema alle patologie cliniche non è diffusa in letteratura, ma quelle esistenti forniscono dati confortanti e di notevole interesse per la comunità medica.

Concludendo, gli autori affermano sia la validità del metodo dell'entropia che quello dell'analisi frattale in campo posturografico e forniscono una serie di risultati consistenti che permettono l'apertura di entrambi i metodi ad altre patologie come ad esempio la sindrome di Down.

## 2.3 Entropia Semplice (SampEn) ed Entropia Approssimata (ApEn) nell'Analisi della Postura

In questo paragrafo vengono presentati due diversi studi che riguardano l'utilizzo del metodo dell'entropia sotto le sue due forme più comuni, SampEn e ApEn, utilizzate nell'analisi della postura umana.

### 2.3.1 Ramdani, Seigle et Al., 2009

Lo studio si pone come obiettivo l'analisi dell'irregolarità dei dati di oscillazione posturale umana durante la fase di stance attraverso l'algoritmo della SampEn presentando un metodo di studio valido per l'utilizzo di questo parametro.

Si basa su alcuni lavori precedenti [48][46] che hanno gettato le basi affinché si potesse applicare l'algoritmo della SampEn nello studio posturografico.

Lo studio è stato condotto su 10 giovani adulti sani di età media  $24.1 \pm 2.7$  anni, di peso medio  $66.6 \pm 10.8$  kg e di altezza media  $174.5 \pm 9.1$  cm.

Ai soggetti è stato chiesto di stare in postura eretta senza vincoli, con le braccia lungo i fianchi sopra una piattaforma di forza affinché si potesse registrare la posizione del CoP mentre una videocamera posizionata di fronte al soggetto riprendeva la prova. Per poter investigare al meglio le capacità dell'effetto visivo sulla postura, la prova è stata effettuata in duplice modalità: occhi aperti (OA) e occhi chiusi (OC) registrando le traiettorie del CoP sia in direzione Antero-Posteriore (A/P) che Medio-Laterale (M/L). La frequenza di campionamento è stata fissata a 40Hz e il tempo d'acquisizione a 51.2s.

All'interno delle serie temporali l'entropia viene definita come una quantità in grado di misurare il tasso di generazione di informazioni [27]. L'algoritmo per la SampEn viene descritto da Lake et Al. [22] come il logaritmo naturale negativo della probabilità condizionata che una serie di dati di lunghezza  $N$ , di ordine  $m$  e tolleranza  $r$ , si ripeta per  $m+1$  senza permettere autocorrelazione.

$$\text{SampEn}(m, r, N) = -\ln \frac{A(r)}{B(r)}$$

dove

$$A(r) = \frac{1}{2}(N-m-1) * (N-m) * A^m(r);$$

$$B(r) = \frac{1}{2}(N-m-1) * (N-m) * B^m(r);$$

sono il numero totale di uguaglianze in  $m$ -dimensioni.

Statisticamente grazie al test di Fligner-Policello si è esaminato l'effetto del feedback visivo sulla postura umana (OA vs OC) per ogni direzione considerata sia essa medio-laterale (M/L) o antero-posteriore (A/P).

Dai risultati in Figura 2.1 emerge che l'instabilità quantificata dai dati grezzi del parametro non subisce variazioni statisticamente significative a causa della condizione di prova sia essa OA o OC. I pareri risultano a questo punto discordanti. Infatti la perdita di funzionalità dei sistemi fisiologici e

comportamentali (in questo caso controllo posturale) è naturale nel momento in cui il numero dei loro componenti strutturali venga ridotto (esame a OC) o il meccanismo esistente tra le diverse componenti venga alterato (patologia). All'interno di questo studio solo grazie all'utilizzo di filtri passa-basso del segnale si evidenziano significative differenze tra i valori ad OA e quelli ad OC.

Direzione	Condizione	
	OA	OC
A/P	0.15±0.07	0.18±0.09
M/L	0.17±0.05	0.17±0.06
A/P-M/L	0.16±0.06	0.17±0.07

Tabella 2.1: Valori di SampEn delle serie incrementali di tempo del CoP (media ± deviazione standard) con  $m=3$ ,  $r=0.20$  in direzione A/P, M/L e mixed A/P-M/L.

Gli autori hanno quindi dimostrato che il parametro della SampEn è in grado di caratterizzare le proprietà funzionali delle dinamiche temporali posturali umane partendo dall'analisi del CoP e di valutare le sue irregolarità. Usando l'approccio proposto per selezionare i parametri d'input dell'algorithm il SampEn potrebbe essere un buon indice dinamico che contraddistingue gli effetti sulla postura dell'età e delle patologie.

### 2.3.2 Cavanaugh, Guskiewicz et Al., 2006

Nel lavoro presentato gli autori si sono concentrati sullo studio dell'analisi sull'ApEn, un processo statistico che viene sviluppato a partire da dinamiche non-lineari e che viene utilizzato per investigare i cambiamenti casuali che avvengono nelle oscillazioni del processo CoP.

Il completo recupero posturale dopo una commozione cerebrale è un fattore determinante per la decisione da parte di un atleta e del suo staff di riprendere l'attività sportiva agonistica. In media gli atleti che inizialmente si presentano con un'instabilità posturale dopo l'infortunio ritornano al loro livello normale di performance dopo 3/5 giorni dall'evento [43].

Il metodo tradizionale prevede l'utilizzo del controllo del centro di gravità come indice e il cosiddetto *equilibrium score* come prova per la stima dello spostamento angolare massimo A/P del centro di gravità basandosi sul range dello spostamento del CoP nella stessa direzione. Ad alti valori di equilibrium score corrispondono bassi valori di ampiezza del segnale di CoP indicando un'ottima stabilità posturale.

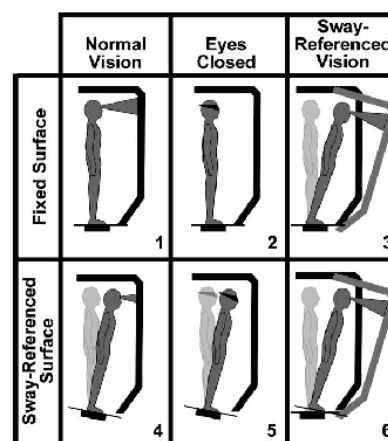


Figura 2.1: Le 6 condizioni di prova del Sensory Organization Test [Fonte: *Journal of neuroEngineering and Rehabilitation* 2007]



I metodi tradizionali per la valutazione del cambiamento posturale sono risultati non completamente esaustivi. E' in questo contesto che si colloca un nuovo studio focalizzato alla descrizione della riabilitazione di un atleta dopo aver subito una commozione cerebrale attraverso lo studio della ApEn.

Lo studio è stato condotto su 29 atleti di college di cui 10 donne e 19 uomini che hanno subito una commozione cerebrale tra il 1997 e il 2003 durante un allenamento o una competizione. L'età media dei soggetti è di 19.1 anni, di peso medio 84.4 kg e altezza 179.5 cm.

Gli atleti sono stati analizzati in 3 sessioni di tempo ben definiti: inizio stagione, entro 48 ore dall'infortunio, e dalle 48 alle 96 ore dopo l'infortunio. Nessuno di loro aveva subito precedentemente un infortunio del genere durante la stagione presa in considerazione. 5 di loro hanno riportato 1 infortunio nelle stagioni precedenti, 2 atleti più di uno, 4 non hanno dato una risposta e i restanti 18 non hanno mai subito infortuni del genere nella loro carriera sportiva.

Tutti gli atleti sono stati sottoposti al SOT (Sensory Organization Test) che consiste in 18 prove totali da 20 sec ciascuna nelle quali è richiesto ai soggetti di stare in piedi in posizione eretta, con le braccia lungo i fianchi, fissando un punto dinanzi ai loro occhi rimanendo immobili. Esistono per ogni prova presa in considerazione 6 ripetizioni a condizioni variabili (Figura 2.1).

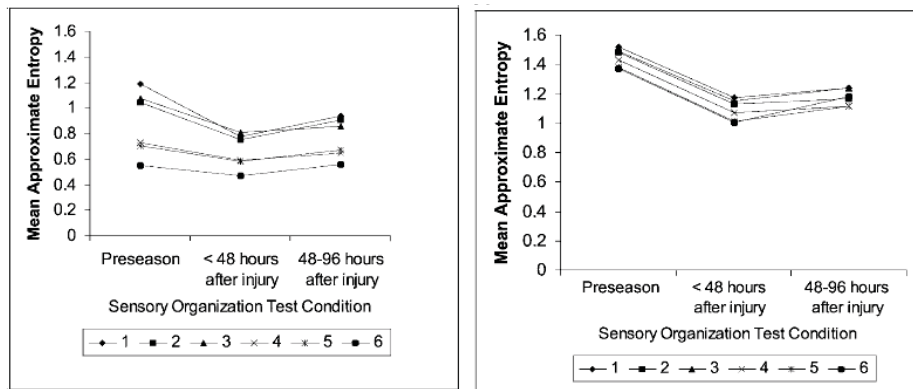
In ciascuna prova è stata applicata la ApEn per esaminare la quantità di casualità dei dati relativi al CoP raccolti. L'algoritmo dell'ApEn determina essenzialmente la probabilità che brevi sequenze di dati consecutivi si ripetano all'interno di una lunga serie temporale. Una volta espressa la probabilità media in forma logaritmica (e prendendone l'inverso) ApEn genera un numero reale senza unità di misura compreso tra 0 e 2. Vicino allo 0 siamo in una situazione nella quale le sequenze di dati risultano perfettamente ripetibili, al contrario in corrispondenza del valore 2 siamo in presenza di rumore bianco [6]. Si è scoperto che a commozione più gravi è associato un declino nel valore della casualità delle oscillazioni del CoP, teoricamente perchè l'infortunio limita il rendimento del controllo posturale. Attraverso l'utilizzo di un software MATLAB<sup>®</sup> sono stati calcolati i valori di ApEn per le componenti A/P e M/L delle serie temporali del CoP raccolte attraverso i test. Alla fine del lavoro viene applicata una statistica sulle popolazioni per valutare le differenze tra la casualità dei dati del CoP (metodo ApEn) e l'ampiezza delle curve di recupero (metodo equilibrium score).

Nella Figura 2.2 sono riportati i risultati emersi dallo studio fin qui discusso, da cui gli autori concludono che:

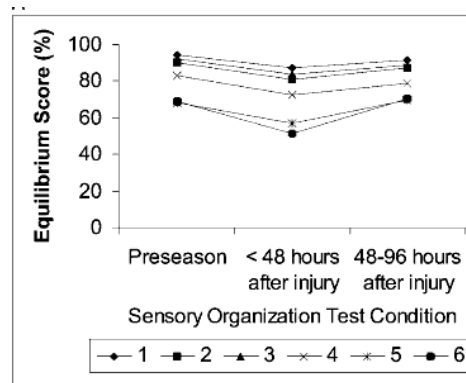
- ▷ In direzione A/P abbiamo un declino dei valori tra l'inizio della stagione e entro le 48 ore dopo l'infortunio. I cambiamenti oltre le 48 ore sono variabili, con dei valori dell'ApEn che tendono a ritornare ai livelli di prestazione. Da un'indagine sulle differenze medie dei valori ApEn si riscontra che nelle condizioni 1 e 2 del SOT all'inizio della stagione e entro le 48 ore post-infortunio il cambiamento dei valori ApEn risulta a margine maggiore rispetto a tutte le altre condizioni.
- ▷ In direzione M/L avviene un declino dei valori tra l'inizio della stagione e entro le 48 ore dopo l'infortunio con la differenza che i valori nei singoli riferimenti sono meno dispersi. I cambiamenti oltre le 48 ore sono variabili, con dei valori dell'ApEn che tendono a ritornare ai livelli di prestazione.

Analizzando le condizioni SOT si evince che in 5 e 6 il valore si scosta significativamente dalle altre condizioni attraverso i gruppi.

- ▷ Per l'equilibrium score non sono state rilevate significative variazioni trasversali ai gruppi. Per quanto riguarda i soggetti con instabilità posturale marcata dopo il trauma i valori diminuiscono notevolmente entro le 48 ore dopo l'infortunio in tutte le condizioni SOT.



(a) Valori di ApEn per il CoP in direzione A/P (b) Valori di ApEn per il CoP in direzione M/L



(c) Equilibrium score

Figura 2.2: Confronto tra la Casualità delle serie temporali del CoP (a)(b) e l'Ampiezza della curva di recupero(c) [Fonte: *Journal of Neuroengineering and rehabilitation* 2007]

Il valore ApEn, in quanto misura derivata da dinamiche non-lineari, quantifica la casualità del sistema analizzato per fornire indizi in grado di sottolineare l'organizzazione del sistema preso in considerazione [38] e a differenza dell'Equilibrium Score che si basa su misure biomeccaniche, e quindi soggette a errori di misura, l'ApEn fornisce un'alternativa di misura preziosa che può rivelarsi utile per ridurre l'incertezza nella decisione sul tempo di recupero.

### 2.3.3 Castiglioni, 2008

L'attività dello studio ha riguardato una revisione critica delle modalità di calcolo dell'entropia, con applicazione su registrazioni ottenute in soggetti volontari a cui è stato chiesto di mantenere la postura eretta per circa 30 secondi. L'analisi ha prodotto una valutazione attenta del segnale del CoP con una particolare attenzione all'andamento e alle caratteristiche principali del segnale.

In letteratura esistono evidenze che dimostrano la mancanza di regolarità nei segnali fisiologici che viene spesso quantificata dall'entropia approssimata, definita con l'acronimo di ApEn, che è in grado di stimare l'entropia di Kolmogorov-Sinai di un sistema dinamico. Infatti ApEn è adatto ad analizzare serie di breve durata, quali spesso sono i segnali fisiologici ed è strettamente correlata alla probabilità che segmenti di  $m$  dati consecutivi con dinamica simile, cioè che sono tra loro più vicini di una data distanza  $r$  nello spazio delle fasi ad  $m$ -dimensioni, rimangano simili quando la lunghezza del segmento aumenta ad  $m+1$ . Tanto più risulta essere bassa questa probabilità tanto meno predicibile sarà il segnale evidenziando un valore maggiore di entropia.

In letteratura non esistono criteri precisi per la scelta del parametro  $r$ , che viene tradizionalmente fissato tra il 10% ed il 25% della deviazione standard del segnale. Nel lavoro svolto si è quindi valutata l'influenza di questo parametro sull'entropia a partire dal segnale dato dalla frequenza cardiaca, calcolando ApEn in funzione di  $r$  in un gruppo di giovani volontari, separatamente in posizione supina e seduta. Lo studio ha mostrato l'estrema criticità della scelta di  $r$ : in particolare, prendendo i due valori di  $r$  agli estremi del range tradizionalmente considerato (10% e 25%), si quantificano variazioni opposte di entropia cambiando postura da supini a seduti. I risultati dimostrano che l'entropia aumenta per  $r = 10%$ , mentre diminuisce per  $r = 25%$  e ciò suggerirebbe l'attuazione di una valutazione più approfondita in grado di valutare l'intero profilo di ApEn in funzione di  $r$  prima di trarre conclusioni sul livello di entropia del segnale.

## 2.4 La Dimensione Frattale ( $D_f$ ) nell'Analisi della Postura

Il segnale CoP è utilizzato in diversi lavori come strumento di indagine del sistema posturale: rientra in quell'insieme di segnali di facile accesso che permettono di trattare il segnale dell'oscillazione posturale come un processo stazionario. Per questa ragione Collins and De Luca [10] hanno applicato la teoria dei processi stocastici per analizzare i meccanismi del controllo posturale.

Caotico è il termine associato a un processo deterministico, cioè un processo regolato da una legge matematica di fondo. I sistemi caotici sono deterministici e non devono essere confusi con i processi totalmente casuali. Capita solo alle volte che il processo deterministico venga regolato da una legge stocastica quando il processo deterministico diventa così irregolare da sembrare casuale. In questa situazione si associano le teorie del caos deterministico alle dinamiche non-lineari dell'oscillazione posturale.

### 2.4.1 Blaszczyk, Klonowsky, 2001.

Nel lavoro si definiscono i classici strumenti di analisi spettrale come non sufficientemente sensibili e precisi e scopo del lavoro risulta essere la ricerca di altri mezzi validi e concreti. Nasce l'esigenza di indagare tra le varie possibilità anche quella del metodo frattale (Appendice B) come nuova misura atta a valutare il segnale del CoP.

Lo studio è stato condotto su 20 soggetti di età media  $71.5 \pm 3.6$  a cui è stato chiesto di stare in posizione eretta su una piattaforma di forza per circa 2 minuti. L'oscillazione del corpo è stata registrata in due sessioni: nella prima la prova è stata compiuta ad occhi aperti (OA) e nella seconda ad occhi chiusi (OC) separate da un intervallo di 5 minuti. La complessità del COM e del CoP è stata valutata attraverso l'uso della dimensione frattale del segnale.

Nel segnale CoP esiste una differenza significativa nelle componenti di oscillazione della dimensione frattale in direzione A/P e in quella M/L (Figura 2.3). Nella prova OA la media della dimensione frattale del CoP nell'escursione A/P risulta molto più elevata rispetto alla direzione M/L:  $1.57 \pm 0.13$  versus  $1.29 \pm 0.14$ .

L'incremento dell'oscillazione posturale e il cambiamento delle sue caratteristiche coincidono con la sessione OC in cui la dimensione A/P vs M/L corrisponde a  $1.63 \pm 0.16$  vs  $1.32 \pm 0.17$ . Si è dimostrato che la diminuzione della stabilità posturale è accompagnata da un relativo aumento del segnale di dimensione frattale.

L'analisi della dimensione frattale mostra come la postura eretta sia asimmetrica se confrontiamo il piano sagittale e quello frontale e a un alto valore della dimensione frattale in direzione A/P corrisponde generalmente una potenziale instabilità lungo la direzione stessa.

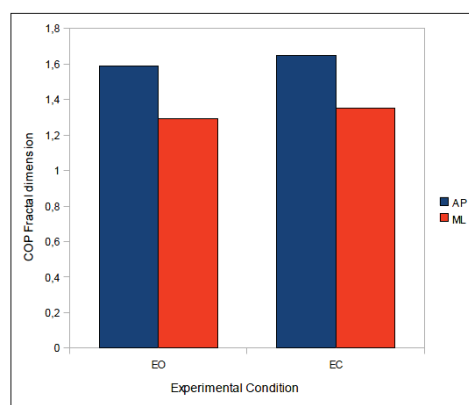


Figura 2.3: Valori medi della dimensione frattale del segnale CoP

Concludendo si può affermare che l'analisi della dimensione frattale risulta essere un ottimo indicatore di misura utilizzabile per segnali come il CoP e per scandagliare le problematiche di postura dovute all'età.

## 2.5 L'Analisi della Postura nei soggetti con sindrome di Down

Le patologie come la Sindrome di Down, portando intrinsecamente un deficit neuromotorio importante, agiscono in maniera decisa sul controllo del movimento limitandone il corretto funzionamento. La letteratura risulta ricca di materiale riguardante questi lavori, ma è solo da pochi anni che l'attenzione si è spostata anche sull'analisi della postura.

### 2.5.1 Rigoldi, Galli, Mainardi et Al., 2008

Lo studio di seguito esposto si pone l'obiettivo di approfondire lo studio della postura in DS usando un test sperimentale che fornisca dati sulla cinetica attraverso l'utilizzo di una piattaforma di forza e che riesca a quantificare le anomalie nel sistema di controllo posturale nei pazienti con sindrome di Down in modo da organizzare un miglior trattamento riabilitativo.

Lo studio è stato condotto su 60 soggetti con DS di età compresa tra i 16 e i 22 anni (media 18.7), di peso medio  $61.28 \pm 10.17$  kg e 10 soggetti sani (gruppo di controllo) di età compresa tra i 19 e i 25 anni (media 22.3), di peso medio  $60.33 \pm 12.28$  kg.

Nella ricerca è stato chiesto ai soggetti di rimanere su una piattaforma di forza in posizione eretta, con le braccia lungo i fianchi e con i piedi leggermente divaricati (circa  $30^\circ$  rispetto alla direzione A/P) all'altezza delle spalle. I dati sono stati raccolti in due sessioni consecutive: nella prima è stato chiesto ai soggetti di mantenere gli occhi aperti (OA) fissando un punto sull'asse visivo e nella seconda di restare ad occhi chiusi (OC). Una volta acquisiti i dati nel dominio del tempo e delle frequenze si è utilizzato un test sulla varianza ANOVA nel quale si sono analizzate le differenze tra i dati provenienti dai pazienti patologici e da quelli sani.

Gli output presi dalla piattaforma di forza hanno permesso di elaborare le serie temporali che raffigurano il CoP in direzione sia M/L ( $P_x$ ) che A/P ( $P_y$ ). Grazie a SWAY<sup>®</sup> si è potuto creare una rappresentazione a due dimensioni della stabilità posturale dove i primi 10 sec di acquisizione sono stati eliminati per ovviare a problemi di off-sett e di assestamento iniziale della prova. Dallo spostamento di ognuna delle due componenti  $P_x$  e  $P_y$  vengono elaborate l'escursione M/L (ROM  $P_x$ ) e quella A/P (ROM  $P_y$ ) come valore assoluto della differenza tra il massimo e il minimo valore di  $P_x$  e  $P_y$ . Insieme a questo viene calcolata anche la lunghezza della traiettoria del CoP.

