



**POLITECNICO DI MILANO**

FACOLTA' DI INGEGNERIA DEI SISTEMI

Corso di Laurea Specialistica in Ingegneria Biomedica

Dipartimento di Bioingegneria

**TECNOLOGIE INDOSSABILI  
PER IL MONITORAGGIO MULTIFATTORIALE  
DELLA SINDROME DI TOURETTE**

Relatore: Prof. Giuseppe ANDREONI

Correlatori: Dr. Marcello FUSCA

Tesi di Laurea di:

Sofia Scataglini

Matr. 750194

Anno Accademico 2011-2012



Alla mia famiglia

## RINGRAZIAMENTI

Alla mia famiglia che mi è sempre stata vicino e mi ha sempre sostenuto: è soprattutto grazie a loro se ho potuto raggiungere questo traguardo.

Un grazie speciale va al Professor Andreoni per avermi trasmesso passione, pazienza e professionalità.

Ringrazio anche il Dr. Marcello Fusca per l'aiuto datomi nel double blind .

Il terzo grazie va a una persona speciale Cristina, una ragazza affetta da questa patologia, per avermi fatto capire che la diversità non esiste e che bisogna “sorridere e cantare “ anche nelle difficoltà.

## INDICE

INDICE.....	5
SOMMARIO .....	6
ABSTRACT.....	8
1.INTRODUZIONE .....	10
2.STATO DELL'ARTE.....	13
1. La Patologia: Sindrome di Gilles de la Tourette.....	13
1.1 Epidemiologia.....	13
1.2 I Tic .....	14
1.3 Eziologia.....	17
2. Manifestazioni sintomatiche e diagnosi .....	21
3. Terapie.....	23
3.1 Terapia Psicologica .....	23
3.2 Terapia Farmacologica .....	24
3.3 Deep Brain Stimulation .....	25
4. Metodi e scale diagnostiche della TS.....	27
4.1 Tourette Sindrome Global Scale (TSGS).....	27
4.2 Rush Videotaping Rating Scale.....	30
4.3 Metodi basati su analisi accelerometriche.....	32
4.4 Caratterizzazione e classificazione degli eventi.....	36
4.5. Obiettivi specifici del lavoro .....	38
3. MATERIALI E METODI .....	40
3.1 Protocollo sperimentale.....	40
3.2 Criteri di reclutamento e soggetti.....	42
3.3 Dispositivo Accelerometrico Indossabile .....	42
3.4 Videoregistrazione .....	45
3.5 Strumento di analisi software.....	46
3.6 Elaborazione dei dati.....	48
4. RISULTATI.....	57
5. CONCLUSIONI .....	72
APPENDICE .....	77

## SOMMARIO

La Sindrome di Tourette (TS) è una patologia neurologica caratterizzata da tic motori ad elevata variabilità inter- ed intra-individuale. La valutazione dei disturbi denominati tic, rispetto a tutti i disordini del movimento, risulta tra le più complesse e difficili da realizzare in termini di efficacia ed affidabilità. I tic, infatti, insorgono e scompaiono spontaneamente, indipendentemente da trattamenti o interventi di natura clinica. Poiché risultano parzialmente soggetti al controllo volontario, anche quando il paziente riferisce una significativa disabilità, essi possono non emergere e/o non essere riconosciuti all'esame del medico curante.

La valutazione del quadro sintomatico associato alla Sindrome viene realizzata tramite l'attribuzione di *score* diagnostici derivanti da scale semi-quantitative che esaminano i domini specifici caratterizzanti i tic (intensità, frequenza, complessità e distribuzione).

La formulazione di tali indici si basa su un esame clinico preliminare o sulla visione di una videoregistrazione del soggetto, affidando all'esperienza del medico curante la classificazione degli eventi ticcosi. Il sistema così definito risente della mancanza di un riscontro oggettivo del giudizio medico, oltre ad essere intrinsecamente legato ad una misura qualitativa del fenomeno.

Si avverte tuttavia la forte necessità di rendere confrontabili le valutazioni sintomatiche emerse sia nel corso del tempo per uno stesso paziente, sia tra pazienti diversi, sia tra centri di valutazione diversi.

La presente tesi si inserisce nell'ambito di un progetto di ricerca in corso di svolgimento tra il Politecnico di Milano e l'IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, in particolare con il Centro Disturbi Sistema Extrapiramidale e Sindrome di Tourette.

L'utilizzo di dispositivi indossabili (Wearable Device) su soggetti affetti da questa patologia, permette di monitorarli e videoregistrarli per tempi prolungati.

L'impronta innovativa dello studio deriva, oltre che dalla possibilità di ottimizzare la valutazione clinica in termini di risorse umane ed in modo non invasivo per il paziente, dalla caratteristica quantitativa dell'analisi motoria. La maggiore oggettivazione della valutazione clinica permetterebbe di ottimizzare le linee guida

per il dosaggio farmacologico e/o la pratica riabilitativa pre-post intervento o, meglio ancora, personalizzare la terapia. Pertanto il sistema in validazione, non intende andare a sostituire l'analisi clinica ma vuole fornire una quadro clinico più completo con una possibilità di monitoraggio multifattoriale per integrare un approccio più quantitativo in un framework clinico più ampio che il clinico oggi non riesce ad avere.

Il sistema applica un algoritmo automatico di detezione dei tic, capace di ricavare i tic riconosciuti tramite un'elaborazione dei tracciati accelerometrici; esso è stato confrontato attraverso un approccio double blind tra due operatori in Advene (Annotate, Digital, Video Exchange, un software per l'analisi video disponibile open source) per la validazione rispetto alla valutazione clinica mediante video.

In Advene abbiamo la possibilità di caricare il video totale ottenuto durante la fase di videoregistrazione e quindi di annotare o precisamente taggare gli eventi video del soggetto che rappresentano i tic del soggetto classificati secondo cinque scale di intensità. Inoltre è possibile inserire anche gli eventi TIC evidenziati dal software.

Un confronto tra i nove soggetti analizzati ha permesso di delineare i limiti operativi e le condizioni critiche di utilizzo del sistema, fornendo utili informazioni per lo sviluppo di un framework clinico integrato.

Il software, rappresentante l'algoritmo di detezione dei tic ha dimostrato buone capacità di discriminazione e classificazione degli eventi ticcosi, per soggetti con scale di intensità elevata (scala 3-4). Si è comportato invece come un operatore inesperto incapace di riconoscere tic di lieve entità come smorfie facciali o tic vocali. Tale limite è intrinseco alla tecnologia di misura delle accelerazioni del tronco e ciò limita l'applicazione della metodologia alla sola categoria di pazienti con tic motori di una certa entità e severità.

L'approccio double blind ci ha permesso di confrontare la variabilità tra gli operatori e il software, concludendo che l'aggiunta di un nuova integrazione attraverso video editing è necessaria laddove i tic sono di lieve entità o sono vocali.

## ABSTRACT

The Tourette Syndrome (TS) is a neurological disorder characterized by motor tics with high inter-and intra-individual variability. The evaluation of disorders called tics, compared to all movement disorders, is among the most complex and difficult to achieve in terms of effectiveness and reliability. Tics, in fact, arise and disappear spontaneously, regardless of treatment or clinical interventions in nature. Since the subjects are partly voluntary control, even when the patient reports a significant disability, they can't emerge and / or not being recognized by doctor examination.

The evaluation of the symptoms associated with the syndrome is achieved through the attribution of diagnostic scores from semi-quantitative scales that examine specific domains of tic characterization (intensity, frequency, complexity, distribution etc.). A preliminary clinical examination or a video recording analysis of the subject provide the formulation of these indices. Then the classification of tic events relied on the doctor experience. The system thus defined suffers from a lack of an objective investigation of medical opinion, as well as being intrinsically related to a purely qualitative measure of the phenomenon.

There is a strong need to make comparable symptomatic assessments over time for the same patient, between different patients and between different assessment centers.

This thesis is part of a research project currently underway between the Polytechnic of Milan and IRCCS Galeazzi Orthopaedic Institute, in particular with the Centre extrapyramidal system disorders and Tourette syndrome.

The use of the wearable devices (Wearable Device) on these subjects, has made it possible to monitor for a long time and video-recording. This limitation is inherent in the technology of measurement of accelerations of the trunk, and this limits the application of the methodology to only one category of patients with motor tics of a certain size and severity.



The present study ,birth develop a simple and quantitative method. This new method will be compared with systems still recognized as valid for the objective assessment of tic disease associated with Tourette's Syndrome.

The innovative mark of the study ,in addition to the possibility of optimizing the clinical evaluation in terms of human resources and in a non-invasive to the patient, come from the characteristic quantitative analysis motor.

The greater objectivity of the assessment would optimize clinical guidelines for pharmacological dosage and / or pre-practice rehabilitation after surgery or, better yet, individualizing therapy. Therefore, the system validation, does not intend to go to replace the clinical analysis but is intended to provide a more specific diagnosis with a multi-view tracking to integrate a more quantitative approach in a broader clinician framework that the clinician can not now have.

The application of an algorithm for detection of the tics, capable of obtaining the tics recognized was compared by means of a double blind approach between two operators in Advene (Annotate, Digital, VideoExchange in the network).

In Advene we can upload the full video obtained during the recording and then specifically to annotate or tag video events of the subject which represent the tics of the subject classified in according to five intensity scores.

A comparison of the nine subjects tested has allowed us to delineate the critical operational limits and conditions for using the system, providing useful information for developing an integrated clinical framework.

The software, which represented the algorithm detection of tics has shown good ability to discriminate and classify tic events, for subjects with high intensity scores (score 3-4) .On the other hand,it is an inexperienced operator that fails to recognize tics of mild entities such as facial grimacing or vocal tics.

The double blind approach allowed us to compare the variability between operators and software, and conclude that the addition of a new integration with video editing is necessary if the tics are mild or are vowels.

## 1. INTRODUZIONE

La sindrome di Tourette, è una patologia neurologica caratterizzata da tic motori e fonatori associati a disturbi del comportamento, deficit dell'attenzione, iperattività e disturbo ossessivo-compulsivo. Si caratterizza per un'elevata variabilità inter-e inter-individuale caratterizzata da insorgenza e cancellazione dei tic indipendentemente dal trattamento o intervento di natura clinica. Il soggetto, in alcuni casi, riesce a controllare e inibire i tic alla presenza del medico curante.

La valutazione clinica della sintomatologia legata alla TS richiede un approccio multidisciplinare (neurologo, psichiatra, psicologo, assistente sociale) consentendo una valutazione qualitativa del soggetto o parzialmente quantitativa, basata sull'uso di scale cliniche standard a seguito di un esame clinico o video-registrazione.

Il team multidisciplinare, non utilizza nessuna strumentazione in grado di avere una misura oggettiva e qualitativa del fenomeno ticcoso. Nasce, quindi la necessità di andare a quantificare, la "natura" ticcosa del soggetto, come ausilio pre-post trattamento farmacologico o intervento chirurgico.

Lo sviluppo tecnologico ha recentemente introdotto nella pratica clinica nuovi sistemi capaci di misurare alcuni parametri vitali tra cui anche il movimento umano, ad esempio in patologie neurologiche come il Parkinson, quantificando bradicinesie e discinesie.

I dispositivi indossabili (WD) sono definiti in modo ampio come dispositivi elettronici che possono essere non intrusivamente integrati (anche in modo trasparente all'utente) negli indumenti esterni come parte dello stesso vestito o un suo accessorio<sup>1</sup>. I WD vanno dai microsensori integrati in tessuti a dispositivi elettronici inseriti in indumenti (anche per esigenze di stile o moda), a orologi computerizzati fino a PC indossati con cinture e un display oculare (head mounted display).

---

<sup>1</sup> G.Andreoni, "Sistemi di sensori indossabili per il monitoraggio: dalla Ricerca al Mercato", in A. Bonfiglio, S. Cerutti, D. De Rossi, G. Magenes (eds), Sistemi indossabili intelligenti per la Salute e la Protezione dell'Uomo, ed. Patron, 2008, pp. 357-384. ISBN 978-88-555-2994-5.

Il termine Sistemi Biomedicali Indossabili (altresì denominati in inglese come *wearable biomedical devices* o *wearable health systems* o più sinteticamente in questo testo *Wearable Devices - WD*) indica dispositivi che sono “indossati” o portati da una persona e che forniscano la misura di alcuni parametri o la somministrazione di farmaci o azioni lungo un certo (e in genere prolungato) periodo.

Possiamo quindi definire i WD come sistemi integrati intelligenti che sono in contatto o in prossimità del corpo e capaci di misurare, elaborare e trasmettere parametri biomedici, biochimici e fisici, e persino eseguire azioni meccaniche ove necessario.

La loro peculiarità risiede nel fatto che possono essere indossati come un indumento o un accessorio: tali sistemi in genere incorporano sensori non invasivi di segnali fisiologici, moduli hardware e software di elaborazione dei dati, possibilità di trasmissione wireless dei dati e di un feedback all’utente di tipo sensoriale.

Tutto ciò si traduce in dispositivi piccoli, leggeri e non intrusivi, con procedure di operatività semplici e semplificate anche per l’uso da parte di operatori non esperti. Ciò determina un successo delle strumentazioni indossabili che risiede nella possibilità di attuare un approccio di tipo versatile e non invasivo nei soggetti analizzati. I WD possono essere utilizzati in ambito ospedaliero, ambulatoriale e a casa. La possibilità di cambiare ambiente, permette al clinico di valutare il cosiddetto “effetto camice bianco”, ma non solo. I WD, possono essere utilizzati come Holter motorio capace di monitorare il soggetto per diverse ore, permettendo al clinico di quantificare la durata, intensità e frequenza di eventi motori. Si possono estendere i tempi di osservazione anche all’intera giornata, monitorando il soggetto anche nel sonno. I sistemi portatili sono composti da sensori miniaturizzati generalmente denominati “inerziali”, che vedono la combinazione di accelerometri, giroscopi ed eventualmente magnetometri e/o inclinometri. Gli involucri che li contengono possono avere dimensioni di pochi centimetri e possono essere facilmente applicati a parti del corpo. In alcuni casi questi dispositivi sono connessi via cavo a un’unità di portatile è in grado di memorizzare temporaneamente i segnali per durate di parecchie ore, in attesa di un loro trasferimento al computer di elaborazione; in altri ancora ciascun dispositivo è in grado di memorizzare trasmettere individuante i propri segnali a un’unità ricevente.

La presente tesi si inserisce nell'ambito di un progetto di ricerca in corso di svolgimento tra il Politecnico di Milano e l'IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, in particolare con il Centro Disturbi Sistema Extrapiramidale e Sindrome di Tourette.

Lo studio ha lo scopo di realizzare nuovi strumenti e metodologie per l'analisi diagnostica ed il monitoraggio dei disordini motori associati alla Sindrome di Tourette e alle affezioni neurologiche extrapiramidali affini. L'impronta innovativa dello studio deriva, oltre che dalla possibilità di ottimizzare la valutazione clinica in termini di risorse umane e in modo non invasivo per il paziente, dalla caratteristica quantitativa dell'analisi motoria. La maggiore oggettivazione della valutazione clinica permetterebbe di ottimizzare le linee guida per il dosaggio farmacologico e/o la pratica riabilitativa pre-post intervento o, meglio ancora, personalizzare la terapia. Pertanto il sistema in validazione, non intende andare a sostituire l'analisi clinica ma vuole fornire un quadro clinico più completo con una possibilità di monitoraggio multifattoriale per integrare un approccio più quantitativo in un framework clinico più ampio che il clinico oggi non riesce ad avere.

Le proposte di studio sono così sintetizzate:

1. Utilizzo dei WD per realizzare nuovi strumenti e metodi capaci di fornire informazioni quantitative nella Sindrome di Tourette;
2. definizione ed elaborazione dei segnali accelerometrici e Heart Rate;
3. implementazione dell'algoritmo di detezione e caratterizzazione automatica dei tic;
4. i tic riconosciuti come picchi massimi dell'algoritmo di detezione vengono inseriti in advene;
5. validazione del metodo automatico vs il metodo classico (videoregistrazione) con approccio double blind;
6. costruzione di un nuovo framework clinico integrato.

Lo sviluppo del set-up sperimentale e delle procedure di acquisizione sono state realizzate in due stadi. Il primo si è svolto presso "Istituto Galeazzi" di Milano mentre il secondo presso il laboratorio di Ergonomia Fisica del dipartimento INDACO del Politecnico di Milano.

## 2. STATO DELL'ARTE

### 1. La Patologia: Sindrome di Gilles de la Tourette

La sindrome di Gilles de la Tourette (SGT) è un disordine neurologico a esordio infantile, caratterizzato dalla presenza di tic motori e fonatori spesso supportati da disturbi del comportamento, deficit dell'attenzione, iperattività e disturbo ossessivo-compulsivo.

La sindrome prende il nome dal neurologo francese Georges Gilles de la Tourette, che la evidenziò nel 1885 con un articolo che apparve nella rivista <<Archives de neurologie>> in cui trattò nove casi tra cui il famoso caso della Marchesa di Dampierre<sup>2</sup>.

#### 1.1 Epidemiologia

La prevalenza del disturbo varia secondo la popolazione studiata. Sono stati riportati a pregiudicare con un punto di prevalenza tra 1% al 29% secondo il disegno dello studio e metodo impiegato, i criteri diagnostici o dal fatto che il campione era un campione di popolazione o campione di riferimento<sup>3</sup>. La prevalenza di TS dipende, almeno in parte, dalla definizione del TS, il tipo di studio epidemiologico e accertamento utilizzato. La maggior parte degli studi concorda sul fatto che la TS occorre da tre a quattro volte più frequentemente nei maschi che nelle femmine e che si trova in tutte le classi sociali. Inoltre, le principali caratteristiche cliniche dei soggetti tourettiani sembrano essere uniformi in tutto il mondo, indipendentemente dal paese di origine, forse solo alcune piccole differenze culturali. Le stime di

---

<sup>2</sup> Cfr. G.A.E.B Gilles de la Tourette, Étude sur une nerveuse caractérisée par de l'incoordination motrice accompagnée d'écholalie et de coprolalie, in <<Archives de neurologie>>, 9, 1885, pp. 19-42 e 15-200.

<sup>3</sup> Cfr. Mary May Robertson, Valsamma Eapen, Andrea Eugenio Cavanna The international prevalence, epidemiology, and clinical phenomenology of Tourette syndrome: A cross-cultural perspective in Journal of Psychosomatic Research 2009;67:475-483.

prevalenza sono state ampiamente coerenti, con una cifra compresa tra 0,6% e 1% di probabilità in età scolare<sup>4</sup>.

