

ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
CAMPUS DI CESENA
DIPARTIMENTO DI
INGEGNERIA DELL'ENERGIA ELETTRICA E
DELL'INFORMAZIONE "GUGLIELMO MARCONI"

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN INGEGNERIA BIOMEDICA

TITOLO DELLA TESI

Metodi strumentali innovativi a supporto della valutazione del
paziente con emianopsia

Tesi in Bioingegneria della riabilitazione

Relatore
Lorenzo Chiari

Presentata da
Sara De Silvestri

Correlatore
Mattia Corzani

ANNO ACCADEMICO 2017/18

Indice

INTRODUZIONE.....	1
CAPITOLO 1.....	3
DEFICIT CENTRALI DEL CAMPO VISIVO	3
1.1 IL SISTEMA VISIVO	3
1.2 DEFICIT CENTRALI DEL CAMPO VISIVO.....	5
1.3 CARATTERIZZAZIONE DEI MOVIMENTI SACCADICI.....	7
1.4 IL PAZIENTE CON EMIANOPSIA	9
1.5 LA RIABILITAZIONE DELL'EMIANOPSIA.....	10
1.6 LA VALUTAZIONE DELL'OUTCOME DEL PERCORSO RIABILITATIVO	17
CAPITOLO 2.....	21
UTILIZZO DEL SEGNALE OCULOMOTORIO PER LA VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DEI MOVIMENTI SACCADICI NELL'EMIANOPSIA LATERALE OMONIMA.....	21
2.1 OBIETTIVI.....	21
2.2 METODI E MATERIALI.....	21
2.3 RISULTATI	36
2.4 DISCUSSIONE	41
CAPITOLO 3.....	43
UTILIZZO DI SENSORI MAGNETO-INERZIALI PER LA VALUTAZIONE FUNZIONALE NELL'EMIANOPSIA LATERALE OMONIMA IN UN COMPITO ECOLOGICO	43
3.1 OBIETTIVI.....	43
3.2 METODI E MATERIALI.....	44
3.3 RISULTATI	61
3.4 DISCUSSIONE	71
4. CONCLUSIONI.....	75
BIBLIOGRAFIA	I

Introduzione

L'emianopsia laterale omonima è un disturbo centrale del campo visivo che causa una serie di limitazioni funzionali come la capacità di muoversi efficacemente in ambienti evitando ostacoli. L'impatto funzionale dell'emianopsia, dal punto di vista motorio e dell'esplorazione visiva, viene solitamente misurato con questionari autosomministrati al paziente.

Lo scopo di questa ricerca è la realizzazione di strumenti per la quantificazione dell'impatto funzionale dei deficit di campo visivo utilizzando un set-up ecologico. Tali strumenti possono anche essere utilizzati per la valutazione dell'efficacia dei trattamenti riabilitativi volti a compensare tali disturbi.

La ricerca è stata svolta presso il Centro Studi e Ricerche in Neuroscienze Cognitive (CsrNC) di Cesena. Il centro, fondato dall'Università di Bologna con la collaborazione della AUSL di Cesena, combina l'attività di ricerca scientifica sui deficit cognitivi conseguenti a danni del sistema nervoso e la loro riabilitazione clinica. L'intervento riabilitativo a cui sono sottoposti i pazienti con emianopsia al CsrNC è l'*Audio-Visual Scanning Training* (AViST), un trattamento di tipo compensativo che ha lo scopo di rendere il paziente autonomo nell'applicare strategie oculomotorie che permettano il compenso del deficit di campo visivo. Una spiegazione dettagliata di questo trattamento e del deficit che vuole riabilitare si trova nel Cap. 1, "Deficit centrali del campo visivo".

La presente ricerca si compone di due esperimenti. Nel primo esperimento si utilizza la registrazione dei movimenti oculari mediante l'uso di un *eye-tracker* per valutare l'efficacia dei movimenti saccadici di questi pazienti. Nel Cap. 2, "Utilizzo del segnale oculomotorio per la valutazione dell'efficacia dei movimenti saccadici nell'emianopsia laterale omonima", sono trattati i metodi, i risultati e la relativa discussione di questa ricerca.

Nel secondo esperimento, in collaborazione con la prof.ssa Elisabetta Làdavas del CsrNC, è stato creato un setting sperimentale che avesse la

caratteristica di essere il più possibile simile ai contesti di vita reale e sono stati utilizzati sensori inerziali per misurare una serie di parametri spaziotemporali del cammino e dell'orientamento della testa. Il Cap. 3, "Utilizzo di sensori magneto-inerziali per la valutazione funzionale nell'emianopsia laterale omonima in un compito ecologico", espone nei particolari questo esperimento.

Per entrambi gli esperimenti in una prima fase sono stati registrati dati su pazienti con emianopsia laterale omonima e su soggetti di controllo al fine di valutare l'appropriatezza degli indicatori scelti e la loro capacità di discriminare le due popolazioni. Inoltre, come esempio di applicazione clinica allo scopo di determinare l'efficacia di entrambi gli strumenti nel valutare il recupero del deficit a seguito di trattamenti riabilitativi, alcuni dei pazienti valutati alla baseline sono stati valutati anche al termine del trattamento riabilitativo svolto presso il CsrNC.

Le analisi svolte sui parametri ottenuti dai partecipanti con queste due metodiche individuano diversi possibili indicatori utilizzabili in clinica, nel primo esperimento volti a valutare la qualità dei movimenti oculari dei pazienti, nel secondo a valutare aspetti sensorimotori che ne sono una conseguenza.

Nel Cap. 4, "Conclusioni", è presente un riepilogo della ricerca, si discutono le sue limitazioni ed i possibili sviluppi futuri.

Capitolo 1

Deficit centrali del campo visivo

1.1 Il sistema visivo

La via visiva primaria, anche detta via retino-genicolo-striata, è quella che ha il ruolo più importante nell'analisi del movimento e nella discriminazione di forma e colori ed è quindi fondamentale per la percezione visiva cosciente nell'uomo.

La prima struttura ricettiva dell'informazione visiva è l'occhio, la cui superficie interna nella parte posteriore e laterale è la retina. Essa è composta da cellule che attuano la trasduzione dell'energia luminosa in stimoli nervosi. Queste cellule, chiamate fotorecettori, sono sensibili alla luce ed in particolare, per una questione geometrica, sono responsabili della porzione di campo visivo che si trova sul lato controlaterale (l'iride dell'occhio si comporta infatti come una lente). I fotorecettori si suddividono in coni e bastoncelli, i quali offrono rispettivamente un maggior contributo alla visione centrale e a quella periferica. La zona di maggiore acuità visiva è quella centrale, foveale, in quanto vi è presente la maggior concentrazione di coni, responsabili di una visione ad alta risoluzione. I bastoncelli invece, maggiormente presenti in periferia, contribuiscono alla detezione di stimoli ai confini del campo visivo e sono quindi più sensibili ma offrono una minore definizione dei dettagli rispetto ai coni.

Il segnale, dopo essere stato trasdotto in un potenziale elettrico, viene quindi trasmesso agli strati più interni della retina: alle cellule bipolari, orizzontali, amacrine e gangliari, attraverso le quali le informazioni subiscono i primi stadi di elaborazione.

Da qui il segnale è collimato dai nervi ottici (Il nervo cranico), costituiti dalle fibre provenienti dalle emiretine nasali e temporali di ciascun occhio. I due nervi ottici si uniscono nel chiasma ottico, dove avviene la decussazione delle fibre provenienti da entrambe le emiretine nasali (mentre quelle temporali procedono ipsilateralmente, come si vede in Fig. 1). Dopo il chiasma ottico

l'informazione procede nei tratti ottici, che sono quindi costituiti dalle fibre provenienti dalle emiretine temporali ipsilaterali e da quelle provenienti dalle emiretine nasali controlaterali.

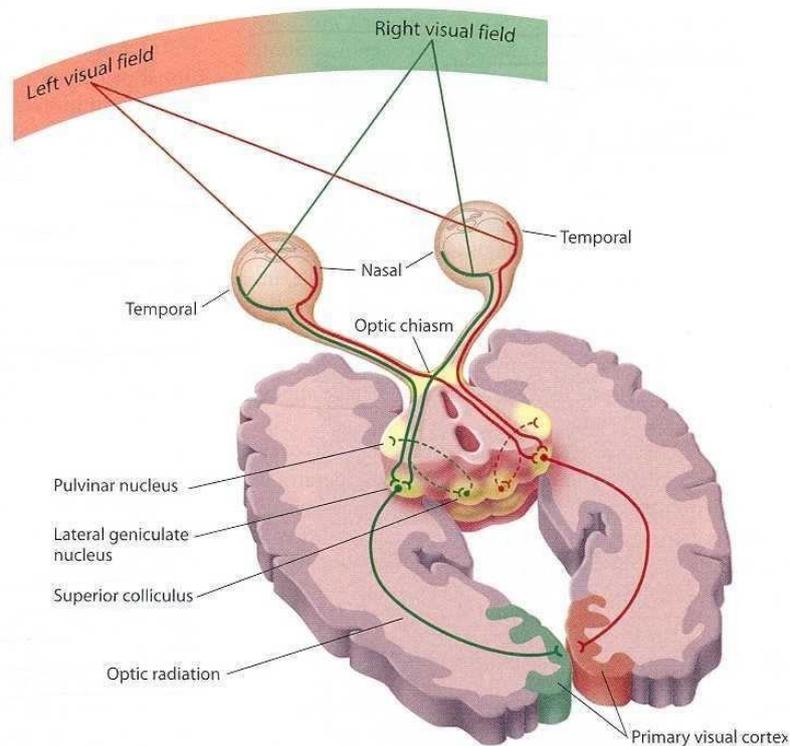


Fig. 1. Schema semplificato dell'informazione visiva relativa alle porzioni di campo visivo destro e sinistro [1].

La maggioranza delle fibre delle proiezioni degli assoni dei tratti ottici (circa l'80%) proiettano quindi al nucleo genicolato laterale (NGL) del talamo ipsilaterale. Il NGL è costituito da sei strati cellulari, quelli più ventrali chiamati magnocellulari e quelli più dorsali detti parvocellulari.

Le fibre talamiche in uscita dal NGL danno origine alle radiazioni ottiche, che proiettano alle aree visive primarie (V1), costituite dalla porzione della corteccia occipitale posta tra i due labbri della scissura calcarina (Area di Brodmann 17). L'area V1 di ogni emisfero cerebrale riceve informazioni direttamente dal NGL ipsilaterale ed elabora quindi informazioni provenienti interamente dall'emicampo visivo controlaterale.

1.2 Deficit centrali del campo visivo

Data l'architettura del sistema visivo, lesioni a diversi livelli delle vie visive producono deficit diversi.

“Deficit di campo visivo” è un termine generico che indica una porzione persa del campo visivo; l'origine del deficit può essere periferica (da alterazioni della retina o del nervo ottico) oppure centrale (dal chiasma ottico in poi). Inoltre, un deficit del campo visivo può essere assoluto (cecità, per cui nessuno stimolo è rilevato in quella porzione di campo visivo) oppure relativo (risposta ridotta a stimoli visivi).

Lungo tutto il percorso l'informazione visiva procede mantenendo una coerenza spaziale per cui punti vicini della corteccia codificano l'informazione di punti vicini della superficie retinica, pur con l'introduzione di corrispondenze non lineari a livello della corteccia occipitale; l'informazione mantiene quindi, lungo tutto il percorso, una mappa retinotopica. Per questo motivo una lesione che interessa una delle strutture della via visiva primaria risulterà nella perdita di campo visivo perlopiù omogenea e non sparsa.

I deficit centrali del campo visivo (DCCV) dunque sono una serie di alterazioni del campo visivo (imputabili a patologie vascolari, traumatiche o degenerative) con danni al sistema visivo dal chiasma ottico alla corteccia visiva primaria. I DCCV si manifestano con un deficit del campo visivo in una porzione dello spazio controlaterale alla lesione [2].

Come anticipato, una lesione comporta deficit con caratteristiche diverse in base all'area che è stata colpita. Una lesione di un nervo ottico determina la cecità totale dell'occhio corrispondente. Una lesione del chiasma ottico (che quindi determina l'interruzione delle fibre provenienti dalle emiretine nasali) causa emianopsia eteronima bilaterale, in cui vengono perse le porzioni laterali di entrambi gli emicampi. Una lesione del tratto ottico, delle radiazioni ottiche o della corteccia visiva primaria determina invece un'emianopsia laterale omonima per il campo visivo controlaterale alla lesione. Se il danno delle radiazioni ottiche o della corteccia occipitale non riguarda tutte le fibre il

deficit assume le caratteristiche di una quadrantopsia, come illustrato nella rappresentazione schematica in Fig. 2.

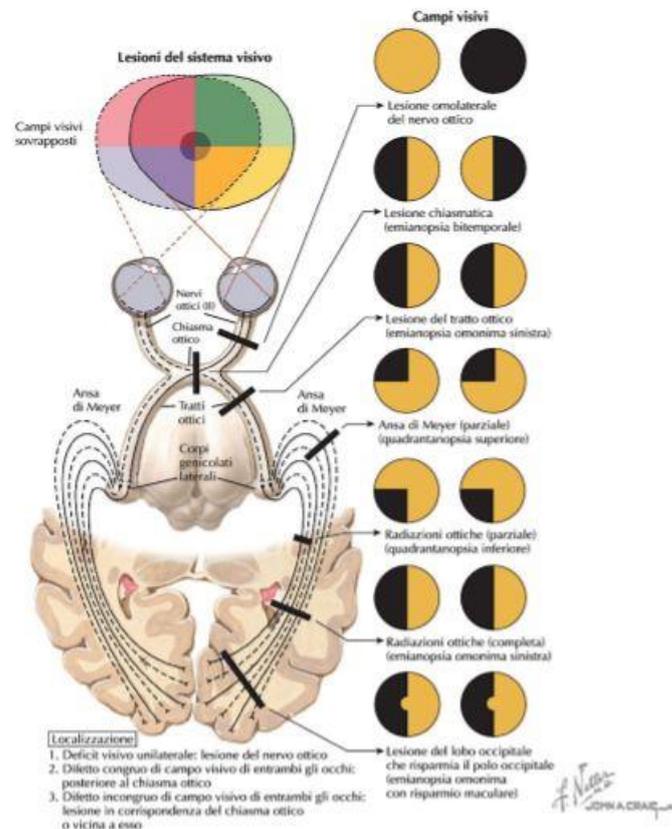


Fig. 2. Lesioni del sistema visivo [3].

1.2.1 Metodi di campimetria

La metodica diagnostica comunemente utilizzata per testare sistematicamente il campo visivo è la campimetria, o perimetria, che può essere applicata con diversi strumenti. Il primo metodo di campimetria, il perimetro di Goldman, risale agli anni '70. Oggi esiste la possibilità di ricavare il risultato con maggiore accuratezza in modo automatizzato e di mappare il campo visivo su computer; alcuni esempi sono la campimetria computerizzata di Humphrey, la matrice Humphrey e la perimetria statica Octopus.

Il perimetro di Goldman è una calotta sferica bianca posizionata ad una determinata distanza davanti al paziente; egli è sottoposto a una luce di dimensioni ed intensità variabile. L'esaminatore fa apparire dei target di varia dimensione, colore e forma sulla calotta, che il paziente deve individuare. Il target è mosso dalla periferia del campo visivo verso il centro e la posizione

in cui è visto per la prima volta determina il limite del campo visivo del paziente [4].

Nella campimetria computerizzata si testa un occhio alla volta, mentre l'altro è coperto e richiede al paziente di mantenere una fissazione centrale per diversi minuti. Anche in questo metodo il paziente mantiene la testa ferma davanti ad una calotta bianca su cui compaiono sovrainposti dei target. In questo caso però i target sono immobili e compaiono per un periodo di 200 ms. Quando il paziente individua il target deve premere un pulsante. È anche possibile fare delle previsioni a livello di inferenze bayesiane per non testare in modo esteso punti che il paziente è molto probabile che veda o che non veda in base ai target precedentemente individuati e non. In questo modo è possibile concentrare i target in quei punti di confine tra presenza ed assenza di campo visivo [4].

1.3 Caratterizzazione dei movimenti saccadici

Come verrà esposto più estesamente nella prossima sezione, l'emianopsia tipicamente comporta un deficit di campo visivo che ha conseguenze anche sui movimenti oculari del paziente.

Le saccadi sono rapidi movimenti balistici che gli occhi compiono per spostare il punto di fissazione. Possono essere di piccola ampiezza, come quelli che occorrono per leggere, oppure molto più ampi, ad esempio per scansionare un ambiente aperto [5]. Sono movimenti altamente stereotipati, dal profilo di velocità parabolico, di origine sia volontaria che riflessa. Quando l'occhio si muove per spostare lo sguardo su un nuovo stimolo visivo, trascorre una latenza in media di 200 ms tra la comparsa dello stimolo e l'inizio del movimento, tempo che occorre per calcolare l'ampiezza della saccade da effettuare e perché si attivino i muscoli extraoculari (si veda Fig. 3).

Il movimento saccadico è detto balistico anche perché non è possibile correggere la traiettoria nei primi 15-100 ms, per cui per correggere il movimento è necessario compiere un'altra saccade dopo una ulteriore latenza di almeno 200 ms [5].

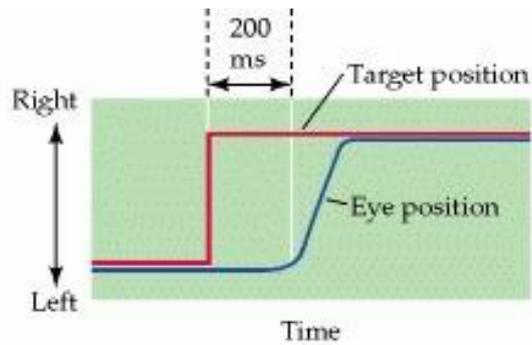


Fig 3. Latenza dei movimenti saccadici nel raggiungere un target [5].

La saccade è uno dei movimenti più veloci che produciamo. Il movimento saccadico può raggiungere un picco di velocità angolare di $900^\circ/\text{s}$ nell'uomo ed una durata che può variare tra 0,01 e 0,1 s in base all'ampiezza richiesta al movimento [6]. Il tempo di fissazione tra una saccade e l'altra è nell'ordine di 0,2-0,3 s, intervallo durante il quale sono presenti tre componenti di movimento: un lento spostamento a bassa frequenza, un tremore che occupa una banda di frequenze da 40 a 100 Hz e microsaccadi, ovvero piccoli movimenti saccadici che si pensa siano compiuti involontariamente [7][8].

Nel 1954 Westheimer caratterizzò le caratteristiche frequenziali dei movimenti saccadici come un sistema del secondo ordine con frequenza naturale di 240 rad/s (38.2 Hz) ed un coefficiente di smorzamento di 0,7 [9].

Uno studio del 1975 mise in luce una peculiare caratteristica delle saccadi, ossia la relazione fissa che intercorre tra ampiezza e picco di velocità della saccade. Tale relazione è del tutto simile alla sequenza principale, nozione relata all'astronomia: anche tra la luminosità e la temperatura di una stella – e, se si vede come ragionevole l'approssimazione di una stella come un corpo nero, il suo colore – intercorre una relazione fissa. Velocità, durata e picco di velocità aumentano con l'ampiezza della saccade. Per questo parlare di uno o dell'altro parametro sarà del tutto equivalente [6].

Anche le microsaccadi seguono la stessa legge e spesso sono di ampiezza sovrapponibile a quella delle saccadi; a lungo ricercatori hanno cercato, senza successo, una netta distinzione tra microsaccadi e saccadi nei dati oculomotori; alcuni indicano un confine piuttosto stringente, individuando anche meno di 12 archi di minuto ($0,2^\circ$) come limite superiore delle

microsaccadi, altri arrivano fino a 2° [10][11]. È emerso che l'ampiezza delle microsaccadi dipende anche dalla durata della fissazione [12], quindi il limite da applicare dipenderà anche dal tipo di compito che si sta considerando.

La caratterizzazione dei movimenti saccadici appena descritta è il primo passo per l'elaborazione dei dati di oculometria, di cui si è fatto uso per progettare strumenti quantitativi per la valutazione dell'outcome riabilitativo in alcuni pazienti, come si vedrà nel capitolo sui Metodi.

1.4 Il paziente con emianopsia

I deficit associati all'emianopsia comportano problematiche visivo-comportamentali che incidono negativamente sulla vita del paziente. Oltre alla ovvia mancanza dell'informazione proveniente da una porzione di campo visivo, si riconoscono tre aree che limitano la qualità di vita del soggetto emianoptico [13]:

1. Performance lente ed inaccurate in attività visive funzionali, ad esempio i pazienti riportano difficoltà nel trovare oggetti, rilevare ostacoli in situazioni dinamiche, salire le scale senza inciampare, guidare e muoversi in un ambiente affollato.
2. Compromessa capacità di esplorazione visuo-spaziale 2D e 3D; è una limitazione che il soggetto emianoptico incontra non solo per quanto riguarda movimenti oculari verso la parte di campo compromessa: il deficit interessa anche l'area risparmiata, in quanto i movimenti saccadici sono poco ampi, partono tendenzialmente sempre dal campo risparmiato e non risultano in un pattern di scansione visuo-spaziale organizzato [14].
3. Deficit di lettura; si parla infatti di dislessia emianoptica per indicare la grave difficoltà che il paziente incontra nella lettura, soprattutto se la porzione maculare ($\pm 0,5-1^\circ$ a destra o a sinistra rispetto alla fissazione centrale) non è stata risparmiata dalla lesione. Questa difficoltà si manifesta in una lettura lenta, discontinua ed omissiva; la natura di questi errori non è linguistica bensì visiva, in quanto la fine della parola che si sta leggendo può trovarsi al di fuori del campo visivo o non si ha

la percezione di dove inizi la riga successiva. Ciò risulta in una moltitudine di movimenti saccadici disorganizzati e di fissazioni prolungate che rendono la lettura molto difficoltosa [15]. In Fig. 4 si mostra la traccia oculomotoria sovrainposta alla frase del task di lettura di un paziente con emianopsia sinistra in cui è evidente l'elevato numero di movimenti regressivi. È stata evidenziata la necessità di trattare questo tipo di deficit con una riabilitazione specifica per riapprendere a leggere normalmente [15].

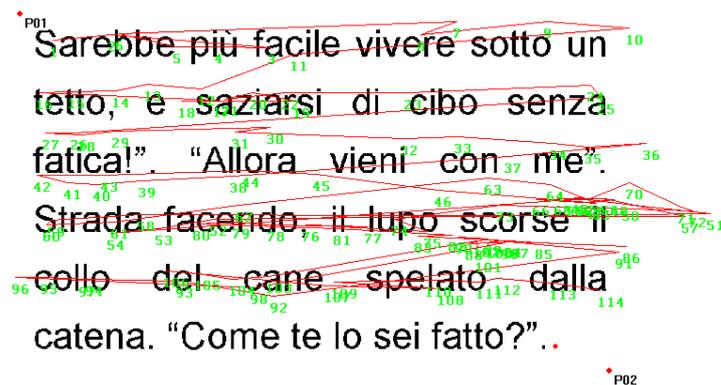


Fig. 4. Traccia oculomotoria in un task di lettura di un paziente con emianopsia, in verde il progressivo delle fissazioni.

