POLITECNICO DI MILANO

Facoltà di Ingegneria dei Sistemi

Corso di Laurea Specialistica in Ingegneria Biomedica

Estrazione di descrittori per la stadiazione del sonno mediante modelli TVAM su segnali periferici acquisiti con dispositivi *wearable*

Relatore: Prof.ssa Anna Maria Bianchi

Correlatori: Ing. Sara Mariani

Ing. Matteo Migliorini

Tesi di Laurea di:

Giulia TACCHINO 750254

Anno accademico 2010/2011

SOMMARIO

OBIETTIVI

La valutazione del sonno, in termini di quantità e qualità, risulta molto importante per il ruolo che questa funzione fisiologica riveste nella vita di ogni individuo. La qualità del riposo notturno, infatti, incide sul benessere fisico e mentale di una persona influenzandone i processi di memorizzazione, apprendimento e concentrazione[1].

L'approccio classico allo studio del sonno prevede la registrazione di numerosi segnali (polisonnografia, PSG) presso laboratori o centri del sonno specializzati e la suddivisione di tali segnali in epoche consecutive di 30 s. Ognuna di esse viene classificata come veglia (wake), REM o non-REM (stadi 1,2 e 3) sulla base dell'analisi visiva, da parte di personale medico esperto, della PSG. I segnali presi in esame, durante l'intera notte, sono: elettroencefalogramma (EEG), elettromiogramma (EMG) e elettrooculogramma (EOG). Si ottiene, infine, la definizione della macrostruttura del sonno con la realizzazione di un grafico, detto ipnogramma, in cui ogni epoca viene etichettata in base allo stadio del sonno corrispondente.

Lo svantaggio del rilevamento polisonnografico è legato alla necessità di eseguire il monitoraggio del sonno in centri specializzati, utilizzando macchinari specifici e costosi, e sotto la supervisione di personale medico qualificato. Inoltre, l'analisi visiva di tutti i segnali registrati durante la notte per la definizione dell'ipnogramma viene effettuata da personale medico, in modo manuale, causando dispendio di tempo e di risorse. In ultima analisi, la presenza di grossi macchinari e l'ambiente estraneo al paziente potrebbero alterarne il normale pattern del sonno[2, 3].

Negli ultimi anni, la necessità di semplificare la pratica clinica di monitoraggio del sonno ha portato allo sviluppo di tecnologie *wearable* (indossabili), da utilizzare in modo affidabile anche in ambiente domestico, e alla ricerca di segnali di facile acquisizione ma ugualmente informativi sulla fisiologia del sonno. È stato dimostrato che i cambiamenti nell'attività del sistema nervoso autonomo, che si riflettono sul sistema cardiorespiratorio, sono correlati con le fasi del sonno[4]. In particolare, dall'elettrocardiogramma (ECG) e dal segnale respiratorio, registrabili facilmente con un dispositivo *wearable*, è possibile derivare le serie di variabilità cardiaca e respiratoria (tacogramma e respirogramma) la cui

analisi, nel dominio del tempo e delle frequenze, fornisce parametri utili per una classificazione del sonno con definizione del tutto automatica della sua macrostruttura[5].

Lo scopo di questo lavoro di tesi consiste nell'estrazione da segnali periferici e acquisiti con un dispositivo *wearable* di descrittori, temporali e spettrali, con rilevante contenuto informativo per la distinzione tra veglia, sonno REM e sonno non-REM. Essi, infatti, possono essere destinati, in un secondo momento, all'allenamento di classificatori per una definizione automatica, in tempo reale, della macrostruttura del sonno.