## 1.2 I Tic

I tic sono rappresentati da movimenti più o meno brevi e intermittenti (tic motori), suoni variamente articolati (tic fonici o sonori), termini questi da preferirsi a quello dei tic vocali e ideici che sconfinano nelle situazioni ossessivo-compulsive. Il paziente neurologico che presenta disturbi del movimento indipendenti dalla sua volontà può muoversi troppo o troppo poco: tra le ipercinesie vanno annoverati le coree, le distonie, le mioclonie, il tremore e i tic.

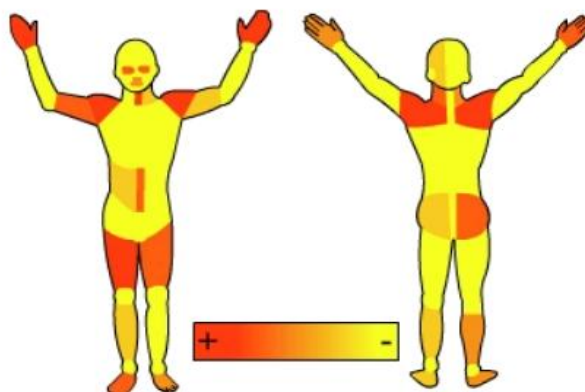


Fig1.Distribuzione dei tic e dei premonitory urges nelle varie aree corporee

I tic possono essere distinti in:

### a) Tic motori semplici

-clonici: brevi (di durata fino a 100 millesimi di secondo) e a scatto (per esempio: sbattere gli occhi, scuotere bruscamente la testa);

---

<sup>4</sup> Cfr.Khalifa N ,von Knorring AL.,Tourette's syndrome and other tic disorders in a total population of children :clinical assessment and background ,Acta Paediatr 2005;94:1608-14.

-distonici: più lunghi di 300 millisecondi), che mimano i movimenti o posture abitudinarie del soggetto, ovvero patologici, come il digrignamento dei denti (bruxismo) o rotazioni delle spalle e del collo;

-tonici:(prolungati per più di 500 millisecondi), consistenti in contrazioni muscolari progressive come stiramento, talvolta doloroso, di un arto e dei muscoli addominali sino a provocare il vomito<sup>5</sup>.

#### b) Tic motori complessi

-apparentemente non finalizzati: sono dei movimenti articolati, ma incongrui. Tra i quali riscontrano movimenti della bocca e della lingua (fuoriuscita in senso di succhiamento) e soffiamento del naso ripetuto.

-finalistici: comportamenti di fatto compulsivi, gesti che il soggetto sente di dover compiere per raggiungere un determinato scopo (in genere “vietato”: spingere, stringere, toccare qualcuno/qualcosa); Tra le quali ritroviamo: sfregamento di oggetti, arricciamento dei capelli, toccamenti di varie parti del corpo (genitali, baffi, capelli, mordicchiamento unghie, manipolazioni del naso, strappamento di ciglia e sopracciglia, movimento del tronco).

#### c) Tic vocali semplici

-colpi di tosse, emissione di versi gutturali, dai tiri del naso ai sibili e ai fischi, lo schiocco della gola e al tiràge (ticchio respiratorio).

#### d) Tic vocali complessi

-ripetizione dell'ultima parola o frase udita (palilalia, ecolalia), uso di espressioni oscene, canticchiamenti, fischi e verbalizzazioni stereotipate.

#### e) Tic “ideici” (insieme di tic motori e vocali)

Quest'ultima tipologia fa riferimento ai tic “compulsivi” che nascerebbero in risposta a sensazioni abnormi capaci di “spingere” irrefrenabile” il paziente tourettiano a

---

<sup>5</sup> J.Jankovic, Phenomenology and Classification of Tics, in <<Neurologic Clinics>>, 15, 1997, pp.267-275.

compiere quei movimenti o ad emettere quei suoni di parole. Il punto di partenza sarebbe dunque un bisogno che nasce all'interno del soggetto che non ha pace finché compia quel gesto o dica quella frase. I pazienti riferiscono di aver idea fissa che devono veder compiuta (compiutamente compulsiva) a tutti i costi e che non li lascia mai rendendoli inquieti (componente ossessiva).

Il quadro ticcoso tende a scomparire quando il soggetto è occupato da un'attività mentale o fisica ovvero da particolari attività come quella sessuale. Lo stesso quadro è invece paradossalmente aggravato da situazioni di rilassamento e riposo: nel sonno possono verificarsi eventi con mioclono, distonie dolorose, movimenti periodici e comizialità. Riscontriamo in questi soggetti sensazioni dette "premotori", sensazioni "abnormi" che precedono i tic.

Queste sensazioni sono state riscontrate nell'80%<sup>6</sup> dei casi per alcuni studiosi e nel 92 % per altri<sup>7</sup>. I soggetti raccontano di un irrefrenabile bisogno di fare qualcosa o dire qualcosa, accompagnato dopo la manifestazione del tic da un senso di appagamento e soddisfazione.

Qualche soggetto riferisce anche sensazioni "extracorporee", fantascientifiche, che coinvolgerebbero altri individui che vengono "toccati" dal soggetto, tourettiano. Jankovic ha riscontrato casi, dove il paziente tourettiano compie gesti volontari (definiti anche come "pseudo volontari" ovvero paracinesie) a seguito di stimoli ideico-compulsivi. Robertson e Baron-Cohen<sup>8</sup> tendono a suddividere la TS in più categorie:

- TS "pura": consistente soprattutto da tic motori e fonetici;
- TS ampiamente manifesta definita "full blown": comprendente fenomeni di coprolalia, coproprassia, ecolalia, ecoprassia e palilalia;

---

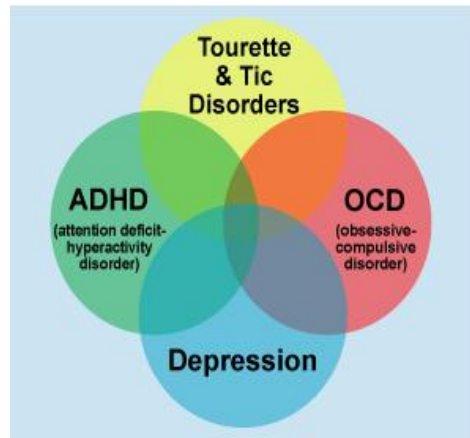
<sup>6</sup> Cfr. D.J. Cohen, J.F. Leckman, Sensory Phenomena Associated with Gilles de la Tourette's Syndrome, in <<The Journal of Clinical Psychiatry>>, 53, 1992, pp. 319-323.

<sup>7</sup> J.F. Leckman, D.E. Walker, W.K. Goodman et al. <<Just Right>> Perceptions Associated with Compulsive Behaviour in Tourette's Syndrome, in <<The American Journal of Psychiatry>>, 151, 1999, pp. 675-680.

<sup>8</sup> S. Baron-Cohen, V.L. Scahill, J. Izaguirre, H. Hornsey, M.M. Robertson, The Prevalence of Gilles de la Tourette Syndrome in Children and Adolescent with Autism: A Large Scale Study, in <<Psychological Medicine>>, 29, 1999, pp. 1151-1159.



• TS “ plus”: ove il paziente è affetto da ADHD (deficit di attenzione e iperattività), al disturbo ossessivo compulsivo (OCD) e al disturbo del comportamento ossessivo compulsivo (OCB) oltre che comportamenti autolesivi definiti SIB (Self Injuring Behaviour). Possono essere incluse in questo gruppo anche altre patologie psicologiche (ansia, depressione, disordini di personalità) diagnosi differenziale, psicopatologia e comorbidità.



*Fig.2 Meccanismi coinvolti nella Tourette “Plus”*

### **1.3 Eziologia**

Disturbo neurologico caratterizzato da un'alterata attività del neurotrasmettitore dopamina a livello dei gangli della base: un eccesso di dopamina o la supersensibilità dei recettori dopaminergici postsinaptici con conseguente sbilanciamento dei sistemi cortico-striato-talamico-corticali. Secondo recenti studi sarebbero coinvolte connessioni cortico-sottocorticali delle regioni cerebrali. In particolare aree del lobo frontale sono le zone di origine e costituiscono i targets talamo-corticali per cinque circuiti neuronali funzionalmente e strutturalmente distinti: circuito motorio, circuito oculomotorio, sistema limbico, circuito prefrontale dorsolaterale e circuito orbito frontale laterale.

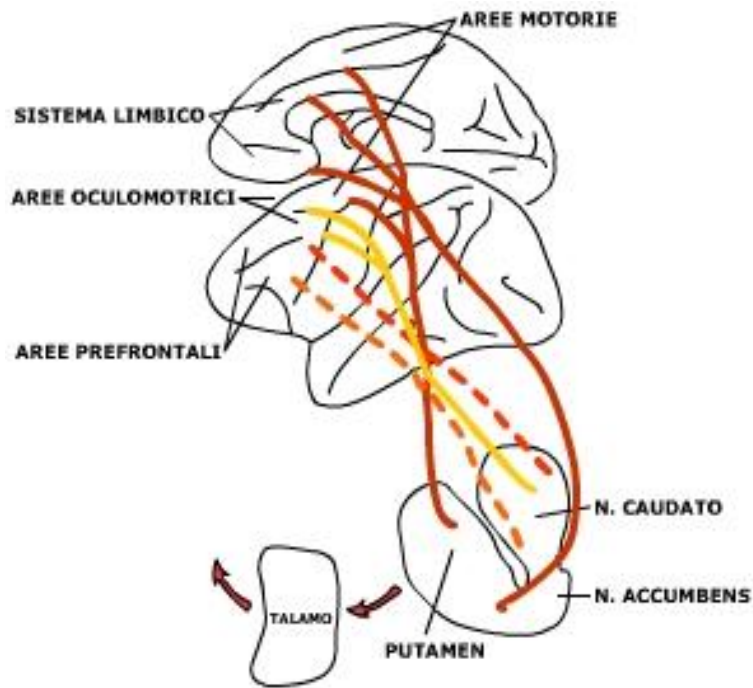


Fig.3 Aree e circuiti cerebrali coinvolti nella definizione fisiopatologica della TS

Per quanto riguarda il circuito motorio possiamo osservare che l'esecuzione della maggior parte dei movimenti volontari è affidata alle vie che nascono dall'area motoria primaria mentre la programmazione è elaborata da aree connesse al sistema extrapiramidale (area motoria supplementare, corteccia premotoria e corteccia parietale posteriore).

Il coinvolgimento di questi sistemi rende comprensibile la sintomatologia motoria e la componente non motoria (presenza di suoni, parole, frasi,...) tipici del comportamento tourettiano. Abbiamo poi aree responsabili del linguaggio come area di Broca, area di Wernicke (uso del codice fonemico linguistico), area marginale temporo-parieto occipitale di sinistra (permettono di attribuire alle parole un significato e aree frontali (responsabile dell'organizzazione grammaticale e sintattica).

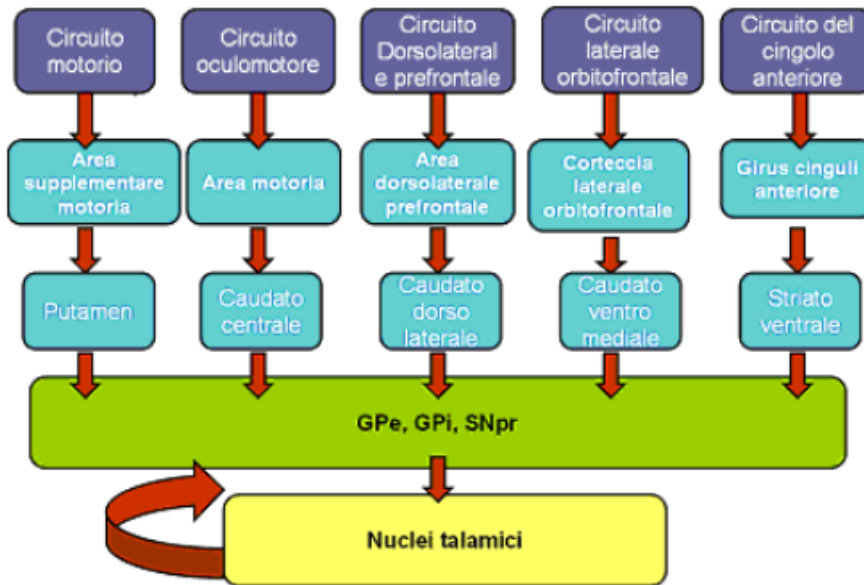


Fig.4 Rappresentazione schematica dei cinque circuiti fronto-sottocorticali e le suddette relazioni con i gangli della base (costituiti da nucleo caudato, nucleo pallido, putamen, nucleo acumbens presenti sia a destra che a sinistra) e i nuclei talamici<sup>9</sup>.

Nel determinismo dei tic sembrano entrare in gioco fattori multipli: quello ambientale, quello ereditario, l'età, il sesso, talune cause infettivo-infiammatorie. I dati più recenti mostrano come vi possa essere una relazione piuttosto suggestiva tra infezione streptococcica beta-emolitica e tic multipli e complessi, che impone uno screening infettivo-immunologico dei malati. Vi è in America uno studio epidemiologico denominato PANDAS Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infection il cui prototipo è rappresentato dalla corea reumatica, o corea di Sydenham) che si occupa di questo argomento, riportato nella pubblicazione di Swedo et coll.<sup>10</sup> Sono state registrate segnalazioni anche di infezioni da Borrelia e Herpes Simplex, sospettate di avere in qualche modo innescato la sindrome di Tourette su un terreno predisposto (elemento ereditario).

<sup>9</sup> Cfr. M. Porta MD, M. Sassi MD, A. Brambilla PsyD Phd, D. Servello MD, Caratteristiche Neurofisiologiche della Tourette, la Sindrome di Tourette, (AIST onlus) in [www.tourette.it](http://www.tourette.it)

<sup>10</sup> Cfr. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* 1998;155:264-71.15.

<sup>11</sup> Mell LK, Davis RL, Owens D. Association between streptococcal infections and obsessive-compulsive disorder, Tourette's syndrome and tic disorders. *Pediatrics* 2005;116:56-60

Studi condotti attraverso RMN volumetrica mostrano come nel paziente tourettiano siano presenti asimmetrie dei gangli della base in rapporto ai soggetti normali presi come campione. Durante l'assenza di tic riscontriamo ipoattività delle strutture extrapiramidali sottocorticali accompagnata da aumento di attività nelle aree con funzioni inibitorie. Dati forniti attraverso PET e SPECT permettono di rilevare una modifica del metabolismo cerebrale in aree topograficamente distanti ma connesse a quelle coinvolte. Questi studi condotti con tecniche di neuroimaging affastellano comunque evidenze, una dopo l'altra, in favore della teoria patogenetica organica della sindrome di Tourette. Il modello di ereditarietà della TS non è ancora chiaro. Ci sono alcune prove che ci dicono che le donne che ereditano il gene della sindrome di Tourette hanno una minore probabilità di presentare i sintomi rispetto ai maschi, che ereditano il gene.

Le mutazioni che coinvolgono il gene *SLITRK1*<sup>12</sup> sono state identificate in un piccolo numero di persone con sindrome di Tourette. Questo gene fornisce istruzioni per creare una proteina che è attiva nel cervello. La proteina *SLITRK1* probabilmente gioca un ruolo nello sviluppo delle cellule nervose, compresa la crescita di estensioni specializzati (assoni e dendriti) che consentono ad ogni cellula nervosa di comunicare con celle vicine. Non è chiaro come le mutazioni nel gene *SLITRK1* può portare a questo disturbo.

La maggior parte delle persone con sindrome di Tourette non hanno una mutazione nel gene *SLITRK1*. Poiché le mutazioni sono state riportate in così poche persone con questa condizione, l'associazione del gene *SLITRK1* con questo disturbo non è stata confermata. I ricercatori sospettano che i cambiamenti di altri geni, che non sono stati identificati, sono anche associati alla sindrome di Tourette.

---

<sup>12</sup> Cfr. JF Abelson, KY Kwan, BJ O'Roark, DY Baek, AA Stillman, TM Morgan, CA Mathews, DL Pauls, MR Rasin, M Gunel, NR Davis, AG Ercan-Sencicek, DH Guez, JA Spertus, JF Leckman, LS Dure IV, R Kurlan, HS Singer, DL Gilbert, A Fahri, A Louvi, RP Lifton, N Sestan, MW State, *Science* 2005;310:317-320

## 2. Manifestazioni sintomatiche e diagnosi

Ai fini diagnostici e terapeutici, è importante l'analisi dettagliata dei sintomi associati ai vari comportamenti, per esempio attraverso videoregistrazioni eseguite sia nell'ambito della valutazione in ambiente ospedaliero che a casa, permettendoci di evidenziare dove sussista il cosiddetto "effetto camice bianco".

Riscontriamo una variabilità intra-soggettiva con quadri clinici che ricordano i *patterns* motori del tetano cefalico, una forma particolare e molto più grave del *tetano localizzato*, che comporta la paralisi spastica dei muscoli del collo e della testa, con comparsa di smorfie facciali e digrignamento dei denti. Alcuni soggetti mostrano invece dei *patterns* che ricordano le distonie focali: il termine adottato per definire questi quadri è quello di "distonia-tic". Da notare a questo proposito che mentre nella distonia focale, i movimenti abnormi mantengono nel tempo una sede fissa, qualora si tratti di quadri ticcosi la migrazione dei movimenti patologici di distretto in distretto, con un'intensità "altalenante" e periodi di quiete, rappresenta la regola. Questi quadri possono essere accompagnati da movimenti oculari involontari.

In alcune condizioni, per la notevole intensità e frequenza dei tic, si può arrivare a manifestazioni assimilabili alle paralisi spastiche che caratterizzano le condizioni tetaniche. La diagnostica differenziale, ovvero basata sul confronto dei sintomi di due o più malattie simili, è quella nei confronti della corea di Sydenham<sup>13</sup> e meno frequentemente con i quadri patologici caratterizzanti la corea di Huntington<sup>14</sup>.

---

<sup>13</sup> La **corea di Sydenham** (Chorea minor), detta anche corea infettiva o reumatica o Ballo di San Vito, è un tipo di encefalite che compare in soggetti con patologie reumatiche, passate o presenti, di solito nell'infanzia.

<sup>14</sup> Il **morbo di Huntington** è una malattia degenerativa del sistema extrapiramidale che rientra nel capitolo delle sindromi ipercinetiche. Si presenta con caratteristiche quali ereditarietà, corea, demenza e morte del paziente 15-20 anni dopo l'insorgenza dei primi sintomi. L'età d'esordio si colloca attorno ai 40-50 anni.

