

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN
Scienze Biomediche e Neuromotorie

Ciclo XXXII

Settore Concorsuale: 06/F4

Settore Scientifico Disciplinare: MED/33

Medicina personalizzata e di precisione: ortesi sensorizzate stampate in 3D come strumento di diagnosi quantitativa e monitoraggio del movimento

Presentata da: Dr. Lorenzo Brognara

Coordinatore Dottorato

Prof. Pietro Cortelli



Supervisore

Prof. Nicola Baldini



Esame finale anno 2019

*“Progress in science depends on new techniques, new discoveries
and new ideas, probably in that order”*

Sydney Brenner

Abstract	<i>pag. 1</i>
Introduzione	<i>pag. 2</i>
Capitolo 1 stato dell'arte	<i>pag. 4</i>
1.1 medicina personalizzata	<i>pag. 4</i>
1.2 medicina di precisione	<i>pag. 6</i>
Capitolo 2 Analisi del cammino normale e patologico.	<i>pag. 8</i>
2.1 il cammino normale e patologico	<i>pag. 8</i>
2.2 la deambulazione nel paziente con Parkinson	<i>pag. 13</i>
Capitolo 3 I sensori inerziali: strumenti utili per il monitoraggio del movimento	<i>pag. 16</i>
Capitolo 4 Prototipazione rapida, stampa 3D e laser scanning	<i>pag. 22</i>
4.1 tecnologia Fused Depositing Modelling	<i>pag. 24</i>
4.2 laser scanning	<i>pag. 27</i>
Capitolo 5 Studio e ottimizzazione del processo di fabbricazione additiva (FDM) per la realizzazione di calzature personalizzate e sensorizzate per il monitoraggio del paziente neurologico	<i>pag. 29</i>
5.1 studio delle proprietà meccaniche dei materiali	<i>pag. 29</i>
5.2 disegno e stampa della calzatura	<i>pag. 36</i>
Capitolo 6 Discussione	<i>pag. 43</i>
Capitolo 7 Conclusione	<i>pag. 44</i>
Bibliografia	<i>pag. 45</i>

Abstract

Obiettivo di questa tesi di dottorato è di mostrare un metodo sperimentale e innovativo attraverso il quale è possibile realizzare una calzatura personalizzata e sensorizzata mediante un processo di fabbricazione additiva di Fused Deposition Modelling (FDM). I recenti progressi tecnologici e lo sviluppo di nuovi approcci nella realizzazione di dispositivi su misura, come la prototipazione rapida a mezzo di scansione laser e la stampa additiva, hanno evidenziato la potenzialità di un miglioramento significativo della produzione di questi dispositivi in termini di riproducibilità, qualità del prodotto e abbattimento dei costi. La riproducibilità del processo e la validazione del dispositivo si sono basate sull'interazione di diverse competenze: cliniche, biomeccaniche, di scienza dei materiali e di design. In seguito ad uno studio sulle proprietà meccaniche dei materiali esistenti e al perfezionamento del processo di design della protesi personalizzata è stato ideato un sistema per creare all'interno delle ortesi uno spazio dedicato alla sensoristica. Queste protesi dotate di dispositivi tecnologici come i sensori inerziali, gravimetrici, GPS e sistemi di trasmissione wireless potranno essere utili non solo per migliorare l'assetto del piede, organo sensoriale e motorio di centrale importanza per il sistema biomeccanico e posturale-proprioceettivo del corpo umano, ma anche come strumento di diagnosi quantitativa e qualitativa nonché come sistema di monitoraggio dei risultati clinici in ambito neurologico, ortopedico e riabilitativo.

Introduzione

La medicina personalizzata e di precisione si basa sulla capacità di utilizzare il più gran numero di dati, tra cui quelli genetici e morfologici, per mirare le terapie riabilitative, i trattamenti e le cure sulle esigenze del singolo paziente. Il rapido sviluppo dell' Information and Communications Technology permette ad oggi di integrare molti elementi e valori difficilmente raggruppabili con l'utilizzo di risorse cartacee. Tra le aree che possono beneficiare di questo nuovo approccio ci sono quelle dell'oncologia, della neurologia e in generale tutte quelle aree in cui lo scambio delle informazioni e dei dati tramite reti e strumenti informatici possono creare un valore aggiunto alle terapie somministrate. Il tema, inizialmente nato in relazione alla farmacogenetica, è stato sviluppato anche in riferimento alle protesi e ai dispositivi di vario tipo, utili nell'accrescere gli attuali modelli assistenziali in riferimento soprattutto alle problematiche di salute di persone anziane, con cronicità o portatrici di disabilità.

L'invito delle comunità scientifiche di tutto il mondo è quello di sviluppare in maniera costruttiva attraverso la ricerca un dibattito intorno alla medicina di precisione e di impegnarsi affinché i pazienti possano beneficiare di questi trattamenti innovativi. I continui e recenti sviluppi tecnologici hanno permesso un rapido calo dei costi delle strumentazioni che fino a pochi anni fa, visto l'elevato costo, potevano essere un limite alla diffusione di queste metodiche. La precision medicine non si basa solo sull'innovazione ma rivede, precisa e individua in modo più accurato quanto le linee guida e l'Evidence Base Medicine siano accurate per le esigenze e caratteristiche di ogni singolo paziente. I pazienti più coinvolti sono quelli anziani, in cui l'incidenza di malattie croniche è più alta.

I settori e gli ambiti clinici riconoscono caratteristiche diverse a seconda della multifattorialità della patologia. Per quanto riguarda i disturbi del movimento legati a malattie neurologiche come il Parkinson, l'introduzione in medicina di strumenti di precisione come i sensori inerziali di movimento hanno fornito un importante supporto alla diagnosi clinica permettendo di identificare i sintomi motori più precocemente e calibrando meglio il percorso terapeutico a seconda della diversa risposta e tolleranza ai farmaci di ogni singolo paziente. Il controllo dei sintomi e il rallentamento della progressione della malattia possono essere

migliorati con strategie di cura personalizzate per il paziente che viene costantemente monitorato in seguito alla terapia farmacologica. Analizzare i sintomi motori con più precisione rispetto alle valutazioni ambulatoriali permetterà di conoscere le esigenze specifiche del singolo paziente rendendo oggettivo il risultato della cura e identificando la reale efficacia della terapia. Registrare i sintomi assiali, posturali, distonici o legati a tremori con più accuratezza permetterà di evitare diagnosi tardive e disporre di outcome più completi per le cure somministrate.

Oggetto di questa tesi di dottorato è quello di mostrare una metodica innovativa che possa essere utilizzata dal paziente in modo semplice, continuativo e a domicilio (Activities of Daily Living). Per rendere queste analisi affidabili e di facile attuazione ho pensato di ideare una calzatura sensorizzata e stampata in 3D che i pazienti possano comodamente utilizzare all'interno delle proprie abitazioni durante le normali attività domestiche e quotidiane. Il movimento e il benessere del paziente affetto da patologie neurologiche quali il Parkinson potrà quindi essere valutato prima, durante e dopo la somministrazione delle cure, ricevendo quindi una più precisa e personalizzata terapia farmacologica.

Capitolo 1 Stato dell'arte

1.1 Medicina Personalizzata

Per Medicina Personalizzata si intende il processo che porta alla prescrizione di terapie in relazione alle individualità definite dalle informazioni genetiche e fisiopatologiche di ogni singolo individuo.

Il concetto di personalizzazione tiene conto delle condizioni generali della persona adattando le diverse terapie laddove ci siano delle multi-cronicità, studiando l'interazione e l'effetto di più terapie sul benessere generale di ogni singolo individuo.

I primi lavori pubblicati in cui appare il termine "medicina personalizzata" risalgono al 1999 anche se alcuni concetti chiave erano già apparsi agli inizi degli anni '60 (1). Le recenti scoperte e sviluppi tecnologici hanno velocemente portando questo nuovo paradigma ad essere una realtà concreta facilmente utilizzabile a livello clinico. Ogni paziente presenta delle proprie specificità genetiche e ambientali, che richiedono una cura personalizzata e di tipo predittivo e partecipativo.

Pur essendo la medicina personalizzata legata alla farmacogenetica e agli effetti della variabilità genetica (polimorfismo), interrogarsi sulla medicina personalizzata significa anche riflettere su nuovi modelli diagnostici e sull'inefficacia di alcune terapie su un numero molto elevato di pazienti. Personalizzare una diagnosi e un trattamento avendo a disposizione il più grande numero di dati raccolti da strumenti bioinformatici e diagnostici si traduce in una migliore gestione delle malattie croniche.

Importanti passi in avanti fatti nel campo della medicina traslazionale permettono di avere continue e nuove conoscenze che dalla scienza di base vengono trasferite a quella biomedica portando nuovi strumenti e applicazioni diagnostiche/terapeutiche (2,3). In alcuni campi, come ad esempio quello delle terapie con cellule staminali, si è visto come il risultato raggiunto sia stato sia più efficace nei casi in cui è stata personalizzata e regolata la cura in base al profilo specifico del paziente. Impostare terapie personalizzate sul paziente risulta essere utile anche per ridurre i costi e il quantitativo di farmaci assunti.

Le potenzialità dell'intelligenza artificiale, l'uso dei big data e delle nuove tecnologie, sempre più utilizzate a livello clinico (diagnostico e terapeutico), rivoluzionerà la professione medica, cambiando ad esempio i modelli di ricerca, non più ipotetico-deduttivi (causa-effetti-retroazioni) ma per correlazione ed interdipendenze (4). Il cambiamento atteso per i medici e

pazienti riguarderà una “personalizzazione” dell’assistenza partendo dalla prima visita (come il Chronic Care Model) e la precisione diagnostico-terapeutica (che verrà affrontata nel prossimo capitolo, 1.3). Se è vero che ad oggi non esistono ancora robot o algoritmi in grado di svolgere un processo logico-deduttivo complesso e su più livelli come invece è in grado di fare una mente umana preparata e formata, è tuttavia importante osservare con attenzione i continui perfezionamenti di questi algoritmi e software (5). Probabilmente infatti questi sistemi non sostituiranno mai la preparazione, le conoscenze e l’esperienza del medico, è più facile che i medici capaci di utilizzare questi sistemi e algoritmi sostituiranno i colleghi che non sono in grado di utilizzarli e che quindi dispongono di meno opzioni per la loro clinica (Fig. 1).

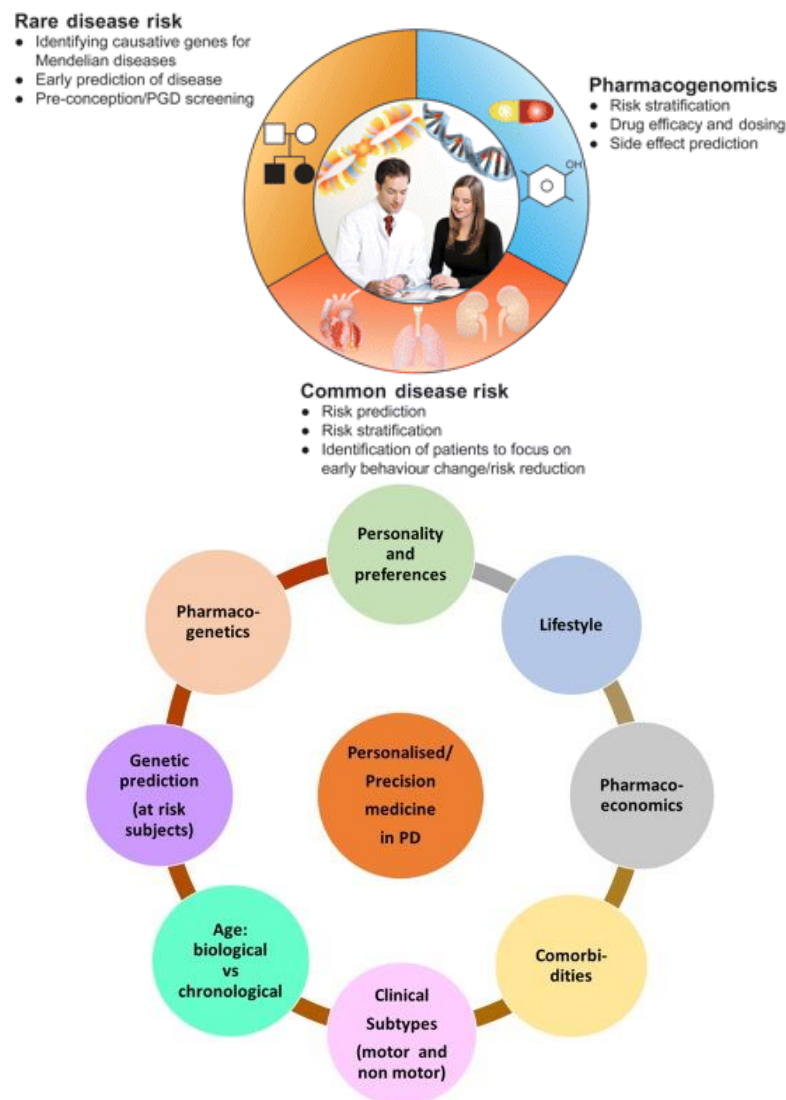


Fig 1. Tecnologie e pratiche che determineranno la transizione alla medicina personalizzata (6). Diagramma di flusso circolare della medicina personalizzata nel Parkinson (7).

1.3 Medicina di Precisione

I termini medicina di precisione e personalizzata sono spesso usati in modo intercambiabile. Molti clinici sostengono di aver sempre praticato medicine individualizzate e personalizzate e personalmente mi trovo d'accordo. Per questo motivo, il termine medicina di precisione, chiarisce maggiormente come i nuovi dispositivi ad elevato contenuto tecnologico quali i sensori inerziali siano importanti per il monitoraggio e l'oggettivazione dell'efficacia delle terapie erogate.

Mentre la medicina di precisione si identifica sempre di più verso una specializzazione chiara, la personalizzazione, la cui crescita è direttamente proporzionale a quella della medicina di precisione (in quanto maggiori sono i progressi nella direzione della precisione e maggiore sarà l'attenzione per rafforzare la personalizzazione) si pone in un ambito più olistico della persona (8-11).

L'interesse scientifico intorno a questo tema è cresciuto sensibilmente nel 2014, quando si è registrato un aumento delle pubblicazioni scientifiche inerenti all'argomento del 66%. Tuttavia il primo articolo presente nella banca dati NCBI riguardo la medicina di precisione risale al 1952 anche se andando ancora più indietro nel tempo osserviamo come, a fine Ottocento, il medico canadese William Osler introdusse il concetto partendo dall'osservazione di una grande variabilità esistente tra gli individui nella risposta alle medesime terapie. Gli Stati Uniti d'America nel 2016, sotto la presidenza Obama, hanno istituito la Precision Medicine Initiative coinvolgendo pazienti, medici, ricercatori, avvocati e leader dell'industria farmaceutica. Con un finanziamento di 215 milioni di dollari, suddivisi tra National Institutes of Health, NIH National Cancer Institute e Food and Drug Administration si sono posti l'obiettivo di migliorare con metodi moderni l'applicazione della genomica e delle immense quantità di dati unendole con le conoscenze tecnologiche ed ampliando così le scoperte in ambito biomedico (12-15).

L'obiettivo di migliorare i risultati clinici delle terapie erogate in relazione alla diversa severità dei sintomi, riducendo al minimo gli effetti collaterali o avversi, è stata affidata negli anni a scale valutative con un'alta variabilità intra ed inter operatore compilate a livello ambulatoriale in visite di una durata media di 15 minuti. In letteratura si è notato anche quanto siano imprecisi i diari clinici domiciliari sui quali i pazienti, soprattutto se affetti da demenza, non riescono a riportare i propri sintomi in maniera dettagliata e precisa rendendo approssimativa la valutazione del paziente.

La novità, tuttavia, è il ritmo dei progressi nelle opzioni diagnostiche e terapeutiche (16). Basti pensare alla gestione delle malattia di Parkinson che, come noto, è influenzata da molti fattori esterni come l'età, la personalità, lo stile di vita, la farmacogenetica e le comorbidità (Fig. 2).

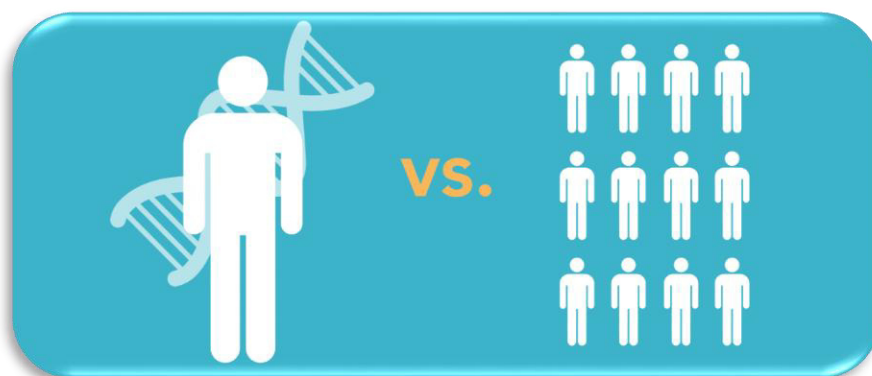


Fig 2. Medicina di precisione (17).

Capitolo 2 Analisi del cammino normale e patologico.

2.1 Il cammino normale e patologico

L'interesse per l'analisi del movimento è in costante crescita non solo da un punto di vista della clinica ma anche della ricerca dove le recenti scoperte tecnologiche hanno reso più semplici e meno costose valutazioni e calcoli di alcune misurazioni quali la cinematica, la cinetica e l'elettromiografia. Da un punto di vista clinico risulta essere molto importante la definizione delle caratteristiche del cammino fisiologico, argomento chiave per chi si appresta, dopo una elaborazione dei dati, a studiare ed analizzare i pazienti affetti da patologie che direttamente o indirettamente deteriorano il movimento. Il cammino utilizza una sequenza ripetitiva di movimenti degli arti al fine di fare avanzare il corpo mantenendo contemporaneamente la stabilità dell'appoggio. Ogni fase comprende una serie di interazioni tra i vari segmenti degli arti inferiori e la massa corporea totale che viene turbata continuamente da stimoli propriocettivi legati a superfici variabili o ostacoli, per questo motivo un'analisi accurata del cammino deve considerare tre fasi: la prima in cui si suddivide il ciclo in base alle variazioni di contatto reciproco con il suolo da parte dei due piedi; la seconda che considera le caratteristiche di tempo e spazio del passo ed infine la terza che identifica il significato funzionale degli eventi nell'ambito del ciclo del passo ed individua i periodi come fasi funzionali del cammino. È evidente come l'efficienza di queste fasi e del cammino sia influenzata dalla mobilità articolare, dall'attività muscolare e soprattutto dalla componente neuromotoria.

La valutazione di queste patologie risulta essere complessa e spesso necessita di approfondimenti strumentali in laboratori per l'analisi del movimento oppure in alcuni casi anche a livello domiciliare affinché si riescano ad identificare e quantificare eventi avversi che compaiono con una tempistica non preventivabile. L'analisi del cammino deve considerare la multifattorialità degli eventi, partendo dalla conoscenza del cammino normale e le modificazioni che le varie patologie ne comportano.