1.5 La riabilitazione dell'emianopsia

La riabilitazione dai deficit centrali del campo visivo ha una storia piuttosto recente e i meccanismi neurali alla base sono ancora oggetto di studio. Rispetto ad altri interventi di riabilitazione neurocognitiva richiede meno tempo per ottenere miglioramenti, se effettuata in sessioni intensivamente concentrate, anche se la valutazione degli stessi effetti pone in sé alcune problematiche che saranno discusse nella sezione sulla valutazione dell'outcome del percorso riabilitativo.

L'emianopsia, come detto, è un disturbo che compromette la capacità di lettura ma anche l'abilità di camminare in situazioni dinamiche e con ostacoli; qualunque trattamento riabilitativo deve quindi tenere in considerazione quale funzione visiva si sta riabilitando; un intervento riabilitativo che può restituire dei gradi della porzione parafoveale di campo visivo aiuterà molto la velocità

di lettura ma non sortirebbe gli stessi effetti nelle situazioni in cui tutto il campo visivo deve essere esplorato in movimento [16].

Recentemente è emersa un'estesa evidenza scientifica di come l'encefalo vada incontro a delle riorganizzazioni nella struttura e nella funzionalità per adattarsi a nuovi ambienti ed imparare nuove abilità, fenomeno conosciuto come plasticità neurale; è su questo meccanismo che si basa l'apprendimento e quindi la riabilitazione di funzionalità perse. La creazione di nuove sinapsi si verifica solo quando l'area di interesse è intensamente e specificatamente stimolata, mentre le connessioni vengono perse se l'esperienza della persona non comporta l'uso di quell'area cerebrale [17].

Il cervello colpito da una lesione è ancora più soggetto a modificazioni di plasticità neurale nel giro di settimane o mesi dall'evento neurologico, fenomeno conosciuto come *enhancement* [18]. Anche nel caso dell'emianopsia un recupero spontaneo del campo visivo è stato osservato nei primi mesi dall'insorgenza della lesione cerebrale: nello studio di Zhang et al. [19] si osservò il decorso della sindrome in 263 pazienti con emianopsia omonima dovuta a un'ampia varietà di lesioni cerebrali e in buona parte della popolazione analizzata (almeno il 50%) si verificò un recupero spontaneo del campo visivo. Secondo questo studio, in accordo con precedenti ricerche ([20], [21]), il verificarsi di un recupero spontaneo è più probabile nel periodo nei primi mesi dall'insorgenza della sindrome (da uno a tre mesi secondo lo studio di Zhang), mentre avviene con meno successo (intorno al 20%) nel periodo successivo (dai tre ai sei mesi). Discrepanze sui tempi di recupero e sulle performance tra gli studi citati possono essere dovute ai differenti metodi della misura della campimetria. Inoltre alcuni autori ritengono che un miglioramento dopo i sei mesi sia da interpretare con cautela in quanto potrebbe essere dovuto all'apprendimento spontaneo del paziente di svolgere i test oppure al miglioramento di comorbidità che correlano con la performance dei test, ma sembrano concordare sul fatto che un intervento riabilitativo concentrato nei primi mesi dal danno cerebrale ottimizzerebbe il recupero [19].

Come esposto nella sezione precedente, l'emianopsia comporta un deficit nella funzionalità del campo visivo ma anche un'inefficace strategia esplorativa nel campo risparmiato, ossia una disorganizzazione nei movimenti oculari; i pazienti attuano in modo più o meno consapevole una serie di strategie compensative, che però non sempre sono efficaci e richiedono tempo per essere apprese, esponendo il paziente al rischio di incidenti e cadute, che rimanda alla necessità di un intervento riabilitativo. Da non sottovalutare è poi il fenomeno conosciuto come anosognosia, un disturbo presente in circa il 22% dei pazienti a 20 settimane dall'ictus [22], ossia una riduzione di consapevolezza del proprio disturbo neuropsicologico, per cui risulta evidente come nella clinica sia necessario un intervento mirato per deficit del campo visivo che tenga anche conto di questa possibilità.

Sono state individuate tre tipologie di interventi riabilitativi per l'emianopsia:

- Terapie restitutive;
- Terapie compensative;
- Terapie sostitutive/ottiche.

1.5.1 Terapie restitutive

Questo tipo di tecnica (anche detta Vision Restoration Therapy, VRT) si propone di espandere il campo visivo guadagnando funzionalità nella parte parzialmente compromessa e richiede almeno tre mesi di trattamento giornaliero per mezz'ora [23]. Essa si basa sulla nozione che ripetuti stimoli possano indurre plasticità sinaptica ed abbassare la soglia della percezione in quelle zone borderline del campo visivo che sono state parzialmente risparmiate dalla lesione [24]. È stato trovato che la VRT ha effetto nella maggior parte dei pazienti e che in media è possibile spostare il limite di campo visivo di un angolo di 5° [25] e che permette ai pazienti di migliorare, oltre alla funzionalità della visione, anche in task di esplorazione visiva [25].

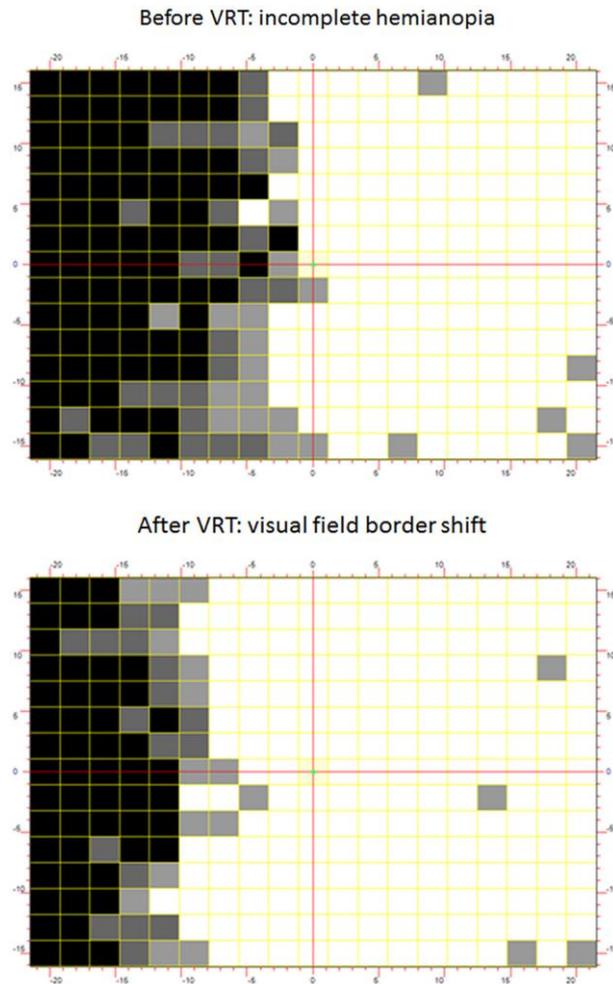


Fig. 5. Campimetria computerizzata pre e post-trattamento di paziente sottoposto a VRT [24].

La Fig. 5 mostra il recupero del campo visivo a seguito di trattamenti VRT in un paziente; in bianco sono rappresentate le zone in cui la percezione era risparmiata, in grigio la zona borderline, in cui l'accuratezza della percezione non è consistente, mentre nelle zone nere gli stimoli non sono percepiti. L'area borderline di visione residua corrisponde a zone in cui il danno risulta parziale e in cui il recupero è più probabile [24].

La zona borderline è identificata prima del trattamento e la stimolazione è concentrata in quella zona per attivare le funzioni residue; infatti, secondo l'ipotesi di diversi autori perché si verifichi plasticità neurale un numero minimo di neuroni deve rimanere connesso con la struttura target, gettando le basi per il conseguente recupero funzionale [26]. Dopo avere identificato la zona borderline con un test di campimetria, il trattamento riabilitativo è adattato in base ad essa: mentre il paziente mantiene la fissazione centrale sono prodotti

degli stimoli luminosi (luci sopra la soglia di percezione visiva fisiologica) in modo statico e in modo dinamico, in questo caso apparendo nel campo risparmiato oppure nel campo cieco spostandosi verso la zona di funzionalità residua; il paziente risponde alla comparsa dello stimolo luminoso premendo un pulsante [24].

In conclusione va però menzionato che nonostante le iniziali promesse di efficacia di questa terapia ([25], [27]), l'ampliamento del campo visivo per mezzo della VRT non è stato dimostrato rigorosamente, in quanto i primi studi non controllavano un potenziale fattore confondente nei test di campimetria, ossia quello della mancata fissazione centrale. In una ricerca condotta dall'autore dei primi studi su questa terapia con terze parti è stato osservato che quando i dati ottenuti erano filtrati dai falsi positivi la terapia non dimostrava segni di efficacia [28]. È possibile quindi che un miglioramento delle funzioni visive sia dovuto a un meccanismo comportamentale, per movimenti oculari nella direzione del campo cieco, piuttosto che ad un recupero delle strutture neurologiche.

1.5.2 Terapie compensative

Questo genere di interventi mira allo sviluppo di strategie compensative che permettono di migliorare dal punto di vista funzionale i movimenti saccadici diretti verso la porzione di campo visivo esplorabile per mezzo di un opportuno addestramento. Ad aumentare quindi non è la porzione di campo visivo disponibile, ma la capacità di esplorazione visiva nello stesso e quindi il compenso funzionale del deficit. Proposto per la prima volta da Pambakian et al. [29], questo trattamento si avvale di grandi pannelli che coprono tutto il campo visivo su cui si attivano degli stimoli luminosi nella direzione del campo cieco del paziente, verso le quali sono istruiti a spostare lo sguardo [23]. In origine il trattamento prevedeva 20 sedute di 40 minuti nell'arco di un mese in una stanza buia e silenziosa; il paziente doveva cercare, tra distrattori che potevano essere linee o quadrati, il target che differiva dai distrattori per dimensione oppure per orientamento e rispondere se il target era presente o

meno. Il 20% delle prove erano dei catch trial per monitorare l'accuratezza [29].

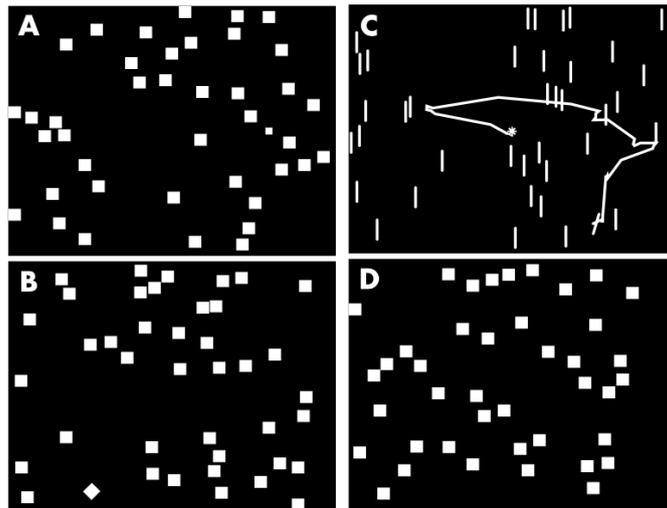


Fig. 6. Differenti compiti di ricerca dal lavoro di Pambakian et al. (A) Il quadrato target è di dimensione minore dei distrattori. (B) Il target è orientato a 45° rispetto agli altri quadrati. (C) Compito di ricerca della linea orientata in modo diverso con sovrimposta la traccia del movimento oculare del soggetto. (D) Assenza di target. [29]

Al fine di aumentare l'efficacia dell'esplorazione, ad oggi si utilizzano diversi paradigmi di compiti di ricerca visiva, che possono essere unisensoriali, se sono solo utilizzati stimoli luminosi che il paziente deve cercare con lo sguardo o cross-modali/multisensoriali, in cui gli stimoli visivi sono accompagnati da un suono che proviene dallo stesso punto. Nel primo caso si parla di VST (Visual Scanning Training), nel secondo di AViST (Audio-Visual Scanning Training) ([30], [24]). Il rationale sottostante a quest'ultimo paradigma riabilitativo è la nozione che l'interazione audio-visiva può migliorare la detezione, la localizzazione visiva e ridurre il tempo di reazione saccadico [30]; il meccanismo alla base è il fenomeno della visione cieca, o *blindsight*, ossia una percezione non cosciente degli stimoli visivi, atta alla localizzazione spaziale e ad un'elaborazione implicita delle informazioni visive. Infatti, recenti studi hanno trovato un'associazione tra il recupero funzionale e l'attività di una via filogeneticamente più primitiva rispetto alla via retino-genicolo-striata, ossia la via retino-collicolo-extrastriata [31], a cui proiettano il 10% delle fibre retiniche [32]. Mentre la prima è responsabile della percezione visiva cosciente, si ritiene che la seconda sia deputata a una percezione inconscia

e che i neuroni del collicolo superiore siano responsabili dell'integrazione di stimoli cross-modali coincidenti temporalmente e spazialmente [33]. È emerso che pazienti emianoptici e con neglect rilevano stimoli audio-visivi nel campo cieco con più successo che con stimoli solamente visivi [34] e si ritiene che l'AViST abbia un ruolo nell'indurre cambiamenti plastici che rafforzano le proiezioni al collicolo superiore, rendendolo più efficiente nel rilevare stimoli nella periferia del campo visivo [33]. Questo renderebbe l'AViST un ibrido tra le terapie compensative e restitutive.

Altra differenza che si tiene in considerazione è che il trattamento multisensoriale, essendo un approccio bottom-up (il paziente dirige i movimenti oculari spontaneamente verso il suono che ha udito), può essere svolto anche se il paziente non ha piena consapevolezza del proprio disturbo, come nel caso della sopra citata anosognosia, che talvolta accompagna l'emianopsia. Il VST invece essendo un trattamento top-down richiede che il paziente volontariamente diriga lo sguardo verso l'emicampo cieco, quindi è necessaria una consapevolezza del deficit, nel tentativo di rafforzare l'attenzione del paziente verso il campo cieco [2].

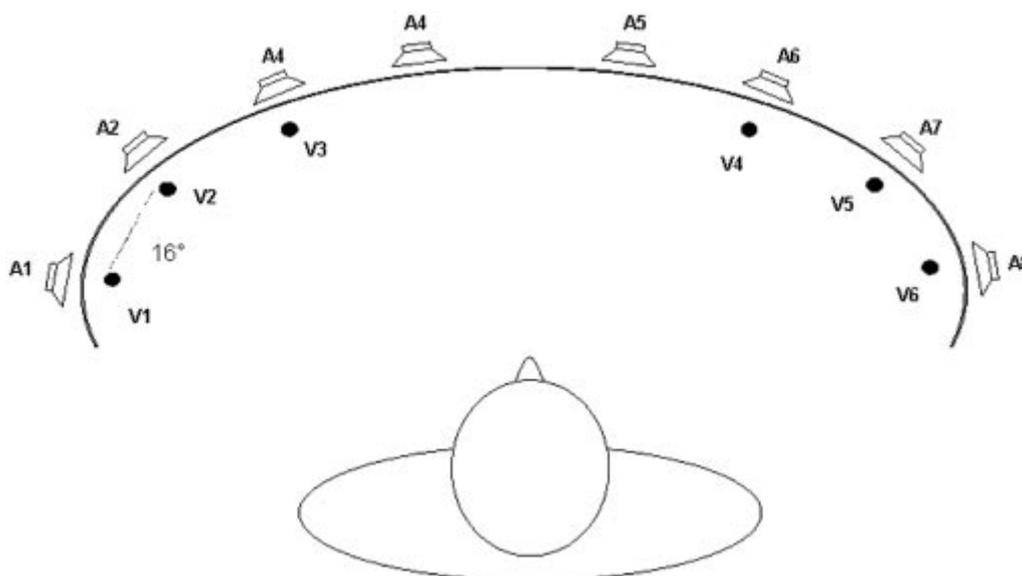


Fig. 7. Visione dall'alto dell'apparato strumentale dell'AViST [30].

1.5.3 Terapie sostitutive

Negli approcci sostitutivi si cerca di compensare il deficit del paziente per mezzo di ausili ottici, cioè delle lenti prismatiche montate su occhiale, confinate alle parti del campo visivo mancante. Le lenti prismatiche possono riguardare un solo occhio (lenti monoculari) o entrambi (binoculari). L'intento di questa riabilitazione è quello di riallocare l'emicampo intatto nella parte di campo visivo cieco, ma ad oggi non ci sono studi clinici estesi che ne comprovino l'efficacia e la tolleranza da parte dei pazienti [2]. Infatti, applicare prismi a base parallela davanti a entrambi gli occhi fa ottenere l'effetto di spostare il campo visivo verso la parte di campo intatta ma fisiologicamente l'occhio tende a spostarsi per ripristinare la fissazione centrale, vanificando l'effetto ottenuto dalle lenti prismatiche e facendo sì che la montatura attui un'ulteriore difficoltà nell'esplorazione visiva [35]. Con lenti monoculari si può ottenere l'espansione del campo visivo, invece che solo la riallocazione, al costo però di ottenere l'effetto della diplopia, cioè lo sdoppiamento della visione [36].

1.6 La valutazione dell'outcome del percorso riabilitativo

Nel contesto della riabilitazione è importante utilizzare la giusta terminologia, soprattutto quando le aree coinvolte sono interdisciplinari e quindi richiede la collaborazione di individui con diversa formazione. I punti di vista da cui si può approcciare il problema delle funzioni cognitive e dei test che devono misurarle sono molteplici. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha proposto una classificazione che si basa sul modello bio-psico-sociale, l'*International Classification of Functioning* (ICF). Questo modello ha il merito di porre al centro l'individuo e non la sua disabilità: la persona è fatta delle sue *strutture anatomiche e funzioni corporee*, dalle *attività* che conduce e anche dalla sua vita sociale (*partecipazione*). Il funzionamento (*functioning*) dell'individuo è visto come il risultato dell'interazione tra la sua condizione fisica e mentale e le limitazioni che deve affrontare nelle sue attività e nella partecipazione.

L'ICF parte da questo modello per ottenere una tassonomia codificata delle menomazioni (che riguardano i deficit di corpo e funzioni), delle limitazioni, cioè gli effetti che le menomazioni hanno sulle attività, e delle restrizioni dal punto di vista sociale ed ambientale. La prima classificazione riguarda quindi la dimensione che si sta codificando:

- Funzioni corporee (b)
- Strutture corporee (s)
- Attività e partecipazione (d)
- Fattori ambientali (e) [37].

I numeri successivi alla lettera che indica la dimensione identificano il capitolo, poi tre livelli sempre più in dettaglio, e dopo un punto due numeri da 0 a 4 che indicano il livello di difficoltà o di menomazione, il primo nella *performance*, il secondo nella *capacità*. Fare quest'ultima distinzione in ambito riabilitativo è molto importante: la capacità è indicatore di ciò che la persona può fare in condizioni sicure e controllate; è quello che si misura con batterie di test in laboratorio o in ambulatorio, cercando di raggiungere la massima oggettività. Ciò che il soggetto può fare in queste condizioni favorevoli però può differire anche di molto da ciò che fa nella vita quotidiana, perché ci sono fattori che possono inficiare le sue attività come le barriere architettoniche, lo stato mentale del paziente e il suo senso di sicurezza. Il trattamento riabilitativo mira al miglioramento della performance perché è l'aspetto che maggiormente contribuisce alla qualità di vita del soggetto (performance sia reale che quella percepita, che possono differire in un senso o nell'altro), ma l'outcome è misurabile oggettivamente solo attraverso le capacità, cioè con test che comportano misurazioni in ambiente controllato. Per la valutazione della performance la pratica più comune è quella di sottoporre il paziente a questionari di *Activities of Daily Living*, tenendo presente però che è uno strumento che ha molte limitazioni, in primis il fatto di essere una valutazione di tipo soggettivo.

1.6.1 Valutazione funzionale dell'emianopsia

Per quanto riguarda l'emianopsia, nella classificazione ICF si fa riferimento alla sezione b210 (in particolare la b2101, che tratta le funzioni del campo visivo ed include emianopsia e scotoma. I metodi di campimetria già esposti

servono per misurare indirettamente le strutture corporee, per cui dopo un trattamento compensativo non mostrerebbe segni di miglioramento. A seguito di un trattamento compensativo come il VST o l'AViST, le misure che si fanno sono di tipo comportamentale e funzionale, per cui i test devono mettere in luce se il paziente migliora il modo di scansionare una scena e se attua le strategie oculomotorie che gli sono state insegnate per compensare il suo deficit.

1.6.1.1 Test di esplorazione visiva

È composto da tre sotto-test: l'E-F test, il test dei triangoli e quello dei numeri. In ognuno di questi il paziente è posto a 120 cm dalla slide in cui si proiettano diversi simboli tra cui i pazienti devono cercare il target, compiendo movimenti degli occhi e non della testa. Nell'E-F test i pazienti mantengono la fissazione su una croce posta al centro della slide. Quando essa scompare, devono cercare la lettera target tra le altre lettere e rispondere se l'hanno trovata o meno. Si misura il tempo di risposta ed il numero di risposte corrette (sono presentati anche stimoli senza il target per tenere conto dei falsi positivi). In modo del tutto simile, il test dei triangoli prevede che il paziente conti i triangoli nella slide tra distrattori di altre forme. Nel test dei numeri invece il paziente deve indicare con un puntatore laser i numeri in ordine ascendente tra quelli che gli vengono presentati in ordine sparso sulla slide (da 1 a 15); in questo caso viene misurato il tempo necessario per uno svolgimento del test senza errori [30].

1.6.1.2 Test di lettura

Su una slide è presentata una breve storia in italiano (330 parole), di 6-8 righe, con 5-6 parole per riga. Al paziente è richiesto di leggere il testo ad alta voce e si misura il tempo di lettura [30].

1.6.1.3 Misure oculomotorie

La posizione dell'occhio può essere rilevata con un eye-tracker; mentre il paziente svolge uno dei test l'orientamento dell'occhio è rilevato dal riflesso

della luce ad infrarossi con cui viene illuminato l'occhio che si sta osservando. In questo modo è possibile ricostruire i suoi movimenti durante il task di lettura o il test dei numeri. Alcuni autori misurano il tempo di fissazione tra una saccade e l'altra e la velocità dei movimenti saccadici (che, come già esposto, è equivalente a considerarne l'ampiezza o la durata) [33].

1.6.1.4 Questionari sulle attività della vita quotidiana

La valutazione della performance del paziente durante la vita quotidiana si affida attualmente all'autosomministrazione di questionari in cui viene chiesto al paziente di giudicare la propria riuscita in attività di vita quotidiana. Si tratta di strumenti valutativi poco oggettivi ed affidabili.

La Fig. 8, tratta dal lavoro di Bolognini et al. [30], mostra gli item dei questionari autosomministrati prima del trattamento, subito dopo e ad un mese dalla fine del trattamento.