MATERIALI E METODI

I segnali analizzati in questo lavoro sono stati acquisiti presso il centro FORENAP R&D S.A.S.U a Rouffach, in Francia, su 11 soggetti volontari di sesso femminile ed età compresa tra 18 e 45 anni. Il sonno di ogni partecipante allo studio è stato monitorato in condizioni di normalità (notte di controllo) e in seguito ad una dieta caratterizzata da deficit di triptofano con lo scopo di indurre nel soggetto uno stato depressivo (notte di trattamento). Per ciascuna delle due notti ogni soggetto ha indossato il dispositivo *wearable* ed è stato sottoposto contemporaneamente ad analisi polisonnografica standard con acquisizione di elettroencefalogramma (EEG), elettromiogramma (EMG), elettrooculogramma (EOG), ECG, attività respiratoria e actigrafia al polso e alla caviglia. La definizione della macrostruttura del sonno, con realizzazione dell'ipnogramma, è stata effettuata dai medici del centro.

Pre-processing dei segnali

Segnali acquisiti con modalità differenti richiedono operazioni di pre-processing per permettere un confronto diretto dei segnali stessi.
Il dispositivo *wearable* possiede due elettrodi, collocati sul torace, per l'acquisizione dell'elettrocardiogramma. Durante l'analisi polisonnografica, invece, tale segnale è ottenuto mediante due elettrodi disposti secondo la derivazione bipolare di Einthoven DII. Ad entrambi gli ECG è stato applicato un algoritmo per il riconoscimento del complesso QRS in modo da ottenere le serie degli intervalli RR. È stato effettuato uno studio *ad hoc*

sulla soglia da applicare nella regola di decisione utilizzata in tale algoritmo in modo da ottimizzarne le prestazioni su tutti i soggetti presi in esame. L'identificazione e la rimozione degli outliers presenti nel tacogramma sono state effettuate implementando il metodo descritto da Kemper et al.[6].

Il dispositivo *wearable* possiede un sensore piezoresistivo, collocato a livello dello sterno, per l'acquisizione dell'attività respiratoria. Durante l'analisi polisonnografica, invece, tale segnale è registrato con una fascia addominale. I respirogrammi sono ottenuti campionando i due segnali in corrispondenza di ogni battito cardiaco.

Durante l'analisi polisonnografica i movimenti del soggetto sono acquisiti con due actigrafi collocati sul polso e sulla caviglia. Il dispositivo *wearable*, invece, misura i movimenti del soggetto mediante un accelerometro triassiale collocato sul torace. Le accelerazioni nelle tre direzioni dello spazio sono state elaborate (calcolo del modulo, derivata, filtraggio a media mobile e filtraggio passa-alto) per evidenziare le variazioni nella posizione del soggetto in modo da avere un segnale confrontabile con quello ottenuto tramite la tecnica actigrafica.

Il tacogramma, il respirogramma e il movimento, derivanti dai segnali acquisiti con il dispositivo *wearable*, sono stati sottoposti ad un'analisi di qualità finalizzata a valutare se la metodologia di acquisizione implementata in tale dispositivo consente di effettuare un monitoraggio dei parametri vitali simile a quello ottenuto con le tecniche standard dell'analisi polisonnografica. In tale contesto vengono eliminate le registrazioni di due soggetti a causa di anomalie nel tracciato ECG.

Analisi spettrale tempo-variante

Il contenuto informativo delle serie di variabilità cardiaca e respiratoria può essere valutato mediante uno studio dei due segnali nel dominio delle frequenze. Si è in particolar modo interessati a valutare le variazioni delle componenti spettrali, su di una base battito-battito, allo scopo di individuare quelle che evidenziano meglio la transizione tra la condizione di veglia, la fase REM e gli stadi non-REM. Tale obiettivo è stato raggiunto mediante un'analisi spettrale tempo-variante del tacogramma e del respirogramma. Si è optato per l'approccio parametrico con modello autoregressivo (TVAM, *Time-Variant Autoregressive*

Model) in modo da poter stimare, in corrispondenza di ogni battito, la densità spettrale di potenza del segnale (PSD, *Power Spectral Density*) utilizzando i coefficienti del modello. Essi sono aggiornati ogni volta che un campione della serie temporale si rende disponibile mediante un algoritmo ricorsivo ai minimi quadrati (RLS, *Recursive Least Squares*).