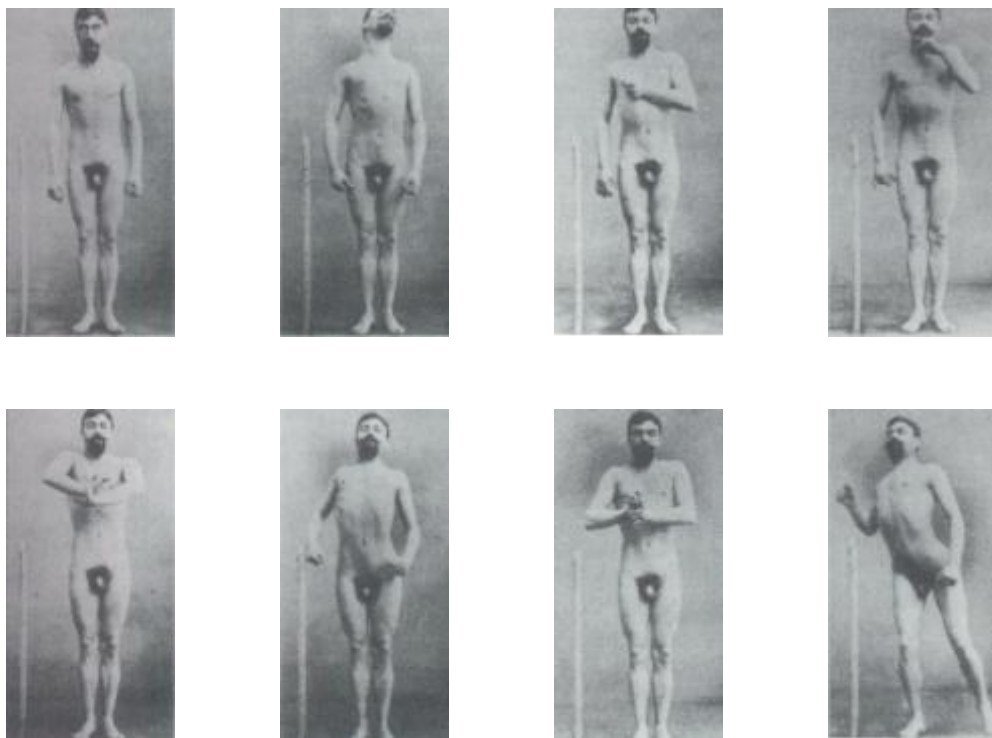


Fig.5 Serie fotografica pubblicata nel 1906 da Henry Meige raffigurante un quadro ticcoso.

### 3. Terapie

I soggetti affetti da questo disturbo, possono avere, infatti, seri problemi nell'ambiente scolastico e lavorativo e possono compromettere non solo le prestazioni e il rendimento, ma condizionare anche, le scelte per il futuro. Spesso si crea difficoltà nella socializzazione, ritiro sociale, umore depresso, soprattutto nella fase adolescenziale. E' importante il confronto con soggetti con la stessa patologia per la definizione della propria identità e personalità. Ai tic, infatti, si accompagnano spesso sentimenti di vergogna, di frustrazione in seguito di rifiuto degli altri o all'ansia per il timore d'insorgenza della manifestazione in pubblico. I tic possono apparire e scomparire in differenti situazioni e in modo automatico e involontario. In alcune forme i tic possono essere mascherati o inibiti in pubblico ( il bambino si concentra e conta o canta). Ai genitori aspetta il compito di riconoscere e avvalersi della consulenza del neurologo e in particolare di un team multidisciplinare (neurologo, psichiatra, psicologo ,assistente sociale e del bioingegnere). Alle volte sono state identificate forme tourettiane di tipo familiare, dove due o più membri della stessa famiglia presentano questo tipo di patologia. In particolare sono comparse famiglie con disturbi ossessivi e compulsivi con manie particolari:del gioco,del collezionismo e della musica. Un intervento psicoeducativo, il colloquio, permetteva di comprendere il disturbo e il disagio vissuto e di gestire la situazione con tranquillità.

#### 3.1 Terapia Psicologica

Nel trattamento della sindrome di Tourette sono state utilizzate varie tecniche psicologiche. La più utilizzata ed efficace è la habit reversal training descritta da Azrin e Nunn <sup>15</sup>avvalendosi di una riduzione media della sintomatologia critica di circa il 90% dopo una sola seduta e di quasi il 99% dopo appena tre mesi<sup>16</sup>. Altri trattamenti possono essere la terapia del rilassamento muscolare che ha ridotto di più dell'80% i tic motori in giovani adolescenti<sup>17</sup>. Le comorbidità psichiatriche, quando presenti,

---

<sup>15</sup>Cfr. N.H.Azrin,R.G.Nunn,Habit Reversal:A Method of Eliminating Nervous Habits and Tics,in<<Behaviour Research and Therapy,11,1973,pp.619-628.

<sup>16</sup> Cfr.Leckman,king,Scahill,Findley,Ort,Cohen,Yale Approach to Assessment and Treatment cit.,p.349.

<sup>17</sup> Cfr.J.W.Finney,M.A.Rapoff,C.L.Hall,E.R.Christophersen,Replication and Social Validation of Habit Reversal Treatment for Tics,in <<Behaviour Therapy>>,14,pp.116-126.

giustificano spesso il ricorso a un trattamento specifico. L'approccio psicoterapico tradizionale è indirizzato al trattamento dei disturbi psichiatrici associati (disturbo ossessivo-compulsivo, depressione, ansia e deficit attenzione e iperattività) in particolare nei soggetti giovani. Il contributo valido per aspetti più specificamente psichiatrici della sindrome sembra essere un approccio cognitivista associato a un utilizzo di un trattamento farmacologico.

### **3.2 Terapia Farmacologica**

La sindrome di Tourette si caratterizza per un broad spectrum manifestato non solo con tic motori e sonori ma anche da un'iperattività, disturbi ossessivi-compulsivi, spunti autolesionistici, ansia, depressione e rabbia. Occorre valutare il soggetto avvalendosi di un team multidisciplinare e un trattamento mirato ma non troppo rigido dal punto di vista farmacologico. Identificata come malattia rara, da un punto di vista farmacologico soprattutto in Italia presenta delle difficoltà. Alle volte il clinico è costretto a utilizzare prescrizioni di tipo off label assumendosi la sua responsabilità. Alle volte in alcuni casi non è ammessa la possibilità di assumere la terapia a carico del Sistema Sanitario Nazionale laddove non è riconosciuta la prescrivibilità.

La sindrome si caratterizza per un eccesso di dopamina e quindi sono utilizzati neurolettici (farmaci "inibenti" la dopamina) tra questi: l'aloiperidolo, la pimozide, sulpiride e aripiprazolo, ma questi comportano molti effetti collaterali. I neurolettici definiscono una classe di psicofarmaci utilizzati per il trattamento delle psicosi, presentano un'azione prevalentemente antidirillante e anti-allucinatoria e se assunti da un soggetto non psicotico, non producono uno stato di sedazione quanto un'estrema indifferenza agli stimoli ambientali e un appiattimento emotivo. Il problema dell'utilizzo di questi farmaci da un punto di vista cronico va a interferire con altre vie dopaminergiche generando due sindromi chiamate: sindrome neurolettica ed extrapiramidale. Nella prima si verifica una riduzione dei movimenti spontanei con riflessi che rimangono comunque intatti. Le sindromi extrapiramidali si caratterizzano per una sintomatologia caratterizzata da tremore e bradicinesia. Tra gli effetti extrapiramidali riscontriamo rigidità muscolare, blocco dei movimenti, irrequietezza motoria, rallentamento dell'ideazione e dei riflessi.



Tra i neurolettici “innovativi” il risperidone è utilizzato per controllare i tic. Nel caso di positività (stimata attraverso tampone faringeo), indice di un’infezione streptococcica in corso sono stati somministrati antibiotici. Farmaci della famiglia SSRI (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina): fluoxetina, paroxetina, fluoxamicina ovvero indiretta attraverso interazione con sistema dopaminergico) sono la classe di farmaci impiegati per il trattamento del disturbo ossessivo-compulsivo (OCD). Un buon controllo si ottiene anche con utilizzo di antidepressivo triciclici come amitriptilina, clomipramina, imipramina, nortriptilina e desipramina. Recentemente sono stati introdotti cerotti alla nicotina, soprattutto è stata dimostrata efficacia di utilizzo dei cerotti alla nicotina con aloperidolo. La nicotina possiede un meccanismo d’azione sul SNC, inclusa un’azione diretta sui recettori colinergici e indiretto attraverso un’interazione con il sistema dopaminergico, serotoninergico e noradrenergico. Accanto a farmaci sistemici possono essere utilizzate anche terapie locali, come tossina botulinica. Porta e collaboratori hanno trattato più di 170 pazienti con infiltrazioni a livello delle corde vocali raggiunte per via percutanea secondo la tecnica descritta da Scott et al.<sup>18</sup>, l’unico effetto collaterale è l’abbassamento della voce nell’ 85 -90% dei casi.

### 3.3 Deep Brain Stimulation

Per le forme molto gravi è in fase di studio il trattamento con stimolazione cerebrale profonda (DBS) delle aree associative e limbiche del talamo o del pallido. Questa tecnica consiste nel posizionamento con chirurgia stereotassica di due elettrodi nei nuclei subtalami del destro e sinistro del soggetto malato. Tali elettrodi sono poi collegati per via sottocutanea con uno stimolatore esterno posizionato in una tasca paraclavicolare. Con questa metodica possiamo andare a :

---

<sup>18</sup> Cfr. M.A. Riddle, M.T. Hardin, R. King et al, Fluoxetine Treatment of Children and Adolescent with Tourette’s and Obsessive –compulsive Disorders: Preliminary Clinical Experience, in <<Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry>>, 29, 1990, pp.45-48; C.J. McDougle, W.K. Goodman, J.F. Leckman et al., The efficacy of Fluvoxamine in Obsessive-Compulsive Disorder: Effect of Comorbid Chronic Tic Disorder, in <<Journal of Clinical Psychopharmacology>>, 13, 1993, pp.354-358.

- spegnere il nucleo interessato inibendolo funzionalmente
- modulare i parametri stimolazione elettrica
- spegnere lo stimolatore e quindi reversibilità di questa metodica
- possibilità di rimozione dello strumento medicale.

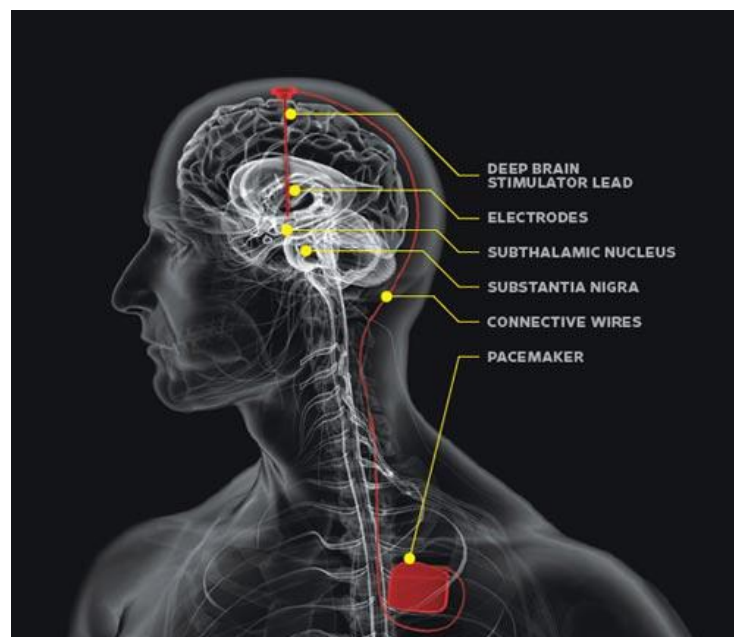


Fig.6 Impianto DBS

L'individuazione del candidato "ideale" richiede un attento inquadramento clinico. L'obiettivo è di migliorare il social impairment, riducendo la disabilità e in alcuni casi l'handicap del malato, permettendo un miglioramento della qualità della vita. Occorre valutare la risposta al trattamento farmacologico con utilizzo di neurolettici, antibiotici, all'utilizzo della tossina botulinica e alla nicotina. L'età ottimale per la DBS è tra i 18 e i 25 anni di età. Se viene effettuata troppo precocemente non permette di osservare un'evoluzione benigna della patologia come si osserva in buona parte degli adolescenti.

#### **4. Metodi e scale diagnostiche della TS**

Come anticipato, i metodi diagnostici fino ad oggi maggiormente utilizzati sono basati principalmente sulla valutazione medica qualitativa o parzialmente quantitativa. Nei paragrafi seguenti si descriveranno le modalità di formulazione degli score clinici e le caratteristiche prese in considerazione dalle classificazioni proposte.

##### **4.1 Tourette Syndrome Global Scale (TSGS)**

Diverse scale diagnostiche possono essere utilizzate per inquadrare la sindrome di Tourette. Le più in uso sono:

A) Shapiro Tourette Syndrome Severità Scale (Shapiro & Shapiro 1984) consiste di 5 fattori che hanno impatto nella vita sociale e che includono 1-il grado con cui i tic sono notati dagli altri, 2-il grado in cui elicitano commenti per la curiosità che suscitano, 3-se gli altri considerano il soggetto inusuale o bizzarro, 4-se i tics interferiscono con il normale funzionamento dell'individuo, 5-se il soggetto è incapace, ospedalizzato o tenuto in casa a causa dei tic.

B) TSGS: Tourette's Syndrome Global Scale (1984). È una scala multidimensionale che richiede al clinico di segnare la frequenza e lo scompiglio causato dai tic semplici e complessi sia motori che vocali, e annotare sintomi associati inclusi i movimenti involontari, i problemi comportamentali, le disabilità di apprendimento e lavorative. Questa scala fornisce solo una stima multidimensionale e nessun item distingue tra tic motori semplici e complessi.

C) YGTSS: Yale Global Tic Severity Scale (1989). Sono cinque le dimensioni considerate: numero, frequenza, intensità, complessità ed interferenza dei tic con le azioni o discorsi programmati dal soggetto. Ciascuna delle 5 dimensioni è fissata ad una scala 6 punti che va da 0 (mai) a 6 (sempre). Collegata alla YGTSS si somministra una scala per la disabilità che rileva quanto il tic disorder ha avuto un impatto sulla vita nell'ultima settimana. Inclusi autopercezione, autostima, relazioni con familiari, relazioni con altri, abilità di portare a termine attività di apprendimento e lavorative. Dai 5 a 51 anni.

D) Scale self-report. La MOVES (indagine per rilevazione dei tic motori, ossessioni e compulsioni, tic vocali) del 1994 è una scala self-report per la valutazione dei

sintomi TS. Scala di 16 item facilmente compilabile da bambini, adolescenti o adulti. La MOVES genera dati collocabili su 5 sub scale: tic motori, tic vocali, tic ossessivo-compulsivi e sintomi associati (ecolalia, ecoprassia, coprolalia, coproprassia). Un altro valido strumento è il DAILY RECORD OF TREATMENT (Sapido, 1988) che richiede ai caregiver / genitori di segnare tutti i sintomi di TS e la loro gravità e di monitorare la loro percentuale di diminuzione.

Tra queste scale, si descriverà dettagliatamente la TSGS (Tourette Syndrome Global Scale) che permette di andare a osservare in modo globale il soggetto attraverso la compilazione di una scheda cui assegnare un punteggio. Il clinico, dovrà assegnare un punteggio riferendosi non solo all'osservazione dettagliata del paziente ma anche a quanto riferito dai familiari, dagli insegnanti, dai colleghi di lavoro e dal paziente. L'osservazione dovrà essere fatta pre e post trattamento e anche nell'iter del trattamento.

La scala è composta da 7 domini di classificazione, di cui:

- 4 riguardano l'attività motoria, i sintomi motori semplici (SM) e quelli complessi (CM), le fonie semplici (SP) e complesse (CP);
- 3 riguarda la funzionalità sociale: il comportamento (B), l'agitazione motoria (MR), i problemi scolastici e l'apprendimento (SL) oppure problemi di lavoro e impiego (WO).

I sintomi motori sono valutati su due scale (frequenza e gravità) a 5 punti (1-5) di gravità crescente. Per le aree di funzionalità sociale, è un punteggio globale compreso tra 1 e 25 con descrizioni di riferimento ogni 5 punti. Per i sintomi motori, il punteggio di frequenza di ciascun sintomo deve essere moltiplicato per quello di gravità per ottenere il punteggio globale del sintomo. I punteggi globali motori semplici e complessi e, separatamente, quelli vocali vengono sommati tra di loro e divisi per due:

$$\left[ \frac{(SM + CM)}{2} \right]$$

$$\left[ \frac{(SP + CP)}{2} \right]$$

Anche i punteggi della funzionalità sociale vengono sommati tra di loro e la somma è moltiplicata per 2/3 :

$$\left[ (B + MR + SL o WO) * \frac{2}{3} \right]$$

La somma dei risultati di queste operazioni fornisce l'indice globale di gravità della sindrome:

$$\text{punteggio globale} = \left[ \frac{(SM+CM)}{2} + \frac{(SM+CM)}{2} + (B + R + SL) * \frac{2}{3} \right]$$

I punteggi qualitativi attribuiti ai singoli item in termini di frequenza e gravità sono i seguenti:

***Frequenza:***

1=uno o meno in 5 min;

2= uno in 2-4,9 min;

3= da 1 a 4 in 1-1,9 min;

4= 5 o più di un minuto;

5= virtualmente non calcolabile;

***Gravità:***

1= Appena percettibile: qualche tic, ma una persona non esperta non lo riconoscerebbe;

2=Udibile/visibile, nessun problema: sintomo riconoscibile, ma non interferisce (manipolare i capelli, tossicchiare);

3=Qualche problema: sintomo chiaro che non compromette la funzione.

4=funzione compromessa: il sintomo crea problemi (movimenti complessi e prolungati, serie di tic senza sosta);

5=assenza di funzione: non può fare nulla quando il sintomo è presente.

## 4.2 Rush Videotaping Rating Scale

Il protocollo di videoregistrazione include una videoripresa della durata di dieci minuti in cui il paziente è in piedi di fronte alla videocamera in una stanza silenziosa. Sono registrate due viste del corpo, una dell'intero corpo da lontano e una di testa e spalle da vicino. Ogni spezzone dura 2,5 min. Vengono valutati cinque domini: il numero di aree corporee interessate da tic, l'intensità del tic motorio, l'intensità del tic vocale, la frequenza del tic motorio e del tic vocale.