Il cammino in piano, ovvero rettilineo, rappresenta la funzione e lo schema di base della locomozione. Durante questa fase il corpo viene diviso in due unità funzionali: l'unità passeggero (rappresentata dalla testa, collo, tronco e braccia) la cui richiesta funzionale è molto bassa se non per il mantenimento della stabilità posturale e l'unità locomotrice (che comprende i due arti inferiori e la pelvi) che svolge le funzioni di propulsione, stabilità durante l'appoggio, assorbimento dell'impatto e conservazione dell'energia. Le braccia svolgono tuttavia un ruolo non secondario poiché oscillando alternativamente forniscono

un'importante forza di bilanciamento minimizzando lo spostamento rotatorio dato dal movimento degli arti inferiori. La stabilità durante l'ortostasi si verifica solo laddove vi sia un equilibrio funzionale tra la posizione delle articolazioni e la loro attività muscolare. Durante il cammino invece si aggiunge la necessità del corpo di dover controllare la caduta del baricentro e la forza di avanzamento dell'arto in oscillazione. Il quantitativo di energia muscolare richiesta per queste azioni risulta essere un indice molto importante nella determinazione della capacità di svolgere il compito motorio. Una delle strategie adottate per il risparmio energetico è quella di ridurre la distanza tra il centro di gravità e la linea di progressione del corpo. A tal proposito risulta molto importante studiare la caduta controlaterale, la rotazione orizzontale e lo spostamento laterale della pelvi (Fig. 3).

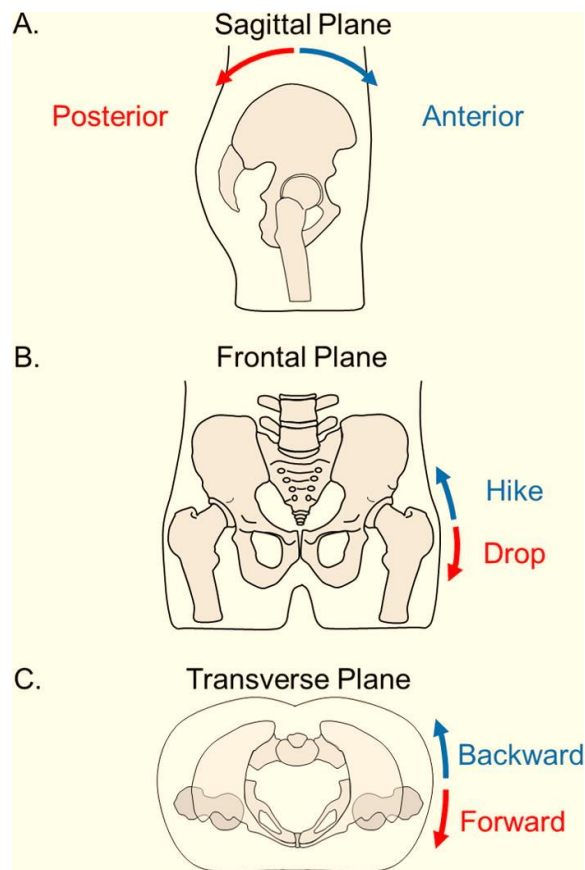


Fig 3. Movimento della pelvi durante il cammino (18).

Il ciclo completo del cammino corrisponde all'intervallo di tempo che intercorre dall'appoggio del tallone di un piede all'appoggio del tallone dello stesso piede nel passo successivo.

Durante l'avanzamento del corpo i due arti si alternano e quando un arto funge da sostegno, l'altro avanza fino al successivo appoggio. Il ciclo del passo (gait cycle) è suddiviso in due periodi: appoggio e oscillazione; incomincia quando un piede prende contatto con il terreno e

termina quando lo stesso piede contatta nuovamente il terreno dopo aver eseguito una fase sia di appoggio che di oscillazione. La distribuzione normale dei periodi di contatto con il terreno è circa del 60% per la fase di appoggio e del 40% per l'oscillazione. Per appoggio ("stance") si intende invece il periodo durante il quale il piede è a contatto con il terreno: questo inizia con l'appoggio del tallone (heel strike), prosegue con l'appoggio del meso piede (midstance) e finisce con il distacco delle dita (toe off). Durante questa fase il piede sostiene il peso del corpo. Il termine oscillazione ("swing") si riferisce al tempo in cui il piede si trova sollevato per l'avanzamento dell'arto: si verifica tra il distacco delle dita ("toe off") e l'appoggio del tallone. Il piede oscilla tra un passo ed il successivo e non sostiene il peso del corpo. Esiste tuttavia una breve fase in cui entrambi i piedi si trovano a contatto con il terreno, questa fase si chiama periodo di doppio appoggio (double support time).

Si parla di appoggio monopodalico ("single support") quando un solo piede rimane a contatto con il suolo poiché l'arto controlaterale si distacca iniziando l'oscillazione. La durata del singolo appoggio costituisce il miglior indice per valutare l'abilità di supporto e stabilità dell'arto, come vedremo nei capitoli successivi il paziente con difficoltà motorie cercherà di ridurre al minimo tempo possibile il periodo di appoggio monopodalico aumentando il tempo del doppio appoggio per ricercare più stabilità.

L'intervallo di tempo necessario per le fasi del passo è inversamente proporzionale alla velocità del cammino, pertanto sia la fase di appoggio sia quella di oscillazione risultano ridotte all'aumentare della velocità, al contrario tendono ad aumentare progressivamente al diminuire della velocità (situazione che avviene nel paziente con disturbi del movimento). Nella corsa ad esempio essendo molto alta la velocità, manca la fase di doppio appoggio, caratteristica che rimane quindi peculiare del cammino in cui i piedi si scambiano il ruolo di supporto passando prima da un periodo di doppio appoggio in cui entrambi sono a contatto con il suolo (Fig. 4).

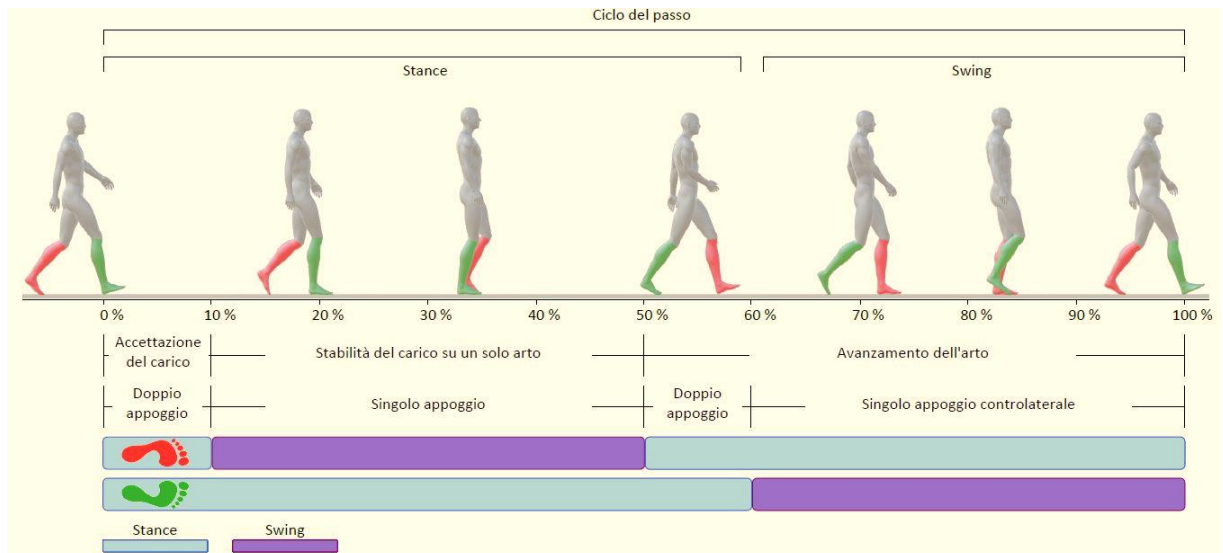


Fig 4. Fasi del ciclo del passo (19).

Al fine di garantire un corretto movimento e le funzioni di base necessarie per il cammino il corpo realizza una serie di schemi motori complessi in cui le articolazioni quali quella dell'anca, del ginocchio e della tibio tarsica sono in reciproco condizionamento. Un articolazione che svolge un ruolo fondamentale e cardine durante il movimento è il piede. Funzionalmente il piede è stato paragonato a molte strutture ma il paragone ad un' elica a passo variabile è la più efficace infatti esso si comporta alternativamente ed in modo più o meno ritmico, come una struttura flessibile nell'adattamento al terreno e come una struttura rigida nella fase di distacco o propulsione divenendo l'effettore di una risposta motoria, modulata e finalizzata alla realizzazione di equilibrio , spostamento e spinta propulsiva dell'intera catena cinetica dell' arto inferiore. I momenti imposti ad articolazioni del piede, fondamentali per il cammino, quali la tibio tarsica, la sottoastragalica, la medio tarsica e il primo raggio sono costantemente contrastati e controllati da azioni e gruppi muscolari supinatori (come ad esempio il tibiale posteriore), pronatori (come i muscoli peronieri) e plantar/dorsi flettori (come il tibiale anteriore) permettendo così al piede di svolgere complessi movimenti triplanari controllati.

Le patologie che alterano e peggiorano la qualità del cammino nei pazienti sono numerose. I deficit di origine biomeccanica e neurologica possono portare ad alterazioni funzionali tra cui: perdita di autonomia nel cammino, deformità, debolezza muscolare e dolore. Per evitare o limitare queste complicanze è possibile intraprendere terapie mediche, meglio se verso il deficit primario piuttosto che sul compenso motorio che si viene a creare. La retrazione muscolare ad esempio, rappresenta una delle più frequenti deformità funzionali in quanto la scarsa elasticità dei tessuti non permette una normale mobilità delle articolazioni. Un altro

evento negativo per l'autonomia motoria è rappresentato dall'atrofia muscolare, in genere conseguente a danni di natura neurologica, che può essere più o meno invalidante in base al numero e al tipo dei gruppi muscolari coinvolti. Il sistema motorio osteo-articolare è strettamente dipendente dall'integrità del sistema nervoso e sensoriale che pianifica e coordina il movimento a seconda del contesto e dell'attività da svolgere. Nelle attività quotidiane le persone attuano continui compensi durante il movimento, questo è reso possibile dall'integrazione di recettori sensitivi, motori e propriocettivi che vengono classificati in base al tipo di stimolo al quale rispondono: i chemorecettori rispondono a segnali chimici (olfatto e gusto), i meccanocettori rispondono a distorsioni di tipo meccanico (tatto, pressione, udito), i termocettori a variazioni di temperatura e i fotocettori a stimoli luminosi (fotoni). I Propriocettori forniscono informazioni relative alla posizione degli arti e sono molto importanti nel fornire un feed-back continuo sulla postura: un esempio di propriocettori sono i fusi neuromuscolari e gli organi tendinei del Golgi (fig 5).

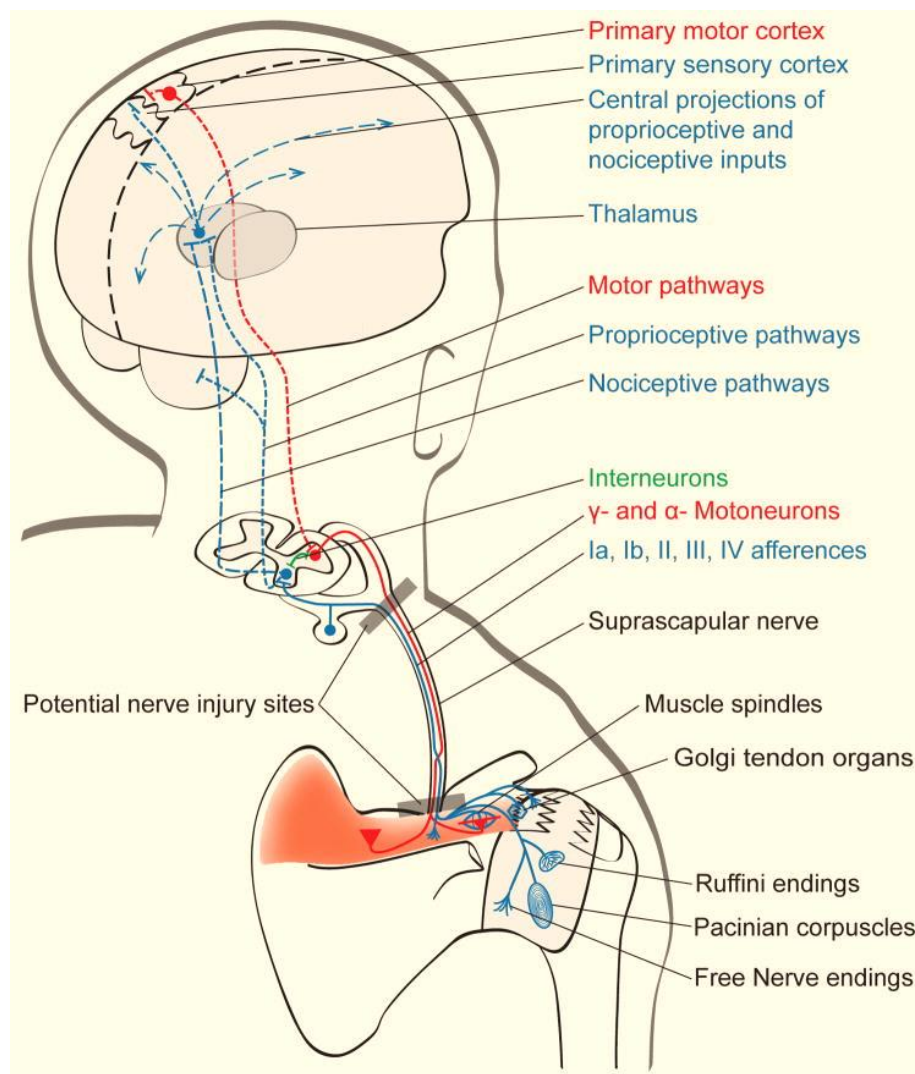


Fig 5. Sistema sensoriale del muscolo sovraspinato (20).

I pazienti che presentano una lesione neurologica centrale (a livello dell'encefalo o del midollo spinale) possono presentare una paralisi spastica che altera la capacità di mantenere una contrazione muscolare eccentrica durante l'appoggio. Questo crea compensi patologici tra cui quello di mantenere il tronco in avanti per superare l'ostacolo dato dalla rigidità e dall'equinismo della tibio tarsica che non permette una normale progressione del corpo sul piano sagittale.

Le patologie e le problematiche cliniche che alterano il cammino sono innumerevoli, tra le più importanti ci sono: malattia di Parkinson, sclerosi multipla, ictus cerebrale, paralisi cerebrali, artrite reumatoide, artrosi e distrofia muscolare. Ognuna di queste meriterebbe un capitolo, essendo le caratteristiche peculiari della malattia e dei relativi compensi molto diversi tra loro.

2.2 la deambulazione nel paziente con Parkinson

La malattia di Parkinson, descritta per la prima volta da James Parkinson nel 1817, è la più frequente patologia neurodegenerativa dopo l'Alzheimer che colpisce la popolazione che invecchia con un'incidenza di 10/15 persone su 100.000 per anno, in Italia si stimano circa 230 mila malati con 1,5/2% della popolazione colpita dopo i 65 anni (21). Si tratta di una sindrome neurodegenerativa caratterizzata dal deterioramento dei neuroni dopaminergici con la perdita di neuroni pigmentati nella pars compacta della substantia nigra (zona compatta della sostanza nera del mesencefalo ventrale) dove, a livello microscopico, si notano corpi inclusi chiamati "corpi di Lewy". Il cui quadro clinico è primariamente caratterizzato da un disordine del movimento che compromette la qualità della vita del paziente. I pazienti con Parkinson considerano la progressiva perdita dell'autonomia motoria la prima e più preoccupante sintomatologia (22,23). Tuttavia il sintomo motorio può essere preceduto anche per anni da sintomi non motori tra cui il cambiamento del tono dell'umore e personalità o sintomi più tipici quale il tremore, tipicamente a riposo, come ad esempio alla mano il cui movimento diviene oscillatorio e ritmico con 4-7 cicli al secondo (definito anche "fare pillole", "contar monete"). Non esistendo marcatori biochimici e neuroradiologici specifici, la diagnosi è prettamente clinica e quindi basata su criteri diagnostici dove l'esperienza e la capacità del medico è fondamentale nell'iter diagnostico. Si parla in genere di una triade di sintomi sulla quale si basa la diagnosi che comprende il sintomo più visibile ovvero il tremore a riposo (un tremore lento a 3/6 Hz) che viene soppresso dall'attività volontaria e per questo viene definito a riposo. Il secondo sintomo è la bradicinesia cioè il rallentamento e la perdita dell'iniziativa motoria e l'ultimo sintomo è la rigidità, molto diversa da quella che si vede a seguito di una lesione del sistema del motoneurone nella spasticità in quanto quando si

mobilita un arto si avverte una resistenza ritmicamente interrotta (fenomeno della ruota dentata). Precocemente appaiono anche sintomi quali l'ipomimia, la micrografia, la revisione dei movimenti pendolari del braccio durante la marcia, un'andatura lenta a piccoli passi, la difficoltà di svolgere velocemente le attività quotidiane e una contrattura del piede (distonia). Questi sono spesso sintomi che portano il paziente a chiedere una visita neurologica e quindi a iniziare un percorso che poi porta alla diagnosi. Insieme a questi sintomi sono però molto importanti anche i sintomi non motori quali la depressione che può essere precedente all'esordio motorio, anche di molti anni, e una riduzione dell'olfatto che può essere presente molto tempo prima. Non sempre una riduzione dell'olfatto significa Parkinson infatti questa condizione si riscontra frequentemente in chi presenta riniti croniche (come nei forti fumatori). Un altro disturbo peculiare è il "REM sleep behavior disorder" (RBD) cioè un disturbo comportamentale durante la fase REM del sonno in cui il paziente agisce i sogni disturbando il compagno di letto.

Esistono tuttavia tecniche di neuroimmagini funzionali come la PET (tomografia a emissione di positroni) e, la SPECT (tomografia a emissione di singoli fotoni) con le quali si possono lesioni tipiche della malattia di Parkinson con un'elevata sensibilità (pur non raggiungendo il 100%). Già da molti anni si è ritenuto necessario accrescere e perfezionare la specificità dei criteri diagnostici per minimizzare il più possibile la presenza di un elevato margine di errore nella diagnosi clinica (24,25).

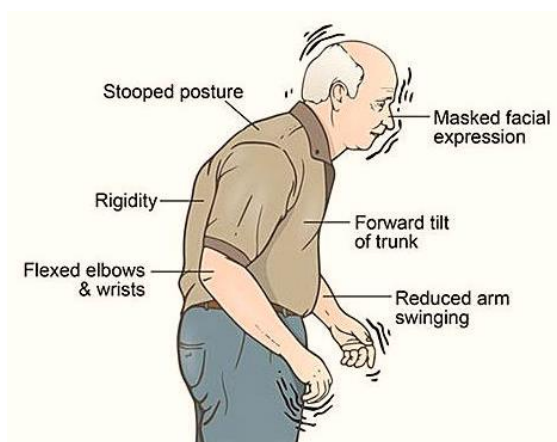
Il quadro clinico classico è caratterizzato da rigidità-ipoinesia-tremore e alterazioni posturali a cui si affiancano vari sintomi non motori legati al sistema neurovegetativo (scialorrea, seborrea, stipsi, ipotensione ortostatica) e psichici (depressione, disturbi della memoria).