La scelta dell'ordine ottimo è stata effettuata in modo da individuare il numero di coefficienti adeguato alla descrizione delle caratteristiche spettrali delle serie di variabilità di tutti i soggetti. Il modello TVAM così ottenuto è stato testato su segnali simulati e reali con l'obiettivo di individuare quale tipologia di coefficiente di oblio (valore fisso o variabile secondo la formula di Fortescue[7]) garantisse un miglior compromesso tra la stabilità in fase stazionaria e la rapidità di adattamento in corrispondenza di veloci variazioni nella dinamica del segnale. Infine sono state introdotte nell'algoritmo RLS delle condizioni *ad hoc* per incrementare la robustezza dei coefficienti del modello TVAM rispetto agli artefatti da movimento che corrompono i segnali registrati con il dispositivo *wearable*. Esse prevedono di non aggiornare i coefficienti in corrispondenza di un movimento di entità superiore ad una certa soglia e nel caso in cui l'errore del modello sia significativamente maggiore del precedente.

Estrazione dei descrittori e analisi statistica

I descrittori, o *features*, derivati dalla PSD del tacogramma sono la potenza totale, la potenza percentuale nelle bande VLF, LF e HF, il rapporto LF/HF e la potenza nelle bande LF e HF espressa in unità normalizzate. Sia per la serie degli intervalli RR che per il respirogramma vengono ricavati, dai coefficienti del modello TVAM, il modulo e la frequenza del polo del modello nella banda di frequenze HF. Infine, solo per il tacogramma, si calcolano quattro descrittori temporali: la media e la deviazione standard degli intervalli RR su 30 s e su 150 s.
Tutti i descrittori ottenuti sono mediati su epoche consecutive di 30 s in modo da ottenere una risoluzione temporale confrontabile con quella dell'ipnogramma.
Uno studio preliminare del contenuto informativo delle *features* spettrali e temporali è stato eseguito mediante curve ROC (*Receiver Operating Characteristic*) per valutare, in primo luogo, la capacità del singolo descrittore di discriminare uno stadio del sonno (veglia

o REM oppure non-REM) dagli altri due raggruppati insieme. Un secondo confronto è stato eseguito comparando, di volta in volta, due stadi del sonno.
Alla valutazione preliminare con curve ROC è seguito uno studio statistico, eseguito con analisi di varianza ANOVA e confronti *post-hoc* con correzione di Bonferroni, finalizzato ad evidenziare quali descrittori dimostrano una maggiore capacità distintiva tra la condizione di veglia, il sonno REM ed il sonno non-REM.

RISULTATI

I risultati ottenuti dall'analisi di qualità sui segnali acquisiti con il dispositivo *wearable* dimostrano che le serie di variabilità cardiaca derivanti da ECG registrati con tecniche differenti risultano effettivamente confrontabili in termini di contenuto informativo. Risultati analoghi sono stati ottenuti anche per i segnali di movimento acquisiti mediante accelerometro triassiale, opportunamente elaborati, e actigrafia. Il segnale di attività respiratoria registrato tramite sensore piezoresistivo collocato a livello dello sterno (dispositivo *wearable*) non risulta confrontabile con quello acquisito con fascia addominale (analisi polisonnografica). Si può ipotizzare che ciò sia dovuto al fatto che i sensori, collocati in posizioni differenti, possano avere una diversa sensibilità alle oscillazioni, dovute ai movimenti respiratori, rilevate a livello toracico e a livello addominale.

