

ALMA MATER STUDIORUM – UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA

Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Meccanica

STIMA DELLA FORZA ARTICOLARE MEDIANTE
MODELLAZIONE MUSCOLOSCELETRICA,
CONFRONTO TRA SOGGETTI GIOVANI ED ANZIANI
IN TASK DI CAMMINATA

Tesi in Biomeccanica Computazionale

Relatore:

Prof. Marco Viceconti

Correlatore:

Dott. Giorgio Davico

Candidato:

Leonardo Mazzoli

Sessione II

Anno Accademico 2022/2023

Sommario

Abstract.....	7
INTRODUZIONE.....	9
Capitolo 1: L'anziano fragile	11
1.1 Invecchiamento "attivo" e prevenzione.....	11
1.2 Patologie che aggravano la condizione di fragilità	12
Sistema muscoloscheletrico.....	14
1.3 Controllo Sub-ottimo.....	16
1.4 Deambulazione e metodi usati per misurare la perdita di forza	17
Capitolo 2: Analisi del cammino	19
2.1 Analisi del cammino	19
Storia dell'analisi del movimento	19
2.2 Stereofotogrammetria	21
2.3 Elettromiografia (EMG)	23
Metodiche di Elettromiografia	24
2.4 Dinamometria	25
Pedane di forza o dinamometriche	26
Hand Grip	26
2.5 Risonanza Magnetica Nucleare (RMN)	28
2.6 Tomografia Assiale Computerizzata (TAC).....	29
2.7 Bioimpedenziometria (BIA)	29
2.8 Protocolli clinici d'interesse.....	31
2.8.1 Protocollo Davis	31
2.8.2 Plug-In Gait Reference Guide	33
Posizionamento dei markers	33

2.8.3 Oxford/Rizzoli foot model	34
---------------------------------------	----

Capitolo 3: Modellazione muscoloscheletrica 37

3.1 Componenti di un sistema multicorpo	38
3.1.1 Le ossa	38
3.1.2 Tendini e legamenti	40
3.1.3 Articolazioni	42
3.1.4 Muscoli	43
3.1.5 Modello di Hill.....	48
3.1.6 Modello di Millard.....	49
3.2 OpenSim	51
3.2.1 Scale Tool	53
3.2.2 Cinematica inversa	54
3.2.3 Dinamica inversa	55
3.2.4 Ottimizzazione statica	56
3.2.5 Joint Reaction Analysis.....	58
3.2.6 Modelli muscolo-tendinei in OpenSim	59
3.2.6.1 Modello muscolare di Thelen	61
3.3 Personalizzazione di modelli muscoloscheletrici	67
3.3.1 Strumenti utili alla personalizzazione di modelli MS	67
3.3.2 Segmentazione ossea e muscolare.....	68
Da immagine medica a modello personalizzato	69
3.3.3 Parametri muscolari	70
3.4 Credibilità di un modello	72
3.4.1 Verification, Validation, Uncertainty Quantification	73
3.5.2 ASME V&V-40.....	74

Capitolo 4: Materiali e metodi..... 77

4.1 Protocollo sperimentale	78
-----------------------------------	----

4.1.1 Raccolta di immagini RMN	79
4.1.2 Test dinamometrico di forza massimale isometrica.....	80
4.1.3 Analisi del cammino	81
4.2 Elaborazione dei dati sperimentali	84
4.2.1 Elaborazione e filtraggio del dato sperimentale	85
4.2.2 Creazione del modello e personalizzazione dei parametri muscolari	86
4.2.3 Pipeline per le Analisi OpenSim.....	88
4.2.4 Analisi statistiche	89
Capitolo 5: Risultati	91
5.1 Analisi cinematica inversa	92
5.2 Analisi dinamica inversa	96
5.3 Joint Reaction Analysis.....	100
Capitolo 6: Discussione	105
6.1 Limiti dello studio.....	109
6.2 Sviluppi futuri.....	110
Capitolo 7: Conclusioni	113
Ringraziamenti	115
Bibliografia	I

Abstract

La condizione di fragilità nei soggetti anziani viene associata a una maggiore vulnerabilità, sia in termini di salute complessiva, sia in termini sociali e mentali. Attualmente questa condizione non è ben caratterizzata e per far ciò è possibile integrare i test clinici tradizionali (es. analisi del cammino) con nuove metodiche innovative (modellazione muscoloscheletrica).

La modellazione muscoloscheletrica consente di indagare ed analizzare cinematica, dinamica, attivazioni muscolari e forze articolari, variabili che caratterizzano l'atto motorio difficilmente misurabili direttamente. Il presente lavoro analizza un campione di 15 soggetti, di cui 10 giovani sani e 5 anziani, mentre eseguono un task motorio semplice, quale la camminata su livello piano.

In un laboratorio di analisi del movimento sono stati raccolti dati sperimentali di diversa natura, che includono le posizioni di markers anatomici nello spazio e nel tempo, le forze di reazione al terreno e segnali elettromiografici. I dati sperimentali sono successivamente stati elaborati ed utilizzati per generare dei modelli muscoloscheletrici impiegati per condurre analisi biomeccaniche in OpenSim. È stata posta maggior attenzione ai tre principali giunti dell'arto inferiore: anca, ginocchio e caviglia. I risultati delle simulazioni, in particolare le forze di contatto articolare stimate sono state confrontate attraverso analisi statistiche volte ad evidenziare differenze tra i due gruppi (giovani vs anziani)

Questo lavoro, che fa parte di un più ampio studio, evidenzia come l'invecchiamento, in particolare per soggetti fragili, tende a modificare i patterns motori essenziali come la camminata. Grazie a questo tipo di analisi medici e specialisti possono estrapolare indicazioni utili al fine di migliorare eventuali percorsi clinici o preventivi per soggetti a rischio come gli anziani.

INTRODUZIONE

Il presente lavoro consiste nella realizzazione di modelli muscoloscheletrici personalizzati in grado di stimare cinematica, dinamica, attivazioni muscolari e forze articolari in un campione di 15 pazienti, 10 giovani sani e 5 anziani, durante semplici task motori. Questi modelli personalizzati anche detti “digital twins” possono essere validi per prevedere quali muscoli nel tempo, principalmente a causa di dynapenia, perdono maggiormente capacità contrattile e quindi rappresentare in modo da poter ottimizzare percorsi fisioterapici preventivi paziente-specifici.

Nel primo capitolo sono illustrate le maggiori problematiche dell’anziano fragile legate alla perdita di forza, perdita di massa muscolare ed il deterioramento del sistema nervoso.

Nel secondo capitolo sono introdotti i protocolli clinici più accreditati per l’analisi del cammino, la strumentazione utilizzata ed i test svolti nel presente studio quali: Stereofotogrammetria, Risonanza Magnetica, Tomografia Assiale Computerizzata, Elettromiografia, Analisi del Cammino, Bioimpedenziometria, Test della Presa.

Il terzo capitolo espone l’evoluzione dei modelli muscoloscheletrici, la loro utilità ed i software usati per il loro sviluppo. In particolare, sono approfondite le differenze tra modelli generici e personalizzati.

Il quarto capitolo espone la metodologia seguita in tutte le fasi del lavoro nel dettaglio, chiarificando e motivando ogni scelta in funzione del contesto. Viene raccontato minuziosamente ogni passaggio, partendo dalla raccolta ed elaborazione dati, per poi passare alla modellazione, concludendo con le simulazioni eseguite.

Nel quinto capitolo è trattata l’elaborazione dati con relativi esempi esplicativi. Sono riportate le tabelle dei dati sviluppati, i grafici riassuntivi e la discussione

di come questi possono essere sfruttati finalizzando l'esperienza. Quindi i risultati finali e le considerazioni attinenti.

Infine, sono riportate le conclusioni del lavoro svolto, i limiti della particolare esperienza e le possibili evoluzioni future dello studio con l'auspicabile margine di miglioramento.

Capitolo 1: L'anziano fragile

L'Istituto Superiore di Sanità definisce la condizione di fragilità come associata a una maggiore vulnerabilità, sia in termini di salute complessiva, sia in termini di perdita funzionale nella sfera fisica, psichica e sociale [1]. Tuttavia, ad oggi, a livello internazionale non esiste una definizione univoca di fragilità nell'anziano.

L'aumento dell'aspettativa di vita ha permesso a molte persone di vivere fino a un'età avanzata in uno stato di salute migliore, ma ha anche portato a un aumento significativo del numero di anziani che soffrono di malattie croniche e disabilità, un trend preoccupante. Secondo una recente metanalisi, nei Paesi a più alto reddito, la fragilità interessa circa l'11% degli ultrasessantacinquenni. [2] Nell'ambito delle attività svolte dalla JA ADVANTAGE (un'associazione europea che promuove l'invecchiamento libero da disabilità), è stata effettuata una ricognizione a livello europeo delle evidenze scientifiche e delle buone pratiche riguardanti i vari ambiti della fragilità. Nonostante la grande variabilità dei risultati presenti in letteratura (range: 2%-75,6%), la quasi totalità dei lavori condotti su campioni estratti dalla popolazione totale ottiene tassi di prevalenza inferiori al 30%. In Italia la situazione è preoccupante, il 32,3% dei soggetti con età superiore ai sessantacinque anni presenta morbidità croniche multiple, con conseguenti problemi di mobilità o difficoltà nello svolgimento delle attività più comuni della vita quotidiana. [3]

1.1 Invecchiamento “attivo” e prevenzione

La Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria del Ministero della Salute segnala l'Italia come una nazione in cui la sedentarietà costituisce un pericolo crescente all'aumentare dell'età. Per combattere la carenza di attività fisica è consigliato un livello di esercizio fisico minimo in funzione della fascia di età. L'OMS identifica i livelli raccomandati di attività fisica, i sistemi e le modalità per raggiungerli. In particolare, per quanto riguarda gli adulti over 65, al fine di migliorare la salute cardiorespiratoria e muscolare, conservare livelli fisiologici

di massa ossea, ridurre il rischio di malattie croniche non trasmissibili, si suggerisce di svolgere un minimo di 150 minuti di attività fisica aerobica moderata a settimana o almeno 75 minuti di attività fisica aerobica ad intensità vigorosa. [4]

In Italia, ogni anno vengono registrati moltissimi incidenti domestici come è noto le vittime di questi sono prevalentemente gli anziani, con drammatiche conseguenze in termini di disabilità e ricoveri che portano a tassi di mortalità non trascurabili. Se per gli uomini il rischio maggiore è un trauma cranico, per le donne la causa principale di morte è la frattura delle principali ossa degli arti inferiori. La più grave e ripetuta casistica che si verifica a seguito della caduta è la frattura del femore che si presenta nello 0,6% delle persone sotto i 64 anni, questa sale al 10,8% per le persone sopra i 64 anni, al 12,9% per gli over 74 e giunge al 14,2% per gli anziani sopra i 79 anni. [5]

È dunque evidente la necessità di effettuare programmi di prevenzione per tutelare l'anziano con il fine ultimo di rinforzare la struttura ossea e del muscolo per ridimensionare i rischi legati alle cadute. Allo stesso tempo è possibile ottenere anche vantaggi di tipo economico da questo tipo di approccio alla prevenzione, poiché, limitando le cadute si ridurrebbero i costi di ospedalizzazione. Recenti studi hanno riportato come un percorso di tipo preventivo conduce ad una riduzione significativa dell'incidenza di ulteriori cadute: gli interventi comprendevano programmi d'esercizio personalizzati e indirizzati ad ottimizzare ed aumentare il controllo e la forza muscolare, ripristinare una deambulazione fluente e migliorare l'equilibrio. [6] [7] [8]

1.2 Patologie che aggravano la condizione di fragilità

Spesso la condizione di fragilità è affiancata da altre patologie comuni nell'anziano fragile che concorrono ad aggravare il quadro clinico del paziente.

La sarcopenia, definita come una progressiva perdita di massa muscolare scheletrica associata a perdita di forza e potenza muscolare, viene considerata come una componente chiave della fragilità dell'anziano. In condizioni fisiologiche l'omeostasi muscolare è mantenuta in equilibrio tra formazione di

nuove cellule muscolari, ipertrofia e perdita proteica in funzione dello stato nutrizionale e dall'attività fisica svolta dal soggetto. Negli anziani, dove questo tipo di bilanciamento viene a mancare si riscontrano lapalissiane carenze di tessuto contrattile. Seppure con un'ampia variabilità interindividuale, circa l'1-2% della massa muscolare viene persa ogni anno [9] [10].

L'osteoporosi è una condizione multifattoriale caratterizzata da bassa densità minerale ossea e deterioramento dell'architettura con conseguente maggior rischio di fratture, una sempre crescente spesa sanitaria ed elevati costi sociali.

Nel corso della vita, circa il 40% della popolazione incorre in una frattura di femore, vertebra o polso, in maggioranza dopo i 65 anni. Si stima che in Italia l'osteoporosi colpisca circa 5.000.000 di persone, di cui l'80% sono donne in post menopausa [11].

Lo scheletro si sviluppa rapidamente durante l'infanzia, la pubertà e l'adolescenza, raggiungendo le sue dimensioni e densità minerale massimali intorno ai 20-25 anni di età. Una volta superati i 30 anni e sino alla menopausa (per la donna) e ai 65-70 anni (per l'uomo), i processi di rimodellamento dell'osso rimangono bene o male in equilibrio, a meno di malattie o terapie farmacologiche particolari.

Successivamente l'attività osteoblastica (produzione di matrice ossea) è man mano sempre più inibita e ciò comporta che il riassorbimento osseo tende a prevalere sulla formazione di nuovo osso e lo scheletro inizia a perdere minerali con conseguente riduzione della massa ossea.

Anche nei soggetti sani l'invecchiamento porta ad una diminuzione di massa ossea ma in soggetti patologici questo fenomeno è molto più presente, in particolare per soggetti osteoporotici la maggiore perdita di tessuto calcificato è apprezzabile anche osservando delle immagini mediche di osso spugnoso (Fig1) [13].

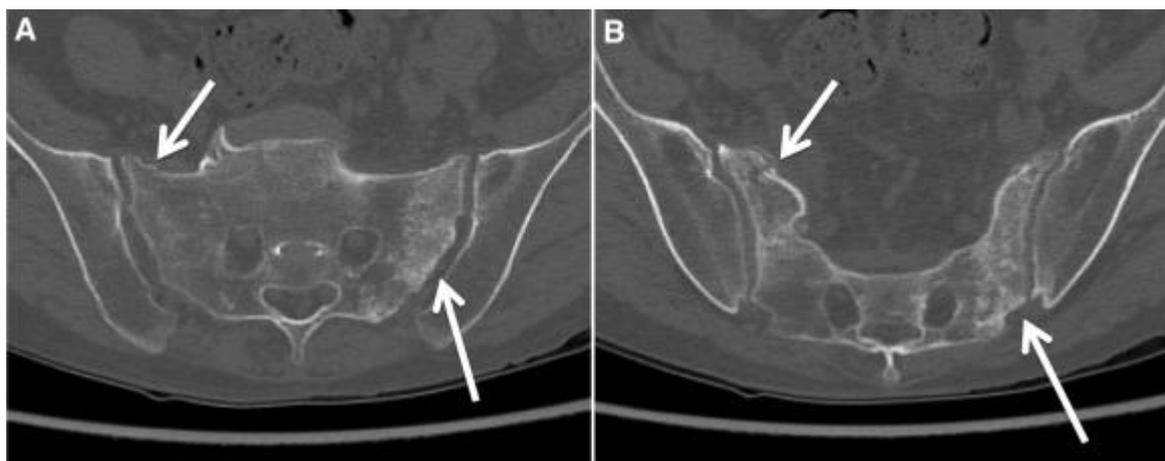


Fig1: *Perdita di tessuto osseo in soggetti osteoporotici, Immagine presa da Thomas M. Link, Radiology of Osteoporosis, Volume 67 [13]*

Sistema muscoloscheletrico

Il sistema scheletrico e quello muscolare sono strettamente ed intrinsecamente collegati, al punto che le forze di contatto articolare (tra ossa contigue, a livello di un giunto) sono principalmente dettate dal contributo dei muscoli. La pressione dovuta alle forze di contatto comporta una risposta fisiologica di adattamento: gli osteociti, le cellule responsabili della salute dell'osso, percepiscono stress meccanico derivanti dalle sollecitazioni (muscolari ed esterne) ed i moti ionici dei fluidi biologici all'interno della struttura ossea. Quindi, questi incentivano l'attività osteocitica a svantaggio di quella osteoclastica, con conseguente aumento della massa ossea e della sua resistenza meccanica. Non sorprende quindi, che la diminuzione della forza muscolare porti a una resistenza ossea più bassa. I processi degenerativi che conducono alla osteoporosi e alla sarcopenia mostrano molte vie patogenetiche comuni. [14]

È necessario porre attenzione ad un adeguato livello di attività fisica. In particolare, l'esercizio fisico regolare è l'unica terapia verificata per prevenire costantemente la fragilità e migliorare la sarcopenia [5]. Nei pazienti più anziani, l'esercizio e l'attività fisica producono gli stessi effetti benefici osservati

negli individui più giovani. Essendo la sarcopenia un passaggio quasi obbligato per chi raggiunga l'età avanzata conviene adattarvisi scegliendo uno stile di vita e un comportamento alimentare consono alla nuova realtà.

Le principali malattie che implicano difficoltà nel controllo motorio spesso sono legate ad un deterioramento del sistema nervoso centrale e periferico. Queste patologie sono solitamente legate a un fattore genetico, e possono presentarsi sia in giovani che in anziani. Nel paziente anziano, tuttavia, la presenza di difficoltà motorie di diversa entità unite ad una generale debolezza comporta un'amplificazione dei sintomi ed una gestione terapeutica più complessa e delicata.

Con il termine di polineuropatia si indica un danno simultaneo a molti nervi periferici in tutto il corpo. Esistono 100 tipi diversi di polineuropatie; ne risulta colpito circa il 13% della popolazione oltre i 55 anni di età. Per diagnosticare un caso di polineuropatia a volte è necessario eseguire una elettromiografia (EGM) ad ago, che consiste nell'introduzione di un piccolissimo ago nel muscolo per misurarne l'attività elettrica. Possono anche essere eseguiti dei test di conduzione nervosa, applicando piccoli elettrodi sulla pelle attraverso cui lievissimi impulsi elettrici stimolano i nervi e permettono di misurare la velocità e la forza del segnale nervoso [15].

La polineuropatia può avere origine da un danno di una delle seguenti strutture:

- Guaina mielinica (le membrane che circondano l'assone e che consentono agli impulsi nervosi di spostarsi rapidamente)
- Vasi sanguigni che irrorano i nervi
- Assone (il lungo ramo del nervo che invia i messaggi)

1.3 Controllo Sub-ottimo

Per compiere un atto motorio, il sistema nervoso centrale (SNC) attiva i muscoli in modo tale da farci muovere come desiderato (a meno di impedimenti, es. patologie o eventi esterni). Sebbene esistano molteplici combinazioni di attivazione muscolare che permettono di realizzare un dato task motorio, le evidenze scientifiche dimostrano che, in particolare per movimenti semplici, il corpo tende a “risparmiare” energia, cioè minimizzare il costo metabolico [16]. Questo particolare pattern di attivazioni è definito in campo biomeccanico come controllo ottimo.

Durante i gesti quotidiani è stata osservata una intrinseca variabilità del controllo motorio, il corpo tende naturalmente a seguire differenti schemi di attivazione che ricadono in un intorno del controllo ottimale. Analizzando svariati studi si osserva che per soggetti sani questo pool di soluzioni ammissibili varia attorno ad un $\pm 10\%$ rispetto all'attivazione ottimale (minima spesa energetica).

Vi sono diverse teorie che spiegano questo comportamento. Una delle più accreditate è la teoria dell'Uncontrolled Mainfold (Teoria dello spazio incontrollato) [18]. Questa considera il controllo motorio come un processo stocastico ed identifica una serie di soluzioni accettabili che permettono di completare il task motorio in maniera efficace senza controllare perfettamente ogni singolo movimento che compone il suddetto task ma solo le parti fondamentali per l'efficacia dell'esecuzione. L'insita variabilità dell'attivazione muscolare è imputata una necessità di flessibilità: è indispensabile che il corpo sia sensibile e reattivo a qualsiasi tipo di imprevisto. Perciò prevedere un controllo più “elastico” che consente di reagire in maniera più veloce ed efficace in situazioni inaspettate [19].

In ogni applicazione clinica è necessario considerare il controllo sub-ottimo che per ora non è modellabile matematicamente in maniera esatta. Tuttavia, ipotizzando la stocasticità del controllore – tenendo conto dell' unità muscolo-tendinea (UMT) - è possibile fornire delle predizioni coerenti con le osservazioni sperimentali di soggetti sani.

1.4 Deambulazione e metodi usati per misurare la perdita di forza

Le problematiche motorie e le patologie illustrate nei precedenti paragrafi sono tutte intrinsecamente legate ad una perdita di forza o a difficoltà nel controllare le sinergie muscolari, che spesso comportano una difficoltà nella deambulazione, in particolare negli anziani. La deambulazione senza assistenza richiede molta attenzione e un'adeguata forza muscolare, oltre ad un buon controllo motorio, essenziale per coordinare gli input sensoriali e la contrazione muscolare [14].

La velocità di deambulazione rimane stabile fino all'età di 70 anni circa; successivamente si riduce di circa il 15% ogni decennio per la marcia normale e di circa il 20% per l'andatura veloce. La velocità dell'andatura è un potente predittore della mortalità, potente quanto il numero di condizioni mediche croniche e di ricoveri di una persona anziana. A 75 anni, coloro che camminano lentamente vengono a mancare in media 6 anni prima delle persone che camminano a velocità normale e 10 anni prima rispetto a quelli che camminano velocemente [20].

La postura nella deambulazione cambia solo leggermente con l'invecchiamento. Gli anziani camminano in posizione eretta, senza inclinazione in avanti. Tuttavia, le persone anziane camminano con una rotazione pelvica non fisiologica e con una maggiore lordosi lombare. Questo cambiamento di posizione è in genere causato da un insieme di debolezza dei muscoli addominali, dei muscoli flessori dell'anca e dall'aumento del grasso addominale. Gli anziani inoltre camminano con le gambe ruotate all'esterno (deviazione esterna dell'alluce), di circa 5°, probabilmente per la perdita della rotazione interna dell'anca oppure per aumentare la stabilità laterale. L'elevazione del piede nell'oscillazione rimane invariata con l'avanzare dell'età [21]. La mobilità articolare si modifica leggermente con l'età. La flessione plantare della caviglia si riduce durante la camminata. La mobilità globale del ginocchio non si modifica. La flessione e l'estensione dell'anca rimangono invariate, mentre l'adduzione aumenta. Il movimento pelvico è ridotto in tutti i piani [21].

A livello clinico per studiare le problematiche di deambulazione dal punto di vista biomeccanico sono utilizzati diversi strumenti e vengono eseguiti svariati test (es. analisi del cammino, elettromiografia). A partire dai dati sperimentali così ricavati è poi possibile generare dei modelli muscoloscheletrici (virtuali, al computer) più o meno personalizzati con i quali stimare quantità biomeccaniche non altrimenti misurabili (es. forze di contatto articolare o forze muscolari). Queste ultime vengono sempre più spesso impiegate in supporto alla decisione clinica (es. per pianificazioni pre-chirurgiche) [22].

Nel secondo capitolo sono approfonditi i più rilevanti: Stereofotogrammetria, Elettromiografia (EMG), Dinamometria, Risonanza Magnetica (RMN), Tomografia Assiale Computerizzata (TAC), Hand Grip, Bioimpedenziometria (BIA).

Capitolo 2: Analisi del cammino

In questo capitolo saranno illustrati le strumentazioni ed i test impiegati in ambito clinico nonché i protocolli clinici più utilizzati ed accreditati per l'analisi del cammino dalla comunità scientifica (es. Davis, Plug-in Gait, Oxford/Rizzoli foot model per l'analisi del movimento).

2.1 Analisi del cammino

L'analisi del cammino (o gait analysis) è una metodica complessa utile per la registrazione e lo studio del movimento corporeo, resa possibile grazie alla disponibilità di strumentazione all'avanguardia che consente di raggiungere alti livelli di precisione (es. sistemi di motion capture, analoghi a quelli utilizzati in ambito cinematografico) [23]. La definizione di protocolli di acquisizione, nel corso degli anni, ha inoltre garantito la standardizzazione delle procedure [23].

Storia dell'analisi del movimento

I primi scienziati che studiarono l'andatura umana furono Aristotele in *De motu animalium* [24] e molti anni dopo, nel 1680, Giovanni Alfonso Borelli che scrisse riguardo al movimento degli animali e degli umani in *De motu animalium I e II* (Fig2).

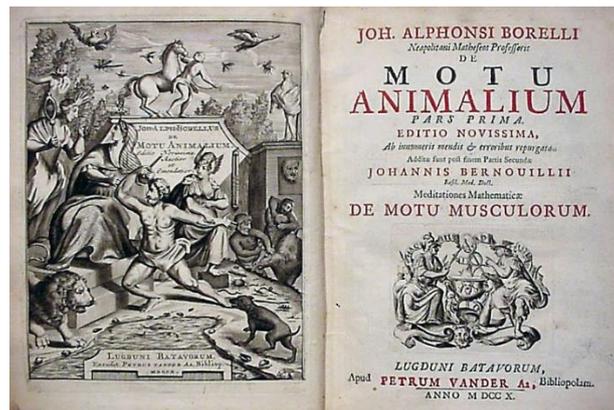


Fig2: in *De motu animalium I e II*, Giovanni Alfonso Borelli

Nel 1890 i tedeschi Christian Wilhelm Braune e Otto Fischer pubblicarono una serie di articoli sulla biomeccanica della deambulazione umana in condizioni di carico e scarico [25].

Con lo sviluppo della fotografia e della cinematografia, è stato possibile catturare sequenze di immagini che rivelano dettagli della locomozione umana e animale impossibili da cogliere osservando il movimento ad occhio nudo. Eadweard Muybridge ed Étienne-Jules Marey furono i pionieri di questi sviluppi nei primi anni del 1900.

La diffusa applicazione dell'analisi dell'andatura degli esseri umani in condizioni patologiche come la paralisi cerebrale, il morbo di Parkinson e i disturbi neuromuscolari è iniziata negli anni '70 con la disponibilità di sistemi di videocamere in grado di produrre studi dettagliati su singoli pazienti. Lo sviluppo di regimi terapeutici, che spesso coinvolgono la chirurgia ortopedica, è progredito significativamente negli anni '80 sulla base dei risultati dell'analisi dell'andatura. Molti ospedali ortopedici di tutto il mondo dispongono ora di laboratori di analisi del movimento che vengono abitualmente utilizzati per progettare piani di trattamento e per il monitoraggio di follow-up [26].

2.2 Stereofotogrammetria

L'obiettivo della stereofotogrammetria è il seguente: dato un punto che si muove nello spazio del laboratorio, ricostruire la posizione che tale punto ha assunto in ciascun istante di tempo campionato. In altre parole, tramite stereofotogrammetria è possibile ottenere le coordinate x, y, z in ciascun istante di tempo appartenente all'intervallo di osservazione, rispetto ad un sistema di riferimento fisso (del laboratorio). Per poter definire la posizione spaziale di un punto per mezzo delle sue coordinate, è necessario che il punto venga osservato contemporaneamente da almeno due punti di vista distinti (telecamere).

Solitamente vengono utilizzate delle telecamere ad infrarossi, in grado di registrare la posizione nel tempo di marcatori, applicati sul corpo del paziente (Fig3).



Fig3: *Markers di posizione utilizzati in laboratorio*

Avendo associato un riferimento alla camera è possibile descrivere posizione e orientamento di quest'ultimo. I parametri che descrivono completamente la camera nel laboratorio sono:

- il vettore posizione (tre scalari)
- la matrice orientamento (nove scalari, di cui tre indipendenti)
- la distanza focale (uno scalare)

Complessivamente i parametri necessari per descrivere il sistema stereofotogrammetrico, se costituito da una coppia di camere, sono 17: 7 per ciascuna camera e 3 per il sistema di riferimento di laboratorio [22].

La calibrazione dell'ambiente di lavoro può essere fatta in maniera statica utilizzando un riferimento dalla geometria nota oppure dinamicamente utilizzando una bacchetta di calibrazione con i relativi markers che se movimentati nell'ambiente permettono di ricavare i parametri necessari minimizzando una funzione di costo. I sistemi più avanzati avvertono l'operatore quando la calibrazione eseguita è sufficientemente accurata.

L'applicazione dei markers è la fase più delicata e problematica della stereofotogrammetria, in quanto questi sono apposti su riferimenti anatomici in modo tale da poter ricostruire lo scheletro umano. Affinché questo sia possibile e per questioni di ripetibilità, l'ideale sarebbe collocarli su punti prossimi a protuberanze ossee facilmente identificabili. La presenza di tessuto molle tra marker ed osso (es. grasso intorno alla vita o muscoli sugli arti inferiori) rende più difficoltoso il posizionamento dei marcatori e successivamente, durante l'esecuzione degli atti motori, è responsabile dei cosiddetti artefatti da tessuto molle. I movimenti della pelle durante il task motorio studiato comportano dunque degli errori più o meno importanti a seconda della distanza effettiva tra osso e marker [27].