**N. ro di aree corporee interessate:** occhi, naso, bocca, collo, spalle, braccia, mani, torace, bacino, gambe e piedi.

0= nessuna regione corporea;

1=una o due aree corporee;

2=tre o quattro aree corporee;

3= cinque o sei aree corporee;

4 = 7 o più aree corporee;

**Frequenza tic motorio (tic/min):**

0=nessun tic;

1= 1-20 tic/min;

2=21-40 tic/min;

3=41-60 tic/min;

4= più di sessanta tic/min;

**Frequenza tic vocale (tic/min):**

0=nessun tic;

1=1-5 tic/min;

2= 6-10 tic/min;

3=11-15 tic/min;

4= più di 15 tic /min;

**Gravità del tic motorio (tic/min):**

0= assenza del tic;

1= minimo: può ritenersi normale;

2 = tenue: parole o suoni singoli, separati almeno da un respiro di 4 sec;

3= moderato :parole o suoni singoli, separati 2 o 3 volte in serie o singole oscenità separate da almeno 1 respiro ogni 4 sec;

4= acuto : parole o suoni ripetuti 4 o più volte in serie o oscenità ripetute almeno 2-3 volte in serie;

I sistemi di analisi semi-quantitativa della TS appena descritti costituiscono il “gold standard” cui farà riferimento per validare l’approccio proposto nel presente lavoro.

### 4.3 Metodi basati su analisi accelerometriche

Bernabei et al. hanno sviluppato un metodo per riconoscimento dei tic dal segnale grezzo che viene fuori dal dispositivo MEM.

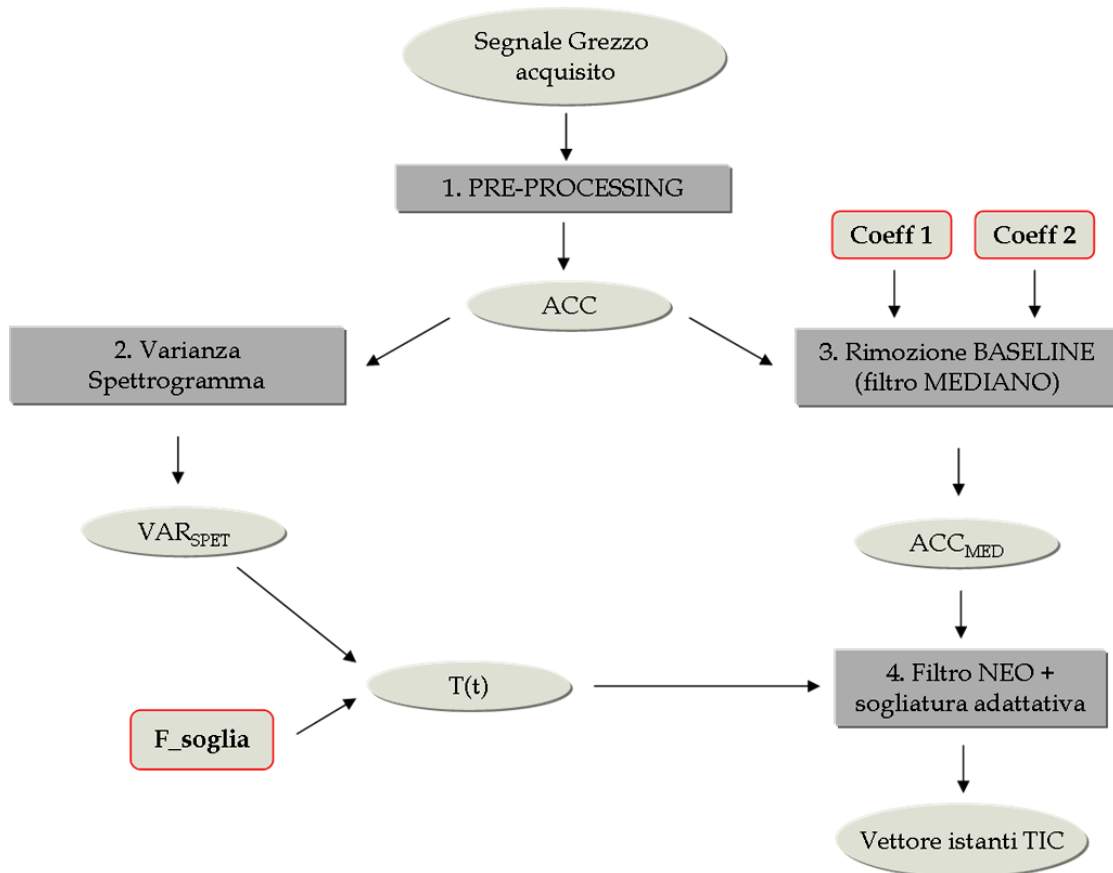


Figura 7 Diagramma riassuntivo degli stop di elaborazione del segnale e dei parametri utilizzati. In rosso sono evidenziate le costanti incognite oggetto della discussione nel capitolo dedicato alla parametrizzazione dell’algoritmo.  $T(t)$  indica il valore di soglia variabile ricavato al punto (2).

Per riuscire ad eliminare le variazioni inerziali più grossolane indotte dal movimento ed esaltare le componenti impulsive del segnale eventualmente associabili a fenomeni ticcosi, si è cercato di rimuovere la “baseline” del segnale. Questa è stata ottenuta tramite un doppio filtraggio mediano del modulo del vettore accelerazione. In assenza di filtraggio in frequenza quest’operazione si rende necessaria per evidenziare i picchi prima del processo di sogliatura (figura 8).



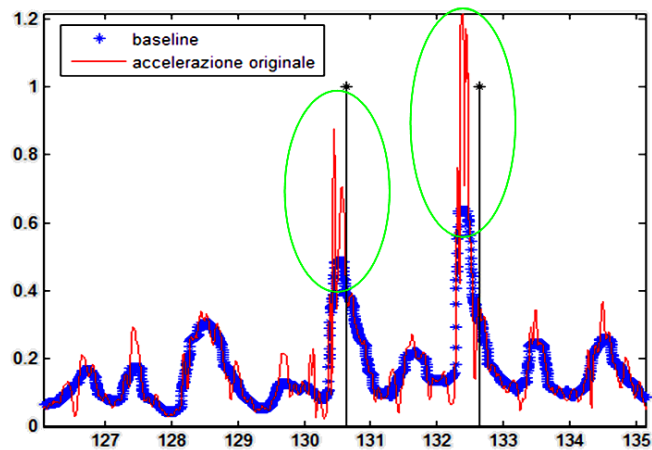


Figura 8 Particolare di rimozione della “baseline” individuata tramite filtraggio mediano. Al modulo del vettore di accelerazione (in rosso) è stata sovrapposta la funzione identificata dal filtraggio che verrà sottratta al segnale (in blu). In evidenza (verde) i picchi esaltati dall’operazione effettivamente associati a tic reali (\*-nero).

L’operazione di sottrazione è stata eseguita due volte: nella prima si è sottratta la baseline ottenuta filtrando il segnale originale, mentre nella seconda si è sottratta una seconda baseline al segnale ottenuto nel passo precedente. La seconda baseline deriva dal filtraggio mediano di quest’ultimo. Tutte le successive elaborazioni saranno eseguite sul tracciato così trasformato ( Acc\_med).

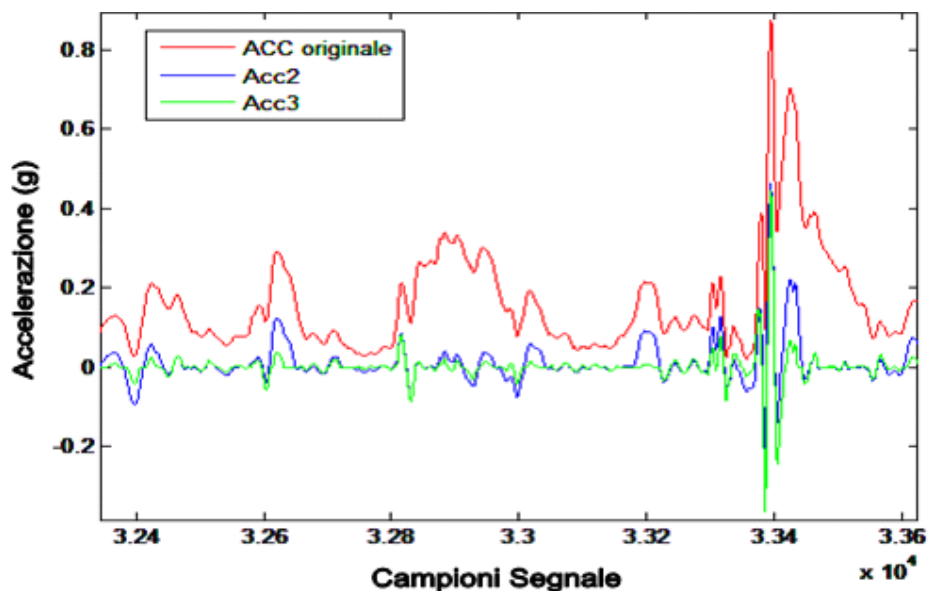


Figura 9. Confronto tra i tracciati prima e dopo l’operazione di sottrazione della *baseline*. “ACC originale” rappresenta il modulo del vettore accelerazione. “Acc2” deriva dalla sottrazione della baseline ottenuta con il primo dei due filtri mediani (ordine 10). “Acc3” deriva dalla sottrazione della seconda baseline ottenuta dal secondo filtraggio mediano (ordine 10) su “Acc2”.

Come mostrato nella figura sovrastante, l'operazione di sottrazione è stata eseguita due volte: nella prima si è sottratta la baseline ottenuta filtrando il segnale originale, mentre nella seconda si è sottratta una seconda baseline al segnale ottenuto nel passo precedente. La seconda baseline deriva dal filtraggio mediano di quest'ultimo. Tutte le successive elaborazioni saranno eseguite sul tracciato così trasformato (*Acc\_med*).

4) Il filtro NEO (*Non Linear Energy Operator*) L'operatore NEO è composto da una fase di trattamento del segnale così definita:

$$accNEO(accMED(n)) = accMED(n)^2 - accMED(n-1) * accMED(n+1) \quad (1)$$

dove per *acc\_med(n)* si intende il modulo del vettore accelerazione cui è stata sottratta la baseline nel passo di elaborazione precedente ed *n* è l'*n*-esimo campione del segnale.

La fase successiva si occupa di identificare i picchi mediante un valore di soglia *T* scelto come:

$$T = \frac{C}{N} * \sum_{n=1}^N (accNEO(acc(n)) \Theta(f(n))) \quad (2)$$

Dove  $\Theta$  indica l'operazione di convoluzione e *f(n)* è una finestra di Bartlett. **accNEO** indica il segnale risultante dall'applicazione del filtro NEO. *N* è il numero totale di campioni e *C* (evidenziato in rosso) è un fattore di scala adattabile alla tipologia del segnale analizzato .

Tale fattore rappresenta la chiave per rendere il filtraggio NEO adattabile al segnale acquisito: scegliendo una relazione lineare, *C* può essere posto in corrispondenza con la varianza dello spettrogramma ( $VAR_{SPET}$ ):

$$C_{NEO} = m * VAR_{SPET} + b \quad (3)$$

In questo modo la soglia per l'identificazione dei picchi varia in corrispondenza delle condizioni di movimento del soggetto. I parametri della relazione lineare sono stati così definiti:

- $b$ : indica il minimo valore di soglia corrispondente ad una varianza pari a 0 ed è stato definito come la media del tracciato accelerometrico elaborato;

$$b = (\text{media}(\text{accNEO})) \quad (4)$$

- $m$ : esprime il coefficiente di proporzionalità tra la varianza e l'intensità dell'accelerazione filtrata. Esso varia in base al tracciato esaminato (i.e. in base al soggetto) in quanto viene definito a partire dai valori massimo e minimo della varianza ricavata dallo spettrogramma.

$$m = \frac{\frac{\max(\text{accNEO})}{F_{soglia}} - \min(\text{accNEO})}{\max(\text{var}) - \min(\text{var})} \quad (5)$$

Si noti che al massimo valore di varianza dello spettro non può corrispondere il massimo valore di accelerazione, poiché la soglia in questo modo identificherebbe unicamente il picco ad intensità maggiore. Per questa ragione è stato necessario introdurre il fattore costante  $F_{soglia}$ , che rappresenta una frazione del picco massimo di accelerazione filtrata (accNEO) cui corrisponde il massimo valore ammissibile per il fattore di scala  $C$ .

Dopo la detezione dei tic, è stato necessario definire indici quantitativi basati su intensità- frequenza del tic ( $I_{NEW}$ ,  $F_{NEW}$ ). Sono state proposte due scale una che riguarda intensità del tic in termini di accelerazione e l'altra rappresentante il numero degli eventi ticciosi nel tempo. Per le scale si rimanda al successivo paragrafo.

#### 4.4 Caratterizzazione e classificazione degli eventi

Il risultato complessivo delle operazioni compiute dall'algoritmo richiede di essere integrato e confrontabile con le ulteriori valutazioni mediche necessarie all'analisi della sintomatologia tourettiana. Per questo motivo occorre che la capacità di "conteggio" dei tic a partire dal tracciato accelerometrico sia adeguatamente supportata da informazioni relative all'intensità ed alla frequenza degli eventi individuati .

Le scale cliniche per la classificazione dello stato patologico della Sindrome prevedono la formulazione di un indice che contempla due score relativi all'intensità ed alla frequenza del tic:

$$I_{TIC} = \text{Frequenza}_{TIC} * \text{Intensità}_{TIC} \quad (6)$$

Lo scopo dell'algoritmo sarà quindi quello di formulare in modo automatico, sulla base della preliminare discriminazione degli eventi patologici, un indice confrontabile con quello stimato dallo staff medico a seguito dell'analisi delle videoregistrazioni.

Grazie al sistema di monitoraggio proposto, la valutazione complessiva a carattere fortemente qualitativo può essere rivalutata, andando a formulare un indice basato sulla caratterizzazione del singolo tic. In questo caso, anziché un giudizio di massima, si avrebbero una quantificazione reale degli eventi occorsi e un dettaglio informativo sul piano temporale che un operatore umano non riuscirebbe a cogliere.

Le scale adottate per attribuire uno score ai due domini (i.e. da 1 a 5 per intensità e frequenza) sono realizzate sul prototipo delle schede di valutazione mediche:

Scala **intensità** (g):

Classe/Score

● appena percettibile: 0 - 0.5	→	1
● visibile: 0.5 - 1	→	2
● qualche problema: 1 - 1.5	→	3
● funzione compromessa <sup>19</sup> : 1.5 - 2	→	4
● assenza di funzione: > 2	→	5

Scala **frequenza** (tic/s):

Classe/Score

● Nessun tic: 0	→	1
● Da 1 a 5 tic/min: 0- 0.083	→	2
● Da 5 a 10 tic/min: 0.084 - 0.16	→	3
● Da 10 a 15 tic/min: 0.17 – 0.25	→	4
● più di 15 in un min: > 0.26	→	5

L'attribuzione del valore di intensità si effettua sulla base del vettore eventi identificato dall'algoritmo contenente gli istanti temporali in cui il sistema individua un tic. Viene generato un indice di gravità per ogni evento rilevato e visualizzato sull'asse dei tempi. Successivamente viene costruito un indice globale dell'intera acquisizione sulla base del valore per eccesso degli indici parziali (es.: se il massimo degli indici parziali risulta 3.5, l'intensità globale viene attribuita alla classe 4).

---

<sup>19</sup> Per funzione compromessa o assenza di funzione si intende l'impossibilità a compiere le normali attività (motorie, vocali etc.) in presenza del sintomo.

Per intensità del tic si è inteso il valore in g attribuito al picco massimo del segnale accelerometrico originale (sottoposto solo a pre-processing, *step 1*) in corrispondenza degli istanti temporali contenuti nel vettore “eventi tic”.

#### 4.5. Obiettivi specifici del lavoro

La valutazione clinica della sintomatologia legata alla TS richiede un approccio multidisciplinare (neurologo, psichiatra, psicologo, assistente sociale) consentendo una valutazione qualitativa del soggetto o parzialmente quantitativa, basata sull’uso di scale cliniche standard a seguito di un esame clinico o video-registrazione.

Lo studio in questione propone un nuovo metodo di validazione e quantificazione dei tic attraverso l’utilizzo dei Wearable Device quale ausilio al team multidisciplinare.

Le fasi che ci permettono di raggiungere l’obiettivo sono le seguenti:

1. Il soggetto in questione arriva in ospedale e dopo aver subito una visita specialistica da parte del team multidisciplinare, è monitorato per novanta minuti attraverso l’utilizzo di un sistema dispositivo indossabile (WD). Nei primi venti minuti il soggetto è ripreso secondo il protocollo sperimentale (Goetz ET AL.).

Il WD ci restituisce misure di accelerazione e HR (Heart rate) .

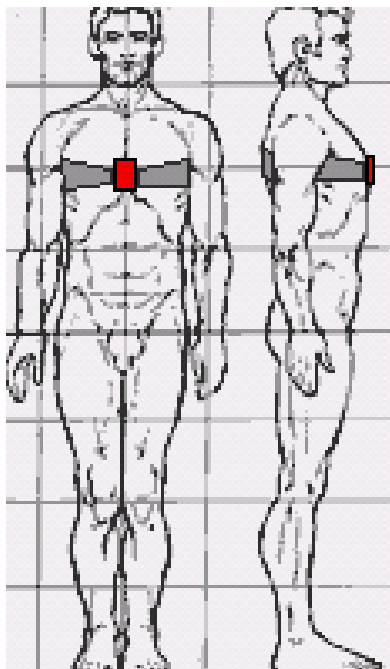


Figura 10. Posizionamento del dispositivo indossabile (WD)

2. Nella seconda fase le misure accelerometriche precedentemente raccolte vengono elaborate in ambiente Matlab per prepararle alla successiva fase di implementazione di riconoscimento ed estrazione degli eventi ticcosi.
3. Successivamente si implementa un algoritmo di detezione e caratterizzazione automatica dei tic. Si avranno in uscita i picchi massimi di accelerazione che riusciamo a quantificare in termini di intensità.
4. I picchi massimi vengono inseriti all'interno del software di analisi Advene (Annotate Digital Video, Exchange in Rete). In ambiente advene abbiamo la possibilità di caricare il video ottenuto durante la fase di registrazione e quindi di andare ad annotare o precisamente taggare gli eventi video che rappresentano i tic del soggetto classificati secondo cinque scale di livelli d'intensità.
5. Utilizziamo dunque un approccio double blind per la taggatura. Questo per avere un'ulteriore taggatura che ci consenta di confrontare la variabilità degli operatori alla taggatura e alla valutazione dei tic riconosciuti dall'algoritmo di detezione.
6. Confrontiamo dunque gli eventi riconosciuti dall'algoritmo di detezione e gli eventi riconosciuti tramite approccio double blind.
7. Validiamo quindi un nuovo framework clinico integrato.