I risultati ottenuti dalla validazione del modello TVAM dimostrano che l'utilizzo di 9 coefficienti garantisce una corretta rappresentazione delle componenti spettrali dei segnali di variabilità cardiaca di tutti i soggetti. Allo stesso modo si può affermare che l'ordine reputato ottimale per la maggior parte dei respirogrammi risulta 5.
In base ai risultati ottenuti dal test del modello su segnali simulati si può affermare che l'adozione, nell'algoritmo RLS, di un coefficiente di oblio variabile secondo la formula di Fortescue permette di ottenere un miglior compromesso tra la stabilità dell'algoritmo in fase stazionaria e la rapidità di adattamento in corrispondenza di variazioni nella dinamica del segnale. Con riferimento al test su segnali reali si può, inoltre, affermare che la variazione della potenza del tacogramma, nelle bande LF e HF, in seguito alla manovra di Tilt è meglio rappresentata dall'algoritmo RLS che utilizza il coefficiente di oblio variabile rispetto a quello che impiega il coefficiente fisso.

Lo studio statistico, condotto con analisi di varianza (ANOVA), sui descrittori spettrali e temporali ottenuti per le serie di variabilità cardiaca e respiratoria porta ad identificare quali di essi presentano una maggiore capacità di discriminazione tra le fasi REM, il sonno non-REM e la condizione di veglia (p-value < 0,05):

- la deviazione standard degli intervalli RR su 1 epoca di 30 s permette la distinzione della veglia dal sonno non-REM e dal sonno REM (p-value = 0,00233)
- la deviazione standard degli intervalli RR su 5 epoche (150 s) permette la distinzione della veglia dal sonno non-REM e dal sonno REM (p-value = 4,33E-06)
- la potenza percentuale in banda VLF permette la distinzione del sonno non-REM dalla veglia e dalle fasi REM (p-value = 0,00706)
- il modulo del polo in banda HF del modello TVAM del tacogramma si dimostra significativo nella distinzione del sonno non-REM dalla veglia e dalle fasi REM (p-value = 5,23E-08). Tale descrittore si dimostra utile anche nella discriminazione del sonno leggero (stadi 1 e 2 non-REM) da quello profondo (stadio 3 non-REM) e nella distinzione di ciascuno di essi dalla fase REM (p-value = 2,42E-12)
- la potenza percentuale in banda HF consente la distinzione tra le fasi REM e il sonno non-REM (p-value = 0,02205)
- il modulo del polo in banda HF del modello TVAM del respirogramma consente la discriminazione tra le fasi REM e il sonno non-REM (p-value = 0,03774). Inoltre esso permette anche di distinguere in modo significativo la veglia dal sonno profondo (p-value = 0,00194)
- la potenza totale del tacogramma permette di discriminare la veglia dal sonno profondo (p-value = 0,00013)

Il confronto statistico, mediante test t di Student, dei valori assunti dai descrittori nella notte di controllo e in quella di trattamento non ha mostrato variazioni significative (p-value < 0,05) né nell'analisi del parametro su tutta la notte, né in quella sui singoli stadi del sonno. Si è dimostrato, inoltre, che l'andamento dei valori assunti dai parametri nella notte di controllo e in quella di trattamento non risulta uniforme tra i soggetti presi in analisi.

CONSIDERAZIONI FINALI

In base ai risultati ottenuti dall'analisi di qualità dei segnali acquisiti con il dispositivo *wearable*, si può affermare che esso rappresenta un valido metodo sostitutivo all'analisi polisonnografica per il monitoraggio della variabilità cardiaca e del movimento del soggetto.

Il modello TVAM sviluppato in questo lavoro di tesi risulta più efficiente di quelli proposti in studi precedenti grazie all'utilizzo del coefficiente di oblio variabile secondo la formula di Fortescue e all'adozione di condizioni *ad hoc* per incrementare la robustezza dei coefficienti del modello stesso.

Il modello TVAM e l'algoritmo RLS realizzati in questo studio consentono dunque l'estrazione, in tempo reale e da segnali acquisiti con un dispositivo indossabile, di descrittori temporali e spettrali ad elevato contenuto informativo per la distinzione degli stadi REM, non-REM e di veglia.

ABSTRACT

OBJECTIVES

The evaluation of sleep, in terms of its quality and quantity, is extremely important, given the role that this physiological function plays in an individual's everyday life. The quality of the nightly rest, in fact, impacts on one's physical and psychological well-being influencing memorization, learning and concentration processes[1].