L'analisi spettrale è stata eseguita usando degli stimatori parametrici basati sul modello dei dati autoregressivo (AR) e per caratterizzare i parametri spettrali si è presa la frequenza corrispondente al picco d'ampiezza massima all'interno dello spettro.

I dati dimostrano che l'entità dell'oscillazione in A/P nei soggetti con DS sono paragonabili a quelli del gruppo di controllo. Per quanto riguarda il comportamento in direzione M/L le oscillazioni sono assolutamente maggiori nei soggetti con DS.

Il confronto tra la sessione ad occhi aperti e quella ad occhi chiusi non ha dato riscontro all'interno dei due gruppi, né per le oscillazioni A/P né per quelle M/L e nemmeno per quanto riguarda la lunghezza del tracciato. Analizzando i risultati nel dominio delle frequenze è importante sottolineare che i soggetti

con la DS sono caratterizzati non solo da valori di frequenza più alti nella componente M/L, ma anche da valori maggiori nella componente A/P, indicando quindi instabilità anche in questa direzione.

Concludendo si ottiene:

- ▷ i soggetti con DS sono caratterizzati da un comportamento posturale meno controllato in entrambe le direzioni.
- ▷ il comportamento risulta chiaro anche solo analizzando le componenti in frequenza di questi dati.
- ▷ l'uso del modello AR risulta di facile ed efficace applicazione nello studio del comportamento posturale.

Dai dati appresi si confermano quindi le problematiche relative alla postura all'interno della DS e i risultati suggeriscono che la terapia di rimedio riabilitativa dovrebbe focalizzarsi nello sviluppo e nell'affinamento delle sinergie posturali, in particolare di quelle che riguardano le condizioni motorie, attraverso un migliore accoppiamento spazio-temporale tra i gruppi muscolari e attraverso un perfezionamento dei processi responsabili dell'adeguamento della postura.

## Capitolo 3

# MATERIALI E METODI

### 3.1 Introduzione

Postura e movimento sono il risultato dell'interazione di tre sistemi fisiologici: il sistema nervoso, il sistema muscolo-scheletrico e il sistema sensoriale. La valutazione delle caratteristiche della postura e del movimento e delle loro variazioni rispetto ad una situazione di normalità, sono di grande utilità in ambito clinico: innanzitutto a scopo conoscitivo per la definizione dei ruoli dei sistemi coinvolti, nonché per la diagnosi di patologie che coinvolgono il sistema motorio e per la pianificazione e il controllo di specifici trattamenti riabilitativi. L'importanza di un'analisi quantitativa delle strategie posturali adottate nel mantenimento di una situazione di equilibrio in postura eretta e della definizione delle caratteristiche sensori-motorie dei soggetti affetti da patologie invalidanti, ha posto in evidenza la necessità di realizzare uno studio destinato a tale scopo, con l'identificazione di indici clinici e la validazione di strumenti alternativi in grado di confermare le ipotesi già presenti in letteratura sulla valutazione quantitativa della postura in questa patologia.

Il calcolo delle grandezze posturali tramite l'utilizzo dei parametri di entropia e della dimensione frattale fornisce nuove informazioni in merito alla condizione neuro-motoria dei soggetti affetti da sindrome di Down: lo scopo di questo studio è stato infatti cercare quanto il metodo dell'entropia e della dimensione frattale sia in grado di fornire informazioni aggiuntive e adeguate per i soggetti affetti da DS.

L'analisi ha inizio dall'acquisizione dei dati cinetici e si sviluppa sia nel dominio del tempo che in quello delle frequenze, con un'ampia retrospettiva dei parametri fondamentali riguardanti il segnale del Centro di Pressione (CoP). Il nucleo fondamentale della tesi si fonda sull'analisi sperimentale di nuove metodologie quali l'analisi dell'entropia e della dimensione frattale nei processi stazionari applicata al segnale CoP al fine di indagare ulteriormente le strategie posturali utilizzate in età adulta dai soggetti con SD.



## 3.2 Acquisizione Dati e Set Up Sperimentale

Per la caratterizzazione del comportamento posturale di soggetti affetti dalla DS sono stati acquisiti e analizzati i dati relativi a due macro-gruppi di pazienti: un gruppo di soggetti affetti dalla patologia (sindrome di Down o DS) e un gruppo di controllo (Gruppo di Controllo o GC), utilizzato per creare le fasce di normalità. Poichè in letteratura vengono validati numerosi dati secondo i quali i soggetti con sindrome di Down evidenziano cambiamenti dovuti all'invecchiamento a 40 anni d'età si è scelto questo dato come soglia di cut-off per la divisione in fasce d'età. Entrambi i gruppi (DS) sono stati suddivisi in due sottogruppi: soggetti di età compresa tra 20 e 40 anni e soggetti di età superiore ai 40 anni. Per avere fasce confrontabili si è scelto di utilizzare questa suddivisione anche per il CG.

I soggetti del gruppo DS sono stati sottoposti ad una prova di postura presso il Laboratorio di Analisi del Movimento dell'IRCSS "San Raffaele Pisana" di Roma. Nello specifico, sono stati analizzati:

- ▷ 35 soggetti di età compresa tra i 20 e i 40 anni (Down Syndrome Range 20-40 Group, DSR20-40G; età media:  $25.85 \pm 4.88$ ; ; peso corporeo:  $57.9 \pm 10.8$ kg);
- ▷ 8 soggetti di età superiore ai 40 anni (Down Syndrome Over 40 Group, DSO40G; età media:  $46.75 \pm 9.54$ ; peso corporeo:  $58.62 \pm 9.7$ kg).

Per questa indagine, i criteri di selezione per il gruppo DS sono stati: assenza di disturbi a livello del sistema visivo e uditivo, assenza di disturbi congeniti e anomalie cardiache e capacità di camminare e mantenere la posizione eretta senza l'aiuto di ausili o del personale medico-sanitario.

Le acquisizioni dei pazienti sani sono state eseguite presso il Laboratorio di Analisi del Movimento "L. Divieti" del Dipartimento di Bioingegneria del Politecnico di Milano. Il gruppo di controllo è costituito da:

- ▷ 10 soggetti di età compresa tra i 20 e i 40 anni (Control Group Range 20-40 Group, CGR20-40G; età media:  $23.7 \pm 1.42$ ; peso corporeo:  $68.3 \pm 19.2$ kg);
- ▷ 8 soggetti di età superiore ai 40 anni (Control Group Over 40 Group, CGO40G; età media: 43.4 ; peso medio:  $69.8 \pm 14.2$ kg).

I criteri per l'ammissione al gruppo sono stati la presenza di buona salute fisica con assenza di cura farmacologica, di interventi ortopedici, di disordini o di patologie neurologiche, senza problemi all'apparato vestibolare e visivo.

Le prove di postura hanno previsto l'impiego della seguente strumentazione:

- ▷ **Piattaforma di forza (AMTI, USA; Kistler, CH)** sistema in grado di fornire i dati cinetici.
- ▷ **Sistema di controllo video (Video controller, BTS, Milano, Italia)** sistema composto da due telecamere sincronizzate ai 2 precedenti sistemi in grado di registrare i movimenti durante la prova in direzione frontale e sagittale.

Il set-up sperimentale prevede una prova di postura statica della durata di 30 secondi, durante i quali è richiesto al soggetto, posizionato su una piattaforma, di mantenere la postura eretta con le braccia lungo i fianchi in posizione anatomica di riferimento, e i piedi inclinati di  $30^\circ$  rispetto alla linea di progressione. E' noto dalla letteratura che il sistema visivo svolge un ruolo importante nel mantenimento dell'equilibrio: in uno studio del 2005 [21] eseguito su soggetti sani, è stato osservato come l'inibizione del sistema visivo induca dei peggioramenti nella capacità di mantenere il corretto assetto posturale. Sulla base di questi risultati, lo studio realizzato prevede che ciascun paziente sia sottoposto a due differenti prove: una prova ad occhi aperti (OA), in cui è richiesto al soggetto di guardare avanti verso un punto fisso ad un'altezza corrispondente al livello degli occhi, e una prova ad occhi chiusi (OC). Tra le due prove è previsto un periodo di 120 secondi per permettere il recupero di una situazione di riposo.

### 3.3 Grandezze analizzate: Elaborazione dei Dati Posturali

In letteratura sono presenti diversi metodi di elaborazione dei dati acquisiti tramite la piattaforma di forza e dal sistema optoelettronico durante una prova di postura statica. Alcuni esempi sono l'analisi in frequenza dei dati di piattaforma mediante FFT di Cherng et al. [8], l'analisi temporale del segnale filtrato con FIR passa-basso del CoP di Rocchi et al. [45], o le elaborazioni temporali dei dati di cinematica per la valutazione delle strategie posturali mediante il calcolo dei ROM di centri articolari e del centro di pressione (CoP) come riporta Gatev et al. [16]. Al fine di effettuare una valutazione quantitativa delle strategie motorie utilizzate nel mantenimento della postura eretta sia nel piano sagittale che nel piano frontale, e al fine di evidenziare le possibili differenze nelle strategie adottate nel caso sia presente una situazione patologica quale la DS, basandosi sugli studi presenti in letteratura, in questo lavoro è stato realizzato un metodo di elaborazione dei dati che prevede:

- ▷ analisi nel dominio del tempo del segnale CoP;
- ▷ analisi in frequenza del segnale CoP;
- ▷ analisi di due indici di entropia SampEn e ApEn partendo dai dati del segnale del CoP;
- ▷ analisi della dimensione frattale partendo dal grafico del segnale del CoP.

Dalla piattaforma di forza vengono ricavate le coordinate  $P_x$  e  $P_y$  del centro di pressione CoP (punto di applicazione della risultante delle forze scambiate con il terreno) e l'analisi del segnale condotta sia nel dominio del tempo che in quello delle frequenze [44]. L'analisi nel tempo permette di ricavare la massima escursione dello spostamento del CoP in direzione antero-posteriore (A/P) e medio-laterale (M/L) e la lunghezza complessiva del tracciato del CoP durante il tempo di prova, mentre dall'analisi nel dominio delle frequenze vengono individuate le componenti di massimo contenuto spettrale, cioè la frequenza principale di oscillazione del CoP in direzione A/P e M/L, nel mantenimento di una postura eretta in posizione ortostatica indifferente.

Successivamente partendo dai dati grezzi del segnale CoP viene effettuato il calcolo degli indici di entropia che forniscono informazioni riguardanti la regolarità dei segnali biologici: grazie allo studio di questi dati si possono approfondire le informazioni sulla regolarità del segnale cercando di capire quali siano le caratteristiche delle strategie posturali assunte dal soggetto in esame.

Al contrario dell'entropia il calcolo della dimensione frattale è una metodologia di indagine innovativa all'interno dello studio posturografico e per questo motivo in letteratura sono presenti pochi lavori. I dati ricavati da questo studio analizzano il grafico del segnale CoP cercando l'autosimilarità, caratteristica fondamentale degli oggetti frattali. Per l'approfondimento sui frattali si rimanda all'Appendice B.

#### 3.3.1 Dati di Piattaforma: Indici temporali

Le grandezze tipicamente prese in considerazione per l'analisi posturografica sono l'andamento in funzione del tempo delle coordinate bidimensionali del CoP in direzione A/P rappresentate dalla variabile  $P_y$  e in direzione M/L rappresentate dalla variabile  $P_x$ , come esemplificato nello stabilogramma di Figura 3.1, e la rappresentazione planare dell'evoluzione del CoP nel tempo di acquisizione, riportata nello statokinesiogramma (Figura 3.2).

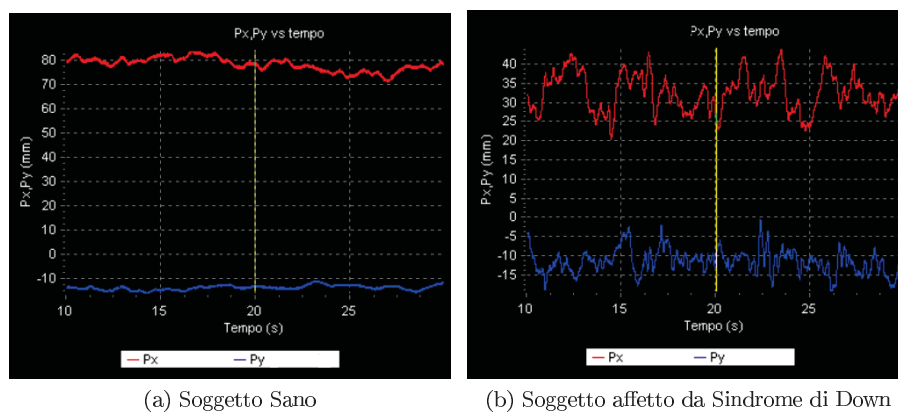


Figura 3.1: Stabilogramma della componente A/P e M/L del CoP.

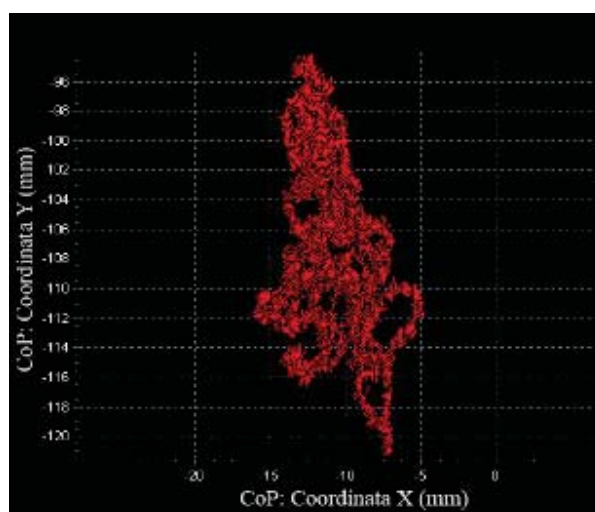


Figura 3.2: Statokinesiogramma: tracciato temporale del CoP nel piano XY

Nelle prove non sono analizzati i dati riferiti ai primi 10 secondi di acquisizione, tempo necessario, secondo quanto riportato in letteratura [44], per raggiungere una condizione di regime ottimale per la prova.

In questo studio, dallo stabilogramma sono state calcolate la massima escursione dello spostamento A/P del CoP ( ROM A/P) e la massima escursione dello spostamento M/L del CoP ( ROM M/L), calcolate come differenza assoluta, in mm, tra massimo e minimo valore di  $P_x$  e di  $P_y$ .

Dal tracciato dello statokinesiogramma è stata invece determinata, in mm, la lunghezza complessiva della traiettoria del CoP (LT), calcolata secondo la seguente formula:

$$TL = \sum_{n=1}^{N-1} \left[ (AP[n+1] - AP[n])^2 + (ML[n+1] - ML[n])^2 \right]^{\frac{1}{2}}$$

dove i termini  $A/P[n]$  e  $M/L[n]$  rappresentano il valore delle coordinate del CoP in direzione A/P e M/L rispettivamente, nell' $n$ -esimo istante temporale. La sommatoria è estesa agli  $N$  istanti temporali acquisiti.

Per la confrontabilità dei risultati, le grandezze calcolate sono state normalizzate rispetto all'altezza, in m, dello specifico soggetto analizzato [56].

### 3.3.2 Dati di Piattaforma: Analisi in Frequenza del CoP

In alcuni studi presenti in letteratura l'andamento del CoP viene trattato non solo nel dominio del tempo, ma anche nel dominio delle frequenze [1]. A tale scopo viene utilizzato uno stimatore non-parametrico basato sulla FFT, in modo da ottenere la densità spettrale di potenza (PDS - Power Spectral Density) del segnale e quindi le frequenze dell'oscillazione corporea in stazione eretta nelle direzioni A/P e M/L. In questo lavoro è stato invece utilizzato uno stimatore parametrico basato su un modello autoregressivo (AR) di ordine 10, attraverso il quale è stato calcolato il centro di frequenza (CF) del picco principale dello spettro del tracciato del CoP in direzione A/P (fr CoP-AP) e in direzione M/L (fr CoP-ML), intendendo con CF la frequenza corrispondente al valore di massima potenza spettrale. Quando si parla di segnali stocastici, l'uso di tali stimatori porta notevoli vantaggi specialmente quando abbiamo a disposizione solo una sorgente di dati piccola e svariati armoniche appartenenti al segnale di rumore [28].

Di seguito viene mostrato lo stimatore utilizzato in questo lavoro che si basa su un modello Autoregressivo (AR) dei dati:

$$y[n] = \sum_{k=1}^p a_k y[n-k] + w[n]$$

dove  $y[n]$  sono i dati all'istante attuale, al contrario  $y[n-k]$  sono i dati nel precedente istante di tempo,  $a_k$  sono i coefficienti del modello,  $p$  è l'ordine dello stesso e  $w[n]$  è il rumore bianco.

Lo spettro partendo da questo modello viene calcolato come:

$$S[\omega] = \frac{\sigma^2}{|1 + \sum_{n=1}^p a_n z^{-n}|_{z=\exp(j\omega)}}$$

dove  $\sigma^2$  è la varianza all'interno del modello di predizione degli errori.

Lo stimatore parametrico è in grado di offrire una robusta analisi dei dati e non ha nemmeno bisogno di dipendere né dalla lunghezza del segnale né da una ulteriore finestratura di campionamento per filtrare al meglio i dati.

Nel lavoro esposto si è scelto come punto di partenza il segnale CoP nelle due componenti planari (Fig. 3.3) e attraverso l'uso dei suddetti estimatori abbiamo elaborato lo spettro di potenza.

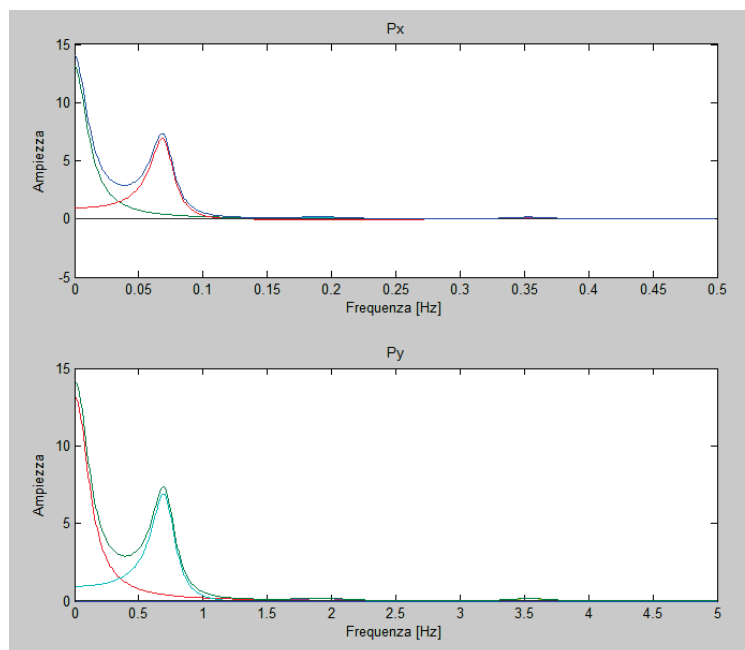


Figura 3.3: Spettro di potenza dei segnali  $P_x$  e  $P_y$ , con in evidenza i picchi riferiti alle frequenze principali di un soggetto DSR20-40G in condizione OA.

Da questo processo si sono estratti i dati relativi al Centro di Frequenza e la Potenza delle componenti spettrali più rilevanti sia per quanto riguarda il segnale  $P_x$  sia per quello  $P_y$ .

### 3.3.3 Analisi dell'Entropia

La complessità è un concetto che può avere svariate descrizioni: la complessità di un segnale si riferisce a l'imprevedibilità del segnale stesso e alle difficoltà che esistono nella descrizione e nella spiegazione dello stesso. Ad esempio, i segnali irregolari sono molto più complessi di quelli regolari perchè sono molto più imprevedibili, ma alla stessa maniera un segnale regolare che varia con una velocità maggiore risulterà essere molto più irregolare di uno che varia più lentamente.

Il calcolo di questa proprietà dei segnali si è spesso scontrato con un'insufficienza dei dati d'origine o con la presenza di un forte segnale di rumore che poteva inficiare la bontà del segnale e la ricostruzione della sua regolarità.

Si deve a Claude Shannon lo studio dell'entropia nella teoria dell'informazione, il suo primo lavoro sull'argomento si trova in uno dei suoi primi articoli del 1948 [49]. Nel primo teorema di Shannon, o teorema di Shannon sulla codifica di sorgente, egli dimostrò che una sorgente casuale d'informazione non può essere rappresentata con un numero di bit inferiore alla sua entropia, cioè alla sua autoinformazione media.

Nella teoria dell'informazione - e in rapporto alla teoria dei segnali - l'entropia misura dunque la quantità di incertezza o informazione presente in un segnale aleatorio, che può essere interpretata anche come la minima complessità descrittiva di una variabile aleatoria, ovvero il limite inferiore della compressione dei dati. La connessione con l'entropia termodinamica sta allora nel rapporto di compressione: al diminuire della temperatura corrisponde la riduzione della ridondanza del segnale, e quindi l'aumento della compressione. L'entropia dell'informazione raggiunge un minimo che, in generale è diverso da zero, al contrario dell'entropia termodinamica (vedi terzo principio della termodinamica).