L'instabilità posturale è probabilmente il sintomo più disabilitante e si quantifica grazie alla scala di Hohen e Yahr (26). I pazienti con PD non presentano adeguati riflessi posturali di raddrizzamento e aggiustamento, ciò porta nelle fasi avanzate della malattia, ad un aumento del rischio di caduta poiché viene persa la normale capacità di correggere la propria postura in relazione ad un turbamento. Anche gravi discinesie (movimenti involontari coreiformi), possono essere causa di gravi cadute.

Un importante sintomo del Parkinson che peggiora la qualità del movimento è il "freezing", termine che si riferisce ad una inabilità del paziente ad iniziare e interrompere la marcia una volta che quest'ultimo viene distratto, attraversa passaggi stretti, ostacoli o deve cambiare il senso di marcia. La sensazione che i pazienti riferiscono è quella di sentirsi i piedi "come incollati" al terreno in maniera improvvisa e transitoria che a volta porta al blocco del

cammino. Esistono tuttavia altre alterazioni della postura, come ad esempio il piede in equinismo che porta (come spiegato nel capitolo precedente) ad una flessione del tronco in avanti, la testa china con spalle abbassate e ginocchia flesse. Il paziente percepisce un senso di instabilità e insicurezza per cui svolge il suo movimento riducendone la velocità, eseguendo numerosi passi (cadenza) riducendone la lunghezza e aumentando i tempi di contatto al suolo.

L'impiego di strumenti tecnologici sempre più raffinati per l'indagine motoria ha consentito, da un lato, di condurre analisi qualitative approfondite dei profili motori di questi pazienti e, dall'altro lato, di formulare coerenti modelli di interpretazione sull'effetto delle terapie. Questa malattia eterogenea, polimorfa e ricca di comorbilità trova nella medicina di precisione una strada sicura e necessaria per lo sviluppo di nuove terapie sempre più efficaci che possono essere realizzate solo attraverso la conoscenza delle peculiarità ed esigenze specifiche di ogni singolo paziente (27,28). I sintomi motori e non motori elencati qui di seguito nella figura 6, non sono da considerarsi come indipendenti tra loro poiché recenti pubblicazioni scientifiche hanno mostrato che le alterazioni dei principali parametri spazio temporali del cammino rappresentano un fattore di rischio che aumentata la probabilità di depressione nell'anziano (29).



SINTOMI MOTORI	SINTOMI NON MOTORI
BRADICINESIA	Problemi cognitivi (demenza)
TREMORE A RIPOSO	Complicazioni psichiatriche (depressione)
RIGIDITÀ	Disturbi del sonno (RBD)
instabilità posturale	Disfunzioni del sistema nervoso autonomo
alterazioni del cammino (FOG)	

Fig 6. Manifestazione clinica e i sintomi del Parkinson (30)

Capitolo 3 I sensori inerziali: strumenti utili per il monitoraggio del movimento

Da sempre i clinici, ricercatori e studiosi hanno studiato il movimento umano da un punto di vista qualitativo e quantitativo. Come descritto nei capitoli precedenti, i sintomi motori e le alterazioni dell'andatura sono tra le problematiche che influiscono maggiormente sulla qualità della vita dei pazienti con malattia di Parkinson. Questo è uno dei motivi per cui disporre di strumenti efficaci e affidabili per l'analisi dell'andatura è fondamentale. I sistemi di sensori indossabili possono aiutare nell'analisi dell'andatura fornendo parametri spazio-temporali utili per studiare la progressione dei problemi dell'andatura nel PD, senza la necessità di un laboratorio specializzato per l'analisi del movimento. I sensori indossabili, ormai presenti su tutti i nostri cellulari (smartphones) e orologi (smartwatches) sono in grado di registrare con un'alta precisione le accelerazioni e le rotazioni del corpo durante il movimento quotidiano, rendendo possibile una raccolta di dati e informazioni più ampia rispetto al passato (31-39). Il Parkinson, essendo una malattia in cui i sintomi motori sono molto invalidanti e quindi importanti da analizzare, è stata tra le prime malattie inserite in un percorso di chronic model care dove la sensoristica gioca un ruolo fondamentale nell'individuazione e monitoraggio, prima a livello clinico e poi a livello domiciliare dell'andamento e quantificazione dei sintomi motori. Per quanto riguarda i sistemi e tecnologie indossabili in grado di monitorare in remoto i pazienti, questi sono costituiti da tre elementi principali: un hardware in grado di rilevare e raccogliere i dati fisiologici e di movimento, un hardware capace di comunicare e ritrasmettere i dati a un centro remoto (o direttamente al paziente) e un algoritmo capace di estrarre le informazioni clinicamente rilevanti dai numerosi dati acquisiti (40-46) (Fig. 7).

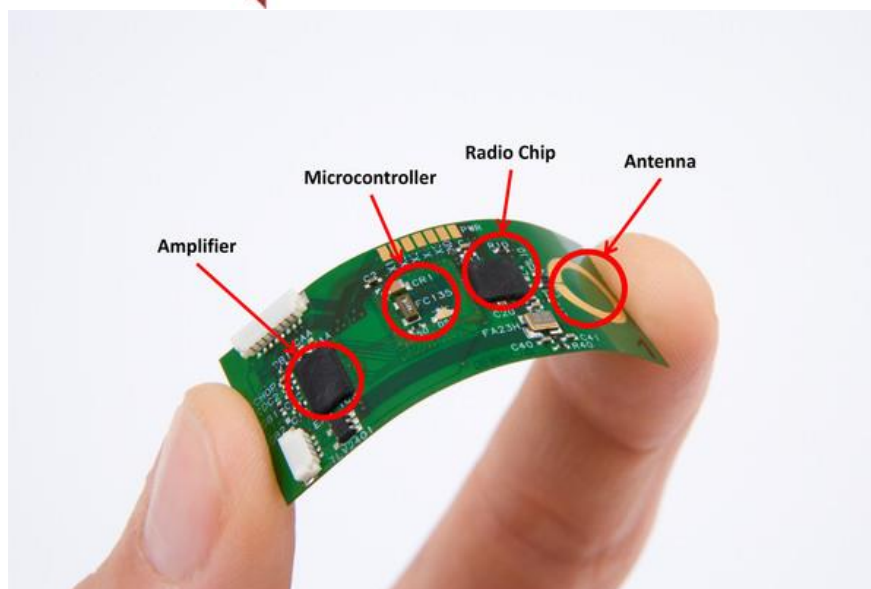
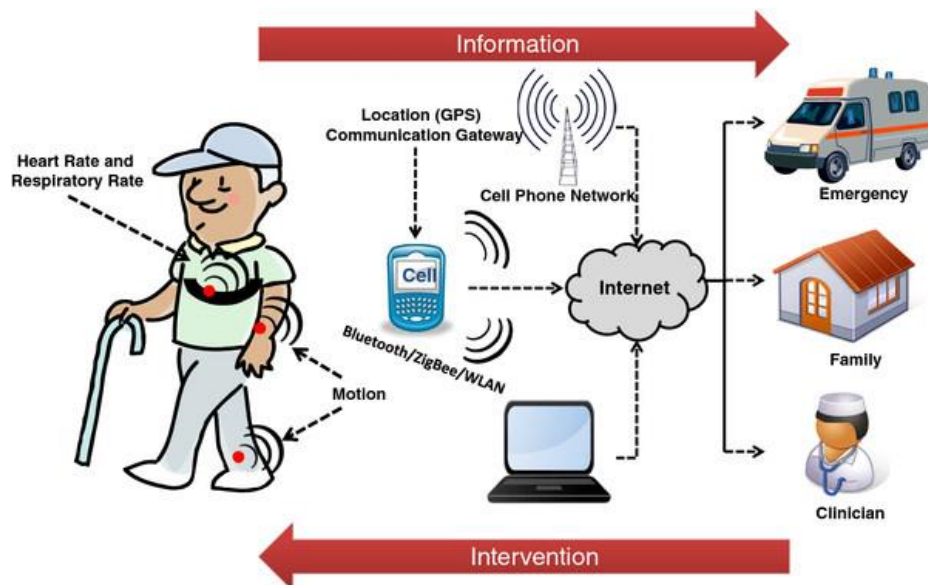


Fig 7. Sistema di monitoraggio, in tempo reale, delle attività quotidiane del paziente (47).

Studi scientifici hanno mostrato una buona validità di questi strumenti rispetto alle scale valutative ad oggi utilizzate (48,49). Si è visto inoltre che l'utilizzo di queste strumentazioni è di aiuto al paziente che risulta essere più informato sull'efficacia delle terapie a cui viene sottoposto aumentandone la compliance e rendendolo più attivo in relazione alle attività quotidiane (50-53).

In questi anni le tecnologie si sono adattate a patologie diverse permettendo di affrontare, a costi contenuti, gli effetti delle terapie al di fuori degli ambulatori fornendo informazioni importanti che prima era impossibile ricavare. I sensori inerziali indossabili, non solo possono analizzare e fornire informazioni sui rischi del paziente (come il rischio di caduta) e sugli

effetti delle terapie, ma possono anche stimolare i pazienti a svolgere esercizi terapeutici e riabilitativi fornendogli continui feedback sull'efficacia del percorso riabilitativo intrapreso.

Esistono numerosi sensori che possono essere applicati in varie parti del corpo e anche sensibili allo stretch. Quelli più utilizzati sono sensori di fusione ovvero sensori inerziali (IMU) che hanno rivoluzionato la pratica clinica consentendo a tutti i pazienti analisi accurate del movimento (54-79).

L'ambito della sensoristica indossabile è sempre più pervasivo con sperimentazioni continue nella vita quotidiana, questo, insieme alla crescente produzione di nanosensori cambia continuamente “le carte in tavola”. Accanto agli innumerevoli vantaggi della sensoristica dobbiamo tener conto necessariamente di alcune problematiche: una problematica è di tipo elettronico ovvero legata alla presenza del cosiddetto drift (deriva) che comporta la presenza di un rumore, caratteristico della strumentazione elettronica, che si sovrappone al segnale di interesse e che può creare un errore. Per far fronte a ciò si fa sempre più uso della Inertial sensor fusion (IMU+GPS) che permette di individuare la posizione del corpo nello spazio con maggior precisione. Una problematica molto importante è anche quella del posizionamento e del fissaggio, il sensore se non ben posizionato può spostarsi dalla cute sottostante registrando movimenti e oscillazioni non reali (80-85). Oggetto di questa tesi sarà quello di proporre una calzatura su misura sensorizzata per il paziente parkinsoniano in grado di fornire anche un beneficio dal punto di vista motorio.

Le analisi sono molto rapide da eseguire e la generazione dei report è automatica con il confronto immediato dei risultati con le classi di normalità. Il sensore può essere posizionato in su L4-L5 con un'apposita cintura che grazie alla sua ergonomia evita qualsiasi influenza sul gesto motorio ma può essere collocato anche in altre parti del corpo a seconda della tipologia del sensore e delle analisi che si vogliono realizzare (86-90) (Fig.8).

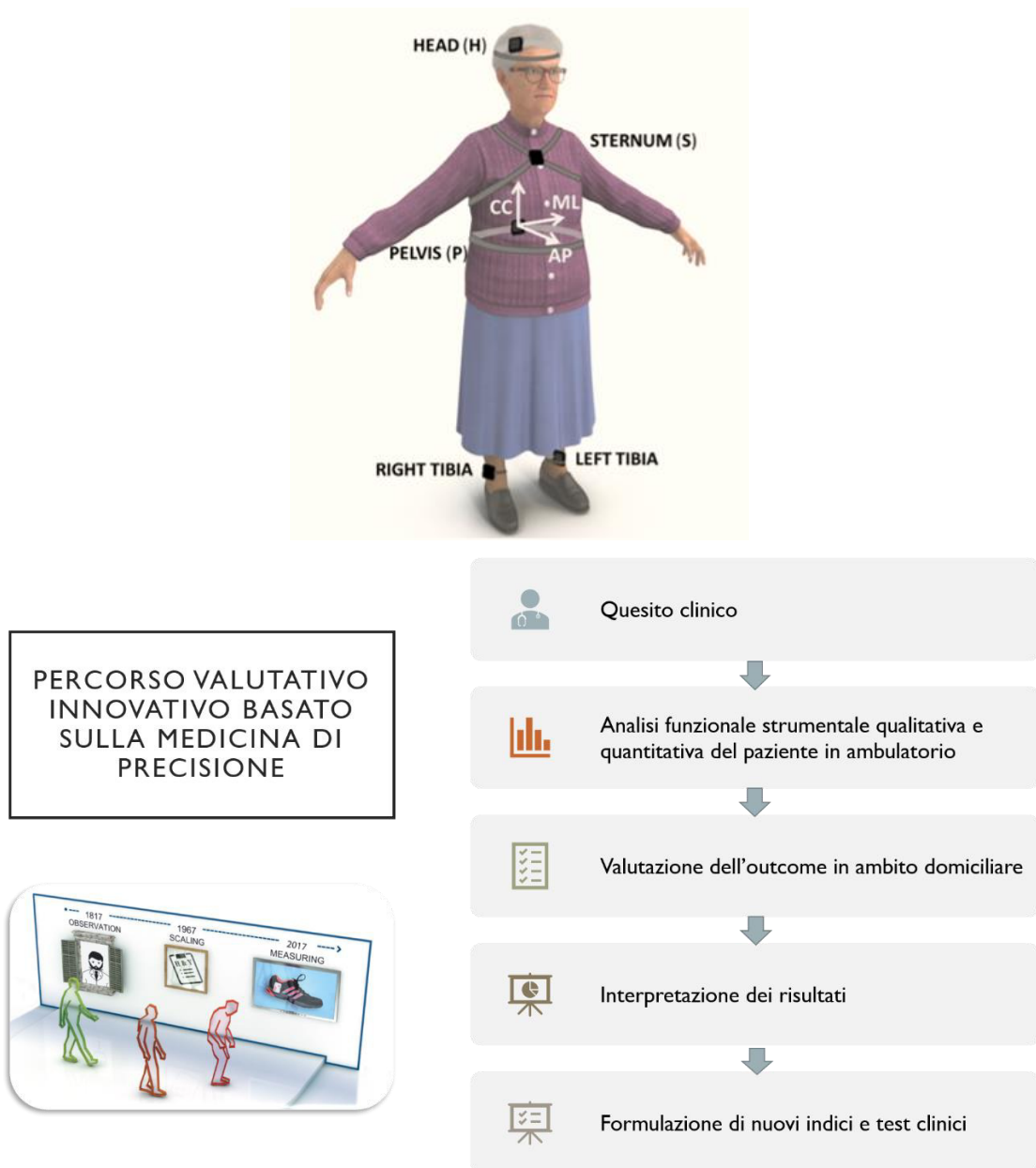


Fig. 8 varie posizione del sensore e percorso valutativo innovativo (91).

Al termine dell'analisi del cammino viene visualizzato un report automatico con i parametri calcolati durante la prova. Si possono modificare le condizioni del paziente come ad esempio l'uso di ortesi o deambulatori verificando quindi l'effetto di questi ausili. Un ciclo del passo asimmetrico, una prolungata fase di appoggio o di doppio appoggio, la perdita della fisiologica sequenza dei punti di rotolamento del piede e una riduzione della velocità di progressione sono tutti parametri rilevanti di un cammino patologico. I dispositivi prima di essere messi in commercio vengono sempre testato in un laboratorio di Analisi del Movimento mediante sistema stereofotogrammetrico e telecamere e di piattaforme

dinamometriche in modo tale che le differenze nei parametri spazio-temporali rilevati del dispositivo inerziale rispetto a quelli della gait analysis non siano statisticamente rilevanti

Il termine sensore inerziale o unità di misura inerziale (IMU – Inertial Measurement Unit) si riferisce ad un sistema elettronico che, attraverso l'integrazione di un accelerometro, un magnetometro e un giroscopio, misura l'accelerazione e la velocità angolare di un corpo. Questi tre strumenti prendono il nome di sensori inerziali in quanto si basano principalmente sul turbamento dell'inerzia di un corpo per registrare e misurare i parametri del cammino (Fig. 9).

Gli accelerometri possono misurare l'accelerazione di un corpo determinando l'inerzia di una massa quando questa è sottoposta a una forza esterna. Il dispositivo è composto da un trasduttore, noto come sistema micro-elettro-meccanico (MEMS) che rileva il movimento e trasforma il segnale meccanico in elettrico. Questo strumento può essere utilizzato per determinare la velocità, gli spostamenti e la velocità che sono variabili del cammino utili per quantificare la bontà del corretto movimento. Oltre alle accelerazioni dinamiche, gli accelerometri misurano anche l'accelerazione statica gravitazionale "g". Sulla base del loro principio elettromeccanico, gli accelerometri possono essere classificati come piezoresistivi, piezoelettrici, capacitivi ed estensimetrici. Comunemente nella pratica clinica si utilizzano tre accelerometri uniassiali integrati in un unico sensore 3D per misurare simultaneamente i tre assi ortogonali.

I sensori piezoresistivi utilizzano un cristallo piezoresistivo che, in funzione della forza applicata, varia la sua resistenza permettendo di misurare la forza di accelerazione. Gli accelerometri piezoelettrici utilizzano invece un cristallo di materiale piezoelettrico che si deforma e genera una differenza di potenziale proporzionale alla deformazione a cui è sottoposto e in relazione all'accelerazione subita.

Infine un accelerometro a capacità variabile presenta una singola massa cubica con tre gradi di libertà di movimento. Questa massa è sospesa in un alloggiamento capacitivo e quando è soggetta ad un'accelerazione esterna varia le capacità elettriche, inizialmente note, tra le armature del dispositivo. Le variazioni di capacità elettrica vengono quindi messe in relazione con lo spostamento della massa (92,93).

Molto spesso, nelle unità di misura inerziali (IMU) l'accelerometro è combinato con un giroscopio. Il giroscopio è un altro dispositivo MEMS che, attraverso la misurazione della conservazione del momento angolare, analizza la velocità angolare. Usando diversi principi

elettromeccanici, i giroscopi possono essere elettrostatici, magnetici o criogenici. Questi sensori poco costosi e di ridotte dimensioni sono facili da utilizzare da un punto di vista ambulatoriale e domiciliare. Le caratteristiche di questi sistemi di misurazione hanno rivoluzionato l'analisi funzionale consentendo un'analisi oggettiva del movimento in pazienti con malattie neurologiche identificando in maniera più completa gli effetti delle terapie somministrate. Gli IMU che verranno studiati in questa tesi sono quindi composti da accelerometro, giroscopio e magnetometro. Questi strumenti consentono di valutare con grande precisione i parametri cinematici nonché la posizione, l'accelerazione e la velocità prodotta dal movimento del paziente.