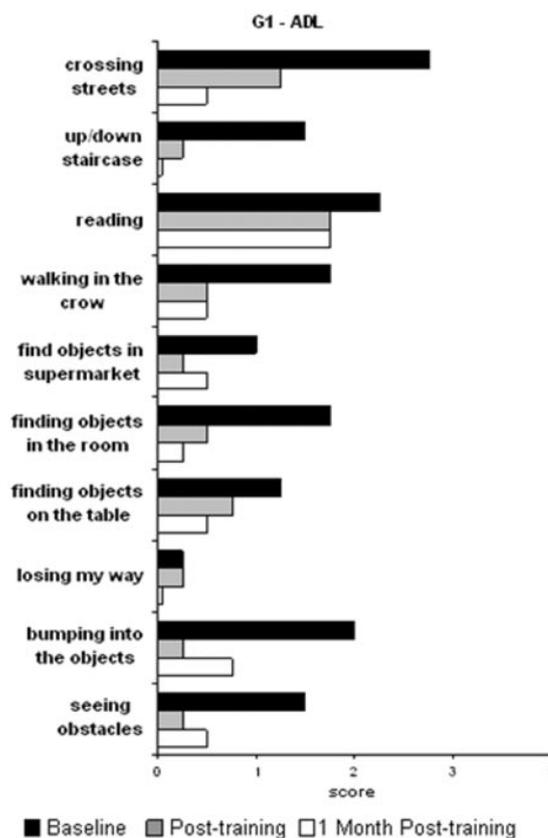


Fig. 8. Esempio delle Activities of Daily Living normalmente indagate dai questionari autosomministrati ai pazienti. [30]

Capitolo 2

Utilizzo del segnale oculomotorio per la valutazione dell'efficacia dei movimenti saccadici nell'emianopsia laterale omonima

2.1 Obiettivi

La valutazione dell'efficacia dei movimenti saccadici per esplorare una scena è comunemente affidata a compiti di ricerca visuo-spaziale e di lettura, come esposto nel Cap.1. Gli indicatori a cui si fa riferimento per fare questa valutazione sono la latenza saccadica, il tempo impiegato per completare il compito di ricerca ed il numero di saccadi correttive nei task di lettura.

Obiettivo di questa ricerca è quello di trovare ulteriori indicatori che possano essere di utilità clinica a partire dal tracciato oculografico di soggetti durante un compito di orientamento della fovea verso target luminosi. In una prima parte si verifica che tali indicatori discriminino efficacemente la popolazione emianoptica da quella sana. In una seconda parte, in un esempio di applicazione clinica, si indaga l'efficacia di tali indicatori nel rilevare differenze tra acquisizioni effettuate prima e dopo il trattamento riabilitativo in due pazienti che hanno svolto lo stesso esperimento.

2.2 Metodi e materiali

2.2.1 Apparato strumentale

In una stanza buia ed acusticamente isolata era posizionato un pannello semicircolare di compensato coperto da un telo nero; a 8° e a 24° a destra e a sinistra dal centro del pannello erano presenti LED rossi che inviavano stimoli (target) al di sopra della soglia di rilevazione fisiologica in momenti casuali. Al centro del pannello un LED verde indicava la posizione centrale.

Il segnale oculomotorio dei soggetti è stato acquisito da un eye-tracker C-ETD (Chronos Vision, Berlino, Germania), un dispositivo montato su un caschetto aggiustabile. L'eye-tracker utilizza due fotocamere ad infrarossi per rilevare

l'immagine digitale delle pupille; successivamente il software del prodotto attua una trasformata di Hough per tracciare il contorno della pupilla e quindi la direzione dello sguardo. Il dispositivo utilizzato ha le seguenti specifiche:

- Frequenza di campionamento di 400 Hz;
- Risoluzione 11 bit;
- Range di misurazione -30° - $+30^{\circ}$ sia in orizzontale che in verticale;
- Rumore bianco, $RMS < 0.02^{\circ}$



Fig 7. Eye-tracker della Chronos Vision utilizzato per l'esperimento.

Il sistema SW dell'eye-tracker, Iris Chronos Vision©, elabora i dati della telecamera binoculare delle acquisizioni della calibrazione e dei compiti e fornisce i seguenti dati:

- Indice dell'istante di campionamento;
- Dati dell'orientamento dell'occhio in orizzontale;
- Dati dell'orientamento dell'occhio in verticale;
- Diametro pupillare.

2.2.2 La procedura

Quattro pazienti con emianopsia laterale omonima e quattro partecipanti senza disturbi della visione sono stati sottoposti all'esperimento mentre i dati dei movimenti dell'occhio erano registrati con un dispositivo di eye-tracking. L'esperimento, progettato per un altro studio che aveva lo scopo d'indagare la risposta saccadica di pazienti con emianopsia e con neglect a stimoli luminosi, consisteva nel fornire degli stimoli visivi al paziente a distanze fisse a destra e a sinistra dal centro.

I partecipanti erano fatti accomodare su una sedia davanti al pannello orizzontale e veniva chiesto loro di appoggiare il mento su una mentoniera regolabile posta a 70 cm dal pannello.

Prima di ogni misura lo sperimentatore effettuava una calibrazione, per la quale il partecipante doveva mantenere lo sguardo fisso ripetutamente sul centro e alternativamente su quattro punti equidistanti da esso nelle quattro direzioni.

L'istruzione che veniva spiegata ai partecipanti era di mantenere una fissazione centrale e solo alla comparsa di uno stimolo di spostare lo sguardo il più velocemente ed accuratamente possibile sul punto in cui era comparso lo stimolo e poi tornare in fissazione centrale.

Quando veniva inviato uno stimolo target intercorrevano dai 50 ai 150 ms prima che il LED centrale verde si spegnesse, per evitare che il paziente anticipasse il movimento oculare prima della comparsa del target, dopodiché trascorrevano una latenza variabile tra i 100 ed i 300 ms prima dell'accensione di uno dei LED rossi, per svincolare l'attenzione dal punto centrale e facilitare l'inizio del movimento saccadico.

Le prove consistevano in acquisizioni a blocchi di 40 stimoli, alcuni dei quali erano catch-trial per cui si spegneva il LED verde ma non si accendeva nessun LED rosso.

Le acquisizioni sui partecipanti sani sono state eseguite per questo studio nelle stesse condizioni sperimentali utilizzate per gli emianoptici alcuni mesi prima. Anche se avevano tutto il campo intatto l'istruzione per due partecipanti era di spostare lo sguardo sempre a destra e per gli altri due sempre a sinistra.

2.2.3 Elaborazione dei dati di eye-tracking

Dall'analisi della letteratura emerge una grande variabilità tra i metodi utilizzati per l'analisi dei dati oculomotori; alcuni consentono di fare una distinzione tra diverse classi di movimenti oculari, e quindi di distinguere non solo tra saccade e fissazione ma anche movimenti di *smooth pursuit*, che l'occhio compie quando segue un target in movimento, microsaccadi, glissadi, di cui si parla nella sezione successiva, e anche il nistagmo.

Uno dei primi algoritmi consentiva di arrivare a una discriminazione della saccade a partire da una soglia fissa sull'accelerazione, dopo un adeguato filtraggio del segnale [38]; un'altra possibilità consisteva nell'impostare una soglia sul segnale di jerk (derivata terza della posizione) [39]; la prevedibile natura del segnale saccadico permette anche di partire da un modello su cui è possibile costruire un filtro di Kalman da cui poter stimare se la velocità del segnale in ogni istante appartiene ad un movimento di smooth pursuit o di una saccade [40]; altri approcci possono ricorrere a tecniche di machine learning (ad es. con random forest), per cui però è necessario disporre di dati già etichettati da esperti [41], oppure a soglie adattive per rendere il metodo robusto a varie fonti di errore che potrebbero far variare il risultato della classificazione [42]. In genere, le tecniche variano molto in base a quale tipo di classificazione si voglia fare sul segnale. Nel caso del task a cui erano sottoposti i pazienti di questo studio, in cui erano previsti esclusivamente movimenti saccadici, si è preferito fare una discriminazione più grossolana tra sole saccadi e fissazioni, potendo puntare in questo modo sulla robustezza. Essendo la saccade un movimento stereotipato è stato scelto il segnale di accelerazione come punto di partenza dell'individuazione di una saccade, in quanto il segnale corrispondente, una volta filtrato e differenziato, si ripresenta in modi del tutto analoghi, per cui è possibile sfruttare la caratteristica intrinseca di questi movimenti.

Il segnale d'interesse per questa elaborazione, fornitoci dal sistema di eye-tracking, è quello in direzione orizzontale, in quanto gli stimoli erano forniti tutti su una linea orizzontale. Il segnale risultava mancante negli istanti corrispondenti alla comparizione di un target; di conseguenza come primo passo è stato necessario interpolare il segnale negli istanti di campionamento in cui c'erano omissioni per questo motivo o per un battito di ciglia. Nei casi in cui era presente un punto sporadico in cui il segnale risultava presente mentre nel suo intorno risultava mancante, quel punto è stato trattato come spurio e non considerato, in quanto introduceva dati non direttamente attribuibili al movimento oculare del soggetto.

In Fig. 8 è mostrato un estratto di tracciato oculografico che è stato utilizzato in questa attività. Gli istanti di trigger mostrati in rosso sovrapposti al segnale sono in realtà ricostruiti per interpolazione. In ordinata le coordinate negative corrispondono a uno sguardo a sinistra, quelle positive a destra.

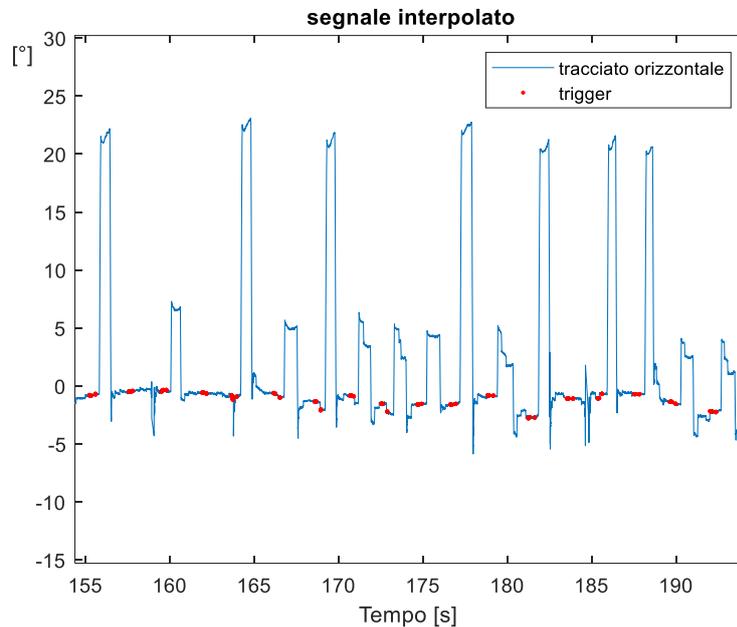


Fig 8. Esempio di tracciato oculografico con istanti di trigger sovrapposti.

2.2.3.1 Filtraggio

Per il filtraggio di questi segnali sono state soppesate le azioni di diversi filtri. La prima operazione di filtraggio aveva come obiettivo quella di conservare esclusivamente i movimenti saccadici fatti per raggiungere il target che è stato rilevato dal soggetto, per cui movimenti di ampiezza non molto superiore a 24° . Dalla letteratura emerge come la massima velocità di un movimento saccadico sia una funzione lineare dell'ampiezza della saccade fino a 30° di ampiezza, a cui il picco di velocità raggiunge i $600^\circ/\text{s}$ [9]. In uno studio di Wierds et al. [43] sono stati calcolati gli spettri di potenza di saccadi di diversa ampiezza, che mostrano come anche il diagramma di Bode dei movimenti saccadici si modifichi in dipendenza dall'ampiezza delle saccadi. La Fig. 9 mostra il diagramma di Bode di saccadi di 28° , 20° , 10° e 5° , dall'alto verso il basso. L'attenuazione è di circa 20 dB/decade e parte da più in basso per saccadi di maggiore ampiezza (che hanno anche durata maggiore). Le saccadi d'interesse in questo esperimento si collocano con ogni probabilità tra

i due spettri sopra e tra i due sotto; si nota che dopo 25-30 Hz si innesca un decadimento maggiore di 20 dB/decade, che indicherebbe una mancanza di energia a partire da quelle frequenze [43].

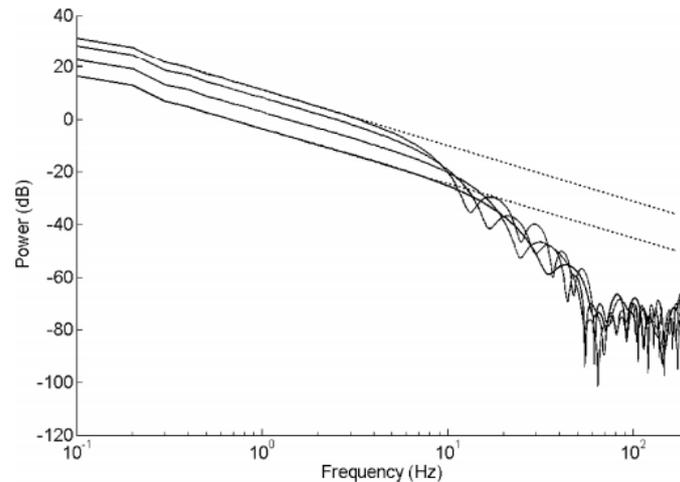


Fig. 9. Diagramma di Bode di saccadi di diversa ampiezza. I punti tratteggiati indicano il proseguimento dello spettro se si trattasse di saccadi ideali ed istantanee della stessa ampiezza [43].

Per questo motivo, dovendo costruire un filtro che permettesse di fare un rilevamento automatico della saccade a partire da soglie sull'accelerazione saccadica, si è deciso di porre la frequenza di taglio del filtro passa-basso a 25 Hz come compromesso tra non perdere segnale utile ed ottenere un segnale di accelerazione che non risentisse di altre componenti non attribuibili alla saccade [43].

In Fig. 10 è mostrata l'azione di diversi filtri su un estratto di segnale corrispondente ad una saccade di circa 3° a destra e la saccade di ritorno subito dopo. Il segnale è stato filtrato con un filtro di Butterworth del quarto ordine, il filtro mediano è stato ottenuto applicando una finestra di 16 campioni (per ottenere l'equivalente di 25 Hz con una frequenza di campionamento di 400 Hz), quello gaussiano è stato implementato attraverso un filtro FIR su una finestra della stessa ampiezza.

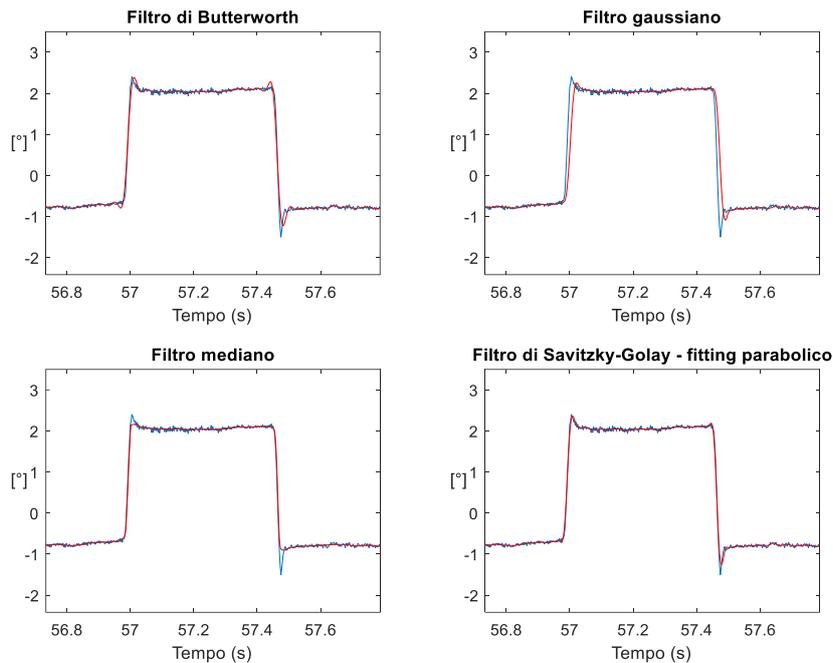


Fig. 10. Azione di diversi filtri (rosso) sovrainposta al segnale grezzo (blu).

Il filtro di Savitzky-Golay trova ampio uso nei segnali biomedici; anch'esso è costruito come una media mobile pesata da coefficienti; i coefficienti in questo caso sono trovati in modo da minimizzare le differenze al quadrato tra i dati sottesi dalla finestra e il polinomio che meglio approssima quei punti [44]. Tra i comportamenti osservati tra i diversi filtri quest'ultimo risulta avere le migliori proprietà in quanto a smoothness pur mantenendo le brusche variazioni di segnale, che il filtro mediano inevitabilmente fa perdere, e senza introdurre ritardi di fase come il gaussiano.

Esiste una variante che generalizza il filtro di Savitzky-Golay che è stata appositamente studiata per la differenziazione del segnale derivato dai movimenti saccadici, detto filtro di Savitzky-Golay generalizzato [45]. Gli autori di questo studio mostrano che è possibile ottenere risultati più accurati nella stima dei picchi di velocità del segnale oculografico se i coefficienti del filtro sono calcolati modellando una serie temporale fatta di due componenti: una serie temporale a bassa frequenza, data dal filtro di Savitzky-Golay classico, e una seconda serie temporale fatta di brusche variazioni, generalmente discontinuità di ordine di derivata superiore [45]. Ne risulta quindi un filtro non lineare che fa un buon smoothing del segnale, pur mantenendo le componenti

di derivata superiore, che non coinvolge operazioni di sharpening che introdurrebbero dati spuri che andrebbero ad inficiare le successive differenziazioni.

In Fig. 11 si mostra il risultato dell'operazione di filtraggio con il filtro di Savitzky-Golay generalizzato e con un filtro FIR passa-basso a 25 Hz costruito con una finestra di Hamming, ottenuto come suggerito dallo studio di Behrens et al. [46], che aveva l'obiettivo di fare detezone automatica delle saccadi da dati di accelerazione del segnale oculografico.

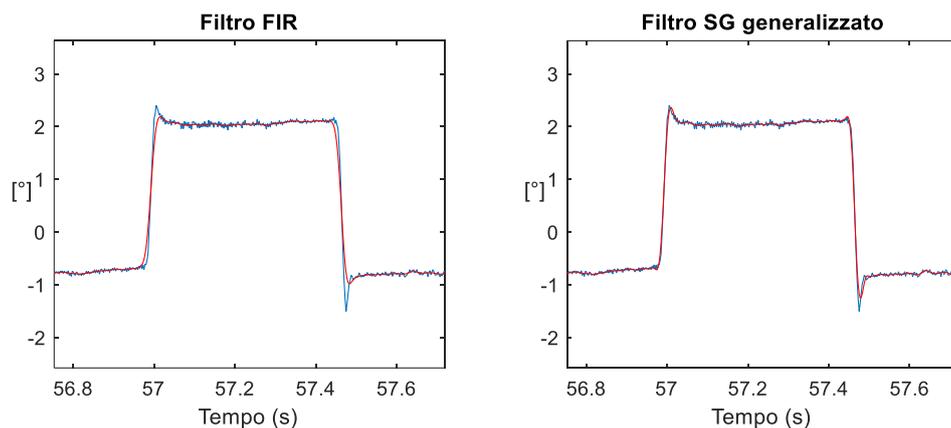


Fig. 11. Azione di diversi filtri (rosso) sovrainposta al segnale grezzo (blu).

Come si può vedere il filtro di Savitzky-Golay generalizzato ha un comportamento migliore nel preservare le veloci variazioni del segnale, mentre il classico filtro FIR è molto più selettivo e preserva solo le componenti di bassa frequenza. Il filtro SG generalizzato invece, anche se elimina il rumore, mantiene quelle variazioni di segnale che potrebbero essere dovute a tremore oculare o alle glissadi, segnali di piccola ampiezza non direttamente attribuibili ai movimenti oculari; sembra che le glissadi, anche dette oscillazioni post-saccadiche, siano dovute ad un movimento relativo tra la pupilla e l'asse ottico dell'occhio; infatti, la presenza o meno di questi movimenti dipende anche dal metodo di acquisizione adottato [47].

Nella fase di differenziazione del segnale il filtro FIR fa ottenere un segnale che appare molto meno rumoroso e più ripetibile, per cui, per la fase di detezone automatica delle saccadi, si è deciso di utilizzare questo metodo, mentre il filtro di Savitzky-Golay generalizzato sarà utilizzato successivamente nel calcolo dei parametri.

In Fig. 12 viene mostrato il segnale di accelerazione calcolato dai dati grezzi con uno schema alle differenze finite e quello che si ottiene dai dati filtrati con il filtro FIR e con il filtro SG generalizzato. Il secondo è più vicino ai dati reali in termini di ampiezza, ma il filtro FIR consente di ottenere le variazioni più lente, che sono molto ripetibili.

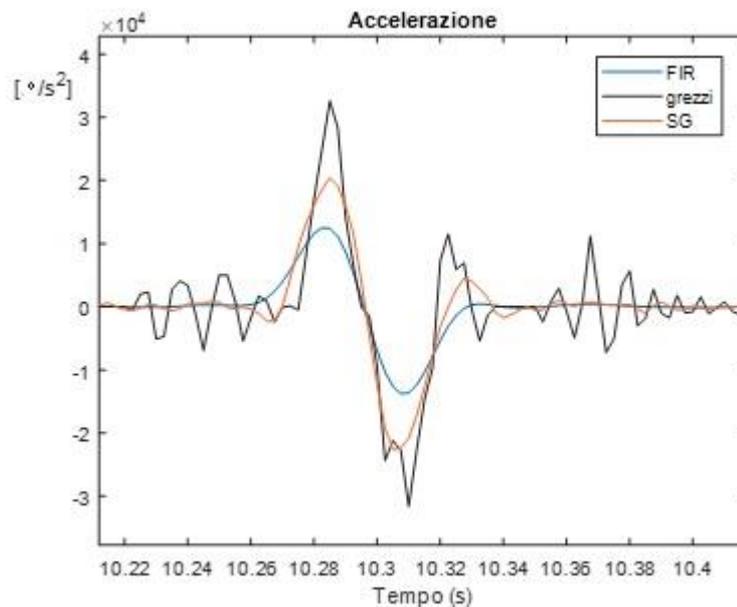


Fig. 12. Esempio di come risulta il segnale di accelerazione dopo il filtraggio con filtro FIR a 25 Hz e con il filtro di Savitzky-Golay generalizzato.

Da questa figura si evince facilmente il motivo per cui il movimento saccadico è definito balistico, o perché la saccade propriamente detta è chiamata “bifasica”: osserviamo un’accelerazione positiva in una prima fase del movimento, e dopo il picco di velocità si ha una decelerazione fino all’arrivo al punto di destinazione. La grande maggioranza dei movimenti saccadici segue questo andamento in accelerazione, mentre solo una piccola parte è “monofasica”, ovvero ha un’accelerazione costante durante il movimento. L’algoritmo utilizzato in questa attività permette di fare una distinzione tra le due tipologie di movimento.

2.2.4 Rilevazione automatica delle saccadi

2.2.4.1 Impostazione della soglia adattiva

La tecnica utilizzata per fare la detezione automatica delle saccadi in questo lavoro di tesi parte da una sogliatura adattiva sul segnale di accelerazione, come l'algoritmo di Behrens et al. [46]. Questo algoritmo era stato ideato per una classificazione di dati provenienti di elettro-oculogramma (EOG), ma si è dimostrato valido anche per dati di eye-tracking, con la differenza che con questo metodo di acquisizione è possibile anche rilevare le microsaccadi, la cui ampiezza non è apprezzabile dall'EOG, e la cui trattazione sarà discussa in seguito.