Pincus [39] al fine di risolvere queste problematiche introdusse il parametro di Approximate Entropy (ApEn) come misura della complessità del segnale applicabile anche dei set di dati di medio-breve lunghezza e con presenza di rumore. Questo nuovo parametro, per le sue caratteristiche, risulta essere indicato nello studio di molti segnali di origine biologica, come nello specifico il segnale CoP.

ApEn stima l'entropia di Kolmogorov-Sinai di un sistema dinamico e risulta adatto ad analizzare serie di breve durata [4], quali spesso sono i segnali fisiologici, e dipende dalla probabilità che segmenti di  $m$  dati consecutivi con dinamica simile (e cioè che sono tra loro più vicini di una data distanza  $r$  nello spazio delle fasi ad  $m$ -dimensioni), rimangano simili quando la lunghezza del segmento aumenta ad  $m+1$ . Più bassa è questa probabilità (e quindi meno è predicibile il segnale), maggiore è l'entropia. In letteratura non esistono criteri precisi per la scelta del parametro  $r$ , che viene tradizionalmente fissato tra il 10% ed il 25% della deviazione standard del segnale.

Per capire al meglio questo concetto di entropia legato all'informazione possiamo esemplificare come segue: prendiamo a caso una stanza ordinata e meticolosamente pulita, questa non fornisce nessuna informazione nel tempo, perchè nel tempo rimane sempre uguale a se stessa, sempre perfetta. Se non venisse pulita, verrebbero a formarsi dei cumuli di polvere, e allora dalla quantità della polvere sulle superfici si potrebbe ad esempio dedurre l'informazione "da quanto tempo non viene pulita".

La stanza presenta entropia positiva, perchè fornisce un sacco di informazioni, nel senso che visitandola, ad esempio ogni giorno, cambia continuamente di aspetto. Questo come effetto collaterale porta con se un dato di incertezza: per quanto accurate siano le nostre osservazioni, le nostre misurazioni, la nostra attenzione ai più minimi dettagli, non potremo mai prevedere come sarà domani la stanza.

Attraverso l'uso che si fa della stanza, vengono date continuamente nuove informazioni. Il proprietario della stanza, ad esempio, un giorno potrebbe decidere di cambiarsi d'abito, lo cercherà fino a trovarlo, sparpagliando tutti i vestiti che troverà nel corso della sua ricerca, lanciandoli in disordine, appoggiandoli dove capita, facendoli volare e lasciando magari anche la finestra aperta no badando al vento che spira da fuori e che causa una mutazione della disposizione di tutto ciò che si trova all'interno della stanza. In questo senso c'è entropia positiva: ci sono sempre informazioni nuove nel tempo, ovvero c'è incertezza continua nel senso che non si possono fare previsioni sulla stanza stessa rispetto al trascorrere del tempo.

La stanza caotica ci insegna però che nell'irregolarità, nell'apparente disordine c'è un ordine nascosto (benché complesso e difficile da capire), e tale complessità ci fornisce delle informazioni.

In questa descrizione si capisce come possano essere molti i parametri che si possono prendere in considerazione per valutare l'ordine della stanza, nel lavoro di teesi abbiamo scelto solo due parametri significativi e li abbiamo indagati: Il parametro di entropia ApEn e SampEn.

ApEn è, però, una statistica parziale che manca di consistenza in quanto i risultati sono strettamente dipendenti dalla lunghezza dei dati: anche per questa ragione in letteratura [42] viene introdotta una

nuova misura denominata SampEn in grado di diminuire la dipendenza dalla lunghezza della serie dei dati e quindi la parzialità del parametro, grazie allo sviluppo di un algoritmo semplificato.

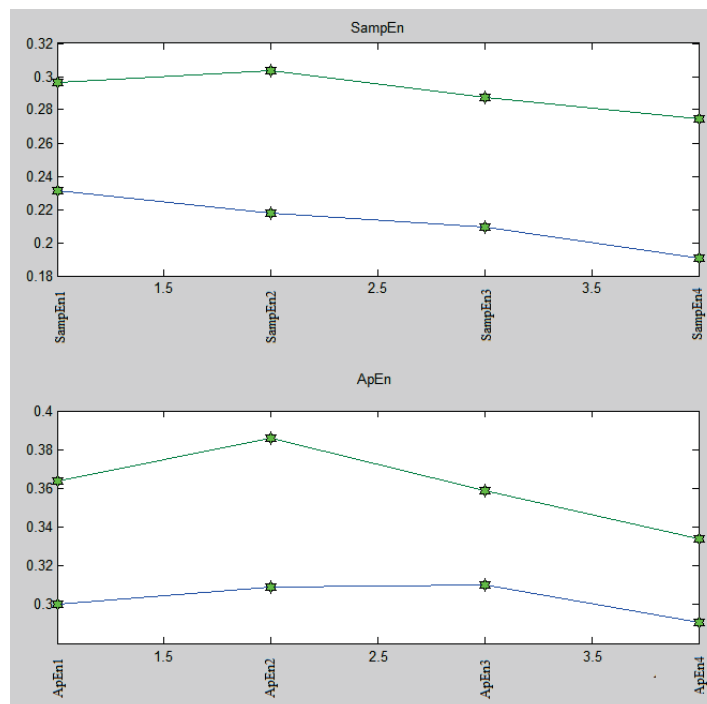


Figura 3.4: Analisi dei parametri SampEn e ApEn di un soggetto DSR20-40G in condizione OA.

Attraverso un algoritmo sviluppato in ambiente MATLAB sono stati ricavati i dati di SampEn (SampEn - CoP M/L, SampEn - CoP A/P) e ApEn (ApEn - CoP M/L; ApEn - CoP A/P) dai quali sono stati scelti 4 punti (SampEn1, SampEn2, SampEn3, SampEn4, ApEn1, ApEn2, ApEn3, ApEn4) significativi così da poter aver dati confrontabili tra loro (Figura 3.4). Nel punto SampEn4 e ApEn4 si sono trovate le maggior significatività statistiche e quindi in questo punto si sono investigate differenze e affinità tra le differenti classi di soggetti (CG e DS) analizzati in questo studio.

### 3.3.4 Analisi della Dimensione Frattale

La dimensione frattale (o dimensione di Hausdorff) è un parametro in grado di determinare il "grado di irregolarità" dell'oggetto frattale preso in esame riuscendo a suddividere l'oggetto stesso in molte unità fondamentali (frattali) che hanno la stessa forma in proporzioni differenti dell'oggetto a cui appartengono. Come mostrato in Figura 3.6 il programma permette di trasformare una semplice immagine in un array che contiene solo 0 e 1 grazie a un processo di simulazione numerica che prende il nome di Diffusion Limited Aggregation (DLA) [33].



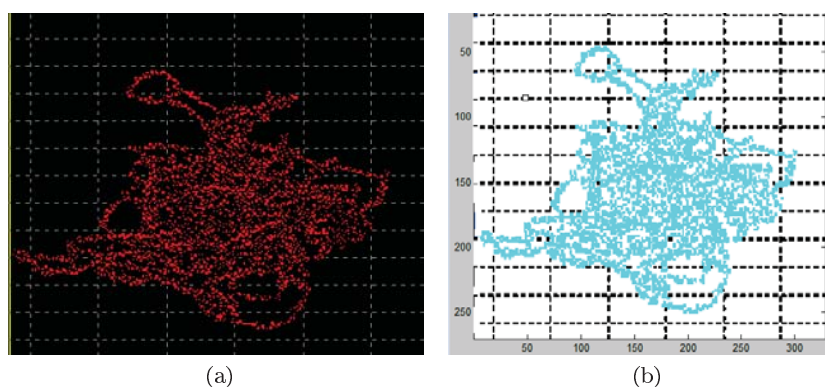


Figura 3.5: Statokinesiogramma: (a) figura normale estratta dal programma SWAY<sup>®</sup>; (b) figura sottoposta a DLA.

Così nasce lo studio frattale del segnale biologico in grado di suddividere, laddove possibile, il segnale stesso in sottoelementi e di valutarne l'effettiva auto-similarità: in questo studio, trattandosi di un lavoro di indagine posturale, si è preso in esame il segnale del CoP.

L'analisi della dimensione frattale si pone come un nuovo indice dello studio posturografico in grado di segmentare il tracciato stabilometrico e di generare una Box Dimension (Appendice B) dalla quale si ricava un grafico in doppia scala logaritmica.

Un comodo strumento per stimare la dimensione frattale di un oggetto è, come già citato, la box-counting dimension.

L'algoritmo alla base della costruzione della doppia curva logaritmica è il seguente: l'oggetto viene racchiuso in un box, un rettangolo nel caso di figura 2D, oppure un parallelepipedo nel piano 3D. Successivamente si costruisce in questo box una griglia con dimensione della "maglia" pari a  $s$  (Figura 3.6).

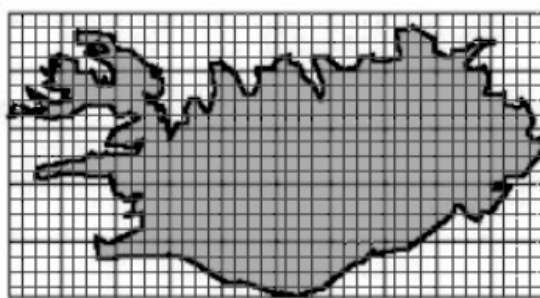


Figura 3.6: Esempio di figura sottoposta a Box Counting

A questo punto si contano il numero di elementi della griglia che contengono segmenti della struttura e il numero ricavato viene indicato con  $N(s)$ . Dunque cambiando il valore di  $s$ , progressivamente sempre più piccolo, si ottengono diversi valori per  $N(s)$ . Il passo successivo come rappresentato in Figura 3.7 è quello di rappresentare i valori ottenuti su di un grafico che abbia in ascissa  $\log(\frac{1}{s})$  e in ordinata  $\log(N(s))$ .

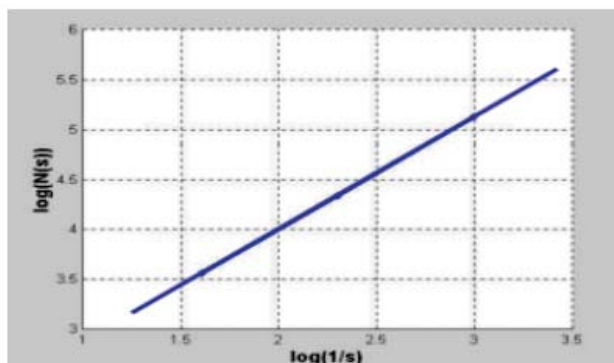


Figura 3.7: Grafico in scala doppio-logaritmica di  $\log(S)$  e  $\log(N(S))$

A questo punto si interpolano i dati ottenuti e la dimensione frattale ( $D_f$ ) viene calcolata come coefficiente angolare della retta di interpolazione della doppia curva logaritmica.

Il calcolo della box dimension nel nostro lavoro viene effettuato partendo da un'analisi puntuale de-trendizzata della stabilometria attraverso l'utilizzo dell'algoritmo precedentemente esposto che viene calcolato in ambiente MATLAB<sup>®</sup>.

### 3.4 Analisi Statistica

Al fine di valutare la significatività dei risultati ottenuti è stata condotta un'analisi statistica per le seguenti fasce d'età:

- ▷ Range 20-40 anni ( R20-40 );
- ▷ Over 40 anni ( O40 ).

Lo studio è stato effettuato confrontando i soggetti appartenenti ad una specifica categoria definita in funzione della condizione di prova (OA e OC) e della situazione patologica o non-patologica (DS e CG). In questo lavoro i test statistici, Whisker e t-Student, sono stati utilizzati per poter dedurre scientificamente se le differenze tra i vari gruppi sono:

- ▷ trascurabili e quindi probabilmente dovute al caso (ipotesi nulla);
- ▷ di dimensioni tali da evidenziare distribuzioni realmente differenti (ipotesi alternativa).

Per entrambi i test è stato scelto un livello di significatività  $\alpha = 0.05$ . Sulla base dei dati sperimentati ottenuti, è stato calcolato il valore dei test statistici stimando la probabilità  $p$  ad essi associata, mediante la quale sono state evidenziate differenze tra i vari gruppi per i quali i risultati sono significativi ad una probabilità minore rispettivamente del 5%. Se la probabilità  $P$  calcolata risulta inferiore all' $\alpha$  prefissata, è possibile infatti rifiutare l'ipotesi nulla accettando implicitamente l'ipotesi alternativa. Mediante questo tipo di analisi, la probabilità di errore nel definire una differenza statisticamente significativa non è superiore a quella calcolata con il test. Il test di Whisker è stato utilizzato per valutare le differenze inter-categoria e intra-categoria. Il test utilizzato per analizzare i dati è quello dell'analisi della varianza di Kruskal - Wallis, test non parametrico non dipendente dalla numerosità del campione, che è utile per valutare se esistono differenze significative. Nel caso specifico l'elaborazione viene effettuata tramite Analisi della varianza a tre fattori e due vie e test statistico del confronto multiplo in base al test di Whisker.

In particolare i gruppi analizzati sono i seguenti:

<b>Confronto per età</b>		
<b>Gruppo</b>	<b>Prova</b>	<b>Confronto età</b>
CG	OA	R20-40 - O40
CG	OC	R20-40 - O40
DS	OA	R20-40 - O40
DS	OC	R20-40 - O40

<b>Confronto per condizioni prova</b>	
<b>Gruppo</b>	<b>Confronto prova</b>
CGR20-40G	OA - OC
CGO40G	OA - OC
DSR20-40G	OA - OC
DSO40G	OA - OC

<b>Confronto per stato soggetti</b>		
<b>Gruppo</b>	<b>Prova</b>	<b>Confronto prova</b>
R20-40	OA	CG - DS
O40	OA	CG - DS
R20-40	OC	CG - DS
O40	OC	CG - DS

## Capitolo 4

# RISULTATI

### 4.1 Introduzione

Il controllo posturale ricopre una parte fondamentale nella vita di ogni uomo essendo associato alla maggior parte delle attività giornaliere. Il malfunzionamento del controllo posturale è spesso causa di molti problemi sia di coordinazione motoria che di semplice equilibrio e quindi l'analisi del controllo posturale diventa un'indagine di fondamentale importanza nella valutazione di soggetti affetti da patologie o da infortuni gravi.

Le disfunzioni a livello di controllo posturale vengono spesso descritte in termini di difficoltà di coordinazione motoria e di problemi connessi al sistema somato-sensoriale da cui deriva la terminologia di movimento "clumsy" <sup>1</sup>, termine spesso utilizzato nella definizione del controllo motorio di soggetti affetti da sindrome di Down: tali soggetti sono caratterizzati da una lentezza di riflesso che li porta ad adattarsi molto lentamente ai cambiamenti dovuti alle perturbazioni sia interne che esterne.

In letteratura compaiono diversi studi che analizzano la mancanza di coordinazione motoria come il risultato di un'integrazione senso-motoria anormale [55], oppure di una limitazione dovuta a restrizione cognitive imposta dalla patologia a livello cerebrale [25] o, infine, dovuta solamente alla forte ipotonia che accompagna questa tipologia di pazienti [26].

In questo capitolo verranno presentati i risultati dell'analisi quantitativa della postura e le osservazioni derivanti dall'analisi statistica effettuata su un gruppo di soggetti con DS in età adulta. La prima parte del capitolo è dedicata all'analisi dei parametri temporali: l'approccio più utilizzato è quello che implica la raccolta dei dati di oscillazione posturale in termini di segnale del Centro di Pressione (CoP) rilevati dalla postura eretta del soggetto sopra la piattaforma di forza.

Il CoP rappresenta il punto d'applicazione della forza di reazione al terreno applicata alla superficie d'appoggio del piede del soggetto: il segnale del CoP rappresenta una misura indiretta dell'oscillazione corporea. In questo lavoro verranno presentati i risultati del calcolo di indici puntuali derivanti da questo

---

<sup>1</sup>In inglese l'aggettivo clumsy indica una persona o un movimento goffo, impacciato

segnale: in particolare, verranno esposti i dati riguardanti il range of motion in direzione Antero-Posteriore e Medio-Laterale (ROM CoP A/P e ROM CoP M/L) e la lunghezza del tracciato (LT) [18].

Nella seconda parte del capitolo vengono trattati i risultati ottenuti dall'analisi in frequenza: viene calcolato il centro di frequenza (CF) del picco principale dello spettro del tracciato del CoP in direzione A/P (fr CoP-AP) e in direzione M/L (fr CoP-ML), intendendo con CF la frequenza corrispondente al valore di massima potenza spettrale. [53]

Nella terza e quarta parte del capitolo sono invece esposti i risultati ottenuti dagli studi sull'analisi dell'entropia, con particolare interesse alle differenze tra il parametro della SampEn e della ApEn, e a quelli sulla dimensione frattale.

I risultati dei soggetti patologici considerati in questo studio sono messi a confronto con soggetti sani, che non presentano disturbi neurologici, problematiche ortopediche, difetti del sistema propriocettivo, uditivo e visivo. Tutti i soggetti analizzati sono suddivisi in fasce di età secondo quanto riportato nel Paragrafo 3.2. I soggetti sani e con DS presentano valori medi di peso corporeo confrontabile, a pari fascia d'età. I valori degli indici che riportano misure di lunghezza sono normalizzati in funzione dell'altezza: questo permette di affermare che i risultati ottenuti dai vari indici calcolati sono indipendenti dalle variabili peso e altezza. Ogni tabella riportata in questo capitolo è specifica per un tipo di prova (occhi aperti OA o occhi chiusi OC), e per un insieme di indici clinici. Sono inoltre riportati i grafici dei soggetti in funzione dell'età nelle due condizioni di prova in cui sono risultate differenze statisticamente significative nel confronto tra i gruppi DS e CG. Per la significatività statistica è stato utilizzato il test di Whisker sia per la statistica intra-categoria e inter-categoria.

## 4.2 Analisi nel dominio del tempo

L'analisi temporale dei dati di piattaforma permette di investigare l'ampiezza delle oscillazioni effettuate dal CoP durante il tempo di prova sia in direzione A/P che in direzione M/L. Le tabelle 4.1 e 4.2 riportano i risultati emersi dal calcolo degli indici puntuali considerati per tutti i gruppi di soggetti analizzati in entrambe le condizioni di prova: il calcolo di tali indici ha evidenziato un aumento del ROM del CoP in entrambe le direzioni per i soggetti con DS, indipendentemente dall'età considerata e dalla tipologia di prova.

Tabella 4.1: Media e deviazione standard dei parametri temporali per le prove ad OA (OC) del gruppo patologico (DS) suddivise in fasce d'età: Range 20-40 (R20-40) e Over 40 (O40)

Soggetti affetti da DS in condizione OA (condizione OC)		
	DSR20-40G	DSO40G
ROM M/L	22.285±8.804 (22.869±8.810)	19.454±4.384 (23.878±10.735)
ROM A/P	16.495±7.450 (15.935±7.953)	15.387±7.148 (17.273±6.465)
LT	226.07±15.663 (225.056±15.468)	205.97±21.953 (208.65±19.763)

Tabella 4.2: Media e deviazione standard dei parametri temporali per le prove ad OA (OC) del gruppo di controllo (CG) suddivise in fasce d'età: Range 20-40 (R20-40) e Over 40 (O40)

Soggetti sani in condizione OA (condizione OC)			
	CGR20-40G		CGO40G
ROM M/L	15.784±5.209	(20.266±5.837)	7.957±3.989 (9.197±3.314)
ROM A/P	8.532±3.971	(8.951±6.879)	7.054±3.415 (6.592±2.846)
LT	157.272±24.842	(141.183±25.690)	163.234±50.45 (165.455±49.195)

L'instabilità dei soggetti con DS rispetto ai soggetti sani è principalmente dovuta a: maggiore ritardo nell'attivazione dei muscoli per la compensazione delle oscillazioni posturali e all'ipotonia muscolare caratteristica della patologia, i quali comportano uno spostamento più ampio del CoP nel compensare quello del CoM. Questi aspetti emergono dal calcolo del ROM del CoP sia in direzione A/P che in M/L, e in particolare in direzione A/P, come è possibile vedere in Figura 4.2 .