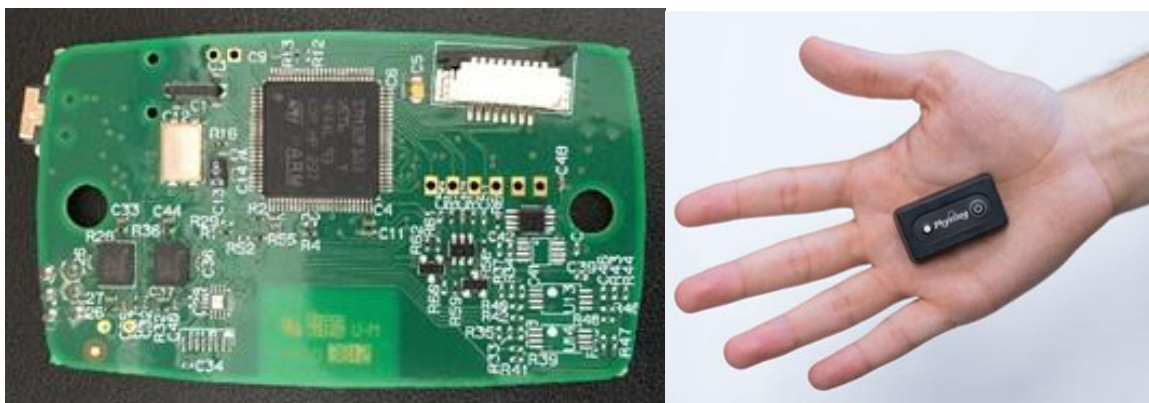


Figura 9. Scheda elettronica di un sensore inerziale.

Capitolo 4 Prototipazione rapida, stampa 3D e laser scanning

L'insieme delle tecnologie additive che oggi è parte integrante di molte discipline mediche, nasce alla fine degli anni '80, quando si scopre la possibilità di realizzare oggetti finiti, con geometrie anche complesse, attraverso la deposizione successiva di strati di materiale e non più con tecniche sottrattive (94). La Prototipazione Rapida (Rapid Prototyping), consente, partendo da una definizione matematica e digitale realizzata su un sistema di disegno CAD o acquisita tramite una scansione 3D di ottenere un modello fisico di un oggetto.

Un ambito che ha beneficiato sicuramente di questa innovazione ottenendo un importante stimolo di crescita è quello della produzione di protesi, ortesi e impianti chirurgici che vedono, grazie a questa nuova scoperta, una possibilità di sviluppo nell'ambito della personalizzazione. In questi settori la maggior parte delle attività era incentrata sulle abilità tecnico-pratiche e manuali dell'operatore rendendo questi dispositivi medici su misura, terapie poco riproducibili e molto costose. Studi scientifici hanno dimostrato che l'utilizzo della stampante 3D permette di realizzare ortesi per il piede non solo in maniera più precisa e più riproducibile ma anche meno costosa, se paragonata con le tecnologie sottrattive quali la CAD-CAM (95,96).

Dopo una prima fase in cui i primi prototipi derivanti dalla stampa additiva venivano utilizzati come dimostratori e per studiarne le proprietà, con il miglioramento delle stampanti, dei processi produttivi e una rapida diffusione di materiali, è stato possibile stampare componenti 3D addirittura impiantabili nel corpo umano (97,98).

I passaggi necessari per arrivare al processo di stampa, indipendentemente dalla tipo di tecnologia utilizzata, sono comuni. In una prima fase è necessario produrre un modello tridimensionale, grazie all'uso di programmi o software specifici (Rhinoceros). Laddove vi sia la necessità di customizzazione risulta necessaria una scansione della parte desiderata con un laser scanner (Fig 10).

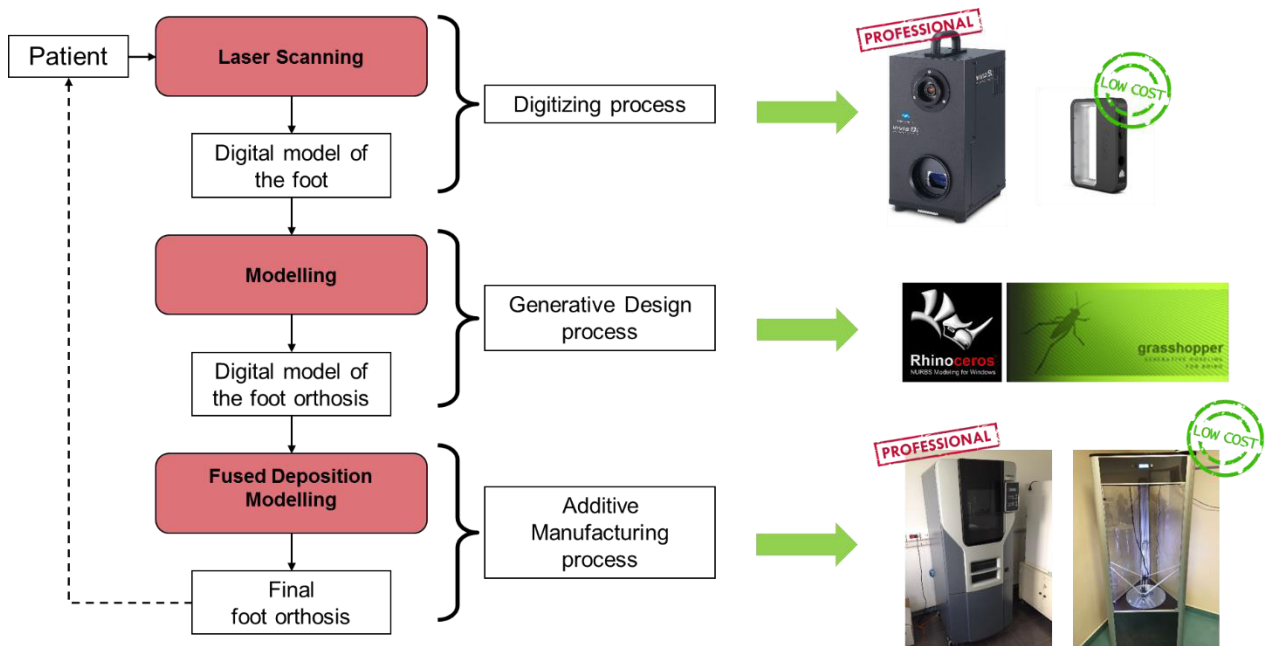
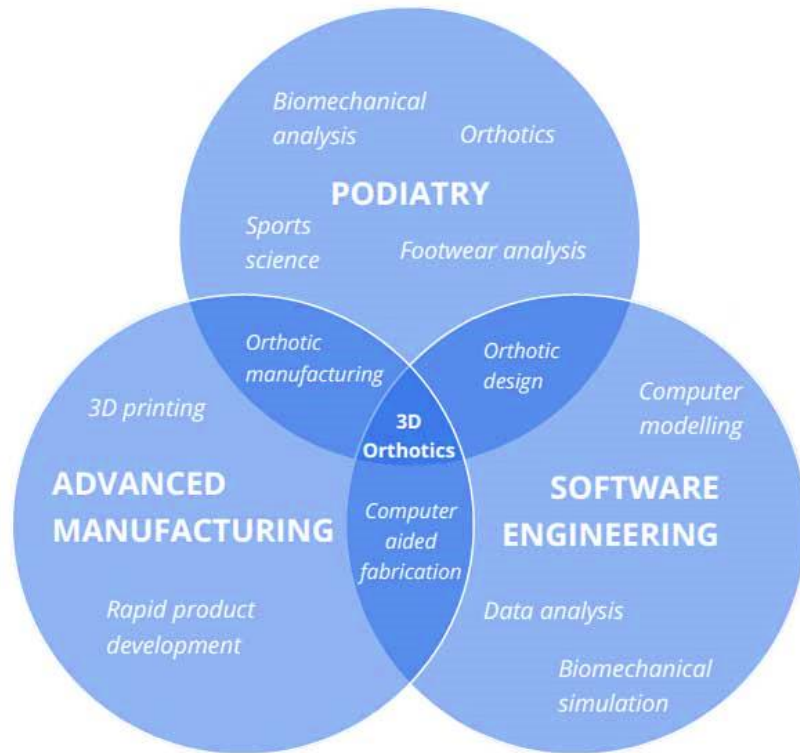


Fig 10. Flusso per la produzione di ortesi per il piede customizzate stampate in 3D (99,100).

In seguito si importa e si modifica il modello su software CAD di disegno ed infine si esporta il file in formato STL (Standard Triangulation Language To Layer). Il file STL viene quindi, elaborato dal software di gestione del sistema per orientare il modello e creare i supporti necessari all'oggetto per una buona riuscita del processo di stampa (101). Ultimate queste operazioni l'oggetto viene stampato e manualmente vengono rimossi gli eventuali supporti,

anche se ultimamente il filamento PVA di Alcool polivinile idrosolubile, usato per il supporto, ha reso non più necessaria questa operazione (Fig 11).

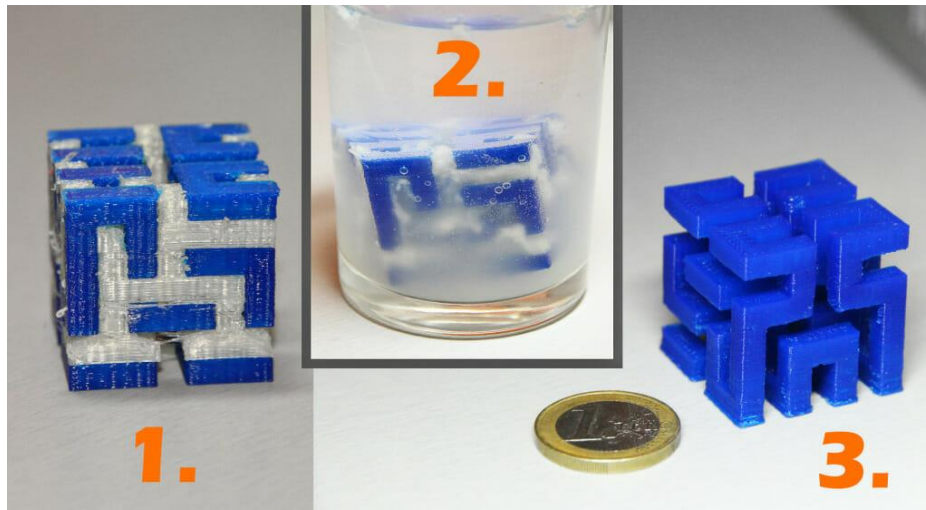


Fig 11. Filamento idrosolubile PVA per generare supporti per stampe complesse (102).

4.1 Tecnologia Fused Depositing Modelling

La storia delle prime stampanti 3D risale al 1986 quando Carl Deckard e Joe Beaman perfezionarono l'idea di Chuck Hull sulla sinterizzazione laser introducendo il Nylon come materiale principale in sostituzione della resina. Pochi anni dopo il signor Crump diede vita alla tecnologia Fused Depositing Modelling che verrà illustrata in seguito e che ad oggi rappresenta ancora una delle più diffuse e utilizzate tecnologie per stampare in 3D materiali fusi (103,104).

Il processo FDM, oggetto della tesi, è stato selezionato poiché a basso costo e a disposizione nei laboratori Universitari del Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, dove sono state effettuate le prove di stampe. Come suggerisce il nome, il processo di Fused Depositing Modelling si basa sull'estrusione di un materiale in filamento (avvolto in bobine) che, passando all'interno di un ugello riscaldato viene fuso ed estruso ad uno stato semi-solido. La materia prima viene così depositata sul piano di stampa in sottili strati che progressivamente danno forma al prototipo finito (Fig. 9). La temperatura di estrusione, del piatto e il gradiente termico della camera calda giocano un ruolo fondamentale affinché non ci siano errori durante il raffreddamento del materiale che possono modificare la forma e l'integrità dell'oggetto. I parametri, la velocità e la strategia di stampa deve tenere conto di innumerevoli condizioni: il tipo di materiale, la struttura dell'oggetto che può essere molto

dettagliata in alcune zone e in altre meno, la presenza di supporti ed infine le proprietà meccaniche che si vogliono ottenere.

La stampa multi-materiale verrà sicuramente migliorata nei prossimi anni rendendo più facile il processo di stampa e riducendo gli errori legati soprattutto ai difetti delle macchine. La possibilità di realizzare ortesi con strutture interne differenti per densità è una caratteristica esclusiva di questa tecnologia che sarà di stimolo per i ricercatori e tecnici nello sviluppare e perfezionare ancora di più questi strumenti. Questa caratteristica prende il nome di “infill” (riempimento) e si tratta di un reticolato con celle aperte o chiuse che viene stampato all’interno dell’oggetto con varie forme e strutture (a nido d’ape, a triangoli, quadrati ecc..). Cambiando il disegno, la forma e la percentuale del riempimento avremmo diverse densità che conferiranno all’oggetto stampato proprietà meccaniche completamente diverse. Nella figura 12 è possibile vedere quanto possa cambiare la struttura interna di un ortesi plantare modificando solo questo parametro. È evidente che reticolati con maglie più larghe forniscono una struttura meno rigida all’ortesi.

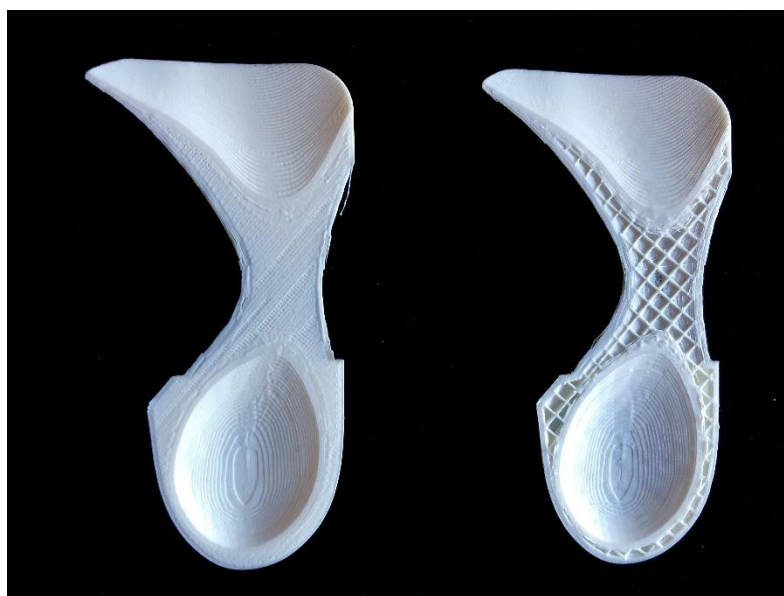


Fig 12. A sinistra si vede la struttura interna di un ortesi plantare stampata con un riempimento “infill” al 75%, a destra si può osservare la stessa ortesi ma stampata con un riempimento al 25%

Esistono anche stampanti che hanno un doppio estrusore (ugello), questo permette di stampare l’oggetto e il supporto con materiali differenti in modo da semplificare la rimozione del materiale di scarto oppure sfruttare questa opportunità per realizzare oggetti non monocromatici e quindi più belli esteticamente.

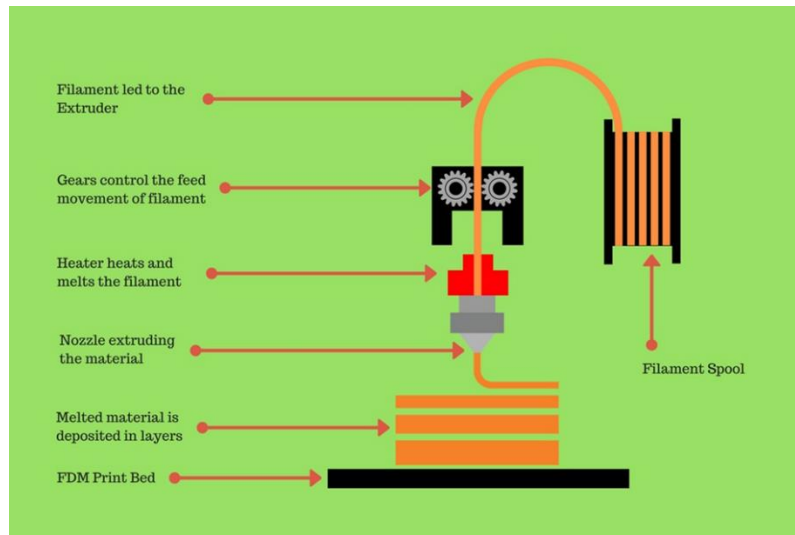


Fig 13. Struttura e funzionamento di una stampante 3D con tecnologia FDM (105).

Esistono due tipologie differenti di stampanti 3D FDM: come per altre tecnologie additive e sistemi CAD anche la FDM utilizza una piatto di stampa che si muove lungo l'asse Z; in questo caso si parla di stampante cartesiana in cui l'estrusore si muove lungo gli assi cartesiani X e Y mentre il piatto lungo l'asse Z (Fig. 13). Tuttavia esistono anche stampanti, chiamate: "Delta" dove grazie a tre servomotori l'estrusore si muove sui tre bracci e quindi sui tre piani: X, Y e Z mentre il piatto rimane fermo (Fig. 14). Quest'ultima macchina, è stata scelta per realizzare la calzatura oggetto della tesi poiché permette di stampare in verticale oggetti di grandi dimensioni e avendo tre servomotori che azionano i tre bracci su cui si trova l'estrusore, può essere più veloce; non trascurando tuttavia il fatto che il movimento dell'estrusore deve essere coordinato con le caratteristiche del materiale e la velocità di flusso per poter ottenere superfici lisce e regolari.

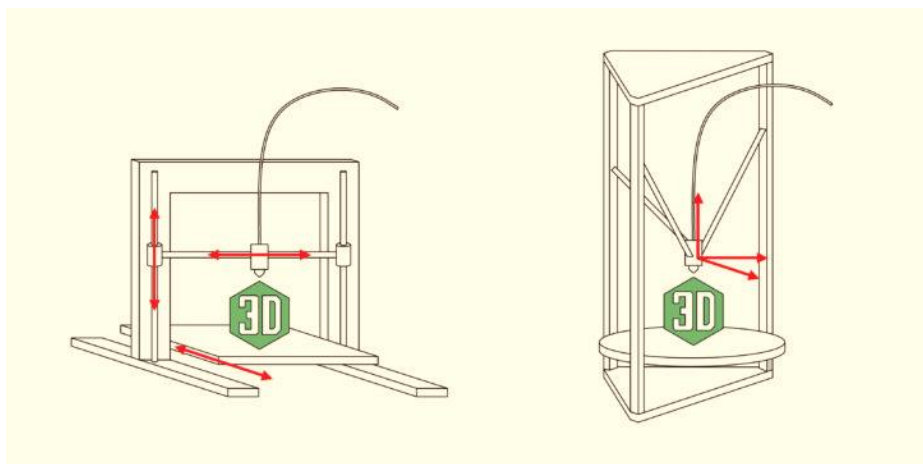


Fig 14. A sinistra la struttura e funzionamento di una stampante 3D cartesiana mentre a destra è rappresentata una stampante modello Delta (106).

4.2 laser scanning e fotogrammetria

La fotogrammetria è una tecnica di rilievo che consente di ricostruire un modello tridimensionale partendo da fotografie digitali e dalla misura delle posizioni dei punti corrispondenti dell'immagine. La ricostruzione dell'oggetto avviene grazie a due fasi distinte ovvero quella dell'orientamento relativo, in cui il modello 3D viene posizionato in una scala arbitraria e quella dell'orientamento assoluto dove il modello viene riportato alla scala dell'oggetto. Le immagini acquisite, anche da fotocamera, devono essere bidimensionali e prese da due posizioni diverse per ottenere dati quantitativi e qualitativi dell'oggetto, quali forma, dimensioni e posizione nello spazio. È consigliato utilizzare più fotocamere sincronizzate, che riescono a minimizzare i leggeri movimenti del corpo ottenendo così informazioni 3D accurate anche attraverso l'acquisizione ed il confronto di più immagini. La fotogrammetria digitale è un metodo economico, con brevi tempi di acquisizione per il rilievo 3D (4-6 secondi) che grazie a software di elaborazione e ricostruzione delle immagini permette di ricavare informazioni dettagliate sulla morfologia del distretto corporeo preso in esame (107).