La soglia di accelerazione è calcolata in base alla deviazione standard dell'accelerazione su una finestra di 200 campioni precedenti al punto considerato. In ogni punto i quindi la soglia è calcolata con la seguente formula (1):

$$Soglia(i) = N * std(acc(i - w: i)) \quad (1)$$

Dove w è una finestra di 200 campioni ed N è stato posto a 3,4 nello studio di Behrens; siccome più del 99,93% dei dati di accelerazione ricadono all'interno di quella soglia, valori al di fuori della soglia indicano una brusca variazione nell'andamento, quindi una saccade – o una microsaccade. Quando si verifica questo caso, la soglia non è più calcolata in questo modo ma è tenuta fissa sullo stesso valore per tutta la durata della saccade. Per non fare risentire sul calcolo della soglia l'effetto dell'accelerazione di una saccade, nei successivi 200 campioni dal termine della saccade la soglia è calcolata in modo che aumenti linearmente perché il sistema di rilevamento non sia troppo sensibile ad oscillazioni post-saccadiche. Se non è rilevata nessuna nuova saccade, la soglia aumenta linearmente del 25% lungo i 200 campioni, dopo i quali torna ad essere calcolata in base alla deviazione standard dell'accelerazione.

Un'ulteriore differenza rispetto allo studio di Behrens et al. [46] è dovuta al fatto che dove è stato necessario interpolare i dati per più di 200 campioni talvolta l'accelerazione era nulla o quasi, rendendo anche le soglie molto vicine allo zero, portando a risultati non soddisfacenti. In questi casi la soglia non è stata individuata come proporzionale alla deviazione standard dei

precedenti 200 campioni ma come la media della soglia calcolata dall'inizio fino a quel punto, come compromesso tra una soluzione robusta ma che fosse ancora caratteristica dello specifico segnale che si sta elaborando.

2.2.4.2 Algoritmo di detezione delle saccadi

Come detto, se l'accelerazione in un punto supera la soglia in valore assoluto, si è probabilmente in presenza di una saccade. Una saccade sinistra supera la soglia superiore mentre una saccade a destra supera l'opposto della soglia calcolata. Essendo la maggioranza delle saccadi bifasica non è sufficiente che l'accelerazione torni ai valori sotto-soglia per indicare la fine di una saccade: per questo motivo si utilizza una serie di flag all'interno di un loop per tenere conto dello stato in cui ci si trova; per una saccade a destra i flag indicano i seguenti stati (per una saccade a sinistra il discorso è analogo):

- F1: l'accelerazione è tornata sotto la soglia superiore;
- F2: l'accelerazione è passata sotto la soglia inferiore;
- F3: l'accelerazione è tornata sopra la soglia inferiore.

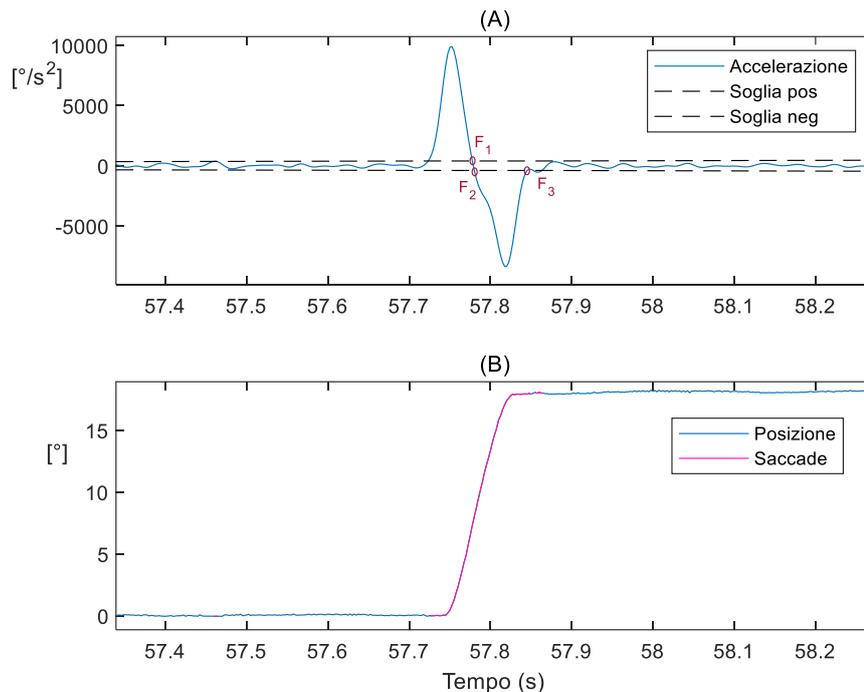


Fig. 13. (A) Segnale di accelerazione che, in corrispondenza di una saccade bifasica a destra (B), supera la soglia positiva, torna sotto la soglia (F_1), supera la soglia negativa (F_2) e poi torna tra le due soglie (F_3).

Inizialmente i flag sono tutti posti a 0 e possono essere posti a 1 solo se il precedente è già stato posto a 1. Questi flag servono per porre delle condizioni di uscita al rilevamento delle saccadi. In Fig. 13 è mostrato un esempio per esemplificare il loro utilizzo.

Inoltre, sono individuati i punti in cui finisce la monotonicità (F_{end}), trovati come quei punti centrali di una finestra di 20 campioni che non superano di 0.8° la media del segnale di posizione all'interno di quella finestra. Per effettuare questa operazione è possibile anche usare la velocità, ma questo era il metodo che consentiva di ottenere una migliore accuratezza.

Condizione di uscita dal rilevamento di una saccade al campione i quindi è espressa nell'Eq. 2:

$$not(F_{end}(i)) == 1 \& (F_1 \& (\sim F_2 | F_3)) \quad (2)$$

In altre parole, la saccade termina se la condizione di fine monotonicità si verifica mentre siamo tra il punto di attivazione del flag F_1 e F_2 oppure se si verifica dopo F_3 . Nel primo caso si ha una saccade monofasica, nel secondo una bifasica. In questo lavoro dopo aver osservato che la frequenza di movimenti monofasici erano meno del 2% di quelli bifasici, si è deciso di accorpare i due tipi di movimenti oculari sotto un'unica categoria.

A questo punto, l'algoritmo considerava come saccadi anche movimenti di minima ampiezza, perché come accelerazione superavano il valore di soglia tipico delle fissazioni nonostante le ampiezze e durate fossero tipiche delle microsaccadi. Come visto nel Capitolo 1, in letteratura è ancora oggetto di dibattito la decisione di come discriminare tra saccadi e microsaccadi. Nella presente trattazione sono state imposte due soglie, una sulla durata (di 30 ms, generalmente durata che riguarda solo task di lettura) e una sull'ampiezza (di 0.5°). Movimenti oculari con valori minori di queste soglie sono stati individuati come microsaccadi ed esclusi da ulteriori analisi.

Inoltre, data la natura di questi dati, ovvero provenienti da istruzioni ben precise, si sono potute distinguere le saccadi compiute per fare uno spostamento verso lo stimolo target o verso la posizione centrale da quelle chiamate "correttive" ($<2^\circ$), necessarie per un'analisi successiva.

2.2.5 Estrazione dei parametri dai movimenti saccadici

Per ogni stimolo visivo inviato sono stati estratti – sono nel caso lo stimolo fosse stato mandato mentre lo sguardo si trovava in prossimità della posizione centrale – i seguenti parametri:

- La latenza in secondi da quando è stato mandato lo stimolo all'onset della saccade di risposta.
- L'accuratezza della risposta, espressa nella percentuale della differenza tra i gradi alla fine della prima saccade di risposta rispetto ai gradi a cui si trovava lo stimolo target.
- Overshooting: riguarda la saccade di ritorno verso la posizione centrale; generalmente al soggetto emianoptico manca l'informazione circa la posizione del punto centrale del pannello, quando ha spostato lo sguardo verso la sorgente dello stimolo, per cui un comportamento tipico che si osserva in questi tracciati è uno spostamento eccessivo dello sguardo nella direzione di ritorno oppure uno spostamento non abbastanza ampio; in entrambi i casi ciò si verifica per una scorretta stima della distanza da percorrere con lo sguardo; la maggior parte dei pazienti mostra il secondo tipo di comportamento, detta strategia "a scalini", per cui lo sguardo si avvicina al target con piccoli movimenti correttivi; il primo comportamento descritto è invece una strategia compensativa detta proprio "overshooting" [48]. L'overshooting è calcolato come la distanza in gradi tra la baseline e la posizione di massima escursione della saccade di ritorno; nei casi in cui la strategia di ritorno adottata è a scalini l'overshooting calcolato risulta negativo.
- Il numero di correzioni effettuate nel movimento, calcolate come tutte le saccadi compiute dalla comparsa del target fino alla saccade di ritorno (senza considerare le ovvie due).

Un accorgimento doveroso è stata la ricostruzione della linea di baseline con cui confrontare la posizione finale delle saccadi di ritorno; infatti era presente un costante e lento drift della posizione di fissazione in assenza di stimoli, dovuta probabilmente a cali attentivi dei pazienti visto che i partecipanti sani

non mostravano questo comportamento e generalmente pazienti con emianopsia presentano diverse comorbidità nei processi cognitivi ed attentivi. Considerare lo zero come baseline avrebbe comportato un errore sistematico nella stima dell'overshooting. La nuova baseline è stata calcolata a partire dai punti di onset delle saccadi di maggiore ampiezza che non si discostavano di più di 1.4° dalla media delle posizioni orizzontali dei tre precedenti punti di baseline (i primi tre posti a zero). Nel resto dei campioni la baseline è stata trovata per interpolazione polinomiale dei punti trovati in questo modo. La scelta di questo calcolo è stata guidata da un approccio di tipo euristico, osservando il comportamento dei dati in una prima acquisizione di prova; il metodo è risultato poi soddisfacente anche per le altre acquisizioni.

In Fig. 14 è mostrata una parte di tracciato con le saccadi trovate con questo approccio, seguita dalla Tab. 1 che contiene i valori dei parametri trovati in quella parte di tracciato, a titolo di esempio.

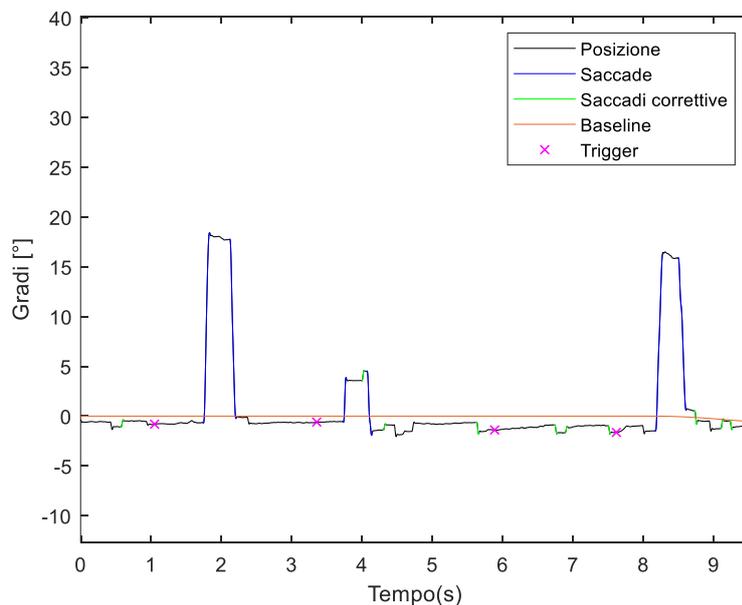


Fig. 14. Tracciato oculografico.

	1	2	3	4	5
	trigger_s	risposta	latenza_s	overshooting_gradi	correzioni
1	1.0500	1	0.6800	0.2463	0
2	3.3550	1	0.3675	1.9316	1
3	5.8850	0	NaN	NaN	NaN
4	7.6150	1	0.5425	-0.6720	0

Tab 1. Risultati dell'estrazione automatica dei parametri dal tracciato di Fig. 14.

Come si può vedere, le microsaccadi durante le fissazioni, che l'algoritmo rileva come saccadi correttive, non sono considerate nel calcolo del numero di correzioni.

Il dato sull'overshooting è stato separato in due parametri, visto che tra i diversi pazienti era preponderante una strategia piuttosto che l'altra (strategia di overshooting e strategia a scalini), altrimenti questi due comportamenti avrebbero finito per elidersi tra i diversi pazienti. Si avranno quindi due parametri, uno per i casi di saccadi di ritorno troppo ampie ("overshooting positivo") e uno per i casi di saccadi di ritorno troppo corte ("overshooting negativo").

2.2.6 Analisi statistica dei dati

La prima parte di analisi statistica confronta i parametri estratti dai movimenti saccadici in modo da valutare differenze statisticamente significative tra il gruppo di controllo ed il gruppo di emianoptici.

Dopo aver verificato che la distribuzione dei valori dei parametri fosse normale in ogni soggetto, è stata calcolata la media dei vettori dei parametri dei soggetti; in questo modo è stato assicurato che il valore utilizzato nel confronto fosse un valore caratteristico del soggetto.

Dopodiché è stata verificata la normalità delle distribuzioni di questi valori mediati per ogni parametro all'interno di ogni gruppo e che le deviazioni standard fossero comparabili tra i gruppi. Nessun parametro soddisfaceva entrambe le condizioni, per cui è stato applicato il test non parametrico "Wilcoxon rank-sum test" adottando una significatività $\alpha = 0.05$. Tale test confronta la mediana fra i due gruppi.

Nella seconda parte si sono confrontati qualitativamente i parametri ottenuti da due pazienti prima e dopo il trattamento compensativo.

2.3 Risultati

2.3.1 Confronto tra sani ed emianoptici

È stato valutato se ci fossero differenze significative tra la popolazione sana e la popolazione di emianoptici nei parametri presi in considerazione. In Tab. 2 sono mostrati i risultati del Wilcoxon rank-sum test effettuato per ogni parametro con una significatività di 0.05. È stata utilizzata la funzione 'ranksum' di Matlab© (versione 2018b).

Parametro	Latenza [s]	Accuratezza [%]	Overshooting negativo [°]	Overshooting positivo [°]	Numero di saccadi correttive
GC	0.307 (0.233 – 0.369)	99.5 (99.3 – 99.8)	-0.71 (-1.07 – -0.49)	0.63 (0.56 – 0.84)	0.38 (0.31 – 0.48)
EM	0.330 (0.264 – 0.394)	88.7 (86.6 – 89.5)	-4.42 (-7.40 – -2.86)	5.21 (2.19 – 10.7)	1.20 (0.90 – 1.34)
Signif.	p = 0.896	p = 0.029	p = 0.029	p = 0.029	p = 0.029

Tab. 2: Valori mediani e range interquartili (Q1 e Q3) per ogni parametro considerato nei due gruppi (GC – gruppo di controllo e EM – emianoptici). Nella terza riga sono riportati i p-value di ogni test; in grassetto i risultati positivi per il livello di significatività scelto.

Nelle Fig. [14 - 19] sono mostrati i boxplot relativi ai confronti effettuati.

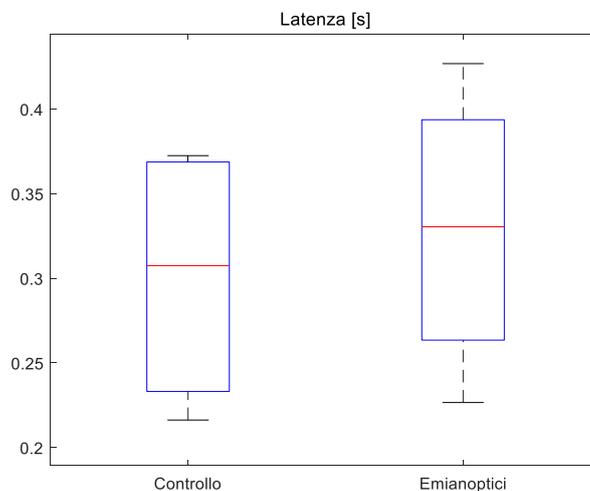


Fig. 15. Boxplot della latenza saccadica del gruppo di controllo e degli emianoptici.

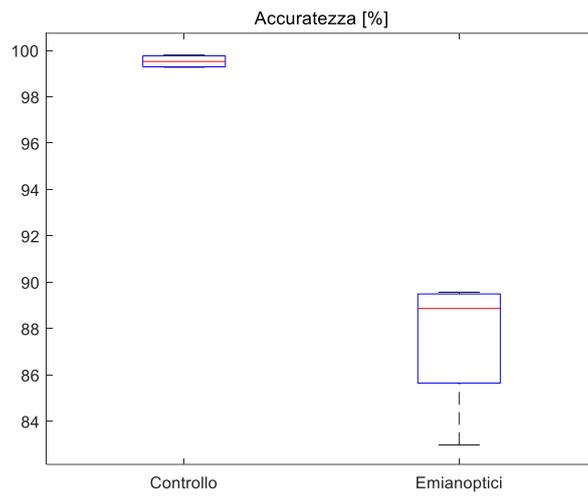


Fig. 16. Boxplot dell'accuratezza nella risposta del gruppo di controllo e degli emianoptici.

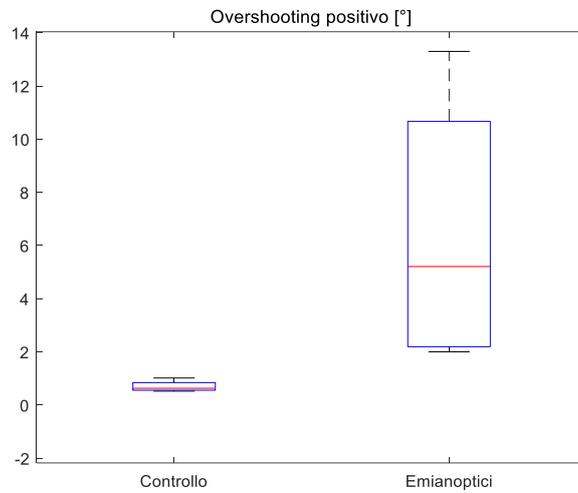


Fig. 17. Boxplot dell'overshooting positivo del gruppo di controllo e degli emianoptici.

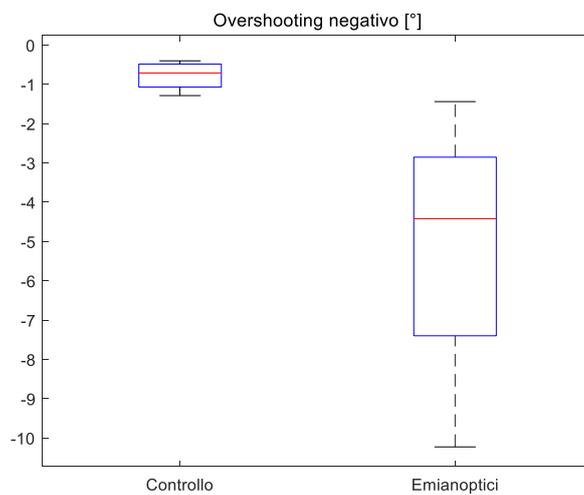


Fig. 18. Boxplot dell'overshooting negativo del gruppo di controllo e degli emianoptici.

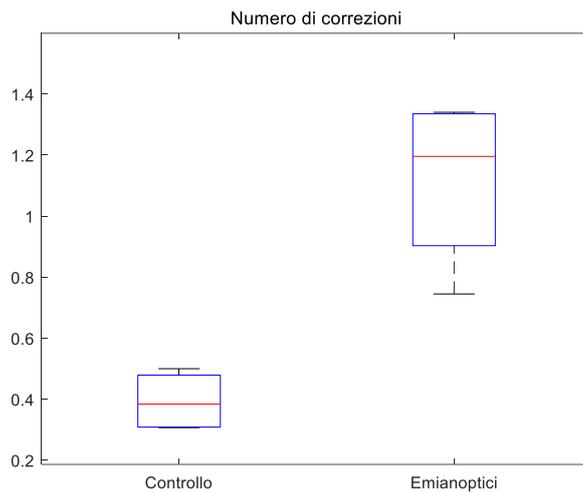


Fig. 19. Boxplot del numero di correzioni del gruppo di controllo e degli emianoptici.

2.3.2 Confronto longitudinale

Per quanto riguarda i confronti pre-post trattamento dei due soggetti emianoptici di seguito (Fig. [20 - 24]) sono mostrati i boxplot relativi ai confronti fatti.

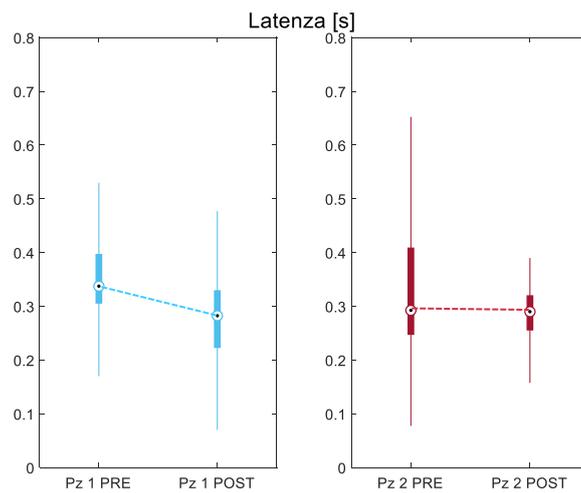


Fig. 20. Boxplot della latenza pre-trattamento e post-trattamento per il Pz. 1 (sinistra) e per il Pz. 2 (destra).

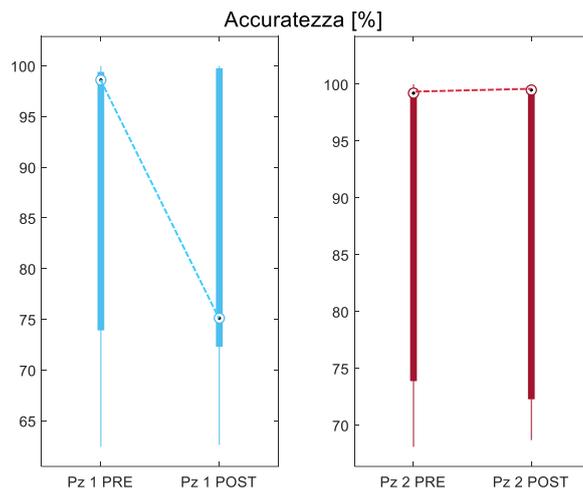


Fig. 21. Boxplot dell'accuratezza pre-trattamento e post-trattamento per il Pz. 1 (sinistra) e il Pz. 2 (destra).

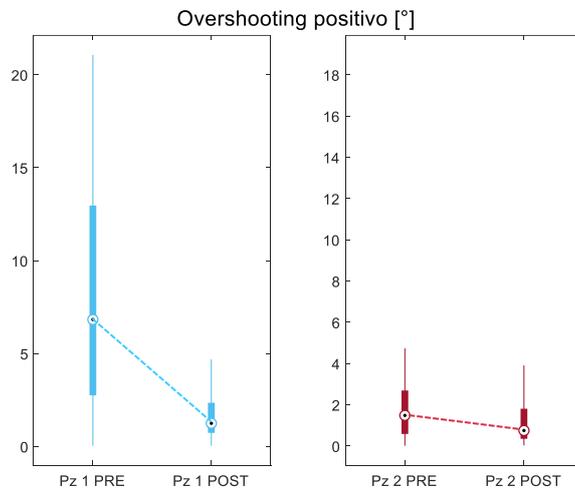


Fig. 22. Boxplot dell'overshooting pre- e post-trattamento per il Pz. 1 (sinistra) e per il Pz. 2 (destra).