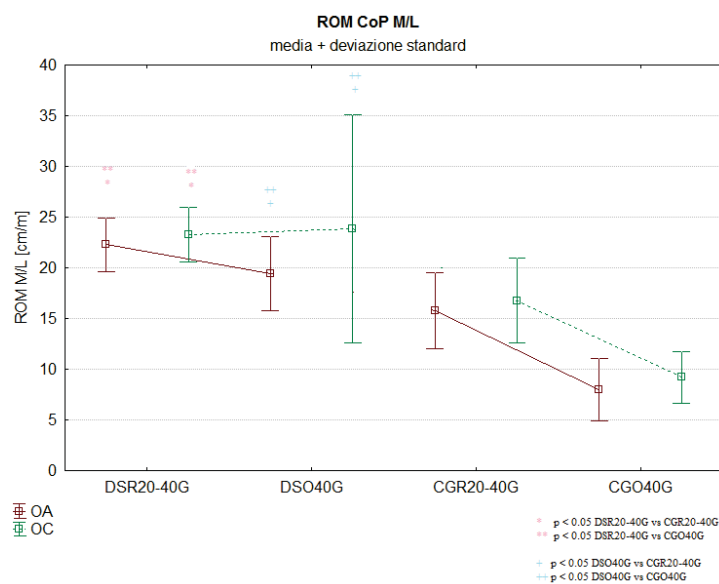


Figura 4.1: Media  $\pm$ deviazione standard dell'indice ROM CoP M/L in funzione dei gruppi DS (DSR20-40G, DSO40G), e in funzione del CG (CGR20-40G, CGO40G) in entrambe le condizioni di prova (OA in rosso; OC in verde). Gli asterischi indicano la significatività nel confronto DS-CG a pari condizioni (\* p < 0.05)

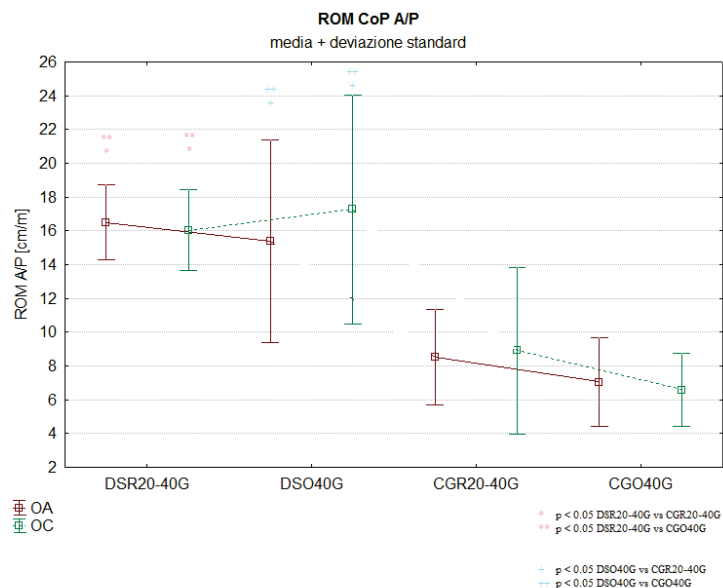


Figura 4.2: Media  $\pm$ deviazione standard dell'indice ROM CoP A/P in funzione dei gruppi DS (DSR20-40G, DSO40G), e in funzione del CG (CGR20-40G, CGO40G) in entrambe le condizioni di prova (OA in rosso; OC in verde). Gli asterischi indicano la significatività nel confronto DS-CG a pari condizioni (\*  $p < 0.05$ )

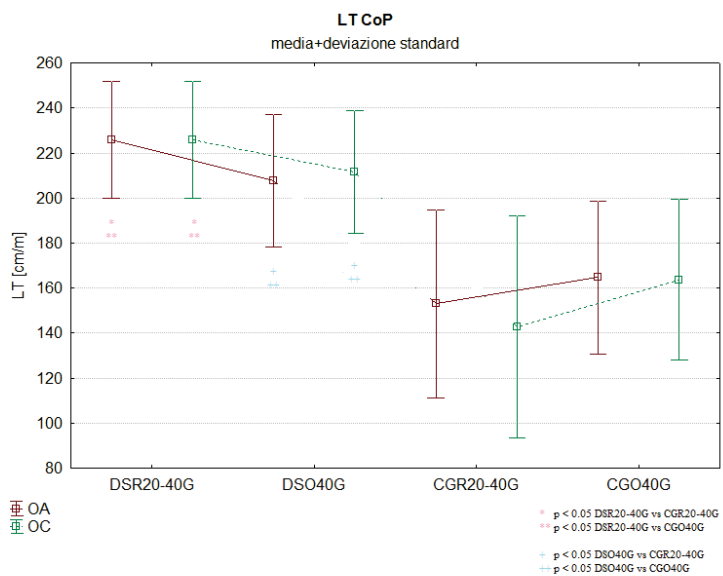


Figura 4.3: Media  $\pm$ deviazione standard dell'indice ROM CoP A/P in funzione dei gruppi DS (DSR20-40G, DSO40G), e in funzione del CG (CGR20-40G, CGO40G) in entrambe le condizioni di prova (OA in rosso; OC in verde). Gli asterischi indicano la significatività nel confronto DS-CG a pari condizioni (\*  $p < 0.05$ )



Escursioni maggiori nelle oscillazioni A/P e M/L del CoP sono indicative di una maggiore instabilità nel mantenimento dell'equilibrio in postura eretta. In particolare i soggetti con DS evidenziano un aumento in termini di ROM CoP A/P mostrando un'alterazione nel meccanismo di strategia di caviglia normalmente utilizzato dalla popolazione di soggetti sani nel mantenimento della postura eretta. Tale comportamento induce una forte instabilità in questa direzione che viene compensata dai soggetti con DS incrementando l'utilizzo del meccanismo load/unload in direzione M/L, come testimoni l'aumento dell'indice di ROM per i soggetti patologici ( Figura 4.1 ).

Si nota però una maggiore stabilizzazione all'aumentare dell'età: è possibile supporre che il comportamento dei soggetti con DS, a parità di grado di ipotonia muscolare e lassità legamentosa tipica della sindrome di Down, sia il risultato di un apprendimento motorio finalizzato allo sviluppo di strategie di compenso atte alla riduzione dell'instabilità avvertita.

Dall'analisi temporale dei dati di piattaforma risulta, per i soggetti con DS, una lunghezza del tracciato LT decrescente con l'età sia per le prove ad OA che per quelle ad OC (Figura 4.3 ), ma all'interno della categoria sani abbiamo un leggero aumento in età avanzata probabilmente attribuibile all'invecchiamento che provoca un aumento dell'instabilità corporea. I valori, in entrambi le condizioni di prova, risultano maggiori per il gruppo DSR20-40 a causa delle più ampie oscillazioni del CoP in direzione A/P e M/L, identificative della minore stabilità.

Complessivamente, per tutti i gruppi analizzati, non si riscontrano differenze statisticamente significative nel confronto tra le due condizioni di prova (OA e OC) per gli indici temporali dei dati di piattaforma. Si evidenzia un trend negativo del ROM per fascia d'età nella condizione ad OA, che però non trova riscontro nella condizione OC, dove al contrario si ha un'inversione di tendenza. E' possibile supporre che questo effetto sia causato dalla necessità di integrare continuamente le capacità residue dei 3 sistemi afferenti (sensoriale, visivo e vestibolare) con quelli posturali. Nel momento in cui viene a mancare il controllo visivo (condizione OC) le afferenze già carenti a causa della patologie connesse alla sindrome causano il peggioramento del controllo posturale poiché le due afferenze disponibili non risultano più sufficienti a sopperire al mancato controllo visivo e non si attiva il meccanismo di compenso previsto dai soggetti sani.

La massima escursione in direzione A/P per i soggetti con DS in entrambe le condizioni di prova (Tabella 4.1) , ha valori anche superiori al doppio di quelli dei soggetti sani (Tabelle 4.2). Per il ROM del CoP in A/P risulta infatti statisticamente significativo il confronto tra i gruppi DS e CG per il gruppo di R20-40 e O40 con  $p < 0.05$ . Per l'indice LT risulta statisticamente significativo ( $p < 0.05$ ) il confronto tra i gruppi DS e CG per tutte le fasce d'età: i soggetti con DS hanno complessivamente una LT del CoP maggiore rispetto ai soggetti sani, dovuto alle oscillazioni più ampie in direzione A/P e in direzione M/L.

### 4.3 Analisi in frequenza

L'analisi in frequenza dei dati permette di investigare le anomalie nella ricerca di stabilizzazione, attraverso l'analisi spettrale delle oscillazione del CoP durante il tempo di prova sia in direzione A/P che in direzione M/L. Le tabelle 4.3 e 4.4 riportano i risultati emersi dal calcolo degli indici puntuali considerati per tutti i gruppi di soggetti analizzati in entrambe le condizioni di prova: il calcolo di tali indici non ha evidenziato nessuna differenza a livello statistico significativo per i due gruppi considerati. La frequenza indica la velocità con la quale il soggetto cambia strategia per compensare le perturbazioni posturali: non avendo una diversità significativa tra patologici e sani per quanto riguarda i valori di frequenza, ma essendo in presenza di un escursione del ROM superiore per la DS, si dimostra una situazione di equilibrio instabile ed di sfruttamento delle strategie di compenso in M/L (Figura 4.4).

Tabella 4.3: Media e deviazione standard dei parametri in frequenza per le prove ad OA (OC) del gruppo patologico (DS) suddivise in fasce d'età: Range 20-40 (R20-40) e Over 40 (O40)

Soggetti affetti da DS in condizione OA (condizione OC)		
	DSR20-40G	DSO40G
fr CoP - M/L	0.261±0.214 (0.416 ±0.324)	0.226±0.209 (0.620±0.599)
fr CoP - A/P	0.279± 0.224 (0.265±0.222)	0.354±0.332 (0.376±0.231)

Tabella 4.4: Media e deviazione standard dei parametri in frequenza per le prove ad OA (OC) del gruppo di controllo (CG) suddivise in fasce d'età: Range 20-40 (R20-40) e Over 40 (O40)

Soggetti sani in condizione OA (condizione OC)		
	CGR20-40G	CGO40G
fr CoP - M/L	0.152±0.125 (0.181±0.143)	0.167±0.171 (0.186±0.160)
fr CoP - A/P	0.146±0.271 (0.373±0.292)	0.272±0.291 (0.126±0.151)

. I valori emersi appaiono molto simili sia nel confronto per gruppi sia in quello per età, ma dai risultati emersi nel Paragrafo 4.2 che evidenziano differenze importanti nel ROM si può affermare che sia i soggetti con DS sia i soggetti normali utilizzano la stessa velocità nel cambio di strategia, ma con un controllo dell'equilibrio nettamente inferiore nel gruppo DS.

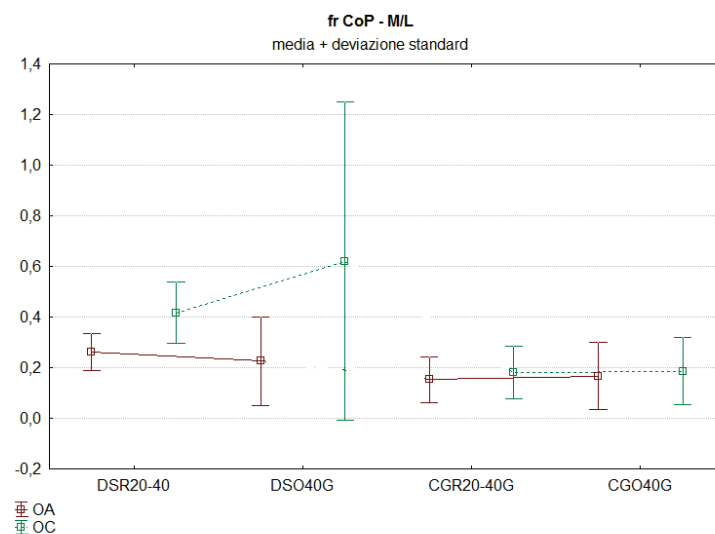


Figura 4.4: Media  $\pm$ deviazione standard dell'indice fr CoP M/L in funzione dei gruppi DS (DSR20-40G, DSO40G), e in funzione del CG (CGR20-40G, CGO40G) in entrambe le condizioni di prova (OA in rosso; OC in verde).

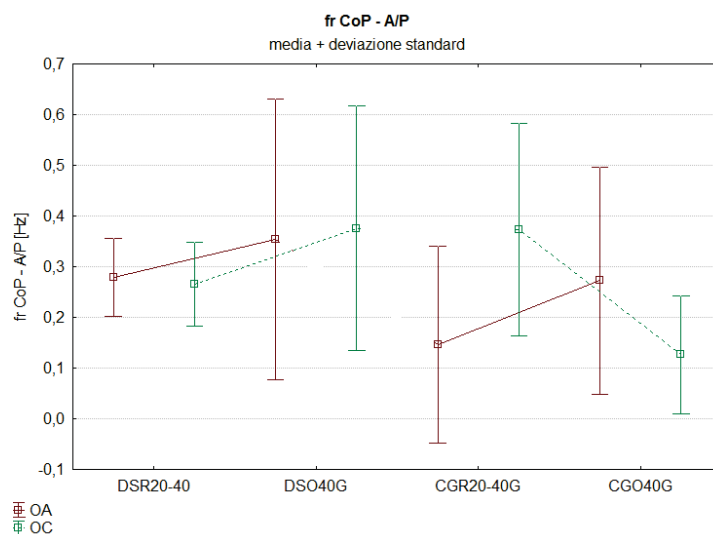


Figura 4.5: Media  $\pm$ deviazione standard dell'indice fr CoP A/P in funzione dei gruppi DS (DSR20-40G, DSO40G), e in funzione del CG (CGR20-40G, CGO40G) in entrambe le condizioni di prova (OA in rosso; OC in verde).

Gli indici non rivelano differenze statisticamente significative per i gruppi analizzati, in funzione dell'età e del tipo di prova. Tutti gli indici analizzati al confronto tra i gruppi DS e CG risultano statisticamente non significativi ( $p < 0.05$ ) per la prova ad OA e quella ad OC (Tabelle 4.3 e 4.4).

## 4.4 Analisi dell'entropia

Il concetto di Entropia nasce con la teoria dell'informazione come misura della lunghezza della codifica necessaria per descrivere un certo dato: più una variabile è causale più la sua entropia è elevata poiché necessita di una codifica più lunga.

Nella teoria dell'informazione l'entropia misura dunque la quantità di incertezza o informazione presente in un segnale aleatorio, che può essere interpretata anche come la minima complessità descrittiva di una variabile aleatoria, ovvero il limite inferiore della compressione dei dati. L'utilizzo di questa metodologia nei segnali biologici ha permesso di eseguire un'analisi più attenta e precisa in quanto questa tipologia di segnali risulta intrinsecamente complessa. Nel nostro studio in particolare il segnale CoP è stato sottoposto all'analisi dell'entropia per verificare se i soggetti affetti da DS presentano un aumento significativo di questo parametro rispetto ai soggetti sani come dimostrato in letteratura. Di seguito vengono riportati i risultati ottenuti dall'applicazione di tale metodologia al segnale CoP. I risultati sono emersi da uno studio di confronto di più punti significativi all'interno del segnale CoP come espresso nel paragrafo 3.3.3. Lo studio è stato suddiviso in due parti: la prima analizza il parametro della ApEn e il secondo il parametro di SampEn.

### 4.4.1 Analisi ApEn

L'analisi del parametro ApEn permette di analizzare l'incertezza del segnale. Dalle tabelle 4.5 e 4.6 si evidenzia un generico aumento del valore di ApEn per la condizione DS sia per il Range 20-40 che per gli Over 40 che risulta però non statisticamente significativo. Questo si spiega grazie alla definizione stessa di entropia che viene associata al disordine del segnale su cui si applica l'algoritmo di calcolo.

Tabella 4.5: Media e deviazione standard del parametro ApEn per le prove ad OA (OC) del gruppo patologico (DS) suddivise in fasce d'età: Range 20-40 (R20-40) e Over 40 (O40)

Soggetti affetti da DS in condizione OA (condizione OC)		
	DSR20-40G	DSO40G
ApEn - M/L	0.431±0.377 (0.452±0.158)	0.497±0.610 (0.610±0.255)
ApEn - A/P	0.304±0.164 (0.386±0.110)	0.323±0.118 (0.314±0.167)

Tabella 4.6: Media e deviazione standard del parametro ApEn per le prove ad OA (OC) del gruppo di controllo (CG) suddivise in fasce d'età: Range 20-40 (R20-40) e Over 40 (O40)

Soggetti sani in condizione OA (condizione OC)		
	CGR20-40G	CGO40G
ApEn - M/L	0.421±0.212 (0.518±0.176)	0.319±0.193 (0.412±0.221)
ApEn - A/P	0.380±0.164 (0.430±0.089)	0.304±0.124 (0.352±0.128)

Dallo studio dei parametri di ApEn in condizione OA e OC emergono dei dati di significatività tra i diversi gruppi presi in esame. In direzione M/L (Figura 4.6) si riscontrano valori maggiori rispetto alla direzione A/P (Figura 4.7), e in condizione OC il valore di ApEn raggiunge valori statisticamente significativi e superiori alla condizioni di OA. Rispetto al CG si riscontrano valori di significatività pari a  $p < 0.05$  per tutte le fasce d'età dei soggetti affetti da sindrome di Down. Da sottolineare anche il valore statisticamente significativo dato dal confronto tra CGR20-40G e CGO40G.

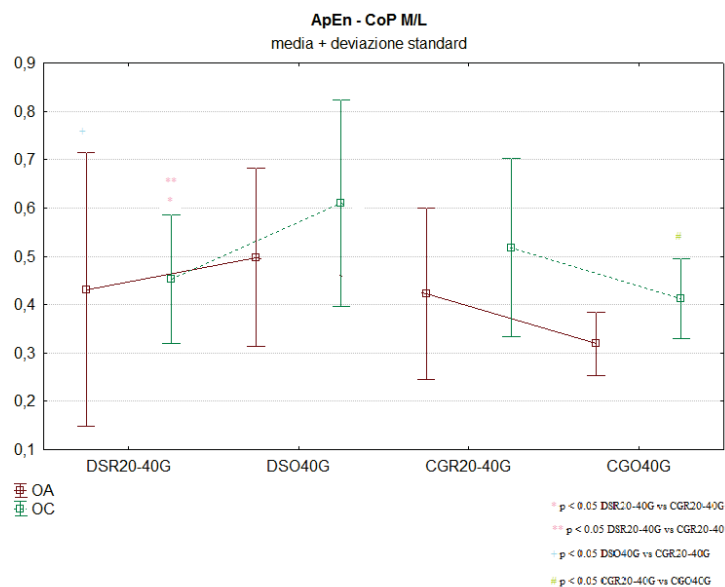


Figura 4.6: Media  $\pm$ deviazione standard del parametro ApEn - CoP M/L in funzione dei gruppi DS (DSR20-40G, DSO40G), e in funzione del CG (CGR20-40G, CGO40G) in entrambe le condizioni di prova (OA in rosso; OC in verde). Gli asterischi indicano la significatività nel confronto DS-CG a pari condizioni (\*  $p < 0.05$ )

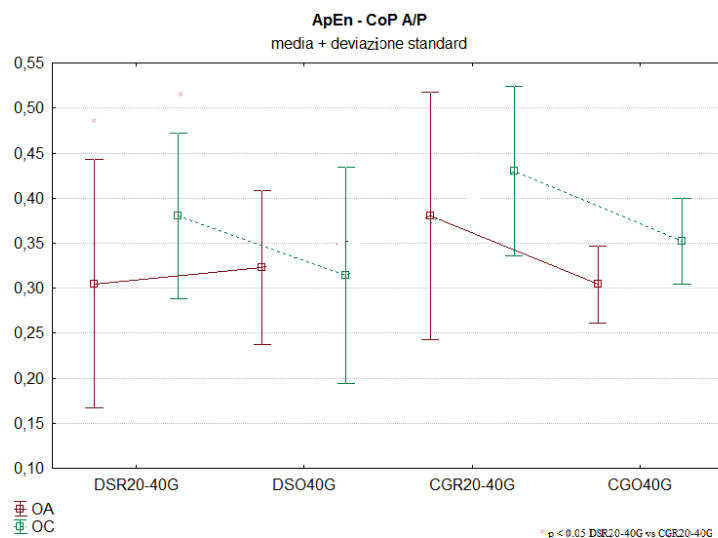


Figura 4.7: Media±deviazione standard del parametro ApEn - CoP A/P in funzione dei gruppi DS (DSR20-40G, DSO40G), e in funzione del CG (CGR20-40G, CGO40G) in entrambe le condizioni di prova (OA in rosso; OC in verde). Gli asterischi indicano la significatività nel confronto DS-CG a pari condizioni (\* p < 0.05)

Questi risultati ci portano ad avvalorare la tesi che il segnale di CoP presenta alti valori di entropia in corrispondenza dei soggetti affetti da DS in quanto proprio a condizioni patologiche gravi corrispondono situazioni di instabilità posturali più marcate. Per la sindrome di Down si usa spesso utilizzare il termine clumsy, indicando l'andamento goffo dei soggetti affetti da questa patologia. Il movimento clumsy porta con sé un dispendio energetico molto grande, dovuto all'intervento di tutto il corpo per il mantenimento dell'equilibrio: si pensa quindi che il movimento energeticamente sfavorevole faccia aumentare il parametro di entropia evidenziando così le differenze tra soggetti sani e patologici.

#### 4.4.2 Analisi SampEn

L'analisi del parametro SampEn permette di analizzare l'incertezza del segnale, ma a differenza del parametro ApEn supera i problemi causati dalla brevità della serie dei dati e ci fornisce un valore più chiaro e "pulito" dal rumore. In letteratura un aumento della SampEn indica un aumento dell'instabilità posturale, in quanto il segnale del CoP in condizione d'instabilità ha una traiettoria con maggiori oscillazioni e quindi più irregolarità.

Dai risultati in tabella 4.7 e in 4.8 si riscontrano valori maggiori in corrispondenza dei pazienti affetti da sindrome di Down e in particolare rispetto alla direzione M/L (Figura 4.8).