Le strategie per ridurre questa problematica sono: applicare i markers sui reperi anatomici (punti peculiari dove è presente uno spessore di tessuto molle minimo), oppure utilizzare un numero di markers sovrabbondante e minimizzare una funzione di energetica che considera tutti i tessuti come elastici. Inoltre, durante quest'ultima operazione è possibile attribuire nella funzione da

minimizzare dei pesi maggiori ai markers più “affidabili” cioè quelli che si ritengono più veritieri e vicini all’osso.

2.3 Elettromiografia (EMG)

L’EMG è una tecnica che permette di misurare gli stimoli elettrochimici che dai nervi afferiscono ai muscoli andando a generare contrazioni muscolari. Le cellule nervose (neuroni) e le cellule muscolari hanno infatti una proprietà caratteristica che le distingue dagli altri tipi di cellule: l’eccitabilità, ossia la capacità di reagire ad uno stimolo. Le molecole cariche (ioni) non sono distribuite in modo omogeneo all’interno e all’esterno della cellula e questo fa sì che tra il lato interno e il lato esterno della membrana cellulare si crei una differenza di potenziale elettrico (potenziale di membrana). In particolare, tutte le cellule posseggono un potenziale di membrana negativo. In risposta a uno stimolo, la permeabilità della membrana delle cellule eccitabili cambia e il repentino ingresso di molecole positive nella cellula causa una breve depolarizzazione. Questo cambiamento nel potenziale di membrana, detto potenziale d’azione, consente la trasmissione degli impulsi nervosi e la contrazione dei muscoli. Si noti che uno stimolo elettrico esterno può indurre la depolarizzazione e l’eccitazione delle cellule nervose e muscolari, così come una lesione al nervo o un difetto nella sua funzionalità ne riducono l’eccitabilità. L’analisi del tipo di stimolo che è necessario ad eccitare il nervo può quindi fornire una prima indicazione dell’eventuale danno al nervo [28].

Mancanza di forza o di sensibilità alle dita delle mani o dei piedi, dolori, formicolii difficili da spiegare: in tutti questi casi un aiuto prezioso arriva dalla elettromiografia, esame strumentale neurofisiologico che svolge un ruolo insostituibile nello studio delle malattie neuromuscolari. In ambito biomeccanico questa tecnica viene utilizzata per misurare le stimolazioni nervose che comportano le relative contrazioni muscolari. Raccogliendo un ampio dataset è possibile ricostruire le forze articolari dovute all’azione sinergica di tutti i muscoli che insistono nel giunto d’interesse.

Metodiche di Elettromiografia

È possibile realizzare due differenti tipi di test: l'elettromiografia ad ago (wire-EMG) e l'elettromiografia di superficie. La prima prevede l'utilizzo di elettrodi ad ago che vengono inseriti all'interno del ventre muscolare del paziente, consente di ottenere valori più affidabili e privi di eccessivo rumore di misura, però raramente questa viene utilizzata in test biomeccanici in quanto altamente invasiva. La seconda invece, è ampiamente preferita nella maggior parte delle casistiche, in quanto minimamente invasiva, prevede l'utilizzo di elettrodi di superficie (Fig4), disponibili come elettrodi singoli applicati nei punti d'interesse o come patch superficiali che permettono di registrare il segnale elettrico su una superficie bidimensionale. Lo svantaggio più grande di questa strategia sta nella qualità dei dati ottenuti. Trattandosi di elettrodi di superficie raccolgono i segnali provenienti dal volume di tessuto sottostante gli elettrodi. Di conseguenza il segnale potrebbe essere 'sporcato' dal segnale di altri muscoli (crosstalk) ed è anche attenuato dai tessuti molli. Di conseguenza, non è possibile affidarsi cecamente a quest'ultimo. Per questi motivi l'elettromiografia di superficie viene utilizzata in parallelo ad altri strumenti che permettono di quantificare la bontà del dato sperimentale registrato [29].



Fig4: Sensori wireless per elettromiografia di superficie utilizzati in laboratorio

2.4 Dinamometria

I dinamometri sono macchine specializzate che misurano la forza che un soggetto è in grado di esprimere (Fig5). Grazie a questi strumenti è possibile eseguire diverse prove e test:

- Test isometrici: la posizione dell'arto è fissata in una posa data, e il soggetto cerca di esprimere la forza massima contro resistenza
- Test isocinetici: il soggetto cerca di esprimere la forza massima mentre è costretto ad eseguire un movimento a velocità costante
- Test isotonici: il soggetto cerca di eseguire il movimento alla massima velocità contro una resistenza costante

Le informazioni ricavate da questi test permettono di valutare le capacità di contrazione muscolare dei soggetti e aiutano la stesura di un opportuno programma fisioterapico e medico di follow-up, post-operatorio o rivolto a soggetti fragili [26].



Fig5: Dinamometro usato per il test di massima forza isometrica

Pedane di forza o dinamometriche

Le pedane di forza o dinamometriche sono strumenti estremamente utili che permettono di misurare le forze di reazione scambiate tra corpo e terreno (forze: 3 componenti, momenti: 3 componenti) durante l'esecuzione di vari task motori. Le pedane di forza più commercialmente diffuse ed utilizzate si basano su un circuito piezoelettrico che permette in maniera relativamente semplice di misurare le reazioni vincolari. Questi dispositivi sono spesso utilizzati a supporto dell'analisi del cammino per stimare la dinamica del sistema (i.e., i momenti agenti sulle articolazioni), calcolare variabili come la potenza e l'impulso, nonché valutare lo stile di camminata/corsa (appoggio del piede, studiando le tre componenti di forza) [26].

Hand Grip

L'Hand Grip Test è un test ideato per valutare la forza dei muscoli dell'avambraccio e della mano. La contrazione sinergica dei muscoli estrinseci ed intrinseci (muscoli flessori della mano) promuove la flessione del palmo e delle dita, quindi la chiusura della mano. L'Hand Grip test viene utilizzato anche in campo clinico. È stato osservato che la perdita di forza misurata con un dinamometro idraulico manuale è correlata alla perdita di massa muscolare (sarcopenia) generalizzata [30] [31].

Il Test viene eseguito mediante l'utilizzo di un dinamometro idraulico manuale, ovvero un attrezzo in grado di misurare la forza esercitata dal soggetto (in Newton, Kilogrammi o Libbre). Il dinamometro specifico per questo Test è una maniglia con due lati, uno fisso, l'altro mobile sul quale è misurata l'applicazione della forza (Fig6) [35].



Fig6: Dinamometro idraulico manuale per Hand Grip test

Immagine presa da: Gohary, Tarek, Elkader, Samiha, Alshenqiti, Abdullah, Ibrahim, Mahmoud, Assessment of hand-grip and key-pinch strength at three arm positions among healthy college students [35]

L'obiettivo del test è stringere la maniglia con la massima forza, mantenere la contrazione per almeno 5 secondi, poi rilasciare i muscoli e valutare i risultati. Il test andrebbe eseguito su entrambe le mani per valutare la differenza di forza. È comunemente riscontrata una differenza di forza fra il lato dominante e l'altro lato del 3-10%. Il test andrebbe ripetuto per 3 volte, con una pausa tra i tentativi di almeno 30-50 secondi.

2.5 Risonanza Magnetica Nucleare (RMN)

La risonanza magnetica nucleare (RMN) è una tecnica diagnostica che fornisce immagini dettagliate del corpo umano utilizzando campi magnetici, prodotti da un grande magnete, senza esporre il paziente a radiazioni ionizzanti. Essa è in grado di fornire un'immagine tridimensionale delle parti interne del corpo e viene utilizzata per la diagnosi di una grande varietà di condizioni patologiche perché permette di visualizzare soprattutto gli organi interni, insieme allo scheletro e alle articolazioni. Ciò fa sì che la risonanza magnetica venga sfruttata in numerosi campi di studio, come la neurologia, la neurochirurgia, l'urologia, la traumatologia, l'ortopedia, la gastroenterologia, la cardiologia e l'oncologia. I portatori di pacemaker cardiaco, neuro-stimolatori e clip intracraniche per aneurisma non possono sottoporsi a risonanza poiché i campi magnetici prodotti dall'apparecchiatura potrebbero alterare il loro funzionamento. L'esame è controindicato anche per chi, a seguito di incidenti o di interventi chirurgici, ha nel corpo altre strutture metalliche di vario tipo, specialmente se in prossimità di organi vitali, così da evitare che i campi magnetici prodotti dalla macchina possano provocare il loro spostamento o il loro surriscaldamento. Tipicamente si tratta di protesi, chiodi e viti applicate in ortopedia, ma esistono anche altri dispositivi in uso in altri rami della chirurgia (per esempio in interventi di angioplastica su arterie e vene), realizzati con materiali che potrebbero rendere rischioso l'esame [32].

La risonanza magnetica muscolo scheletrica serve principalmente per lo studio delle articolazioni (tendini, legamenti, muscoli), fornisce importanti informazioni ed evidenzia la presenza di eventuali situazioni patologiche. Questo esame dà inoltre informazioni circa lo stato dell'osso, soprattutto nelle patologie traumatiche e tumorali. Infine, permette di ottenere immagini tridimensionali delle strutture anatomiche in analisi utili a ricostruire modelli virtuali che riproducano fedelmente l'anatomia scheletrica del paziente in esame.

2.6 Tomografia Assiale Computerizzata (TAC)

La TAC (Tomografia Assiale Computerizzata) è una metodica di diagnostica per immagini che sfrutta le radiazioni. Utilizzata fin dall'inizio degli anni 70 è in grado di rappresentare il corpo umano in sezioni (tomografia) secondo piani assiali, cioè con tagli trasversali dalla testa ai piedi. Spesso quando si effettua la TAC si utilizza un mezzo di contrasto iodato per via endovenosa, soprattutto per la TAC dell'addome, del torace, del cuore o dei vasi. Il campo di applicazione della TAC è molto vasto: si va dal campo neurologico a quello scheletrico, toracico, addominale, oncologico di ogni distretto, ginecologico, vascolare, cardiaco e traumatologico. Con la TAC spirale multistrato si possono visualizzare molto bene le ossa ed anche altri organi interni del corpo umano; tuttavia, per i tessuti molli risulta molto più performante la RMN.

La TAC può a volte essere utilizzata in combinazione con la risonanza magnetica: i due esami forniscono infatti in molti casi informazioni complementari. La TAC non deve essere considerata uno strumento da utilizzare come check-up periodico, in assenza di una indicazione precisa del medico, perché la dose di radiazioni emesse dalla macchina può essere, in certi casi, discretamente alta. È inoltre necessaria una certa prudenza soprattutto nei bambini e nelle donne in età fertile [33].

2.7 Bioimpedenziometria (BIA)

La bioimpedenziometria è una metodica utilizzata per la determinazione della composizione corporea (massa grassa, massa magra, acqua totale). La bioimpedenziometria misura l'impedenza del corpo al passaggio di una corrente elettrica a bassa potenza e alta frequenza (50 kHz). Un analizzatore di bioimpedenza è generalmente costituito da uno strumento che emette e riceve un segnale elettrico e 4 elettrodi, da applicare, rispettivamente, sul dorso delle mani e sul dorso dei piedi attraverso cui viene fatta circolare la corrente,

che, attraversando le strutture corporee, subirà un calo della sua intensità dovuta all'impedenza dei tessuti. Le misure di impedenziometria, seppur semplici da condurre, possono essere affette da errori non trascurabili.

Questo test scientifico si basa sul principio secondo cui i tessuti biologici del nostro organismo possono comportarsi come buoni conduttori, cattivi conduttori, non conduttori oppure dielettrici cioè in grado di trattenere le cariche elettriche. Le soluzioni elettrolitiche intra ed extracellulari dei tessuti magri sono ottimi conduttori, mentre le ossa e il tessuto adiposo sono cattivi conduttori poiché non sono attraversati dalle correnti. Alcuni dati sulla resistività biologica del corpo umano sono visibili nella Tabella 1 sottostante, da cui si desume che ogni elemento ha un'impedenza caratteristica al passaggio della corrente. [34]

Resistività biologica	
tessuti, organi e fluidi corporei	$\Omega \cdot \text{cm}^2$
sangue	150
urina	30
muscoli	300 - 1600
polmoni	1275
grassi	2500

Tabella 1: Resistività biologica

2.8 Protocolli clinici d'interesse

Il protocollo clinico è il documento formale che riporta in dettaglio il piano di svolgimento di uno studio e di cui è presupposto scientifico, etico e organizzativo. Un protocollo ben scritto facilita una valutazione adeguata delle problematiche scientifiche, etiche e di sicurezza; la coerenza ed il rigore di condotta dello studio nonché la corretta valutazione dei risultati dopo il completamento del processo. L'utilizzo di un documento comune per tutti i centri arruolati per lo studio assicura sicurezza e salute ai soggetti dei trials e permette l'uniformità dei dati necessaria perché questi possano essere raccolti e inseriti in un unico database.

In seguito verranno approfonditi alcuni dei più importanti protocolli di analisi del movimento.

2.8.1 Protocollo Davis

Il protocollo Davis è stato sviluppato negli USA intorno al 1980 da Davis Roy B. III nell'ospedale Helen Hayes a New York. Questo definisce il posizionamento dei markers in modo da tenere conto delle variabili antropometriche del soggetto in analisi, quali:

- Peso
- Altezza;
- Lunghezza e circonferenza della gamba;
- Lunghezza e circonferenza del femore;
- Larghezza e altezza del malleolo;
- Larghezza e altezza del piede;
- Diametro del ginocchio;
- Larghezza delle ASIS (repere anatomico di bacino)

Vengono utilizzati marker passivi posti sulla superficie cutanea del soggetto mediante uso di biadesivo. Il marker-set è costituito da 22 markers di cui tre sul tronco (LS, RS, N), tre sul bacino di cui uno in corrispondenza dell'osso sacro (H) e due in corrispondenza delle spine iliache anteriori superiori (R, B). Tre markers sono posti sulla coscia, uno in corrispondenza del grande trocantere (RH), uno ad un terzo circa della lunghezza della coscia dall'alto (RF) ed uno sull'epicondilo femorale (RK). Proseguendo verso il basso troviamo un marker posto in corrispondenza della testa del perone (RP), uno ad un terzo della lunghezza della gamba dall'alto (RB) ed uno in posto sul malleolo laterale (RA). Per ciò che riguarda il piede, troviamo un marker sul calcagno (RQ) ed uno sulla testa metatarsale del quinto dito (RT) [36].

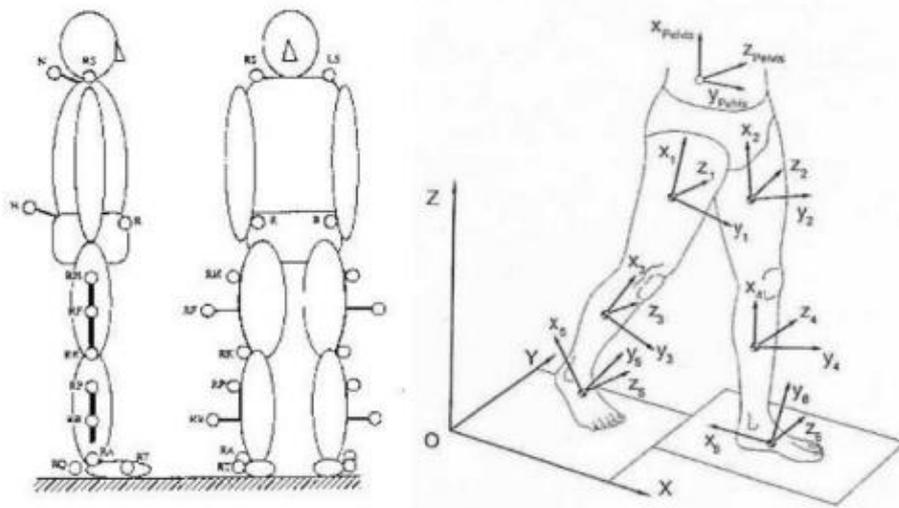


Fig7: Rispettivamente, a sinistra: posizioni dei marker secondo il protocollo Davis-Gage. A destra: sistemi di riferimento anatomici secondo il protocollo Davis-Gage.

Figure prese da R. B. Davis III, S. Ounpuu, D. Tyburski, J. R. Gage. A gait analysis data collection and reduction technique. 1991, Human movement science, Vol. 10, [36]

2.8.2 Plug-In Gait Reference Guide

Questa guida è stata realizzata dall'azienda VICON specializzata nello sviluppo di sistemi avanzati di motion capture e analisi del movimento per raccogliere dati accurati sulla camminata. Le telecamere prodotte dalla VICON sono tra le più performanti e utilizzate nella Gait Analysis, dunque, risulta fondamentale seguire le indicazioni dell'azienda produttrice se si utilizza una tecnologia così specifica e delicata.

Utilizzando il modello Plug-in Gait è possibile eseguire un'analisi cinematica inversa: partendo dalla posizione dei markers campionata nel tempo e nello spazio dal sistema di telecamere ad infrarossi si ottiene un ampio dataset che consiste in angoli articolari, velocità ed accelerazioni dei giunti di interesse.

Posizionamento dei markers

Tutti i set di markers Plug-in Gait sono progettati per il modello Newington-Helen Hayes [34] su cui si basa il protocollo. Il set di markers per la parte inferiore del corpo include marcatori per il bacino e gli arti inferiori. Esistono due varianti del set standard per il modello della parte inferiore del corpo:

- Un singolo marker sacrale (SACR) per il bacino
- Due markers della spina iliaca posteriore superiore (PSIS) per il bacino: questa seconda opzione fornisce un'informazione analoga ma un po' più precisa basata sull'anatomia del paziente: usando due markers PSIS Plug-in Gait calcola il punto medio tra di loro e lo utilizza per eseguire i calcoli. L'utilizzo dei due markers PSIS ha il vantaggio di fornire ridondanza; quindi, se durante la prova uno dei markers pelvici cade o non viene registrato dalle telecamere, è possibile ricostruire una posizione virtuale basata sulle restanti informazioni.

In seguito sono riportate varie immagini direttamente dalla guida che aiutano nel corretto posizionamento dei markers. (Fig8)



Fig8: Posizionamento markers, Plug-in Gait

Figura presa da: Alberto Pilotto, Roberto Aquilani, Federica Boschi, Annalisa Barbieri, Maria Luisa Amerio, Maria Antonia Fusco - *Fragilità e sarcopenia nell'anziano: la posizione della Fondazione A.D.I.* [37]

Nella guida sono specificati nel dettaglio il preciso posizionamento di ogni marker, per motivi di completezza è possibile trovare il riferimento in bibliografia [37].

2.8.3 Oxford/Rizzoli foot model

L'articolazione della caviglia è sistema estremamente complessa, dal punto di vista meccanico è un meccanismo sovra-vincolato. Il piede composto da un grandissimo numero di piccole ossa tozze e un numero di legamenti elevato, risulta la parte più difficile da modellare.

Analizzando il moto della caviglia è possibile utilizzare diversi modelli. Nel caso di moto libero (in assenza di forzanti esterne) la caviglia risulta talmente vincolata dalla sovrabbondanza di legamenti che non gode di GDL (gradi di libertà) relativi. Se questa, invece, è sottoposta a carichi, ad esempio durante

il ciclo del passo, a seconda del grado di accuratezza necessaria è possibile descrivere l'articolazione con differenti modelli articolari: una coppia sferica (1 GDL), polso sferico (1 GDL), "meccanismo 5-5" (1 GDL) [38].

L'Oxford Foot Model (OFM) e il Rizzoli Foot Model (RFM) sono i due modelli multi-segmento più utilizzati, precisi e complessi per misurare la cinematica del piede, entrambi permettono di realizzare modelli segmentali molto affidabili per ricostruire nel dettaglio l'anatomia [39]. (Fig9, Fig10)

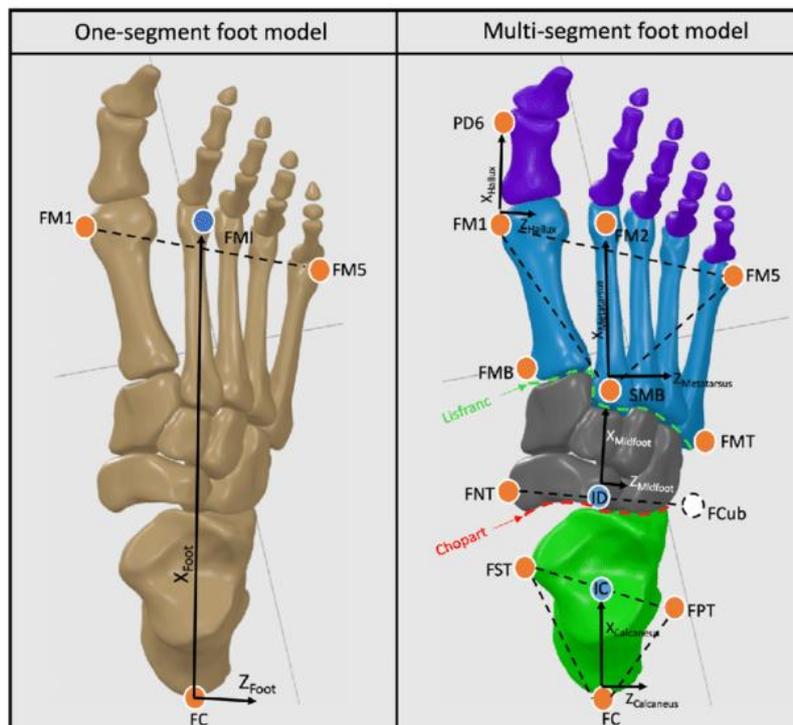


Fig9: Rizzoli Foot-Model (RFM)

Figura presa da: Wouter Schallig, Josien C. van den Noort, Jennifer McCahill, Julie Stebbins, Alberto Leardini, Mario Maas, Jaap Harlaar, Marjolein M. van der Krogt, Comparing the kinematic output of the Oxford and Rizzoli Foot Models during normal gait and voluntary pathological gait in healthy adults, 2020, [39]

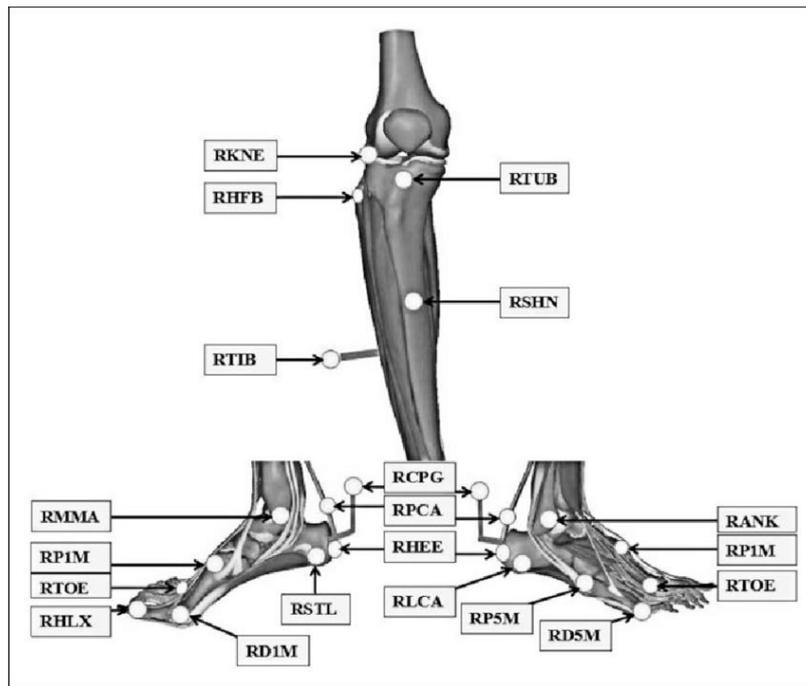


Fig10: Oxford Foot-Model (OFM)

Figura presa da: Wouter Schallig, Josien C. van den Noort, Jennifer McCahill, Julie Stebbins, Alberto Leardini, Mario Maas, Jaap Harlaar, Marjolein M. van der Krogt, *Comparing the kinematic output of the Oxford and Rizzoli Foot Models during normal gait and voluntary pathological gait in healthy adults*, 2020, [39]

Le differenze tra i due modelli (RFM, OFM) emergono in alcuni tratti della fase di appoggio (entro il primo 60% del ciclo del passo). Le maggiori differenze nell'output cinematico tra OFM e RFM dipendono principalmente dal tipo di andatura o dal tipo di task motorio in analisi. Ad esempio, per la semplice camminata le differenze risultano trascurabili [40][41].

Nel seguente capitolo sarà illustrato come questi protocolli e le strumentazioni appena descritte possano essere sfruttati da un punto di vista tecnico-pratico per la realizzazione di modelli muscoloscheletrici personalizzati e le strategie più performanti per migliorare i risultati.

Capitolo 3: Modellazione muscoloscheletrica

Il sistema muscolo scheletrico è composto dall'insieme delle strutture ossee, articolari e muscolari. Il suo ruolo principale è conferire stabilità al corpo umano e capacità di movimento. Si tratta di un sistema estremamente articolato il cui studio deve per forza di cose compiere approssimazioni e semplificazioni. Lo strumento che descrive meglio la biomeccanica del corpo umano è il modello muscolo-scheletrico (MS), che consiste in una rappresentazione matematica, descritta da un insieme di equazioni, del sistema scheletrico e muscolare. I modelli MS sono sviluppati come sistemi articolati multi-corpo (Fig11) composti da segmenti infinitamente rigidi (ossa), connessi da giunti ideali e movimentati da attuatori che rappresentano i muscoli e forze esterne (se presenti) [42].

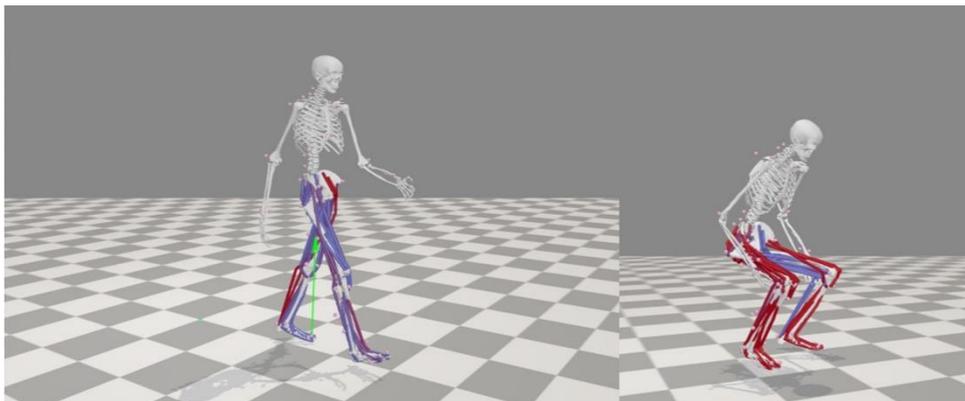


Fig11: Modello muscoloscheletrico realizzato in OpenSim

Un modello MS permette di eseguire simulazioni al computer (virtuali) di task motori più o meno complessi e di stimare quantità non direttamente misurabili in vivo in maniera mini-invasiva, es. forze di contatto articolari. Inoltre, è possibile sfruttare questo strumento per le sue capacità predittive, ad esempio andando a simulare diversi scenari clinici a seguito di una terapia o un'operazione chirurgica [42].

3.1 Componenti di un sistema multicorpo

In questo paragrafo sono descritte le caratteristiche anatomiche e meccaniche delle componenti fondamentali del sistema muscolo-scheletrico, descrivendo ossa, tendini, legamenti, articolazioni e muscoli con modelli matematici che rendano possibile la modellizzazione della fisiologia umana.

3.1.1 Le ossa

Le ossa sono formate da un tessuto connettivo mineralizzato, e contribuiscono a circa il 18% del peso corporeo. In base alla forma che le caratterizza vengono classificate in ossa lunghe, ossa piatte, ossa brevi ed ossa irregolari. Le ossa lunghe si sviluppano prevalentemente in direzione distale rispetto al tronco; le ossa piatte sono caratterizzate dall'aver lunghezza e larghezza di parecchio superiori allo spessore; le ossa brevi (o corte) si sviluppano in modo simile in tutte e tre le dimensioni; le ossa irregolari sono caratterizzate dal non avere alcun elemento morfologico dominante [43].

Le ossa svolgono diverse funzioni:

- Fungono da riserva e deposito di minerali come calcio, fosforo, sodio e magnesio, indispensabili per regolare molti meccanismi fisiologici.
- Il midollo osseo in loro presente è in grado di produrre le cellule del sangue (globuli bianchi, globuli rossi, piastrine).
- Conferiscono forma e sostegno alle parti del corpo da cui sono composte.
- Grazie all'interazione con i muscoli e i tendini consentono il movimento degli arti.
- Hanno importanti funzioni di protezione (si pensi all'importanza del cranio nella protezione del cervello).
- Conferiscono supporto e stabilità anche in assenza di movimento.

Il tessuto osseo è costituito fondamentalmente da tre componenti:

- una componente organica, detta matrice ossea, formata da un'impalcatura di fibre proteiche (per lo più collagene) che conferiscono all'intera struttura coesione, elasticità e resistenza.
- Una matrice mineralizzata di idrossiapatite, responsabile della rigidità del tessuto, nella quale si trovano immerse le fibre di collagene.
- Infine, una piccola componente cellulare che ne garantisce le funzioni vitali senza penalizzare le caratteristiche meccaniche.