### 3. MATERIALI E METODI

Il presente capitolo descrive gli aspetti metodologici del lavoro, le caratteristiche dei soggetti che hanno preso parte allo studio e la strumentazione utilizzata negli esperimenti e nell'elaborazione dei dati.

#### 3.1 Protocollo sperimentale

Ogni soggetto subirà due fasi distinte. La prima rivolta a calibrare lo strumento e l'algoritmo di analisi dei segnali biometrici sulle caratteristiche individuali del paziente. La seconda destinata a monitorare l'andamento e l'evoluzione degli eventi patologici sul lungo periodo ed al di fuori del convenzionale spazio di analisi ambulatoriale.

i) Calibrazione. Una singola prova effettuata per ogni paziente della durata di 10 min con registrazione del segnale in tempo reale (on-line) tramite connessione wireless tra il dispositivo indossabile e la postazione di post-processing. Alla misurazione dei parametri di accelerazione e di heart rate (HR) si associa la videoripresa secondo le caratteristiche descritte dal protocollo di analisi video proposto da Goetz et Al. (1999, op. cit.) e si articola nelle seguenti modalità:

a. Vengono registrate due inquadrature del soggetto, una frontale dell'intero corpo ed una ravvicinata di testa e spalle per costruire un riferimento di confronto valido nei rispetti del gold standard;

b. Si acquisisce il soggetto in presenza dell'esaminatore nella stanza (5 min) ed in assenza dello stesso (5 min). L'operatore clinico incaricato di esaminare i video valuta unicamente la registrazione in assenza di esaminatore, attribuendo uno score numerico (0-4) ad ognuno dei 5 domini associati al tic: numero di aree corporee coinvolte, intensità motoria del tic, intensità vocale del tic, frequenza dei tic motori, frequenza dei tic vocali.

Nella fase di calibrazione si acquisisce il segnale motorio "basale" del soggetto, utile per l'individuazione successiva degli eventi patologici sovrapposti ai comuni task di movimento. Pertanto in questa fase il paziente è in piedi e in posizione di riposo di fronte alla videocamera, o seduto in caso di particolari controindicazioni cliniche.



ii) Monitoraggio. Durante questa fase il soggetto indossa il dispositivo ed è libero di muoversi all'interno della struttura ospedaliera. I dati relativi ai segnali biometrici vengono acquisiti e memorizzati (off-line) e successivamente scaricati nella postazione di post-processing al termine della prova. Ogni soggetto esegue 1 test della durata di 2 ore.

In concomitanza del test dovrà essere compilata la scheda informativa riportata in Allegato 2, per costituire un database di riferimento del campione esaminato. Ogni monitoraggio a lungo termine dovrà essere associato a una valutazione clinica standard (10 min) eseguita tramite videoripresa secondo il protocollo specificato (Goetz et Al.). L'esaminatore dei videotape deve formulare gli indici relativi al disordine motorio indipendentemente dai tracciati biometrici acquisiti (blind rater). Si riporta la scheda di compilazione destinata all'esaminatore dei videotape, funzionale ad una comparazione coerente degli indici prodotti dal sistema in modo automatico sulla base dei segnali acquisiti (intensità e occorrenza del tic motorio).

<b>Time (min.sec)</b>	<b>Occurrence</b>	<b>Intensity (0-4)</b>	<b>Description</b>
0.01			
0.02	x	2	Abdominal, neck
0.03			
0.04	x	3	Eyes, vocal
0.05			
0.06	x	4	
0.07	x	4 (prolonged)	Legs, pelvis
0.08	x	4	
...	---	---	---
10.00			

Tabella 3.1. Scheda di valutazione degli score diagnostici per l'operatore clinico (VIDEOTAPING)

*Scheda di valutazione dei singoli eventi ticcosi (calibrazione)*

### 3.2 Criteri di reclutamento e soggetti

Il campione oggetto dello studio è costituito da un numero di 9 soggetti affetti da Sindrome di Tourette non impiantati mediante Deep Brain Stimulation (DBS) e con storia clinica documentata in dettaglio. In particolare si necessita delle precedenti valutazioni cliniche mediante scale YGTSS o, se disponibile, tramite il “rush videotape protocol” di Goetz come riferimento per il confronto degli indici di intensità e frequenza del tic.

La popolazione analizzata è costituita da 9 individui ,di cui 7 maschi e 2 femmine.

I soggetti non hanno subito nessun trattamento chirurgico (DBS) ma sono sotto trattamento farmacologico.

Soggetto	Sesso	Età
1	M	29
2	M	11
3	M	12
4	M	37
5	M	7
6	F	27
7	M	14
8	F	11
9	M	16

Tabella 3.2. Caratteristiche dei soggetti partecipanti allo studio

### 3.3 Dispositivo Accelerometrico Indossabile

Il dispositivo accelerometrico indossabile, Protheo V2 CARDIO-ACC, sviluppato da SXT(Sistemi per la Telemedicina di Lecco) è un sistema miniaturizzato con accelerometro triassiale, single-lead ECG, on-board data storage, wireless transmission e onboard ARM7 microprocessor per embedded signal processing.



Figura 11. Dispositivo di acquisizione.

Il dispositivo V2 CARDIO-ACC è dotato di memoria interna e di sensori accelerometrici ed elettrocardiografici (ECG). Grazie agli algoritmi di processing interni è in grado di stimare i seguenti parametri:

- 1.Frequenza Cardiaca(battiti al minuto stimati sulla base degli ultimi 8 intervalli RR);
- 2.Rilevazione segnali anomali(elettrodi staccati);
- 3.Accelerazioni Triassiali campionate a 128Hz;

Protheo può contenere fino a 16 acquisizioni distinte per un massimo di 4 ore totali di registrazione.

Il dispositivo è indossato tramite fascia elastica dotata di taschino (sede del dispositivo) che è fissata in posizione verticale in prossimità dello sterno . Al fine di consentire una corretta rilevazione del segnale ECG due elettrodi adesivi per ECG vanno posizionati sul costato in posizione laterale all'altezza del processo xifoideo.

<b>Componenti</b>	<b>Caratteristiche Tecniche</b>
<b>Scatola</b>	85x83x16mm
<b>USB to DC Power Cable</b>	
<b>Interfaccia</b>	Display 4 cifre
<b>Batteria</b>	Ricaricabile PO-Li 400mAh 3,7 V non estraibile
<b>Caricatore</b>	Ipod USB Power Adapter
<b>Peso</b>	70g

Tabella 3.3. Componenti del dispositivo V2 CARDIO-ACC

### Funzionamento

L'attivazione del dispositivo avviene mediante pressione del pulsante "PUSH": in corrispondenza della pressione si accenderà il LED blu per circa 3 sec. Al termine della fase di avvio il dispositivo si posizionerà sul menu principale .

### Interfaccia utente

L'interfaccia utente del dispositivo è costituita dal tasto contraddistinto dalla scritta PUSH, dai due LED in giallo e blu e dal display. Il menu principale visualizza le seguenti scritte :

REC: avvia una registrazione

BT: attiva la connessione Bluetooth

DIR: visualizza il numero delle pagine

BATT: visualizza lo stato di carica della batteria

OFF: spegne il dispositivo

DEL: cancella tutte le registrazioni presenti in memoria

ORA: visualizza orario interno

La velocità di scansione è di circa 2 secondi per ogni comando e l'attivazione di uno di essi avviene mediante il tasto PUSH in concomitanza della scritta.

Quando è attivata la funzione di registrazione, il dispositivo inizia a registrare e sul display viene visualizzata la durata trascorsa dalla registrazione. Mediante la pressione del tasto PUSH è visualizzata per 30 secondi a lettura istantanea della frequenza cardiaca.

### **3.4 Videoregistrazioni**

La ripresa video del soggetto fornisce informazioni qualitative di supporto all'indagine clinica. Pur non fornendo dati numerici, il video rappresenta una registrazione permanente del movimento utile per l'osservazione ripetuta del paziente da parte del medico, per documentare l'evoluzione delle performance motorie ed eventualmente per fornire alla famiglia e al paziente stesso una evidenza dei miglioramenti e dell'efficacia del trattamento.

La valutazione clinica della sintomatologia legata alla TS viene comunemente eseguita tramite visione della videoregistrazione da parte di un medico esperto. Questi attribuisce un punteggio in base agli eventi rilevanti osservati. Durante le prove cliniche eseguite in ospedale con soggetti affetti da TS si è associata la ripresa video con l'analisi accelerometrica per valutare sui medesimi casi la concordanza degli score diagnostici estratti. In questo modo è possibile riferire le capacità del sistema di monitoraggio indossabile agli standard clinici di stima, al fine di valutare sensibilità, accuratezza e limiti applicativi dello strumento.

La ripresa video è stata effettuata in parallelo all'acquisizione dei segnali accelerometrici, sincronizzando a posteriori i due set di dati. A partire da ogni singola videoregistrazione è stata rintracciata e annotata la sequenza degli eventi ticcosi occorsi durante la prova.

### 3.5 Strumento di analisi software

Advene (Annotate Digital Video, Exchange in Rete), è un progetto in corso nel laboratorio Liris (UMR 5205 CNRS) presso l'Università Claude Bernard Lyon 1. Esso mira a fornire un modello e un formato per condividere annotazioni sui documenti video digitali (film, corsi, conferenze ..), nonché strumenti per modificare e visualizzare hypervideos generati da entrambi le annotazioni e i documenti audiovisivi. Il progetto mira a studiare il modo in cui le comunità di utenti (insegnanti, appassionati di cinema, studenti ..) utilizzano questi strumenti di self-publishing, per condividere i propri documenti audiovisivi e immaginare nuove interfacce di editing e la visualizzazione interattiva di commento e analisi di contenuti audiovisivi.

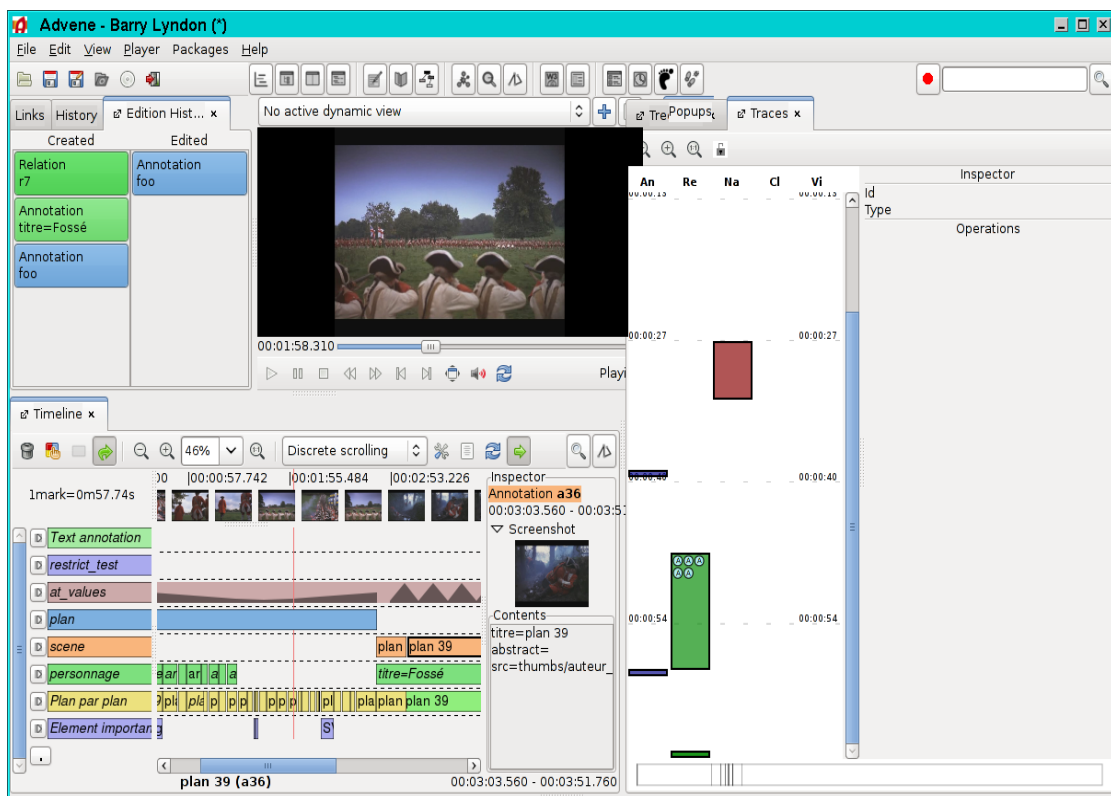


Figura 11. Esempio di interfaccia Advene utilizzata per commentare un video

Come si vede dall'immagine sovrastante l'interfaccia Advene si compone di diverse parti dove è possibile andare ad operare. Nella parte superiore è possibile

associare il video da commentare semplicemente cliccando in alto a sinistra file, “associate a video file”.

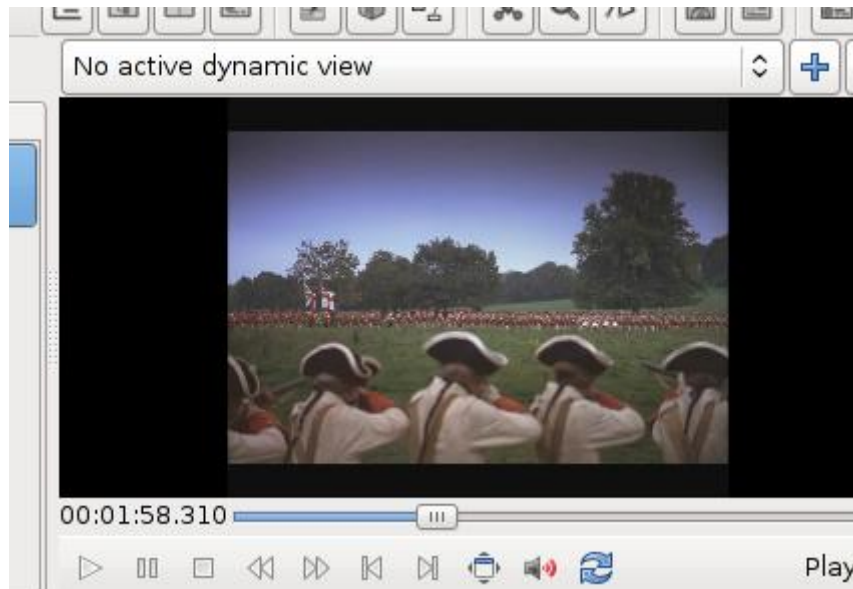


Figura 12. Dettaglio del video

Caricato il video possiamo andare a commentare attraverso la barra in basso a sinistra il nostro video, cliccando o sul video o su text annotation .

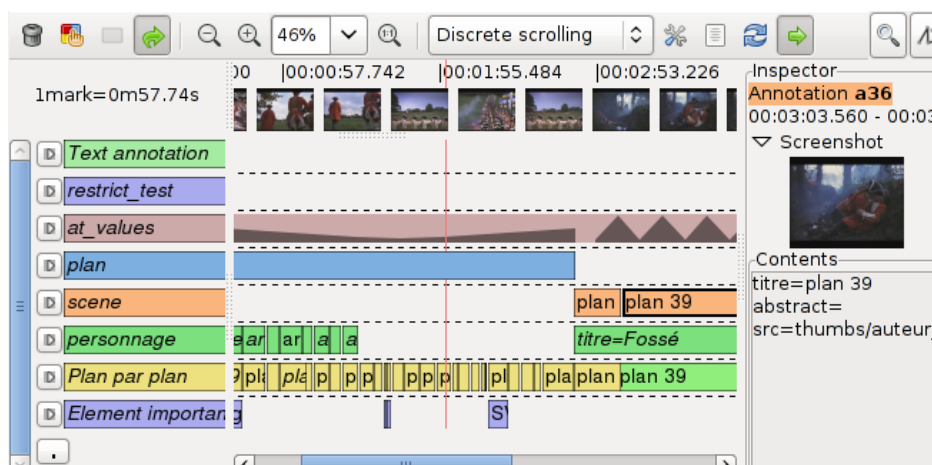


Figura 13. Dettaglio barra dei commenti

Come si vede nella figura, è possibile andare a commentare il video (dividendolo in ad esempio parti che riguardano il personaggio, la scena,...etc). La cosa interessante è che relativamente allo stesso video, più persone possono confrontarsi e inserire i loro giudizi a riguardo e questo anche nella stessa interfaccia salvando il proprio file Advene e caricandolo su di un'unica interfaccia.

### 3.6 Elaborazione dei dati

I dati ottenuti attraverso il dispositivo indossabile Protheo V2 cardio ACC sono scaricati via Bluetooth al Pc tramite un programma Protheo II connector.



Figura 14. Acquisizione dati

Ogni dispositivo indossabile ha associato un colore :giallo, rosso, arancione, bianco, marrone e verde a cui sono assegnati i seguenti numeri:

dispositivo 1=giallo

dispositivo2=rosso

dispositivo3=arancione

dispositivo4=bianco



dispositivo5=marrone

dispositivo6=verde

A ogni dispositivo è associata una porta COM per lo scaricamento via Bluetooth dei dati.

I dati scaricati possono essere visualizzati attraverso il programma Programma Protheine in ambiente Matlab®, che restituisce una struttura che contiene i dati acquisiti con il dispositivo indossabile riguardanti il segnale accelerometrico e la frequenza cardiaca (HR,RR).

Lo scopo dell'elaborazione dei dati conseguenti alle acquisizioni preliminari è quello di implementare un algoritmo automatico per la detezione e la classificazione degli eventi ticcosi, che identifichi, a partire dal solo segnale accelerometrico, un indice dello stato patologico che possa sostituire o integrare quello clinico.