Tabella 4.7: Media e deviazione standard del parametro SampEn per le prove ad OA (OC) del gruppo patologico (DS) suddivise in fasce d'età: Range 20-40 (R20-40) e Over 40 (O40)

Soggetti affetti da DS in condizione OA (condizione OC)				
	DSR20-40G		DSO40G	
SampEn - CoP M/L	0.397±0.349	(0.345±0.298)	0.333±0.161	(0.311±0.077)
SampEn - CoP A/P	0.262±0.132	(0.319±0.117)	0.342±0.202	(0.274±0.067)

Tabella 4.8: Media e deviazione standard del parametro SampEn per le prove ad OA (OC) del gruppo di controllo (CG) suddivise in fasce d'età: Range 20-40 (R20-40) e Over 40 (O40)

Soggetti sani in condizione OA (condizione OC)				
	CGR20-40G		CGO40G	
SampEn - CoP M/L	0.205±0.093	(0.273±0.087)	0.246±0.140	(0.292±0.136)
SampEn - Cop A/P	0.233±0.090	(0.294±0.075)	0.276±0.159	(0.258±0.134)

In direzione A/P non esistono dati statisticamente significativi né tra classi d'età né tra le due condizioni di prova, ma solo un aumento del valore per i pazienti affetti da sindrome di Down.

I risultati ottenuti sono in linea con la definizione della SampEn, parametro che è stato creato per migliorare il parametro di ApEn ovviando alle criticità introdotte dalla brevità delle serie dei dati e dal rumore.

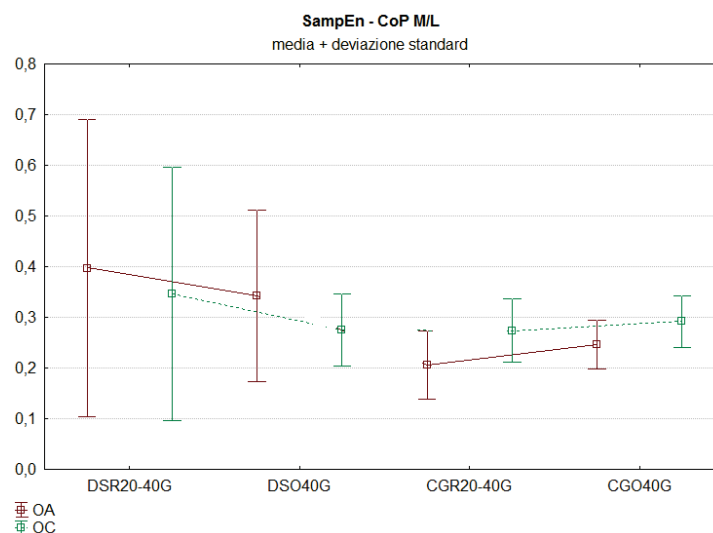


Figura 4.8: Media ±deviazione standard del parametro SampEn - CoP A/P in funzione dei gruppi DS (DSR20-40G, DSO40G), e in funzione del CG (CGR20-40G, CGO40G) in entrambe le condizioni di prova (OA in rosso; OC in verde). Gli asterischi indicano la significatività nel confronto DS-CG a pari condizioni (\*  $p < 0.05$ )

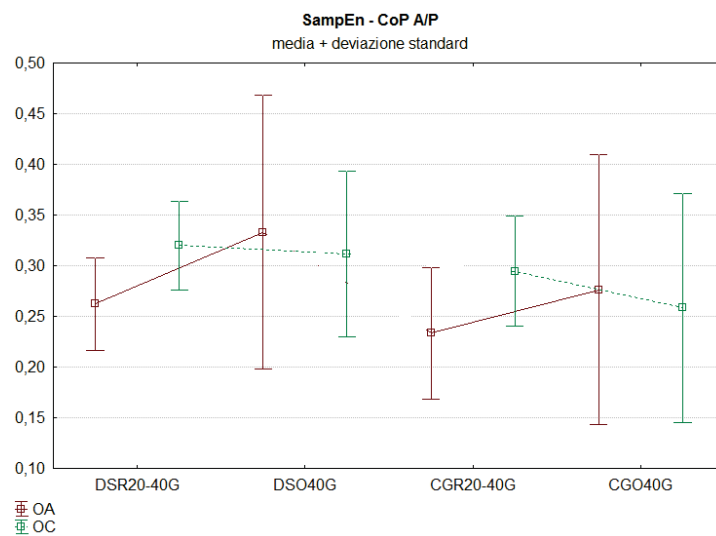


Figura 4.9: Media  $\pm$ deviazione standard del parametro SampEn - CoP A/P in funzione dei gruppi DS (DSR20-40G, DSO40G), e in funzione del CG (CGR20-40G, CGO40G) in entrambe le condizioni di prova (OA in rosso; OC in verde). Gli asterischi indicano la significatività nel confronto DS-CG a pari condizioni (\*  $p < 0.05$ )



## 4.5 Analisi della dimensione frattale

L'analisi della dimensione frattale ( $D_f$ ) permette di calcolare il "grado di irregolarità" dell'oggetto frattale preso in esame riuscendo a suddividere l'oggetto stesso in molte unità fondamentali (frattali) che hanno la stessa forma in proporzioni differenti dell'oggetto a cui appartengono. Nel caso di segnali biologici l'algoritmo provvede a scomporre il grafico sul quale è presente il segnale e a ricavarne la  $D_f$ . I risultati in tabella 4.9 e 4.10 mettono in evidenza come nel caso dei pazienti affetti da sindrome di Down la dimensione frattale tenda ad aumentare rispetto a quella dei pazienti sani. Questo risultato è collegato allo statokinesiogramma su cui si basa l'analisi: nel caso dei soggetti DS il gomito risulta molto più "irregolare" a causa delle maggiori oscillazioni del CoP nelle due dimensioni planari e di conseguenza la dimensione frattale risente di tale elemento in maniera significativa.

Tabella 4.9: Media e deviazione standard della dimensione frattale per le prove ad OA (OC) del gruppo patologico (DS) suddivise in fasce d'età: Range 20-40 (R20-40) e Over 40 (O40)

<b>Soggetti affetti da DS in condizione OA (condizione OC)</b>		
	<b>DSR20-40G</b>	<b>DSO40G</b>
$D_f$	1.673±0.066 (1.712±0.048)	1.661±0.072 (1.711±0.045)

Tabella 4.10: Media e deviazione standard della dimensione frattale per le prove ad OA (OC) del gruppo di controllo (CG) suddivise in fasce d'età: Range 20-40 (R20-40) e Over 40 (O40)

<b>Soggetti sani in condizione OA (condizione OC)</b>		
	<b>CGR20-40G</b>	<b>CGO40G</b>
$D_f$	1.571±0.046 (1.608±0.109)	1.595±0.047 (1.627±0.047)

Dalla figura 4.10 si evince come, in situazioni già profondamente compromesse come quella nei soggetti affetti da DS, la differenza di valori tra le due fasce d'età è minima, mentre risulta significativo il confronto con i soggetti sani.

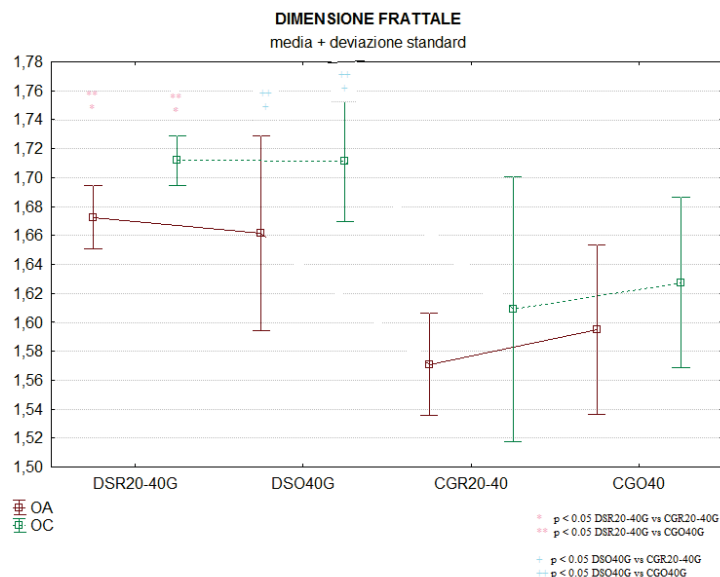


Figura 4.10: Media  $\pm$ deviazione standard della dimensione frattale A/P in funzione dei gruppi DS (DSR20-40G, DSO40G), e in funzione del CG (CGR20-40G, CGO40G) in entrambe le condizioni di prova (OA in rosso; OC in verde). Gli asterischi indicano la significatività nel confronto DS-CG a pari condizioni (\*  $p < 0.05$ )

L'analisi sulle due diverse condizioni di prova ci porta invece a valutare come significativo il trend di crescita dei valori tra la condizione OA e quella OC. L'effetto dell'assenza del sistema visivo incide notevolmente sull'andamento del segnale CoP, restituendo uno statokinesiogramma più irregolare e quindi influenzando notevolmente il risultato sulla  $D_f$  per il gruppo di soggetti patologici a testimonianza di un aumento di irregolarità e dunque instabilità in mancanza dell'integrazione del sistema visivo.

## Capitolo 5

# CONCLUSIONI

### 5.1 Introduzione

Il presente lavoro di tesi nasce con l'intento di individuare, di approfondire la conoscenza sui problemi posturali attraverso lo studio di nuove metodologie: l'analisi dell'entropia e la teoria della dimensione frattale. Questa esigenza nasce dal fatto che in letteratura esistono numerosi lavori inerenti queste metodologie, ma nessuno indaga in maniera approfondita il controllo posturale nelle patologie che invalidano gravemente il sistema neuro-motorio.

Per questo si è scelto di analizzare e confrontare il comportamento posturale di soggetti con sindrome di Down in età adulta con soggetti sani di pari età, per valutare con dati patologici alla mano quanto siano efficaci i parametri di entropia e della dimensione frattale nell'analisi del segnale di CoP. Le differenze emerse dall'indagine di confronto risultano evidenti e assecondano le aspettative date dalle descrizioni del controllo posturale in individui con problematiche neurofisiologiche caratteristiche della sindrome di Down (DS).

La DS, nota fin dal XVII secolo, è stata sempre classificata come forma di ritardo mentale che conduceva alla morte in età adolescenziale, richiamando l'attenzione inizialmente da un punto di vista prettamente conoscitivo. Nel corso degli anni, l'attenzione si è focalizzata alla risoluzione ove possibile di quelle alterazioni fisiopatologiche fortemente invalidanti e grazie all'avvento di nuovi sistemi e nuove metodologie l'aspettativa di vita ha subito un notevole incremento, portando ad un innalzamento dell'età media dei soggetti affetti da sindrome di Down. Negli ultimi anni grazie ad un interesse diverso della società nei confronti di questa sindrome, il focus è diretto ad un aumento della qualità di vita, comprendendo tutti quegli aspetti una volta ritenuti non prioritari. Da qui nasce il bisogno di affrontare tutti quegli aspetti, anche motori, fino ad ora trascurati e che possano permettere un miglioramento delle condizioni di vita di chi nasce con questa patologia ma che non per questo deve essere escluso dalla società e dall'ambiente lavorativo.

L'assetto motorio e posturale dei soggetti con DS evidenzia notevoli differenze rispetto alle caratteristiche dei soggetti sani, dovute in particolare alla lassità legamentosa, all'ipotonia muscolare generalizzata, al ritardo nelle compensazioni delle oscillazioni posturali e alla rigidità posturale, unitamente a difetti

neurologici legati allo sviluppo insufficiente del cervelletto e a problemi a livello del sistema nervoso periferico che comportano ritardi e alterazioni nell'apprendimento di strategie motorie. In letteratura pochi sono gli studi orientati all'analisi delle caratteristiche posturali dei soggetti con sindrome di Down in età adulta, data il recente aumento dell'aspettativa di vita. Numerosi studi hanno messo in evidenza come individui con DS siano particolarmente esposti a danni da stress ossidativo, fenomeno biologico alla base dell'usura eccessiva del nostro organismo e che sembrerebbe spiegare i fenomeni di invecchiamento precoce presenti in maniera importante in questi soggetti. A causa dell'invecchiamento precoce che caratterizza la sindrome, il rischio di demenza aumenta in età adulta: in particolare il morbo di Alzheimer è presente in una percentuale molto maggiore. La grande maggioranza dei soggetti con DS con più di 40 anni presenta a livello cerebrale le caratteristiche placche di questo morbo [59]. Risulta quindi da una parte un incremento dell'aspettativa di vita della popolazione con DS e il maggiore interesse nella qualità della loro vita, che però si scontra con le nuove scoperte che conducono alla coscienza di un invecchiamento precoce di questi soggetti. Occorre dare importanza a questo aspetto nella valutazione delle capacità motorie di soggetti con sindrome di Down in età adulta ed è per questa ragione che il nostro lavoro ha, in prima analisi, visto la suddivisione all'interno del gruppo patologico in due sottogruppi: un gruppo composto da 35 soggetti con DS ed età compresa tra 20-40 anni ed un gruppo di 8 soggetti con DS ed età superiore a 40. Da notare che la differenza di numerosità dei due gruppi asseconda i dati riguardanti l'aspettativa di vita di questa patologia.

## 5.2 Valutazione del segnale posturale nel dominio del tempo e delle frequenze

La prima parte di questo lavoro è stata dedicata alla valutazione quantitativa della postura dei soggetti affetti da DS in età adulta, mediante l'applicazione dei metodi di elaborazione dei dati già presenti in letteratura. L'analisi posturale considera innanzitutto il parametro utile alla definizione del meccanismo che regola il mantenimento dell'equilibrio ortostatico in seguito dell'applicazione del vettore di forze Ground Reaction Force (GRF): il segnale del CoP risulta essere un segnale bidimensionale con componenti in direzione antero-posteriore (A/P) e medio-laterale (M/L) che evidenzia l'andamento del punto di applicazione del vettore GRF durante la prova di mantenimento della postura statica. Il nostro lavoro ha valutato il comportamento del controllo posturale in due condizioni di prova, occhi aperti (OA) ed occhi chiusi (OC), al fine di analizzare le fisiologiche compensazioni che il soggetto dovrebbe assumere nell'integrazione delle informazioni dei sistemi atti al mantenimento dell'equilibrio nel caso in cui un'afferenza, in particolare in questo caso quella visiva, viene meno. L'analisi nel dominio del tempo è stata eseguita mediante il calcolo dei parametri descrittivi della massima escursione effettuata dal CoP nelle sue due componenti e nel calcolo della lunghezza della traccia del CoP durante la prova a meno dei 10 s iniziali, considerati come "fenomeno di aggiustamento". Nessuna differenza è emersa nel confronto intracategoria tra i due sottogruppi (R20-40 vs O40) per entrambe le popolazioni considerate (DS e CG) nelle due condizioni di prova. L'analisi temporale mostra che le due sottopopolazioni con sindrome di Down possono essere considerate come un unico gruppo non evidenziando alcun cambiamento degli indici posturali calcolati, come accade ragionevolmente nel gruppo di controllo. Le differenze emergono però nel confronto intercategoria: i soggetti con DS risultano essere fortemente instabili come documentato da un importante aumento dell'escursione del CoP in entrambe le direzioni: il meccanismo fisiologico nel mantenimento della postura eretta in termini di GRF è quello di mantenere tale punto all'interno della base di appoggio attraverso l'attivazione dei muscoli antigravitari, in particolare, concentrandoci sugli arti inferiori, sull'attivazione di gluteo, quadricipite e gastrocnemio. Considerando i tratti caratteristici muscolari della sindrome di Down, è possibile supporre che in questo gesto motorio, l'ipotonia muscolare in unione con la lassità legamentosa, giochi un ruolo cruciale nell'instabilità avvertita da questi soggetti intesa come difficoltà nell'opporsi alla GRF. I soggetti sani al fine di massimizzare l'efficienza di questo gesto utilizzano i muscoli della catena muscolare prima esposta, i soggetti con sindrome di Down, non essendo in grado di sviluppare con i soli muscoli antigravitari la forza necessaria ad opporsi alla reazione vincolare del terreno, da una parte mirano a compensare la lassità legamentosa, con attivazione degli antagonisti dei muscoli antigravitari al fine di bloccare l'articolazione, e a ridurre l'ipotonia muscolare, incrementando l'attività di muscoli differenti, come gli abdo-adduttori dell'anca con conseguente coinvolgimento nel gesto della direzione ML. Tale meccanismo di compenso, anche se non evidente a livello statistico, è mostrato in questo studio dal trend assunto nel passaggio alla condizione ad occhi chiusi. In particolare il controllo posturale risulta essere l'integrazione di tre sistemi (sensoriale, visivo e vestibolare) che lavorano in modo sinergico nel mantenimento dell'equilibrio. Mentre i soggetti sani, grazie alla ridondanza di informazioni derivanti da tutti e tre i sistemi riescono a controllare l'equilibrio in ogni condizione di prova integrando l'afferenza mancante (visiva) con un utilizzo massimale delle residue (proprioceettivo e vestibolare), nei soggetti con sindrome di Down sono presenti alterazioni a carico di tutti i singoli sistemi

che richiedono un'integrazione massimale di tutte le afferenze nel gesto del mantenimento della postura eretta: nella condizione in cui una di queste afferenze viene a mancare l'equilibrio risulta essere ancor più instabile. L'analisi in frequenza non ha evidenziato differenze statisticamente significative: i soggetti con sindrome di Down in età adulta analizzati in questo lavoro utilizzando la stessa velocità nei cambiamenti di direzione necessari a mantenere il CoP all'interno della base di appoggio. Si evince che l'uso della stessa velocità di cambiamento di segnale ma con ampiezze di movimenti superiori rispetto alla popolazione di controllo comporta per i soggetti con sindrome di Down una forte sensazione di instabilità incrementando il rischio di cadute.

### 5.3 Valutazione del segnale posturale come misura di irregolarità

Nella seconda parte di questo lavoro ci siamo posti l'obiettivo di applicare nuove metodologie di indagine al segnale posturale dei soggetti con DS: in letteratura il controllo motorio di questi soggetti viene definito come "clumsy". Il termine sta ad indicare un controllo disorganizzato, derivante da alterazioni neuromotorie ed ortopediche caratterizzanti la sindrome: in particolare, come precedentemente esposto, il controllo posturale risulta essere l'integrazione di tre sistemi (sensoriale, visivo e vestibolare) che lavorano in modo sinergico nel mantenimento dell'equilibrio. Una disorganizzazione di questi sistemi crea irregolarità nel mantenimento della postura eretta. Al fine di caratterizzare l'irregolarità di un segnale, la metodologia utilizzata in letteratura risulta essere legata al calcolo dell'entropia e della dimensione frattale. Studi precedenti hanno applicato questi algoritmi di indagine al segnale posturografico ma non risulta essere presente allo stato dell'arte l'utilizzo di questa metodologia nell'analisi del segnale dei soggetti con DS: data la documentata "clumsiness" con cui i soggetti con DS realizzano il proprio movimento, abbiamo ipotizzato che tali indagini potesse essere una buona descrizione del segnale CoP in questa patologia. L'indice di entropia è legato alla predicibilità del segnale analizzato: esso descrive la probabilità con cui data un'acquisizione di  $m$  campioni il campione  $m+1$  sia simile a  $m$ . Lo sviluppo di tale algoritmo ha previsto il calcolo di due grandezze: ApEn o approximate entropy e SampEn o sample entropy. Data la novità di utilizzo di questa metodologia e supportati nel calcolo di particolare punti all'interno delle curve di entropia, abbiamo considerato nella nostra analisi l'indice puntuale descrittivo che ha evidenziato maggiori differenze nel confronto tra le due popolazioni. Tutti i punti considerati nell'analisi hanno evidenziato un aumento di entropia, sia esso in ApEn che SampEn, nel segnale posturografico dei soggetti con sindrome di Down, sebbene un solo punto (ApEn4 e SampEn4) abbia restituito una differenza a livello statistico.

Per quanto riguarda il parametro di ApEn si sono riscontrati dei valori statisticamente significativi nella direzione M/L che presenta variazioni maggiori del parametro rispetto alla direzione A/P. Anche la condizione OC influisce notevolmente causando un aumento del segnale di entropia.

Il parametro SampEn, in accordo con la sua natura intrinsecamente simile ad ApEn, evidenzia risultati simili per direzioni e condizioni simili allo studio di ApEn. L'aumento è statisticamente significativo per i valori nella prova in condizioni OC e in direzione M/L in entrambe le sessioni. Da questi risultati emerge come il segnale CoP, sul quale è stato effettuato lo studio, soprattutto in direzione M/L nei soggetti con DS sembra dunque essere poco predicibile e dunque meno organizzato e sinergico, rispecchiando la tipica caratteristica "clumsy" e la mancata ottimale integrazione dei sistemi atti al mantenimento della postura eretta.