Le cellule ossee si dividono in tre tipologie:

Gli osteoblasti (responsabili della formazione e deposizione di nuovo osso), gli osteoclasti (deputati alla distruzione e al riassorbimento dell'osso vecchio) e gli osteociti (che hanno un ruolo di regolazione autonoma di questi due processi).

La componente minerale viene rappresentata essenzialmente da cristalli di sali di calcio e fosforo (idrossiapatite), ma anche di magnesio e altri elementi, depositati tra le fibre della matrice ossea, che conferiscono all'osso la sua rigidità e robustezza. È proprio la presenza di questi sali minerali, caratteristica che lo differenzia da tutti gli altri tessuti del corpo umano, a rendere l'osso duro, compatto, resistente agli urti e agli sforzi meccanici. Queste componenti si dispongono a formare due tipi diversi di osso: l'osso corticale (o osso compatto) e l'osso trabecolare (o spugnoso). L'osso corticale si trova nella parte esterna dell'osso e, se osservato al microscopio, appare formato da lamelle ossee concentriche aderenti l'una all'altra, senza spazi vuoti; nella parte interna si trova, invece, l'osso trabecolare, caratterizzato da una struttura ad alveare, con innumerevoli cavità delimitate da una fitta rete di lamelle intersecate tra loro. La struttura dell'osso spugnoso contribuisce a renderlo più leggero senza ridurre la capacità di sopportare carichi e nello stesso tempo, grazie alla sua architettura, a renderlo più elastico e meno fragile. L'aumento della fragilità ossea tipica dell'osteoporosi dipende, più che da un assottigliamento dell'osso corticale, da una perdita e una riduzione di trabecole dell'osso spugnoso, che rende le ossa più porose e, quindi, strutturalmente più deboli. Dal punto di vista meccanico la struttura dell'osso è ottimizzata, in particolare per le ossa lunghe, il massimo modulo d'inerzia con il quantitativo minerale minimo. La percentuale di osso corticale e trabecolare varia nelle diverse ossa. L'osso corticale

compatto costituisce quasi l'80% del totale ed è maggiormente rappresentato nelle ossa lunghe (come l'omero e il femore), mentre l'osso trabecolare è circa il 20% del totale ed è più abbondante nelle ossa piatte, come quelle del cranio, e nelle ossa corte, come le vertebre, dove l'osso corticale forma solo uno strato sottile [41]. All'interno di un modello MS, le ossa sono modellate come corpi rigidi ideali, tali per cui la distanza tra una qualunque coppia di punti non cambia e rimane fissa nel tempo. Questa grande approssimazione permette di trascurare la deformazione delle ossa che rispetto a quella altri tessuti connettivi risulta trascurabile [43].

3.1.2 Tendini e legamenti

Tendini e legamenti sono entrambi tessuti connettivi che svolgono un ruolo importante nel sostenere e muovere le ossa del corpo. Tuttavia, ci sono alcune differenze tra i due. I tendini sono fasci di tessuto connettivo fibroso che collegano i muscoli alle ossa. Essi trasmettono le forze generate dai muscoli alle ossa, permettendo al corpo di muoversi. I tendini sono generalmente molto resistenti e possono estendersi leggermente per permettere al muscolo di contrarsi e allungarsi durante il movimento, la deformazione ammissibile è variabile in funzione del tendine in esame ma orientativamente si aggira attorno al 2%. I legamenti, d'altro canto, sono fasci di tessuto connettivo fibroso che collegano le ossa tra loro. Essi forniscono stabilità alle articolazioni, impedendo che le ossa si muovano in modo anomalo o disordinato. I legamenti sono molto resistenti, ma non possono estendersi molto, fino al 50%, quindi non permettono una grande flessibilità delle articolazioni. In sintesi, la principale differenza tra tendini e legamenti è che i tendini collegano i muscoli alle ossa, mentre i legamenti collegano le ossa tra loro. I tendini permettono il movimento del corpo, mentre i legamenti forniscono stabilità alle articolazioni.

La composizione di tendini e legamenti è molto simile, in seguito viene riportata una tabella che riassume i componenti strutturali principali [44] (Tabella 2).

Costituente	Legamenti	Tendini
Collagene %	70-80	75-85
Elastina %	10-15	<3
Proteoglicani %	1-3	1-2

Tab2: Costituenti strutturali Legamenti e Tendini

Sia legamenti che tendini sono caratterizzati da una curva tensione - deformazione non lineare [45] (Fig12).

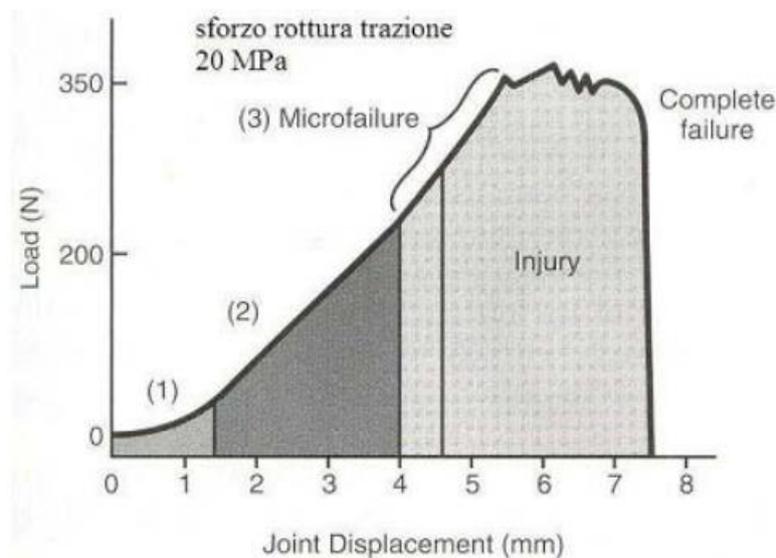


Fig12: Curva tensione – deformazione crociato anteriore

Immagine presa da: Trentin, Natali, Caratterizzazione biomeccanica dei tendini e dei legamenti del piede, 2010 [45]

Il legamento una volta sottoposto al carico ha una risposta molto cedevole per un primo tratto dove le fibre di collagene si stirano nella direzione del carico, successivamente si irrigidiscono repentinamente quando viene superato il range articolare fisiologico. Al contrario, il tendine risulta essere pretensionato per velocizzare e rendere immediata la trasmissione di forza tra muscoli ed ossa [45]. Vista la loro incredibile complessità, spesso non sono inseriti nei modelli o sono iper semplificati. Il tendine è tipicamente (ma non sempre)

considerato come rigido, mentre i legamenti sono talvolta inseriti per studiare singoli distretti più nel dettaglio (es. ginocchio)

3.1.3 Articolazioni

Le ossa sono connesse tra loro dalle articolazioni, che permettono la trasmissione delle forze e vincolano i movimenti relativi. In un modello MS le ossa sono tipicamente connesse da giunti ideali che approssimano il comportamento delle articolazioni. Si tratta di sistemi che limitano il numero di gradi di libertà tra due corpi in moto relativo tra loro opponendo nessun attrito nelle direzioni previste dal giunto e resistenza infinita nelle direzioni non previste [45].

Se possibile, i gradi di libertà sono ridotti al minimo, preservando solo quelli di maggiore importanza, per limitare i costi computazionali (ad esempio, il ginocchio è tipicamente modellato con un solo grado di libertà, la flessione della tibia rispetto al femore). L'approssimazione del comportamento di una articolazione con un giunto ideale comporta degli errori (cinematico e dinamico) che derivano dalle semplificazioni fatte. L'errore cinematico deriva dalla non-idealità dei giunti reali che permettono dei micromovimenti anche nelle direzioni teoricamente vincolate. L'errore dinamico consiste in forze fittizie che vincolano completamente i gradi di libertà bloccati dal giunto ideale [45].

Ogni articolazione può inoltre essere modellata con complessità più o meno crescente a seconda del numero di approssimazioni che si è disposti ad introdurre per un determinato contesto di uso. Ad esempio, nel modello MS del ginocchio è possibile utilizzare una coppia cilindrica (1 GDL), oppure aumentare la complessità del modello introducendo ulteriori gradi di libertà [42] [45].

3.1.4 Muscoli

Il termine muscolo (derivante dal latino *musculus*) identifica un organo composto in prevalenza da tessuto muscolare, ovvero un tessuto biologico con capacità contrattile. I muscoli sono composti da fibre, le quali sono classificate in fibre bianche, ossia quelle a contrazione rapida che garantiscono velocità, e fibre rosse, fibre specializzate in contrazione lenta garantendo resistenza. Il muscolo ha quattro funzioni: protegge le ossa, riscalda il nostro corpo quando si contrae, lo sostiene e ne permette il movimento. L'insieme dei muscoli costituisce l'apparato muscolare che fa parte insieme allo scheletro e alle articolazioni dell'apparato locomotore [44] [46].

3.1.4.1 Classificazione

- Ci sono diversi tipi di muscoli; in base alla morfologia, possiamo distinguere: muscoli striati scheletrici, muscoli striati cardiaci e muscoli lisci. I muscoli striati scheletrici presentano caratteristiche striature visibili anche ad occhio nudo, meglio ancora discernibili al microscopio ottico. Queste striature sono dovute alla disposizione regolare degli elementi contrattili. I muscoli striati scheletrici, si contraggono in seguito a impulsi nervosi provenienti dai motoneuroni del sistema nervoso centrale, ovvero a livello cosciente. Questi muscoli sono connessi a segmenti scheletrici e presentano la caratteristica di essere controllati dalla nostra volontà. I muscoli striati cardiaci costituiscono invece la componente muscolare del cuore, detta miocardio. Microscopicamente parlando, rispetto alle fibre muscolari scheletriche, oltre alle strie trasversali note, posseggono altre striature trasversali ben evidenti, chiamate strie intercalari. (Sono le zone di giunzione delle fibre stesse) Il muscolo cardiaco, sebbene sia striato, si contrae indipendentemente dalla volontà. Infine, i muscoli lisci, cosiddetti in quanto non presentano striature trasversali, si presentano in genere di colore più chiaro rispetto alla muscolatura striata. Sono questi a costituire la componente muscolare dei visceri. I muscoli lisci (salvo pochissime eccezioni) sono involontari, cioè la contrazione di questi avviene in

maniera indipendente dalla volontà: sotto il controllo di ormoni, stimoli esterni o in seguito a impulsi provenienti dal sistema nervoso autonomo.

In base alla funzione possiamo distinguere:

- Muscoli agonisti, che svolgono l'azione.
- Muscoli antagonisti, che si oppongono al movimento o si rilassano. (Un esempio è il bicipite rispetto al tricipite e viceversa)
- Muscoli estensori, che allontanano i capi delle ossa che sono stati avvicinati nell'azione, distendendo quindi l'articolazione.
- Muscoli sinergisti, quei muscoli che aiutano il muscolo responsabile del movimento nell'esecuzione dello stesso movimento, o che riducono contemporaneamente i movimenti inutili o addirittura controproducenti.
- Muscoli fissatori, quei muscoli sinergisti specializzati. Essi trattengono un osso o stabilizzano l'origine di un motore primario [46]

3.1.4.2 Teoria dello scorrimento dei filamenti

I muscoli sono dei tessuti composti da fibre specifiche, noti come fibre muscolari, dotate di capacità contrattile [46]. Il muscolo scheletrico è costituito da fibre muscolari di forma allungata, unite alla loro estremità a tessuto connettivo denso che rappresenta la componente tendinea della fibra. Il citoplasma di tali fibre è occupato da fasci di miofibrille deputate alla contrazione e al rilassamento del muscolo. A un esame microscopico si possono individuare nelle fibrille diverse bande chiare e bande scure che si ripetono regolarmente. Queste bande sono poi delimitate da due linee sottili, dette linee Z, costituite da proteine di ancoraggio (Fig13).

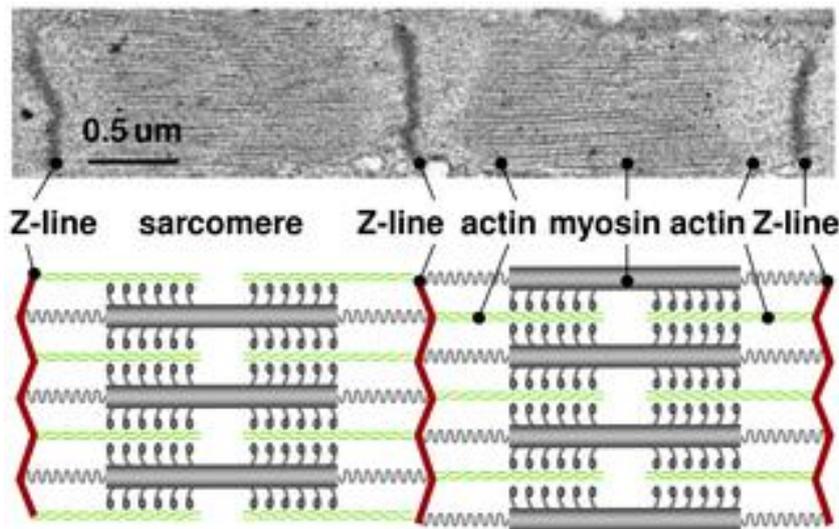


Fig13: Meccanica di contrazione, il sarcomero

Immagine presa da: *Stretching Skeletal Muscle: Chronic Muscle Lengthening through Sarcomerogenesis*
 Zöllner AM, Abilez OJ, Böhl M, Kuhl E (2012), [46]

I sarcomeri sono le unità contrattili dei muscoli, ovvero la struttura responsabile dell'accorciamento muscolare e questi ultimi permettono di esprimere forza a seguito di una contrazione. Questi sono costituiti da fasci di filamenti paralleli e alterni di due tipi: i filamenti sottili, costituiti da actina, una proteina ad α -elica, ed a filamenti dalla morfologia particolare, la miosina, questa presenta delle protuberanze sferiche che permettono l'interazione. Quando un muscolo è rilassato, i filamenti sottili e quelli spessi sono vicini, ma non collegati, mentre durante la fase di contrazione interagiranno assieme [46] [47]. Il meccanismo di contrazione delle fibre muscolari, in seguito all'innescarsi di un potenziale d'azione generato da un segnale nervoso volontario o involontario, è spiegato dalla teoria di scorrimento dei filamenti, sviluppata nel 1954 da Huxley A, Huxley H, Niedergerke R e Hanson J. Secondo tale teoria, quando un sarcomero si contrae, i filamenti non cambiano in lunghezza. Il filamento sottile di actina scivola sul filamento spesso di miosina, spostandosi verso il centro del sarcomero [47].

3.1.4.3 Curva di Blix

La modellazione del muscolo è particolarmente articolata, poiché deve tenere conto è necessario tenere conto sia del comportamento attivo che passivo del muscolo. Il comportamento passivo è descritto con una curva simile a quella usata per tendini e legamenti e rappresenta il contributo di resistenza meccanica delle strutture di tessuto muscolare. Il comportamento attivo è molto più complesso da rappresentare in quanto deve tenere conto dell'attivazione nervosa, della lunghezza del sarcomero e della velocità di contrazione; dunque, nel piano tensione deformazione è descritto da un'area e non da una curva. La curva di Blix descrive il comportamento del muscolo sommando risposta passiva ed attiva [48] (Fig14).

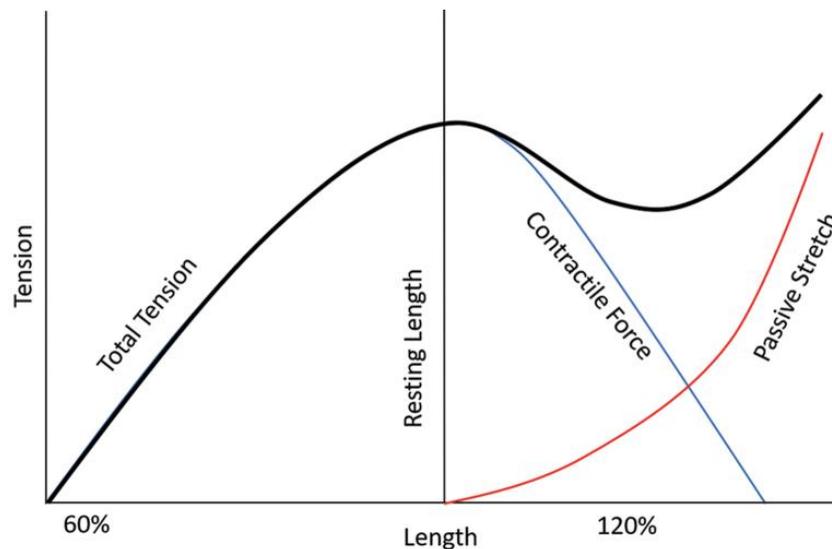


Fig14: Curva di Blix

Immagine presa da: Gardenier J, Garg R, Mudgal C. *Upper Extremity Tendon Transfers: A Brief Review of History, Common Applications, and Technical Tips* [48]

Il livello di forza che un muscolo è capace di esprimere dipende dalla frequenza di stimolazione nervosa. La contrazione è infatti un evento impulsivo: per sostenere una contrazione costante è necessario un treno di impulsi di attivazione. Se si applicano a un muscolo stimoli ripetuti in rapida successione si ottiene una sommazione delle contrazioni, che si fondono in una contrazione continua. Esiste inoltre un livello di stimolazione (frequenza tetanica) che

stabilizza e massimizza il livello di forza che il muscolo è in grado di generare. La frequenza di stimoli necessaria per ottenere una contrazione tetanica varia a seconda del tipo di muscolo [46].

La forza attiva che un muscolo è in grado di produrre dipende dalla lunghezza delle sue fibre muscolari (e di conseguenza dei sarcomeri). La lunghezza del sarcomero detta ottimale è quella che permette al muscolo di esprimere la massima forza e si concretizza nella configurazione di massima sovrapposizione tra teste di actina e filamenti di miosina nel singolo sarcomero. Questa condizione è verificata per una lunghezza media dell'unità contrattile distante sia dal massimo accorciamento che dal massimo allungamento [46] (Fig15).

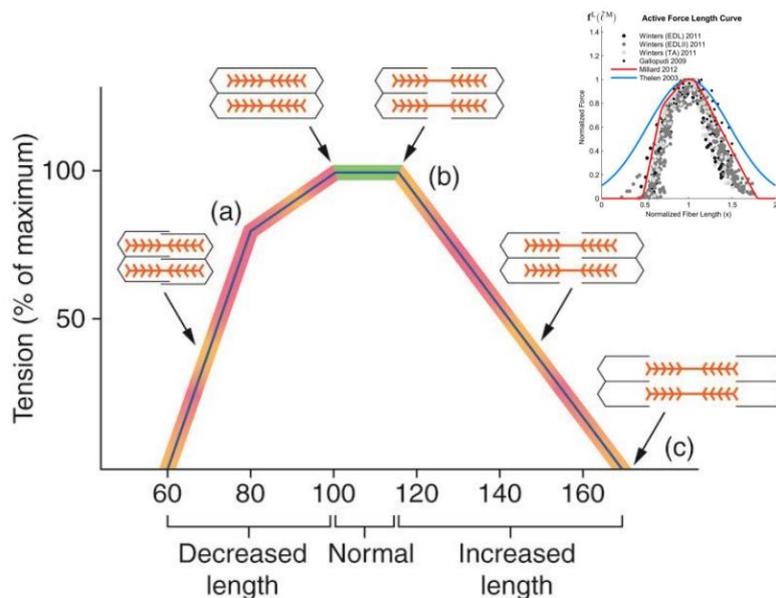


Fig15: Curva forza-lunghezza del sarcomero

Figura presa da: Fregly, B.J., Besier, T.F., Lloyd, D.G., Delp, S.L., Banks, S.A., Pandy, M.G. and D'Lima, D.D. (2012), Grand challenge competition to predict in vivo knee loads. *J. Orthop.* [49]

Per ciò che riguarda la relazione che intercorre tra forza esprimibile e velocità di contrazione le evidenze sperimentali mostrano che la forza cala repentinamente all'aumentare della velocità di contrazione. Inoltre, per velocità negative, la forza aumenta esponenzialmente. Questo è il motivo per il quale

molto spesso prima di esercitare un task complesso il corpo tende ad eseguire pattern motorio che prevede un allungamento prima della vera e propria contrazione. Quando lo si esegue previa accosciata l'altezza raggiunta è maggiore che non saltando da fermi poiché le strutture hanno immagazzinato energia in fase discendente, che rilasciano nel momento di salita [46].

3.1.5 Modello di Hill

Il modello muscolare più conosciuto ed impiegato è quello a parametri concentrati formulato da Hill [50].

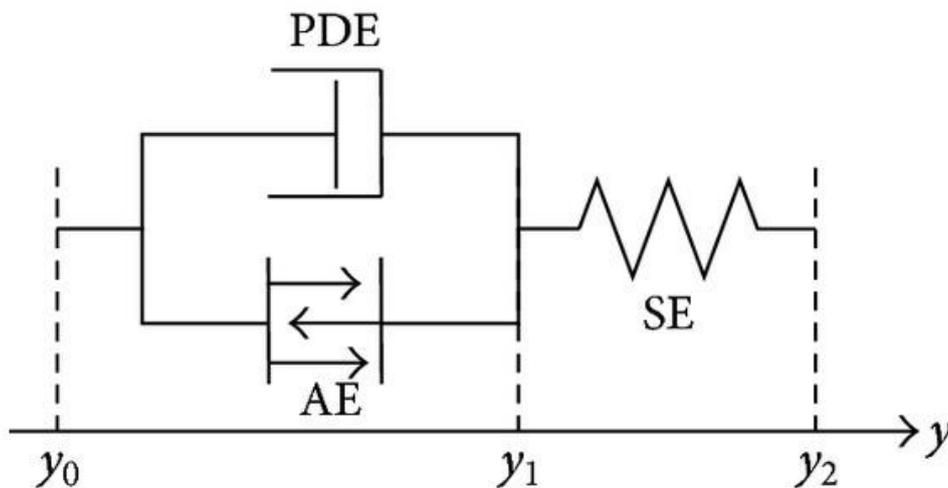


Fig16: Modello di Hill 1968

Immagine adattata: Schmitt S, Günther M, Rupp T, Bayer A, Häufle D. Theoretical Hill-type muscle and stability: numerical model and application. Comput Math Methods Med. 2013;2013:570878 [50], active element AE (elemento attivo), parallel damping element PDE (elemento di smorzamento parallelo), and serial element SE (elemento elastico in serie)

Il comportamento dell'unità muscolo-tendinea è così formulato:

$$(v + b)(F + a) = b(F_0 + a)$$

- Forza tetanica massima F_0
- Forza attiva F
- Velocità di allungamento/accorciamento del muscolo v
- Velocità massima quando $F=0$ v_0
- calore specifico di accorciamento a
- $b = \frac{v_0}{F_0} a$

Nel tempo il modello di Hill ha subito perfezionamenti e migliorie a causa della natura complessa delle strutture muscolari, nonché del comportamento viscoelastico delle strutture biologiche; dunque, è stata introdotta una modellazione più complessa che tenga conto di queste caratteristiche. Il comportamento attivo è modellato come unità contrattile (NIP) in parallelo a elementi viscosi, ed in serie ad elementi elastici, mentre il comportamento passivo è modellato con un elemento elasto-viscoso in parallelo a quello attivo [50] (Fig16).

3.1.6 Modello di Millard

Nonostante la complessità intrinseca dell'unità muscolo-tendinea la maggior parte delle rappresentazioni basate su osservazioni sperimentali mostra che in range di movimento e di contrazione fisiologica un modello muscolo tendineo generalizzato riesce a descrivere in maniera adeguata il

comportamento osservato. Nel 2013 Millard [51] presenta un modello rappresentativo del comportamento del muscolo, sulla base del lavoro di Hill, e del tendine che viene particolarmente apprezzato ed usato anche da software come OpenSim [52].

Il modello in questione presenta tre elementi principali:

- Elemento contrattile (CE) in parallelo: rappresenta il generatore di forza attiva del muscolo. La forza generata dal CE dipende dalla lunghezza delle fibre l_m , dalla velocità v di allungamento-accorciamento delle fibre e dall'attivazione
- Elemento elastico (PE) in parallelo: rappresenta la componente passiva del muscolo dovuta all'elasticità delle fibre;
- Elemento elastico in serie: rappresenta la compliance del tendine (modellizzato come un elemento elastico non lineare) e la forza generata è calcolata dalla curva caratteristica del tendine in base alla sua lunghezza.

Per la costruzione delle curve caratteristiche dello specifico modello in esame, è necessario fornire i seguenti parametri:

- Lunghezza a riposo del tendine l_t
- Lunghezza ottimale delle fibre muscolari l_m
- Forza massima isometrica f_{iso}
- Costante di smorzamento muscolare
- Angolo di pennazione delle fibre a riposo α (l'angolo compreso tra l'asse del muscolo e l'asse delle sue fibre)
- I livelli di attivazione in corrispondenza della forza minima e massima
- Velocità massima durante la contrazione eccentrica e concentrica
- Allungamento relativo alla lunghezza ottimale per scalare la componente passiva

Utilizzando questo modello, per movimenti che non superano i limiti fisiologici vengono rispettate le relazioni forza-lunghezza-velocità. La relazione forza

attiva-lunghezza è modellata come una Gaussiana, quella passiva come un esponenziale, scalata con l'attivazione. La curva forza-velocità è scalata con l'attivazione in modo che la velocità di accorciamento senza carico sia ridotta per attivazione sub-massimale. La forza del tendine si assume funzione della deformazione, esponenziale inizialmente e poi lineare [52].

3.2 OpenSim

Come indicato nel capitolo 1, l'analisi del cammino fornisce importanti informazioni cinematica e dinamica (esterna) del corpo umano. Tuttavia, quando è necessario investigare meglio cosa succede all'interno del sistema muscoloscheletrico la gait analysis non è più sufficiente. In questo contesto si inseriscono modelli muscoloscheletrici (o digital twins). Questi possono essere utilizzati all'interno di pipeline di lavoro che permettono di condurre analisi biomeccaniche con diversi obiettivi, tra cui la stima delle forze muscolari ed articolari durante un atto motorio. Trattandosi di modelli virtuali, i modelli MS possono essere anche sfruttati per simulazioni predittive a supporto dei medici nel pianificare un percorso postoperatorio, riabilitativo o preventivo. Uno strumento fondamentale utilizzato nelle analisi svolte nel presente lavoro è OpenSim, un ambiente di simulazione open-source nato per modellare, simulare ed analizzare il sistema muscolo-scheletrico.

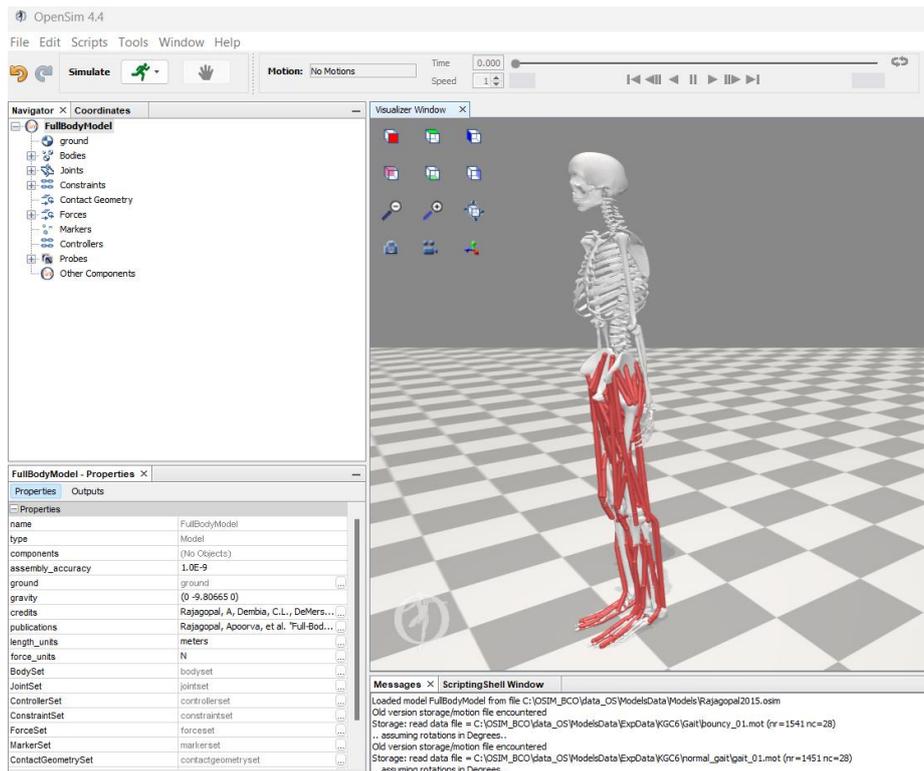


Fig17: GUI (graphic user interface) OpenSim

Per compiere una simulazione di movimento, OpenSim mette a disposizione una serie di strumenti (Tools), che permettono di:

- Scalare un modello muscoloscheletrico;
- Risolvere un problema di Cinematica Inversa;
- Risolvere un problema di Dinamica Inversa;
- Calcolare forze muscolari con Computed Muscle Control o Ottimizzazione Statica;
- Risolvere un problema di Dinamica Diretta;
- Svolgere Analisi sulle simulazioni;
- Plottare i risultati ottenuti.