The traditional approach to the study of sleep is based on its segmentation into consecutive 30 s-long epochs. Each epoch is classified as wake, REM or non-REM sleep (divided into stages 1, 2 and 3), based on the visual analysis, performed by expert clinicians, of the polysomnography (PSG), which consists in the registration, through the whole night, of several physiological signals, the most important of which are the electroencephalogram (EEG), the electromyogram (EMG), and the electro-oculogram (EOG). The definition of sleep macrostructure is thus obtained, allowing the realization of a graph, named hypnogram, in which each epoch is labeled according to the corresponding sleep stage.

The drawback of the polysomnographic recording is related to the need of performing sleep monitoring in specialized centers, employing specific and costly machinery, and under the supervision of qualified medical personnel. Furthermore, the visual analysis of the entire signals recorded during the night for defining the hypnogram is performed by physicians, manually, employing a relevant use of time and resources. Finally, the presence of large machinery and the extraneous environment in which the patient has to sleep, might alterate the regular sleep pattern[2, 3].

During the last years, the need to simplify the clinical practice of sleep monitoring has lead to the development of *wearable* technologies, to be used in a reliable way also in a domestic environment, and to the search for signals that are easier to acquire than the EEG, but at the same time equally informative about sleep physiology [4]. Specifically, starting from the electrocardiogram (ECG) and the respiration signal, which can be easily recorded by means of the *wearable* device, it is possible to derive the series of heart rate variability and respiration variability (tachogram and respirogram). The analysis of such series, both in the time and in the frequency domain, provides useful parameters for the classification of sleep, allowing an entirely automatic definition of its macrostructure[5].

The aim of this thesis is the extraction from peripheral signals, acquired by means of a *wearable* device, of temporal and spectral *feature*s, with relevant information content in discriminating wake, REM and non-REM sleep. Such *feature*s, in fact, can be employed for future studies on training classifiers for a real-time automatic classification of sleep macrostructure.

MATERIALS AND METHODS

The physiological signals analyzed in this study have been recorded at the FORENAP R&D S.A.S.U. center, in Rouffach, France, on a sample of 11 female volunteers, of age between 18 and 45. The sleep of each participant to the study was monitored in normal conditions (control night) and after a tryptophan depletion diet meant to induce a depressive state in the subject (treatment night). For each night, each subject wore the *wearable* device and contemporarily underwent the standard polysomnographic analysis, with acquisition of EEG, EMG, EOG, ECG and actigraphy at the wrist and ankle. The physicians at the center performed the scoring of the signals with definition of the sleep macrostructure and computed the hypnogram.

Pre-processing of the signals

Signals acquired with different hardware require a pre-processing to be converted into a form allowing for a direct comparison.

The *wearable* device has two electrodes, set on the thorax, for the registration of the ECG. During the polysomnography, instead, this signal is acquired by means of two electrodes places according to Einthoven's bipolar lead DII.

An algorithm for the detection of the QRS complex was applied to both ECGs, in order to obtain the series of the RR intervals. An *ad hoc* study was performed in order to establish the optimal threshold to apply in the decision rule employed in the algorithm, in order to optimize its performances on the whole data set under exam.

The identification and removal of the outliers in the tachogram was performed by applying the method described by Kemper et al.[6].

The *wearable* device is provided with a piezoresistive sensor, placed under the breastbone, for the acquisition of the respiratory activity. During the polysomnographic analysis, instead, this signal is recorded with an abdominal belt. The respirograms are obtained by sampling both signals in correspondence of each heart beat.
During the polysomnographic analysis the subject's movements are acquired with two actigraphs placed on the wrist and on the ankle. The *wearable* device, instead, tracks the movements of the subject by means of a 3-axis accelerometer placed near the thorax. The accelerations in the three directions were processed (computation of the absolute value, derivative, moving average filtering and high-pass filtering) in order to highlight the changes in the subject's position to obtain a signal that could be compared with that obtained through actigraphy.