Negli ultimi anni sono stati perfezionati ed aumentati gli studi antropometrici che indagano attraverso superfici tridimensionali l'analisi morfologiche 3D di articolazioni e tessuti del corpo umano utili da un punto di vista diagnosi e monitoraggio medico. In questo ambito sono da considerarsi molto interessanti applicazioni e tecniche senza contatto evitando errori dati dal contatto e dalla conseguente deformazione dei tessuti molli. Il mercato sta fornendo un'ampia gamma di scanner 3D non invasivi, realizzati per ambiti clinici diversi (dell'odontoiatria, della medicina estetica, plastica e maxillofacciale nonché dell'ortopedia) che grazie a sensori foto-video digitali ad alta risoluzione e attraverso un'elaborazione delle immagini con software CAD di fotogrammetria digitale riescono ad elaborare, ricostruire ed estrarre punti tridimensionali delle superfici del corpo. I modelli 3D creati hanno una precisione e accuratezze dell'ordine del decimo di millimetro rendendo questa metodica una carta vincente per il medico che vuole confrontare e monitorare terapie dove il cambiamento delle caratteristiche antropometriche risulta essere utile come criterio diagnostico e per pianificare interventi chirurgici o per verificare i risultati dei trattamenti.

Tra le tecniche di rilievo utilizzate per produrre modelli digitali degli oggetti e superfici, alla tradizionale fotogrammetria si affianca la tecnica laser scanning. Per il nostro campo di

applicazione, dovendo realizzare modelli fisici dei singoli piedi ed essendo necessarie le sole informazioni sulla superficie plantare del piede per customizzarne la forma e struttura della calzatura, la prima fase del lavoro ha visto l'impiego del laser scanner 3D Sense (Fig 15).


Caratteristiche tecniche scanner 3D sense
Output mesh: OBJ / PLY / STL
Risoluzione: 0.5m/1mm
Formato Dati: 16 bit
Massimo frame rate: 30 fps
Dimensioni immagini: 240(w) x 320(h) px
Volume di scansione: Min: 0.2m x 0.2m x 0.2m / Max: 3m x 3m x 3m
Dimensioni dello scanner: 17.8cm x 12.9cm x 3.3cm
Profondità immagine: 240(w) x 320(h) px
Spatial x/y resolution: 0.5m 0.9mm


Fig 15. Caratteristiche tecniche del laser scanner 3D sense

Lo scanner utilizzato è formato da un trasmettitore di raggi infrarossi, da un ricevitore e da una fotocamera. L'acquisizione dell'oggetto avviene tramite un fascio laser che, proiettato sulla superficie, consente di identificare e calcolarne la distanza. Una caratteristica importante di questo scanner è quello di disporre al suo interno di accelerometri e giroscopi che limitano gli errori che l'operatore può compiere durante la scansione dovuti a movimenti troppo repentini. La scansione, grazie all'applicazione: "Sense" risulta molto rapida ed intuitiva, lo scanner rileva da solo la distanza dall'oggetto, regola la messa a fuoco e suggerisce la distanza da mantenere. Con questo processo si viene a creare una nuvola di punti formata da geometrie elementari sull'oggetto chiamata "*mesh*". Tramite un processo definito di "ricostruzione" lo scanner ed il software sono in grado di unire questi punti per formare un oggetto chiuso e digitale che grazie alla fotocamera può anche essere a colori.

Capitolo 5 Studio e ottimizzazione del processo di fabbricazione additiva (FDM) per la realizzazione di calzature personalizzate e sensorizzate per il monitoraggio del paziente neurologico

L'idea e l'esigenza di creare una ciabatta customizzata e sensorizzata è nata da due necessità. La prima, mi è stata riportata da pazienti, per lo più anziani e con problematiche del cammino, che avevano la necessità di trovare una soluzione ortesica che migliorasse la loro deambulazione riducendo il dolore al piede ma che, a differenza dei plantari attualmente in commercio, non fosse ingombrante e soprattutto utilizzabile in maniera semplice nelle ciabatte aperte; tipo di calzatura che questi pazienti prediligono non solo nei mesi estivi ma anche durante tutto l'anno, poiché a causa delle loro invalidità trascorrono molto tempo all'interno delle mura domestiche. La seconda necessità invece è giunta da colleghi e tecnici che, ancora oggi, si domandano quale sia la posizione, l'indumento o la calzatura migliore per collocare i sensori al fine di analizzare e monitorare i pazienti a livello domiciliare. Recenti pubblicazioni infatti mostrano che non c'è uniformità nel posizionamento dei sensori e per di più che alcune zone possono essere di disturbo al paziente che inavvertitamente può urtare o perdere il dispositivo (108-115). È certo tuttavia che l'uso di sensori multipli fornisce report più precisi soprattutto in patologie come quella neurologica dove vi sono due arti che si comportano in maniera diversa durante il cammino.

Queste due richieste apparentemente scollegate tra loro hanno fatto nascere in me l'idea di realizzare una ciabatta su misura che potesse dare comfort al piede ed in più avere al suo interno uno spazio per la sensoristica in modo da trovare un compromesso tra l'efficacia e l'ergonomia del sistema di monitoraggio.

5.1 Studio delle proprietà meccaniche dei materiali

In una prima fase dello studio, è stato necessario identificare il materiale più idoneo in termini di proprietà meccaniche, per stampare in 3D una calzatura su misura. Ogni giorno il mercato delle stampanti 3D ci fornisce novità ampliando e migliorando costantemente la tipologia dei filamenti stampabili e delle macchine. L'idea iniziale è stata quella di partire analizzando i materiali più utilizzati per stampare ortesi e protesi, mettendoli in relazione con un "gold standard" ovvero il materiale più utilizzato in ambito protesico: il polipropilene (116).

I materiali più utilizzati per realizzare protesi e ortesi in 3D e che si trovano maggiormente in letteratura sono il PLA e l' ABS (117-119). Una considerazione importante va fatta sui materiali stampabili in 3D: come illustrato nel capitolo 4.1 sono innumerevoli i parametri che possono cambiare le caratteristiche meccaniche di un materiale stampato, per fare qualche

esempio basti pensare alla percentuale e struttura di riempimento (infill), alla capacità della macchina di mantenimento della camera calda, all'orientamento dei layer durante la fase di stampa (posizione dell'oggetto in verticale o orizzontale) rendendo complicato analizzare i risultati per tutte le caratteristiche e i diversi parametri delle stampanti.

In una prima fase sono stati stampati 5 provini per ogni materiale studiato (ABS, PLA, PETG e polipropilene). Per le dimensioni e lo spessore è stata seguita la normativa ISO-178 riguardante il 3 point bending su polimeri estrusi, ovvero lunghezza di 80 ± 2 mm, larghezza di $10,0 \pm 0,2$ mm e spessore di $4,0 \pm 0,2$ mm (120) (Fig. 16).

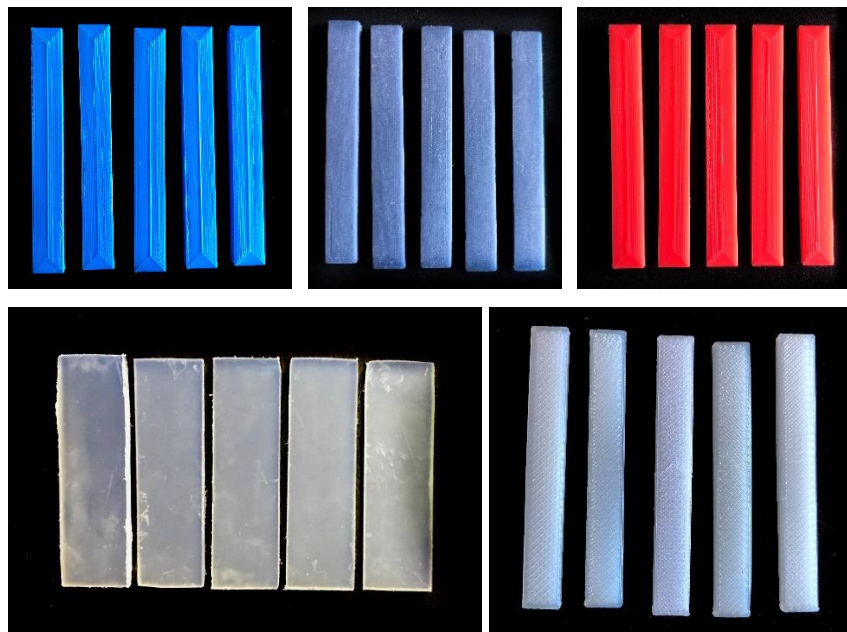


Fig 16. Provini di materiale diverso: ABS (blu), PLA (azzurro), PETG (rosso) utilizzati per le prove meccaniche. In basso a sinistra il “gold standard” ovvero il polipropilene derivante da una lastra di materiale e in basso a destra il polipropilene in filamento stampato in 3D (poly FDM).

Il PLA (acido polilattico), è il polimero dell'acido lattico con buone proprietà reologiche, meccaniche e di biodegradabilità. Il PLA è stato selezionato perché è il materiale più usato nel mondo dell' additive manufacturing, anche per il campo biomedicale come osserva l'autore AJR Lasprilla già nel 2012 (121). Questo materiale è biodegradabile a temperature intorno ai 60° , temperatura che ad eccezione di situazioni estreme, è difficile che si raggiunga nel corpo umano. È molto facile da stampare e tra i meno costosi. Le sue caratteristiche di stampa sono: temperatura dell'estrusore a 210°C , temperatura del piatto di 40°C e velocità dell'estrusore a 70mm/sec.

L'ABS (acrilonitrile butadiene stirene) è un tetrapolimero termoplastico con una temperatura di fusione più alta rispetto a quella del PLA. Questo materiale è stato selezionato perché è utile per realizzare oggetti leggeri e rigidi (anche in ambito medico), con una elevata resistenza agli urti, alle temperature alte e perché possiede una buona lavorabilità in post produzione (122-124). È possibile stampare questo materiale con una velocità maggiore avendo un minor coefficiente di attrito durante la stampa. I parametri di stampa tuttavia differiscono da quelli del PLA poiché la temperatura di estrusione deve essere più alta (260°), come anche quella del piatto di stampa (110°).

Il PETG (polietilene tereftalato o polietilentereftalato), è una resina copoliestere di polietilene tereftalato termoplastica. È stato scelto perché molto resistente, inodore, difficilmente attaccabile dagli agenti chimici e poiché si decompone a una temperatura di 340 °C. Viene stampato con una temperatura dell'estrusore di 245°C e una temperatura del piatto di 105°C a una velocità di 60mm/sec.

Il POLY (polipropilene) è un materiale termoplastico, semicristallino appartenente alla famiglia delle poliolefine. È stato scelto poiché possiede elevata resistenza agli agenti chimici (quali alcali e acidi) ed è molto resistente e anche ad alte temperature (120°C) mantiene le proprie caratteristiche. Per testare questo materiale sono stati utilizzati due tipi di Polipropilene, quello in lastra e quello in filamento (bobina). Il materiale in lastra è molto utilizzato in ambito ortopedico per realizzare scocche, plantari e altre componenti di protesi. Avere a disposizione due differenti tipologie dello stesso materiale (in filamento e in lastra) ci permetterà anche di capire quanto cambiano le caratteristiche meccaniche del materiale in relazione al diverso utilizzo.

Una delle caratteristiche più importanti e oggetto di studio per questi materiali è quella della resistenza a sollecitazioni in flessione, condizione che si verifica costantemente in una calzatura o in qualsiasi protesi applicata al corpo umano. Pertanto è stato eseguito un test di flessione a 3 punti in cui la parte superiore del materiale subisce una forza di compressione mentre la parte inferiore una forza di trazione. I carichi di prova sono stati realizzati mediante un attuatore idraulico impostato a 0,03 mm / s con una cella di carico dinamica di tipo Instron 1KN; la forza e lo spostamento sono stati registrati con una frequenza di 500 Hz (Fig. 17).

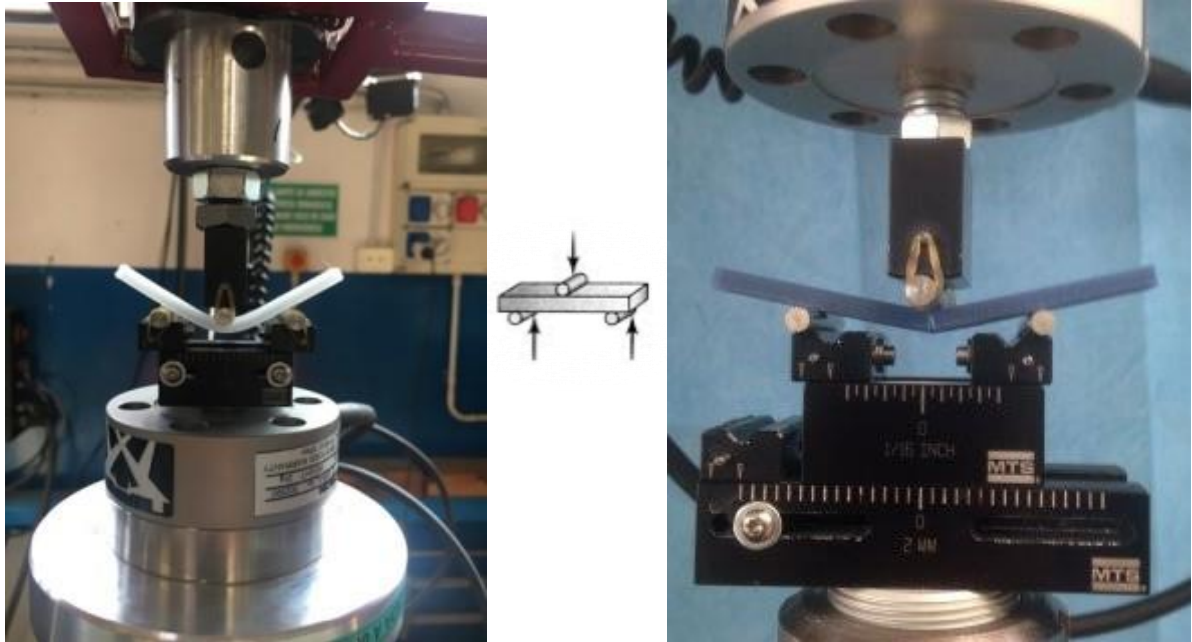
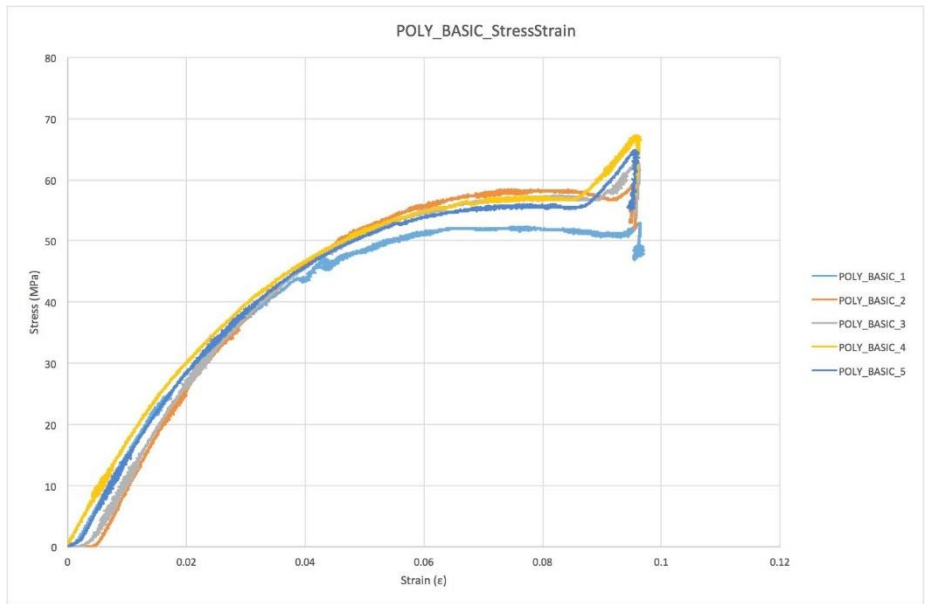
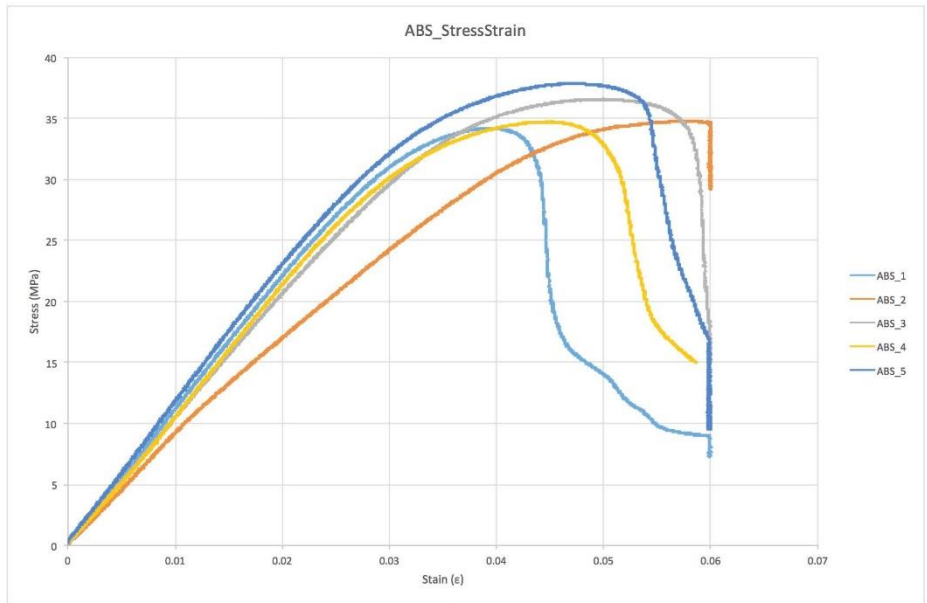
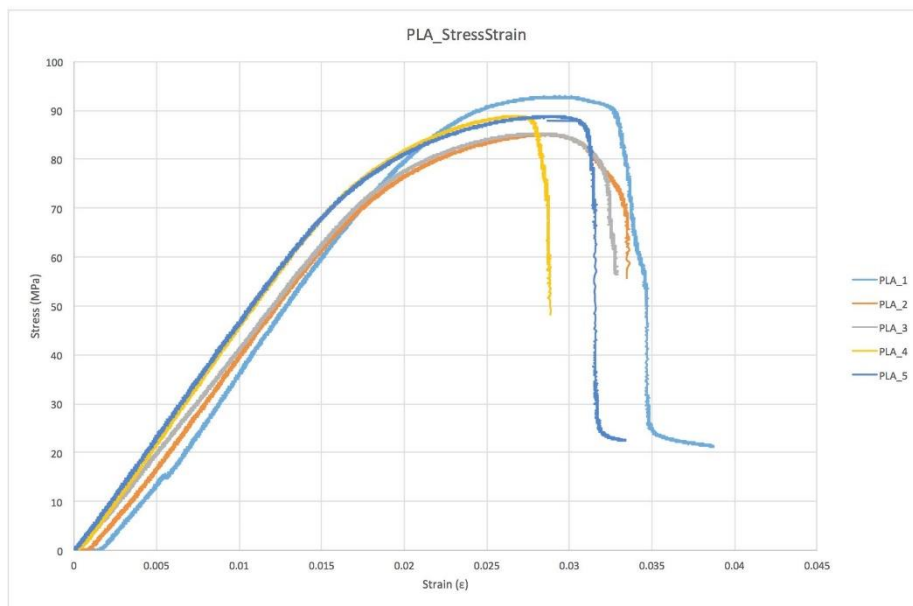
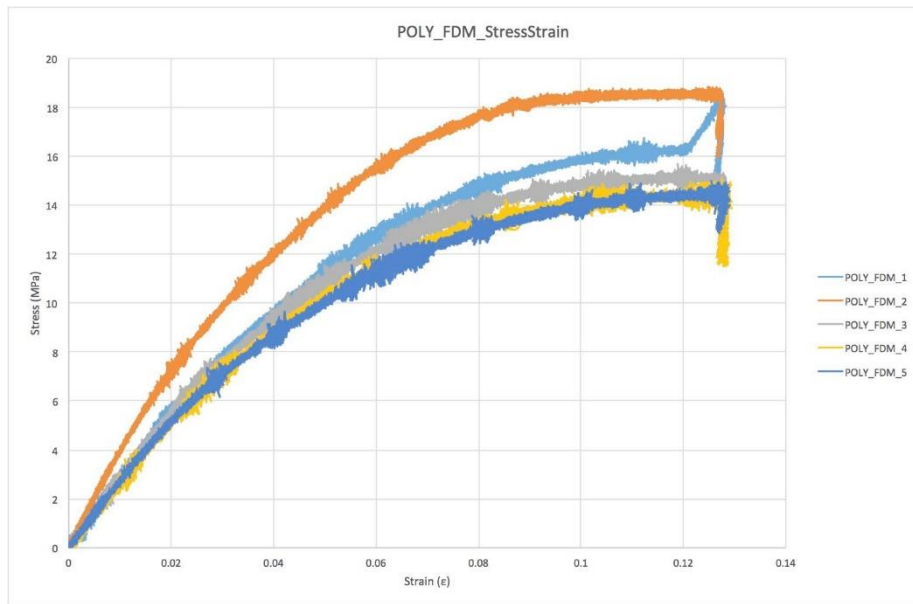