Per utilizzare questi strumenti si parte dall'importazione di un modello muscoloscheletrico esistente (con estensione .osim). Successivamente si vanno ad aggiungere al modello i dati ottenuti sperimentalmente e di cui si desidera svolgere un'analisi biomeccanica (es. traiettorie dei marcatori o angoli articolari,

misure cinetiche, misure elettromiografiche, eventuali reazioni vincolari, eventuali attuatori esterni) [52].

3.2.1 Scale Tool

Una volta importato il modello in ambiente OpenSim, il primo passo è quello di scalare il modello generico in modo da attribuire al modello le caratteristiche antropometriche di un particolare soggetto, da cui sono stati raccolti i dati sperimentali. Il processo di scalatura cambia le dimensioni dei corpi presenti nel modello, le masse, il tensore dei momenti di inerzia e le lunghezze delle fibre muscolari e dei tendini, mentre non va a modificare le curve caratteristiche o la massima forza isometrica dei muscoli.

Esistono due processi per scalare la dimensione dei corpi del modello:

1. **Measurement-based Scaling:** si determina il fattore di scala andando a confrontare la distanza tra i marker del modello con le posizioni dei marker sperimentali presenti sul soggetto in esame.
2. **Manual Scaling:** si utilizzano fattori di scala predeterminati. Si utilizza questa metodologia nel caso in cui non si abbia un'acquisizione statica del soggetto con i markers. Informazioni da immagini mediche o misure in vivo (es. con metro a nastro da fisioterapia) possono essere utilizzate a questo scopo.

Le masse dei corpi sono scalate in modo che la massa totale eguagli quella specifica del soggetto. Esistono due metodi per scalare le masse:

1. **Conservazione della distribuzione delle masse:** fa sì che le masse dei corpi del soggetto mantengano la stessa proporzione di quelle del modello generico
2. **Basandosi sui fattori di scala,** in modo che la massa totale sia quella del soggetto, ma la massa del corpo scalata riflette la scalatura in dimensione [52].

3.2.2 Cinematica inversa

La cinematica inversa, passando attraverso ogni step temporale di movimento registrato, calcola le posizioni articolari che fanno combaciare al meglio il modello con le posizioni sperimentali. OpenSim determina questa “migliore corrispondenza” risolvendo un problema di ottimizzazione dei minimi quadrati ponderati con l’obiettivo di minimizzare l’errore di ciascun marker.

Ogni marker ha un peso associato che specifica quanto fortemente quel termine di errore dovrebbe essere minimizzato nel seguente problema dei minimi quadrati:

$$err = \sum_{i=1}^N w_i (x_i^{exp} - x_i^{mod}(q))^2 + \sum_{j=1}^M \omega_j (q_j^{exp} - q_j^{mod}(q))^2$$

Dove:

- N = numero di markers
- M = numero di gradi di libertà del modello
- w_i = peso dell’ i -esimo marker
- ω_j = peso della j -esima coordinata
- x_i^{exp} = posizione dell’ i -esimo marker sperimentale;
- x_i^{mod} = posizione dell’ i -esimo marker virtuale che dipende dal valore di coordinata q
- q_j^{exp} = valore per la j -esima coordinata sperimentale
- q_j^{mod} = valore per la j -esima coordinata virtuale

Infine, si minimizza tale errore per tutte le possibili coordinate q :

$$\min_q (err)$$

Questo strumento si utilizza in OpenSim attraverso il comando InverseKinematics Tool, ponendo in ingresso il modello opportunamente scalato e il file contenente le traiettorie dei marker sperimentali. In uscita dalla Cinematica Inversa si ottiene un file (con estensione .mot) che contiene per ogni grado di libertà del sistema il valore dell'angolo ad ogni istante temporale [52].

3.2.3 Dinamica inversa

La dinamica inversa utilizza gli angoli articolari, le velocità angolari e le accelerazioni angolari calcolati grazie alla cinematica inversa, insieme alle forze e ai momenti esterni misurati (dalle pedane di forza), per risolvere le forze di reazione e i momenti in ciascuna delle articolazioni. Per determinare queste forze e questi momenti, le equazioni del moto per il sistema sono risolte iterativamente in modo tale che le condizioni di equilibrio dinamico siano soddisfatte.

Le equazioni del moto possono essere scritte nella seguente forma:

$$\tau = M(q)\ddot{q} + C(q, \dot{q}) + G(q)$$

Dove:

- τ = vettore delle forze generalizzate articolari non note.
- q, \dot{q}, \ddot{q} = vettori contenenti le posizioni, velocità e accelerazioni rispettivamente
- $M(q)$ = matrice delle masse del sistema

- $C(q, \dot{q})$ = vettore delle forze centrifughe e di Coriolis
- $G(q)$ = vettore delle forze gravitazionali

La Dinamica Inversa restituisce un file (con estensione .sto) contenente per ogni grado di libertà il valore del momento associato a quella articolazione per ogni istante di tempo [52].

3.2.4 Ottimizzazione statica

L'Ottimizzazione statica è un'estensione della dinamica inversa la quale risolve le forze nette alle articolazioni come forze muscolari per ogni istante di tempo. Essa è un metodo per stimare le attivazioni muscolari e le forze muscolari che soddisfano le posizioni, le velocità, le accelerazioni e le forze esterne (ad esempio le forze di reazione al suolo) di un movimento. La tecnica è chiamata "statica" poiché i calcoli vengono eseguiti ad ogni intervallo temporale, senza integrare le equazioni del moto tra i passaggi temporali. La presenza di una sovrabbondanza di muscoli che contribuiscono alla movimentazione della stessa articolazione rende impossibile stabilire con esattezza la forza generata da ogni singolo muscolo. Per ovviare questa problematica viene utilizzata una funzione obiettivo da minimizzare che permette di individuare una soluzione univoca. Questa funzione è scelta in modo da minimizzare la spesa energetica che il corpo compie per eseguire un determinato movimento; per task semplici la più realistica è quella che considera delle attivazioni muscolari al quadrato [45]. Lo strumento di ottimizzazione statica utilizza il movimento noto del modello per risolvere le equazioni del moto per le forze generalizzate sconosciute soggette a una delle seguenti condizioni di attivazione-forza muscolare:

$$\sum_{m=1}^N (a_m F_m^0) r_{m,j} = \tau_j$$

Oppure, vincolata dalle proprietà forza-lunghezza-velocità del muscolo:

$$\sum_{m=1}^N a_m f(F_m^0, l_m, v_m) = \tau_j$$

Mentre minimizza la funzione obbiettivo:

$$J = \sum_{m=1}^N (a_m)^p$$

Dove:

- N = numero di muscoli nel modello
- a_m = livello di attivazione muscolare del muscolo m all'istante di tempo considerato
- F_m^0 = massima forza isometrica del muscolo
- l_m = lunghezza del muscolo
- v_m = velocità di accorciamento del muscolo;

- $f(F_m^0, l_m, v_m)$ = superficie forza-lunghezza-velocità del muscolo
- $r_{m,j}$ = braccio del momento attorno alla i -esima articolazione;
- τ_j = momento che agisce sulla i -esima articolazione
- p = costante definita dall'utente.

Per eseguire un'analisi di ottimizzazione statica si utilizza lo StaticOptimization Tool, che richiede in input (1) il modello muscolo-scheletrico corrente, (2) la cinematica di movimento, eventualmente filtrata passabasso, (3) il valore del parametro p della funzione obiettivo (quest'ultimo solitamente viene fissato vicino a 2 per minimizzare l'attivazione muscolare), (4) gli istanti iniziali e finali della simulazione e (5) gli eventuali carichi esterni presenti.

Tramite l'Ottimizzazione Statica si ottengono in uscita due file .sto contenenti rispettivamente, per ogni muscolo presente nel modello, il grado di attivazione del muscolo per ogni istante di tempo e la forza generata dal muscolo; ed un file .xml denominato '_controls' che contiene le tracce dei controlli muscolari (eccitazione neurale) per ogni muscolo nel modello [52].

3.2.5 Joint Reaction Analysis

Il tool di JointReaction (JRA) consente infine il calcolo delle forze e dei momenti risultanti al giunto. In particolare, calcola le forze articolari ed i momenti trasferiti tra corpi consecutivi come risultato di tutti i carichi agenti sul modello. Queste forze e momenti corrispondono ai carichi interni scaricati dalla struttura, cioè la risultante di tutte le forze ed i momenti che il giunto d'interesse deve essere in grado di supportare. Questi carichi rappresentano i contributi di tutte le strutture articolari non modellate che produrrebbero la cinematica articolare desiderata, come il contatto della cartilagine e gli eventuali legamenti omessi. Il carico di reazione agisce al centro

dell'articolazione. I carichi possono essere riportati ed espressi nei frame parent (corpo fisso, es. femore per il giunto ginocchio), child (corpo che si muove, es. tibia rispetto a femore) o ground.

Per lanciare il tool di JRA sono necessari in input:

- la lista dei nomi dei giunti di interesse (joint_names)
- il numero e il nome dei vari corpi su cui si è verificata la reazione corrispondente (apply_on_bodies)
- l'elenco dei frame (ground, parent o child) in cui viene espressa la reazione corrispondente (express_in_frame)
- il percorso di un file che contiene l'archiviazione delle forze (force_file), è possibile utilizzare il file di output (_force.sto) ottenuto in seguito alla Static Optimization

Il JRA tool stampa i risultati in un file di archiviazione con il suffisso "_ReactionLoads.sto". Questo file contiene righe di dati con data e ora contenenti le 3 componenti del vettore forza e 3 momento del carico di reazione in corrispondenza di ciascun giunto specificato [52].

3.2.6 Modelli muscolo-tendinei in OpenSim

Grazie a questo software è possibile implementare diversi modelli muscolo-tendinei, i quali differiscono principalmente per la costruzione delle curve caratteristiche. Ad oggi i tre modelli consigliati sono il modello di Thelen (Thelen2003Muscle) e i modelli di Millard (Millard2012EquilibriumMuscle e Millard2012AccelerationMuscle). Entrambi gli autori si basano sul modello a parametri concentrati di Hill e calcolano la forza che il muscolo esercita lungo il tendine come:

$$f_{iso} [a(t)f_{CE}(l_m)f_v(l_m) + f_{PE}(l_m)] \cos\alpha$$

Dove i parametri nell'equazione sono:

- f_{iso} = forza isometrica
- $a(t)$ = attivazione muscolare
- $f_{CE}(l_m)$ = curva forza-lunghezza della componente attiva
- $f_v(l_m)$ = curva forza-velocità della componente attiva
- $f_{PE}(l_m)$ = curva forza-lunghezza della componente passiva
- $\cos\alpha$ = coseno dell'angolo di pennazione.

Assumendo che il muscolo e il tendine siano privi di massa la forza esercitata dalla fibra muscolare deve essere equilibrata dalla forza del tendine:

$$f_{iso} [a(t)f_{CE}(l_m)f_v(l_m) + f_{PE}(l_m)] \cos\alpha - f_{iso}f_{SE}(l_t) = 0$$

Dove:

- $f_{SE}(l_t)$ = curva forza-lunghezza del tendine

Risolvendo per la velocità di contrazione delle fibre muscolari:

$$l_m = f_v^{-1} \left(\frac{\frac{f_{SE}(l_t)}{\cos\alpha} - f_{PE}(l_m)}{a(t)f_{CE}(l_m)}} \right)$$

Quando questa equazione viene integrata per andare a valutare la dinamica muscolare può presentare quattro singolarità:

- Quando l'attivazione muscolare $a(t)$ tende a zero
- Quando la curva forza-lunghezza della componente attiva $f_{CE}(l_m)$ tende a zero
- Quando l'angolo di pennazione α tende a 90° ;
- Quando la curva forza-velocità $f_v(l_m) \leq 0$ o $f_v(l_m) \geq F_{lenM}$

Dove F_{lenM} è la massima forza di allungamento delle fibre. La diversità tra il modello di Thelen e i due modelli di Millard risiede proprio nelle modifiche effettuate per superare le singolarità e nell'implementazione delle curve caratteristiche della dinamica di contrazione [52].

3.2.6.1 Modello muscolare di Thelen

Nel modello muscolare proposto da Thelen sono state introdotte delle assunzioni per cercare di gestire le singolarità dell'equazione derivante dal modello di Hill.

In particolare:

- È stato imposto un valore minimo di attivazione $a(t)$ superiore a zero

- La curva forza attiva-lunghezza delle fibre muscolari $f_{CE}(l_m)$ è modellata con una curva gaussiana, quindi sempre maggiore di zero
- La curva forza-velocità di allungamento delle fibre muscolari f_v è resa invertibile all'interno del dominio, andando ad estrapolare linearmente l_m quando la forza muscolare $f_v < 0$ (contrazione concentrica) e quando $f_v > 0.95F_{len M}$ (contrazione eccentrica);
- La curva forza passiva-lunghezza delle fibre è un'esponenziale;
- È stato imposto che il coseno dell'angolo di pennazione risultasse sempre positivo.

Nel modello di Thelen le curve caratteristiche sono implementate in modo automatico andando ad inserire come parametri di input solamente i valori caratteristici dello specifico muscolo in esame, in termini di lunghezza ottimale delle fibre, lunghezza a riposo del tendine, angolo di pennazione e massima forza isometrica, e i fattori di forma per la costruzione delle curve. [53]

3.2.6.2 Modello muscolare di Millard

Il modello di Thelen, nonostante cercasse di eliminare le singolarità dovute al calcolo della velocità di accorciamento delle fibre, conteneva ancora degli errori di implementazione. Millard ed il suo team ha lavorato sulla parametrizzazione delle curve cercando di eliminare discontinuità e picchi in modo tale che le derivate seconde delle curve caratteristiche fossero continue. Inoltre, rispetto al modello di Thelen, ha cercato di costruire le curve in modo che l'andamento seguisse in misura più puntuale i risultati delle prove sperimentali su muscoli.

Partendo dal modello di Thelen, per prima cosa hanno cercato di risolvere i problemi legati al fatto che il muscolo potesse raggiungere lunghezze irrealisticamente brevi. È stato quindi aggiunto un vincolo unilaterale sulla lunghezza della fibra:

- $l_m = 0$ se $l_m < l_{m \min}$
- $l_m = l_m^*$ altrove

Dove:

- $l_{m\ min}$ = valore minimo fisiologicamente raggiungibile dalla fibra muscolare
- l_m^* = valore calcolato come risultato dell'equazione di Hill

Entrambi i modelli sviluppati da Millard (Millard2012EquilibriumMuscle e Millard2012AccelerationMuscle) consentono all'utente la variazione delle pendenze delle curve caratteristiche in diversi punti, così da generare curve più possibile rappresentative del muscolo in esame [51].

La curva forza-velocità (Fig18) presenta un andamento lievemente diverso da quello proposto da Hill. Consente però, modificando pochi parametri, di poter rappresentare anche condizioni di contrazione più rapida o più lenta.

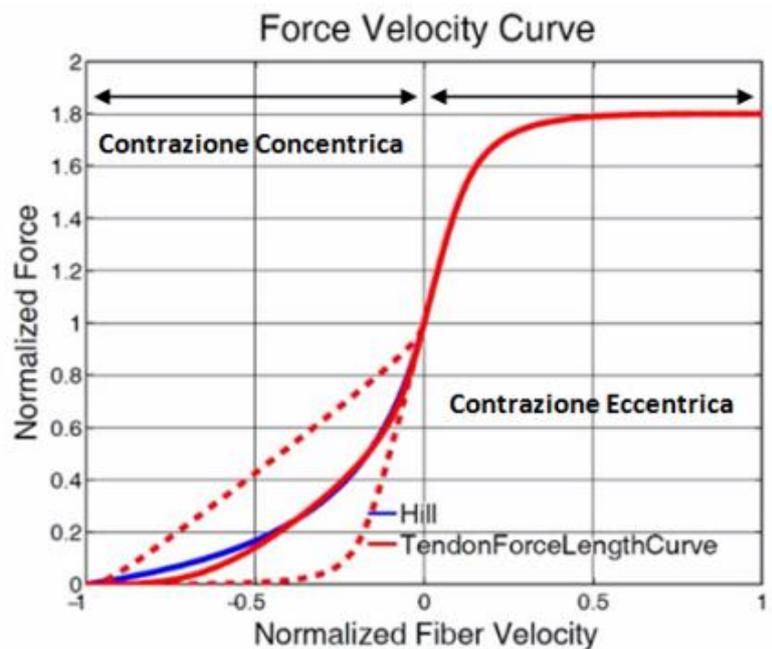


Fig18: curva forza velocità – modello di Millard

Figura presa da: Millard, M., Uchida, T., Seth, A., and Delp, S. L. (February 7, 2013). "Flexing Computational Muscle: Modeling and Simulation of Musculotendon Dynamics." ASME. J Biomech Eng. February 2013 [51]

La curva forza attiva-lunghezza (Fig19): permette di rappresentare un andamento più realistico della forza attiva sviluppata dal muscolo in funzione della lunghezza. Rispetto a quella utilizzata nel modello di Thelen si nota che la curva di Millard migliora l'implementazione della forza in corrispondenza dei valori iniziali e finali, rendendo la lunghezza del muscolo più fisiologica. È

possibile modificare i punti di inizio e fine della curva, la lunghezza delle fibre dove inizia la pendenza negativa e l'ammontare della pendenza.

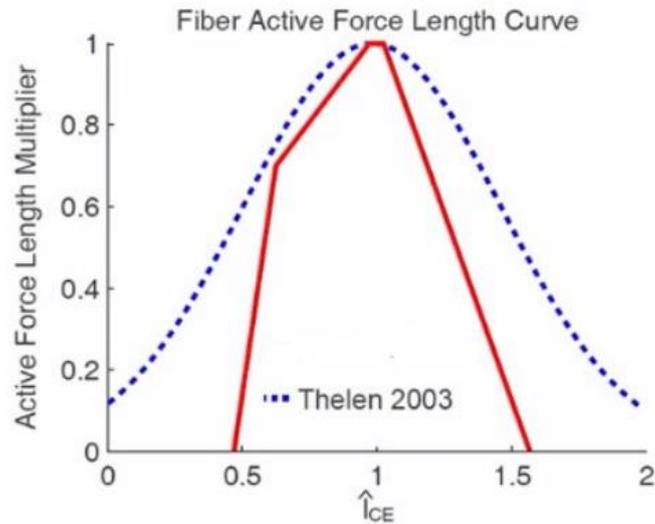


Fig19: Confronto curva forza lunghezza del sarcomero – modello di Thelen (blu) & modello di Millard (rosso)

Figura presa da: Millard, M., Uchida, T., Seth, A., and Delp, S. L. (February 7, 2013). "Flexing Computational Muscle: Modeling and Simulation of Musculotendon Dynamics." ASME. J Biomech Eng. 2013 [51]

Nel modello Millard2012AccelerationMuscle, per cercare di migliorare ulteriormente la rappresentazione del muscolo, è stato creato un elemento smorzante $\beta(l_m)$ in parallelo all'elemento contrattile attivo. Questo è stato fatto per limitare l'angolo di pennazione e per poter invertire sempre la curva forza-velocità.

È stato dunque proposto il modello muscolare smorzato:

$$f_{iso} [a(t)f_{CE}(l_m)f_v(l_m) + f_{PE}(l_m) + \beta(l_m)] \cos\alpha - f_{iso}f_{SE}(l_t) = 0$$

Questo modello smorzato consente di avere valori di forza più vicini a quelli fisiologici e inoltre presenta il grande vantaggio di essere privo di singolarità. Inoltre, il modello Millard2012AccelerationMuscle consente un'attivazione a nulla del muscolo e l'inserimento di una massa muscolare, rendendolo ottimale per le simulazioni dinamiche. Grazie al fatto che sono state eliminate le singolarità nel modello, i tempi computazionali sono minori rispetto agli altri modelli in corrispondenza di $a(t)$ che tende a zero.

Si riporta in seguito (Fig20 [49]) il confronto tra le curve caratteristiche ottenute con dati sperimentali provenienti dalla “*Grand Challenge Competition*”, con modello di Thelen e con Millard:

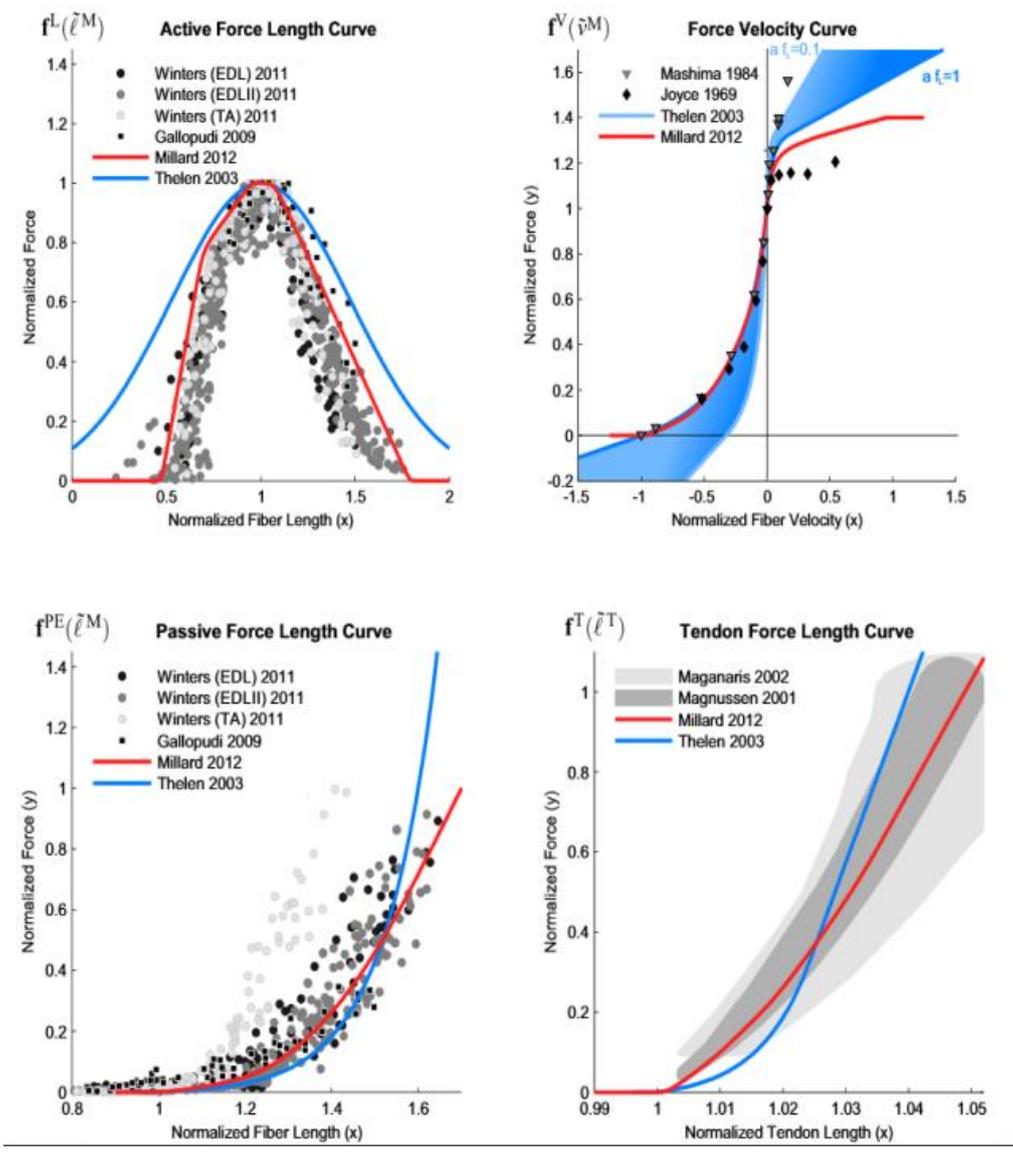


Fig20: Confronto tra le curve caratteristiche di Thelen e Millard con i dati sperimentali

Figura presa da: Fregly, B.J., Besier, T.F., Lloyd, D.G., Delp, S.L., Banks, S.A., Pandy, M.G. and D'Lima, D.D. (2012), Grand challenge competition to predict in vivo knee loads. *J.Orthop.* [49]

3.3 Personalizzazione di modelli muscoloscheletrici

Un modello MS è definibile personalizzato se, a seguito della modifica di alcune caratteristiche e parametri, è reso anatomicamente più accurato e fisiologicamente più plausibile rispetto a un determinato soggetto o ad un determinato sottogruppo della popolazione. Partendo dai dati sperimentali acquisiti dal paziente in studio o da informazioni di letteratura che caratterizzino la popolazione di appartenenza del soggetto (soggetti sani, soggetti anziani, soggetti portatori di protesi, soggetti patologici) è possibile realizzare la personalizzazione.

3.3.1 Strumenti utili alla personalizzazione di modelli MS

La personalizzazione di modelli MS si basa principalmente su immagini mediche, tra cui TAC (Tomografia Assiale Computerizzata), RMN (Risonanza Magnetica Nucleare), US (UltraSonografia) o fluoroscopia [42]. Ognuna di questi strumenti ha i suoi pro e i suoi contro.

La RMN e la TAC sono entrambe utilizzate per ottenere immagini mediche che evidenzino muscoli ed ossa, ma mentre la RMN è non-ionizzante e garantisce una risoluzione delle strutture muscolari migliore, a fronte di tempistiche di scansione maggiori e costi più elevati, la TAC espone il paziente a radiazioni ionizzanti dall'alto potere penetrante che a lungo termine possono essere pericolose se assunte in dosi massive. Una volta note geometrie ossee ed i volumi muscolari segmentati sulle immagini TAC e/o RMN, conoscendo la densità dei tessuti, vengono calcolate le proprietà inerziali del modello specifico.

La fluoroscopia è utilizzata, per studiare la cinematica di vari giunti in movimento al fine di validare o modificare i giunti ideali modellati. Questa tecnologia, particolarmente costosa per via della sofisticata strumentazione, può essere sfruttata per misurare sperimentalmente i bracci di leva articolari durante i movimenti analizzati [54].

L'ultrasonografia permette di ricavare sperimentalmente parametri muscolo tendinei specifici utilizzati per personalizzare il modello, il limite di questa tecnologia risiede nella bassa capacità penetrante [55].

Oltre all'imaging clinico esistono altri strumenti che possono essere sfruttati per migliorare il grado di personalizzazione. I test dinamometrici possono essere utilizzati per stabilire i parametri che caratterizzano i tessuti molli, in particolare muscoli e tendini.

I segnali EMG acquisiti sul paziente sono uno strumento potenzialmente molto utile in quanto se i dati ottenuti sono sufficientemente nitidi è possibile personalizzare le attivazioni muscolari, o calibrare i parametri del modello muscolare. Spesso vengono sfruttati per modelli ibridi detti "EMG-driven" o "EMG-assisted" che cercano di mediare le informazioni messe a disposizione dalle stimolazioni nervose e l'ottimizzazione statica basata sulla funzione costo da minimizzare [56].

La realizzazione di modelli MS personalizzati è sicuramente estremamente vantaggiosa per realizzare analisi più affidabili ma allo stesso tempo ottenere un gran numero di dati sperimentali richiede laboratori attrezzati, operatori competenti ed anche una disponibilità economica maggiore; requisiti non sempre realizzabili negli studi di ricerca.

3.3.2 Segmentazione ossea e muscolare

La segmentazione consente di ricostruire le strutture di interesse (es. ossa e muscoli) a partire dalle immagini cliniche acquisite. Nello specifico, la procedura di segmentazione richiede che un operatore (o un algoritmo) tracci i contorni delle varie strutture anatomiche che si vuole estrarre. Sfruttando un set di immagini tridimensionale è possibile isolare virtualmente dei volumi molto realistici, che simulino l'anatomia del soggetto in esame. In generale il procedimento sui segmenti ossei risulta più semplice in quanto questi sono meno numerosi delle ossa e le immagini mediche (TAC o RMN) sono solitamente più nitide.

Utilizzando una RMN è semplice distinguere il tessuto muscolare dal tessuto epiteliale e dalla massa grassa. Inoltre, avendo a disposizione un'immagine ad alta risoluzione è possibile anche distinguere i differenti muscoli che appaiono parzialmente sovrapposti (Fig21).