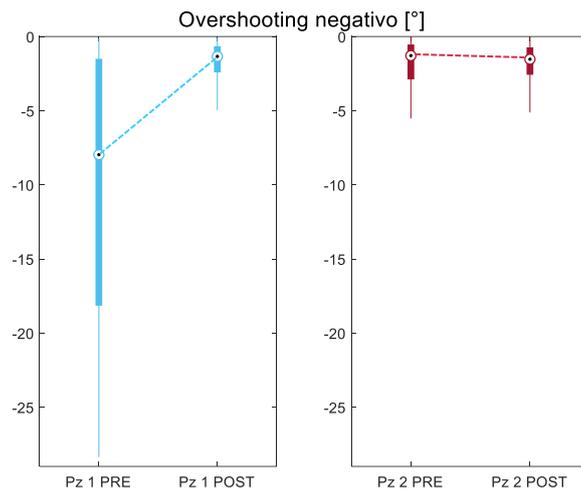


Fig. 23. Boxplot dell'errore della saccade di ritorno pre-trattamento e post-trattamento per il Pz. 1 (sinistra) e per il Pz. 2 (destra).

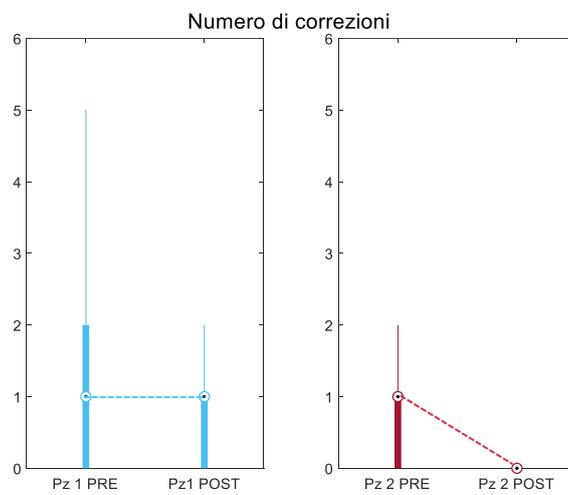


Fig. 24. Boxplot del numero di correzioni pre-trattamento e post-trattamento per il Pz. 1 (sinistra) e per il Pz. 2 (destra).

2.4 Discussione

Nella prima parte di analisi è stato valutato se lo strumento proposto da questa ricerca individua differenze significative tra la popolazione sana e la popolazione di emianoptici nei parametri estratti dal tracciato oculografico. Successivamente, su due acquisizioni datate a prima e a dopo il trattamento compensativo di due pazienti sono stati calcolati gli stessi parametri per esplorare la possibilità di utilizzarli anche come indicatori di efficacia del trattamento compensativo.

La latenza saccadica appare del tutto comparabile tra i due gruppi ($p=0.896$, si veda Tab. 2 e Fig.15), che potrebbe essere indice del fatto che la responsività dei pazienti con emianopsia non risente del deficit per stimoli rilevati nell'emicampo sano. Anche nel confronto pre-post tra i due pazienti non si verificano significativi cambiamenti (Fig. 20).

Tuttavia, dal parametro successivo emergono le differenze tra la popolazione sana e quella patologica: l'accuratezza della risposta nel dirigere la fovea verso lo stimolo luminoso è peggiore del 10% circa ($p=0,029$, Fig. 16), in accordo con la letteratura da cui emerge che i movimenti saccadici anche verso l'emicampo risparmiato risentono del deficit, anche se in misura minore rispetto a movimenti effettuati verso l'emicampo cieco [49].

L'efficacia della saccade di ritorno alla posizione centrale, quindi dei movimenti verso l'emicampo cieco, è stata valutata in due analisi separate. Infatti, da uno studio di Pambakian et al. [48] emerge che generalmente i pazienti attuano due diverse strategie nel compiere movimenti saccadici verso l'emicampo cieco; una è la strategia di "overshooting" (qui chiamata "overshooting positivo"), in cui il paziente sovrastima la distanza da percorrere con lo sguardo per poi tornare sulla posizione target con delle saccadi correttive. Nell'altra, detta "*staircase strategy*" (qui identificata come "overshooting negativo", cioè la distanza che separa la prima saccade di ritorno dalla posizione centrale), il paziente attua più saccadi troppo corte verso la posizione desiderata. Per mettere in evidenza questi due comportamenti sono stati valutati separatamente e sono entrambi risultati significativamente diversi tra le due popolazioni ($p=0.029$, Fig. 17 e 18). Solo

su uno dei due pazienti valutati prima e dopo il trattamento si osserva una differenza qualitativamente significativa negli indicatori di overshooting; in entrambi gli indicatori Fig. 22 e Fig. 23 denotano un miglioramento di circa 7° nel primo paziente. Il secondo paziente mostrava un buon comportamento anche prima del trattamento.

Anche il numero di saccadi correttive si è dimostrato un parametro efficace per discriminare i due gruppi (sani vs emianoptici) ($p=0.029$, Fig. 24); nei due casi osservati di confronti appaiati nei due tempi è apprezzabile un miglioramento, anche se poco consistente.

Questa tecnica ha offerto risultati che rispecchiano le aspettative create dall'analisi della letteratura, cioè che i pazienti emianoptici attuano dei movimenti saccadici poco accurati ed efficienti ([49], [30]) rispetto al controllo, con il vantaggio di offrire un'estrazione dei parametri totalmente automatica. Come strumento per valutare lo stato del deficit e della sua compensazione, quello proposto è in una fase esplorativa avendo a disposizione solo due pazienti con cui fare il confronto. In questo senso i parametri valutati sembrano promettenti per identificare le caratteristiche dell'esplorazione visiva su cui il paziente è più deficitario, e ciò potrebbe aprire la strada all'insegnamento di strategie compensative paziente-specifiche.

Capitolo 3

Utilizzo di sensori magneto-inerziali per la valutazione funzionale nell'emianopsia laterale omonima in un compito ecologico

3.1 Obiettivi

Questa parte di ricerca aveva l'obiettivo di definire un set-up sperimentale ecologico per la valutazione oggettiva dell'impatto funzionale dell'emianopsia dal punto di vista motorio, in particolare durante lo svolgimento di azioni quotidiane. È stata scelta una prova di cammino in cui il soggetto doveva aggirare degli ostacoli ed è stato registrato il suo percorso con sensori magneto-inerziali (MIMU) applicati ai piedi e sulla fronte.

Sono stati estratti classici parametri spazio-temporali del cammino, altri dall'orientamento della testa ed infine parametri relativi alla traiettoria messa in atto durante l'aggiramento degli ostacoli.

Il paradigma dell'esperimento scelto è simile a quello di uno studio che indagava gli aggiustamenti nella traiettoria e la preservazione dello spazio personale in un percorso con ostacoli nei soggetti sani [50]. In questo studio si notava il fatto che le traiettorie degli aggiramenti fossero ben approssimabili con ellissi, le cui caratteristiche variavano in funzione di diversi fattori ambientali; in questa ricerca si è utilizzata la variante più basilare di quello studio, ovvero con ostacoli statici e senza condizioni di disturbo, cercando di cogliere se la visione deficitaria dei pazienti emianoptici avesse un'influenza nei parametri osservati da Gérin-Lajoie et al. [50] per poterli utilizzare in futuro nella valutazione del deficit di questi pazienti.

Per quanto riguarda l'osservazione dei movimenti della testa, nella popolazione sana è osservabile una coordinazione tra i movimenti saccadici ed i movimenti della testa anche molto variabile tra individui [51]. La scelta di effettuare misurazioni dell'orientamento della testa durante la prova di cammino deriva dal fatto che i soggetti emianoptici tendono a compensare il

loro deficit visivo con movimenti della testa, che rendono la detezione di ostacoli lenta ed inefficace; sono infatti i movimenti oculari quelli che risultano in un'efficace strategia esplorativa in attività della vita quotidiana come la guida [52]. Il trattamento compensativo a cui sono sottoposti i soggetti con emianopsia mira proprio a ridurre l'affidamento ai movimenti della testa a favore dei movimenti saccadici. Si vuole quindi verificare che lo strumento proposto da questa ricerca possa cogliere la differenza nella variabilità dei movimenti della testa tra la popolazione sana e quella emianoptica.

Questi indicatori sono stati valutati in base alla loro abilità di discernere la popolazione emianoptica da quella sana e nella loro capacità di mettere in luce possibili differenze tra acquisizioni fatte sugli stessi due pazienti prima e dopo il trattamento riabilitativo.

Inoltre, è stata effettuata una valutazione della qualità delle misure a disposizione; il gold standard in questo campo, sia per i dati di traiettoria sia per quelli dell'orientamento, sarebbe l'utilizzo della stereofotogrammetria. Per motivi di tempo e di fattibilità si è fatto uso di mezzi meno accurati nella validazione delle misure. In futuro sarebbe opportuno effettuare una validazione più accurata delle misure.

3.2 Metodi e materiali

3.2.1 Partecipanti

Hanno preso parte all'esperimento 15 soggetti reclutati presso il Centro Studi e Ricerche in Neuroscienze Cognitive di Cesena. I pazienti erano in totale otto volontari (quattro maschi, quattro femmine) con diagnosi riportate in Tabella 3 e avevano tutti ricevuto la diagnosi da meno di un anno. Di questi, sei avevano una diagnosi di emianopsia laterale omonima, uno di neglect e uno di quadrantopsia. La prova di cammino è stata svolta gli stessi giorni di altre valutazioni neuropsicologiche. Per due pazienti la prova di cammino è stata acquisita sia tra le valutazioni prima del trattamento riabilitativo sia dopo il trattamento, mentre gli altri solo in una delle due occasioni. In Tabella 3 sono riportati il sesso, l'età, diagnosi dei pazienti, il tipo di deficit ed il momento in cui è stata fatta l'acquisizione rispetto al periodo di trattamento riabilitativo.

Pazienti	Sesso	Età	Diagnosi	Deficit	Valutazioni
Pz 1	M	72	Ictus ischemico dell'arteria cerebrale	Emianopsia omonima sinistra	Pre+post
Pz 2	F	70	Cavernoma temporo-mesiale destro	Emianopsia omonima sinistra	Post
Pz 3	M	55	Ematoma intraparenchimale temporo-parietale destro	Neglect	Pre
Pz 4	M	43	Malformazione artero-venosa parieto-occipitale destra	Emianopsia omonima sinistra	Post
Pz 5	M	57	Ictus ischemico della carotide interna di destra	Emianopsia omonima sinistra	Pre+post
Pz 6	F	59	Tumore temporale sinistro	Emianopsia omonima destra	Pre
Pz 7	F	68	Ictus ischemico carotide interna di sinistra	Emianopsia omonima destra	Pre
Pz 8	F	27	Malformazione artero-venosa destra	Quadrantopsia sinistra	Pre

Tab. 3. Informazioni clinico-diagnostiche dei pazienti e momento della valutazione.

In seguito, quando al paziente 3 è stato diagnosticato il neglect ed alla paziente 8 è stata individuata una quadrantopsia e non una emianopsia, sono stati esclusi da ulteriori analisi. Anche i pazienti che sono stati valutati dopo il trattamento compensativo sono stati esclusi dalle successive elaborazioni (pazienti 2 e 4).

I quattro pazienti che sono stati considerati avevano un'età media di 64 ± 7.2 anni, (range: 57-72). I partecipanti del gruppo di controllo erano sette soggetti in partenza ma uno è stato escluso per acquisizioni non andate a buon fine. I

sei soggetti erano due maschi e quattro femmine di età media 60.8 ± 11.2 (range: 48-76).

	Emianoptici	Controllo	
Partecipanti	6	6	
Sesso (M/F)	3/3	2/4	p-value
Età	64 ± 7.2	60.8 ± 11.2	0.869

Tab. 4. Informazioni demografiche relative ai due gruppi di partecipanti. Sono riportati in azzurro i dati del gruppo sperimentale dei pazienti ed in verde i dati del gruppo di controllo. Nella stessa tabella è riportato il p-value del t-test eseguito per confrontare l'età dei gruppi.

È stato eseguito un two-sample t-test per campioni indipendenti per verificare che non vi fossero differenze demografiche tra i due gruppi sperimentali. Adottando un livello di significatività $\alpha=0,05$ non sono state rilevate differenze anagrafiche statisticamente significative tra i due gruppi.

3.2.2 Procedura

All'inizio o al termine delle valutazioni neuropsicologiche previste per la giornata, ad ogni paziente è stato chiesto se volessero partecipare all'esperimento. I partecipanti del gruppo di controllo erano conoscenti e familiari dei pazienti del Centro a cui è stata chiesta la partecipazione allo studio a fini di ricerca. In seguito i partecipanti venivano invitati a leggere attentamente e firmare il modulo di consenso informato, nel quale erano spiegate: la finalità dell'esperimento, la natura volontaria della loro partecipazione, la possibilità di interromperlo in qualunque momento e la riservatezza con la quale sarebbero stati trattati i dati, registrati in forma anonima e utilizzati a soli scopi di ricerca, limitatamente ai fini della loro elaborazione e pubblicazione a scopo scientifico, secondo quanto stabilito dalla legge (art. 13 del D.lgs. 101/2018).

I partecipanti erano condotti nel corridoio in cui si svolgeva la prova di cammino ed i sensori inerziali utilizzati per le acquisizioni venivano montati sui lacci delle scarpe e su una fascia applicata alla fronte, come mostrato in Fig. 25.



Fig. 25. Posizionamento dei sensori inerziali sui soggetti.

In seguito, venivano loro spiegate le istruzioni: essi dovevano partire dall'inizio del corridoio ed arrivare al termine dello stesso aggirando tre ostacoli che avrebbero trovato tra sé e la fine del corridoio. Gli sgabelli che fungevano da ostacoli erano posizionati a 3.7 m, 7.7 m e 11.7 m dall'inizio del corridoio, lungo in tutto 15.4 m e largo 2 m, con delle rientranze simmetriche tra i tre ostacoli che si è deciso di accentuare ponendo degli oggetti comuni per far sì che i soggetti dovessero compiere continui aggiustamenti della traiettoria per arrivare in fondo. In Fig. 26 è mostrata una rappresentazione dall'alto del set-up sperimentale ed in Fig. 27 il corridoio nel quale si sono svolte le prove di cammino.

Non è stato specificato da quale lato avrebbero dovuto aggirare l'ostacolo per non compromettere l'ecologicità della prova e il punto d'inizio della prova di cammino è stato randomizzato nei primi due metri di corridoio per evitare l'effetto adiuvante della memoria procedurale nel numero di passi da compiere prima di dover aggirare l'ostacolo.

La prova di cammino veniva ripetuta dalle due alle sei volte in base allo stato fisico del soggetto. Nella prima parte di prove veniva posizionato un sensore sul piede destro e uno in fronte per la stima di dati di orientamento della testa, nella seconda parte i sensori venivano applicati al piede destro ed al piede sinistro per la stima della traiettoria.

In totale la procedura richiedeva dai 5 ai 12 minuti.

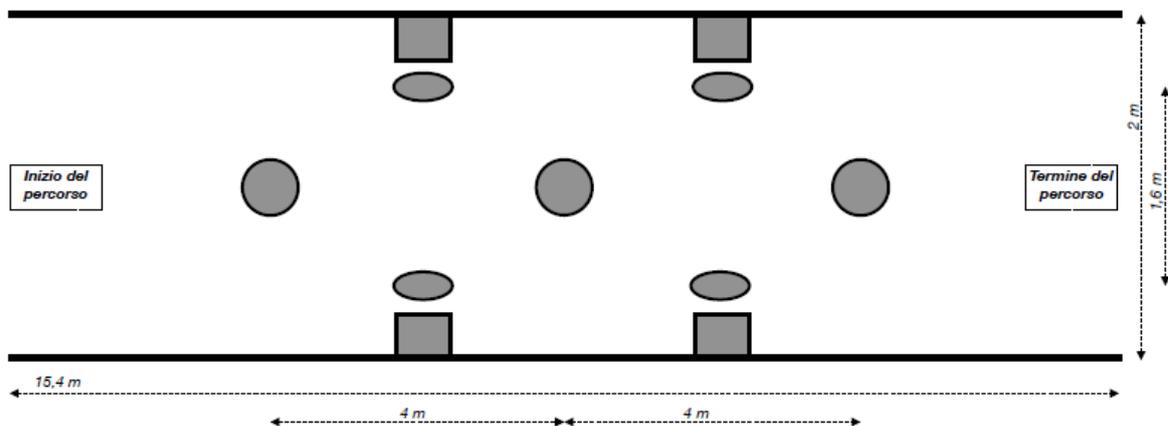


Fig. 26. Vista dall'alto del set-up sperimentale.



Fig. 27. Set-up sperimentale delle prove di cammino.

3.2.3 Apparato strumentale

Come ostacoli che i pazienti dovevano aggirare sono stati utilizzati degli sgabelli ed ai lati del corridoio sono stati disposti altri oggetti comuni che funzionassero come “distrattori” per i partecipanti.

Sono stati utilizzati due sensori magneto-inerziali (MIMU, Magneto-Inertial Measurement Unit) applicati sulle scarpe e sulla fronte dei soggetti per mezzo di una fascia in tessuto. I sensori, prodotti da Exel (Bologna, IT, Fig. 28), modello EXL-s3, consistono in un accelerometro, un giroscopio ed un magnetometro triassiali realizzati con tecnologia MEMS.

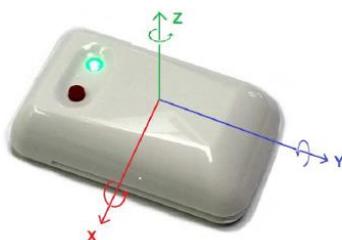


Fig. 28. Sensore EXL-S3 utilizzato nell'esperimento

I sensori, di dimensioni 54 x 33 x 14 mm, pesano 22 g e sono di facile montaggio sui lacci delle scarpe o su fasce grazie a clip apposite.

Alcune specifiche del dispositivo:

- Accelerometro triassiale con range selezionabile ($\pm 2 / \pm 4 / \pm 8 / \pm 16$ g).
- Giroscopio triassiale con range selezionabile ($\pm 250 / \pm 500 / \pm 1000 / \pm 2000$ °/s).
- Magnetometro triassiale con range ± 1200 μ T.
- Frequenza di campionamento di 100 Hz.
- Bluetooth™ 2.1 classe 1.
- Memoria NAND FLASH 1 Gb.
- Batteria al litio dalla durata di 3 ore.

In questa applicazione sono stati selezionati range di 8g per l'accelerometro e di 1000 °/s per il giroscopio.

La CPU all'interno del dispositivo fa una prima correzione dell'errore di offset e di guadagno. I dati acquisiti vengono elaborati da un microprocessore a 32-bit ed inviati in real-time tramite una connessione wireless Bluetooth ad

un'unità centrale, cioè uno smartphone su cui è in esecuzione un'applicazione che elabora i dati e fornisce i risultati, che dista al massimo 10 m.

I sensori EXL-s3 trovano già uso in applicazioni biomedicali ([53], [54]); in questo esperimento sono stati utilizzati in associazione a un'applicazione smartphone, Gait Tutor© (mHealth Technologies, Bologna, Italia, spin-off dell'Università di Bologna), per la riabilitazione del cammino in disordini neurologici del movimento, ad es. la malattia di Parkinson [55]. L'applicazione fornisce i dati grezzi dei tre sensori già compensati dell'errore di offset e di guadagno, una stima della traiettoria dai sensori montati ai piedi e le stime di parametri spazio-temporali del passo, ad es. cadenza, lunghezza del passo, velocità del passo, asimmetria, durata del passo, durata della fase di stance, durate di singolo e doppio supporto.

La stima accurata di traiettoria e parametri del passo è possibile grazie ad un algoritmo di Zero-velocity update (ZUPT) implementato con un filtro di Kalman [56]. Come mostrato in Fig. 29, il flusso di lavoro dell'algoritmo di Pedestrian Dead-Reckoning prevede i seguenti passi:

1. Trasformazione dei dati di accelerometro dal sistema di riferimento del sensore a quello della navigazione integrando la velocità angolare letta dal giroscopio.
2. Sottrazione della gravità dall'accelerazione.
3. Integrazione dell'accelerazione per ottenere la velocità.
4. Reset della velocità a zero durante la zero velocity update.
5. Integrazione della velocità per ottenere la posizione.

L'algoritmo ZUPT utilizza una soglia sull'energia del segnale del giroscopio per stimare i momenti in cui il piede è in fase di completo appoggio; ciò permette di resettare a zero la velocità per far sì che l'errore non si accumuli, perché viene corretto ad ogni passo. Il filtro di Kalman, facendo l'assunzione che il rumore su una misura sia di tipo gaussiano, aggiorna lo stato, per mezzo delle varianze del rumore sulle misure e di un modello, minimizzando le varianze degli errori sulle stime. In questo caso lo stato da stimare è l'errore su velocità, posizione ed orientamento [57].

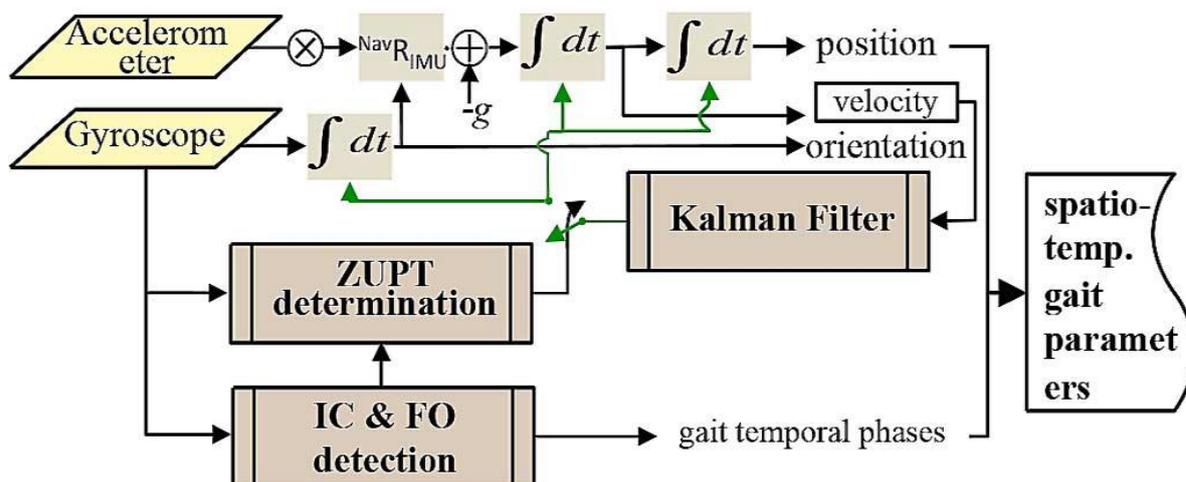


Fig. 29. Flusso di lavoro dell'algoritmo che estrae i parametri del passo dai dati delle IMU [56].

A partire da una stima accurata di posizione, velocità ed orientamento nell'applicazione è anche implementato il codice che permette di stimare la traiettoria del cammino e di riconoscere le diverse fasi del passo in ogni istante, da cui è possibile ricavare i parametri del passo già citati.

Lo smartphone utilizzato è un Samsung Galaxy J3 (Seul, KR), versione Android 5.1.1.

3.2.4 Elaborazione dei dati di sensori inerziali

Dall'applicazione smartphone Gait Tutor si avevano a disposizione tre tipi di dati:

- a. Dati grezzi dei sensori: tre vettori di accelerazione, tre di giroscopio e tre di magnetometro;
- b. Stima della traiettoria del cammino;
- c. Parametri spazio-temporali del passo.

I dati di accelerazione, velocità angolare e campo magnetico del sensore posizionato in fronte sono stati utilizzati per stimare l'orientamento della testa, di particolare interesse quello sul piano trasversale (rotazione angolo di yaw). Dalla stima della traiettoria del cammino si sono considerati i segmenti relativi all'aggiramento degli ostacoli per calcolare le distanze interposte in direzione antero-posteriore ed in direzione medio-laterale tra l'ostacolo ed il soggetto. Inoltre, da questi segmenti è stata calcolata l'area dell'ellisse con cui vengono approssimati aggiramenti degli ostacoli.