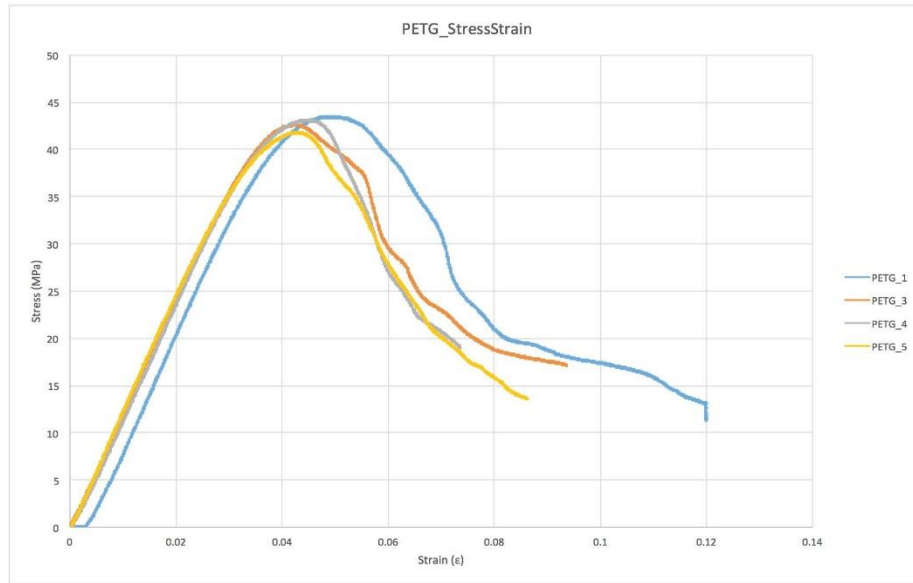
Fig 17. attuatore idraulico utilizzato per il test di flessione a 3 punti

Ogni gruppo ha mostrato diversi indici e valori nelle prove di rottura con una tendenza simile. Durante il test meccanico i campioni sono stati monitorati visivamente, per comprendere meglio la modalità e la tempistica della rottura o lo snervamento del provino. Come si evince dai grafici della figura 18 si sono registrate diverse modalità di rottura nei provini durante il test. I campioni di ABS, PLA e POLY_FDM ottenuti con la stampa additiva hanno mostrato una migliore e più estesa regione plastica rispetto al campione di PETG. I campioni di PETG hanno mostrato una rottura istantanea, caratteristica leggermente diversa per gli altri materiali quali l' ABS, PLA e POLY_FDM che hanno evidenziato una deformazione lenta prima della completa rottura.

Il "gold standard" presenta una caratteristica di stress / deformazione difficile da imitare con i comuni polimeri stampati con FDM. Tutti i materiali stampabili sono meno deformabili e tutti raggiungono stress di snervamento inferiori in caso di deformazione. Il materiale in policarbonato FDM sembra avere una tendenza simile nella deformazione, ma cinque volte inferiore in termini di stress meccanico. I risultati mostrati qui di seguito vedono diagrammi di tensione-deformazione dove a un determinato carico misurato in Newton si può osservare la deformazione del materiale in millimetri (quando la curva interrompe la sua crescita significa che il materiale è andato incontro a rottura o snervamento).







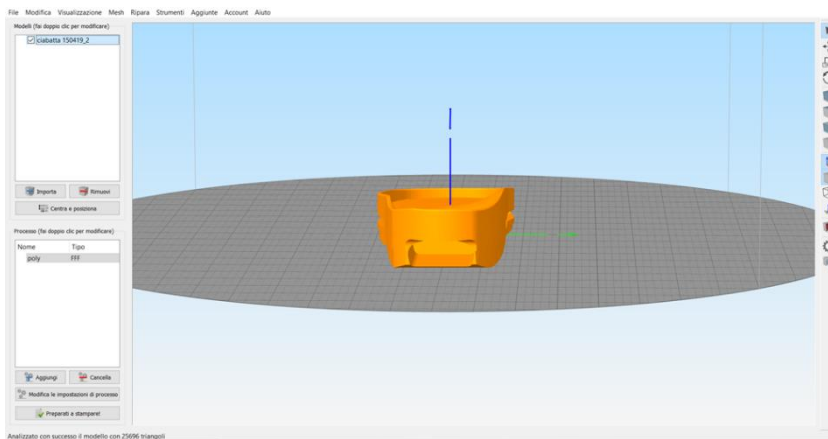
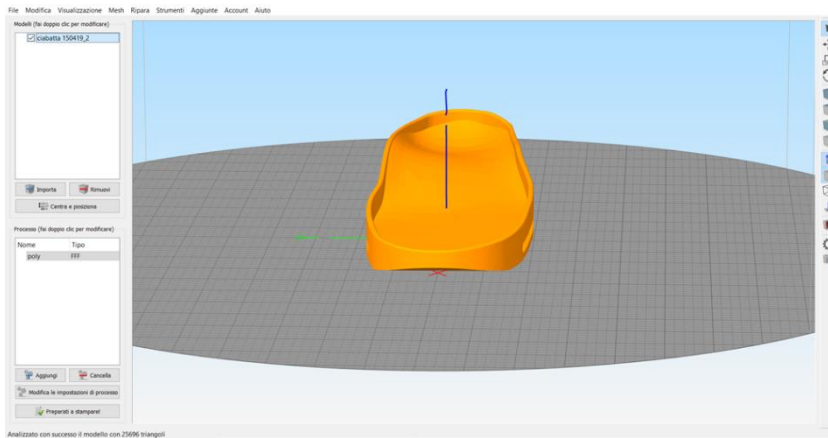
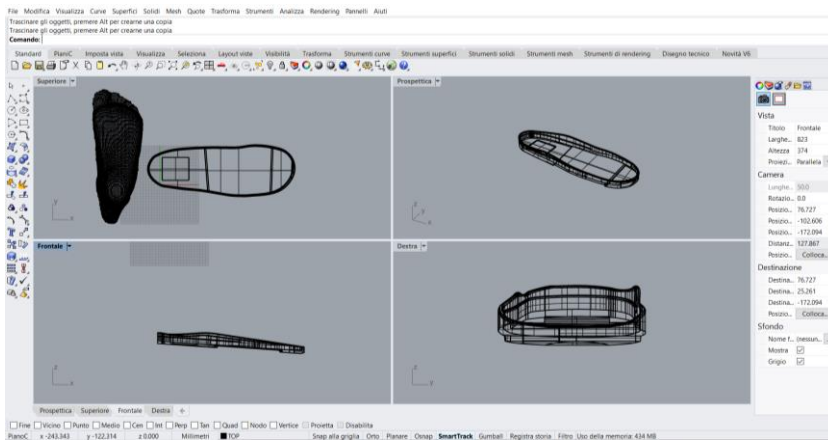
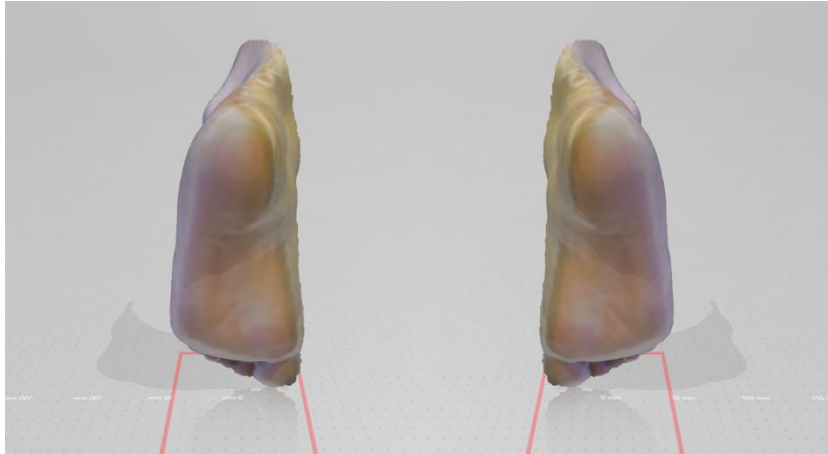
Specimen Group	Specimen ID	$\sigma_{1st\ Failure}$ (MPa)	$\epsilon_{1st\ Failure}$	Work _{1st\ Failure} (MPa)	σ_{max} (GPa)	ϵ_{max}	Work _{TOT} (MPa)	Young's modulus (MPa)
ABS	1	32.1	0.032	0.562	34.3	0.060	0.948	1040.00
	2	32.0	0.031	0.412	34.9	0.060	0.456	795.59
	3	32.1	0.034	0.575	36.6	0.060	1.044	977.04
	4	29.2	0.028	0.418	34.8	0.059	0.891	1050.90
	5	34.0	0.033	0.605	38.0	0.060	1.246	1062.10
	Average	31.9	0.032	0.515	35.7	0.060	0.917	985.13
	StdDev	1.5	0.002	0.082	1.4	0.001	0.260	99.25
PLA	1	88.0	0.023	1.019	92.9	0.039	1.693	1040.00
	2	78.2	0.028	0.847	85.2	0.033	0.943	795.59
	3	80.0	0.021	0.917	85.4	0.033	0.941	977.04
	4	75.3	0.017	0.658	89.0	0.029	0.944	1050.90
	5	80.1	0.019	0.843	89.0	0.033	1.560	1062.10
	Average	80.3	0.022	0.857	88.3	0.033	1.216	985.13
	StdDev	4.2	0.004	0.118	2.8	0.003	0.338	99.25
PETG	1	42.1	0.042	0.900	43.6	0.120	2.248	1230.00
	2	42.0	0.043	1.072	42.7	0.094	1.619	1160.00
	3	42.2	0.043	1.024	43.2	0.074	1.289	1198.00
	4	41.0	0.043	1.055	41.9	0.086	1.594	1139.00
	Average	41.8	0.043	1.013	42.9	0.094	1.688	1181.75
		StdDev	0.5	0.000	0.068	0.6	0.017	0.349
POLY_FDM	1	8.5	0.034	0.153	18.5	0.127	0.488	250.77
	2	10.7	0.034	0.206	18.8	0.127	0.719	300.02
	3	8.5	0.036	0.172	15.7	0.127	0.496	238.88
	4	8.0	0.035	0.155	15.1	0.128	1.327	228.65
	5	8.2	0.037	0.167	15.0	0.128	0.448	218.65
	Average	8.8	0.035	0.171	16.6	0.127	0.696	247.39
	StdDev	1.0	0.001	0.019	1.7	0.000	0.330	28.39
POLY_BASIC	1	50.4	0.027	0.513	53.0	0.097	1.584	1308.03
	2	55.0	0.024	0.331	59.6	0.096	1.540	1555.05
	3	55.2	0.027	0.435	63.0	0.096	1.444	1454.20
	4	55.1	0.027	0.547	67.3	0.097	1.468	1377.40
	5	55.0	0.026	0.483	64.9	0.096	4.027	1415.10
	Average	54.2	0.026	0.462	61.6	0.096	2.013	1421.96
	StdDev	1.9	0.001	0.075	5.0	0.000	1.008	82.18

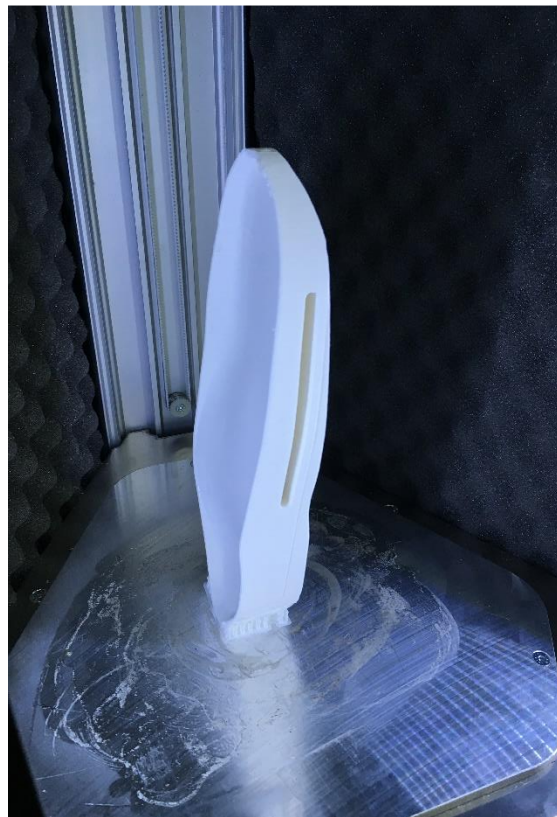
Fig. 18 panoramica di tutti i parametri rilevanti ottenuti dopo il test meccanico e l'elaborazione dei dati da ciascun gruppo di campioni testato. "1st Failure stress" rappresenta il primo cambio di inclinazione della curva nel grafico di tensione rispetto al campione precedente, il work 1st Failure è l'integrale della curva sforzo-deformazione fino a quando si verifica il primo cedimento; il σ_{max} (GPa) rappresenta la sollecitazione massima valutata durante l'intera prova; il "work tot" è l'integrale nella curva sforzo-deformazione fino alla rottura. il "Young Modulus" è stato calcolato con una regressione lineare del diagramma sforzo-deformazione nell'intervallo tra il 20% e l'80% della sollecitazione della prima rottura.

5.2 disegno e stampa della calzatura

Il processo di design e realizzazione della calzatura ha visto diverse fasi. Nella prima fase grazie a programmi come Rhinoceros sono stati realizzati prototipi tridimensionali virtuali, per studiare nel dettaglio l'interazione della forma piede rispetto a quella della calzatura prevedendo limitazioni legate soprattutto all'interazione tra tomaia, suola e piede. È stata poi studiata ed individuata la forma migliore di forma e funzione utile al paziente non solo da un punto di vista di comfort ma anche per il corretto svolgimento del passo e del mantenimento della stabilità. A partire da questa considerazione, si sono poste le basi per la progettazione dell'intera calzatura con software di modellazione CAD Rhinoceros. La progettazione è stata meticolosa, così come l'identificazione del materiale più idoneo (cap. 5.1) per dare struttura e flessibilità al dispositivo stampato.

Molte patologie che affliggono e peggiorano il cammino e quindi la qualità di vita dei pazienti devono essere trattate con ortesi del piede che, se realizzate su misura, limitano i sovraccari plantari migliorando il cammino. Cheung et al. nel 2005 ha dimostrato che una forma modellata su misura rispetto alla conformazione del piede, sia fondamentale nel ridurre e ridistribuire le pressioni plantari che altrimenti si concentrerebbero sul tallone e tra la seconda e terza testa metatarsale causando tallodinie e metatarsalgie che nei pazienti diabetici sono la fase prodromica di lesioni ulcerative (125,126). A seguito di queste importanti informazioni per realizzare la geometria della parte superiore della calzatura, quella a diretto contatto con il piede, è stata realizzata una scansione fuori carico dei piedi su un soggetto volontario. È stato deciso di acquisire l'impronta fuori carico per evitare che compensi patologici del piede che si verificano in ortostasi potessero influire negativamente sulla forma della calzatura; abbiamo quindi cercato di riprodurre la forma del piede il più possibile vicino alla posizione neutra e senza compensi. Il design della calzatura ha quindi seguito l'idea di ottimizzazione della distribuzione dei carichi plantari e di comfort. La ciabatta realizzata prevede un sostegno dell'arco plantare in quanto rappresenta una delle più importanti e utilizzate modifiche non solo per distribuire in maniera più fisiologica le pressioni ma anche per controllare eccessivi movimenti in pronazione o supinazione del piede che comportano distorsioni, fasciti plantare e instabilità. Nelle immagini che seguiranno verranno illustrate tutte le varie fasi della realizzazione del dispositivo: dapprima quella del disegno e della scansione, poi quella della stampa con la rimozione del supporto ed infine la prova della calzatura sensorizzata.