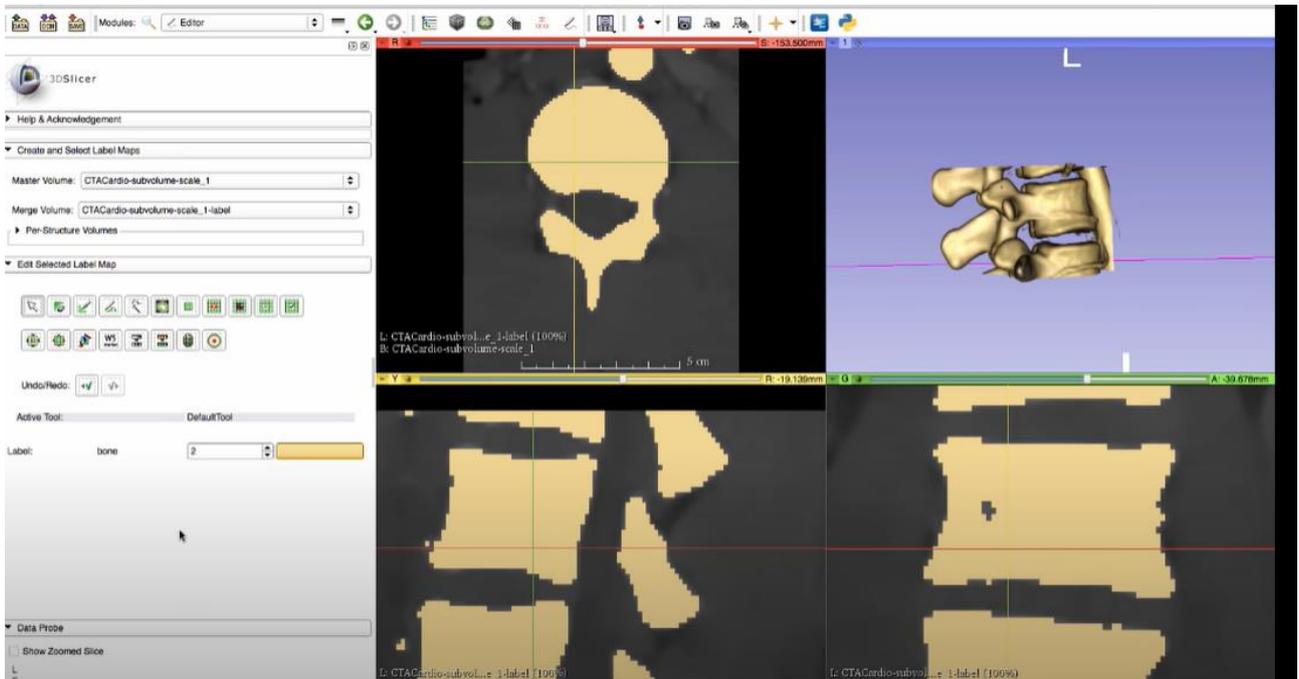


Fig21: Segmentazione tramite RMN (3D-slicer)

Da immagine medica a modello personalizzato

Esistono ormai diversi software open source e workflow che permettono di personalizzare le caratteristiche antropometriche del soggetto. Partendo dalle geometrie del soggetto è possibile creare ed esportare un modello compatibile con OpenSim. La potenzialità di questi software consiste nel poter creare dalle superfici 3D partendo da immagini mediche segmentate (RMN, TAC). La potenzialità di questi programmi sta nel poter posizionare i marker virtuali sul modello in maniera molto accurata (manualmente o effettuando una registrazione). È possibile creare sistemi di riferimento per ogni sottogruppo, e definire i giunti tra questi. Molto spesso per il posizionamento dei landmarks

muscolari (origine, inserzione e via points) vengono importati i punti da un atlante anatomico esterno ed in questo caso è necessario registrare ogni punto oculatamente in modo da rendere il modello il più possibile coerente all'anatomia dello specifico soggetto ed eventualmente correggere manualmente alcuni di questi. Il risultato finale consiste in un modello compatibile con OpenSim composto da geometrie ossee, giunti, sistemi di riferimento, markers e i muscoli definiti dall'utente.

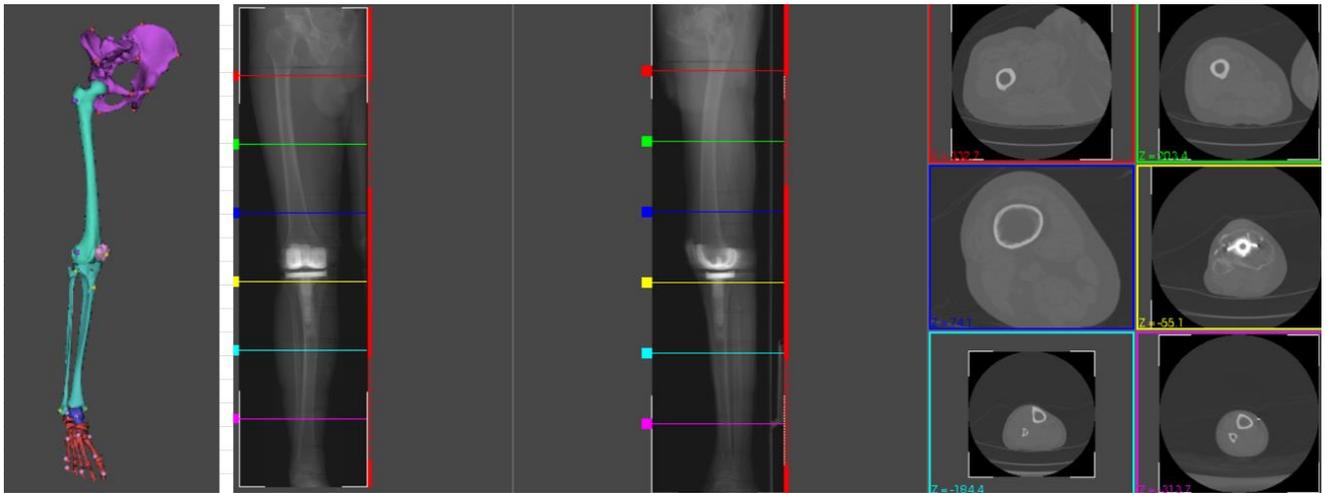


Fig22: Posizionamento dei markers utilizzando immagini RMN

3.3.3 Parametri muscolari

Per ogni soggetto e per ogni muscolo in esame è necessario caratterizzare i parametri muscolari fondamentali che permettono di stabilire nella pratica la forza massima che il muscolo è in grado di esprimere. Nella pratica è possibile misurare, con un margine di errore non trascurabile, lunghezza ottimale delle fibre (l_m^0), volume del muscolo (V_m) ed angolo di pennazione cioè l'angolo compreso tra l'asse del muscolo e l'asse delle sue fibre (α). Un altro parametro necessario è tensione specifica della fibra muscolare (σ), questo è un parametro che solitamente è presente in letteratura. Una volta fissati questi

valori e possibile stimare l'area di sezione trasversa fisiologica (PCSA), e la forza massima isometrica (f_{iso}^{MAX}) [52].

$$PCSA = \frac{V_m}{l_m^0}$$

$$f_{iso}^{MAX} = \sigma \frac{V_m}{l_m} \cos\alpha$$

La forza massimale di un muscolo risulta direttamente proporzionale alla PCSA, quindi al volume del muscolo.

$$PCSA_{sogg} = \frac{f_{iso}^{MAX}}{\sigma \cos\alpha}$$

Tramite un confronto tra PCSA stimata del muscolo del soggetto e PCSA utilizzata per definire la forza massimale isometrica del modello generico è possibile ottenere un fattore di scala soggetto-specifico per ogni muscolo in esame. [52]

$$FS = \frac{PCSA_{sogg}}{PCSA_{mod}}$$

In alcuni casi, se si sta studiando un particolare soggetto che ricade all'interno di uno specifico sottoinsieme della popolazione, la quale è già stata soggetta a diversi studi (pazienti con protesi, o anziani con una determinata patologia) è possibile fare riferimento alla letteratura disponibile; evitare di segmentare immagini mediche risparmiando tempo e pensare di fissare le forze massimali ad un valore costante (in funzione della popolazione in esame). In questo modo

chiaramente la personalizzazione è meno accurata e più il paziente ha caratteristiche lontane dal valor medio della popolazione relativa allo studio utilizzato e più gli errori saranno grandi.

3.4 Credibilità di un modello

Per poter stabilire che un modello sia credibile è necessario verificare che le ipotesi alla base della modellazione siano solide e dunque comprovare la ripetibilità e l'affidabilità dei risultati tramite processi di verifica e valutazione dell'errore commesso. In questo contesto è necessario, in primis, stabilire il livello di credibilità di un modello per poi verificarne l'affidabilità; o meglio stabilire quanto il modello sia preciso nel rappresentare il caso studio a livello probabilistico. [57]

È possibile distinguere tre livelli di credibilità statistici:

- Livello 1: La predizione è un membro della popolazione delle osservazioni
- Livello 2: La predizione è vicina al valore centrale della distribuzione osservata
- Livello 3: La predizione è vicina al valore osservato per ogni membro della popolazione

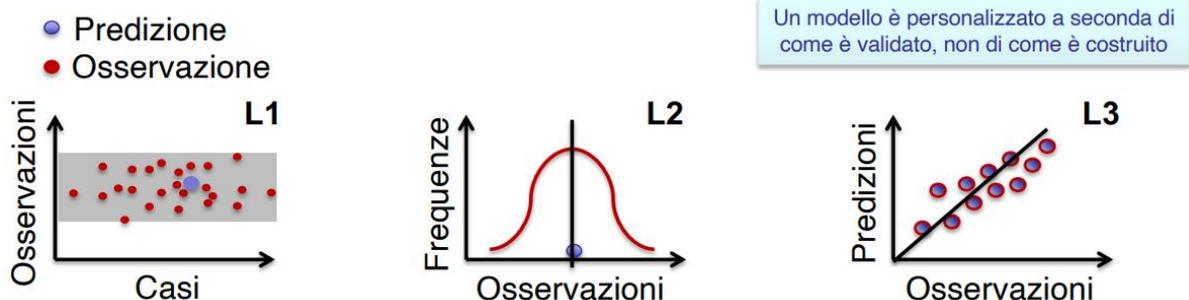


Fig23: Livelli di credibilità statistici descritti a sinistra L1, al centro L2, a destra L3

3.4.1 Verification, Validation, Uncertainty Quantification

La verifica è il procedimento che analizza che le equazioni matematiche alla base della modellazione siano corrette; perciò, la prima domanda da porsi è: “Le equazioni sono risolte correttamente?”. La validazione è il secondo step e si concentra sulla discrepanza tra la realtà fisica e la modellazione matematica; dunque, la seconda domanda a cui rispondere è: “Le equazioni descrivono correttamente il fenomeno?”. La quantificazione dell’incertezza è di fondamentale importanza in quanto stabilisce quanto il modello sia sensibile a variazioni dei parametri in input. Questo iter è noto nel mondo accademico come processo di VVUQ (**V**erification, **V**alidation, **U**ncertainty **Q**uantification).

Modello e simulazioni sono costruiti basandosi su teorie assunte vere. Per quanto il modello sia ben realizzato è inevitabile eliminare l’errore sulla predizione (risultato simulazione = realtà + errore). Il suddetto errore viene descritto da 3 componenti: errore numerico, errore epistemico ed errore aleatorio [57].

$$\alpha_M = v_{f,I} + \varepsilon_f + \alpha_I$$

Dove:

- α_M = Errore commesso dal modello
- $v_{f,I}$ = Errore numerico
- ε_f = Errore epistemico
- α_I = Errore aleatorio

L’errore numerico ($v_{f,I}$) è dovuto alle equazioni utilizzate per approssimare la realtà o errori di calcolo dovuti al software stesso, il processo di verifica consiste nell’accertarsi che questa componente dell’errore sia trascurabile rispetto alle altre due; solitamente inferiore al 2% del errore totale. L’aggettivo epistemico è così definito dall’Enciclopedia Treccani: “*Nel linguaggio filosofico e degli storici della scienza, che si riferisce alla episteme, cioè ai programmi d’indagine scientifica, e alle relative teorie*” [58]. L’errore epistemico, dunque,

consiste nella differenza tra la realtà fisica immanente ed il modello del mondo che l'uomo crea grazie alla percezione. Per quantificare l'errore epistemico si ipotizza che l'errore aleatorio, dovuto a fenomeni casuali e non controllabili che influenzano la lettura della misura, si annulli (media nulla) per un numero sufficientemente grande di popolazione; cioè:

$$\sum_{i=1}^N \alpha_i \rightarrow 0$$

La quantificazione, infine, consiste nella determinazione dell'entità dell'incertezza in uscita, dovuta all'incertezza nel parametro di ingresso.

3.5.2 ASME V&V-40

L'ente regolatore, per i devices medici più utilizzati, si basa su normative statunitensi chiamato ASME V&V-40, essendo un gold standard gli enti europei si adattano seguendo quest'ultimo che rappresenta una linea guida generale che fornisce un modus operandi atto a verificare la sicurezza e l'affidabilità di un qualunque device medico, fisico o digitale. Quando si affronta un problema di interesse medico che può essere risolto, almeno parzialmente, utilizzando un dispositivo medico è in primis necessario stabilire la domanda d'interesse, cioè delineare esattamente per la quale campo di applicazione il modello può essere utilizzato. In seguito, si valuta il contesto d'uso, cioè quanto l'informazione di output ottenuta grazie al modello abbia valore. Se la risposta di output ha come conseguenza una scelta critica (ad esempio, se operare o meno un paziente) il modello deve essere sottoposto a controlli più stringenti. A questo punto è decisivo valutare la conseguenza di una previsione errata e stabilire oculatamente quali sono i rischi legati al possibile errore. La valutazione del rischio viene solitamente eseguita tramite una semplice tabella che interseca il peso dei due parametri appena descritti in termini di: influenza

del modello sulla scelta degli specialisti e la possibile conseguenza di una previsione errata. Viene redatta una tabella del tipo: (Fig24).

Decision Consequence	High	3	4	5
	Medium	2	3	4
	Low	1	2	3
		Low	Medium	High
		Model Influence		

Fig24: Facsimile tabella usata per la valutazione del Rischio

Questo ultimo passaggio è molto delicato, i controlli necessari saranno più o meno stringenti in funzione del grado di rischio [57] [59].

Capitolo 4: Materiali e metodi

In questo capitolo verrà descritto il flusso di lavoro seguito, la strumentazione utilizzata e le analisi condotte nell'ambito di questo elaborato di tesi.

I dati sperimentali provengono dallo studio *ProtoAging* condotto presso l'Istituto Ortopedico Rizzoli (ClinicalTrials ID: NCT05854316). L'obiettivo dello studio era lo sviluppo di metodi per una valutazione biomeccanica 'completa' dell'individuo (anziano), combinando test clinici, un'analisi del cammino, un test di forza massima (MVIC, maximal voluntary isometric force) e la modellazione muscoloscheletrica. Il lavoro della tesi si concentra sull'analisi dei dati provenienti dall'analisi del cammino, utilizzati per informare modelli muscoloscheletrici volti a stimare diverse quantità biomeccaniche (quali forze e attivazioni muscolari e forze di contatto articolare). A tal fine sono stati dapprima analizzati i dati sulla coorte di giovani adulti sani, per poi traslare le metodiche sugli anziani. Nel presente lavoro, dei 25 partecipanti, sono stati realizzati modelli MS e condotte analisi su un sottogruppo di 15 soggetti (Tabella 3).

#	ID	Age	Mass	Heigh	BMI	Sex
1	HYA01	27	83	1.7	28.72	M
2	HYA02	27	54	1.6	21.09	F
3	HYA03	41	73	1.73	24.39	M
4	HYA05	27	68	1.77	21.71	M
5	HYA06	23	70	1.84	20.68	M
6	HYA10	34	77	1.77	24.58	M
7	HYA13	27	83	1.81	25.34	M
8	HYA14	28	55	1.7	19.03	F
9	HYA16	31	59	1.69	20.66	F
10	HYA17	22	82	1.92	22.24	M
11	FRE01	70	80	1.73	26.73	M
12	FRE02	65	78	1.8	24.07	M
13	FRE03	70	84	1.8	25.93	M
14	FRE04	66	62	1.7	21.45	F
15	FRE05	69	74	1.58	29.64	F

Tabella 3: Dati demografici dei partecipanti allo studio dei quali è stato realizzato il modello muscoloscheletrico

4.1 Protocollo sperimentale

Il protocollo sperimentale è stato disegnato in modo tale da consentire la raccolta di informazioni di varia natura. La raccolta dati è stata organizzata in più sessioni consecutive:

- Acquisizione immagini RMN (risonanza magnetica nucleare)
- Test dinamometrico di forza massimale (volontaria e involontaria) su dinamometro isocinetico
- Analisi del cammino.

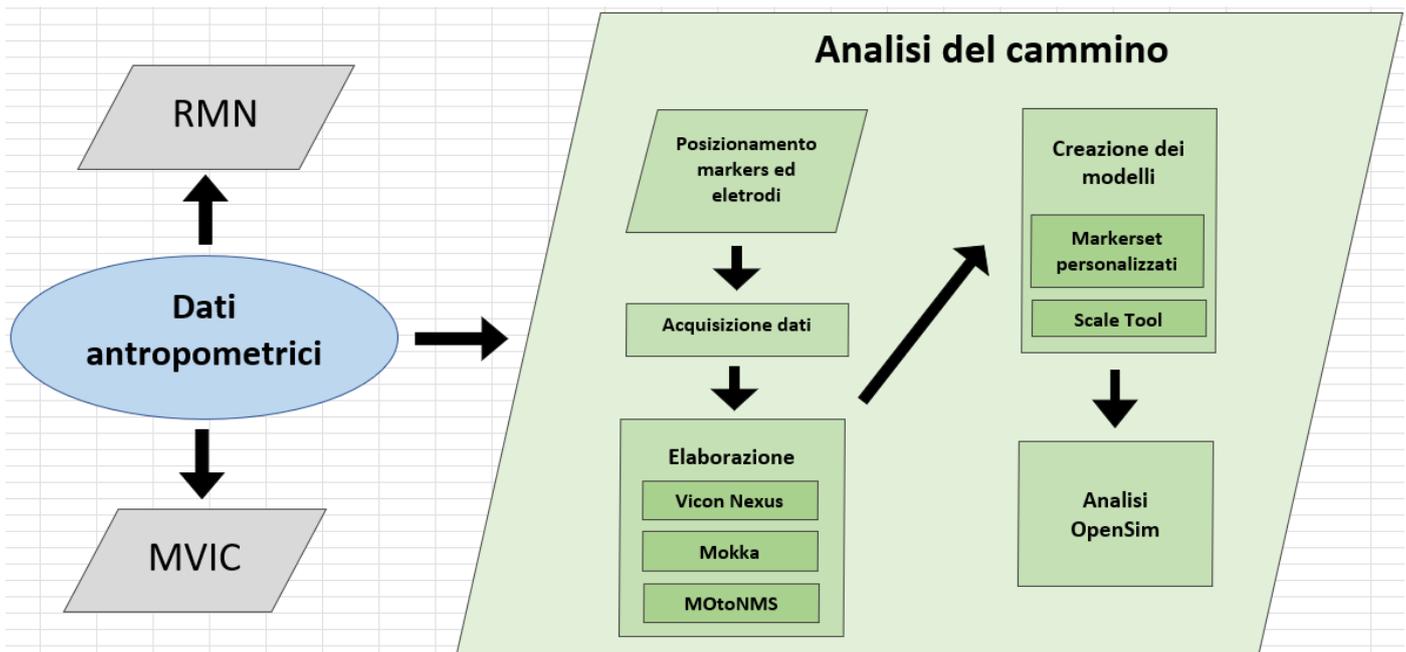


Fig25: Diagramma a blocchi del protocollo sperimentale

4.1.1 Raccolta di immagini RMN

Ogni partecipante allo studio è stato sottoposto a RMN in modo tale da ottenere immagini mediche degli arti inferiori e del bacino. Sono state acquisite immagini assiali, dalla vertebra L4 fino alle piante dei piedi per catturare tutti gli arti inferiori dal bacino alle dita dei piedi (sequenza Dixon, spessore di fetta 2mm, spazio tra slice consecutive: 1mm, overlap tra stazioni consecutive: 40 slice).[60] In questa tesi, per motivazioni legate alle tempistiche di lavoro, le immagini mediche non sono state utilizzate per aumentare il grado di personalizzazione dei modelli MS. Le immagini RMN possono infatti essere per lo sviluppo di modelli muscoloscheletrici personalizzati (in cui le geometrie ossee e muscolari sono direttamente ricavate dalle immagini dei soggetti sotto esame). Questa procedura è lunga e complessa e necessita un consolidamento delle metodiche, ma può essere sviluppata in futuro.

4.1.2 Test dinamometrico di forza massima isometrica

Il test dinamometrico in condizioni isometriche (cioè con il muscolo che si contrare ed esprime forza senza variare lunghezza né angolo articolare) consente di misurare la massima forza isometrica in estensione e in flessione del ginocchio. Il test è stato eseguito, con la medesima modalità, in due diverse configurazioni: con il ginocchio flesso a 75 e 90 gradi, rispettivamente. Ai soggetti, seduti su un dinamometro isocinetico (Biodex System 4 Pro, Biodex, USA), è stato chiesto di contrarre massimamente i propri muscoli estensori del ginocchio (i.e. i quadricipiti) come a voler calciare, sostenendo la contrazione per 6 secondi. I soggetti erano guidati nell'esecuzione dell'esercizio mediante un feedback visivo (schermo del dinamometro riportante il profilo di torque sviluppato) e spronati ad esprimere il loro massimo attraverso incitamento verbale da parte degli operatori. Ogni test è stato ripetuto almeno tre volte per essere certi di registrare il massimo livello di forza del soggetto. Durante il test di forza massima, sono stati inoltre registrati i segnali elettrici muscolari (segnali EMG) dei principali muscoli coinvolti nel movimento di flessione ed estensione del ginocchio (i.e. gluteo mediale destro, retto femorale destro, vasto mediale destro, vasto laterale destro, bicipite femorale destro, semitendinoso destro, soleo destro, gastrocnemio laterale destro, tibiale anteriore destro, retto femorale sinistro, vasto mediale sinistro, vasto laterale sinistro, bicipite femorale sinistro, semitendinoso sinistro, gastrocnemio sinistro, tibiale anteriore sinistro).

Al termine del test MVIC, gli elettrodi per l'acquisizione del segnale EMG sono stati rimossi e sostituiti da elettrodi da stimolazione posizionati sul ventre muscolare del muscolo vasto mediale. Ai soggetti, seduti con il ginocchio flesso a 75°, è stato quindi chiesto di eseguire tre ulteriori contrazioni massimali durante le quali è stata (sovra)imposta una stimolazione elettrica neuromuscolare, al fine di quantificare il deficit di attivazione (differenza tra torque prodotto durante attivazione volontaria e involontaria). La stimolazione elettrica, fornita attraverso uno stimolatore DS7AH (Digitimer, [61]), è stata erogata seguendo la interpolated twitch technique.

4.1.3 Analisi del cammino

In una seconda sessione, i soggetti sono stati accompagnati nel laboratorio di analisi del movimento. All'interno del laboratorio, i soggetti sono stati preparati per l'analisi del cammino. In particolare, un set di 55 marcatori retroriflettenti è stato posizionato in corrispondenza di punti di riferimento anatomico (es. protuberanze ossee e/o punti noti e facilmente palpabili) secondo il protocollo sviluppato e in uso all'Istituto Ortopedico Rizzoli (Leardini et al, 2007, [62]) (Tabella 4)

In aggiunta, per consentire la registrazione dell'attività muscolare, sono stati posizionati alcuni sensori wireless per elettromiografia di superficie (Aurion, Cometa, Italy) sui principali muscoli degli arti inferiori, ambo i lati (Tabella 5).

POSA STATICA		
RIFERIMENTO	NUMERO MARKERS	ACRONIMO
Calcagno	2	RCA, LCA
Metatarso	6	RFM,RSM,RVM,LFM,LSM,LVM
MALLEOLI	4	RLM,RMM,LLM,LMM
GAMBA (tessuto molle)	6	RSH1,RSH2,RSH3,LSH1,LSH2,LSH3
TIBIA	4	RHF,RTT,LHF,LTT
EPICONDOLI	4	RLE,RME,LLE,LME
TROCANTERI	2	RGT,LGT
COSCIA (tessuto molle)	6	RTH1,RTH2,RTH3,LTH1,LTH2,LTH3
BACINO	4	RASI,RPSI,LASI,LPSI
SPINA	6	L5,L3,L1,MAI,T2,C7,PX
SCAPOLE	3	LA,RA,RBACK
STERNO	2	PX,IJ
BRACCIA	6	RELB,RWRA,RWRB,LELB,LWRA,LWRB
TOT	55	
TASK DINAMICO		
RIFERIMENTO	NUMERO MARKERS	ACRONIMO
Calcagno	2	RCA, LCA
Metatarso	4	RFM,RVM,LFM,,LVM
MALLEOLI	2	RLM,LLM
GAMBA (tessuto molle)	6	RSH1,RSH2,RSH3,LSH1,LSH2,LSH3
TIBIA	4	RHF,RTT,LHF,LTT
EPICONDOLI	2	RLE,LLE
TROCANTERI	2	RGT,LGT
COSCIA (tessuto molle)	6	RTH1,RTH2,RTH3,LTH1,LTH2,LTH3
BACINO	4	RASI,RPSI,LASI,LPSI
SPINA	6	L5,L3,L1,MAI,T2,C7,PX
SCAPOLE	2	LA,RA
STERNO	2	PX,IJ
BRACCIA	6	RELB,RWRA,RWRB,LELB,LWRA,LWRB
TOT	44	

Tabella 4: Marker set posa statica e task dinamici

I prefissi R (right) ed L (left) sono riferiti ai marker posizionati sull'arto destro o sinistro.

Muscolo	Acronimo
gluteo mediale destro	glmed_r
retto femorale destro	recfem_r
vasto mediale destro	vasmed_r
vasto laterale destro	vaslat_r
bicipite femorale destro	bflh_r
semitendinoso destro	semiten_r
soleo destro	soleus_r
gastrocnemio laterale destro	gaslat_r
tibiale anteriore destro	tibant_r
retto femorale sinistro	recfem_l
vasto mediale sinistro	vasmed_l
vasto laterale sinistro	vaslat_l
bicipite femorale sinistro	bflh_l
semitendinoso sinistro	semiten_l
gastrocnemio laterale sinistro	gaslat_l
tibiale anteriore sinistro	tibant_l

Tabella 5: Muscoli dei quali si è registrato il segnale EMG

Terminata la fase di preparazione, ai pazienti è stato chiesto di eseguire diversi esercizi locomotori semplici, tra cui camminata su livello piano, salita e discesa da scalini, sollevamento e seduta su sedia e squat. In aggiunta, è stato registrato un trial di calibrazione durante il quale i soggetti hanno assunto una posa di riferimento (con le braccia allargate) in modo da tale da rendere tutti i marcatori visibili alle telecamere del sistema di stereofotogrammetria. Durante tutte le prove, le traiettorie dei marcatori sono state registrate da un sistema di motion capture a 12 telecamere (Vicon Motion Systems Ltd., Oxford, Regno Unito). [37] Per l'esecuzione dei trial di camminata, ad ogni soggetto è stato chiesto di camminare a velocità confortevole auto selezionata per una decina di metri su livello piano e in linea retta. Per questo task motorio sono stati registrati un minimo di dieci trial, o più qualora alcuni non fossero ritenuti di buona qualità (es., doppio contatto su una singola pedana di forza). Durante ogni test sono state utilizzate due pedane di forza (AMTI, Watertown, USA, [63]) per registrare le reazioni vincolari del terreno. Esclusivamente per i soggetti anziani è stato eseguito un ulteriore test clinico chiamato Timed-Up-And-Go (TUG), necessario per definirne il grado di fragilità. Questo test

consiste nel cronometrare il tempo impiegato a percorrere avanti e indietro un tratto di 5 metri, partendo da una posizione seduta e tornando alla medesima [64].

4.2 Elaborazione dei dati sperimentali

I dati così raccolti sono stati successivamente elaborati ed utilizzati per lo sviluppo di modelli muscoloscheletrici e l'esecuzione di simulazioni biomeccaniche in ambiente OpenSim (Seth 2018). Il flusso di lavoro è riportato in Figura 26 e riassunto nelle sezioni successive.