I parametri spazio-temporali del passo, in particolare la velocità e la lunghezza del passo, sono stati utilizzati nelle successive analisi così come erano forniti dall'applicazione Gait Tutor.

3.2.4.1 Calibrazione del magnetometro

I magnetometri sono affetti da diversi tipi di errore. Essi sono particolarmente sensibili alla presenza di materiale ferromagnetico, il cui campo magnetico attua una distorsione sulle letture del magnetometro. Questo tipo di errore è distinto tra “hard iron effect”, dato da un costante campo magnetico addizionale dovuto a componenti che fanno parte del sensore stesso, e “soft iron effect” dovuto a materiali magneticamente molli in prossimità del sensore che si sono magnetizzati, che introducono campi magnetici dipendenti dalla direzione [58]. Oltre a questi tipi di errore, il magnetometro è affetto anche da quelli comuni agli altri sensori: errori di offset e di gain, errori di non-ortogonalità, di disallineamento ed il rumore (assunto rumore bianco) [59].

La calibrazione consiste in un'acquisizione effettuata in un ambiente privo di perturbazioni che potrebbero alterare le letture del magnetometro facendo ruotare l'asse del sensore nello spazio. La norma del vettore delle misure del magnetometro dovrebbe essere in ogni istante di campionamento uguale all'ampiezza del campo magnetico terrestre, se non ci fossero errori; in condizioni ideali muovendolo in questo modo il vettore descriverebbe una sfera di ampiezza unitaria, se normalizzato per il campo magnetico terrestre [60], ma dai dati grezzi si nota che la norma differisce da 1. L'algoritmo utilizzato [60], in base al modello di errore costruito dagli autori dello studio, per mezzo di operazioni lineari fornisce in output una matrice di calibrazione ed un offset, che sono applicati ai dati grezzi delle acquisizioni successive. Infatti, il problema che risolve è una minimizzazione ai minimi quadrati degli scarti tra le misure del magnetometro ed un ellissoide, che è la trasformazione da applicare ai dati per ottenere una sfera.

3.2.5 Stima dell'angolo di yaw della testa

L'operazione più semplice per ottenere i valori dell'orientamento dei sensori consisterebbe nell'integrazione della velocità angolare fornita dal giroscopio, se le condizioni iniziali sono note. Il problema di questa operazione è che l'errore di offset presente nelle misure del giroscopio, anche se molto ridotto, viene sommato a ogni istante di campionamento, risultando in un accumulo dell'errore che porta a una deriva.

La sola integrazione della velocità angolare non è sufficiente a fornire misure accurate dell'orientamento quando le acquisizioni durano più di qualche secondo, per cui si utilizzano le letture dell'accelerometro e del magnetometro per avere un riferimento globale, sfruttando il fatto che il primo fornisce una misura del campo gravitazionale terrestre ed il secondo del campo magnetico terrestre; in altre parole, si attua un'operazione di *sensor fusion*. Il metodo più largamente utilizzato a questo fine è il filtro di Kalman, del quale esistono innumerevoli implementazioni e varianti in letteratura in molti campi dell'ingegneria e non solo per il movimento umano. La versione utilizzata in questa attività di tesi è stata sviluppata da Sebastian Madgwick [61], che vanta la presenza di:

- un parametro di tuning regolabile definito dalle caratteristiche dei sistemi;
- un algoritmo che consente di ottenere buone prestazioni a basse frequenze di campionamento;
- un algoritmo di compensazione magnetica online;
- un algoritmo di compensazione della deriva del giroscopio.

La fusione dell'informazione dei diversi sensori viene attuata pesando i diversi contributi nel seguente modo:

$${}^S_E q_{est,t} = \gamma_t q_{\nabla,t} + (1 - \gamma_t) {}^S_E q_{\omega,t} \quad (3)$$

La stima dell'orientamento riferita al sistema di riferimento terrestre è quindi ottenuta con il parametro γ_t , compreso fra 0 e 1, che pesa il contributo di ${}^S_E q_{\omega,t}$, ottenuto per integrazione delle letture del giroscopio, e di $q_{\nabla,t}$, ottenuto invece combinando letture di accelerometro e magnetometro. A quest'ultimo

proposito, cioè per ottenere un quaternione riferito allo stesso riferimento globale a partire da riferimenti diversi (l'accelerometro ha quello del campo gravitazionale ed il magnetometro ha quello del campo magnetico), è necessario minimizzare la funzione oggetto che lega le letture nei sistemi di riferimento locali alle stime nel riferimento globale. Ci sono diversi modi per approssimare tale problema; per Madgwick è sufficiente una sola iterazione di discesa del gradiente con il giusto tasso di convergenza, μ_t , che dev'essere uguale o maggiore del tasso di variazione dell'orientamento e sarà quindi legato all'ampiezza delle letture del giroscopio, al tempo di campionamento e amplificato da un coefficiente che tiene conto del rumore su magnetometro ed accelerometro. In questo modo questo algoritmo riesce ad essere computazionalmente molto efficiente.

Un buon valore di γ_t è quello che assicura che la convergenza pesata di $q_{\nabla,t}$ sia uguale alla divergenza pesata di ${}^S_E q_{\omega,t}$, il che lega i due parametri attraverso un terzo, β , secondo l'Eq. 4:

$$(1 - \gamma_t)\beta = \gamma_t \frac{\mu_t}{\Delta t} \quad (4)$$

dove $\frac{\mu_t}{\Delta t}$ è il rateo di convergenza di $q_{\nabla,t}$ e β il rateo di divergenza di ${}^S_E q_{\omega,t}$, che è quindi legato al rumore sovrapposto al giroscopio, da fornire in ingresso all'algoritmo così da ottimizzare questi parametri. Nel lavoro di Madgwick il valore di β era posto a 0.0041. Nel caso della strumentazione utilizzata in questo lavoro, il valore di β che forniva i risultati migliori era 0.005.

In uscita l'algoritmo di Madgwick fornisce il quaternione degli angoli di orientamento del sensore rispetto al sistema di riferimento globale, con la possibilità di ricavare gli angoli di Eulero dal quaternione.

In Fig. 30 è mostrato il comportamento degli angoli trovati per integrazione dei dati di velocità angolare del giroscopio (sopra) e di quelli trovati con l'algoritmo di Madgwick (sotto) in una prova in cui si controllavano le direzioni del sensore: esso era posizionato per diversi secondi a 90° a destra rispetto alla posizione di partenza, a 90° a sinistra e poi a 45° in alto e a 45° in basso. Si può vedere che mentre gli angoli calcolati dal giroscopio subiscono l'effetto di

una deriva, quelli calcolati con questo algoritmo tornano più vicini ai valori di partenza quando il sensore torna in quella posizione dopo 40 secondi.

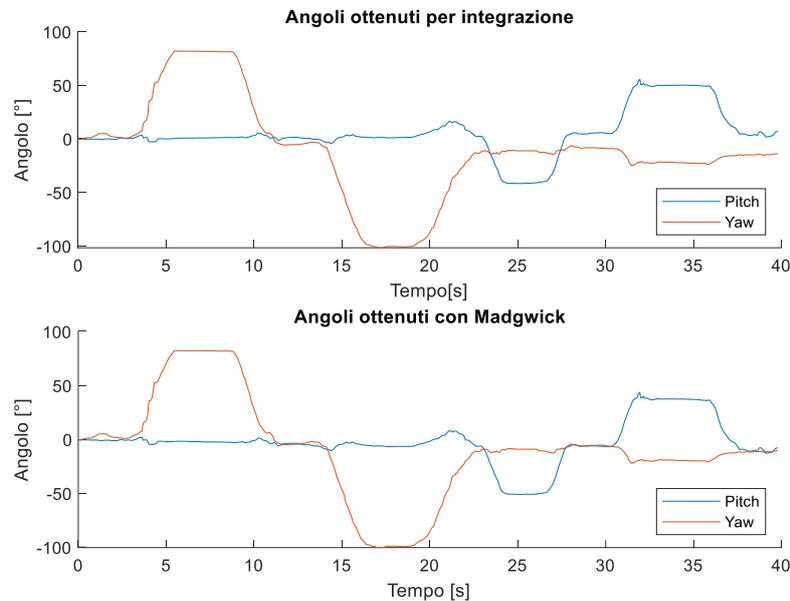


Fig. 30. Angoli di orientamento locali calcolati per integrazione (sopra) e con Madgwick (sotto).

3.2.5.1 Parametri estratti dall'orientamento della testa

Dai dati dell'orientamento della testa sono stati estratti i seguenti parametri:

- Tempo di percorrenza;
- Potenza del segnale: è stato scelto questo indicatore come indice di variabilità del segnale. Nonostante questo possa essere molto dipendente dallo stile del cammino di ogni individuo [51] è stato indagato se i dati suggeriscono una potenziale differenza significativa tra le due popolazioni. La potenza è stata calcolata dalla densità spettrale di potenza come:

$$P_x = \sum_{k=0}^{N-1} P_{xx}[k] \quad (5)$$

quest'ultima calcolata dalla trasformata di Fourier discreta (DFT) del segnale di orientamento della testa dopo averlo sottoposto a detrend.

- Indice di smoothness derivato dal jerk (derivata terza del segnale), calcolato come nell'Eq. 6:

$$DSJ = \left(\int_{t_1}^{t_2} x'''(t)^2 dt \right) \frac{D^3}{v_{mean}^2} \quad (6)$$

Dove $x'''(t)$ è il jerk e D la durata della prova di cammino. Questo indice ha il vantaggio di essere adimensionale e quindi meno sensibile a fattori confondenti [62]. Il jerk è già largamente utilizzato nell'analisi della fluidità del movimento, per cui si è deciso di esplorare la possibilità di utilizzarlo anche per l'analisi del movimento della testa.

- Massimo scostamento dallo zero a destra o a sinistra; normalmente, eccetto le normali deviazioni di roll, pitch e yaw che seguono il ritmo del passo, i soggetti utilizzano la testa come un riferimento allocentrico per orientare il resto del corpo durante delle deviazioni del cammino [51]. Ci si aspetta quindi che normalmente le deviazioni dello yaw rispetto alla direzione frontale iniziale non siano eccessive.

3.2.6 Stima delle distanze dall'ostacolo dalla traiettoria dei soggetti

La traiettoria dei soggetti è stata estratta dai dati forniti dall'applicazione Gait Tutor relativi al piede destro. La traiettoria mostrava una deriva sistematica verso destra che non è stato possibile modificare a posteriori, per cui non è stata considerata la traiettoria nella sua interezza, ma solo i segmenti relativi all'aggiramento degli ostacoli. Da questi sono state estratte le massime distanze che il soggetto interponeva tra sé e l'ostacolo anteriormente, lateralmente e posteriormente. Questa stima è stata fatta utilizzando un'approssimazione ai minimi quadrati con un'ellisse dei punti della traiettoria relativa all'aggiramento e dei punti simmetrici rispetto all'asse che unisce la fine e l'inizio del segmento.

L'equazione conica con cui si vogliono approssimare i punti è:

$$ax^2 + bxy + cy^2 + dx + ey + f = 0 \quad (7)$$

dove il termine bxy tiene conto dell'orientamento dell'ellisse.

Per trovare l'ellisse che meglio approssima i vettori di punti X si minimizza la funzione costo:

$$F = (X * A + F)' * (X * A + F) \quad (8)$$

dove $A = [a, b, c, d, e]$ è il vettore dei parametri da stimare ed F è il vettore dei termini noti f .

Si può trovare A come:

$$A = \frac{\sum_i X}{X' * X} \quad (9)$$

Dove si è trascurato il termine noto, che sarà trattato in seguito.

Per quanto riguarda la stima dell'orientamento dell'ellissi, si applica una trasformazione ai punti del tipo:

$$x \rightarrow x \cos \varphi + y \sin \varphi \quad (10)$$

$$y \rightarrow -x \sin \varphi + y \cos \varphi \quad (11)$$

Applicando le trasformazioni (10) e (11) all'equazione della conica (7), si trova una nuova serie di parametri, ora dipendenti anche da seno e coseno di φ . Ponendo a zero il termine che moltiplica xy si ottiene l'ellisse con i semiassi paralleli agli assi delle coordinate:

$$2a \cos \varphi \sin \varphi + (\cos^2 \varphi - \sin^2 \varphi)b - 2c \cos \varphi \sin \varphi = 0 \quad (12)$$

Risolvendo, si ottiene l'angolo di rotazione dell'ellisse, necessario per una corretta visualizzazione dell'ellisse sui punti da cui è stata calcolata.

$$\varphi = \frac{1}{2} \tan^{-1} \left(\frac{b}{c - a} \right) \quad (13)$$

Considerando la versione dell'ellisse con orientamento nullo e facendo il completamento del quadrato, si trova la forma dell'ellisse traslata come:

$$\left(\frac{X - X_0}{a_1} \right)^2 + \left(\frac{Y - Y_0}{a_2} \right)^2 = 1 \quad (14)$$

Dove a_1 e a_2 sono i parametri cercati, cioè i semiassi dell'ellisse, e (X_0, Y_0) è il suo centro.

In Fig. 31 è mostrata una traiettoria in cui si sono aggirati due ostacoli a destra e a sinistra (Fig. di sinistra) con le relative ellissi sovrapposte (Fig. di destra). I segmenti in rosso, relativi all'aggiramento, sono selezionati manualmente.

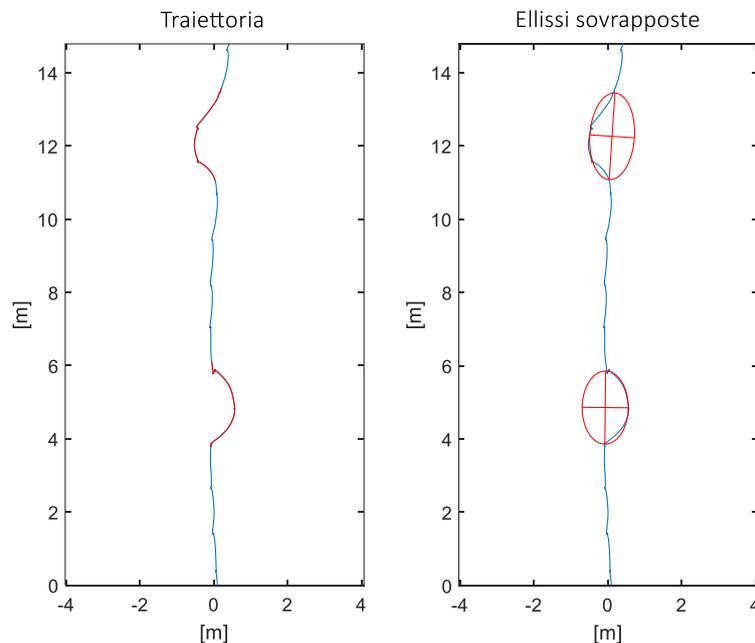


Fig. 31. Traiettoria del percorso nell'aggiramento di due ostacoli (sinistra) e relative ellissi con cui si sono approssimati gli aggiramenti (destra).

3.2.7 Valutazione della qualità delle misure

Generalmente, per valutare la bontà di una misura, si ricorre a un gold standard con cui fare un'analisi di correlazione e quantificare l'accordo con la misura già validata e considerata affidabile. In questo caso sarebbe necessario l'utilizzo della stereofotogrammetria e tramite marker posti in posizioni note sul soggetto risalire alla traiettoria ed all'orientamento della testa. Tuttavia, non è stato possibile farlo in questa attività di tesi; il metodo con cui sono state valutate l'accuratezza, la precisione e la ripetibilità delle misure è descritto nelle sezioni che seguono.

3.2.7.1 Validazione della stima dell'angolo di yaw

Per quanto riguarda la stima dell'angolo locale di yaw della testa, sono state effettuate tre acquisizioni in cui si orientava il sensore che si applicava alla

fronte dei soggetti verso direzioni note: 90° a destra, 90° a sinistra, 90° verso il basso e 90° verso l'alto, sempre passando per la posizione di partenza. In questo modo si è potuto calcolare l'errore medio sulla misura dell'angolo di yaw rispetto al valore noto, indicatore di quanto la misura sia inficiata da un errore sistematico.

Inoltre, per valutare anche l'influenza dell'errore casuale, è stata calcolata la dispersione delle misure attorno alla media come la deviazione standard delle misure.

Successivamente, per verificare la ripetibilità delle misure, è stato calcolato il coefficiente di correlazione intra-classe ICC(1,1). A tal fine è stata eseguita una ANOVA per misure ripetute degli angoli di 90° ottenuti con l'algoritmo di Madgwick ed è stato calcolato l'ICC(1,1) come:

$$ICC(1,1) = \frac{BMS - WMS}{BMS + (k - 1)WMS} \quad (15)$$

Dove BMS è la cosiddetta varianza "between", WMS è la varianza "within" e k il numero di acquisizioni.

3.2.7.2 Validazione della stima dei semiassi

Sono state effettuate otto acquisizioni con gli accelerometri applicati ai piedi in cui il soggetto camminava lungo un percorso predefinito che prevedeva l'aggiramento di due colonne, la prima a sinistra e la seconda a destra. Il soggetto doveva iniziare a deviare dalla traiettoria dritta a 1.2 m dal centro della colonna, doveva posizionare il piede destro a 65 cm dal centro della colonna lateralmente e tornare sulla traiettoria dritta a 1.2 m anteriormente rispetto al centro della colonna.

Sui dati di traiettoria di 16 aggiramenti è stato applicato il metodo dell'approssimazione ellittica sopra descritta, sono stati estratti i valori dei semiassi e confrontati con il valore noto per ottenere l'errore sistematico. L'errore casuale è stato calcolato come la deviazione standard delle misure e l'indice di ripetibilità con nell'Eq. 15.

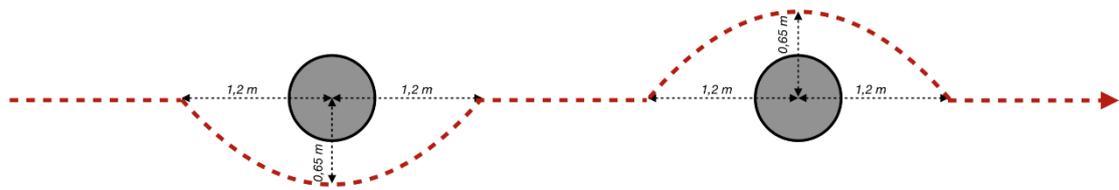


Fig. 32. Traiettoria (tratteggiata) fatta in fase di validazione delle misure delle distanze.

3.2.8 Analisi statistica

È stato valutato se ci fossero differenze significative tra la popolazione sana e la popolazione di emianoptici nei parametri presi in considerazione. È stata verificata la normalità delle distribuzioni di ogni parametro per ogni soggetto, per cui è stato scelto il valore medio come valore rappresentativo dell'indicatore per ogni soggetto. È stato controllato se la distribuzione dei valori medi così ottenuti fosse normale per le due popolazioni e le deviazioni standard comparabili, con esito negativo, per cui è stato effettuato il Wilcoxon rank-sum test per dati indipendenti con significatività adottata di 0.05. Tale test confronta la mediana fra i due gruppi.

Per i confronti tra gli stessi due pazienti che hanno partecipato ad acquisizioni prima e dopo il trattamento è riportato nei Risultati un confronto di tipo qualitativo.

3.3 Risultati

3.3.1 Qualità delle misure dell'orientamento della testa

Sono state effettuate tre acquisizioni con orientamento noto (90° nelle quattro direzioni). In Fig. 33 sono mostrati gli andamenti degli angoli di Pitch e di Yaw del sensore durante questi movimenti dopo averli elaborati con l'algoritmo di Madgwick. In Tab. 5 sono riportati i valori ottenuti di questi angoli nelle tre acquisizioni.

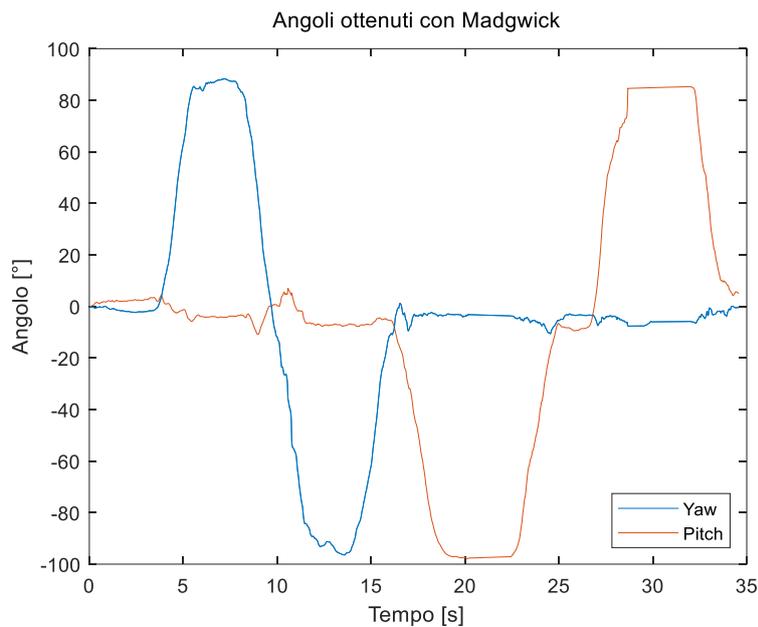


Fig. 33. Angoli di Yaw e Pitch nelle prove fatte per misurare precisione ed accuratezza.

Misurazioni	I	II	III
90° a destra	96.35°	90.71°	91.28°
90° a sinistra	83.91°	88.18°	84.47°
90° in basso	93.56°	105.4°	101.7°
90° in alto	87.76°	68.55°	72.28°

Tab. 5. Angoli misurati nelle tre acquisizioni.

È stata calcolata l'accuratezza dell'angolo di yaw (l'unico di interesse) come espressione dell'errore sistematico sulla misura come nell'Eq. 16.

$$Accuratezza = \left(100 - \frac{mean(|error|)}{true_score}\right) \times 100 = 96.0\% \quad (16)$$

Per la quantificazione dell'errore casuale, la dispersione della misura è stata calcolata come la deviazione standard attorno alla media delle misure dell'angolo di yaw, con risultato: SD = 4.7°.

Per l'analisi di ripetibilità è stata fatta una ANOVA sulle colonne delle prime due righe di Tab. 5 (si veda Tab. 6) su cui poi è stato calcolato l'indice di correlazione intra-classe, ICC(1,1), come descritto dall'Eq. 15. È stato ottenuto un ICC(1,1) = 0.761.

ANOVA Table					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Time	5.346	2	2.673	0.22	0.8221
Subjects (matching)	79.061	1	79.0614	6.4	0.1271
Error	24.704	2	12.352		
Total	109.111	5			

Tab. 6. Tabella dell'ANOVA (random effects model) per misure ripetute.

3.3.2 Qualità delle misure della traiettoria

Sono state effettuate otto misurazioni di traiettorie di un percorso noto. Gli aggiramenti degli ostacoli si distanziavano dal centro dell'ostacolo di 0.65 m lateralmente e 1.2 m in direzione antero-posteriore. In Fig. 34 è mostrato un esempio delle traiettorie così ottenute e le ellissi relative agli aggiramenti. In Tab. 7 sono riportati i valori delle distanze misurate.