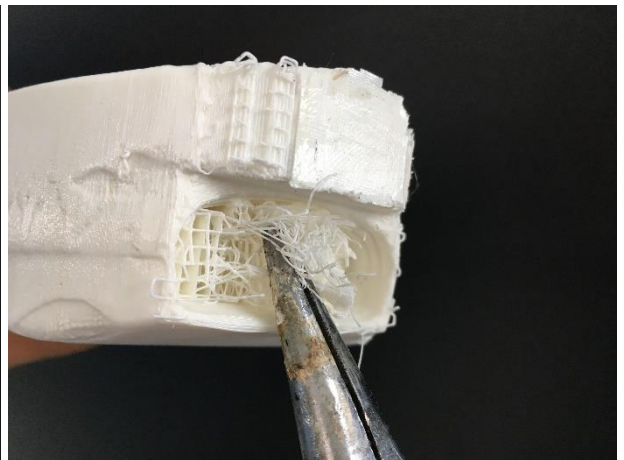
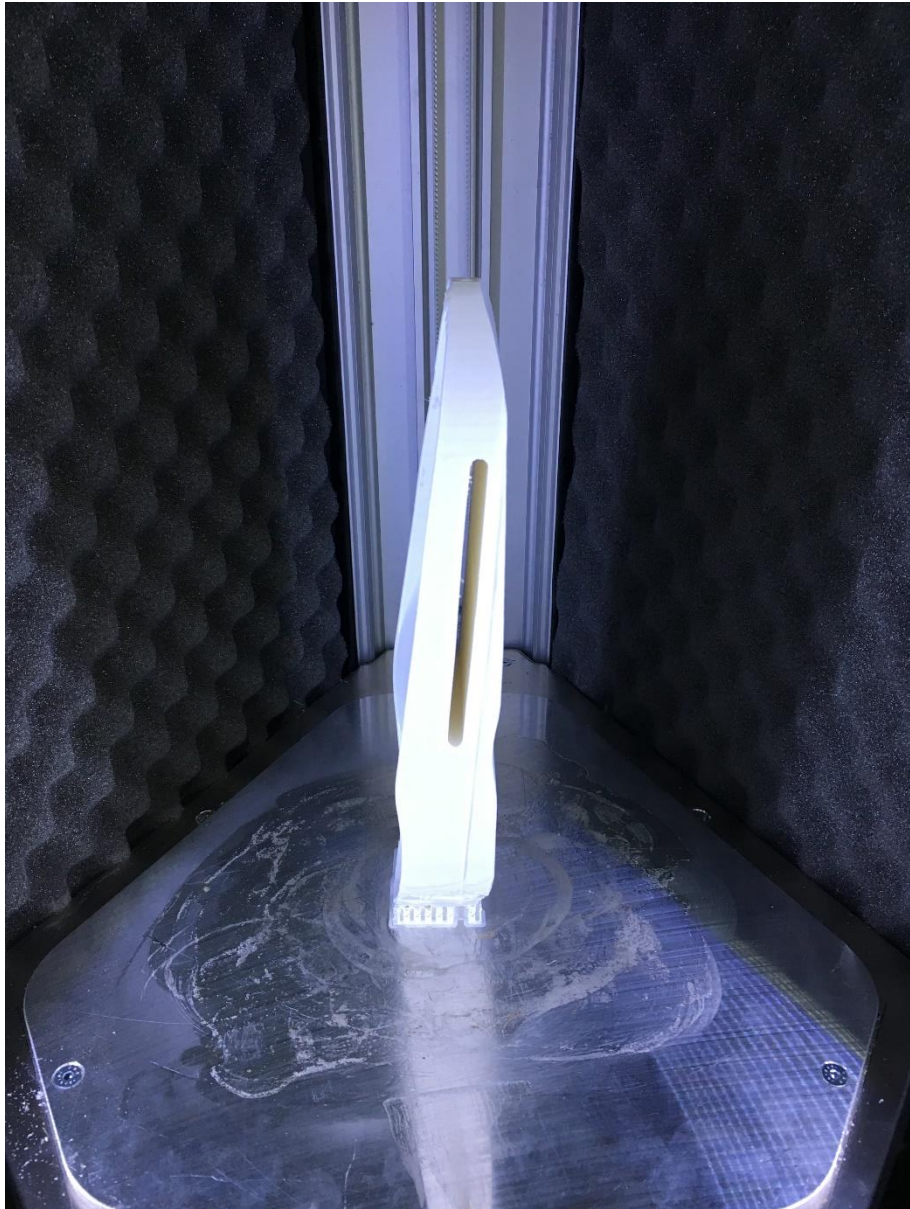






Fig 19. Fasi della progettazione e realizzazione della calzatura sensorizzata.

Le calzature mostrate in foto sono state equipaggiate con un sensore inerziale Wiva, che permette il monitoraggio dei parametri spazio temporali del cammino e la generazione di report giornalieri in tempo reale (modalità online) oppure in remoto (modalità batch). I dati registrati possono essere trasmessi via Wireless o Bluetooth ad uno smartphone, personal computer o tablet.

Le caratteristiche tecniche del dispositivo sono le seguenti:

- Batteria: 3,3 V
- Autonomia: 12/14 h
- Tempo di ricarica: 4 h
- Interfaccia di comunicazione: Bluetooth 4 low energy
- Memoria: 4 Gb
- Dimensioni: 40x45x20 mm
- Peso (inclusa la batteria): 50 gr
- Temperatura di utilizzo: 0°-60°
- Sensibilità accelerometro: $\pm 1,5$ gr
- Sensibilità giroscopio: 300 degree/s
- Frequenza: fino a 1000 Hz

Questa tecnologia permette di monitorare e quantificare in maniera precisa i parametri del movimento per poter identificare in maniera personalizzata la risposta del paziente alle terapie o l'andamento della malattia. Tra i dati più importanti che si possono ricavare c'è la lunghezza e durata del passo ("stride"), del semipasso ("step"), la velocità ("walking speed o gait velocity"), la cadenza (ovvero il numero di passi al minuto) e la percentuale delle varie fasi tra cui la durata del rotolamento, dell'appoggio bipodalico e dell'oscillazione.

Discussione

Lo studio legato alla progettazione ed alla costruzione di una calzatura sensorizzata, utile per il monitoraggio dei parametri spazio temporali del paziente neurologico è stato utile per mostrare la fattibilità dell'intero processo innovativo. La stampante 3D permette innumerevoli vantaggi tra cui quello di poter customizzare la calzatura in relazione alla forma del piede, la possibilità di creare un alloggio per qualsiasi tipo di sensore ed infine la possibilità di ottenere diverse densità nella calzatura lasciando invariato lo spessore del materiale. Questa nuova soluzione permette al paziente di avere il comfort di un dispositivo ortesico integrato alla calzatura e allo stesso tempo ai clinici di avere la possibilità di registrare gli outcome a livello domiciliare durante le attività quotidiane. L'approccio multidisciplinare è stato fondamentale per soddisfare numerose richieste e campi di applicazione senza le quali il lavoro sarebbe stato incompleto. Il design, la fase di disegno CAD per la prototipazione rapida, lo studio meccanico sui materiali e l'ergonomia della calzatura sono elementi che danno forza e validità al dispositivo stampato. In futuro sarà molto importante non solo la fase di miglioramento tecnologico e funzionale del prodotto, ma anche testare questo dispositivo su larga scala identificando eventuali criticità che possono nascere dal suo utilizzo prima che possa partire una produzione e personalizzazione di massa delle calzature. Alla forma ed estetica della calzatura e tomaia è stata data molta importanza, dapprima facendo una ricerca di mercato sulle forme più usate e apprezzate e poi progettandole tramite software di modellazione. L'effetto estetico dovrà essere costantemente migliorato e aggiornato in relazione alle nuove mode essendo la caratteristica principale e più importante per ottenere la compliance del paziente. La progettazione accurata delle linee interne ed esterne della suola ha permesso di avere angoli smussati e precisi con un effetto estetico migliore. Questo innovativo processo basato sulla stampa 3D permette anche un abbattimento dei costi, infatti, il costo di realizzazione per una singola ciabatta è di 13 euro, in linea con le attuali calzature non customizzate e molto più basso rispetto alla realizzazione di una calzatura su misura con tecnica manuale. L'analisi dei diversi materiali utilizzabili deve essere proseguita poiché il mercato dei filamenti per stampante 3D mette a disposizione quasi ogni giorno materiali nuovi sempre più affidabili ed interessanti in termini di caratteristiche chimiche e meccaniche.

Conclusioni

Gli obiettivi preposti all'inizio di questo lavoro di tesi sono stati raggiunti sviluppando una calzatura customizzata che integra al proprio interno la sensoristica utile al monitoraggio dei parametri spazio temporali del cammino nel paziente neurologico. La prototipazione rapida si è vista essere utile non solo per realizzare la calzatura customizzandola sulla forma del piede ma anche come strumento del processo produttivo utile a valorizzare i canoni estetici in base alle necessità specifiche del singolo paziente ed alle sue misure antropometriche.

L'impiego integrato di tecnologie di ingegneria inversa e prototipazione rapida, può portare, tramite un trasferimento tecnologico orizzontale tra campi di applicazione differenti, a notevoli benefici anche nel campo della medicina di precisione, realizzando dispositivi utili al monitoraggio del paziente nei propri ambienti domestici. Il progetto di ricerca presentato rientra a pieno titolo in un settore di ricerca molto florido e su cui c'è molta attenzione come quello dei big data e wearable technology.

Il risultato raggiunto può essere individuato, in prima analisi, nella realizzazione di calzature derivanti da modelli digitali e processi di scansione 3D che portano alla customizzazione del dispositivo integrando in esso la sensoristica utile sia a livello diagnostico che prognostico per i pazienti affetti da malattie neurologiche o disturbi del cammino che peggiorano la qualità di vita e aumentano il rischio di caduta.

Bibliografia

1. Jain, K. K. "Personalized medicine." *Current opinion in molecular therapeutics* 4.6 (2002): 548-558.
2. Di Sanzo, Mariantonia, et al. "Clinical applications of personalized medicine: a new paradigm and challenge." *Current pharmaceutical biotechnology* 18.3 (2017): 194-203.
3. Hamburg, Margaret A., and Francis S. Collins. "The path to personalized medicine." *New England Journal of Medicine* 363.4 (2010): 301-304.
4. Cappelletti, P. "La complessità e la Medicina di Laboratorio." *La Rivista Italiana della Medicina di Laboratorio-Italian Journal of Laboratory Medicine* 10.4 (2014): 187-192.
5. Mesko B (2017) The role of artificial intelligence in precision medicine. *Expert Review of Precision Medicine and Drug Development* 2:239–241
6. Salari, Keyan, Hugh Watkins, and Euan A. Ashley. "Personalized medicine: hope or hype?." *European heart journal* 33.13 (2012): 1564-1570.
7. Titova N, Chaudhuri KR. Personalized medicine in Parkinson's disease: Time to be precise. *Mov Disord.* 2017;32(8):1147–1154. doi:10.1002/mds.27027
8. Borgonovi, Elio. "Prepararsi alla medicina personalizzata e di precisione." *Mecosan* (2017).
9. Rubin, Mark A. "Health: Make precision medicine work for cancer care." *Nature News* 520.7547 (2015): 290.
10. Khoury, Muin J. "Planning for the future of epidemiology in the era of big data and precision medicine." *American journal of epidemiology* 182.12 (2015): 977-979.
11. McGrath, Scott, and Dario Gherzi. "Building towards precision medicine: empowering medical professionals for the next revolution." *BMC medical genomics* 9.1 (2016): 23.
12. <https://obamawhitehouse.archives.gov/precision-medicine>
13. Papapetropoulos, Spyridon. "Patient diaries as a clinical endpoint in Parkinson's disease clinical trials." *CNS neuroscience & therapeutics* 18.5 (2012): 380-387.
14. Shulman, Lisa M., et al. "Disability rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations." *Movement Disorders* 31.10 (2016): 1455-1465.

15. Bloem, Bastiaan R., et al. "Measurement instruments to assess posture, gait, and balance in Parkinson's disease: Critique and recommendations." *Movement Disorders* 31.9 (2016): 1342-1355.
16. Titova N, Jenner P, Ray Chaudhuri K. The future of Parkinson's treatment: personalised and precision medicine. *European Neurological Review* 2017; 12(1).
17. <https://medium.com/@Babyscripts/what-is-precision-medicine-and-how-does-it-apply-to-prenatal-care-d55a99dea086>
18. Lewis CL, Laudicina NM, Khuu A, Loverro KL. The Human Pelvis: Variation in Structure and Function During Gait. *Anat Rec (Hoboken)*. 2017;300(4):633–642. doi:10.1002/ar.23552
19. <http://community.tecnobody.it/it/community/articoli/ciclo-del-passo>
20. Bachasson D, Singh A, Shah SB, Lane JG, Ward SR. The role of the peripheral and central nervous systems in rotator cuff disease. *J Shoulder Elbow Surg*. 2015;24(8):1322–1335. doi:10.1016/j.jse.2015.04.004
21. •http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?id=167&area=Malattie_del_sistema_nervoso
22. Gómez-Esteban, J.C.; Zarranz, J.J.; Lezcano, E.; Tijero, B.; Luna, A.; Velasco, F.; Rouco, I.; Garamendi, I. Influence of Motor Symptoms upon the Quality of Life of Patients with Parkinson's Disease. *Eur. Neurol.* 2007, 57, 161–165.
23. Soh, S.-E.; Morris, M.E.; McGinley, J.L. Determinants of health-related quality of life in Parkinson's disease: A systematic review. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2011, 17, 1–9.
24. Hughes, Andrew J., et al. "Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 55.3 (1992): 181-184.
25. Gibb, W. R. G., and A. J. Lees. "The significance of the Lewy body in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease." *Neuropathology and applied neurobiology* 15.1 (1989): 27-44.
26. Hoehn, Margaret M., and Melvin D. Yahr. "Parkinsonism: onset, progression, and mortality." *Neurology* 17.5 (1967): 427-427.
27. Titova, Nataliya, Peter Jenner, and K. Ray Chaudhuri. "The future of Parkinson's treatment—personalised and precision medicine." *European Neurological Review* 12.1 (2017): 15-16.

28. Espay, Alberto J., Patrik Brundin, and Anthony E. Lang. "Precision medicine for disease modification in Parkinson disease." *Nature Reviews Neurology* 13.2 (2017): 119.
29. Briggs, Robert, et al. "Do Differences in Spatiotemporal Gait Parameters Predict the Risk of Developing Depression in Later Life?." *Journal of the American Geriatrics Society* (2019).
30. <http://tbrnewsmedia.com/medical-compass-parkinsons-disease-reducing-risk-and-slowing-progression/>
31. Hausdorff, J.M. Gait dynamics in Parkinson's disease: Common and distinct behavior among stride length, gait variability, and fractal-like scaling. *Chaos An Interdiscip. J. Nonlinear Sci.* 2009, 19, 026113, doi:10.1063/1.3147408.
32. Zampieri, C.; Salarian, A.; Carlson-Kuhta, P.; Aminian, K.; Nutt, J.G.; Horak, F.B. The instrumented timed up and go test: potential outcome measure for disease modifying therapies in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2010, 81, 171–6, doi:10.1136/jnnp.2009.173740.
33. Gómez-Esteban, J.C.; Zarranz, J.J.; Lezcano, E.; Tijero, B.; Luna, A.; Velasco, F.; Rouco, I.; Garamendi, I. Influence of Motor Symptoms upon the Quality of Life of Patients with Parkinson's Disease. *Eur. Neurol.* 2007, 57, 161–165, doi:10.1159/000098468.
34. Soh, S.-E.; Morris, M.E.; McGinley, J.L. Determinants of health-related quality of life in Parkinson's disease: A systematic review. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2011, 17, 1–9, doi:10.1016/j.parkreldis.2010.08.012.
35. Patel, S.; Park, H.; Bonato, P.; Chan, L.; Rodgers, M. A review of wearable sensors and systems with application in rehabilitation. *J. Neuroeng. Rehabil.* 2012, 9, 21, doi:10.1186/1743-0003-9-21.
36. Schlachetzki, J.C.M.; Barth, J.; Marxreiter, F.; Gossler, J.; Kohl, Z.; Reinfelder, S.; Gassner, H.; Aminian, K.; Eskofier, B.M.; Winkler, J.; et al. Wearable sensors objectively measure gait parameters in Parkinson's disease. *PLoS One* 2017, 12, e0183989, doi:10.1371/journal.pone.0183989.
37. Weiss, A.; Herman, T.; Giladi, N.; Hausdorff, J.M. Objective Assessment of Fall Risk in Parkinson's Disease Using a Body-Fixed Sensor Worn for 3 Days. *PLoS One* 2014, 9, e96675, doi:10.1371/journal.pone.0096675.

38. Casamassima, F.; Ferrari, A.; Milosevic, B.; Ginis, P.; Farella, E.; Rocchi, L. A wearable system for gait training in subjects with Parkinson's disease. *Sensors (Basel)*. 2014, 14, 6229–46, doi:10.3390/s140406229.
39. Aich, S.; Pradhan, P.; Park, J.; Sethi, N.; Vathsa, V.; Kim, H.-C. A Validation Study of Freezing of Gait (FoG) Detection and Machine-Learning-Based FoG Prediction Using Estimated Gait Characteristics with a Wearable Accelerometer. *Sensors* 2018, 18, 3287, doi:10.3390/s18103287.
40. Bernhard, F.P.; Sartor, J.; Bettecken, K.; Hobert, M.A.; Arnold, C.; Weber, Y.G.; Poli, S.; Margraf, N.G.; Schlenstedt, C.; Hansen, C.; et al. Wearables for gait and balance assessment in the neurological ward - study design and first results of a prospective cross-sectional feasibility study with 384 inpatients. *BMC Neurol.* 2018, 18, 114, doi:10.1186/s12883-018-1111-7.
41. Caramia, C.; Torricelli, D.; Schmid, M.; Munoz-Gonzalez, A.; Gonzalez-Vargas, J.; Grandas, F.; Pons, J.L. IMU-Based Classification of Parkinson's Disease From Gait: A Sensitivity Analysis on Sensor Location and Feature Selection. *IEEE J. Biomed. Heal. Informatics* 2018, 22, 1765–1774, doi:10.1109/JBHI.2018.2865218.
42. Pau, M.; Corona, F.; Pili, R.; Casula, C.; Guicciardi, M.; Cossu, G.; Murgia, M. Quantitative assessment of gait parameters in people with Parkinson's disease in laboratory and clinical setting: Are the measures interchangeable? *Neurol. Int.* 2018, 10, 7729, doi:10.4081/ni.2018.7729.
43. Zago, M.; Sforza, C.; Pacifici, I.; Cimolin, V.; Camerota, F.; Celletti, C.; Condoluci, C.; De Pandis, M.F.; Galli, M. Gait evaluation using inertial measurement units in subjects with Parkinson's disease. *J. Electromyogr. Kinesiol.* 2018, 42, 44–48, doi:10.1016/J.JELEKIN.2018.06.009.
44. Bertoli, M.; Cereatti, A.; Trojaniello, D.; Avanzino, L.; Pelosin, E.; Del Din, S.; Rochester, L.; Ginis, P.; Bekkers, E.M.J.; Mirelman, A.; et al. Estimation of spatio-temporal parameters of gait from magneto-inertial measurement units: multicenter validation among Parkinson, mildly cognitively impaired and healthy older adults. *Biomed. Eng. Online* 2018, 17, 58, doi:10.1186/s12938-018-0488-2.
45. Raccagni, C.; Gaßner, H.; Eschlboeck, S.; Boesch, S.; Krismer, F.; Seppi, K.; Poewe, W.; Eskofier, B.M.; Winkler, J.; Wenning, G.; et al. Sensor-based gait analysis in atypical parkinsonian disorders. *Brain Behav.* 2018, 8, e00977, doi:10.1002/brb3.977.