Non vi sono informazioni relative all'elaborazione dei segnali per le peculiarità manifestate dalla TS. Al fine di rilevare il tic in termini di intensità, durata, frequenza e complessità, l'elaborazione dei tracciati sarà essenzialmente volta a discriminare gli episodi sintomatici dalle comuni attività motorie, che rappresentano in questa applicazione un "rumore" indesiderato. A tale scopo si eseguirà primariamente un'analisi in frequenza sui segnali di accelerazione per evidenziare un'eventuale banda passante caratterizzante le tipologie ticcose, che permetta quindi di procedere al conseguente filtraggio.

Per raggiungere tale obiettivo il trattamento dei dati ha dovuto rispondere a due diversi requisiti operativi:

- fase 1: preparazione dei tracciati accelerometrici per il confronto con le sequenze di eventi rilevati da video.
- fase 2: ricerca di metodi ottimali per il riconoscimento e l'estrazione degli eventi ticcosi; caratterizzazione in frequenza degli atti motori patologici e proposta di un algoritmo parametrizzato per la detezione ed il conteggio dei tic.

Le elaborazioni compiute ed i risultati quantitativi prodotti riguardano i 9 soggetti esaminati, a causa della natura “atipica” dei tic associati ad alcuni di loro .

Le operazioni di elaborazione dei segnali, implementazione di algoritmi ed estrazione dei parametri di interesse sono state realizzate con algoritmi appositamente implementati in ambiente Matlab® .

Carichiamo in Matlab i dati forniti da Protheo V2 cardio ACC e li elaboriamo con lo scopo di ottenere il tracciato accelerometrico filtrato del soggetto. Dopo aver filtrato il segnale andiamo a riconoscere tramite un algoritmo i picchi massimi dell’accelerazione che rappresentano gli eventi ticcosi riconosciuti dall’accelerometro all’interno del WD.

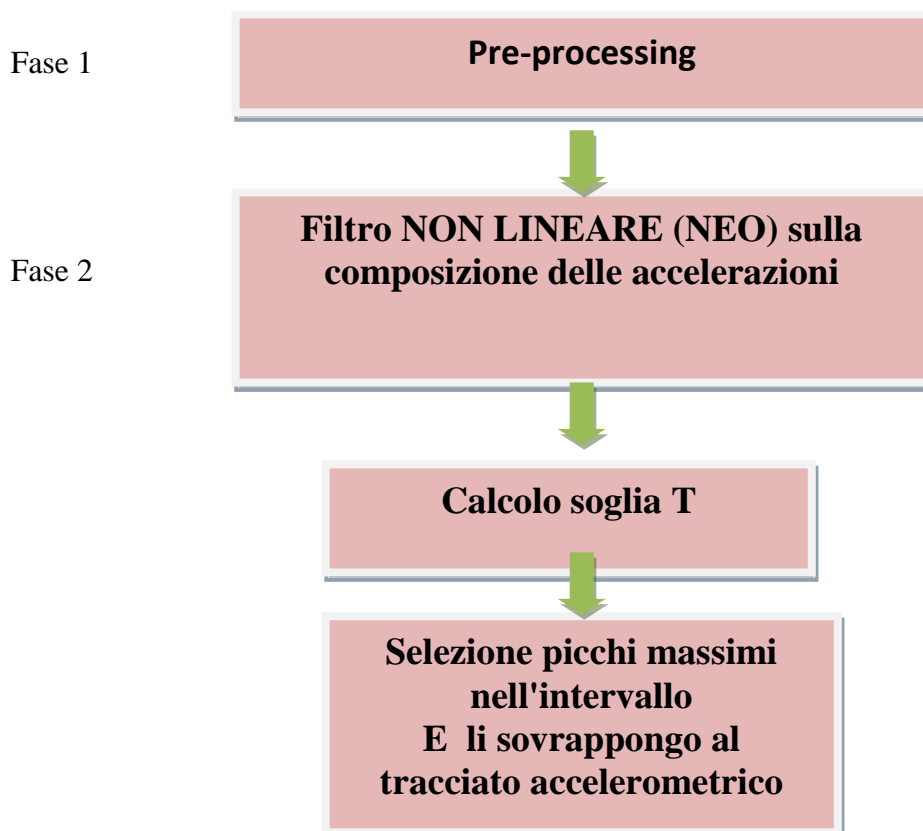


Figura 15. Schema delle fasi di elaborazione dei dati

## Fase 1. Pre -processing

Il dispositivo indossabile restituisce tre differenti tracciati accelerometrici corrispondenti ai tre assi di rilevazione di cui il sensore MEMS è dotato. Tali tracciati sono espressi in livelli digitali di tensione (V) e necessitano di essere pre-trattati prima di procedere ad ulteriori elaborazioni tramite:

1. conversione livelli digitali (V) – accelerazione (g) (figura)
2. rimozione offset intrinseco del sensore;
3. eliminazione incremento dovuto alla forza di gravità.

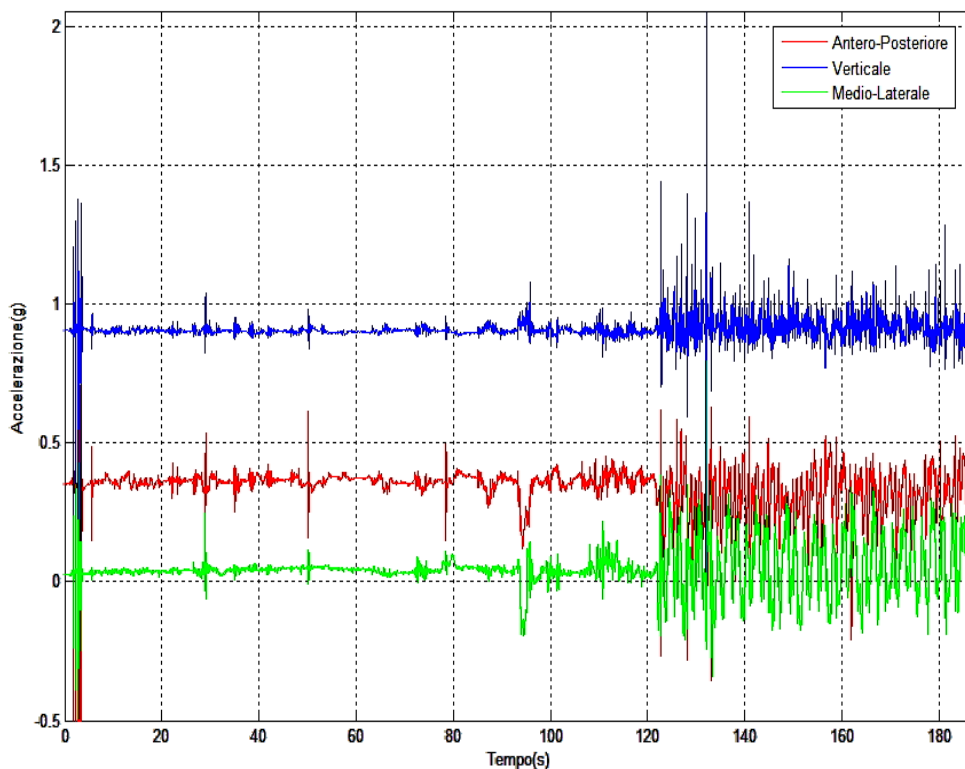


Figura 16. Tracciati grezzi, conversione accelerazione in g. Si noti l'offset del segnale AP (rosso) e ML (verde) rispetto allo zero e del segnale V (blu) rispetto a 1g.

Un ulteriore trattamento utile all'esaltazione degli eventi patologici evidenziato dalle prime valutazioni qualitative sui tracciati è il calcolo del *modulo del vettore risultante* dalla composizione dei vettori accelerazione sui tre assi. Si è notato che assai difficilmente un evento ticcoso si manifesta su un unico asse, ma si riflette con relativa intensità su tutti gli assi. Al contrario, variazioni inerziali dovute ad atti motori complessi (i.e. variazioni posturali, cammino, respiro etc.) che costituiscono

un rumore che tende a mascherare il tic si ripartiscono con dinamiche disomogenee sui tre assi. La composizione dei tre vettori tenderà quindi ad esaltare i picchi accelerometrici dovuti alle manifestazioni ticchettose e ad attenuare le variazioni inerziali non sincrone dovute ai normali atti motori

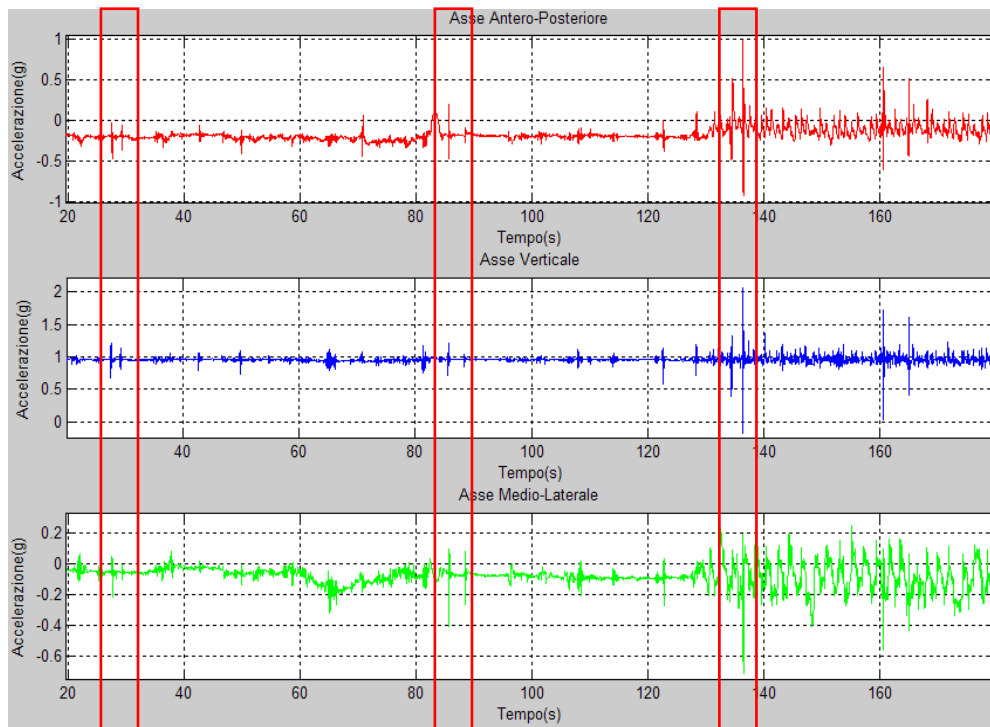


Figura 17. Rimozione accelerazione di gravità sui tracciati. In evidenza alcuni picchi accelerometrici dovuti ad eventi ticchettosi ripartiti sui tre assi.

$$\|\vec{a}_{MEMS}\| = \sqrt{a_{AP}^2 + a_V^2 + a_{ML}^2}$$

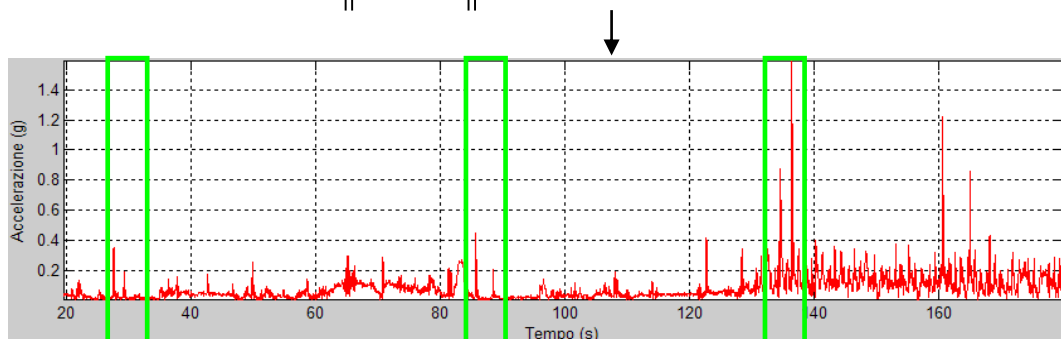


Figura 18. Modulo della composizione vettoriale della accelerazione sui tre assi. In evidenza alcuni picchi dei tic esaltati durante la composizione.

Tenendo conto dell'incertezza con la quale può essere valutata la frequenza caratteristica del cammino e la variabilità intrinseca degli eventi ticcosi, nonché da una prima valutazione qualitativa delle prove eseguite, la banda ottimale per il filtraggio del segnale accelerometrico è stata collocata tra i 5 e i 12 Hz.

Si è deciso di utilizzare un filtro digitale IIR (*Infinite Impulse Response*) Butterworth di terzo ordine, già ampiamente utilizzato in molteplici casi di studio riguardanti l'analisi del movimento con dispositivi accelerometrici.

### **Fase 2. Filtro (NEO) sulla composizione delle accelerazioni**

A seguito del filtraggio in frequenza ed applicato ai segnali grezzi, filtro NEO (*Non-linear Energy Operator*), è stato utilizzato per la capacità di identificare i picchi notevoli per poi procedere ad eliminare tutto il resto. (vd.pag -32) Successivamente si è arrivati ad ottenere i picchi massimi riconosciuti in rosso sovrapposti al tracciato accelerometrico.

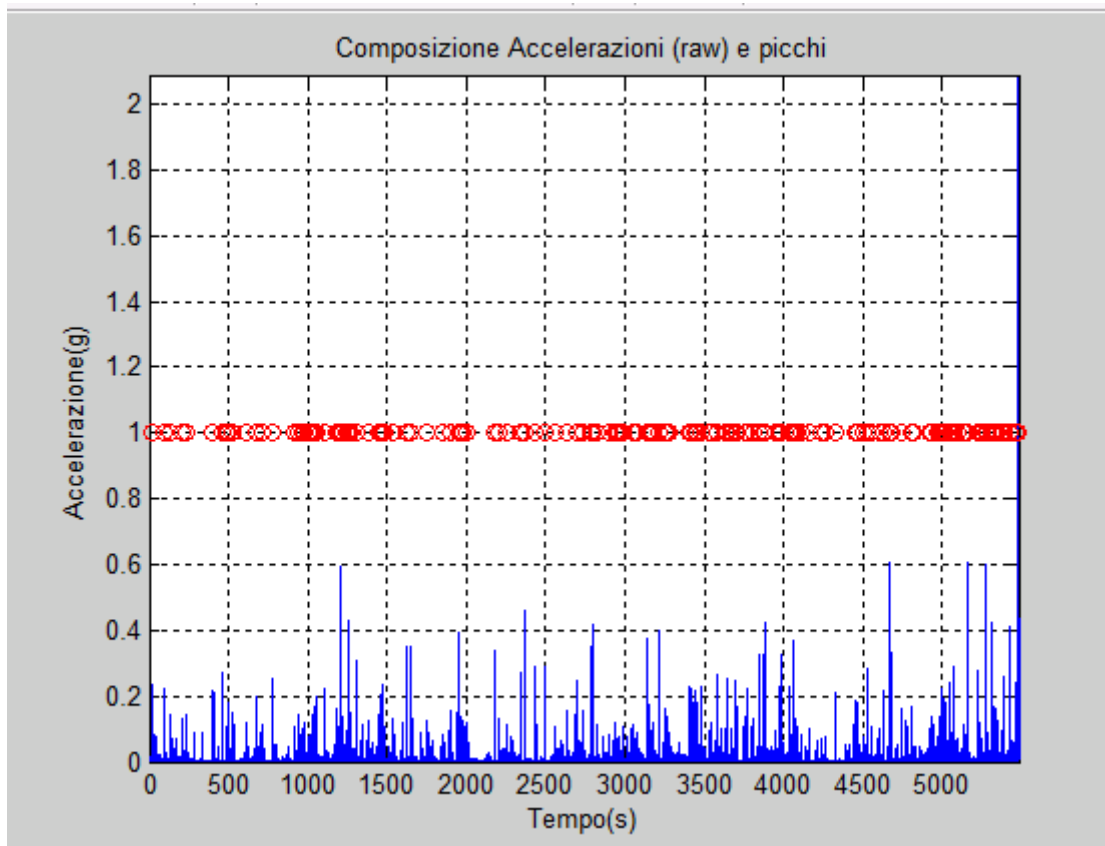


Figura 19. Filtraggio passa-banda e filtro NEO. Picchi riconosciuti (rosso)

### 3.6.1 La taggatura double blind in Advene

In Advene andiamo a taggare l'evento video corrispondente all'evento ticcoso del soggetto.

Questa taggatura viene fatta da due operatori diversi.

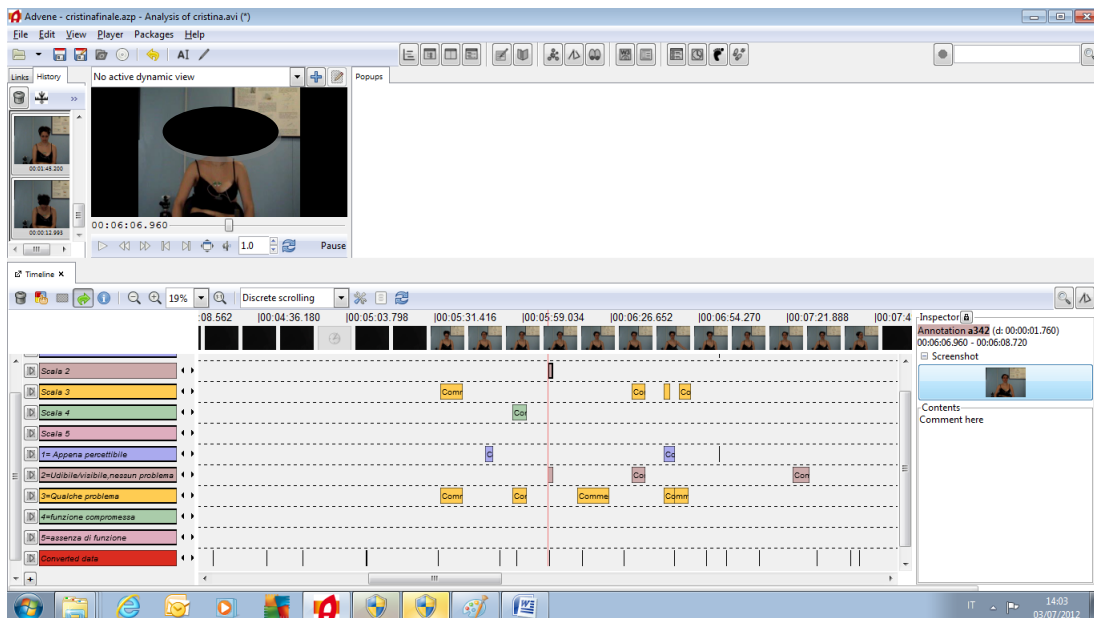


Figura 20. Interfaccia Advene

operatore 1: ha svolto tutta la procedura a partire dal posizionamento della fascia con dispositivo indossabile alla fase di registrazione. Questo operatore conosce bene il soggetto.