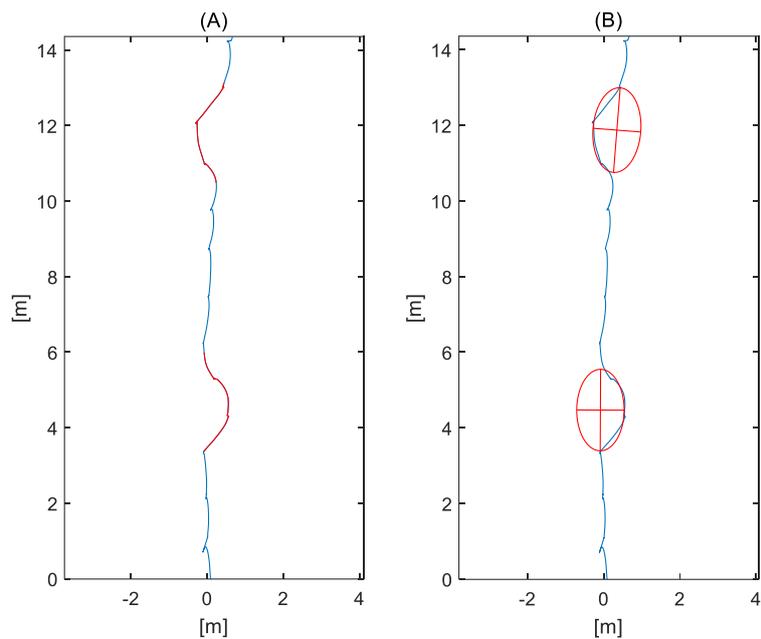


Fig. 34. Esempio di traiettoria (a sinistra) delle prove fatte in fase di valutazione della bontà delle misure; in rosso i segmenti relativi agli aggiramenti e le ellissi che li approssimano (destra).

Misurazioni	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
1° semiasse minore	0.626	0.587	0.568	0.602	0.531	0.559	0.527	0.533
2° semiasse minore	0.638	0.605	0.631	0.635	0.655	0.659	0.623	0.285
1° semiasse maggiore	0.998	1.100	1.049	1.043	0.991	1.016	0.993	0.959
2° semiasse maggiore	1.356	1.034	1.185	1.108	0.992	1.260	1.061	0.989

Tab. 7. Valori misurati nelle otto acquisizioni del semiasse minore della prima ellisse, della seconda, del semiasse maggiore della prima e della seconda ellisse. Le lunghezze sono espresse in metri.

L'accuratezza, calcolata come nell'Eq. 16, è pari all'89,2%.

La deviazione standard delle misure attorno alla media è pari a $SD = 0,09$ m nel caso del semiasse minore e $SD = 0,11$ m nel caso del semiasse maggiore. È stata effettuata l'analisi della varianza per misure ripetute anche su questo set di misure, che ha dato i risultati riportati in Tab. 8. Da questo è stato calcolato l'ICC(1,1) come mostrato dall'Eq. 15, con un risultato pari a $ICC(1,1) = 0,899$.

ANOVA Table					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Time	0.1192	7	0.01703	2.62	0.0414
Subjects (matching)	1.98344	3	0.66115	101.63	0
Error	0.13662	21	0.00651		
Total	2.23925	31			

Tab. 8. Anova Table per misure ripetute delle stime dei semiassi delle ellissi della traiettoria.

3.3.3 Confronto tra popolazione sana ed emianoptici

In Tab. 9 sono mostrati i risultati del Wilcoxon rank-sum test effettuato per ogni parametro tra il gruppo di pazienti (4 soggetti) ed il gruppo di controllo (6 soggetti) con una significatività di 0.05. È stata utilizzata la funzione 'ranksum di Matlab© (versione 2018b).

Parametro	Tempo [s]	Potenza [°²]	DSJ [-]	Max scost. [°]	Semi-asse minore [m]	Semi-asse maggiore [m]	Velocità [m/s]	Lung. Passo [m]
GC	10.80 (9.50 – 13.06)	0.84 (0.75 – 0.85)	0.82e13 (0.66 – 4.71)e13	28.8 (26.2 – 29.1)	0.33 (0.25 – 0.37)	1.24 (1.16 – 1.27)	1.22 (0.97 – 1.27)	1,25 (1.14 – 1.36)
EM	17.39 (14.5 – 18.9)	3.65 (2.13 – 4.63)	8.50e13 (0.99 – 2.11)e13	37.7 (25.7 – 41.7)	0.35 (0.28 – 0.39)	1.20 (1.03 – 1.26)	0.70 (0.63 – 0.87)	1,37 (0.95 – 1.08)
Signif.	p=0.038	p=0.171	p=0.476	p=0.171	p=0.476	p=0.609	p=0.038	p=0.038

Tab. 9. Valori mediani e range interquartili di ogni indicatore per il gruppo di controllo (GC) e degli emianoptici (EM), con i risultati del t-test dei relativi confronti. In grassetto i p-value < 0.05.

In Fig. [35 - 42] sono mostrati i boxplot dei confronti tra popolazione sana ed emianoptica.

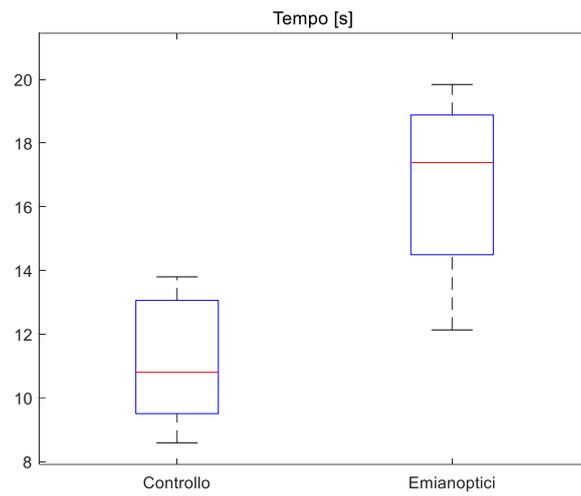


Fig. 35. Boxplot del confronto nel tempo di percorrenza tra gruppo di controllo ed emianoptici.

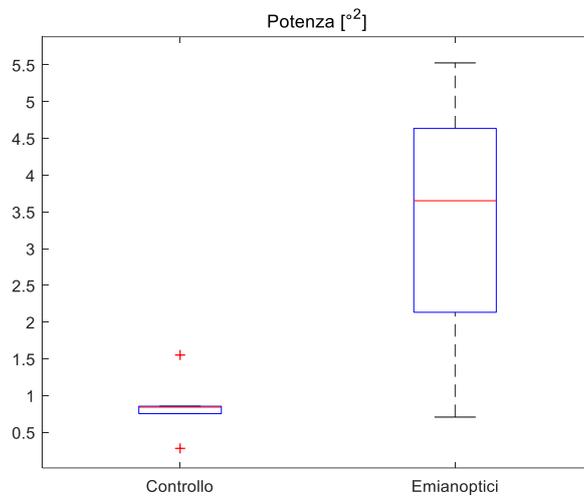


Fig. 36. Boxplot del confronto nella potenza tra gruppo di controllo ed emianoptici.

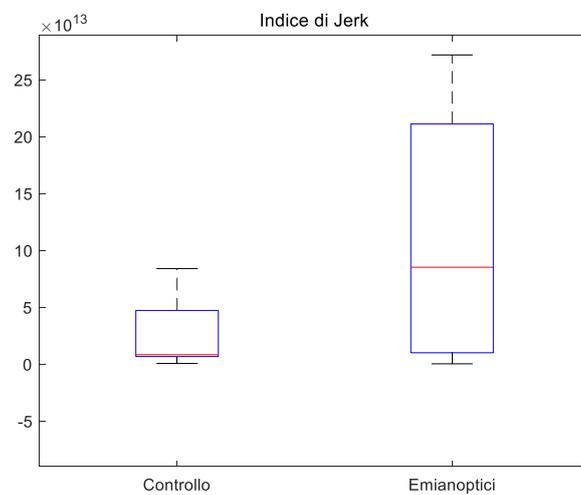


Fig. 37. Boxplot del confronto nell'indice tratto dal jerk tra gruppo di controllo ed emianoptici.

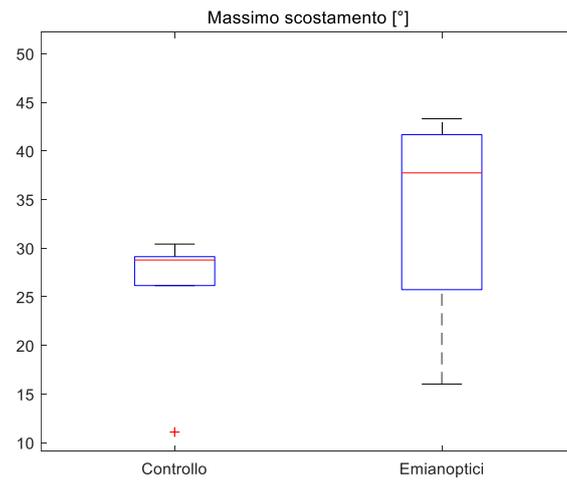


Fig. 38. Boxplot del confronto massimo scostamento tra gruppo di controllo ed emianoptici.

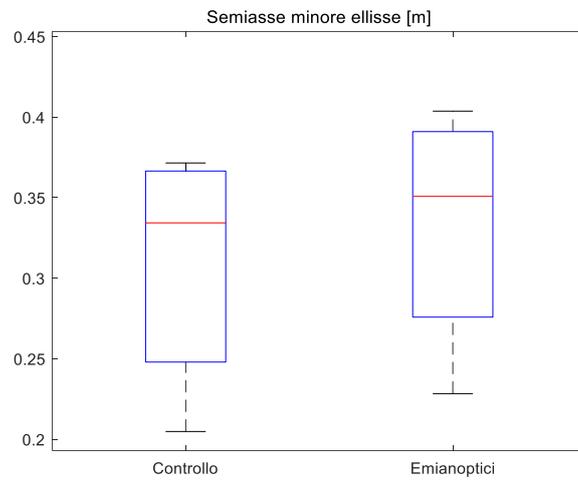


Fig. 39. Boxplot del confronto del semiassse minore degli aggiramenti di ostacoli tra controlli ed emianoptici.

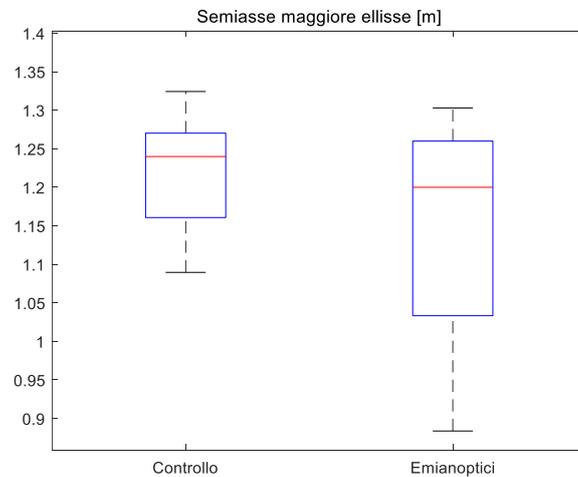


Fig. 40. Boxplot del confronto del semiassse maggiore degli aggiramenti tra controlli ed emianoptici.

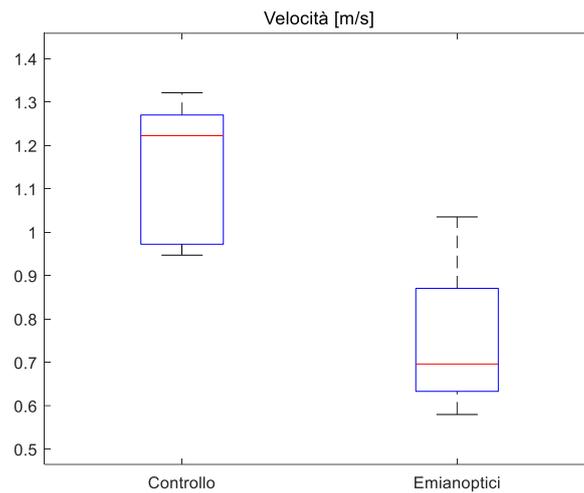


Fig. 41. Boxplot del confronto della velocità tra gruppo di controllo ed emianoptici.

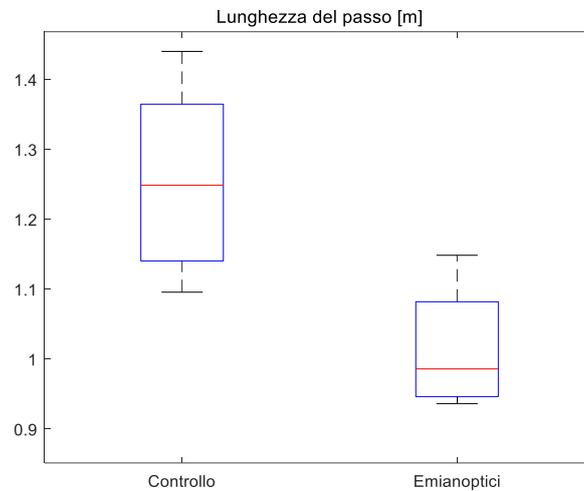


Fig. 42. Boxplot del confronto della lunghezza del passo tra gruppo di controllo ed emianoptici.

3.3.4 Confronto longitudinale

Nelle Fig. [43 - 50] sono mostrati i confronti tra le acquisizioni prima e dopo il trattamento per i due pazienti su cui sono state fatte le valutazioni in quei due tempi.

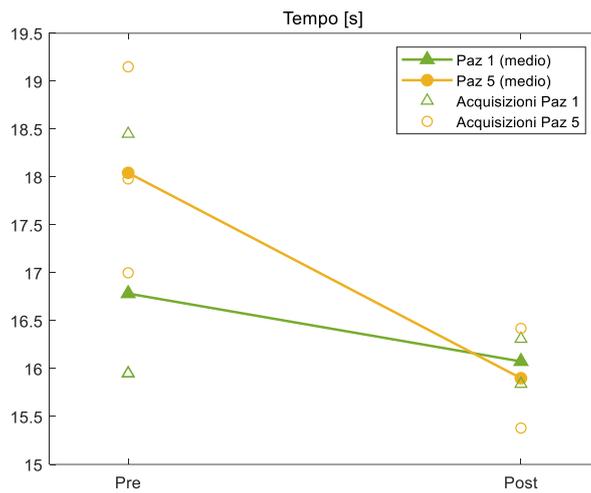


Fig. 43. Confronto pre-post del tempo di percorrenza del paz. 1 (giallo) e del paz. 5 (verde).

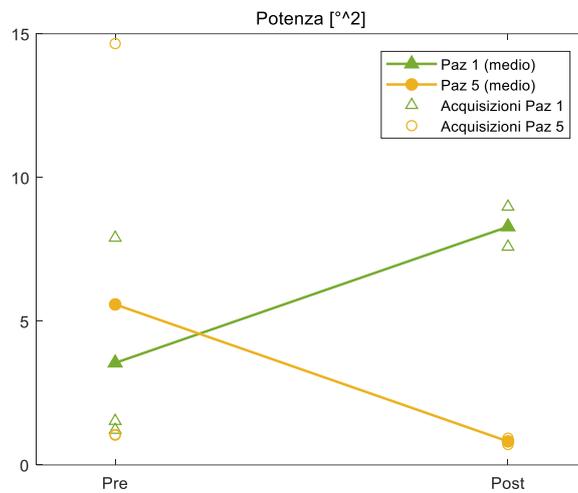


Fig. 44. Confronto pre-post della potenza dell'angolo di yaw del paz. 1 (giallo) e del paz. 5 (verde).

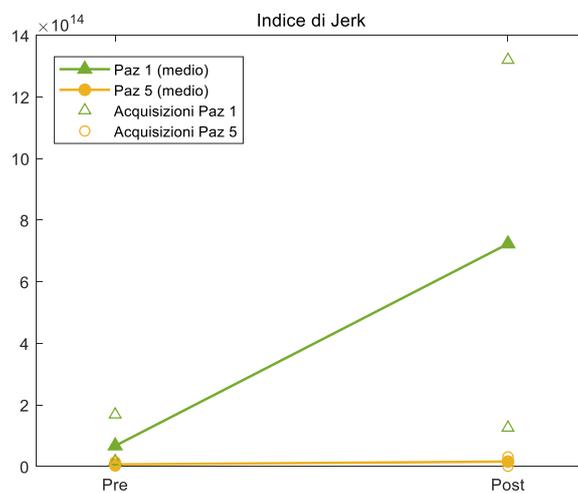


Fig. 45. Confronto pre-post dell'indice di jerk del paz. 1 (giallo) e del paz. 5 (verde).

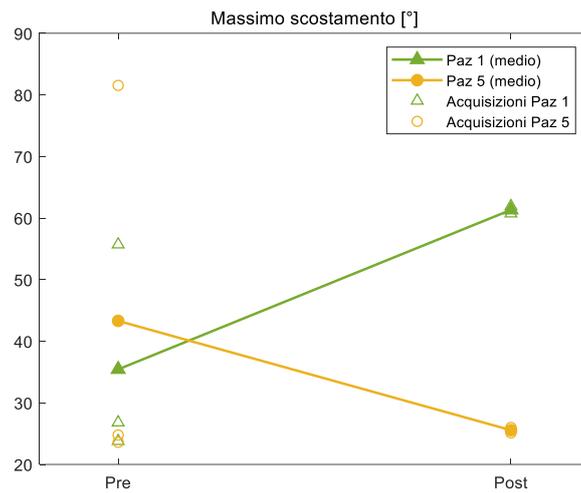


Fig. 46. Confronto pre-post del massimo scostamento del paz. 1 (giallo) e del paz. 5 (verde).

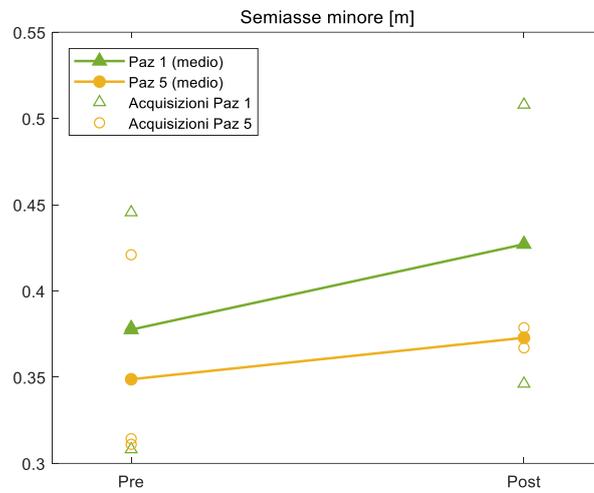


Fig. 47. Confronto pre-post del tempo del semiassse minore degli aggiramenti dei paz. 1 (giallo) e 5 (verde).

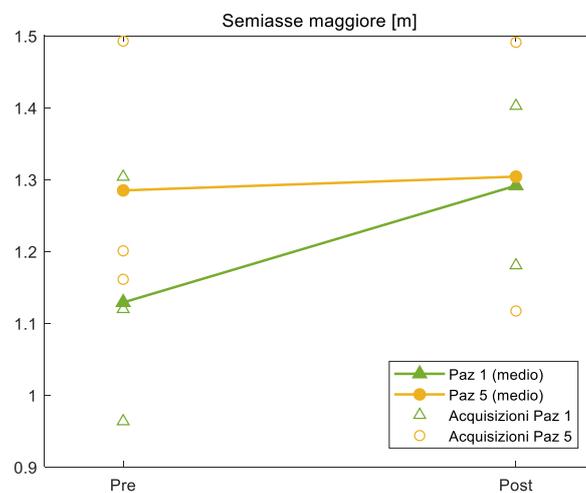


Fig. 48. Confronto pre-post del semiassse maggiore degli aggiramenti dei paz. 1 (giallo) e 5 (verde).

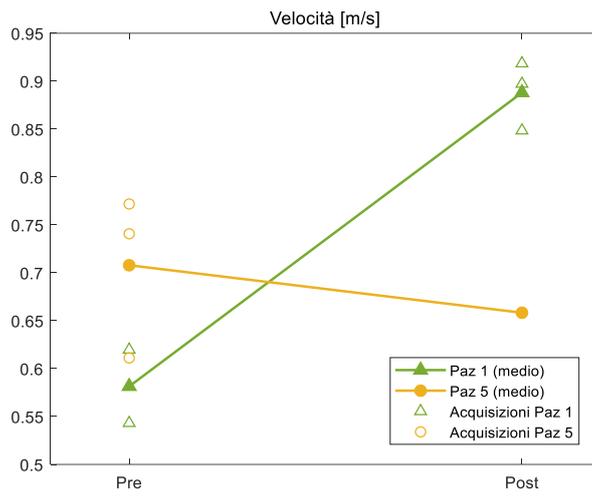


Fig. 49. Confronto pre-post della lunghezza del passo del paz. 1 (giallo) e del paz. 5 (verde).

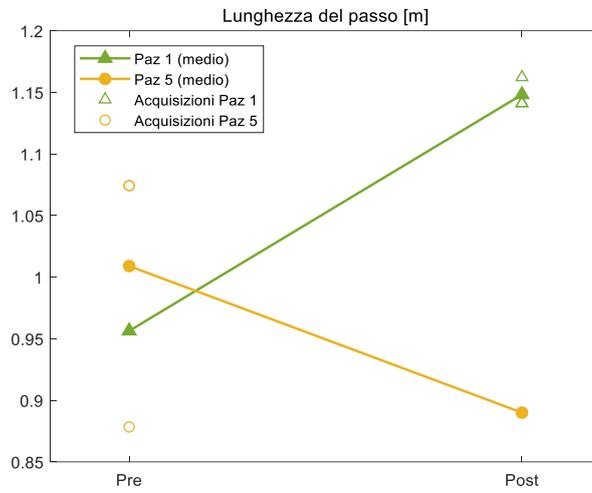


Fig. 50. Confronto pre-post della lunghezza del passo del paz. 1 (giallo) e del paz. 5 (verde).

3.4 Discussione

In questo Capitolo è stato presentato un set-up sperimentale in cui si acquisivano dati con sensori magneto-inerziali da partecipanti a cui era chiesto di camminare lungo un corridoio aggirando ostacoli. I sensori erano posizionati sul piede destro e sulla fronte in un primo set di tre acquisizioni e su entrambi i piedi nel secondo set di tre acquisizioni. Dai dati forniti dai sensori e dall'applicazione Android Gait Tutor sono stati estratti vari parametri di cui si voleva valutare l'efficacia come indicatori dei deficit funzionali dei pazienti emianoptici. Essendo uno studio esplorativo sono state diversificate le fonti da cui estrarre parametri che potrebbero essere indicativi delle capacità compensative dei pazienti.

3.4.1 Qualità delle misure

In una prima istanza sono stati confrontati i valori degli angoli di orientamento dei sensori ottenuti con l'algoritmo di sensori fusion di Madgwick e delle distanze ricavate dalla traiettoria con valori noti per valutare l'accuratezza e la precisione di questa tecnica.

Per quanto riguarda l'orientamento, l'angolo di pitch è stimato con minore accuratezza rispetto all'angolo di yaw, ma è stato escluso da ulteriori considerazioni perché l'unico segnale d'interesse era relativo al secondo. L'accuratezza ottenuta (96%) è stata reputata sufficiente per l'utilizzo che si doveva fare del segnale; la dispersione dei valori, ottenuta con una deviazione standard di 4.7° , normalizzata rispetto al valore medio è 0.05 ed il coefficiente di correlazione intraclassa, calcolato confrontando le misure ripetute tra gli angoli di destra e gli angoli di sinistra mostra una buona ripetibilità secondo il criterio di Fleiss [63] ($ICC(1,1)=0.761$), indicando un buon accordo tra le misure.