L'analisi della dimensione frattale è legato all'autosimilarità del segnale: esso descrive la ripetizione della medesima struttura elementare all'interno del segnale al diminuire della porzione considerata. Lo sviluppo del calcolo di questo indice ha previsto l'utilizzo delle immagini del gomito costruito al variare della posizione del CoP durante la prova nelle due direzioni: la regolarità con cui la struttura elementare si presenta all'interno di porzioni di immagine sempre più piccole in dimensioni può essere associata alla ripetizione del medesimo meccanismo nel mantenimento della postura eretta. Tale condizione non è rispettata nel caso in cui il soggetto è sottoposto a continui missing di segnali afferenti, letti dal sistema di controllo posturale come perturbazioni imprevedibili. Nel nostro lavoro i risultati hanno evidenziato come la dimensione frattale dei soggetti con DS risulta essere superiore a quella dei soggetti sani, confermando

le ipotesi effettuate all'inizio della nostra indagine. Poichè il segnale CoP nei soggetti affetti da DS riflette uno statokinesiogramma più irregolare ed ampio a causa delle maggiori oscillazione del segnale stesso, la dimensione frattale risente notevolmente di queste irregolarità segnalando un malfunzionamento del controllo posturale nella situazione patologica. L'assenza del feedback visivo nella prova OC porta ad un incremento ancora maggiore del valore della dimensione, sottolineando come il controllo posturale risenta in maniera particolare della mancanza di una componente del sistema sensoriale.



## 5.4 Prospettive Future

Sulla base di quanto è stato realizzato in questo lavoro di tesi e dei risultati ai quali si è giunti, sono proposti in questo paragrafo alcuni possibili approfondimenti e sviluppi sia degli aspetti metodologici che di quelli clinici. Nello specifico, per quanto riguarda gli aspetti legati al set-up sperimentale realizzato, occorre approfondire il metodo di elaborazione dei dati utilizzato. Il nostro lavoro ha voluto essere un primo tentativo nell'individuazione di indici innovativi con la speranza futura di elaborare un parametro predittivo del rischio di cadute da una parte per il monitoraggio dell'invecchiamento precoce a cui i sistemi coinvolti vanno incontro in particolar modo nei soggetti con sindrome di Down e dall'altro fornire un indice legato alla regolarità del segnale con particolare attenzione orientata al mondo clinico. Sulla base dei risultati ottenuti dalla valutazione effettuata sui soggetti con DS, sono emerse caratteristiche posturali legate alle anomalie neuromuscolari, ortopediche e di apprendimento motorio di questi soggetti. Le linee di intervento dovrebbero quindi considerare non solo gli aspetti legati alla patologia, ma anche quelli specifici della fascia d'età a cui appartiene il soggetto in esame, tenendo però in considerazione l'invecchiamento precoce a cui è sottoposto il soggetto con DS. Possibili interventi potrebbero essere rivolti ad una riabilitazione motoria che consenta una limitazione delle anomalie neuromuscolari, finalizzata all'apprendimento di strategie motorie funzionali per le caratteristiche fisiche di questi soggetti. Inoltre, è importante tener conto delle differenti esigenze di vita degli individui adulti, riscontrabili nei soggetti sani così come nei soggetti con sindrome di Down, legate innanzitutto a comuni necessità di autosufficienza, che si concretizza, tra le altre cose, nella possibilità di compiere le attività quotidiane in modo autonomo.

# Appendice A

## Controllo Posturale

### A.1 Introduzione

La posizione eretta della specie umana viene definita come un'ode all'instabilità. In questa posizione il corpo lasciato libero di muoversi verrebbe fatalmente attirato verso terra dalla forza di gravità; malgrado questo il corpo non cade. Dispone infatti di un sistema finissimo di regolazione del suo equilibrio che gli assicura un ampio margine di sicurezza e di stabilità. E' proprio lì nella zona di confine tra la stazione eretta e il collasso che si concentra maggiormente l'interesse scientifico, è in questa zona che si lavora alla ricerca di segni che abbiano una valenza clinica e che consentano di leggere al meglio le alterazioni della normalità.

Si parte dal concetto che in ogni analisi la postura eretta sia il frutto di un processo di stabilizzazione continua attuato da un sistema che dal punto di vista biomeccanico è estremamente instabile.

La *posturografia* nasce quindi come osservazione ed analisi della misura di un'avvenuta stabilizzazione contro il sistema gravitatorio o eventuali agenti esterni di perturbazione al sistema corporeo.

### A.2 La Biomeccanica Posturale

Come detto in precedenza l'equilibrio è mantenuto da continui aggiustamenti causati da impercettibili movimenti corporei. Come ogni movimento, anche quello posturale avviene per l'azione di un sistema di forze e momenti atto a bilanciare instabilità in ogni singolo istante.

Per ben capire gli aspetti meccanici del fenomeno sono state introdotte due variabili significative (Fig. A.1):

- ▷ Il *Centro di Massa (CoM)* definito come il centro degli  $i$  elementi di massa che compongono il corpo. In stazione eretta è di norma il punto del tronco all'altezza della zona lombare, la sua posizione determina il braccio di leva della forza di gravità ( $Mg$ ) rispetto alle articolazioni ed il segno del corrispondente momento destabilizzante.

$$CoM = \frac{\sum_i m_i CoM_i}{M}$$

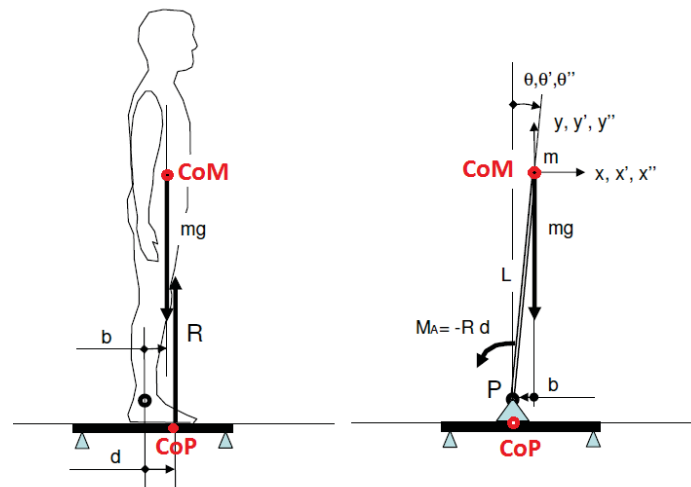


Figura A.1: Grandezze fondamentali per la descrizione biomeccanica della postura

- ▷ Il *Centro di pressione (CoP)* è definito come il centro delle pressioni applicate da ogni punto della superficie del piede in contatto con la base d'appoggio. È il punto d'applicazione della risultante delle forze scambiate tra il piede e il terreno (forza di reazione al suolo). In stazione eretta si trova sotto uno dei piedi o nella superficie compresa tra essi, la sua posizione determina il braccio di leva della forza esterna di reazione ( $F$ ) rispetto alle articolazioni e il segno del corrispondente momento reattivo.

È importante osservare in Figura A.1 come nel caso di postura eretta quieta la catena multisegmentata che descrive la biomeccanica del corpo può essere semplificata, in condizioni fisiologiche, in un pendolo inverso semplice incernierato alla caviglia, con un unico grado di libertà sul piano sagittale  $\theta$  [15]. In tal caso l'interpretazione del controllo della postura nel suo aspetto di stabilizzazione antigravitaria si riduce al confronto continuo tra i momenti articolari dovuti alle componenti gravito-inerziali e di contatto, confronto in cui giocano un ruolo attivo e determinante le variabili CoM e CoP. Ecco spiegato per cui il Com, che riflette i movimenti effettivi dei segmenti corporei, ed il CoP, che riflette l'azione delle forze attive muscolari, sono variabili chiave nell'analisi del controllo posturale [56]. La biomeccanica ci insegna allora che per mantenere la stazione eretta e contrastare la naturale tendenza a cadere due sono i possibili livelli di intervento: il primo riguarda il CoP, attraverso la strategia di caviglia nella quale vengono attivati i muscoli plantar flessori e dorsiflessori dell'articolazione suddetta, il secondo riguarda il CoM, mediante spostamenti relativi dei segmenti corporei e principalmente del tronco (strategia d'anca).

## A.3 Il Controllo Posturale

In condizioni fisiologiche la postura eretta è regolata da un sistema di controllo che organizza dinamicamente l'equilibrio e che dipende essenzialmente da 3 fattori:

1. *il sistema sensoriale*: comprende il sistema visivo, vestibolare e somatosensoriale e fornisce informazioni utili alla localizzazione nell'ambiente del corpo nel suo insieme e dei suoi segmenti.
2. *il sistema nervoso centrale (SNC)*: decodifica ed integra le informazioni afferenti e genera sequenze adeguate di attivazioni muscolari, assecondando eventuali componenti cognitive e volontarie.
3. *gli attuatori muscolari e osteoarticolari*: eseguono i comandi centrali ed i riflessi mettendo in atto quei movimenti compensatori che consentono di rimanere in equilibrio.

Tali sottoinsiemi realizzano un sistema di controllo che viene rappresentato in Figura A.2 con caratteristiche tipicamente non-lineari e con una notevole ridondanza, consentendo fenomeni di adattamento, soppressione, rinforzo e compenso in risposta a condizioni patologiche e variazioni delle condizioni ambientali.

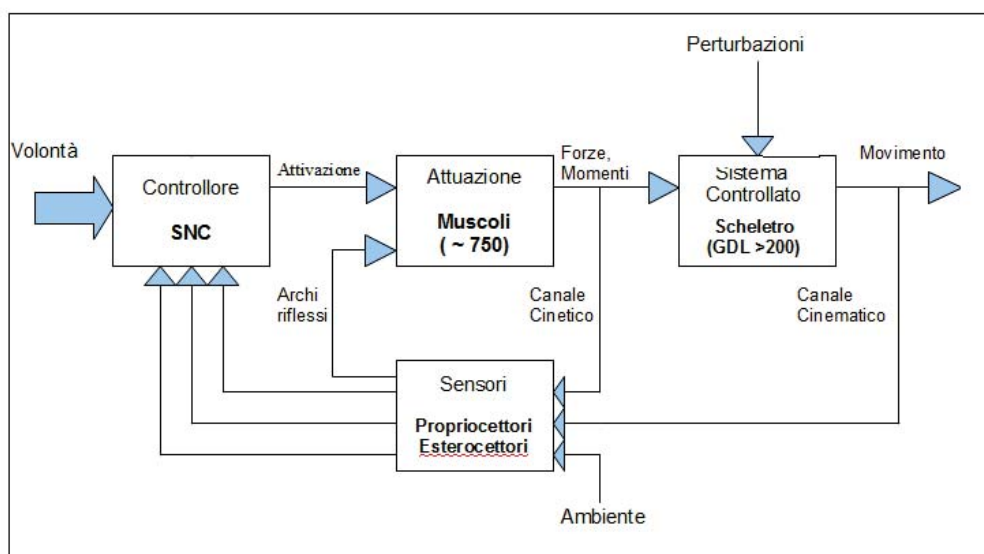


Figura A.2: Schema a blocchi del sistema di Controllo Posturale nell'uomo

## A.4 I disordini dell'equilibrio e la valutazione clinica

Un buon esame dell'equilibrio deve valutare come le strategie di controllo cambiano al cambiare delle caratteristiche dell'appoggio e delle condizioni sensoriali, con le attese e l'esperienza del soggetto, con le specifiche del compito assegnato. deve inoltre investigare i diversi meccanismi quali l'abilità di reazione

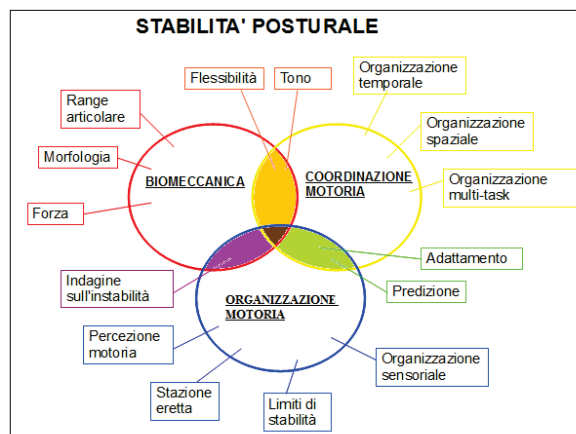


Figura A.3: Rappresentazione schematica dei principali sottoinsiemi coinvolti nel controllo dell'equilibrio.

a perturbazioni esterne inattese, l'abilità di anticipare le esigenze posturali nell'esecuzione di movimenti volontari.

Nessun strumento di indagine clinica è attualmente sufficientemente comprensivo da contemplare tutti questi aspetti. Considerato che l'obiettivo di una valutazione clinica dell'equilibrio è raramente la diagnosi, la sua applicazione più frequente investe: la predizione del rischio di caduta e la valutazione della necessità e dell'efficacia di un trattamento, e secondariamente la determinazioni delle cause responsabili delle alterazioni dell'equilibrio allo scopo di rendere più efficace e mirato il trattamento stesso.

In questa prospettiva gli strumenti clinici più consolidati sono l'approccio *funzionale* e *per sistemi* che si affiancano all'indagine *strumentale* che supporta e integra i precedenti approcci con l'utilizzo dei mezzi tecnologici a disposizione.

Se l'approccio *funzionale* si basa sui sistemi discussi al paragrafo A.3, l'approccio *per sistemi* è invece caratterizzato dallo studio dell'influenza dei diversi sottosistemi corporei da cui dipende la stabilità in stazione eretta, e della loro interazione con i fattori ambientali. Mentre l'approccio clinico tradizionale punta all'identificazione del sito ove risiede la lesione responsabile dei sintomi riportati, qui l'indagine è multiforme. Infatti se è vero che l'approccio localizzato è efficace nella gestione dei disordini nelle fasi acute attribuibili ad un'unica causa prevalente, al contrario perde gran parte della sua efficacia quando si trattano disordini cronici dovuti a patologie persistenti.

Come si nota in Figura A.3 sono almeno sei i sottoinsiemi che si ritengono coinvolti in questo processo:

- ▷ organizzazione sensoriale
- ▷ percezione dell'orientamento
- ▷ capacità predittiva del SNC
- ▷ coordinazione motoria
- ▷ biomeccanica del sistema muscolo-scheletrico
- ▷ adattamento all'ambiente

L'analisi sistematica dei singoli sottosistemi sul paziente è stata proposta come un mezzo per giungere alla determinazione delle relazioni causali esistenti fra ciascun sottosistema e i disordini dell'equilibrio: questa metodologia, ad oggi, ha portato a rendere esplicite, con criterio organico e multidisciplinare, tutte le sfaccettature del controllo posturale.

Queste procedure sono tuttora largamente sperimentali e in attesa di validazione, ma tuttavia l'approccio *per sistemi* ha contribuito ad una nuova impostazione concettuale del problema della valutazione clinica del paziente ed ha permesso di comprendere meglio i meccanismi che conducono all'instabilità posturale.

## A.5 La Valutazione del controllo posturale per via strumentale

La bioingegneria mette a disposizione una molteplicità di strumenti che trovano posto nel laboratorio di analisi del movimento, e che consentono misure cinematiche e misure dinamiche. I primi permettono la ricostruzione della posizione e dell'orientamento nello spazio dei segmenti corporei, mentre i secondi misurano l'interazione del soggetto con l'ambiente o ne stimano l'attività muscolare. Questa notevole mole di dati necessita di adeguate tecniche di elaborazione, di un metodo interpretativo e di un appropriato criterio selettivo per poter diventare informazione utile.

Per quanto riguarda il controllo posturale le modalità di analisi si avvalgono, come strumento di misura, della sola pedana di forza.

Una pedana equipaggiata con estensimetri o celle di carico piezoelettriche è sufficiente per registrare gli aspetti salienti di una postura quieta. Infatti per le caratteristiche morfologiche e le particolarità dell'atto motorio considerato (il mantenimento della verticalità) la terza dimensione è poco significativa e viene trascurata riducendo il problema ad un problema bidimensionale. La pedana consente di misurare direttamente forze e momenti esterni al contatto piede-suolo dai quali possiamo ricavare:

1. le coordinate antero-posteriori (A/P) e medio-laterali (M/L) del centro di pressione (CoP) riferite al centro della pedana
2. le coordinate del centro di massa corporeo (CoM) attraverso l'analisi della dinamica del corpo.

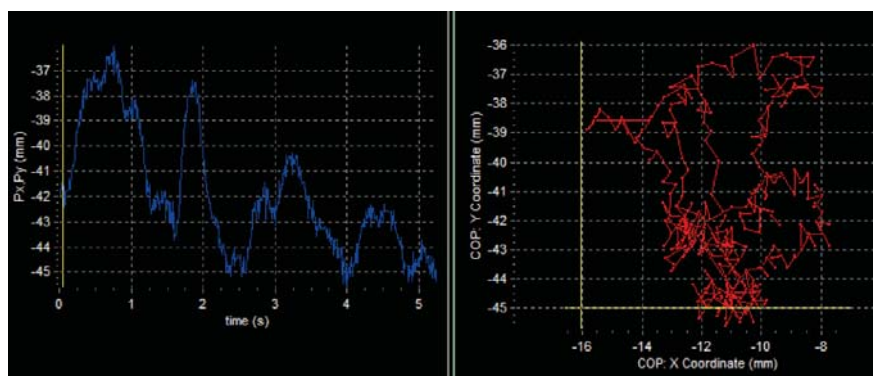


Figura A.4: Andamento del CoP in un soggetto sano rappresentativo durante una prova posturografica statica. A sinistra lo stabilogramma, a destra lo statochinesiogramma.

L'andamento del CoP in un soggetto sano è mostrato in Figura A.4 : a sinistra viene mostrata l'andamento delle coordinate del CoP in funzione del tempo (stabilogramma), a destra è data invece una rappresentazione planare dell'evoluzione del CoP (statochinesiogramma). Si può osservare come, in condizioni statiche, la migrazione del CoP sia apparentemente caotica. essa riflette l'azione delle forze attive che stabilizzano il sistema, dovute principalmente a soleo,quadricipite femorale, psoas.

Come visto in Figura A.2 il CoP è una delle uscite del blocco di attuazione nel sistema di controllo posturale e come tale rappresenta implicitamente l'influenza di tutti i componenti del sistema. Storicamente per la relativa semplicità, l'ispezione delle traiettorie del CoP ha rappresentato il primo passo da valutazioni puramente qualitative e soggettive proprie dei test clinici a valutazioni obiettive.

Tuttavia una valutazione completamente quantitativa, ma sintetica ed efficace, esige la caratterizzazione delle proprietà del CoP attraverso indici che siano in grado di coglierne il più possibile le peculiarità, siano insensibili ai disturbi, ripetibili e siano allo stesso tempo espressivi ed interpretabili dal punto di vista clinico.

## Appendice B

# I Frattali

### B.1 Introduzione

Un frattale è un oggetto geometrico che si ripete nella sua struttura allo stesso modo su scale diverse, ovvero che non cambia aspetto anche se visto con una lente d'ingrandimento. Questa caratteristica è spesso chiamata auto-similarità (self-similarity). Il termine frattale venne coniato nel 1975 da Benoît Mandelbrot, e deriva dal latino fractus (rotto, spezzato), ricordando il termine frazione; infatti le immagini frattali sono considerate dalla matematica oggetti di dimensione frazionaria. I frattali compaiono spesso nello studio dei sistemi dinamici e nella teoria del caos e sono spesso descritti in modo ricorsivo da equazioni molto semplici, scritte con l'ausilio dei numeri complessi. La natura produce molti esempi di forme simili ai frattali. Ad esempio in un albero ogni ramo è approssimativamente simile all'intero albero e ogni rametto è a sua volta simile al proprio ramo, e così via; l'esempio classico potrebbe essere come in Figura B.1 la forma della foglia di un platano .

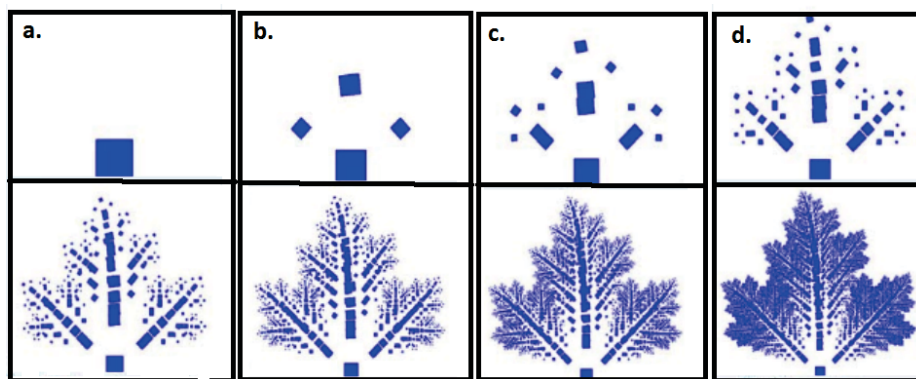


Figura B.1: Quattro fasi della costruzione frattale della foglia di platano.

Secondo Mandelbrot, le relazioni fra frattali e natura sono più profonde di quanto si creda.

*«Si ritiene che in qualche modo i frattali abbiano delle corrispondenze con la struttura della mente umana, è per questo che la gente li trova così familiari. Questa familiarità è ancora un mistero e più si approfondisce l'argomento più il mistero aumenta»*



La costruzione dei frattali, invece, non si basa su di un'equazione, ma su un algoritmo. Ciò significa che si è in presenza di un metodo, non necessariamente numerico, che deve essere utilizzato per disegnare la curva. Inoltre, l'algoritmo non è mai applicato una volta sola, ma la procedura è iterata un numero di volte teoricamente infinito; ad ogni iterazione, la curva si avvicina sempre più al risultato finale (per approssimazione), e dopo un certo numero di iterazioni l'occhio umano non è più in grado di distinguere le modifiche come un hardware del computer non è più in grado di consentire ulteriori miglioramenti. Pertanto, quando si disegna concretamente un frattale, ci si può fermare dopo un congruo numero di iterazioni.