Operatore 2: ha ricevuto i file da operatore uno per elaborarlo in double blind. Non conosce quindi il soggetto.

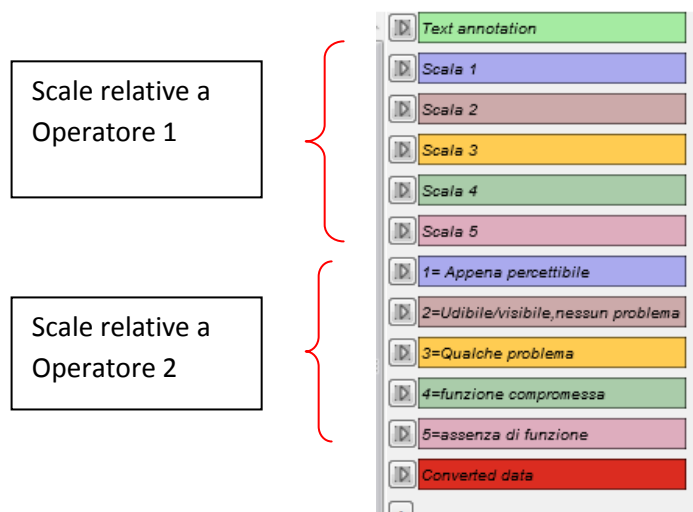


Figura 21. Particolare barre di commento

Successivamente carichiamo in Advene gli eventi ticcosi denominati picchi massimi dell'accelerazione con lo scopo di confrontare l'evento ticcoso associato al video taggato in double blind con i picchi massimi riconosciuti dall'algoritmo di detezione in ambiente Matlab.



Figura 22. Rappresentazione grafica dei picchi dell'accelerazione

In Advene riusciamo, come si vede nella figura sovrastante, a correlare l'evento video associato al tic con il picco massimo dell'accelerazione.

Le situazioni che possono crearsi sono le seguenti:

1. Il software ha riconosciuto un picco massimo che è correlato all'evento taggato da entrambi gli operatori visibile nel video.

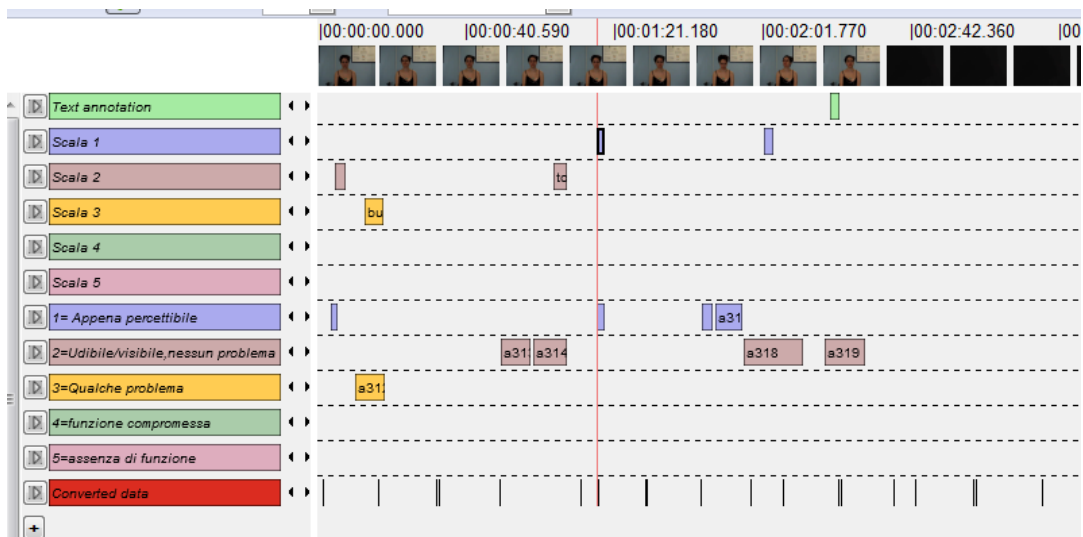


Figura 23. Rappresentazione grafica del picco dell'accelerazione corrispondente alla taggatura dei due operatori

2. il software non ha riconosciuto un picco massimo ma abbiamo un evento ticcoso riconosciuto da entrambi a cui è associato l'evento video.



Figura 24. Rappresentazione grafica della taggatura non riconosciuta dal software

3. Il software ha riconosciuto un picco massimo ma gli operatori non lo vedono.

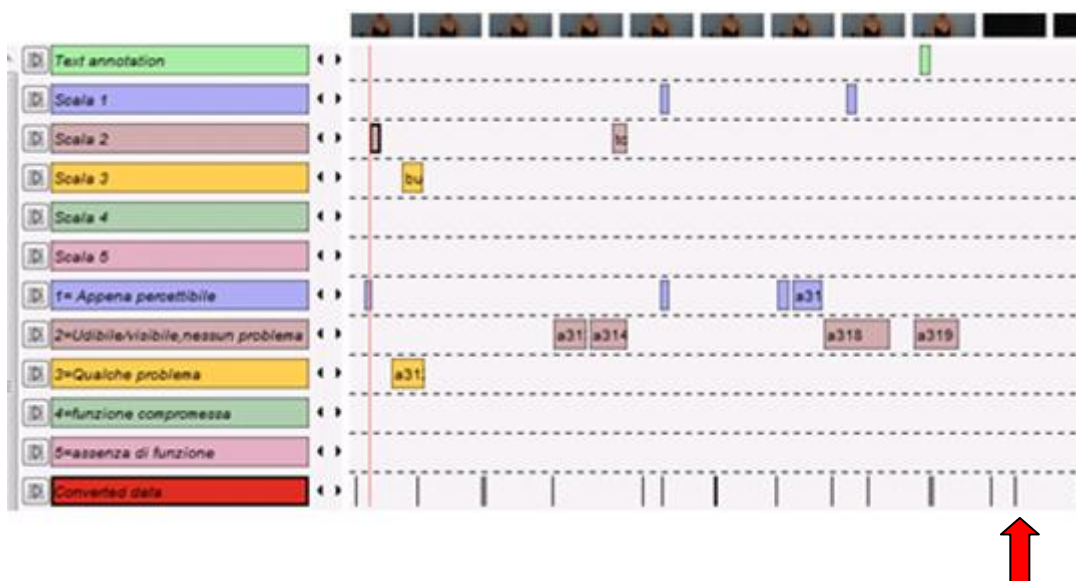


Figura 25. Rappresentazione del picco dell'accelerazione non riconosciuto dagli operatori (freccia rossa)

Nei quattro casi il riconoscimento può essere fatto dal primo o dal secondo operatore o da entrambi.

La procedura è stata ripetuta per i nove soggetti. I dati sono stati estratti poi da Advene in Excel e sono stati confrontati



#### 4. RISULTATI

In questo capitolo presentiamo i risultati della valutazione del riconoscimento dei tic per i nove soggetti analizzati. I soggetti reclutati allo studio sono stati analizzati presso il Laboratorio di Analisi del Movimento dell'Istituto Ortopedico "R.Galeazzi" IRCCS. Non è stata effettuata una clusterizzazione dei soggetti in base alla severità della patologia in modo da andare a valutare l'affidabilità del sistema nel suo complesso ed in tutte le situazioni patologiche. E' indubbio che per sua intrinseca composizione (1 solo accelerometro sul tronco) il sistema automatico dovrebbe essere inadatto alla valutazione della patologia nei suoi stadi iniziali (eventi ticcosi solo facciali e di bassa intensità) ma scopo corollario di questa sperimentazione è anche di verificare anche i limiti di applicabilità di un simile approccio strumentale.

Dei singoli soggetti vengono valutati :

- intensità del picco accelerometrico;
- registrazione della presenza/assenza e scala del tic da parte dei due operatori e del software.

Nel seguito vengono riportati soggetto per soggetto le tabelle che illustrano le corrispondenze (o meno) delle elaborazioni soggettive degli operatori in merito alla detezione dei TIC (e la corrispondente scala di severità) includendo nelle colonne finali anche il riconoscimento effettuato dal software automatico sulla base delle intensità del picco accelerometrico.

Soggetto 1 –

INTENSITA' (in g)	OP. 1	SCALA	OP. 2	SCALA	SW
0,001169692	1	1	0	0	1
0,001569813	1	1	1	1	1
0,000520685	1	1	0	0	1
0,001182731	1	1	0	0	1
0,002028831	1	1	1	1	1
0,000418902	1	1	0	1	1
0,001980475	1	2	0	0	1
0,000424102	1	2	1	1	1
	1	2	0	0	0
0,000563702	1	2	0	0	1
0,000953159	1	2	0	0	1
0,000636765	1	2	1	1	1
	1	2	0	0	0
0,001963294	1	2	0	0	1
<b>Totale</b>	<b>14</b>		<b>4</b>		<b>12</b>

Soggetto 2-

INTENSITA' (in g)	OP. 1	SCALA	OP. 2	SCALA2	SW
0,001286352	1	1	0	0	1
	1	1	0	0	0
	1	1	0	0	0
0,0029373	1	1	1	2	1
	1	1	1	2	0
	1	1	0	0	0
	1	1	0	0	0
0,000764397	1	1	0	0	1
0,00494588	1	1	0	0	1
0,010087231	1	1	0	0	1
0,001958391	1	1	0	0	1
	1	1	0	0	0
0,000380322	1	1	1	2	1
0,000448883	1	1	0	0	1
0,001496065	1	1	1	1	1
	1	2	0	0	0
0,001789873	1	2	0	0	1
	1	2	0	0	0
	1	2	1	2	0
0,004882165	1	2	1	2	1
	1	2	1	2	0
	1	2	0	0	0
	1	2	0	0	0
	1	2	1	2	0
	1	2	1	2	0
	1	2	1	2	0
0,001075359	1	2	1	2	1
0,001469498	1	2	1	2	1
0,001035169	1	1	0	0	1
0,007056101	1	1	0	0	1
	1	1	0	0	0
	1	1	0	0	0
0,001792924	1	1	0	0	0
	1	1	0	0	0
0,002110527	1	1	0	0	0
	1	1	0	0	0
<b>Tot</b>	<b>36</b>		<b>12</b>		<b>15</b>

Soggetto 3 -

INTENSITA' (in g)	OP. 1	SCALA	OP. 2	SCALA2	SW
	1	1	0	0	0
0,001440171	1	1	0	0	1
	1	1	0	0	0
	1	1	0	0	0
	1	1	0	0	0
0,011262736	1	2	0	0	1
	1	2	0	0	0
	1	2	0	0	0
0,003336408	1	2	0	0	1
0,003891365	1	2	0	0	1
	1	2	0	0	0
0,018549196	1	2	0	0	1
	1	2	0	0	0
	1	2	0	0	0
	1	2	0	0	0
0,000389311	1	2	1	3	1
	1	2	0	0	0
	1	2	1	3	0
	1	2	1	3	0
0,000728277	1	2	1	0	1
	1	3	0	0	0
	1	3	0	0	0
0,011956221	1	3	0	0	1
	1	3	1	3	0
	1	3	0	0	0
0,010256785	1	3	1	3	1
0,008834422	1	3	1	3	1
	1	3	0	0	0
	1	3	0	0	0
	1	3	1	3	0
	1	3	1	3	0
	1	3	0	0	0
	1	3	0	0	0
	1	3	1	3	0
	1	3	1	3	0
	1	3	1	3	0
	1	3	1	3	0
	1	3	1	3	0
	1	4	1	3	0
	1	4	0	0	0
0,001212925	1	4	1	3	1
	1	4	1	3	0
	1	4	1	3	0
0,003197495	1	4	1	3	1
<b>Totale</b>	<b>40</b>		<b>16</b>		<b>12</b>

Soggetto 4 -

INTENSITA' (in g)	OP. 1	SCALA	OP. 2	SCALA2	SW
	1	1	0	0	0
0,012097176	1	1	0	0	1
0,02522958	1	2	0	0	1
	1	2	0	0	0
0,031690346	1	2	0	0	1
	1	2	0	0	0
0,011044199	1	2	0	0	1
0,005730349	1	2	0	0	1
	1	2	0	0	0
0,004607182	1	2	0	0	1
0,02053953	1	2	0	0	1
	1	2	0	0	0
0,019285285	1	2	0	0	1
	1	2	0	0	0
0,011899871	1	2	0	0	1
	1	2	0	0	0
0,024110634	1	3	0	0	1
	1	3	0	0	0
0,007272765	1	3	0	0	1
	1	3	0	0	0
0,007415351	1	3	0	0	1
0,011336319	1	3	0	0	1
	1	3	0	0	0
0,017465524	1	3	1	3	1
	1	3	0	0	0
	1	3	0	0	0
<b>Totale</b>	<b>26</b>		<b>1</b>		<b>14</b>

Soggetto 5 -

<b>INTENSITA' (in g)</b>	<b>OP. 1</b>	<b>SCALA</b>	<b>OP. 2</b>	<b>SCALA2</b>	<b>SW</b>
	1	1	0	0	0
0,000476871	1	1	0	0	1
	1	1	0	0	0
	1	1	0	0	0
0,000899164	1	1	0	0	1
	1	1	1	2	0
	1	1	1	2	0
	1	1	0	0	0
	1	2	0	0	0
	1	2	0	0	0
	1	2	1	2	0
	1	2	1	2	0
0,003779612	1	2	1	2	1
0,0012956	1	2	1	2	1
	1	2	1	2	0
0,002218659	1	2	1	2	1
0,00301511	1	2	1	2	1
	1	2	1	2	0
	1	2	0	0	0
	1	3	0	0	0
	1	3	1	2	0
0,027614075	1	3	0	0	1
	1	3	1	2	0
	1	3	1	2	0
0,004177341	1	3	0	0	1
<b>Totale</b>	<b>25</b>		<b>13</b>		<b>8</b>

Soggetto 6 -

<b>INTENSITA' (in g)</b>	<b>OP. 1</b>	<b>SCALA</b>	<b>OP. 2</b>	<b>SCALA2</b>	<b>SW</b>
0,001856111	1	1	1	1	1
	1	1			
0,001446903	1	1	1	1	1
	1	2	1	1	
	1	2	1	2	
0,004464417	1	2	1	2	1
0,00105128	1	2			1
	1	2	1	2	
0,002492097	1	2			1
	1	2	1	2	
	1	2	1	2	
	1	2	1	1	
	1	3	1	5	
0,002255556	1	3			1
	1	3	1	2	
0,004414563	1	3	1	3	1
	1	3	1	3	
0,002142544	1	3	1	1	1
0,003521128	1	3			1
0,002789977	1	3	1	3	1
0,001510122	1	4	1	3	1
0,001388918	1	4	1	3	1
	1	4	1	3	
	1	5	1	5	
<b>Totale</b>	<b>24</b>		<b>19</b>		<b>12</b>

Soggetto 7 -

INTENSITA' (in g)	OP. 1	SCALA	OP. 2	SCALA2	SW
	1	1	0	0	0
	1	1	1	1	0
	1	1	1	1	0
	1	1	1	2	0
	1	1	0	0	0
	1	1	1	2	0
0,004402158	1	1	0	0	1
0,002133272	1	1	0	0	1
0,001655545	1	1	1	2	1
0,001359458	1	1	1	2	1
	1	1	1	2	0
	1	1	0	0	0
	1	1	0	0	0
	1	2	0	0	0
0,00567712	1	2	1	2	1
	1	2	1	2	0
0,000885318	1	2	1	2	1
	1	2	1	2	0
0,000885318	1	2	0	0	1
	1	2	1	2	0
	1	2	0	0	0
0,007385544	1	2	0	0	1
	1	2	0	0	0
0,004627761	1	2	1	2	1
0,001562762	1	2	1	2	1
	1	2	1	2	0
<b>totale</b>	<b>26</b>		<b>15</b>		<b>10</b>



Soggetto 8 -

INTENSITA' (in g)	OP. 1	SCALA	OP. 2	SCALA2	SW
	1	1	0	0	0
	1	2	1	3	0
0,00074019	1	2	0	0	1
0,002604168	1	2	0	0	1
0,007731758	1	2	0	0	1
0,004636462	1	3	0	0	1
	1	3	0	0	0
	1	3	0	0	0
0,00073046	1	3	0	0	1
	1	3	0	0	0
0,002306525	1	3	0	0	1
0,002701646	1	3	0	0	1
	1	3	0	0	0
0,007823901	1	3	0	0	1
	1	3	0	0	0
	1	3	0	0	0
0,008959781	1	4	0	0	1
	1	4	0	0	0
totale	<b>18</b>		<b>1</b>		<b>9</b>

Soggetto 9 -

INTENSITA' (in g)	OP. 1	SCALA	OP. 2	SCALA2	SW
0,002780285	1	2	0	0	1
0,001193714	1	2	1	2	1
	1	2	1	2	0
0,001793182	1	2	0	0	1
	1	3	0	0	0
0,002954271	1	3	1	3	1
0,00179029	1	3	1	3	1
	1	3	0	0	0
0,001329491	1	3	1	3	1
0,001606897	1	3	1	3	1
	1	3	0	0	0
	1	3	1	3	0
	1	3	1	3	0
0,001204422	1	3	0	0	1
0,002458998	1	3	0	0	1
	1	4	0	0	0
	1	4	0	0	0
0,011487515	1	4	0	0	1
0,034493774	1	4	0	0	1
	1	4	1	3	0
	1	4	0	0	0
0,010472124	1	4	0	0	1
	1	4	1	3	0
0,001161145	1	4	1	3	1
0,00389536	1	4	1	4	1
	1	4	1	4	0
	1	4	1	4	0
	1	4	1	4	0
	1	4	1	4	0
	1	4	1	2	0
0,002299338	1	4	1	2	1
	1	4	1	4	0
0,002038501	1	4	0	0	1
	1	4	0	0	0
	1	4	1	2	0
0,002331551	1	4	1	3	1
<b>totale</b>	<b>36</b>		<b>21</b>		<b>17</b>

Dall'analisi clinica svolta dagli operatori, i tic per ciascun soggetto si sono manifestati con la scala/e di intensità riportata nella sottostante tabella.