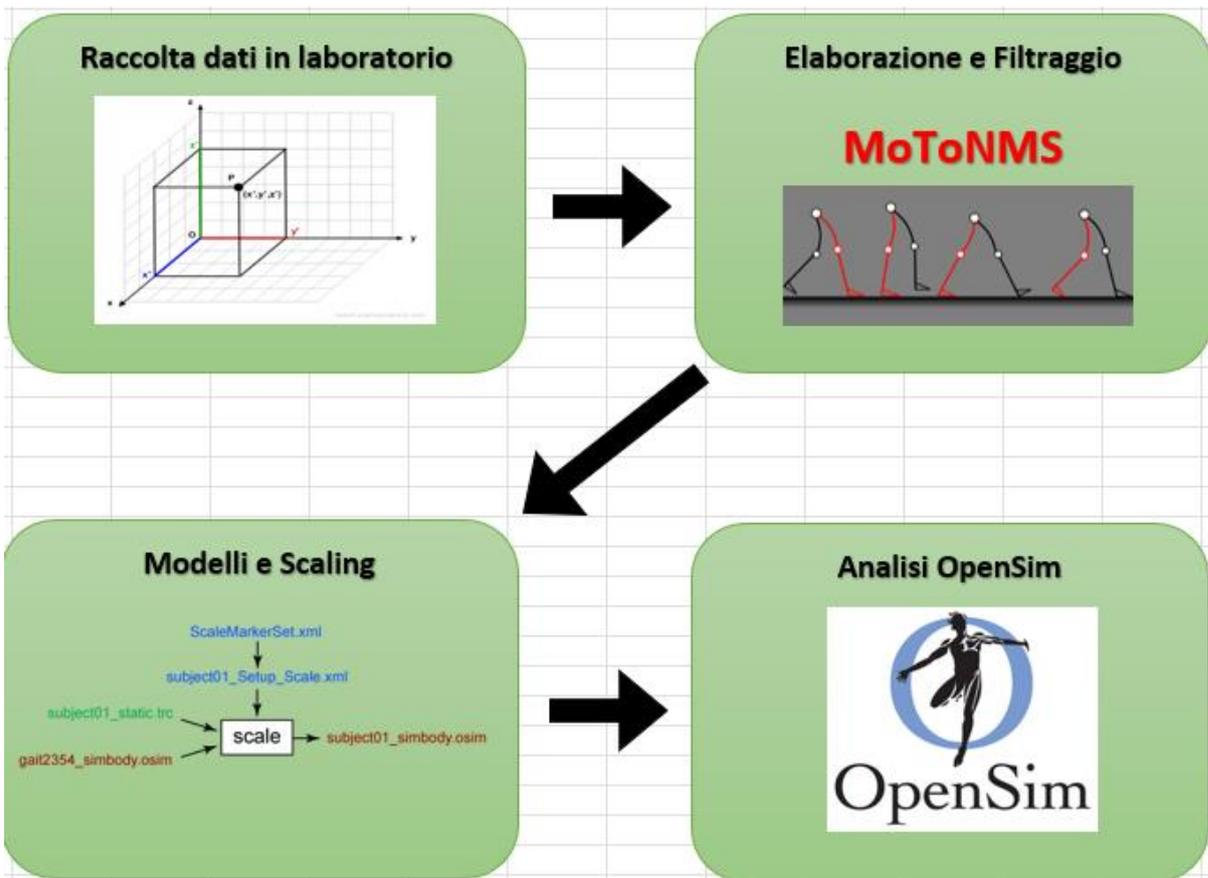


Fig26: Work-Flow seguito nel lavoro, a partire dalla raccolta dati in laboratorio fino alle analisi di camminata

4.2.1 Elaborazione e filtraggio del dato sperimentale

Al fine di convertire i dati sperimentali acquisiti in laboratorio in file utilizzabili per le successive analisi biomeccaniche in ambiente OpenSim, è stato necessario procedere con un'elaborazione in più steps.

- Il dato di stereofotogrammetria è stato pre-elaborato nel software proprietario Vicon Nexus, con lo scopo di ricostruire le traiettorie dei markers (a volte le telecamere perdono il riferimento del marker e la traiettoria risulta non continua con vuoti che devono essere riempiti). In uscita, per ciascun trial è stato ottenuto un file con estensione *c3d*.
- Tramite il software Mokka [65], lavorando sui file *c3d* precedentemente ottenuti, sono stati identificati istante iniziale e finale di ciascun trial, in modo da isolare i frame di interesse per l'analisi in questione, cioè dal contatto del tallone destro sulla prima pedana di forza al successivo contatto del piede destro a terra.
- Conversione dei file *c3d* in un formato idoneo alle successive analisi in OpenSim (i.e., file TRC contenente le traiettorie filtrate dei marcatori nel tempo e file MOT contenente il dato proveniente dalle pedane dinamometriche presenti in laboratorio). Per eseguire questa operazione è stato utilizzato un tool Matlab chiamato MOtoNMS [52]. (Fig27). In MOtoNMS, il segnale EMG è stato dapprima filtrato con un filtro passa banda del second'ordine per conservare unicamente le frequenze di segnale comprese tra 20 e 500 Hz. Dopodiché, il segnale filtrato è stato rettificato (i.e., ne è stato calcolato il valore assoluto) ed infine filtrato nuovamente con un filtro passa basso di ordine 2, con frequenza di taglio pari a 6 Hz [66]. In questo modo è stato possibile estrarne l'involuppo lineare, successivamente normalizzato - per ciascun muscolo - rispetto al massimo individuato tra i vari trial a disposizione. I file provenienti dalle pedane di forza sono stati filtrati con un filtro passa basso di ordine 2 con frequenza di taglio pari 6 Hz. Successivamente i dati di stereofotogrammetria sono stati elaborati in modo tale da ottenere in uscita un file di movimento (estensione MOT) contenente forze

e coppie registrate dalle pedane di forza per ogni frame, e un file in formato TRC contenente le traiettorie dei markers nel tempo.

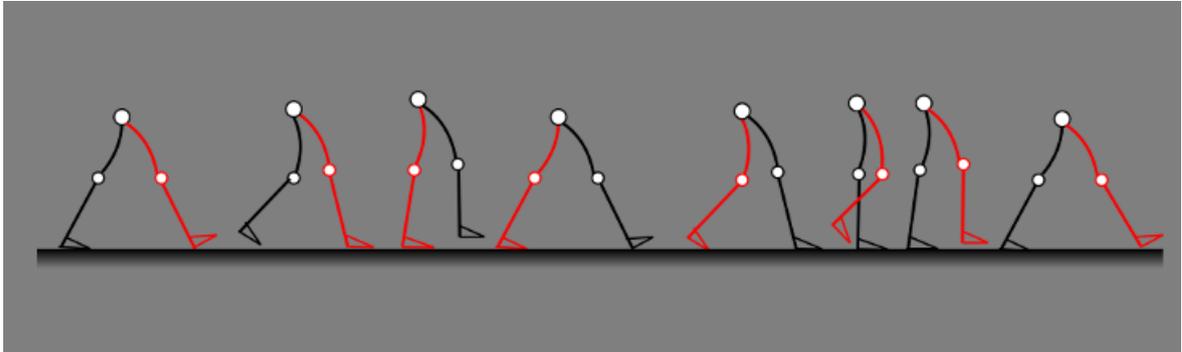


Fig27: MoToNms banner

4.2.2 Creazione del modello e personalizzazione dei parametri muscolari

Nell'ambito di questa tesi il lavoro si è focalizzato sullo sviluppo di modelli generici scalati per la valutazione di cinematica, dinamica di moto e forze di contatto articolari per ogni soggetto. Come modello generico di riferimento si è scelto il Full Body Model (Rajagopal 2015), che è stato scalato alle dimensioni di ciascun soggetto utilizzando i dati da stereofotogrammetria acquisiti durante il trial statico. I 55 marker utilizzati in laboratorio sono stati ricreati virtualmente per ogni soggetto e posizionati manualmente tramite l'interfaccia grafica del software OpenSim [52], in modo da adattarli al meglio alle collocazioni dei marker fisici posizionati dal medico in laboratorio. In questa operazione sono state sfruttate delle immagini nella posa statica registrate in laboratorio. Come indicato nel capitolo precedente, la fase di scalatura prevede la selezione di coppie di marker per identificare i fattori di scala per ciascun segmento corporeo (*Tabella 4*) e di pesi per guidare l'ottimizzazione. Questi ultimi sono stati modificati per ogni soggetto al fine di minimizzare lo scarto quadratico tra

la posizione dei markers registrati durante la posa statica e quelli posizionati sui modelli (*best practices OpenSim*) [52] (Fig28).

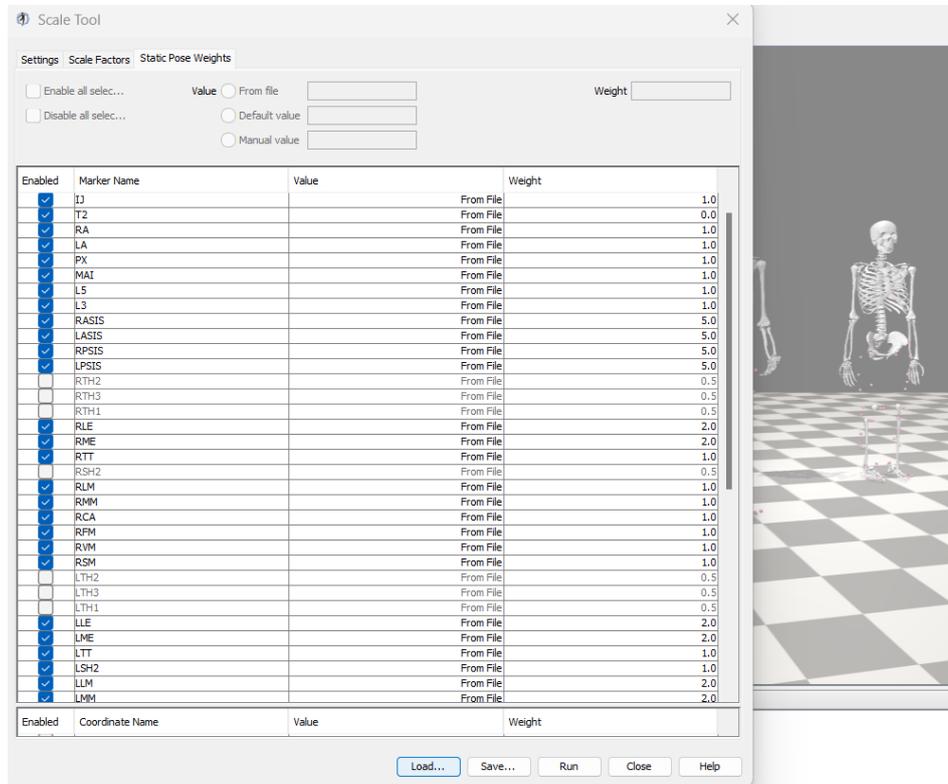


Fig28: Scale Tool OpenSim, interfaccia per assegnare i pesi ai marcatori usati per realizzare i modelli

La massima forza isometrica di ogni muscolo è stata modificata basandosi sui parametri antropometrici del soggetto seguendo il work flow descritto in: *Modenese L, Kohout J. Automated Generation of Three-Dimensional Complex Muscle Geometries for Use in Personalised Musculoskeletal Models. Ann Biomed Eng. 2020 [67].* Grazie al codice implementato da Modenese e il suo gruppo di ricerca sono stati ottimizzati i parametri muscolari più delicati quali TSL (tendon slack length) e OLF (optimal fiber length) e di conseguenza modificata anche la MIF (maximal isometric force) seguendo il procedimento illustrato nella sezione 3.3.3.

4.2.3 Pipeline per le Analisi OpenSim

Una volta creato il modello è stato possibile eseguire le analisi cinematiche e dinamiche in OpenSim, già trattate nel capitolo 3. Queste hanno permesso di analizzare le forze muscolari e le reazioni vincolari nei giunti di interesse.

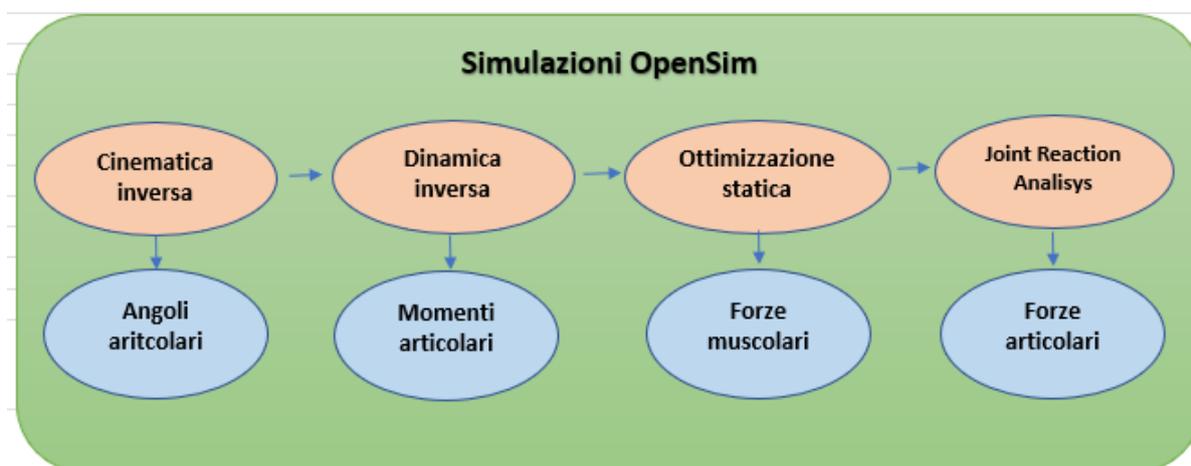


Fig29: Pipeline simulazioni OpenSim

Per ogni modello e trial registrato sono state eseguite varie analisi, illustrate di seguito. Dato il modello il primo step è stato eseguire un'analisi cinematica inversa, dove vengono forniti in input i file .trc ottenuti dall'elaborazione su MoToNms, questi contengono le informazioni relative alle posizioni dei markers registrata nel tempo. In output si ottiene un file .mot contenente le informazioni relative alla variazione nel tempo degli angoli articolari. Il passaggio successivo è stato eseguire un'analisi dinamica inversa che, unendo l'output della cinematica ed i dati registrati dalle pedane dinamometriche, è in grado di calcolare le forze generalizzate ai giunti d'interesse. Nota la dinamica del sistema multicorpo (modello muscoloscheletrico) è stato possibile stimare le forze ed attivazioni muscolari necessarie per produrre il movimento osservato (rispettando l'equilibrio dinamico del sistema). L'ottimizzazione statica, come illustrato nel paragrafo 3.2.4, è un'estensione della dinamica inversa e risolve

ulteriormente i momenti articolari e ne ricava le forze con l'ausilio di una funzione obiettivo da minimizzare. In questo lavoro, dato il task motorio analizzato e l'assenza di disturbi neuromotori nei soggetti che hanno preso parte allo studio, si è scelto di minimizzare la sommatoria delle attivazioni muscolari quadratiche. Questo criterio permette di identificare la cosiddetta soluzione ottima, che minimizza il costo metabolico [52]. Per assicurarsi che il software fosse in grado di eseguire le simulazioni, al netto delle incertezze legate al dato sperimentale e alle approssimazioni dei modelli generici, sono stati aggiunti alcuni attuatori di riserva alla lista di muscoli modellati. Come da best practices, sono stati impostati valori molto bassi del parametro optimal force (20 N) in modo tale che questi attuatori fittizi venissero attivati solo se strettamente necessario per risolvere problemi numerici e senza impattare sul lavoro dei muscoli. Nel caso in questione è stato ritenuto auspicabile intervenire il meno possibile o meglio mantenere contenuti i momenti e le forze esterne. Per ricavare le forze articolari durante il ciclo della camminata è stato utilizzato l'analyze tool di OS chiamato Joint Reaction Analysis. Questo, una volta fornitogli in input le forze muscolari ricavate dall'ottimizzazione statica, permette di scomporre la forza e coppia al giunto nelle 6 componenti spaziali [52].

4.2.4 Analisi statistiche

Le analisi statistiche eseguite hanno come finalità verificare se esistano differenze significative nel moto dei due gruppi studiati (HYA, FRE) ed identificare eventuali fasi del ciclo della camminata dove queste sono più marcate. È stata eseguita la mappatura parametrica statistica (SPM) per dati relativi a cinematica, dinamica e forze di contatto articolari. Per le analisi è stato utilizzato il pacchetto MATLAB *spm1d* [68]. In breve, per il confronto tra le due popolazioni è stato eseguito un t-test a campioni accoppiati a due code. Questo tipo di analisi permette di stabilire se esiste una differenza statisticamente significativa tra le due serie di osservazioni.

I requisiti alla base del test sono:

- Continuità dei dati in input all'interno di un intervallo compatto
- Reciproca indipendenza delle osservazioni
- Distribuzione normale dei dati attorno al valor medio
- Assenza di valori molto distanti dal valor medio

Il parametro utilizzato per definire se esista o meno la differenza tra i due gruppi è α , che è stato fissato a 0.05. Questo parametro, confrontato con il p-value, permette di stabilire in quali fasi del ciclo del passo sia evidenziabile una differenza significativa. Quando il p-value è inferiore ad α è possibile rilevare differenze tra i due gruppi [69]. Per completezza, il pacchetto `spm1d` fornisce in output anche un valore detto P_{set} , questo è un parametro che tiene conto dell'influenza di ogni cluster di significatività presente nel ciclo del passo. Il P_{set} può essere confrontato con α e quindi dare un'indicazione qualitativa che riassume le differenze tra le due intere curve.

In aggiunta, per completare il confronto tra le popolazioni sotto studio, per ciascuna variabile di interesse sono stati calcolati il coefficiente di determinazione (R^2) e l'errore quadratico medio (RMSE) tra le curve medie di popolazione. Questi indici permettono di quantificare la similarità o differenza tra due curve.

Capitolo 5: Risultati

In questo capitolo saranno presentati i risultati ottenuti dalle simulazioni eseguite. Nello specifico, saranno confrontate le stime dei modelli per i due sottogruppi di interesse, 10 giovani sani (HYA) e 5 anziani (FRE). Il fine ultimo è quello di verificare e valutare se, tra i due gruppi, esistono delle differenze significative, evidenziabili dai risultati ottenuti, così da poter caratterizzare come l'invecchiamento influisce sulla cinematica e sulla dinamica del passo. I giunti articolari sui quali viene posta attenzione sono i tre principali giunti degli arti inferiori: anca, ginocchio e caviglia. Per ognuno di essi sono riportate cinematica, dinamica e Joint Reaction analysis. Per ogni partecipante sono riportati i dati relativi all'arto dominante, che per tutti i soggetti è il destro.

In *Tabella 6* sono riassunte le operazioni eseguite, dalla raccolta ed elaborazione del dato sperimentale all'analisi dei risultati. Viene inoltre riportato il tempo richiesto per completare ciascuna operazione.

Task	Durata media
Raccolta dati in laboratorio	2h 30"
Preparazione software e coding	5h
Filtraggio ed elaborazione dati row	1h 30"
Posizionamento markers virtuali e scale tool	1h
Modifica parametri muscolari	3h
Simulazioni OpenSim	1h
Analisi dei risultati	2h 30"

Tabella 6: Task eseguite con durata media temporale

5.1 Analisi cinematica inversa

I profili cinematici a livello di anca, ginocchio e caviglia sono risultati sostanzialmente molto simili tra i due gruppi ($R^2 > 0.799$, $RMSE < 7.491$, Tabella 7). Tuttavia, l'analisi statistica ha evidenziato alcune differenze significative, a livello del ginocchio ($R^2 = 0.799$ $RMSE = 6.17^\circ$) e della caviglia ($R^2 = 0.902$ $RMSE = 5.34^\circ$). Invece, nel caso dell'anca non è stato possibile riscontrare differenze statistiche ($R^2 = 0.918$ $RMSE = 7.49^\circ$). Sia per il ginocchio che per la caviglia è possibile sottolineare durante la fase di volo una flessione maggiore degli arti, con conseguente range of motion più ampio. Per il gruppo HYA si evidenziano intervalli compresi tra un minimo ed un massimo di: $[-25^\circ; 12^\circ]$, $[3^\circ; 66^\circ]$, $[-7^\circ; 19^\circ]$, rispettivamente per: flesso-estensione dell'anca, flesso-estensione del ginocchio e flessione plantare della caviglia. Allo stesso modo gli intervalli registrati per il gruppo FRE sono: $[-24^\circ; 12^\circ]$, $[6^\circ; 61^\circ]$, $[-2^\circ; 20^\circ]$. La differenza più grande tra i due gruppi si osserva nel momento di massima flessione per il ginocchio e la caviglia (Figure 30, 31, 32).

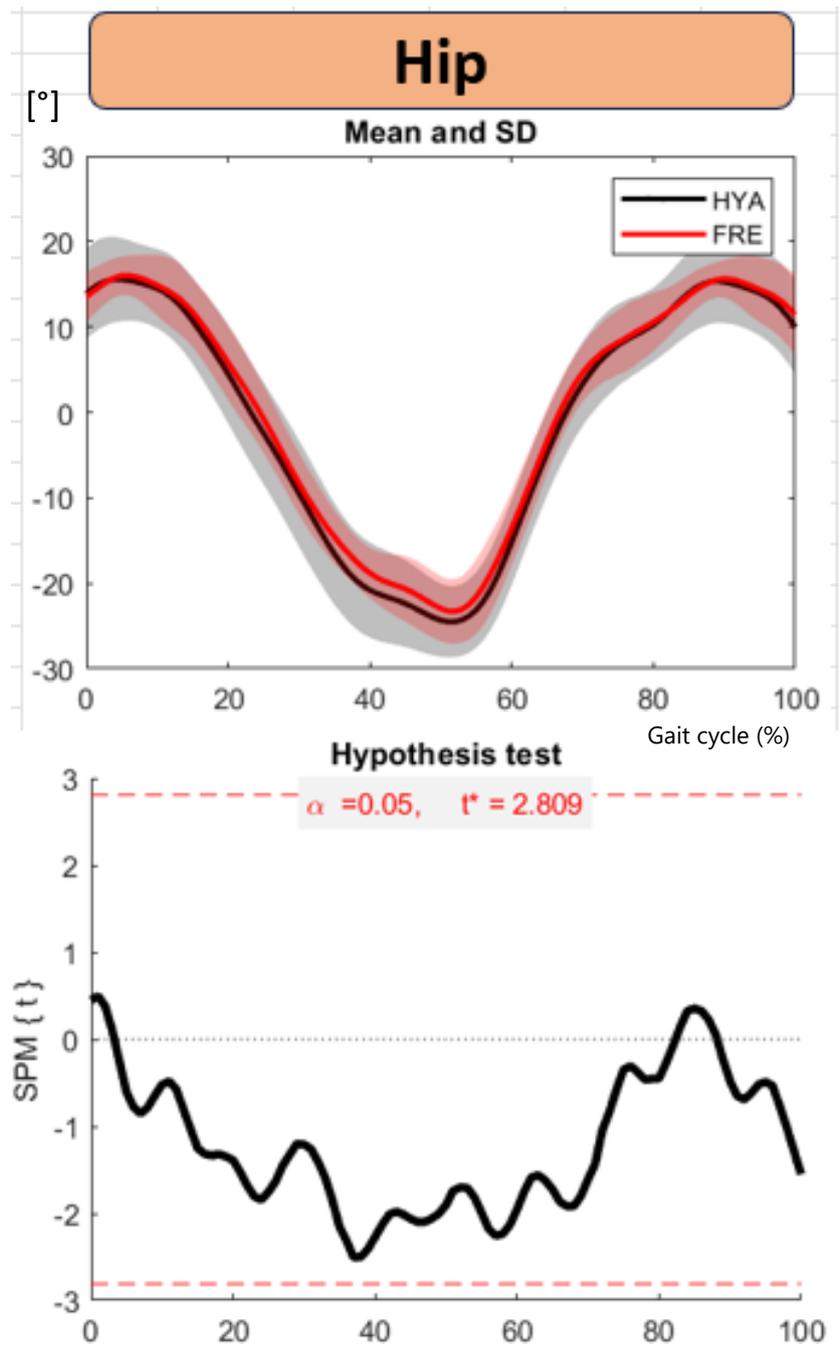


Fig30: Confronto HYA_FRE cinematica anca

Sono evidenziate in grigio le zone per le quali è stata riscontrata una differenza statistica ($p\text{-value}=0.05$)

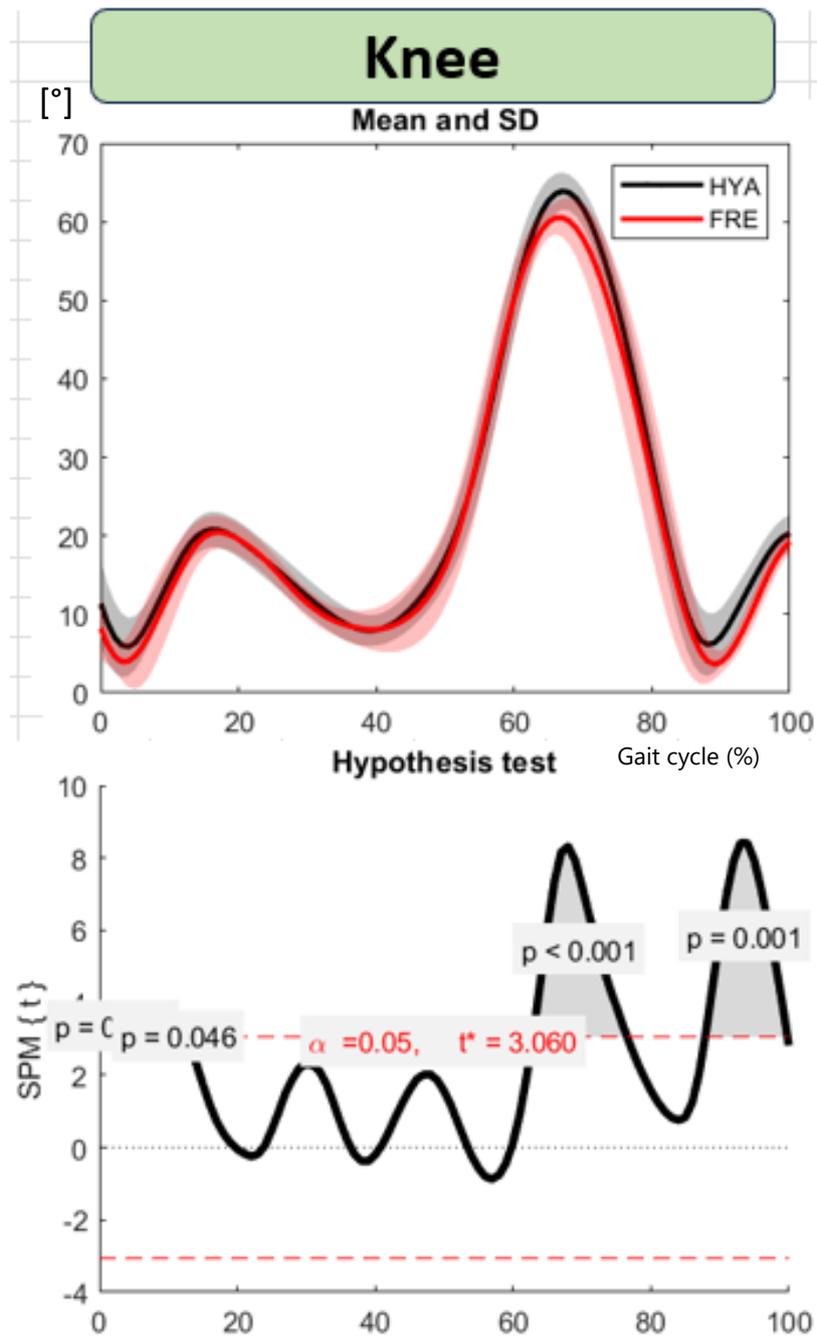


Fig31: Confronto HYA_FRE cinematica ginocchio

Sono evidenziate in grigio le zone per le quali è stata riscontrata una differenza statistica (p -value=0.05)

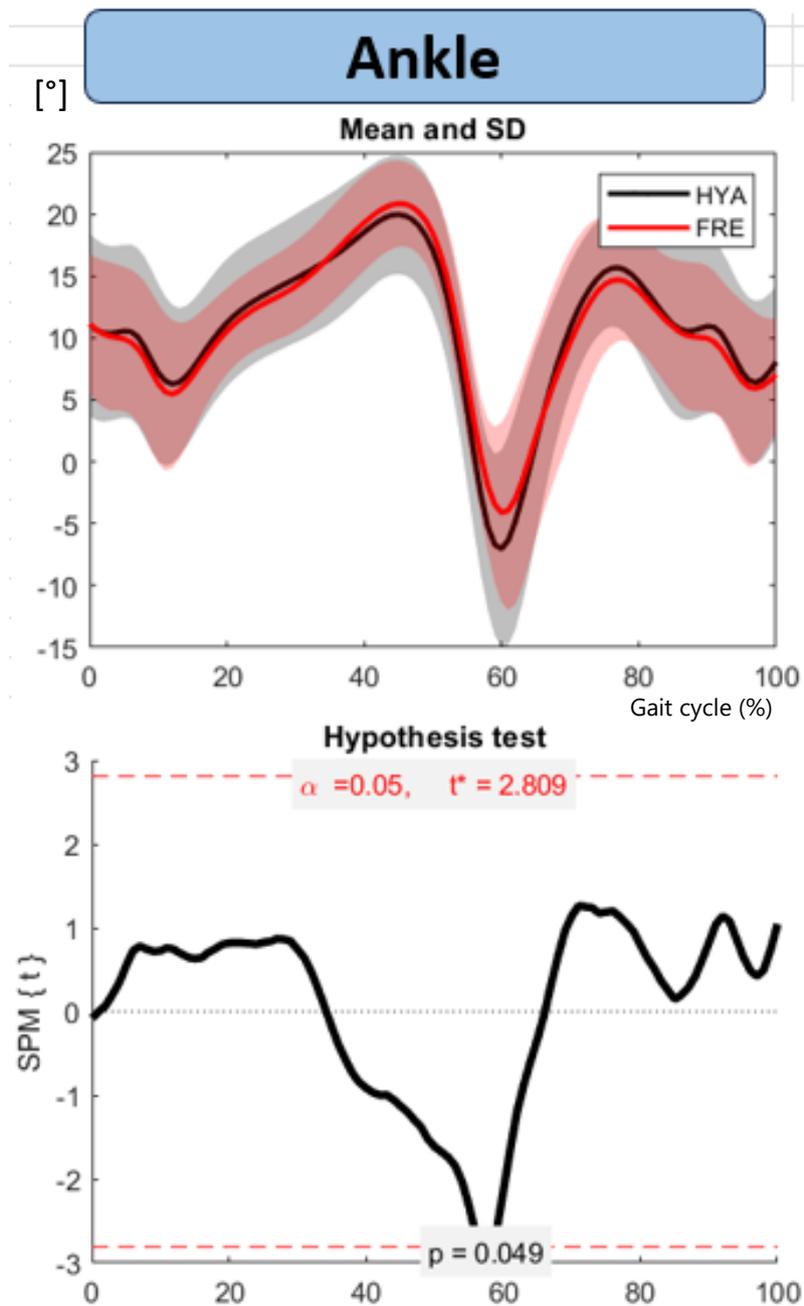


Fig32: Confronto HYA_FRE cinematica caviglia

Sono evidenziate in grigio le zone per le quali è stata riscontrata una differenza statistica (p -value=0.05)

	Inverse Kinematics			Inverse Kinematics			Inverse Kinematics	
Hip	R^2	0.799	Knee	R^2	0.902	Ankle	R^2	0.918
	RMSE [°]	6.168		RMSE [°]	5.337		RMSE [°]	7.491
	\			P_{set}	2.48E-08		P_{set}	4.92E-02

Tabella 7: Cinematica, R^2 , RMSE, P_{set}

5.2 Analisi dinamica inversa

I valori di ottenuti dall'output della dinamica inversa sono molto simili fatta eccezione per l'anca ($R^2=0.661$ RMSE=14.78 m). Per ginocchio ($R^2=0.778$ RMSE=9.455 m) e caviglia ($R^2=0.899$ RMSE=11.45 m) il valore di R^2 è più alto e RMSE inferiore (Tabella 8). Un comportamento peculiare per il ginocchio è evidente durante fase di volo, in particolare al ginocchio in prossimità della massima flessione; il massimo assoluto per il gruppo HYA è pari -116 m a mentre per il gruppo FRE -108 m (Figure 33, 34, 35). Le coppie motrici maggiori sono correlabili a una maggior inerzia dei corpi che a seguito di un maggior rom acquisiscono accelerazioni più grandi.