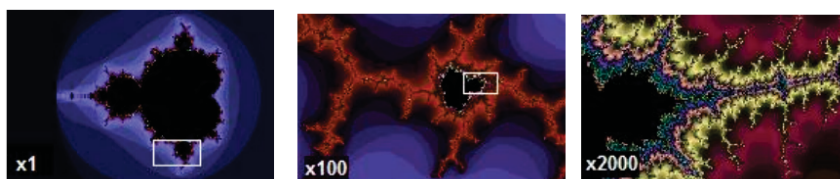


Figura B.2: L'insieme di Mandelbrot visto con una lente di ingrandimento sempre più potente ha sempre lo stesso aspetto.

Alla base dell'auto-similarità sta una particolare trasformazione geometrica chiamata omotetia che permette di ingrandire o ridurre una figura lasciandone inalterata la forma. Un frattale è un ente geometrico che mantiene la stessa forma se ingrandito con una omotetia opportuna, detta omotetia interna (Figura B.2).

Esistono diversi tipi di frattali:

▷ **Frattali lineari**

I frattali lineari sono quelli la cui equazione generatrice contiene solo termini del primo ordine, e quindi si ha un algoritmo di tipo lineare. Il modo in cui l'immagine viene spostata e ridotta è determinato dall'algoritmo. Mediante un meccanismo di feedback l'immagine è elaborata ripetutamente, e tende via via a una forma frattale.

▷ **Frattali non-lineari**

Esistono diversi tipi di frattali non lineari, la cui equazione generatrice è di ordine superiore a 1. Uno di questi si basa sulla trasformazione quadratica ed è stato oggetto di attenzione particolare, poiché produce una grande ricchezza di forme geometriche a partire da un algoritmo piuttosto semplice ed è strettamente collegato all'odierna teoria del caos. La teoria su cui si basa questo frattale quadratico fu descritta per la prima volta nel 1918 dal matematico francese Gaston Julia, che si trovava allora in un ospedale militare, convalescente delle ferite riportate durante la prima guerra mondiale. Tanto le sue ricerche quanto quelle contemporanee del suo accanito rivale Pierre Fatou, e basate sul comportamento della trasformazione  $g(z) = z^2 + c$ , furono presto dimenticate fino alla rielaborazione da parte di Benoît Mandelbrot. L'impresa intellettuale di Julia e Fatou è particolarmente notevole perché, non esistendo a quel tempo calcolatori elettronici, essi potevano contare solamente sulle proprie capacità intrinseche di visualizzazione.

### ▷ Frattali aleatori

I frattali finora esaminati possono essere considerati deterministici. Benché i processi aleatori, come per esempio il lancio di un dado, possano aiutarci a produrre immagini frattali, essi non hanno alcun effetto sulla forma frattale finale. La situazione è ben diversa per un'altra classe di frattali, i cosiddetti frattali aleatori. Per generare un frattale di questo tipo si può cominciare con un triangolo giacente su un piano arbitrario. I punti medi di ciascun lato del triangolo sono collegati tra loro e il triangolo è così diviso in quattro triangoli più piccoli. Ciascun punto medio è poi alzato o abbassato di una quantità scelta a caso. Lo stesso procedimento è applicato a ciascuno dei triangoli più piccoli e il processo è ripetuto all'infinito. All'aumentare del numero delle iterazioni, comincia a formarsi una superficie sempre più ricca di particolari. In questo «metodo dello spostamento dei punti medi», l'entità aleatoria dello spostamento dei punti medi è retta da una legge di distribuzione che può essere modificata fino a ottenere una buona approssimazione della superficie di cui si vuol costruire il modello.

## B.2 Dimensione Frattale

La dimensione frattale (o dimensione di Hausdorff) è un parametro molto importante che determina il "grado di irregolarità" dell'oggetto frattale preso in esame. Mandelbrot afferma l'esistenza di differenti metodi per misurare la dimensione di un frattale, introdotti, quando il matematico si cimentò con la determinazione della lunghezza delle coste della Gran Bretagna. Tra questi, il seguente. Si fa avanzare, lungo la costa un compasso di apertura prescritta  $h$  e ogni passo comincia dove finisce il precedente. Il valore dell'apertura  $h$  moltiplicato per il numero di passi  $n$  fornirà la lunghezza approssimativa  $L(h)$  della costa; tuttavia rendendo l'apertura del compasso sempre più piccola i numeri di passi aumenteranno e la lunghezza tenderà all'infinito.

Dal punto di vista matematico ad oggi i metodi più utilizzati sono principalmente due:

### 1. Box Dimension

Su un piano nel quale viene visualizzata una curva si considerano celle quadrate di dimensione  $r$  (pixel) e il numero di queste celle  $N(r)$  viene conteggiato affinché si possa ottenere la lunghezza della curva come

$$L(r) = N(r) * r$$

cioè numero di celle per numero di pixel.

Attraverso l'utilizzo del grafico Richardson Mandelbrot costruito come una doppia scala logaritmica del numero  $N(r)$  e della dimensione della cella  $D_b$  si ottiene la regressione lineare corrispondente alla relazione

$$N(r) = k * r^{-D_b} \text{ dove } k \text{ è una costante.}$$

### 2. Algoritmo di Higuchi

L'idea di questo algoritmo è basata sulla lunghezza media della curva  $L(k)$  dove  $k$  risulta essere l'unità fondamentale di misura (Accardo et al. 199). La serie che rappresenta il segnale che dobbiamo considerare sarà:

$$a(1), a(2), a(3), \dots, a(N)$$

dove  $a(i)$  è l'ampiezza del segnale nell' $i$ -esimo punto discreto nel tempo e dove  $N$  sarà il numero totale dei punti.

A questo punto possiamo costruire la nuova serie temporale:

$$a(m,k): a(m), a(m+k), a(m+2k), \dots, a(m+int[(N-m)/k]*k) \text{ con } m=1,2,\dots,k$$

dove  $int[...]$  indica il maggior numero intero non superiore al numero  $(N-m)/k$ ; invece  $m$  e  $k$  sono interi che indicano rispettivamente il tempo iniziale e l'intervallo.

La lunghezza  $L_m(k)$  di ogni curva  $a(m,k)$  è calcolata come:

$$L(m,k) = \left\{ \frac{\sum |x(m+ik) - x(m+(i-l)k)|(n-1)}{int[(n-m)/k]k} \right\} \frac{1}{k}$$

con  $i = 1, int[(N-m)/k]$  ;

Tale lunghezza viene mediata per ogni singolo  $m$  che forma il valore medio della lunghezza della curva in ogni intervallo  $k$ . A questo punto si ottiene un gruppo di valori medi  $L(k)$  che tracciati in un grafico doppio logaritmico con  $\log L(k)$  su  $\log 1/k$  ci permettono di stimare la dimensione frattale  $FD$  come:

$$FD = \log(L(k)/\log(\frac{1}{k}))$$

La differenza sostanziale tra i due metodi sta nell'utilizzo dei dati di riferimento. Infatti mentre l'algoritmo permette di costruire la dimensione direttamente dai dati grezzi, per il metodo della Box Dimension abbiamo il passaggio intermedio della trasformazione dei dati in formato bitmap.

## B.3 Gli Esponenti di Hurst e la Classificazione delle serie temporali

### B.3.1 L'analisi R/S

Albert Einstein, approfondendo gli studi sul moto browniano, scoprì che una particella che si muove in modo erratico copre una distanza che, in media, è funzione della radice quadrata del tempo per una costante, secondo la relazione:

$$R = k * t^{\frac{1}{2}}$$

dove  $R$  è la distanza coperta,  $t$  il tempo e  $k$  una costante.

Generalizzando, la può essere riscritta in questo modo:

$$R/S = k * t^H$$

Nella precedente equazione  $k$  è ancora una costante,  $t$  è il tempo (espresso come successione di numeri reali) e  $H$  l'esponente di Hurst. Il termine  $R/S$  è dato dal rapporto tra il Range ( $R$ ) e la deviazione standard ( $S$ ) delle osservazioni del campione della serie storica in esame (perciò il nome Rescaled Range Analysis). In particolare il range  $R$  è ottenuto come differenza tra il massimo ed il minimo della sommatoria cumulata degli scarti dalla media delle osservazioni del campione considerato. La divisione per la deviazione standard consente di standardizzare la misura in esame permettendo il confronto fra i risultati di diverse analisi. In

generale  $R/S$  cresce all'aumentare di  $t$  secondo una legge esponenziale funzione di  $H$ . Questo è un primo legame della statistica di Hurst con i fenomeni frattali.

I frattali sono oggetti le cui parti hanno dimensioni legate alla forma delle altre parti dell'oggetto stesso da una legge esponenziale. Nel caso delle serie storiche il fattore di scala è rappresentato da intervalli di tempo che crescono in ampiezza. Con l'esponente di Hurst si possono classificare le serie storiche secondo il valore che  $H$  assume. Permette di distinguere una serie di dati la cui struttura è governata da un processo casuale nel quale non si può definire propriamente di tipo random walk. Inoltre non richiede alcuna restrizione sulla distribuzione dei dati in esame. Non richiede, per esempio, che la distribuzione sia di tipo Normale, come avviene per altre statistiche che possono risultare distorte se tale assunzione non è coerente con la realtà dei dati.

Il processo potrebbe quindi assumere un qualunque tipo di distribuzione senza incidere sulla validità dell'analisi  $R/S$ . Mandelbrot ha dimostrato che  $H$  può assumere un valore compreso tra zero ed uno. In particolare si possono distinguere tre classificazioni.

Si esaminano di seguito le tre classificazioni di  $H$ .

#### 1. $H = \frac{1}{2}$

Quando  $H = \frac{1}{2}$  l'equazione coincide con il caso particolare rappresentato da  $R = k * t^{\frac{1}{2}}$ . In questa ipotesi la serie in esame segue un processo random walk. Il passato non influenza il futuro e non vi è memoria alcuna che influenzi la direzione del processo che non ha quindi una direzione "preferita" rispetto a quella seguita in precedenza. In altre parole il valore corrente della variabile, è l'unico dato utile per stimare la direzione che la stessa può prendere nell'istante immediatamente successivo.

#### 2. $0 \leq H < \frac{1}{2}$

Valori compresi in questo intervallo segnalano la presenza di un effetto antipersistente. Il sistema "copre" una distanza inferiore di quella coperta da un processo random walk. Ciò significa che la variabile tende a cambiare molto frequentemente la direzione. Semplificando, se il sistema assume una direzione positiva in un certo intervallo di tempo, è molto probabile che nell'intervallo successivo diventi negativa. Le serie di questo tipo tenderanno ad essere molto volatili a causa delle frequenti variazioni di valore.

#### 3. $\frac{1}{2} < H \leq 1$

In questo intervallo di valori,  $H$  segnalerà la presenza di una persistenza nella serie. Perciò se la variabile ha mantenuto un andamento crescente nel corso di un certo intervallo di tempo, è probabile che mantenga lo stesso segno nell'intervallo successivo. Questo comportamento prende il nome di effetto Joseph (Mandelbrot, 1983). Il nome deriva dalla storia biblica della previsione di sette anni di abbondanza seguiti da sette anni di carestia. Inoltre, sistemi classificabili in questa categoria, sono caratterizzati da potenziali effetti catastrofici a causa degli improvvisi cambiamenti che li possono riguardare (Effetto Noah Mandelbrot, 1983 - riferendosi al diluvio universale).

Quanto più  $H$  si avvicinerà ad  $\frac{1}{2}$ , tanto maggiore sarà il rumore che nasconde il processo. Quanto più si avvicinerà ad uno, tanto maggiore sarà la forza della persistenza. Si risconterà una correlazione di lungo termine positiva, ovvero sia un effetto memoria che pervade qualsiasi scala temporale od orizzonte temporale. Il concetto che sta alla base di  $H$  riguarda la possibilità che le osservazioni siano dipendenti,

non tanto nel breve termine, quanto nel lungo termine. Ogni osservazione porterebbe memoria degli eventi passati. Gli effetti di tali eventi continuerebbero a farsi sentire, anche se in modo sempre più smorzato, sulle vicende future, anche se lontane nel tempo, e teoricamente all'infinito. In una concezione più ampia, un sistema che esibisca una statistica di Hurst, sarebbe il risultato di un continuo flusso di eventi interconnessi tra loro.

Ciò che accade oggi teoricamente avrà ripercussioni sugli sviluppi futuri in modo permanente. La variabile tempo in questo contesto di analisi assume un'importanza fondamentale e non è possibile semplificare assumendo che il campione di dati in esame sia invariante rispetto al tempo. La correlazione di lungo termine, può essere misurata dalla seguente relazione :

$$C = \frac{1}{2} \frac{(2t)^{2H} - t^{2H} - t^{2H}}{t^{2H}} = 2^{2H-1} - 1$$

Si noti come C sia indipendente da t ed esprime la correlazione tra le variazioni della variabile in un certo intervallo temporale con le variazioni della stessa variabile in intervalli temporali della stessa lunghezza che seguono o precedono il primo, ovvero tra la media passata  $[X(t_0) - X(-t_n)]/n$  e la media futura  $[X(t_n) - X(t_0)]/n$ . Può quindi misurare la correlazione tra tutti gli incrementi temporali misurando la forza dell'effetto di memoria lunga con riferimento ad ogni scala temporale. Per  $H = \frac{1}{2}$ , C è pari a zero. Ovverosia, non vi è alcuna dipendenza tra le osservazioni nel lungo termine come nel breve, come è immaginabile che accada in un processo random walk (o browniano). Quando  $\frac{1}{2} < H < 1$ , C assume valori positivi dando la misura della forza dell'impatto trascinante del presente sul futuro; al contrario C è negativo quando  $0 > H < \frac{1}{2}$ .

L'affidabilità dell'analisi R/S è maggiore se il campione di dati è relativamente ampio, nel senso che è preferibile un campione di dati che copra un lungo periodo di tempo. La varianza delle osservazioni delle stime dell'esponente H per campioni di dati di diversa ampiezza, tende a diminuire con l'aumentare del numero di osservazioni m nel campione. Da ciò deriva che più ampio è il periodo di rilevazione, maggiore è l'affidabilità del risultato. Ad esempio è equivalente disporre di 365 dati giornalieri oppure 53 rilevazioni settimanali poiché entrambe coprono un periodo di un anno<sup>2</sup>. Pertanto ciò di cui si ha bisogno sono serie con un numero discreto di osservazioni che coprano un lungo periodo di tempo. Ci si aspetterà che i valori stimati di H aumentino all'aumentare dell'intervallo di campionamento fino a stabilizzarsi.

## B.4 Frattali e Analisi del Movimento

Molte discipline hanno preso spunto dalla matematica frattale per tentare di risolvere alcuni annosi temi. Nel suo piccolo l'analisi del movimento ha trovato facilità di applicazione in quanto i dati grezzi da cui si parte sono rilevazioni di segnali cinematici, dinamici e biomedici. La disciplina frattale presenta in questo campo applicazioni in tutti i settori, dallo studio di patologie cliniche fino alle attività sportive. Grazie a lavori come quelli di Accardo, Blaszczyk o Carroll infatti abbiamo una letteratura tale da permetterci di assumere come fattibile l'applicazione dello studio frattale nella stabilometria. La cosa che più colpisce in questi studi è quella che maggiormente incide nella conoscenza degli stessi è l'approccio. Abbiamo infatti una virata concettuale che ci porta a scavalcare alcuni punti fermi di tale scienza.

Risultano molto rilevanti nuove idee sulla postura con riguardo speciale all'analisi del CoP (Centre of Pressure) e del COM (Centre of Mass) dei quali esiste una bibliografia molto ampia. La definizione classica

di stabilità posturale si basa sul concetto di posizione del Centro di Massa (COM) e del suo spostamento dal centro del supporto. Il sistema rimane quindi stabile solo grazie ad un controllo attivo della posizione del COM da parte della persona che a seconda della propria condizione psico-fisica riesce a trovare il proprio equilibrio statico. La natura del controllo essendo data dall'attività neuro-muscolare presenta non poche non-linearità; questa condizione spiega il fatto che il COM non possa essere sempre mantenuto in un singolo punto dello spazio ma oscilla intorno a questo. Queste leggeri movimenti in letteratura producono il cosiddetto ondeggiamento posturale. Per indagare a fondo questo tipo di movimento normalmente viene preso in considerazione il CoP, Centre of Pressure in quanto componente di facile indagine. In posturografia per calcolarlo viene utilizzata una piattaforma di forza, una tecnica non-invasiva che richiede un impiego minimo di costi e di sforzi non alterando minimamente la salute del paziente. Il CoP viene rilevato tramite la trasmissione della forza applicata in fase di stanche dal paziente sulla pedana e rielaborata attraverso uno studio di dinamica preciso. L'effetto finale di questo lavoro ci permette di avere alla fine dell'esame non solo informazioni sulle caratteristiche del COM ma anche sulle proprietà del segnale responsabile del controllo attivo dell'equilibrio. A questo punto sarebbe implicito assumere l'oscillazione posturale come un processo stazionario, cioè indipendente dalla variabile tempo. In verità così non è. Il problema quindi si sposta sulla caratterizzazione del controllo posturale attraverso la prospettiva di una dinamica non-lineare e della teoria del caos. La dinamica non-lineare ci porta all'introduzione di nuovi concetti e strumenti per analizzare il caos nei sistemi fisiologici. I fenomeni cosiddetti caotici possono essere osservati solo in sistemi che esibiscono caratteristiche non-lineari, cioè dove le reazioni non sono sempre direttamente proporzionali agli stimoli applicati. "Caotico" è un termine che viene assegnato a un processo deterministico che, a causa dell'importanza del legame con le condizioni e i parametri iniziali, potrebbe sembrare comportarsi in maniera totalmente casuale. I sistemi "caotici" sono deterministici e non vanno confusi con quelli stocastici che presentano una connotazione casuale governata totalmente dalle leggi statistiche; infatti a differenza dei sistemi random, il caos deterministico è molto più facile da controllare. Molti sistemi fisiologici compresi quelli posturali sono di tipo caotico.

All'interno di questi sistemi sono presenti numerose non-linearità a causa delle proprietà elastiche e di smorzamento dei muscoli e del controllo in feedback del sistema nervoso. Perciò sia lo spostamento del COM che l'oscillazione del CoP correlata sono ottime candidate alla misurazione del movimento caotico durante la fase di stanche. Se l'oscillazione posturale è realmente caotica ci possiamo aspettare che esistano semplici meccanismi dinamici di controllo dell'equilibrio sui quali si può lavorare per trarne maggiori informazioni da poter utilizzare nelle applicazioni di trattamenti mirati e terapie più funzionali. La misura posturografica quale il CoP viene assunta generalmente come un segnale non-stazionario perciò i tradizionali metodi di analisi tempo-frequenza come ad esempio l'analisi spettrale potrebbero risultare inadeguati e non sufficientemente sensibile durante il monitoraggio dei cambiamenti dinamici nell'oscillazione del corpo. E' in quest'ottica che l'utilizzo dello strumento dei frattali si pone come valida alternativa, permettendoci di analizzare lo stato del controllo posturale potendo confrontare le situazioni patologiche con lo stato cosiddetto normale. La complessità del CoP e del COM viene valutata attraverso la costruzione di una dimensione frattale indipendentemente dalle componenti antero-posteriore (AP) o medio-laterale (M/L), per comparare la diversità dimensionale viene poi effettuato un test statistico per trovare le eventuali significatività.