46. Montero-Odasso, M.; Pieruccini-Faria, F.; Bartha, R.; Black, S.E.; Finger, E.; Freedman, M.; Greenberg, B.; Grimes, D.A.; Hegele, R.A.; Hudson, C.; et al. Motor Phenotype in Neurodegenerative Disorders: Gait and Balance Platform Study Design Protocol for the Ontario Neurodegenerative Research Initiative (ONDRI). *J. Alzheimer's Dis.* 2017, 59, 707–721, doi:10.3233/JAD-170149.
47. Patel, Shyamal, et al. "A review of wearable sensors and systems with application in rehabilitation." *Journal of neuroengineering and rehabilitation* 9.1 (2012): 21
48. Espay, Alberto J., et al. "Technology in Parkinson's disease: Challenges and opportunities." *Movement Disorders* 31.9 (2016): 1272-1282.
49. Godinho, Catarina, et al. "A systematic review of the characteristics and validity of monitoring technologies to assess Parkinson's disease." *Journal of neuroengineering and rehabilitation* 13.1 (2016): 24.
50. Memedi, Mevludin, et al. "An interface for IoT: feeding back health-related data to Parkinson's disease patients." *Journal of Sensor and Actuator Networks* 7.1 (2018): 14.
51. Patel, Mitesh S., et al. "Effect of a game-based intervention designed to enhance social incentives to increase physical activity among families: The BE FIT randomized clinical trial." *JAMA internal medicine* 177.11 (2017): 1586-1593.
52. Cikajlo, Imre, et al. "Telerehabilitation of upper extremities with target based games for persons with Parkinson's disease." 2017 International Conference on Virtual Rehabilitation (ICVR). IEEE, 2017.
53. Geraedts, Hilde, et al. "Effects of remote feedback in home-based physical activity interventions for older adults: a systematic review." *Patient education and counseling* 91.1 (2013): 14-24.
54. Bettecken, K.; Bernhard, F.; Sartor, J.; Hobert, M.A.; Hofmann, M.; Gladow, T.; van Uem, J.M.T.; Liepelt-Scarfone, I.; Maetzler, W. No relevant association of kinematic gait parameters with Health-related Quality of Life in Parkinson's disease. *PLoS One* 2017, 12, e0176816, doi:10.1371/journal.pone.0176816.
55. Gougeon, M.A.; Zhou, L.; Nantel, J. Nordic Walking improves trunk stability and gait spatial-temporal characteristics in people with Parkinson disease. *NeuroRehabilitation* 2017, 41, 205–210, doi:10.3233/NRE-171472.

56. De Souza Fortaleza, A.C.; Mancini, M.; Carlson-Kuhta, P.; King, L.A.; Nutt, J.G.; Chagas, E.F.; Freitas, I.F.; Horak, F.B. Dual task interference on postural sway, postural transitions and gait in people with Parkinson's disease and freezing of gait. *Gait Posture* 2017, 56, 76–81, doi:10.1016/j.gaitpost.2017.05.006.
57. Ginis, P.; Heremans, E.; Ferrari, A.; Dockx, K.; Canning, C.G.; Nieuwboer, A. Prolonged Walking with a Wearable System Providing Intelligent Auditory Input in People with Parkinson's Disease. *Front. Neurol.* 2017, 8, 128, doi:10.3389/fneur.2017.00128.
58. Warlop, T.; Detrembleur, C.; Buxes Lopez, M.; Stoquart, G.; Lejeune, T.; Jeanjean, A. Does Nordic Walking restore the temporal organization of gait variability in Parkinson's disease? *J. Neuroeng. Rehabil.* 2017, 14, 17, doi:10.1186/s12984-017-0226-1.
59. Micó-Amigo, M.E.; Kingma, I.; Faber, G.S.; Kunikoshi, A.; van Uem, J.M.T.; van Lummel, R.C.; Maetzler, W.; van Dieën, J.H. Is the Assessment of 5 Meters of Gait with a Single Body-Fixed-Sensor Enough to Recognize Idiopathic Parkinson's Disease-Associated Gait? *Ann. Biomed. Eng.* 2017, 45, 1266–1278, doi:10.1007/s10439-017-1794-8.
60. Curtze, C.; Nutt, J.G.; Carlson-Kuhta, P.; Mancini, M.; Horak, F.B. Objective Gait and Balance Impairments Relate to Balance Confidence and Perceived Mobility in People With Parkinson Disease. *Phys. Ther.* 2016, 96, 1734–1743, doi:10.2522/ptj.20150662.
61. Ireland, D.; Wang, Z.; Lamont, R.; Liddle, J. Classification of Movement of People with Parkinsons Disease Using Wearable Inertial Movement Units and Machine Learning. *Stud. Health Technol. Inform.* 2016, 227, 61–6.
62. Hatanaka, N.; Sato, K.; Hishikawa, N.; Takemoto, M.; Ohta, Y.; Yamashita, T.; Abe, K. Comparative Gait Analysis in Progressive Supranuclear Palsy and Parkinson's Disease. *Eur. Neurol.* 2016, 75, 282–289, doi:10.1159/000445111.
63. Horak, F.B.; Mancini, M.; Carlson-Kuhta, P.; Nutt, J.G.; Salarian, A. Balance and Gait Represent Independent Domains of Mobility in Parkinson Disease. *Phys. Ther.* 2016, 96, 1364–1371, doi:10.2522/ptj.20150580.
64. Elshehabi, M.; Maier, K.S.; Hasmann, S.E.; Nussbaum, S.; Herbst, H.; Heger, T.; Berg, D.; Hobert, M.A.; Maetzler, W. Limited Effect of Dopaminergic Medication on Straight Walking and Turning in Early-to-Moderate Parkinson's Disease during Single and Dual Tasking. *Front. Aging Neurosci.* 2016, 8, 4, doi:10.3389/fnagi.2016.00004.

65. Nero, H.; Benka Wallén, M.; Franzén, E.; Ståhle, A.; Hagströmer, M. Accelerometer Cut Points for Physical Activity Assessment of Older Adults with Parkinson's Disease. *PLoS One* 2015, 10, e0135899, doi:10.1371/journal.pone.0135899.
66. Ferrari, A.; Ginis, P.; Hardegger, M.; Casamassima, F.; Rocchi, L.; Chiari, L. A Mobile Kalman-Filter Based Solution for the Real-Time Estimation of Spatio-Temporal Gait Parameters. *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.* 2016, 24, 764–773, doi:10.1109/TNSRE.2015.2457511.
67. Trojaniello, D.; Ravaschio, A.; Hausdorff, J.M.; Cereatti, A. Comparative assessment of different methods for the estimation of gait temporal parameters using a single inertial sensor: application to elderly, post-stroke, Parkinson's disease and Huntington's disease subjects. *Gait Posture* 2015, 42, 310–316, doi:10.1016/j.gaitpost.2015.06.008.
68. Curtze, C.; Nutt, J.G.; Carlson-Kuhta, P.; Mancini, M.; Horak, F.B. Levodopa Is a Double-Edged Sword for Balance and Gait in People With Parkinson's Disease. *Mov. Disord.* 2015, 30, 1361–1370, doi:10.1002/mds.26269.
69. Del Din, S.; Godfrey, A.; Rochester, L. Validation of an Accelerometer to Quantify a Comprehensive Battery of Gait Characteristics in Healthy Older Adults and Parkinson's Disease: Toward Clinical and at Home Use. *IEEE J. Biomed. Heal. Informatics* 2016, 20, 838–847, doi:10.1109/JBHI.2015.2419317.
70. Brodie, M.A.D.; Canning, C.G.; Beijer, T.R.; Lord, S.R. Uncontrolled head oscillations in people with Parkinson's disease may reflect an inability to respond to perturbations while walking. *Physiol. Meas.* 2015, 36, 873–881, doi:10.1088/0967-3334/36/5/873.
71. Djurić-Jovčić, M.D.; Jovčić, N.S.; Radovanović, S.M.; Kresojević, N.D.; Kostić, V.S.; Popović, M.B. Quantitative and qualitative gait assessments in Parkinson's disease patients. *Vojnosanit. Pregl.* 2014, 71, 809–16.
72. Herman, T.; Weiss, A.; Brozgot, M.; Giladi, N.; Hausdorff, J.M. Gait and balance in Parkinson's disease subtypes: objective measures and classification considerations. *J. Neurol.* 2014, 261, 2401–2410, doi:10.1007/s00415-014-7513-6.
73. Esser, P.; Dawes, H.; Collett, J.; Howells, K. Insights into gait disorders: Walking variability using phase plot analysis, Parkinson's disease. *Gait Posture* 2013, 38, 648–652, doi:10.1016/j.gaitpost.2013.02.016.

74. Palmerini, L.; Mellone, S.; Avanzolini, G.; Valzania, F.; Chiari, L. Quantification of Motor Impairment in Parkinson's Disease Using an Instrumented Timed Up and Go Test. *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.* 2013, 21, 664–673, doi:10.1109/TNSRE.2012.2236577.
75. Esser, P.; Dawes, H.; Collett, J.; Feltham, M.G.; Howells, K. Assessment of spatio-temporal gait parameters using inertial measurement units in neurological populations. *Gait Posture* 2011, 34, 558–560, doi:10.1016/j.gaitpost.2011.06.018.
76. Espay, A.J.; Baram, Y.; Dwivedi, A.K.; Shukla, R.; Gartner, M.; Gaines, L.; Duker, A.P.; Revilla, F.J. At-home training with closed-loop augmented-reality cueing device for improving gait in patients with Parkinson disease. *J. Rehabil. Res. Dev.* 2010, 47, 573–81.
77. Salarian, A.; Horak, F.B.; Zampieri, C.; Carlson-Kuhta, P.; Nutt, J.G.; Aminian, K. iTUG, a sensitive and reliable measure of mobility. *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.* 2010, 18, 303–10, doi:10.1109/TNSRE.2010.2047606.
78. Rochester, L.; Baker, K.; Hetherington, V.; Jones, D.; Willems, A.-M.; Kwakkel, G.; Van Wegen, E.; Lim, I.; Nieuwboer, A. Evidence for motor learning in Parkinson's disease: Acquisition, automaticity and retention of cued gait performance after training with external rhythmical cues. *Brain Res.* 2010, 1319, 103–111, doi:10.1016/j.brainres.2010.01.001.
79. Lowry, K.A.; Smiley-Oyen, A.L.; Carrel, A.J.; Kerr, J.P. Walking stability using harmonic ratios in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2009, 24, 261–7, doi:10.1002/mds.22352.
80. Rovini, Erika, et al. "Empowering patients in self-management of Parkinson's disease through cooperative ICT systems." *Wearable Technologies: Concepts, Methodologies, Tools, and Applications*. IGI Global, 2018. 637-663.
81. Pereira, Carla, Patrícia Macedo, and Rui Neves Madeira. "Mobile Integrated Assistance to Empower People Coping with Parkinson's Disease." *Proceedings of the 17th International ACM SIGACCESS Conference on Computers & Accessibility*. ACM, 2015.
82. Patel, S.; Park, H.; Bonato, P.; Chan, L.; Rodgers, M. A review of wearable sensors and systems with application in rehabilitation. *J. Neuroeng. Rehabil.* 2012, 9, 21, doi:10.1186/1743-0003-9-21.

83. Schlachetzki, J.C.M.; Barth, J.; Marxreiter, F.; Gossler, J.; Kohl, Z.; Reinfelder, S.; Gassner, H.; Aminian, K.; Eskofier, B.M.; Winkler, J.; et al. Wearable sensors objectively measure gait parameters in Parkinson's disease. *PLoS One* 2017, 12, e0183989, doi:10.1371/journal.pone.0183989.
84. Weiss, A.; Herman, T.; Giladi, N.; Hausdorff, J.M. Objective Assessment of Fall Risk in Parkinson's Disease Using a Body-Fixed Sensor Worn for 3 Days. *PLoS One* 2014, 9, e96675, doi:10.1371/journal.pone.0096675.
85. Casamassima, F.; Ferrari, A.; Milosevic, B.; Ginis, P.; Farella, E.; Rocchi, L. A wearable system for gait training in subjects with Parkinson's disease. *Sensors (Basel)*. 2014, 14, 6229–6246, doi:10.3390/s140406229.
86. Hausdorff, J.M. Gait dynamics in Parkinson's disease: Common and distinct behavior among stride length, gait variability, and fractal-like scaling. *Chaos An Interdiscip. J. Nonlinear Sci.* 2009, 19, 026113, doi:10.1063/1.3147408.
87. Zampieri, C.; Salarian, A.; Carlson-Kuhta, P.; Aminian, K.; Nutt, J.G.; Horak, F.B. The instrumented timed up and go test: potential outcome measure for disease modifying therapies in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2010, 81, 171–176, doi:10.1136/jnnp.2009.173740.
88. Gómez-Esteban, J.C.; Zarranz, J.J.; Lezcano, E.; Tijero, B.; Luna, A.; Velasco, F.; Rouco, I.; Garamendi, I. Influence of Motor Symptoms upon the Quality of Life of Patients with Parkinson's Disease. *Eur. Neurol.* 2007, 57, 161–165, doi:10.1159/000098468.
89. Soh, S.-E.; Morris, M.E.; McGinley, J.L. Determinants of health-related quality of life in Parkinson's disease: A systematic review. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2011, 17, 1–9, doi:10.1016/j.parkreldis.2010.08.012
90. Patel, Shyamal, et al. "A review of wearable sensors and systems with application in rehabilitation." *Journal of neuroengineering and rehabilitation* 9.1 (2012): 21.
91. Bergamini, Elena, et al. "Multi-sensor assessment of dynamic balance during gait in patients with subacute stroke." *Journal of Biomechanics* 61 (2017): 208-215
92. Accelerometry: providing an integrated, practical method for long-term, ambulatory monitoring of human movement – Merryn J Mathie, Adelle C F Coster, Nigel H Lovell, Branko G Celler; *Physiological Measurement* 25 (2004) R1-R20

93. Accelerometer-determined physical activity and self-reported health in a population of older adults (65-85 years): a cross-sectional study – Hilde Lohne-Seiler, Bjarne H Hansen, Elin Kolle, Sigmund A Anderssen; BMC Public Health, 2014
94. Wohlers, Terry, and Tim Gornet. "History of additive manufacturing." Wohlers report 24.2014 (2014): 118.
95. Dodziuk H. Applications of 3D printing in healthcare. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 2016;13(3):283–293. doi:10.5114/kitp.2016.62625
96. Davia-Aracil, Miguel, et al. "3D printing of functional anatomical insoles." *Computers in Industry* 95 (2018): 38-53.
97. Chung, Kyu Seon, et al. "Vertebral Reconstruction with Customized 3-Dimensional-Printed Spine Implant Replacing Large Vertebral Defect with 3-Year Follow-up." *World Neurosurgery* 126 (2019): 90-95.
98. Dekker, Travis J., et al. "Use of patient-specific 3D-printed titanium implants for complex foot and ankle limb salvage, deformity correction, and arthrodesis procedures." *Foot & ankle international* 39.8 (2018): 916-921.
99. <http://www.3dorthotics.com.au/about/>
100. Fantini, M., et al. "Design and Rapid Manufacturing of a customized foot orthosis: a first methodological study." *Advances on Mechanics, Design Engineering and Manufacturing.* Springer, Cham, 2017. 457-467.
101. Beyca, Omer Faruk, Gulsah Hancerliogullari, and Ibrahim Yazici. "Additive Manufacturing Technologies and Applications." *Industry 4.0: Managing The Digital Transformation.* Springer, Cham, 2018. 217-234.
102. <https://www.impresoras3d.com/filamento-pva/>
103. Hull, Charles W. "Apparatus for production of three-dimensional objects by stereolithography." U.S. Patent No. 4,575,330. 11 Mar. 1986.
104. Kai, Chua Chee, Leong Kah Fai, and Lim Chu-Sing. *Rapid prototyping: principles and applications in manufacturing.* World Scientific Publishing Co., Inc., 2003.
105. <https://manufactur3dmag.com/working-fdm-fff-3d-printing-technology/>
106. <https://www.stampa3d-forum.it/differenze-stampanti-3d-cartesiane-delta-polari/>
107. Lane C, Harrell W. Completing the 3-dimensional picture, *Am J Orthod Dentofac Orthop*, 2008, Vol:133, 612-620

108. Casilari E, Santoyo-Ramón JA, Cano-García JM. Analysis of Public Datasets for Wearable Fall Detection Systems. *Sensors (Basel)*. 2017;17(7):1513. Published 2017 Jun 27. doi:10.3390/s17071513
109. Cleland, Ian, et al. "Optimal placement of accelerometers for the detection of everyday activities." *Sensors* 13.7 (2013): 9183-9200.
110. Parkka, Juha, et al. "Activity classification using realistic data from wearable sensors." *IEEE Transactions on information technology in biomedicine* 10.1 (2006): 119-128.
111. Sharma, Vinod, et al. "SPARK: personalized parkinson disease interventions through synergy between a smartphone and a smartwatch." *International Conference of Design, User Experience, and Usability*. Springer, Cham, 2014.
112. Patel, Shyamal, et al. "Monitoring motor fluctuations in patients with Parkinson's disease using wearable sensors." *IEEE transactions on information technology in biomedicine* 13.6 (2009): 864-873.
113. Griffiths, Robert I., et al. "Automated assessment of bradykinesia and dyskinesia in Parkinson's disease." *Journal of Parkinson's disease* 2.1 (2012): 47-55.
114. Patel, Shyamal, et al. "Longitudinal monitoring of patients with Parkinson's disease via wearable sensor technology in the home setting." *2011 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. IEEE, 2011.
115. Bächlin, Marc, et al. "A wearable system to assist walking of Parkinson s disease patients." *Methods of information in medicine* 49.01 (2010): 88-95.
116. Hansjürgen Saechtling. *Manuale delle materie plastiche. Tecniche Nuove (ed.italiana); IX ed., 2006*
117. Dizon, John Ryan C., et al. "Mechanical characterization of 3D-printed polymers." *Additive Manufacturing* 20 (2018): 44-67.
118. Sanchez-Tena, Miguel Angel, et al. "Application of 3D Printing Technology in Scleral Cover Shell Prosthesis." *Journal of medical systems* 43.6 (2019): 149.
119. Ten Kate, Jelle, Gerwin Smit, and Paul Breedveld. "3D-printed upper limb prostheses: a review." *Disability and Rehabilitation: Assistive Technology* 12.3 (2017): 300-314.

120. ISO, B. "178: 2010." Plastics-Determination of flexural properties (ISO 178: 2010) (2010).
121. Lasprilla, Astrid JR, et al. "Poly-lactic acid synthesis for application in biomedical devices—A review." *Biotechnology advances* 30.1 (2012): 321-328.
122. Hansjürgen Saechtling. *Manuale delle materie plastiche*. Tecniche Nuove (ed.italiana); IX ed., 2006.
123. Ciocca, L., De Crescenzo, F., Fantini, M., & Scotti, R. (2009). CAD/CAM and rapid prototyped scaffold construction for bone regenerative medicine and surgical transfer of virtual planning: a pilot study. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 33(1), 58-62.
124. Gibson, I., et al. "The use of rapid prototyping to assist medical applications." *Rapid Prototyping Journal* 12.1 (2006): 53-58.
125. Hosein, R., and M. Lord. "A study of in-shoe plantar shear in normals." *Clinical biomechanics* 15.1 (2000): 46-53.
126. Cheung, Jason Tak-Man, et al. "Three-dimensional finite element analysis of the foot during standing—a material sensitivity study." *Journal of biomechanics* 38.5 (2005): 1045-1054.