Nella valutazione della bontà delle stime delle distanze d'interesse ricavate dalla traiettoria (i due semiassi delle ellissi con cui si sono approssimati gli aggiramenti degli ostacoli) sono state fatte le stesse valutazioni del caso precedente; è stata trovata una minore accuratezza (89.2%) e una maggiore dispersione delle misure ($SD = 0.09$ e 0.11 per l'asse minore e l'asse

maggiore rispettivamente, che normalizzati rispetto al valore medio sono 0.16 e 0.10). Tuttavia, è stato ottenuto un buon accordo tra le misure, quando è stata valutata la ripetibilità con il coefficiente di correlazione intraclasse considerando come gruppi distinti i semiassi del primo e del secondo aggiramento ($ICC(1,1) = 0.899$, eccellente per il criterio di Fleiss). Si può dedurre quindi che seppure il metodo sia perfettibile le stime sono consistenti.

3.4.1 Indicatori dall'orientamento della testa

L'orientamento della testa durante il cammino è stato osservato per valutare se i pazienti si affidassero ai movimenti della testa per l'esplorazione della scena; suddetti movimenti presentano però una grande variabilità inter-individuo [64], per cui per valutarne l'efficacia tra diverse popolazioni sarebbe necessario fare analisi che comprendano più soggetti di quelli disponibili in questo esperimento. Dall'angolo di orientamento della testa durante il cammino sono stati valutati tre possibili indicatori: l'angolo di massimo scostamento dal centro, un indice derivato dal jerk per indicare la mancanza di fluidità nel movimento e la potenza del segnale. Dalla Fig. 36 emerge che la potenza potrebbe essere un indicatore di variabilità del movimento utile in ambito clinico, tuttavia tale effetto non raggiunge la significatività statistica. Ciò può essere dovuto allo scarso numero di soggetti coinvolti, per cui è una via che meriterebbe di essere ulteriormente esplorata. Nel confronto tra le acquisizioni pre-trattamento e post-trattamento dei due pazienti i cambiamenti sono stati di verso opposto tra il paziente 1 ed il paziente 5. Ciò suggerisce un possibile sviluppo futuro, legato alla necessità di confrontare i risultati di questi metodi con quelli che i pazienti hanno ottenuto nei test neuropsicologici e nei questionari prima e dopo il trattamento compensativo presso il centro riabilitativo.

3.4.2 Indicatori dalla traiettoria

È stata esplorata la possibilità di osservare il modo in cui i pazienti emianoptici si comportano nel cammino in un ambiente con ostacoli studiando la loro traiettoria messa in atto, ed in particolare analizzando le distanze interposte

tra sé e gli ostacoli. Quando un soggetto si trova davanti ad un cammino con ostacoli, mette in atto una serie di comportamenti anticipativi che sono necessariamente dipendenti dalla visione. Diversi autori hanno inteso lo spazio personale che un soggetto interpone tra sé e un ostacolo come la distanza di sicurezza che consente di rilevare rischi ambientali, pianificare correzioni e ad intraprenderle per non collidere ([50], [65]). Gérin-Lajoie et al. [50] hanno studiato la traiettoria e la distanza di sicurezza intrapresa da soggetti sani in condizioni sia statiche che dinamiche e con elementi ambientali di disturbo. I risultati dello studio hanno messo in luce che in media un soggetto sano interpone 0.48 m lateralmente e 2.11 m in direzione antero-posteriore tra sé e l'ostacolo. Nel caso di questo esperimento, per non compromettere la sicurezza del paziente e per una questione di fattibilità, il cammino è avvenuto in condizioni statiche e senza elementi di disturbo e sono stati ottenuti valori minori dei due semiassi, (si veda Tab. 9: 0.33 m e 1.24 m per i sani, 0.35 m e 1.20 m per gli emianoptici), probabilmente per differenze nel set-up sperimentale. Se con più campioni disponibili si ottenesse una differenza non così marginale, gli autori dello studio sopra citato offrirebbero un'interpretazione del dato: infatti, si osserva che in condizioni dinamiche, con ostacoli in movimento, la distanza interposta tra sé e l'ostacolo diminuisce, probabilmente per una ridotta capacità di anticipare le dovute correzioni, ma aumenta con condizioni di disturbo ambientale. Il dato potrebbe quindi suggerire una peggiore capacità di pianificare il movimento (semiasse maggiore più corto) e una maggiore insicurezza nell'aggirare l'ostacolo (semiasse minore più lungo) dei pazienti emianoptici rispetto ai sani. Sebbene sia un'interpretazione da suggerire con la dovuta cautela e le differenze trovate non siano clinicamente significative, è un dato che meriterebbe di essere replicato con numerosità campionarie maggiori.

3.4.3 Indicatori spazio-temporali del passo

Infine, come parametri spazio-temporali sono stati considerati la velocità e la lunghezza del passo. Come indicatori si sono rivelati efficaci nel discriminare le due popolazioni ($p=0.038$, Tab. 9), insieme al tempo di percorrenza, che è

ovviamente correlato ai precedenti. Maggiori velocità e lunghezza del passo dopo il trattamento compensativo possono essere interpretate come un miglioramento funzionale del paziente. Occorre però tenere in considerazione che la performance di pazienti neurologici in questo tipo di test è soggetta ad ampia variabilità inter-individuale e intra-individuale perché influenzato da eventuali deficit di forza e sensibilità del paziente da noi non considerati.

4. Conclusioni

L'emianopsia è un disturbo che ha un forte impatto nelle attività di vita quotidiana delle persone che ne soffrono. Il trattamento compensativo a cui sono sottoposti mira a rendere più efficienti i movimenti saccadici nell'esplorazione visiva, auspicabilmente sortendo un effetto positivo sullo svolgimento di attività quotidiane e sulla sicurezza generale dei pazienti. La valutazione di questo deficit ad oggi è svolta attraverso compiti da cui si misurano i tempi necessari all'esecuzione del task o alla risposta a uno stimolo visivo; la valutazione funzionale del paziente è eseguita attraverso la autosomministrazione di questionari.

Per rendere più oggettiva e particolareggiata la valutazione di entrambi questi aspetti questo studio esplorativo propone due diverse metodiche: la prima fa uso della tecnica dell'eye-tracking per estrarre indicatori del deficit del paziente in un compito di risposta a stimoli visivi; la seconda fa uso di sensori magneto-inerziali (MIMU) per la valutazione oggettiva dell'impatto funzionale dell'emianopsia dal punto di vista sensorimotorio, utilizzando un set-up ecologico durante una prova di cammino con ostacoli verticali. Le due metodiche sono state applicate su soggetti sani, costituenti il gruppo di controllo, e su soggetti con emianopsia. Inoltre, per entrambe le tecniche è stato proposto un esempio di applicazione clinica per l'utilizzo di questi strumenti in valutazioni ripetute su pazienti prima e dopo il trattamento compensativo.

Sono stati trovati quattro parametri utili a discriminare tra sani ed emianoptici dalla tecnica con eye-tracking: accuratezza nella risposta, overshooting, in eccesso ed in difetto, e numero di correzioni. Nel caso dell'analisi del movimento nel cammino sono risultate significativamente diverse la velocità e la lunghezza del passo.

I dati sembrano indicare una migliore capacità di discriminazione della tecnica di eye-tracking rispetto alla tecnica con i MIMU; questo risultato non stupisce,

in quanto in letteratura abbondano studi sulle saccadi nei sani e negli emianoptici, che ha permesso di trovare parametri con un chiaro significato clinico, mentre ad oggi non ci sono studi che mirino a rendere più oggettiva la valutazione funzionale e sensorimotoria dei pazienti emianoptici. Quello proposto da questo studio è un set-up sperimentale che ha il vantaggio di essere ecologico e realistico rispetto alle attività di vita quotidiana, richiede poco tempo ed è realizzabile con strumenti disponibili sul mercato. Altre tecniche aggiungerebbero del valore a questo fine ma comporterebbero anche degli svantaggi; ad esempio, un modo più diretto per valutare il paziente nelle sue attività di vita quotidiana potrebbe coinvolgere la telemedicina e acquisire i dati da sensori indossati dal paziente durante la giornata. Ciò consentirebbe di disporre di dati altamente ecologici ma senza un preciso contesto e possibilmente in sovrabbondanza. Un'altra possibilità sarebbe valutare i movimenti in un laboratorio di stereofotogrammetria, che renderebbe i dati più precisi ed affidabili, però renderebbe l'analisi meno disponibile e la rilegherebbe a centri specializzati.

I risultati ottenuti rispecchiano il fatto che tra i soggetti patologici sussiste un'ampia variabilità inter-individuo e intra-individuo, motivo per cui la numerosità campionaria dovrebbe essere maggiore per poter giungere a risultati statisticamente significativi. Tuttavia, questo studio esplorativo potrebbe aprire la via ad una serie di sviluppi futuri per arrivare ad una valutazione oggettiva del deficit di campo visivo nella clinica. Oltre ad una maggiore numerosità del campione, sarebbe opportuno fare un'analisi di correlazione dei parametri qui ottenuti con i test neuropsicologici ed i questionari comunemente utilizzati nella clinica; inoltre, si potrebbe giungere a risultati più accurati riportando alcune delle metriche proposte ai parametri antropometrici del paziente, ottenendo variabili che risentono meno delle dimensioni degli individui.

In conclusione, entrambe le tecniche proposte in questo studio pilota sembrano promettenti per essere utilizzate per la valutazione dei soggetti con emianopsia, tuttavia sono necessari ulteriori indagini e sviluppi per poterne valutare appieno le possibili ricadute cliniche.

Bibliografia

- [1] E. B. Goldstein, *Sensation and perception*, 5th ed. Brooks/Cole, 1999.
- [2] A. Facchin and R. Daini, *La riabilitazione dei deficit centrali di campo visivo*. 2016.
- [3] D. L. Felten, M. K. O'Banion, and M. S. Maida, *Atlante di neuroscienze di Netter*, 3rd ed. 2017.
- [4] J. N. Carroll and C. A. Johnson, "Visual Field Testing," 2013. [Online]. Available: <http://eyerounds.org/tutorials/VF-testing/>.
- [5] D. Purves, G. Augustine, and D. Fitzpatrick, "Types of Eye Movements and Their Functions," in *Neuroscience*, 2nd ed., Sunderland (MA): Sinauer Associates, 2001.
- [6] A. T. Bahill, M. R. Clark, and L. Stark, "The main sequence, a tool for studying human eye movements," *Math. Biosci.*, vol. 24, no. 3–4, pp. 191–204, 1975.
- [7] H. Ko, D. M. Snodderly, and M. Poletti, "Eye movements between saccades: Measuring ocular drift and tremor," *Vision Res.*, vol. 122, pp. 93–104, May 2016.
- [8] P. Sinn and R. Engbert, "Small saccades versus microsaccades: Experimental distinction and model-based unification," *Vision Res.*, vol. 118, pp. 132–143, 2016.
- [9] B. L. Zuber, J. L. Semmlow, and L. Stark, "Frequency Characteristics of the Saccadic Eye Movement," *Biophys. J.*, vol. 8, no. 11, pp. 1288–1298, 1968.
- [10] M. Rolfs, "Microsaccades: Small steps on a long way," *Vision Res.*, vol. 49, no. 20, pp. 2415–2441, 2009.
- [11] J. Otero-Millan, X. G. Troncoso, S. L. Macknik, S. Martinez-Conde, and I. Serrano-Pedraza, "Saccades and microsaccades during visual fixation, exploration, and search: Foundations for a common saccadic generator," *J. Vis.*, vol. 8, no. 21, pp. 1–18, 2008.
- [12] S. Pannasch, M. Joos, and B. M. Velichkovsky, "Time course of information processing during scene perception: The

- relationship between saccade amplitude and fixation duration,” *Vis. cogn.*, vol. 12, no. 3, pp. 473–494, Apr. 2005.
- [13] C. Perez and S. Chokron, “Rehabilitation of homonymous hemianopia: insight into blindsight,” *Front. Integr. Neurosci.*, vol. 8, no. October, pp. 1–12, 2014.
- [14] G. Kerkhoff, “Restorative and compensatory therapy approaches in cerebral blindness - a review,” *Restor Neurol Neurosci*, vol. 15, no. 2–3, pp. 255–271, 1999.
- [15] S. Schuett, “The rehabilitation of hemianopic dyslexia,” *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 5, no. 8, pp. 427–437, 2009.
- [16] T. M. Schofield and A. P. Leff, “Rehabilitation of hemianopia,” *Curr. Opin. Neurol.*, vol. 22, no. 1, pp. 36–40, 2009.
- [17] C. S. Green and D. Bavelier, “Exercising your brain: a review of human brain plasticity and training-induced learning,” *Psychol. Aging*, vol. 23, no. 4, pp. 692–701, Dec. 2008.
- [18] R. J. Nudo, “Recovery after brain injury: mechanisms and principles,” *Front. Hum. Neurosci.*, vol. 7, no. December, pp. 1–14, 2013.
- [19] X. Zhang, S. Kedar, M. J. Lynn, N. J. Newman, and V. Biousse, “Natural history of homonymous hemianopia,” *Neurology*, vol. 66, no. 6, pp. 901–905, 2006.
- [20] C. S. Gray, J. M. French, D. Bates, N. E. F. Cartlidge, G. S. Venables, and O. F. W. James, “Recovery of visual fields in acute stroke: Homonymous hemianopia associated with adverse prognosis,” *Age Ageing*, vol. 18, no. 6, pp. 419–421, 1989.
- [21] D. B. Hier, J. Mondlock, and L. R. Caplan, “Behavioral abnormalities after right hemisphere stroke,” *Neurology*, vol. 33, no. March, pp. 337–344, 1983.
- [22] E. Bisiach, G. Vallar, D. Perani, C. Papagno, and A. Berti, “Unawareness of Disease Following Lesions of the Right Hemisphere: Anosognosia for Hemiplegia and Anosognosia for Hemianopia,” *Neuropsychologia*, vol. 24, no. 4, p. 471482, 1986.
- [23] G. Vallar and C. Papagno, *Manuale di neuropsicologia*, Terza ed. Bologna: il Mulino, 2018.
- [24] N. M. Dundon, C. Bertini, E. Làdavias, B. A. Sabel, and C. Gall, “Visual rehabilitation : visual scanning , multisensory stimulation

- and vision restoration trainings,” vol. 9, no. July, pp. 1–14, 2015.
- [25] E. Kasten, S. Wüst, W. Behrens-Baumann, and B. A. Sabel, “Computer-based training for the treatment of partial blindness,” *Nat. Med.*, vol. 4, pp. 1083–1087, 1998.
- [26] B. A. Sabel, P. Henrich-Noack, A. Fedorov, and C. Gall, “Vision restoration after brain and retina damage: the ‘residual vision activation theory,’” *Prog. Brain Res.*, vol. 192, pp. 199–262, 2011.
- [27] B. A. Sabel, S. Kenkel, and E. Kasten, “Vision restoration therapy (VRT) efficacy as assessed by comparative perimetric analysis and subjective questionnaires,” *Restor. Neurol. Neurosci.*, vol. 22, no. 6, pp. 399–420, 2004.
- [28] J. Reinhard *et al.*, “Does visual restitution training change absolute homonymous visual field defects? A fundus controlled study,” *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 89, no. 1, pp. 30–35, 2005.
- [29] A. L. M. Pambakian, S. K. Mannan, T. L. Hodgson, and C. Kennard, “Saccadic visual search training: A treatment for patients with homonymous hemianopia,” *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 75, no. 10, pp. 1443–1448, 2004.
- [30] N. Bolognini *et al.*, “Visual search improvement in hemianopic patients after audio-visual stimulation,” pp. 2830–2842, 2005.
- [31] H. Jiang, B. E. Stein, and J. G. McHaffie, “Multisensory training reverses midbrain lesion-induced changes and ameliorates haemianopia,” *Nat. Commun.*, vol. 6, 2015.
- [32] M. Matelli and C. Umiltà, *Il cervello. Anatomia e funzione del Sistema nervoso centrale*. Bologna: il Mulino, 2007.
- [33] P. A. Grasso, E. Làdavas, C. Bertini, and B. A. Rowland, “Compensatory Recovery after Multisensory Stimulation in Hemianopic Patients: Behavioral and Neurophysiological Components,” vol. 10, no. May, pp. 1–13, 2016.
- [34] F. Frassinetti, N. Bolognini, D. Bottari, A. Bonora, and E. Làdavas, “Audiovisual Integration in Patients with Visual Deficit,” *J. Cogn. Neurosci.*, vol. 17, no. 9, pp. 1442–1452, Sep. 2005.
- [35] N. Beschin and R. Daini, “Not prism prescription, but prism adaptation rehabilitates spatial neglect; a reply to Bansal, Han and Ciuffreda AU - Facchin, Alessio,” *Brain Inj.*, vol. 29, no. 4, pp. 533–534, Mar. 2015.

- [36] A. R. Lane, D. T. Smith, and T. Schenk, "Clinical treatment options for patients with homonymous visual field defects," *Clin. Ophthalmol.*, vol. 2, no. 1, pp. 93–102, Mar. 2008.
- [37] "ICF Browser - WHO." [Online]. Available: <http://apps.who.int/classifications/icfbrowser/>.
- [38] F. Behrens and L. R. Weiss, "An algorithm separating saccadic from nonsaccadic eye movements automatically by use of the acceleration signal," *Vision Res.*, vol. 32, no. 5, pp. 889–893, 1992.
- [39] H. J. Wyatt, "Detecting saccades with jerk," *Vision Res.*, vol. 38, no. 14, pp. 2147–2153, 1998.
- [40] D. Sauter, B. J. Martin, N. Di Renzo, and C. Vomscheid, "Analysis of eye tracking movements using innovations generated by a Kalman filter," *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 29, no. 1, pp. 63–69, 1991.
- [41] R. Zemblys, D. C. Niehorster, O. Komogortsev, and K. Holmqvist, "Using machine learning to detect events in eye-tracking data," *Behav. Res. Methods*, vol. 50, no. 1, pp. 160–181, 2018.
- [42] M. Nyström and K. Holmqvist, "An adaptive algorithm for fixation, saccade, and glissade detection in eyetracking data," *Behav. Res. Methods*, vol. 42, no. 1, pp. 188–204, 2010.
- [43] R. Wierds, M. Janssen, and H. Kingma, "Measuring saccade peak velocity using a low-frequency sampling rate of 50 Hz," *IEEE Trans Biomed Eng.*, vol. 55, no. 12, pp. 2840–2, 2008.
- [44] A. Savitzky and E. Golay, "Smoothing and Differentiation of Data by Simplified Least Squares Procedures," *Anal. Chem.*, vol. 36, no. 8, pp. 1627–1639, 1964.
- [45] W. Dai, I. Selesnick, J.-R. Rizzo, J. Rucker, and T. Hudson, "A nonlinear generalization of the Savitzky-Golay filter and the quantitative analysis of saccades," *J. Vis.*, vol. 17, no. 9, p. 10, 2017.
- [46] F. Behrens, M. MacKeben, and W. Schröder-Preikschat, "An improved algorithm for automatic detection of saccades in eye movement data and for calculating saccade parameters," *Behav. Res. Methods*, vol. 42, no. 3, pp. 701–708, 2010.
- [47] H. Deubel and B. Bridgeman, "Perceptual Consequences of

- Ocular Lens Overshoot During Saccadic Eye Movements,” vol. 35, no. 20, 1995.
- [48] A. L. M. Pambakian and C. Kennard, “Can visual function be restored in patients with homonymous hemianopia?,” *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 81, no. 4, pp. 324–328, 1997.
- [49] J. Zihl, “Visual scanning behavior in patients with homonymous hemianopia,” *Pergamon*, vol. 33, no. 3, pp. 287–303, 1995.
- [50] M. Gérin-Lajoie, C. L. Richards, and B. J. McFadyen, “The negotiation of stationary and moving obstructions during walking: anticipatory locomotor adaptations and preservation of personal space.,” *Motor Control*, vol. 9, no. 3, pp. 242–69, 2005.
- [51] F. A. Proudlock and I. Gottlob, “Physiology and pathology of eye-head coordination,” *Prog. Retin. Eye Res.*, vol. 26, no. 5, pp. 486–515, 2007.
- [52] M. Bahnemann *et al.*, “Compensatory eye and head movements of patients with homonymous hemianopia in the naturalistic setting of a driving simulation,” *J. Neurol.*, vol. 262, pp. 316–325, 2014.
- [53] P. Ginis, E. Heremans, A. Ferrari, E. M. J. Bekkers, C. G. Canning, and A. Nieuwboer, “External input for gait in people with Parkinson’s disease with and without freezing of gait: One size does not fit all,” *J. Neurol.*, vol. 264, no. 7, pp. 1488–1496, 2017.
- [54] P. Ginis, E. Heremans, A. Ferrari, K. Dockx, C. G. Canning, and A. Nieuwboer, “Prolonged walking with a wearable system providing intelligent auditory input in people with Parkinson’s disease,” *Front. Neurol.*, vol. 8, pp. 1–9, 2017.
- [55] F. Casamassima, A. Ferrari, B. Milosevic, P. Ginis, E. Farella, and L. Rocchi, “A wearable system for gait training in subjects with Parkinson’s disease,” *Sensors (Switzerland)*, vol. 14, no. 4, pp. 6229–6246, 2014.
- [56] A. Ferrari, P. Ginis, M. Hardegger, F. Casamassima, L. Rocchi, and L. Chiari, “A mobile Kalman-filter based solution for the real-time estimation of spatio-temporal gait parameters,” *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.*, vol. 24, no. 7, pp. 764–773, 2016.
- [57] J. Nilsson, I. Skog, P. Händel, and K. V. S. Hari, “Foot-mounted INS for everybody - an open-source embedded implementation,” in *Proceedings of the 2012 IEEE/ION Position, Location and*

Navigation Symposium, 2012, pp. 140–145.

- [58] M. Muraccini, A. L. Mangia, M. Lannocca, and A. Cappello, “Magnetometer calibration and field mapping through thin plate splines,” *Sensors (Switzerland)*, vol. 19, no. 2, 2019.
- [59] D. Yang, Z. You, B. Li, W. Duan, and B. Yuan, “Complete tri-axis magnetometer calibration with a gyro auxiliary,” *Sensors (Switzerland)*, vol. 17, no. 6, pp. 1–21, 2017.
- [60] V. Renaudin, A. Muhammad Haris, and G. Lachapelle, “Complete Triaxis Magnetometer Calibration in the Magnetic Domain,” *J. Sensors*, vol. 2010, 2010.
- [61] S. O. Madgwick, “An efficient orientation filter for inertial and inertial/magnetic sensor arrays,” 2010.
- [62] N. Hogan and D. Sternad, “Sensitivity of smoothness measures to movement duration, amplitude, and arrests,” *J. Mot. Behav.*, vol. 41, no. 6, pp. 529–534, 2009.
- [63] P. Shrout and J. L. Fleiss, “Intraclass correlations: Uses in assessing rater reliability,” *Psychol. Bull.*, vol. 86, no. 2, pp. 420–428, 1979.
- [64] W. H. Zangemeister, O. Meienberg, L. Stark, W. F. Hoyt, and S. Francisco, “Eye-Head Coordination in Homonymous Hemianopia,” no. 1982, pp. 243–254, 2000.
- [65] J. Fruin, “Designing for pedestrians: a level-of-service concept,” *Port New York Auth.*, pp. 1–15, 1971.