***Tipologia e scala dei tic dei singoli soggetto***

Soggetto	Sesso	Età	Tipologia tic	Scale
1	F	11	occhi, busto	1,2
2	M	29	occhi, smorfie facciali	1,2
3	M	16	busto	1,2,3,4
4	M	37	busto, smorfie facciali	1,2,3
5	M	7	smorfie, occhi	1,2,3
6	F	27	busto	1,2,3,4,5
7	M	12	occhi	1,2
8	M	14	occhi, testa, busto	1,2,3,4
9	M	11	vocali, busto	2,3,4

Un'analisi più stratificata della classificazione dei tic effettuata dall'operatore 1 (che è il più esperto nella valutazione clinica) produce la seguente tabella.

***Diversificazione delle scale da parte dell'operatore 1***

Soggetto	Scale	Scala 1	Scala 2	Scala 3	Scala 4	Scala 5
1	1,2	6	8			
2	1,2	17	19			
3	1,2,3,4	5	15	14	3	
4	1,2,3	2	14	10		
5	1,2,3	8	11	6		
6	1,2,3,4,5	3	9	8	3	1
7	1,2	13	13			
8	1,2,3,4	1	4	11	2	
9	2,3,4	4	11	21		

Da quanto precedentemente detto esistono quindi dei soggetti che potrebbero risultare critici per la determinazione automatica dei tic in quanto manifestano solo episodi lievi e a carico della sola faccia.

L'analisi complessiva comunque svolta permette la realizzazione della seguente tabella.

**Confronto tic riconosciuti tra operatore 1 e SW**

Soggetto	Operatore1	SW	Tipologia tic	Corrispondenza %le
1	14	12	occhi,busto	85,7 %
2	36	15	occhi,smorfie facciali	41,7 %
3	40	12	busto	30 %
4	26	14	busto, smorfie facciali	53,8 %
5	25	8	smorfie,occhi	32 %
6	24	12	busto,	50 %
7	26	10	occhi	38,5 %
8	18	9	occhi, testa, busto	50 %
9	36	17	vocali,busto	47,2 %
<b>Totale</b>	<b>245</b>	<b>109</b>		<b>44,5 %</b>

La percentuale di tic osservati dal SW rispetto quelli osservati dall'operatore 1 è del 44,5%.

Tale basso valore conferma le criticità che si erano all'inizio previste.

L'analisi statistica (t-test per misure ripetute con  $P > 0,95$ ) conferma i dati espressi.

Pertanto procediamo ad escludere i soggetto con livelli di patologia bassi che si manifesta con tic solo facciali

Della tabella precedente vengono estrapolate due tabelle relative a :

Caso 1-Considero solo pazienti con tic facciali

Soggetto	Operatore1	SW	Tipologia tic	Corrispondenza %le
2	36	15	occhi,smorfie facciali	41,3 %
5	25	8	smorfie,occhi	32 %
7	26	10	occhi	38,5 %
<b>Totale</b>	<b>87</b>	<b>33</b>		<b>37,9 %</b>

*Confronto tic riconosciuti tra operatore 1 e SW relativamente ai soli tic facciali*

Caso 2 -Considero solo pazienti che elicitano tic facciali e del busto

Soggetto	Operatore1	SW	Tipologia tic	Corrispondenza %le
1	14	12	occhi,busto	85,7 %
3	40	12	Busto	30 %
4	26	14	busto,smorfie facciali	53,8 %
6	24	11	busto,	58,3 %
8	18	9	occhi, testa, busto	50 %
9	36	17	vocali, busto	47,2 %
<b>Totale</b>	<b>158</b>	<b>78</b>		<b>49,4 %</b>

*Confronto tic riconosciuti tra operatore 1 e SW rispetto a tutti i tic.*

Si verifica che nel caso dei tic riferiti al busto il software presenta una rispondenza migliore e pari al 49%. Mentre nel caso di soli tic facciali scende al 37%.

In realtà dalla seconda tabella andrebbero ulteriormente scorporati i tic riferiti al solo tronco del soggetto per valutare una più coerente corrispondenza.

Caso 2b - Considero solo pazienti che elicitano tic facciali e del busto ma considero solo i tic che coinvolgono il tronco.

Soggetto	Operatore1	SW	Tipologia tic	Corrispondenza %le
1	14	12	Busto	77,8 %
3	35	11	Busto	31,4 %
4	24	13	busto	54,2 %
6	21	10	busto,	47,6 %
8	17	9	Busto	52,9 %
9	36	17	Busto	47,2 %
<b>Totale</b>	<b>147</b>	<b>78</b>		<b>53,1 %</b>

*Confronto tic riconosciuti tra operatore 1 e SW relativamente ai soli tic del busto*

La corrispondenza aumenta leggermente ma la differenza tra le due casistiche risulta sempre elevata e significativa.

L'analisi statistica (t-test per misure ripetute con  $P > 0,95$ ) conferma i dati espressi.

Si nota nelle tabelle dei soggetti come l'algoritmo debba essere maggiormente ottimizzato per riconoscere eventi severi che oggi vengono scartati perché considerati movimenti volontari (es. cammino).

Ciò rappresenta un limite attuale del metodo che dovrà essere considerato negli sviluppi futuri.

Analoga analisi viene effettuata tra l'operatore esperto e quello non esperto.

***Tabella comparativa tic riconosciuti tra operatore 1 e operatore 2***

<b>Operatore1</b>	<b>Operatore2</b>
14	4
36	12
40	16
26	1
25	13
24	19
26	15
18	1
36	21
245	102

*Confronto tic riconosciuti tra operatore 1 e SW relativamente ai soli tic del busto*

L'operatore non esperto ha un tasso di riconoscimento dei tic pari al 41,6 % rispetto all'operatore esperto.

I maggiori errori si verificano per la durata e gli eventi di bassa intensità.

Paragonando la condizione di operatore uno e due con la condizione operatore uno e software si verifica che il software si comporta come un operatore inesperto presentando una differenza relativa solo pari al 1,5 % rispetto alla valutazione effettiva svolta dall'operatore esperto.

L'analisi statistica (t-test per misure ripetute con  $P > 0,95$ ) conferma i dati espressi.

Non si riscontrano differenze significative invece tra l'operatore non esperto e la classificazione automatica data dal software.

## 5. CONCLUSIONI

Il miglioramento della qualità della vita e del disagio sociale sono fattori determinanti che i soggetti Tourette e non solo chiedono con forza.

Le ripetute visite, i cambiamenti farmacologici, ansia e depressione vengono affidati al giudizio del medico curante per la valutazione del quadro sintomatologico che li affligge e la loro cura. In assenza di una quantificazione oggettiva del “tic” associato alla sindrome, diventa difficoltoso valutare l’evolversi della patologia, monitorarne i cambiamenti ed apprezzarne gli eventuali miglioramenti.

Il protocollo di analisi proposto cerca di integrarsi nella valutazione diagnostica e qualitativa apportando una misura quantitativa.

Il sistema realizzato e testato in questo studio per la registrazione e la detezione dei tic ha dimostrato buone capacità di discriminazione e classificazione degli eventi ticcosi, per soggetti con scale di intensità elevata (scala 3-4) mentre si è dimostrato incapace di riconoscere tic di lieve entità come smorfie facciali o tic vocali, con performance simile (differenza di classificazione pari al 1,5%) ad un operatore inesperto.

L’operatore esperto, che nel nostro studio rappresenta il gold standard, si staglia come statisticamente differente ( $P > 0.95$ ) all’operatore non skillato e al software.

Rispetto al secondo evidenzia molti più episodi, essendo il metodo strumentale incapace di rilevare solo facciali e/o vocali, dato il suo posizionamento sul corpo.

Rispetto all’operatore non esperto la differenza è dovuta alla capacità di separazione degli eventi ticcosi e alla loro scala. Ad esempio l’operatore uno riconosce tic anche di venti minuti di durata; questo non è possibile e coerente con la realtà clinica.

Dal punto di vista globale, invece, operatore non esperto e software mostrano una valutazione complessiva simile.

Le misure oggettive fornite dal sistema possono costituire una valida integrazione alla valutazione medica, in modo da offrire a neurologi, neurochirurghi e psichiatri un quadro clinico maggiormente dettagliato, aggiornato e completo del paziente.



Proprio nel paziente, si concentrano in ultima analisi l'impegno e lo sforzo di ricerca a cui è rivolto l'opportunità del lavoro svolto, perché possa beneficiare della qualità.

## SVILUPPI FUTURI

L'utilizzo di un nuovo framework clinico integrato può costituire un nuovo mezzo, non invasivo, che sia di ausilio al team multidisciplinare e capace di andare a discriminare in modo più sensibile ed affidabile un trattamento farmacologico o un trattamento pre e post intervento. Lo strumento potrà essere esteso a patologie neurologiche affini come il Parkinson e non solo.

Questo nuovo protocollo permetterà al clinico di tenere traccia della storia clinica del soggetto a livello non solo quantitativo per il riconoscimento e quantificazione dei tic ma anche visivo con la possibilità di andare a commentare tic o manifestazioni particolari nel soggetto.

Inoltre si potrà andare ad investigare una eventuale correlazione clinica con stati emotivi o di stress cui il paziente è soggetto e la loro potenziale influenza sulla frequenza ed intensità dei tic attraverso l'aggiunta dei parametri di variabilità cardiaca.

Lo strumento costituirà un mezzo capace di comunicare laddove la terapia sostenuta venga effettuata in centri diversi rappresentando un nuovo "link" di comunicazione nella ricerca scientifica.

In particolare, nella fase ricerca in via del tutto preliminare e inattesa, sono state evidenziate grazie a questo strumento delle risposte positive di trattamento con la musica.

La fase successiva del progetto di ricerca potrà occuparsi di testare le capacità del sistema nelle nuove condizioni di utilizzo con la musica, non solo nel paziente affetto da Sindrome di Tourette ma anche nel Parkinsoniano.

## BIBLIOGRAFIA

1. Christopher G. Goetz, MD, Sue Leurgans, PhD, "Home Alone: Methods to Maximize Tic Expression for Objective Videotape Assessments in Gilles de la Tourette Syndrome", *Movement Disorder*, Vol. 16, No. 4, 2001, pp. 693–697.
2. Christopher G. Goetz, MD, Eric J. Pappert, MD, "Advantages of a Modified Scoring Method for the Rush Video-Based Tic Rating Scale", *Movement Disorders* Vol. 14, No. 3, 1999, pp. 502–506
3. Nishkam Ravi, Nikhil Dandekar, "Activity Recognition from Accelerometer Data", *American Association for Artificial Intelligence*, 2005
4. Steven T. Moore, Hamish G. MacDougall, "Long-term monitoring of gait in Parkinson's disease", *Gait & Posture* 26 (2007) 200–207
5. Shyamal Patel, Richard Hughes, Paolo Bonato, Senior Member, IEE, "Using Wearable Sensors to Predict the Severity of Symptoms and Motor Complications in Late Stage Parkinson's Disease", 30th Annual International IEEE EMBS Conference, April 16, 2008.
6. Alsobrook JP, Pauls DL. The genetic of Tourette syndrome. *Neurol Clin* 1997; 15:381-382
7. Castellanos FX, Giedd JN, Elia J, Marsh WL, Ritchie GF, Hamburger SD. Controlled stimulant treatment of ADHD and comorbid Tourette's syndrome: effects of stimulant and dose. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 589-596
8. Choen D.J., Detlor J., Young G., et al.; "Gilles de la Tourette Syndrome". *Arch. Gen. Psychiatry* 1980; 37: 1350-1357
9. De Groot CM, Yeates KO, Baker GB, Bornstein RA. Impaired neuropsychological functioning in Tourette's syndrome subjects with co-occurring obsessive-compulsive and attention deficit symptoms. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997; 9: 267-272
10. Dell'Anna E., Porta M. "Status Ticcosus" in Gilles de la Tourette Syndrome: Identification of clinical condition and Therapeutical approach, 6<sup>th</sup> Congress of ESCNP Budapest 2002
11. Dursun SM, Reveley MA. Differential effects of transdermal nicotine on microstructured analyses of tic in Tourette's syndrome: an open study. *Psychological Med* 1997; 27: 483-487
12. Hebebrand J, Klug B, Fimmers R, Seuchter SA, Wettke-Schafer R, Deget F et al. Rates for tic disorders and obsessive-compulsive symptomatology in families of children and adolescents with Gilles de la Tourette syndrome *J Psychiatric Res* 1997; 31:519-530.
13. Jagger J., Prusoff B:A., Cohen D.J. et al. The epidemiology of Tourette's Syndrome : a pilot study. *Schizophr Bull* ,1982; 8:267-268
14. Jankovic J. Phenomenology and classification of tics. *Neurol Clin* 1997;15:267-75

15. Jankovic J. Diagnosis and classification of tics and Tourette's Syndrome. In: Chase T., Friedhoff A., Cohen DJ (eds): Tourette's Syndrome. Advances in Neurology. Vol. 58, New York Raven Press, 1992; 7-14
16. Jankovic J. Tourette's Syndrome. N. Engl. J. Med. 2001; 345:1184-1191
17. Kompoliti K., Goetz C.G. Neurologic Clinics "Tourette syndrome" May 1997, W.B. Saunders Co, Philadelphia, PA, p.239
18. Kusner HI. From Gilles de la Tourette's disease to Tourette syndrome: a history. CNS spectrum 1999; 4(2):24-35
19. March JS. Cognitive-behavioral psychotherapy for children and adolescents with OCD: a review and recommendations for treatment. Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1995; 34:7-18
20. Paterson AI, Azrin NH. An evaluation of behavioral treatments for Tourette syndrome. Behav Res Therapy 1992; 30:167-174
21. Peterson BS Neuroimaging studies of Tourette Syndrome: a decade of progress. In: Cohen Dj, Jankovic J., Goetz Cg. Eds. Tourette syndrome. Vol. 85 Advances in Neurology Philadelphia Lippincott Williams and Wilkins and Wilkins, 2001; 179-96
22. Porta M. I Tic. Guerini e Ass. Editore, Milano, 1996; 21 e seg.
23. Rausch S, Baer L, Cosgrove GR, Jenike MA. Neurosurgical treatment of Tourette's syndrome: a critical review. Compr Psychiatry 1995; 36: 141-156
24. Rickards H., Hartley N., Robertson MM. Seignot's paper on the treatment of Tourette's syndrome with haloperidol. Hist Psychiatry 1997; VIII: 433-436.
25. Sallee FR, NesbittL, Jackson C, Sine L, Sethurman G,. Relative efficacy of haloperidol and pimozide in children and adolescents. Am J Psychiatry 1997; 154: 1057-1062
26. Scott BI, Jankovic J, Donovan DT: Botulinum toxin injection into vocal cord in the treatment of malignant coprolalia associated with Tourette's Syndrome. Mov. Disord. 1996; 11: 431-3
27. Singer HS. Neurobiology of Tourette Syndrome. In: Neurologic Clinics: Tourette Syndrome, J. Jankovic (ed), W.B. Saunders Co. Philadelphia PA, 1997; 357-379
28. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Rapoport JL, Dow SP, et al. Identification of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections by a marker associated with rheumatic fever. Am J Psychiatry 1997; 154: 110-112.
29. Wodrich DL, Benjamin E, Lachar D. Tourette's syndrome and psycho-pathology in a child psychiatry setting. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997; 36:1618-1624.
30. The Tourette Syndrome Classification Study Group. Definitions and classification of tic disorders. Arch Neurol 1993; 50:1013-6.
31. Harcherik DF, Leckman JF et al., A new instrument for clinical studies on Tourette's syndrome. J Am Acad Child Psychiatry, 23:153, 1984.
32. Rizma Jalees Bajwa, MD, Alain J. de Lotbinière, MD, "Deep Brain Stimulation in Tourette's Syndrome", Movement Disorders, Vol. 22, No. 9, 2007.

33. Paolo Bonato, PhD , Delsey M. Sherrill, MS, "Data Mining Techniques to Detect Motor fluctuations in Parkinson's Disease", Proceedings of the 26th Annual International Conference of the IEEE EMBS San Francisco, CA, USA • September 1-5, 2004.
34. Miikka Ermes, Student Member, IEEE, Juha Pärkkä, Member, IEEE, Luc Cluitmans "Advancing from Offline to Online Activity Recognition with Wearable Sensors" Preprint submitted to 30th Annual International IEEE EMBS Conference Received April 2, 2008.
35. Shymal Patel, Konrad Lorinez, Richard Hughs Nancy Huggins, John H. Growdon, Matt Welsh and Paolo Bonato."analysis of feature space for monitoring persons with Parkinson's disease with application to a wireless wearable sensor system"IEEE EMBC,pp.6290-93,2007.
36. R. Moe-Nilssen. A new method for evaluating motor control in gait under real-life environmental conditions. Part 1: The instrument. *Clinical Biomechanics* 13 (1998), 320-327.
37. F. Jin, F. Sattar, "An Acoustical Respiratory Phase Segmentation Algorithm Using Genetic Approach",*Medical & Biological Engineering & Computing.* "
38. Welch, P.D, "The Use of Fast Fourier Transform for the Estimation of Power Spectra: A Method Based on Time Averaging Over Short, Modified Periodograms," *IEEE Trans. Audio Electroacoustics*, Vol. AU-15 (June 1967), pp. 70-73.
39. S. Mukhopadhyay and G. C. Ray. A new interpretation of nonlinear energy operator and its efficacy in spike detection. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 45(2):180–187, 1998.
40. J.M.Bland, D.G.Altman, "Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading", *The Lancet*, vol.346, October 21, 1995.
41. W.G.Hopkins, "Measures of Reliability in Sports Medicine and Science", *Sports Med* 2000 Jul; 30 (1): 1-15.
42. Automatic detection of tic activity in the Tourette SyndromeBernabei, M.; Andreoni, G.; Mendez Garcia, M.O.; Piccini, L.; Aletti, F.; Sassi, M.; Servello, D.; Porta, M.; Preatoni, E. *IEEE* 2010 , Page(s): 422 - 425

## APPENDICE

### RACCOLTA DATI

#### TITOLO DI STUDIO

Licenza elementare

Licenza media inferiore

Licenza media Superiore

.....

Laurea Triennale

.....

Laurea Magistrale

.....

Altro

.....

ETA'

.....  
.....

DEEP BRAIN STIMULATION

Si, quando?.....

No

TIPO DI LAVORO SVOLTO

.....  
.....

STATO CIVILE

Celibe

Nubile

Sposato/a

con figli

senza figli

## TERAPIE ASSUNTE

1) .....

.....

2) .....

.....

3) .....

.....

4) .....

.....

5) .....

.....

6) .....

.....

7) .....

.....

## GRADO DI SODDISFAZIONE GENERALE

Terapie

1    2    3    4    5    6    7    8    9

Intervento chirurgico

1    2    3    4    5    6    7    8    9