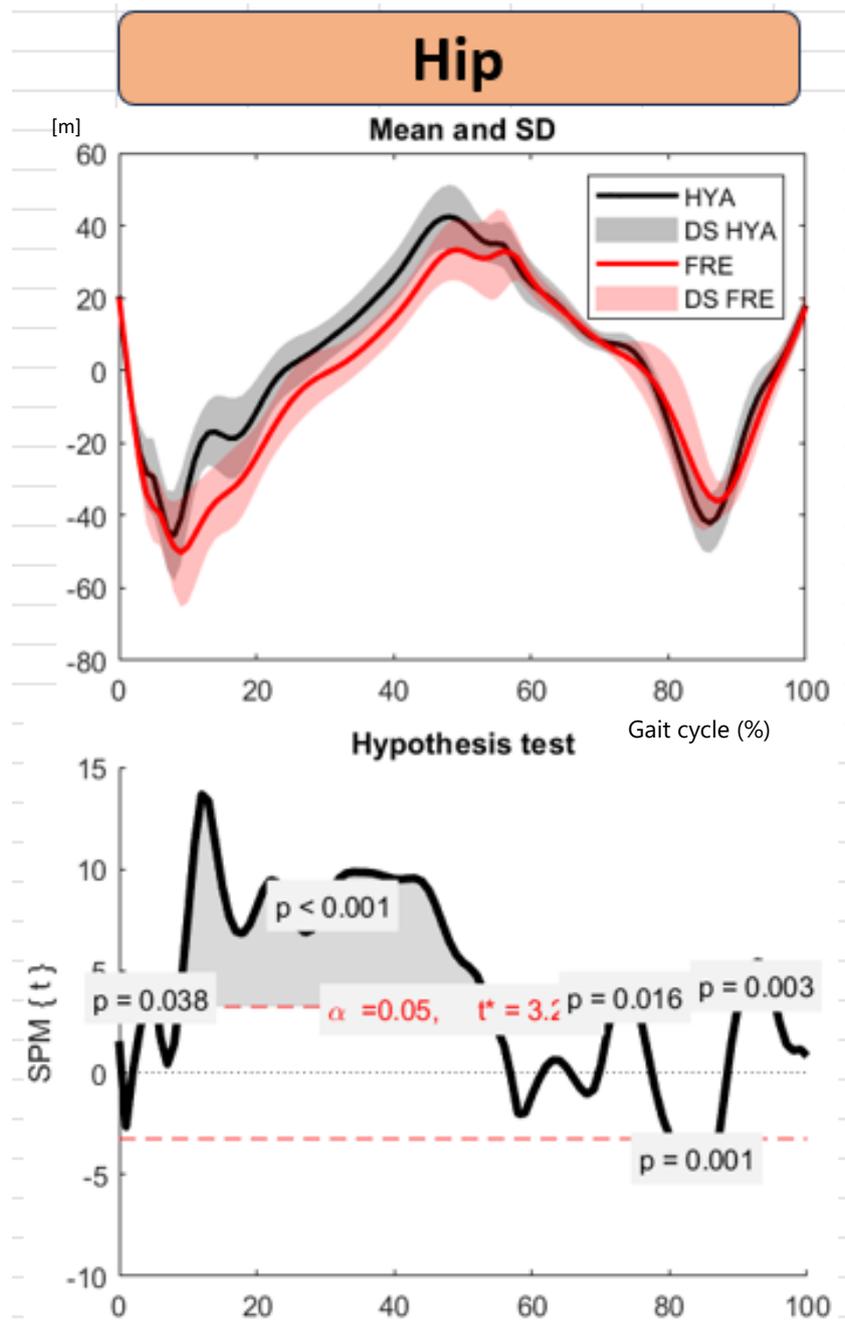


Fig33: Confronto HYA_FRE dinamica anca

Sono evidenziate in grigio le zone per le quali è stata riscontrata una differenza statistica (p -value=0.05)

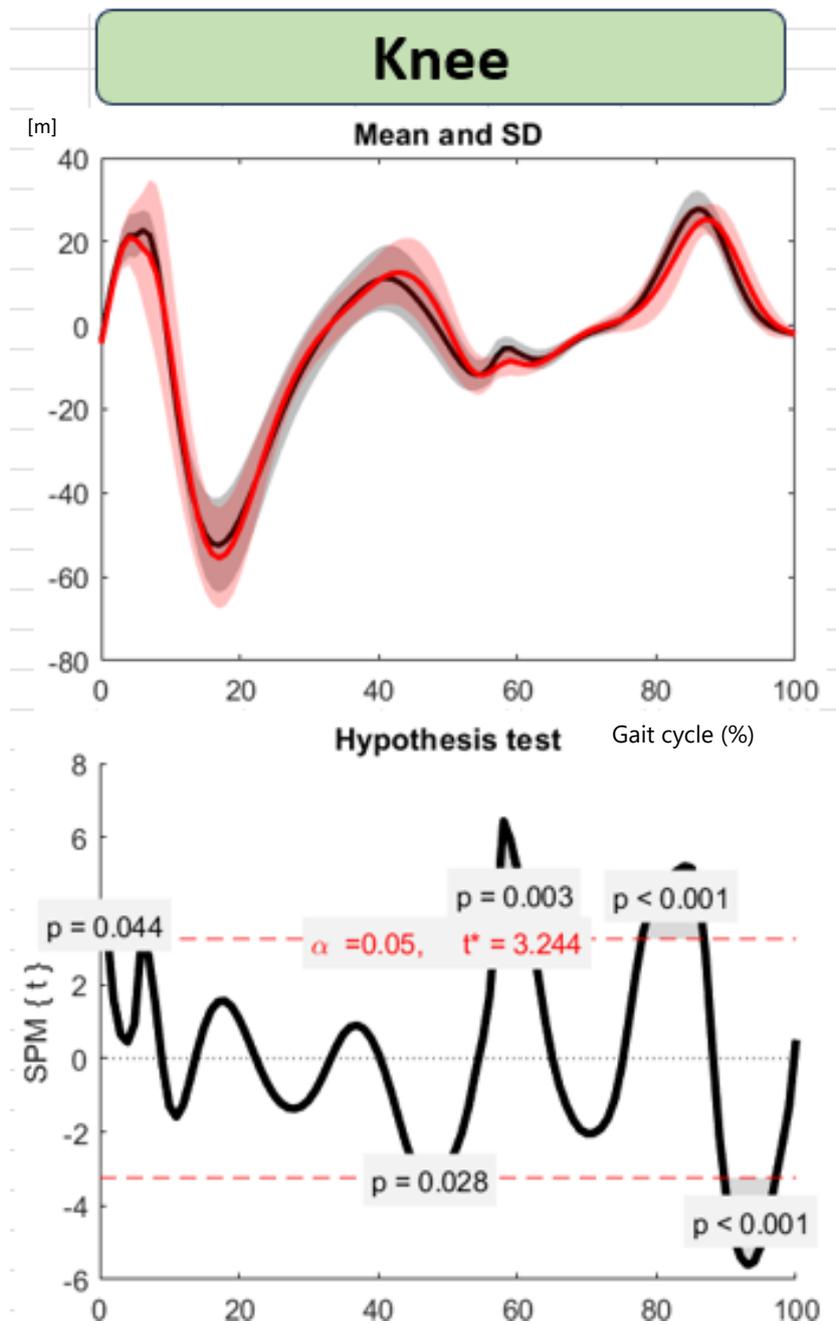


Fig34: Confronto HYA_FRE dinamica ginocchio

Sono evidenziate in grigio le zone per le quali è stata riscontrata una differenza statistica (p -value=0.05)

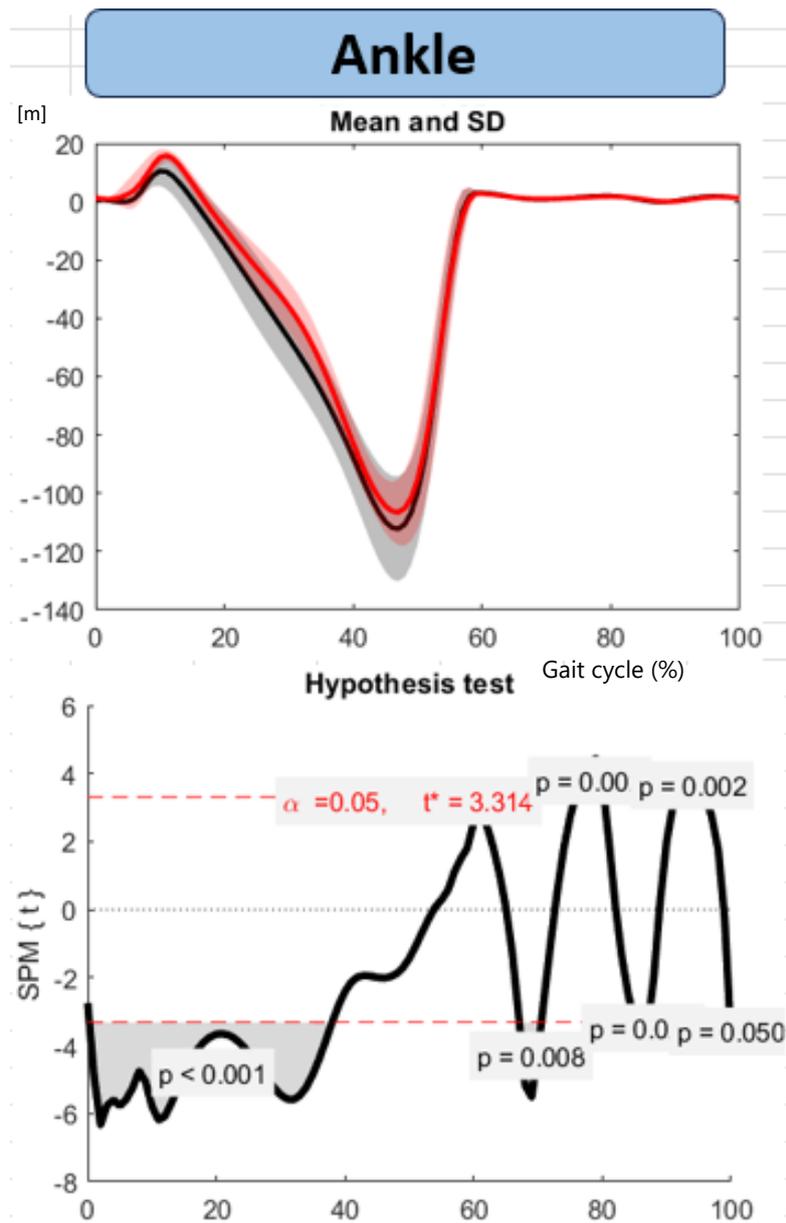


Fig35: Confronto HYA_FRE cinematica caviglia

Sono evidenziate in grigio le zone per le quali è stata riscontrata una differenza statistica ($p\text{-value}=0.05$)

	Inverse Dynamic		Inverse Dynamic		Inverse Dynamic	
Hip	R^2	0.661	Knee	R^2	0.778	
	RMSE [m]	14.78		RMSE [m]	9.455	
	P_{set}	4.37E-11		P_{set}	8.89E-11	
				Ankle	R^2	0.899
					RMSE [m]	11.46
					P_{set}	7.01E-13

Tabella 8: Dinamica, R^2 , RMSE, P_{set}

5.3 Joint Reaction Analysis

Nei seguenti grafici sono riportati i valori di forza articolare verticale normalizzati in funzione del peso corporeo (bodyweight, BW). I valori di R^2 sono prossimi all'unità per ginocchio ($R^2=0.803$ RMSE=0.483 BW) e caviglia ($R^2=0.913$ RMSE=0.408 BW); mentre per l'anca ($R^2=0.664$ RMSE=0.613 BW). Il P_{set} è inferiore rispetto alle analisi precedenti ed il numero di clusters di significatività aumenta (Tabella 9). Come per i momenti articolari il cluster più significativo è legato alla fase di appoggio al suolo (indica il pvalue minimo). Osservando il profilo della curva relativa al ginocchio si notano alcune differenze: per il gruppo HYA sono evidenziabili due massimi, il primo e più contenuto in corrispondenza dell'appoggio del tallone, il secondo maggiore e relativo all'inizio della fase propulsiva. Sia nel gruppo HYA che nel gruppo FRE i picchi si presentano in intervalli temporali molto simili. Tuttavia, per il gruppo rappresentativo degli anziani il primo picco risulta più pronunciato (circa 3.0 BW) ed il secondo picco, così come la valle, è più contenuto (circa 3.3 BW). Inoltre, solamente le differenze riscontrate nella parte centrale (tra i due picchi) sono risultate statisticamente significative. Facendo riferimento ai risultati ottenuti per la caviglia il picco di forza massima coincide con all'apice della fase propulsiva del passo ed è maggiore per il gruppo di giovani.

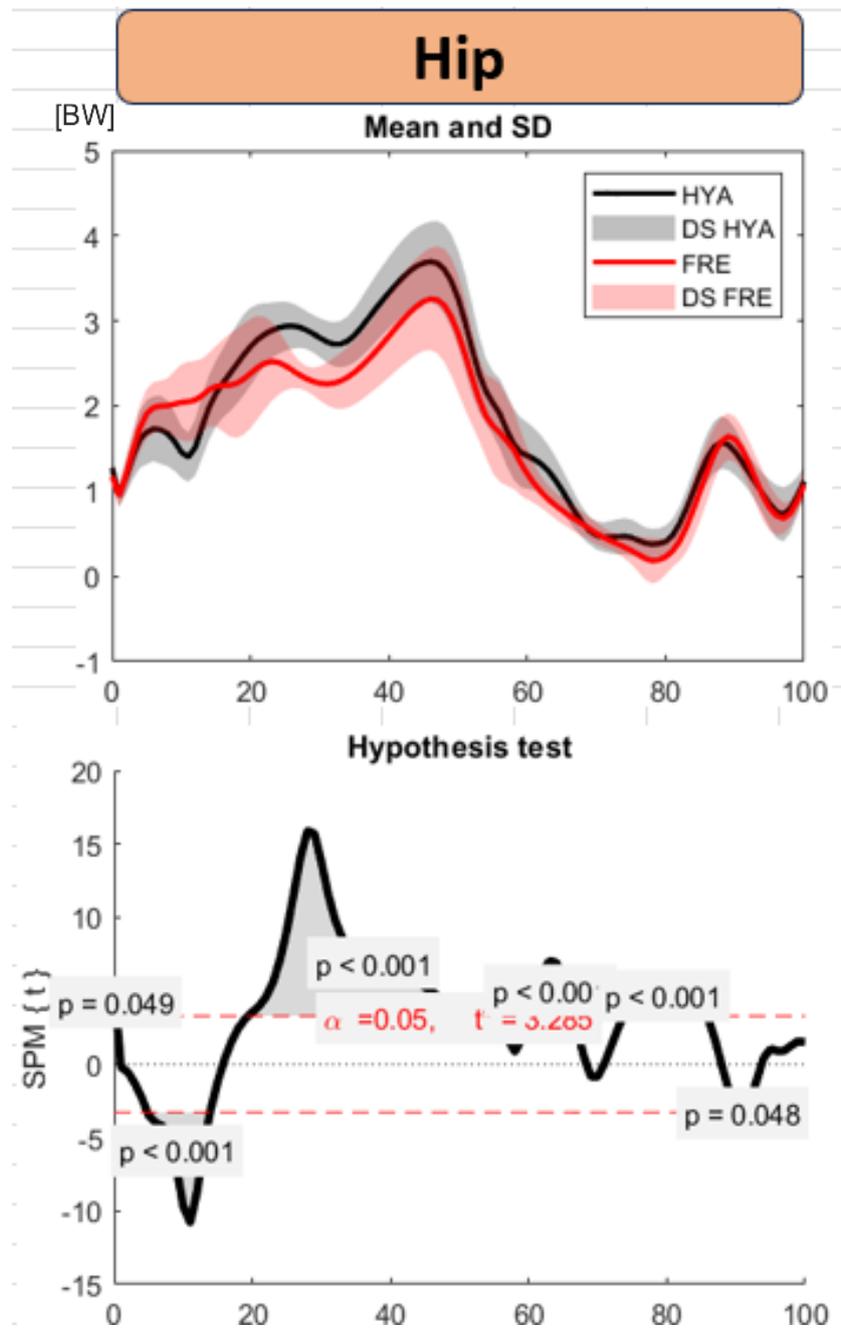


Fig36: Confronto HYA_FRE JRA anca

Sono evidenziate in grigio le zone per le quali è stata riscontrata una differenza statistica (p -value=0.05)

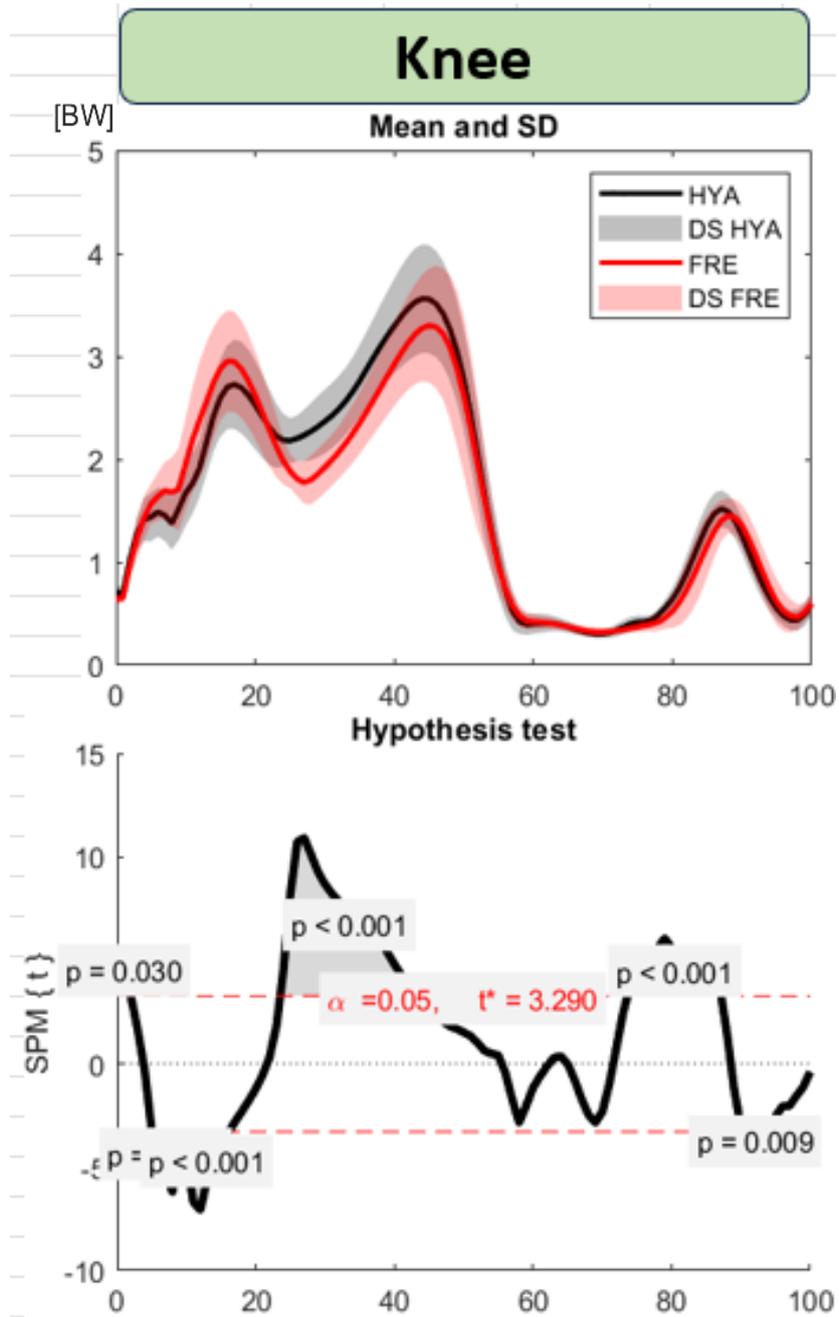


Fig37: Confronto HYA_FRE JRA ginocchio

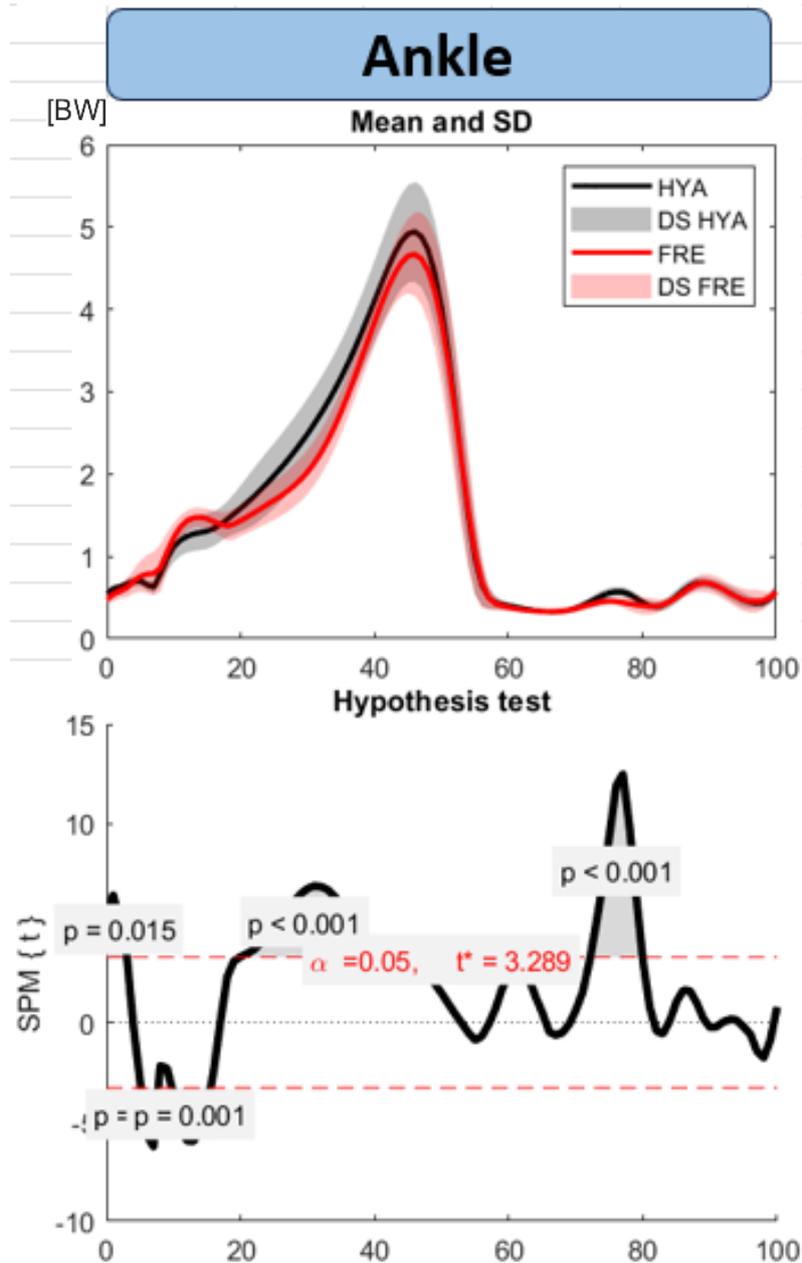


Fig38: Confronto HYA_FRE JRA caviglia

Sono evidenziate in grigio le zone per le quali è stata riscontrata una differenza statistica (p -value=0.05)

	Joint Reaction			Joint Reaction			Joint Reaction	
Hip	R^2	0.664	Knee	R^2	0.803	Ankle	R^2	0.913
	RMSE [BW]	0.613		RMSE [BW]	0.483		RMSE [BW]	0.408
	P_{set}	6.53E-13		P_{set}	3.42E-14		P_{set}	2.25E-12

Tabella 9: JRA, R^2 , RMSE, P_{set}

Capitolo 6: Discussione

In questo studio sono stati sviluppati modelli muscoloscheletrici di 15 soggetti, 10 giovani senza problemi di deambulazione e 5 anziani. Tali modelli sono stati successivamente utilizzati in OpenSim per condurre analisi biomeccaniche volte a studiare l'esecuzione di un task motorio semplice, i.e., camminata su livello piano, da un punto di vista cinematico e dinamico.

I modelli, ottenuti scalando il modello generico di riferimento Full Body Model [52] di OpenSim con i dati raccolti in laboratorio, sono stati ottimizzati modificandone alcuni parametri (i.e., MIF, OFL e TSL). Sebbene non personalizzati dal punto di vista anatomico (in quanto le immagini mediche non sono state elaborate), i modelli generici si basano su dati cadaverici e sono facilmente approssimabili alle dimensioni dei soggetti sotto studio. Negli ultimi anni sono stati presentati in letteratura numerosi modelli MSK generici con vari livelli di complessità (Delp et al., 1990; Anderson e Pandy, 1999; Arnold et al., 2010; Modenese et al., 2011; Marra et al., 2015; Rajagopal et al., 2016; Lai et al., 2017). Nel nostro caso studio si analizzano due gruppi diversi, uno di giovani e l'altro di anziani, nei quali è necessario sottolineare delle macro-differenze. In primis il tono e volume di massa muscolare è necessariamente differente; durante l'invecchiamento, anche nella migliore delle ipotesi, si registra una perdita di tessuto contrattile non trascurabile. In secondo luogo, anche le strutture di connettivo legamentose subiscono un deterioramento, meno evidente ma sicuramente influente. Ed infine, dato che lo studio si basa anche sulla dynapenia, che spesso volte si manifesta come sintomo preponderante nell'anziano fragile, è indubbiamente necessario porre peculiare attenzione alla definizione della MIF per questi soggetti (FRE), differenziandoli dai giovani (HYA) che non dovrebbero risentire di alcuna perdita di forza [15] [16].

Le principali differenze riscontrate tra i due gruppi si manifestano nella fase propulsiva del ciclo del passo. Si nota che i soggetti anziani tendono a minimizzare il carico in tutte le articolazioni in corrispondenza del picco massimo di ogni curva. L'esempio più evidente di tale comportamento si

manifesta in figura 37, che mostra le forze vincolari al ginocchio. Spesso proprio il ginocchio risulta l'articolazione più delicata e tassativamente infiammata per pazienti con problemi di deambulazione [70]. Inoltre, focalizzandoci sulla cinematica, per ognuno dei tre giunti analizzati è evidente anche dai grafici un ROM limitato. Le curve di cinematica dei due gruppi seguono un andamento molto simile ma in corrispondenza della massima estensione (o flessione) gli anziani tendono a decelerare il movimento ed arrestarlo in anticipo. Le motivazioni di questo comportamento non possono essere segnalate con certezza ma è possibile supporre che limitando il ROM, i legamenti ed i tendini risultino meno sollecitati nella fase di massimo allungamento e quindi meno soggetti a possibili infortuni. Un'altra ipotesi che può spiegare le differenze riscontrate può essere legata a dei piccoli dolori che si manifestano durante il task. Durante gli anni il cervello riesce a modificare i propri patterns motori per rendere meno pericoloso e doloroso l'atto motorio di camminata, semi-indispensabile per la sopravvivenza [71].