# Elenco delle tabelle

1.2	Percentuali di sopravvivenza delle persone con sindrome di Down analizzando la casistica per età [Fonte: Glasson et Al., <i>Journal de la trisomie</i> 21, 2004 ] . . . . .	9
1.4	Numero di morti con sindrome di Down, speranza di vita (SV) per età e area di nascita nel periodo 1995-1998. [Fonte: <i>DIFESA SOCIALE</i> - vol. LXXXII, n. 6 (2003), pp. 16] . . . . .	10
2.1	Valori di SampEn delle serie incrementali di tempo del CoP (media $\pm$ deviazione standard) con $m=3$ , $r=0.20$ in direzione A/P, M/L e mixed A/P-M/L. . . . .	23
4.1	Media e deviazione standard dei parametri temporali per le prove ad OA (OC) del gruppo patologico (DS) suddivise in fasce d'età: Range 20-40 (R20-40) e Over 40 (O40) . . . . .	45
4.2	Media e deviazione standard dei parametri temporali per le prove ad OA (OC) del gruppo di controllo (CG) suddivise in fasce d'età: Range 20-40 (R20-40) e Over 40 (O40) . . . . .	46
4.3	Media e deviazione standard dei parametri in frequenza per le prove ad OA (OC) del gruppo patologico (DS) suddivise in fasce d'età: Range 20-40 (R20-40) e Over 40 (O40) . . . . .	49
4.4	Media e deviazione standard dei parametri in frequenza per le prove ad OA (OC) del gruppo di controllo (CG) suddivise in fasce d'età: Range 20-40 (R20-40) e Over 40 (O40) . . . . .	49
4.5	Media e deviazione standard del parametro ApEn per le prove ad OA (OC) del gruppo patologico (DS) suddivise in fasce d'età: Range 20-40 (R20-40) e Over 40 (O40) . . . . .	51
4.6	Media e deviazione standard del parametro ApEn per le prove ad OA (OC) del gruppo di controllo (CG) suddivise in fasce d'età: Range 20-40 (R20-40) e Over 40 (O40) . . . . .	51
4.7	Media e deviazione standard del parametro SampEn per le prove ad OA (OC) del gruppo patologico (DS) suddivise in fasce d'età: Range 20-40 (R20-40) e Over 40 (O40) . . . . .	54
4.8	Media e deviazione standard del parametro SampEn per le prove ad OA (OC) del gruppo di controllo (CG) suddivise in fasce d'età: Range 20-40 (R20-40) e Over 40 (O40) . . . . .	54
4.9	Media e deviazione standard della dimensione frattale per le prove ad OA (OC) del gruppo patologico (DS) suddivise in fasce d'età: Range 20-40 (R20-40) e Over 40 (O40) . . . . .	56
4.10	Media e deviazione standard della dimensione frattale per le prove ad OA (OC) del gruppo di controllo (CG) suddivise in fasce d'età: Range 20-40 (R20-40) e Over 40 (O40) . . . . .	56

# Elenco delle figure

1.1	Avvolgimento a doppia elica del DNA che costituisce l'elemento fondamentale del cromosoma [Fonte: <i>National Human Genome Research Institute</i> ]	3
1.2	Unione delle basi azotate [Fonte: <i>U.S. National Library of Medicine</i> ]	3
1.3	Cariotipi a confronto. Nella (a) cariotipo di un soggetto maschio sano; nella (b) il cariotipo di un soggetto affetto da Sindrome di Down, in evidenza la trisomia del cromosoma 21.	5
1.4	Non-disgiunzione durante la fase di divisione meiotica. In (a) la divisione avviene durante la I divisione meiotica, al contrario in (b) è raffigurato il processo di non-disgiunzione durante la II fase. [Fonte: <i>Malattie genetiche nella medicina pre-natale; M.L.Venturo, V. Venturo; 2002; pag 34</i> ]	6
1.5	In evidenza il rapporto tra l'età della madre e la percentuale di rischio di DS nei nati vivi [Fonte: <i>American Family Physician, 2000</i> ]	8
1.6	Orecchio di un neonato affetto da Sindrome di Down. Notare la caratteristica piega verso l'interno nella parte superiore del lobo. [Fonte: <a href="http://img.medscape.com">http://img.medscape.com</a> ]	13
1.7	Evidenza Rx della lussazione dell'epifisi femorale [Fonte: <i>Orthopedic disorders in Down's Syndrome. Diamond L.S., Lynne D., Sigman B. Orthop. Clin. North Am. 12: 57; 1981</i> ]	17
1.8	(a) Evidenza Rx della dislocazione patellare. (b) Disegno esemplificativo dei gradi di dislocazione a seconda del grado lussazione della rotula. [Fonte: <i>Orthopedic disorders in Down's Syndrome. Diamond L.S., Lynne D., Sigman B. Orthop. Clin. North Am. 12: 57; 1981</i> ]	18
1.9	Evidenza Rx dello stress metatarsale [Fonte: <i>Orthopedic disorders in Down's Syndrome. Diamond L.S., Lynne D., Sigman B. Orthop. Clin. North Am. 12: 57; 1981</i> ]	18
2.1	Le 6 condizioni di prova del Sensory Organization Test [Fonte: <i>Journal of neuroEngineering and Rehabilitation 2007</i> ]	23
2.2	Confronto tra la Casualità delle serie temporali del CoP (a)(b) e l'Ampiezza della curva di recupero(c) [Fonte: <i>Journal of Neuroengineering and rehabilitation 2007</i> ]	25
2.3	Valori medi della dimensione frattale del segnale CoP	27
3.1	Stabilogramma della componente A/P e M/L del CoP.	35
3.2	Statokinesiogramma: tracciato temporale del CoP nel piano XY	35
3.3	Spettro di potenza dei segnali P <sub>X</sub> e P <sub>Y</sub> , con in evidenza i picchi riferiti alle frequenze principali di un soggetto DSR20-40G in condizione OA.	37
3.4	Analisi dei parametri SampEn e ApEn di un soggetto DSR20-40G in condizione OA.	39
3.5	Statokinesiogramma: (a) figura normale estratta dal programma SWAY®; (b) figura sottoposta a DLA.	40



3.6	Esempio di figura sottoposta a Box Counting . . . . .	40
3.7	Grafico in scala doppio-logaritmica di $\log(S)$ e $\log(N(S))$ . . . . .	41
4.1	Media $\pm$ deviazione standard dell'indice ROM CoP M/L in funzione dei gruppi DS (DSR20-40G, DSO40G), e in funzione del CG (CGR20-40G, CGO40G) in entrambe le condizioni di prova (OA in rosso; OC in verde). Gli asterischi indicano la significatività nel confronto DS-CG a pari condizioni (* $p < 0.05$ ) . . . . .	46
4.2	Media $\pm$ deviazione standard dell'indice ROM CoP A/P in funzione dei gruppi DS (DSR20-40G, DSO40G), e in funzione del CG (CGR20-40G, CGO40G) in entrambe le condizioni di prova (OA in rosso; OC in verde). Gli asterischi indicano la significatività nel confronto DS-CG a pari condizioni (* $p < 0.05$ ) . . . . .	47
4.3	Media $\pm$ deviazione standard dell'indice ROM CoP A/P in funzione dei gruppi DS (DSR20-40G, DSO40G), e in funzione del CG (CGR20-40G, CGO40G) in entrambe le condizioni di prova (OA in rosso; OC in verde). Gli asterischi indicano la significatività nel confronto DS-CG a pari condizioni (* $p < 0.05$ ) . . . . .	47
4.4	Media $\pm$ deviazione standard dell'indice fr CoP M/L in funzione dei gruppi DS (DSR20-40G, DSO40G), e in funzione del CG (CGR20-40G, CGO40G) in entrambe le condizioni di prova (OA in rosso; OC in verde). . . . .	50
4.5	Media $\pm$ deviazione standard dell'indice fr CoP A/P in funzione dei gruppi DS (DSR20-40G, DSO40G), e in funzione del CG (CGR20-40G, CGO40G) in entrambe le condizioni di prova (OA in rosso; OC in verde). . . . .	50
4.6	Media $\pm$ deviazione standard del parametro ApEn - CoP M/L in funzione dei gruppi DS (DSR20-40G, DSO40G), e in funzione del CG (CGR20-40G, CGO40G) in entrambe le condizioni di prova (OA in rosso; OC in verde). Gli asterischi indicano la significatività nel confronto DS-CG a pari condizioni (* $p < 0.05$ ) . . . . .	52
4.7	Media $\pm$ deviazione standard del parametro ApEn - CoP A/P in funzione dei gruppi DS (DSR20-40G, DSO40G), e in funzione del CG (CGR20-40G, CGO40G) in entrambe le condizioni di prova (OA in rosso; OC in verde). Gli asterischi indicano la significatività nel confronto DS-CG a pari condizioni (* $p < 0.05$ ) . . . . .	53
4.8	Media $\pm$ deviazione standard del parametro SampEn - CoP A/P in funzione dei gruppi DS (DSR20-40G, DSO40G), e in funzione del CG (CGR20-40G, CGO40G) in entrambe le condizioni di prova (OA in rosso; OC in verde). Gli asterischi indicano la significatività nel confronto DS-CG a pari condizioni (* $p < 0.05$ ) . . . . .	54
4.9	Media $\pm$ deviazione standard del parametro SampEn - CoP A/P in funzione dei gruppi DS (DSR20-40G, DSO40G), e in funzione del CG (CGR20-40G, CGO40G) in entrambe le condizioni di prova (OA in rosso; OC in verde). Gli asterischi indicano la significatività nel confronto DS-CG a pari condizioni (* $p < 0.05$ ) . . . . .	55
4.10	Media $\pm$ deviazione standard della dimensione frattale A/P in funzione dei gruppi DS (DSR20-40G, DSO40G), e in funzione del CG (CGR20-40G, CGO40G) in entrambe le condizioni di prova (OA in rosso; OC in verde). Gli asterischi indicano la significatività nel confronto DS-CG a pari condizioni (* $p < 0.05$ ) . . . . .	57
A.1	Grandezze fondamentali per la descrizione biomeccanica della postura . . . . .	66
A.2	Schema a blocchi del sistema di Controllo Posturale nell'uomo . . . . .	67
A.3	Rappresentazione schematica dei principali sottosistemi coinvolti nel controllo dell'equilibrio. . . . .	68
A.4	Andamento del CoP in un soggetto sano rappresentativo durante una prova posturografica statica. A sinistra lo stabilogramma , a destra lo statochinesiogramma. . . . .	69
B.1	Quattro fasi della costruzione frattale della foglia di platano. . . . .	71
B.2	L'insieme di Mandelbrot visto con una lente di ingrandimento sempre più potente ha sempre lo stesso aspetto. . . . .	72

# Bibliografia

- [1] Alessandrini M. ; Lanciani R. ; Bruno E. ; Napolitano B. ; Di Girolamo S. (2006). Posturography frequency analysis of sound-evoked body sway in normal subjects. Official journal of the European federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies. Vol 263, N° 3: 248-252.
- [2] Blaszczyk J.W. ; Klonowsky W. (2001). Postural stability and fractal dynamics. *Acta Neurobiol. Exp.* 61: 105-12
- [3] Borrelli A. L. ; Arduini D. ; Cardone A. ; Ventruto V. (2002). *Medicina dell'età prenatale* : 32-40.
- [4] Castiglioni P. (2008). Sviluppo di nuovi algoritmi e procedure per l'analisi della dinamica di segnali fisiologici. <http://www.dongnocchi.it/documenti/Attivita08-09/Ricerca%202008.pdf>
- [5] Cavanaugh J.T. ; Guskiewicz K.M. ; Giuliani C. ; Marshall S. ; Mercer V.S. ; Stergiou N. (2006). Recovery of Postural Control After Cerebral Concussion: New Insights Using Approximate Entropy. *Journal of Athletic Training.* 41: 305-13
- [6] Cavanaugh J.T. ; Mercer V.S. ; Stergiou N. (2007). Approximate entropy detects the effect of a secondary cognitive task on postural control in healthy young adults: a methodological report. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation.* 4:42
- [7] Chen W. ; Zhuang J. ; Yu W. ; Wang Z. (2009). Measuring complexity using Fuzzy En, ApEn and SampEn. *Medical Engineering & Physics.* Vol. 31, 61-68
- [8] Cherng R.J. ; Lee H.Y. ; Su F.C. (2003). Frequency spectral characteristics of standing balance in children and young adults . *Medical Engineering & Physics.* 25:509-515.
- [9] Cocchi R. (1987). Presenza di scavengers e incidenza di paralisi cerebrali infantili da prematurita' e basso peso alla nascita in 381 soggetti Down allevati in famiglia. *Giorn. Neuropsich. Eta' Evol.* , 7: 317-323.
- [10] Collins J.J ; De Luca C.J. (1994). Random walking during quiet standing. *Phys. Rev. Lett.* 73(5): 764-67
- [11] Diamond L.S., Lynne D., Sigman B. (1981). *Orthop. Clin. North Am.* 12: 57.
- [12] Down L. (1866). "Observation on an ethnic classification of idiots".

- [13] Dykens E.M. ; Hodapp R.M. ; Finucane B.M. (2000). *Genetics and Mental Retardation Syndromes: A New Look at Behavior and Interventions*. Baltimore: Paul H. Brookes Publishing.
- [14] Frescura C. ; Tiene G. ; Franceschini E. ; Talenti E ; Mazzucco A. (1987). Pulmonary vascular disease in infants with complete atrioventricular septal defect. *International Journal of Cardiology*. Vol. 15 91-100.
- [15] Gage W. H. ; Winter D.A. ; Frank J.S. ; Hain T.C. ; Herdman S. ; Konrad H.R. Parker S.W. (2003). Kinematic and kinetic validity of the inverted pendulum model in quiet standing. *Gait & Posture*.
- [16] Gatev P. ; Thomas S. ; Kepple T. ; Hallett M. (1999) Feedforward ankle strategy of balance during quiet stance in adults. *J. of Physiology*. 514(3):915-928.
- [17] Glasson E. J. ; Sullivan S. G. ; Hussain R. ; Petterson B. A. ; Montgomery P. D. ; Bittles A. H. (2004). Changement dans le profil de survie des personnes souffrant du syndrome de Down. Implication pour le conseil genetique. *Journal de la Trisomie 21*, 11, 6-11.
- [18] Harris G.F. ; Riedel S.A. ; Matesi D. ; Smith P. (1993). Standing postural stability assessment and signal stationary in children with cerebral palsy. *IEEE Trans Rehabilitation Eng*, Vol. 1, pp 35-42.
- [19] Hrenko M.T. ; McCarthy J. C. ; Goldberg M.J . (1993). *Journal Bone Joint Surg*. 75-B: 604; 1993.
- [20] Huether C. A. ; Ivanovich J. ; Goodwin B. S. ; Krivchenia E. L. ; Hertzberg V. S. ; Edmonds L. D. ; May D. S. ; Priest J. H. (1998). "Maternal age specific risk rate estimates for Down syndrome among live births in whites and other races from Ohio and metropolitan Atlanta, 1970-1989". *J Med Genet* 35 (6): 482-490.
- [21] Krishnamoorthy V. ; Yang J. ; Scholz J.P. (2005). Joint coordination during quiet stance: Effects of vision. *Experimental Brain Research*. 164: 1-17.
- [22] Lake D.E. ; Richman J.S ; Griffin M.P. , Moorman R. (2002). Sample Entropy analysis of neonatal heart rate variability. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 283:789-97
- [23] Lambert J.L. ; Rondal J.A. (1979). *Le mongolisme*. Mardaga, Bruxelles.
- [24] Latash M.L. (1993). *Control of Human Movement*. Human Kinetics, Champaign IL.
- [25] Latash M.L. ; Nicholas J.J. (1996). Motor control research in rehabilitation medicine. *Disability and rehabilitation*, Vol. 18, no.6, pp 293-299.
- [26] Lydic J.S ; Steele C. (1979). Assessment of the quality of sitting and gait patterns in children with Down's syndrome. *Physical Therapy*, Vol. 59 no.12, pp 1489-1494.
- [27] Kantz H. ; Schreiber T. (2004). *Non-linear time series analysis*. Second Edition Cambridge University Press.
- [28] Kay S.M. ; Marple S.L. (1981). *Spectrum Analysis: a modern perspective*. Proc. IEEE, vol 69 N°11.
- [29] Kobori M. ; Takahashi M. ; Mikawa Y. (1986). Atlantoaxial dislocation in Down's syndrome: Report of 2 cases requiring surgical correction. Vol. 11:195-200.

- [30] Krishnamoorthy V. ; Yang J. ; Scholz J.P. (2005). Joint coordination during quiet stance: Effects of vision". *Experimental Brain Research*. 164: 1-17.
- [31] Ma S.K. ; Wan T.S. ; Chan G.C. ; Ha S.Y. ; Fung L.F. ; Chan L.C. (2001). Relationship between transient abnormal myelopoiesis and acute megakaryoblastic leukaemia in Down's syndrome. *Br J Haematol.* ;112(3):824-5.
- [32] Magalhaes I.Q. ; Splendore A. ; Emerenciano M. ; et al. (2005). Transient neonatal myeloproliferative disorder without Down syndrome and detection of GATA1 mutation. *J Pediatr Hematol Oncol.* ; 27(1):50-2.
- [33] Mandelbrot B.B ; Kol B. ; Aharony A. (2002) Angular gaps in radial diffusion-limited aggregation: two fractal dimensions and nontransient deviations from linear self-similarity, *Physical Review Letters*, vol. 88, p. 055501.
- [34] Mendez A.A. ; Keret D. ; MacEwen G.D. (1988). Department of Medical Education, Alfred I. duPont Institute, Wilmington, DE 19899. *Clin-Orthop*. 148-58.
- [35] Nakagawa H. ; Eng D. ; Iinuma K. ; Takahashi S. (1991). Photoelastic studies of the position of plantar pressure centre and its changes at standing upright: analysis on Down syndrome. *No To Hattatsu*. 23(5): 440-45
- [36] Newell K.M. (1998). Degrees of freedom and development of postural centre of pressure profiles. Application of non-linear dynamics to development process modeling. Lawrence Erlbaum Associates.
- [37] Pearson H. (2006). Genetics: what is a gene?. *Nature* 441 (7092): 398–401.
- [38] Pincus S.M. ; Goldberger A.L. (1994). Physiological time series analysis: what does regularity quantify? . *Am. J. Physiol.* 266: H1643-56
- [39] Pincus S.M. (1991). Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Vol 88 : 2297-301-
- [40] Popova G. ; Paterson W.F. ; Brown A. ; Donaldson M.D. (2008). Hashimoto's thyroiditis in Down's syndrome: clinical presentation and evolution. *Horm Res.* ;70(5):278-84.
- [41] Ramdani S. ; Seigle B. ; Lagarde J. ; Bouchara F. ; Bernard P.L. (2009). On the use of sample entropy to analyze human postural sway data. *Medical Engineering and Physics*. 31:1023-31
- [42] Richman J.S. ; Moorman J.R. (2000). Physiological time-series analysis using approximate and sample entropy. *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology*. 278: H2039-49.
- [43] Riemann B.L. ; Guskiewicz K. (2000). Effects of mild head injury on postural stability as measured through clinical balance testing. *Journal of Athletic Training*. 35: 19-25
- [44] Rigoldi C. ; Galli M. ; Mainardi L. ; Tenore N. ; Onorati P. ; Albertini G. (2008). Postural control in Down Syndrome. *Disability and Rehabilitation*. 30: 1274-78

- [45] Rocchi L. ; Chiari L. ; Cappello A. (2004). Feature selection of stabilometric parameters based on principal component analysis. *Med. Biol. Eng. Comput.* 42:71-79.
- [46] Roerdink M. ; Haart M.D. ; Daffertshofer A. ; Donker S.F. ; Geurts A.C.H. ; Beek P.J. (2006). Dynamical structure of centre of pressure trajectories in patients recovering from stroke. *Exp. Brain Res.* 174:256-69
- [47] Rosano A. ; Marchetti S. (2003). Sopravvivenza delle persone con sindrome di Down in Italia, *DIFESA SOCIALE* , Vol. LXXXII, n. 6, pp. 13-22.
- [48] Sabatini A.M. (2000). Analysis of postural sway using entropy measures of signal complexity. *Med. Biol. Eng. Comput.* 38:617-24.
- [49] Shannon C. E. (1948). A Mathematical Theory of Communication. *Bell System Technical Journal*, vol. 27, pp. 379-423, 623-656.
- [50] Shuttleworth G. E. (1909). Mongolism imbecility. *British Medical Journal*, 2, 661.
- [51] Shumway-Cook A. ; Woollacott M.H. (1985). Dynamics of Postural Control in the Child with Down Syndrome. *Physical Therapy.* 65(9): 1315-1322.
- [52] Silverman W. ; Popovitch E. ; Schupf1 N. ; Zigman W.B. ; Rabe1 A. ; Sersen E. ; Wisniewski H.M. (2004). Alzheimer neuropathology in mentally retarded adults: statistical independence of regional amyloid plaque and neurofibrillary tangle densities. *Acta Neuropathol.* ; 85(3):260-6.
- [53] Soames R.W. ; Atha J. (1982). The spectral characteristics of postural sway behaviour. *European journal of applied physiology and occupational physiology*, Vol. 49 no.2, pp 169-177.
- [54] Tubman T.R. ; Shields M.D. ; Craig B.G. ; Mulholland H.C. ; Nevin N.C. . (1991) Congenital heart disease in Down's syndrome two year prospective early screening study. *BMJ* . 302 1425-7.
- [55] Vieregge P. ; Shulze-Rava H. ; Wessel K. (1996). Quantification of postural sway in adult Down's syndrome. *Dev Brain Dysfunction*, Vol.9, pp.211-214.
- [56] Winter D.A. ; Prince F. ; Frank J.S. ; Powell C. ; Zabjek K.F. (1995). Unified theory regarding A/P and M/L balance in quiet stance. *J. Neurophysiol.* : 75: 2334-2343.
- [57] Wisniewski K.E. ; Kida E. ; Wisniewski H.M. (1995) Early amyloid-beta deposits show different immunoreactivity to the amino- and carboxy-terminal regions of beta-peptide in Alzheimer's disease and Down's syndrome brain. *Neuroscience Lett.* ; 193(2):105-8.
- [58] Wisniewski K.E. ; Wen G.Y. ; Wisniewski H.M. (2004). Occurrence of neuropathological changes and dementia of Alzheimer's disease in Down's syndrome. *Annals of Neurology* Volume 17 Issue 3, Pages 278 - 282.
- [59] Wisniewski K.E. ; Wisniewski H.M. ; Dalton A.J. ; Crapper McLachlan D.R. ; Wen G.Y. (1985). Alzheimer's disease in Down's syndrome Clinicopathologic studies. *American Academy of Neurology*, 35:957

- 
- [60] Zwaan M.C. ; Reinhardt D. ; Hitzler J. ; Vyas P. (2008). Acute leukemias in children with Down syndrome. *Pediatric Clinical N Am.* 55:53-70.