Per conferire solidità al presente lavoro è possibile confrontare i due gruppi studiati (HYA, FRE) con studi presenti in letteratura. Un primo paragone può essere eseguito con un caso studio che analizza cinque giovani uomini (maschi) e ne approfondisce la cinematica del ginocchio [72]. L'arto dominante, per tutti e cinque il destro, presenta un massimo angolo di flessione pari a 63.0° (Fig39 [72]). Il massimo grado di flessione del ginocchio del gruppo HYA è pari a 63.6° e per il gruppo FRE 60.4° . La popolazione giovane analizzata nei due studi si comporta in maniera simile e si discosta dall'andamento degli anziani che limitano maggiormente il range of motion del ginocchio in prossimità della massima flessione.

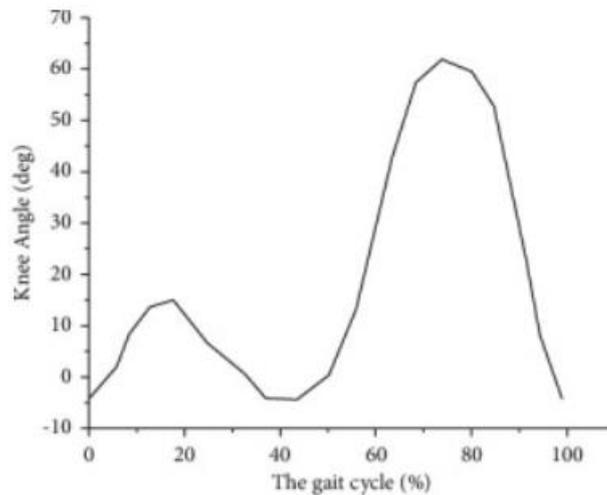


Fig39: Cinematica caviglia

Immagine presa da: Wang S. *Biomechanical Analysis of the Human Knee Joint. J Healthc Eng.* 2022 Mar 4;2022:9365362. doi: 10.1155/2022/9365362. PMID: 35281538; PMCID: PMC8916872, [72]

È possibile approfondire ulteriormente l'argomento andando a confrontare il profilo delle forze articolari del ginocchio ottenute nel presente elaborato con quelle conseguite da altri studi che trattano popolazioni confrontabili con quelle del caso in esaminato nel presente lavoro. Un interessante caso studio è il soggetto standardizzato "Stan" [73], rappresentativo di soggetti anziani (età 74 anni), con un impianto strumentato di protesi al ginocchio. In Fig40 è riportato il grafico relativo alla forza articolare verticale al ginocchio destro, ottenuta dal soggetto standardizzato "Stan" (Fig40, curva nera).

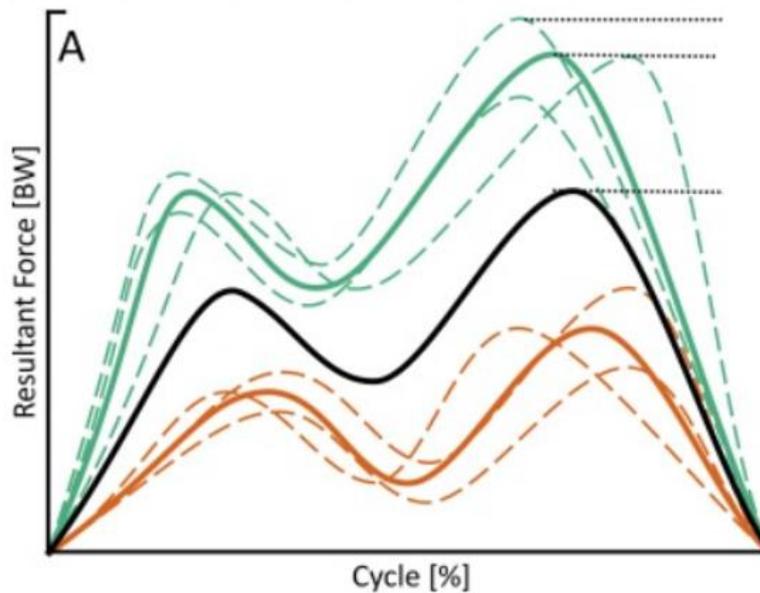


Fig40: JRA Caviglia

Immagine presa da: Dreyer MJ, Trepczynski A, Hosseini Nasab SH, Kutzner I, Schütz P, Weisse B, Dymke J, Postolka B, Moewis P, Bergmann G, Duda GN, Taylor WR, Damm P, Smith CR. *European Society of Biomechanics S.M. Perren Award 2022: Standardized tibio-femoral implant loads and kinematics. J Biomech. 2022 [73]*

Qualitativamente l'andamento della curva presenta due picchi di forza simili ai risultati del gruppo HYA, cioè la presenza del secondo massimo più importante del precedente. Il confronto con il gruppo di giovani sani rafforza i risultati ottenuti nel lavoro eseguito. Dal punto di vista numerico risulta interessante confrontare la componente massima della forza verticale al ginocchio tra il soggetto standardizzato "Stan" ed i campioni analizzati nel presente lavoro (Fig37). Il gruppo HYA presenta un massimo assoluto normalizzato pari a 3.69 BW, il gruppo FRE 3.33 BW, per quel che riguarda il soggetto standardizzato "Stan" questo valore è pari a 3.78 BW [73]. Il gruppo FRE rappresentativo degli anziani mostra un valore sensibilmente inferiore rispetto agli altri due gruppi in analisi. È possibile avanzare l'ipotesi che questo risultato controintuitivo possa derivare dal fatto che la presenza della protesi, che sostituisce le articolazioni deboli e danneggiate, permetta agli anziani di muoversi con schemi motori più attigui a quelli di adulto sano, risentendo meno di dolori legati alla deambulazione. Al contrario i soggetti appartenenti al gruppo FRE di anziani fragili sono stati selezionati e categorizzati come tali seguendo i criteri di inclusione dello studio *ProtoAging* che prevede una serie di sintomi legati alla debolezza articolare ed allo stesso tempo l'assenza di infortuni agli arti inferiori.

È lecito supporre che queste problematiche strutturali siano sopperite con una variazione del pattern di locomozione che comporta delle forze di contatto scaricate al ginocchio peculiari e differenti rispetto a quelle che caratterizzano una popolazione sana.

6.1 Limiti dello studio

Questo lavoro è il primo tassello di uno studio molto più ampio. In questa tesi ci si è concentrati su un sottogruppo di 15 soggetti (su 25 a disposizione) utilizzando modelli generici. Il tempo fruibile è stato investito in gran parte per la raccolta dati in laboratorio ed in secondo luogo nella rielaborazione dei dati su MoToNMS.

Una possibile fonte di errore proviene dal posizionamento virtuale dei markers. Infatti, sebbene il procedimento sia stato curato al meglio e ripetuto singolarmente per ogni soggetto, un minimo grado di inaccuratezza è inevitabile. Inoltre, gli artefatti da tessuto molle che contribuiscono all'incertezza sul tracciamento dei marcatori non sono trascurabili durante l'esecuzione del task motorio.

In secondo luogo, la procedura seguita per ottimizzare i parametri muscolari (discussa nel capitolo 3.3) potrebbe non aver portato a dei valori fisiologicamente plausibili. Tuttavia, come mostrato in vari studi in letteratura, questo passaggio è non solo necessario al fine di garantire un corretto funzionamento del modello (muscolare), ma anche l'unico possibile in mancanza di dati sperimentali da altre fonti. Solo con un tuning dei parametri muscolari ottenuto con approcci di tipo EMG-assisted o una personalizzazione guidata da immagini mediche (difficili da ottenere in vivo e in maniera minimamente invasiva) sarebbe possibile definire dei parametri più anatomicamente e fisiologicamente plausibili.

Infine, è importante sottolineare la discreta numerosità di dati di stereofotogrammetria disponibili. Diversi trials registrati sono stati scartati per problemi tecnico pratici nella registrazione delle reazioni vincolari da parte delle pedane dinamometriche (doppi contatti o contatti decentrati con le pedane). I trials utilizzati per ogni soggetto sono comunque di numero sufficiente; tuttavia, il numero limitato di questi indubbiamente incide sulla significatività statistica dei risultati ottenuti.

6.2 Sviluppi futuri

Un interessante sviluppo per il futuro sarà ampliare il bacino di modelli realizzando le medesime analisi anche con restanti 10 soggetti appartenenti al gruppo HYA al fine di rendere più solidi i risultati ottenuti.

Un margine di miglioramento consiste nell'implementare il processo di personalizzazione utilizzando le informazioni provenienti dalle immagini mediche ed allo stesso tempo perfezionare l'iter di processo per la realizzazione del singolo modello personalizzato. Utilizzando tali modelli è possibile minimizzare il margine di errore dovuto alla scalatura utilizzando geometrie proprie di ogni singolo soggetto. Allo stesso tempo è importante tenere conto che il procedimento completo è oneroso e complesso ed introduce fonti di incertezza dovute alla difficoltà di standardizzazione nei procedimenti non automatici eseguiti manualmente. Sono stati compiuti i primi passi in questa direzione realizzando dei primi modelli personalizzati che però non fanno parte del presente lavoro per motivi di tempistiche e completezza. La segmentazione delle geometrie ossee, muscolari e dei tessuti molli è stata eseguita utilizzando il software MIMICS (v24. Materialise, Leuven, BE). A partire dalle immagini RMN questo consente l'estrazione dei contorni dell'immagine e la definizione di aree e volumi estrapolati dall'immagine totale [74]. Tramite MeshLab [75] è possibile evidenziare segmenti delle superfici ossee e calcolare automaticamente i parametri geometrici alla base dell'idealizzazione dei giunti che vincolano reciprocamente le ossa. Le

geometrie ossee e muscolari, precedentemente segmentate, sono state caricate nel software nmsBuilder [76], utilizzato per la creazione del modello muscoloscheletrico personalizzato. All'interno di nmsBuilder è possibile generare in output un modello compatibile con il software OpenSim [52].

Un altro interessante campo da esplorare è quello di analisi più complesse che possono essere eseguite grazie al software CEINMS [52]; software che consente l'esecuzione di analisi di tipo EMG-assisted. In questo caso, il segnale EMG sperimentale viene fornito in ingresso alla simulazione per guidare il modello. Ne risulta una stima più fisiologicamente plausibile (rispetto a quanto ottenuto tramite ottimizzazione statica), in quanto l'equilibrio dinamico è soddisfatto non solo rispettando i limiti tetanici dei muscoli, ma anche il loro livello di attivazione. Per poter ottenere un'analisi flessibile che possa essere regolata in funzione della bontà del dato sperimentale viene utilizzata una funzione obiettivo che permette di variare l'influenza dei vari componenti grazie a dei coefficienti [77].

Capitolo 7: Conclusioni

L'obiettivo di questo studio consiste nell'identificare possibili differenze riscontrate durante il task di camminata tra popolazione giovane e soggetti anziani classificati come "fragili". Sono state utilizzate le informazioni mediche dei singoli soggetti per realizzare modelli MS, uno per ogni partecipante allo studio, senza fare riferimento a informazioni non specifiche relative a popolazioni di soggetti simili; ad eccezione del quinto capitolo ma solamente per un confronto puramente qualitativo ([72], [73]). Il processo di customizzazione richiede tempo ma fornisce un'informazione sempre più fedele all'aumentare del livello di precisione della personalizzazione.

Nonostante i limiti esposti nei precedenti capitoli il presente lavoro permette di sottolineare delle differenze significative tra cinematica, dinamica e forze di contatto articolari tra le due popolazioni in esame.

Inoltre, con i dati a disposizione, è possibile pensare e implementare ulteriori analisi con maggior livello di personalizzazione, così da rinforzare e consolidare i risultati ottenuti.

Ringraziamenti

Egregio Professore Marco Viceconti,

desidero esprimere la mia sincera gratitudine per avermi concesso l'opportunità di sviluppare il mio progetto di tesi all'interno del suo corso di studi. La sua guida e la sua cultura hanno significato molto per il mio sviluppo professionale e personale.

Dott. Giorgio Davico e stimati membri del Gruppo di Ricerca del Laboratorio di Tecnologia Medica,

Rivolgo il mio profondo riconoscimento a voi per il vostro supporto fondamentale durante il mio percorso. Giorgio, in particolare, ha giocato un ruolo cruciale nel mio apprendimento e nella realizzazione del mio progetto di tesi.

Ai miei genitori, sempre presenti al momento del bisogno, familiari, amici e alla mia preziosa compagna,

Desidero esprimere la mia profonda gratitudine a tutti voi. Il vostro costante sostegno e affetto sono stati il motore che ha alimentato il mio percorso accademico. Senza la vostra presenza e il vostro incoraggiamento, raggiungere questo traguardo sarebbe stato molto più difficile.

Grazie di cuore per essere stati al mio fianco in ogni momento.

Bibliografia

- [1] Ferruccio Fazio, Giovanni Simonetti, Paolo Casolari, Daniela Rodorigo - Quaderni del Ministero Della Salute - Criteri di appropriatezza clinica, tecnologica e strutturale nell'assistenza all'anziano - ISSN 2038-5293 - n. 6, novembre-dicembre 2010
- [2] Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2012
- [3] Galluzzo L, Feraldi A, Gruppo di lavoro WP5 della Joint Action ADVANTAGE. Il quadro epidemiologico della fragilità dell'anziano dai risultati della Joint Action europea ADVANTAGE. *Boll Epidemiol Naz* 2020
- [4] Pietro Checcucci, Robertà Fefè, Valeria Iadevaia (INAPP), Dott.ssa Daniela Galeone, Dott.ssa Maria Teresa Menzano - Le politiche per l'invecchiamento attivo al Ministero della Salute - Maggio 2020
- [5] Patrizia Brigoni, Salvatore De Masi, Manuela Di Franco, Giuseppe Rinonapoli, Emilio Romanini, Letizia Sampaolo, Giuseppe Turchetti, Nicola Vanacore – PNGL13 Prevenzione delle cadute da incidente domestico negli anziani LINEA GUIDA - maggio 2007/maggio 2009
- [6] Clemson L, Cumming RG, Kendig H, Swann M, Heard R, Taylor K. - The effectiveness of a community-based program for reducing the incidence of falls in the elderly: a randomized trial - 2004
- [7] Gillespie LD, Gillespie WJ, Robertson MC, Lamb SE, Cumming RG, Rowe BH - Interventions for preventing falls in elderly people – 2003
- [8] Ilich JZ, Brownbill RA, Tamborini L - Bone and nutrition in elderly women: protein, energy, and calcium as main determinants of bone mineral density - 2003
- [9] Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E, Vandewoude M, Visser M, Zamboni M - Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis - 2019 Jan 1
- [10] Aurelio Lo Buglio, Antonino Romano, Gianluigi Vendemiale - Istituto di Medicina Interna e dell'Invecchiamento – L Sarcopenia – 2017
- [11] Melton III LJ. Adverse outcomes of osteoporotic fractures in the general population - *J Bone Miner Res* -2003 -18:1139-41
- [12] Siddiqui JA, Partridge NC. Physiological Bone Remodeling: Systemic Regulation and Growth Factor Involvement. *Physiology (Bethesda)*. 2016 May;31(3):233-45. doi: 10.1152/physiol.00061.2014. PMID: 27053737; PMCID: PMC6734079.
- [13] Thomas M. Link, *Radiology of Osteoporosis*, Canadian Association of Radiologists Journal, Volume 67, Issue 1, 2016,ISSN 0846-5371
- [14] Alberto Pilotto, Roberto Aquilani, Federica Boschi, Annalisa Barbieri, Maria Luisa Amerio, Maria Antonia Fusco - FONDAZIONE ADI: POSITION PAPER - Fragilità e sarcopenia

nell'anziano: la posizione della Fondazione A.D.I. (Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica) - ADI 2014

[15] Weinsier RL, Krumdieck CL - Dairy foods and bone health: examination of the evidence - *Am J Clin Nutr* 2000 - 72:681-9.

[16] Clark BC, Taylor JL. Age-related changes in motor cortical properties and voluntary activation of skeletal muscle. *Curr Aging Sci.* 2011 Dec;4(3):192-9. doi: 10.2174/1874609811104030192. PMID: 21529329; PMCID: PMC3184350.

[17] Zmarich, Claudio. "Dinamiche articolatorie nella produzione verbale fluente di normoparlanti e balbuzienti." R. Del Monte & A. Bristot (a cura di), *Atti delle XI Giornate di Studio del GFS (AIA)*, Venezia (1999): 217-230

[18] Latash ML, Levin MF, Scholz JP, Schöner G. Motor control theories and their applications. *Medicina (Kaunas)*. 2010;46(6):382-92. PMID: 20944446; PMCID: PMC3017756.

[19] Brotto M, Abreu EL - Sarcopenia: Pharmacology of Today and Tomorrow - *JPET* 2012 - 343:540-6.

[20] Fukuchi CA, Fukuchi RK, Duarte M. Effects of walking speed on gait biomechanics in healthy participants: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2019 Jun 27;8(1):153. doi: 10.1186/s13643-019-1063-z. PMID: 31248456; PMCID: PMC6595586.

[21] Romito, L. M. A. "Terapia dei disturbi della deambulazione e della postura nei disordini del movimento: l'effetto dei farmaci e della terapia chirurgica." (2006).

[22] Ferrari, Adriano, et al. "Strumenti di valutazione dell'evoluzione funzionale." *Le forme spastiche della paralisi cerebrale infantile: Guida all'esplorazione delle funzioni adattive* (2005): 75-93.

[23] Menolotto, Matteo, et al. "Motion capture technology in industrial applications: A systematic review." *Sensors* 20.19 (2020): 5687.

[24] Aristotle - *On the Gait of Animals*, Kessinger Publishing - 1 giugno 2004

[25] Fischer, Otto, Braune, Wilhelm, *Der Gang des Menschen: Versuche am unbelasteten und belasteten Menschen* - 1895

[26] Cimolin V, Condoluci C, Costici PF, Galli M. A proposal for a kinetic summary measure: the Gait Kinetic Index. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2019 Jan

[27] Taborri J, Palermo E, Rossi S, Cappa P. Gait Partitioning Methods: A Systematic Review. *Sensors (Basel)*. 2016 Jan 6;16(1):66. doi: 10.3390/s16010066. PMID: 26751449; PMCID: PMC4732099.

[28] Khadria A. Tools to measure membrane potential of neurons. *Biomed J.* 2022 Oct

[29] Stålberg E, van Dijk H, Falck B, Kimura J, Neuwirth C, Pitt M, Podnar S, Rubin DI, Rutkove S, Sanders DB, Sonoo M, Tankisi H, Zwartz M. Standards for quantification of EMG and neurography. *Clin Neurophysiol.* 2019 Sep

- [30] Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010 Jul
- [31] Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, Patel HP, Syddall H, Cooper C, Sayer AA. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age Ageing*. 2011 Jul
- [32] Rhodes CJ. Magnetic resonance spectroscopy. *Sci Prog*. 2017 Sep 1
- [33] Giorgio Cittadini, Giuseppe Cittadini, Francesco Sardanelli - Diagnostica per immagini e radioterapia- ECIG - 2008
- [34] Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, Heitmann BL, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, Schols AM, Pichard C; Composition of the ESPEN Working Group. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods
- [35] Gohary, Tarek, Elkader, Samiha, Alshenqiti, Abdullah, Ibrahim, Mahmoud, Assessment of hand-grip and key-pinch strength at three arm positions among healthy college students: Dominant versus non-dominant hand, 2019/11/01, DO - 10.1016/j.jtumed.2019.10.001
- [36] R. B. Davis III, S. Ounpuu, D. Tyburski, J. R. Gage. A gait analysis data collection and reduction technique. 1991, *Human movement science*, Vol. 10, p. 575-587.
- [37] Plug-in Gait Reference Guide - VICON - 25 March 2021
- [38] Brito da Luz S, Modenese L, Sancisi N, Mills PM, Kennedy B, Beck BR, Lloyd DG. Feasibility of using MRIs to create subject-specific parallel-mechanism joint models. *J Biomech*. 2017 Feb 28;53:45-55. doi: 10.1016/j.jbiomech.2016.12.018. Epub 2016 Dec 29. PMID: 28153474.
- [39] Wouter Schallig, Josien C. van den Noort, Jennifer McCahill, Julie Stebbins, Alberto Leardini, Mario Maas, Jaap Harlaar, Marjolein M. van der Krogt, Comparing the kinematic output of the Oxford and Rizzoli Foot Models during normal gait and voluntary pathological gait in healthy adults, 2020
- [40] Teixeira BG, Araújo VL, Santos TRT, Magalhães FA, Resende RA, Schallig W, van der Krogt MM, Fonseca ST, Souza TR. Comparison between the Rizzoli and Oxford foot models with independent and clustered tracking markers. *Gait Posture*. 2022 Jan
- [41] Morgan EF, Unnikrisnan GU, Hussein AI. Bone Mechanical Properties in Healthy and Diseased States. *Annu Rev Biomed Eng*. 2018 Jun 4;20:119-143. doi: 10.1146/annurev-bioeng-062117-121139. PMID: 29865872; PMCID: PMC6053074.
- [42] Giovanna Farinella – Modelli muscoloscheletrici personalizzati - Edizioni Accademiche Italiane – 2014

- [43] Morgan EF, Unnikrisnan GU, Hussein AI. Bone Mechanical Properties in Healthy and Diseased States. *Annu Rev Biomed Eng.* 2018 Jun 4;20:119-143. doi: 10.1146/annurev-bioeng-062117-121139. PMID: 29865872; PMCID: PMC6053074.
- [44] Emilio Carbone, Federico Cicirata , Giorgio Aicardi - *Fisiologia: dalle molecole ai sistemi integrati – Edises - 23 marzo 2018*
- [45] Trentin, Natali , *Caratterizzazione biomeccanica dei tendini e dei legamenti del piede*, 2010-02-18 , e88946e7-1bfd-445f-9842-c93abdcca514, <https://hdl.handle.net/20.500.12608/13247>
- [46] Elaine N. Marieb, *Apparato muscolare*, in *Il corpo umano anatomia fisiologica*
- [47] Stretching Skeletal Muscle: Chronic Muscle Lengthening through Sarcomerogenesis, Zöllner AM, Abilez OJ, Böhl M, Kuhl E (2012) Stretching Skeletal Muscle: Chronic Muscle Lengthening through Sarcomerogenesis. *PLOS ONE* 7(10): e45661. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045661>
- [48] Gardenier J, Garg R, Mudgal C. Upper Extremity Tendon Transfers: A Brief Review of History, Common Applications, and Technical Tips. *Indian J Plast Surg.* 2020 Aug;53(2):177-190. doi: 10.1055/s-0040-1716456. Epub 2020 Aug 29. PMID: 32884184; PMCID: PMC7458847.
- [49] Fregly, B.J., Besier, T.F., Lloyd, D.G., Delp, S.L., Banks, S.A., Pandy, M.G. and D'Lima, D.D. (2012), Grand challenge competition to predict in vivo knee loads. *J. Orthop.*
- [50] Schmitt S, Günther M, Rupp T, Bayer A, Häufle D. Theoretical Hill-type muscle and stability: numerical model and application. *Comput Math Methods Med.* 2013;2013:570878. doi: 10.1155/2013/570878. Epub 2013 Nov 12. PMID: 24319495; PMCID: PMC3844250.
- [51] Millard, M., Uchida, T., Seth, A., and Delp, S. L. (February 7, 2013). "Flexing Computational Muscle: Modeling and Simulation of Musculotendon Dynamics." *ASME. J Biomech Eng.* February 2013
- [52] <https://simtk.org/>
- [53] Thelen, D. G. (February 14, 2003). "Adjustment of Muscle Mechanics Model Parameters to Simulate Dynamic Contractions in Older Adults ." *ASME. J Biomech Eng.* February 2003
- [54] Malhotra G, Hansford BG, Felcher C, Wuerfel KA, Yablon CM. Fluoroscopic-guided procedures of the lower extremity. *Skeletal Radiol.* 2023 May;52(5):855-874. doi: 10.1007/s00256-022-04139-w. Epub 2022 Aug 5. PMID: 35930079; PMCID: PMC9362560.
- [55] Cartee RE, Hudson JA, Finn-Bodner S. Ultrasonography. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1993 Mar;23(2):345-77. doi: 10.1016/s0195-5616(93)50032-3. PMID: 8465495.
- [56] Ao D, Vega MM, Shourijeh MS, Patten C, Fregly BJ. EMG-driven musculoskeletal model calibration with estimation of unmeasured muscle excitations via synergy extrapolation. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022 Sep 7;10:962959. doi: 10.3389/fbioe.2022.962959. PMID: 36159690; PMCID: PMC9490010.
- [57] Viceconti M, Pappalardo F, Rodriguez B, Horner M, Bischoff J, Musuamba Tshinanu F. In silico trials: Verification, validation and uncertainty quantification of predictive models used

in the regulatory evaluation of biomedical products. *Methods*. 2021 Jan;185:120-127. doi: 10.1016/j.ymeth.2020.01.011. Epub 2020 Jan 25. PMID: 31991193; PMCID: PMC7883933.

[58] <https://www.treccani.it/vocabolario/>

[59] Bideault G, Scaccia A, Zahel T, Landertinger RW, Daluwatte C. Verification and Validation of Computational Models Used in Biopharmaceutical Manufacturing: Potential Application of the ASME Verification and Validation 40 Standard and FDA Proposed AI/ML Model Life Cycle Management Framework. *J Pharm Sci*. 2021 Apr;110(4):1540-1544. doi: 10.1016/j.xphs.2021.01.016. Epub 2021 Jan 23. PMID: 33493480.

[60] van Vucht N, Santiago R, Lottmann B, Pressney I, Harder D, Sheikh A, Saifuddin A. The Dixon technique for MRI of the bone marrow. *Skeletal Radiol*. 2019 Dec;48(12):1861-1874. doi: 10.1007/s00256-019-03271-4. Epub 2019 Jul 15. PMID: 31309243.

[61] <https://www.digitimer.com/>

[62] Alberto Leardini, Zimi Sawacha, Gabriele Paolini, Stefania Inghosso, Roberto Natio, Maria Grazia Benedetti, A new anatomically based protocol for gait analysis in children, *Gait & Posture*, Volume 26, Issue 4, 2007, Pages 560-571, ISSN 0966-6362

[63] <https://www.amti.biz/>

[64] Browne W, Nair BKR. The Timed Up and Go test. *Med J Aust*. 2019 Jan;210(1):13-14.e1. doi: 10.5694/mja2.12045. Epub 2018 Dec 28. PMID: 30636313.

[65] <https://biomechanical-toolkit.github.io/mokka/>

[66] Merletti R, Botter A, Cescon C, Minetto MA, Vieira TM. Advances in surface EMG: recent progress in clinical research applications. *Crit Rev Biomed Eng*. 2010;38(4):347-79. doi: 10.1615/critrevbiomedeng.v38.i4.20. PMID: 21133838.

[67] Modenese L, Kohout J. Automated Generation of Three-Dimensional Complex Muscle Geometries for Use in Personalised Musculoskeletal Models. *Ann Biomed Eng*. 2020 Jun;48(6):1793-

[68] Serrien B, Goossens M, Baeyens JP. Statistical parametric mapping of biomechanical one-dimensional data with Bayesian inference. *Int Biomech*. 2019 Dec;6(1):9-18. doi: 10.1080/23335432.2019.1597643. PMID: 34042004; PMCID: PMC8211129.

[69] Mishra P, Singh U, Pandey CM, Mishra P, Pandey G. Application of student's t-test, analysis of variance, and covariance. *Ann Card Anaesth*. 2019 Oct-Dec;22(4):407-411. doi: 10.4103/aca.ACA_94_19. PMID: 31621677; PMCID: PMC6813708.

[70] Dainese P, Wyngaert KV, De Mits S, Wittoek R, Van Ginckel A, Calders P. Association between knee inflammation and knee pain in patients with knee osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022 Apr;30(4):516-534. doi: 10.1016/j.joca.2021.12.003. Epub 2021 Dec 27. PMID: 34968719.

[71] <https://hdl.handle.net/1889/4827>

[72] Wang S. Biomechanical Analysis of the Human Knee Joint. *J Healthc Eng*. 2022 Mar 4;2022:9365362. doi: 10.1155/2022/9365362. PMID: 35281538; PMCID: PMC8916872.

[73] Dreyer MJ, Trepczynski A, Hosseini Nasab SH, Kutzner I, Schütz P, Weisse B, Dymke J, Postolka B, Moewis P, Bergmann G, Duda GN, Taylor WR, Damm P, Smith CR. European Society of Biomechanics S.M. Perren Award 2022: Standardized tibio-femoral implant loads and kinematics. *J Biomech.* 2022 Aug;141:111171. doi: 10.1016/j.jbiomech.2022.111171. Epub 2022 Jun 13. PMID: 35803037..

[74] <https://www.materialise.com/en/healthcare/mimics-innovation-suite/mimics>

[75] <https://www.meshlab.net/>

[76] <http://www.nmsbuilder.org/>

[77] EMG-Driven Forward-Dynamic Estimation of Muscle Force and Joint Moment about Multiple Degrees of Freedom in the Human Lower Extremity, Sartori M, Reggiani M, Farina D, Lloyd DG (2012)