The tachogram, the respirogram and the movement signal derived from the biological signals acquired with the *wearable* device underwent a quality analysis. Such analysis is aimed at evaluating whether such methodology of recording allows a monitoring of the vital parameters that is similar to that obtained with standard polysomnographic techniques. In this frame, the recordings of two subjects were removed from the analysis, due to abnormalities in the ECG traces.

Time-variant spectral analysis

The information content of the series of heart rate and respiration variability can be evaluated by means of a study of both signals in the frequency domain. We are particularly interested in assessing the variations of the spectral components, on a beat-to-beat base, aiming at identifying those better highlighting the transition between the wake state, the REM and the non-REM phase. To achieve this task, a time-varying spectral analysis of the tachogram and the respirogram was performed. The parametric approach, with the computation of an autoregressive model (TVAM, *Time-Variant Autoregressive Model*), was selected for the estimation, for each beat, of the Power Spectral Density (PSD) of the signal employing the coefficients of the model. Such coefficients are updated every time a new sample of the time series is available, by means of a Recursive Least Squares (RLS) algorithm.

The choice of the optimal order was performed with the objective of identifying the appropriate number of coefficients for describing the spectral characteristics of the variability series of all the subjects. The resulting TVAM model was tested on simulated and real signals in order to discover which type of forgetting factor (fixed or variable according to Fortescue's formula[7]) allowed for the best compromise between the model stability in stationary phases and the speed of adaptation in correspondence of quick variations in the signal dynamics. Finally, some *ad hoc* conditions were introduced in the algorithm, to increase the robustness of the coefficients with respect to the movement artifacts that corrupt the signals recorded with the *wearable* device. These conditions prevent the update of the model coefficients in correspondence of a movement which value overcomes a certain threshold, or when the value of model error is significantly larger than the previous.

Feature extraction and statistical analysis

The spectral indexes extracted from the PSD of the tachogram are the total power, the relative power in the VLF, LF and HF bands, the low to high frequencies ratio (LF/HF) and the power in the LF and HF bands expressed in normalized units. For both the tachogram and the respirogram, the absolute value and the frequency of the pole in the HF band obtained through the coefficients of the TVAM model were computed. Finally, only for the series of heart rate variability, four temporal *feature*s, consisting in the mean and the standard deviation of the RR intervals on 1 epoch (30 s) and 5 epochs (150 s) were computed. All the indexes are averaged on consecutive 30 s-long epochs in order to obtain the same temporal resolution of the hypnogram.

A first study of the information content of the temporal and spectral *feature*s was done with ROC (*Receiver Operating Characteristic*) curves in order to evaluate the capacity of each *feature* to distinguish one sleep stage (wake or REM or non-REM) from the other two grouped together. A second comparison was done between two stages at each time.

Another statistical study, that followed the first evaluation with ROC curves, was performed with analysis of variance (ANOVA) and *post-hoc* comparisons with Bonferroni correction. Such analysis was aimed at finding the temporal and spectral *feature*s having the greatest discriminative capacity between REM, non-REM and wake conditions.

RESULTS

The results obtained from the quality analysis of the signals recorded with the *wearable* device show that the heart rate variability series derived from ECGs recorded with different techniques are actually comparable in terms of their information content.
Similar results were obtained also for the movement signals acquired by means of 3-axis accelerometer, properly processed, and actigraphy.
The respiration signal recorded by means of the piezoresistive sensor on the thorax (*wearable* device) is not comparable with the one acquired with the abdominal belt (polysomnographic analysis). This can be hypothesized to be due to the different placement of the sensors, which are thus differently sensitive to the respiratory oscillations at thoracic and abdominal level.

The results obtained from the validation of the TVAM model show that the employment of 9 coefficients guarantees a correct representation of the spectral components of the heart rate variability signals of all the subjects. Similarly, it can be stated that the optimal order for modeling most of the respirograms was equal to 5.
Based on the results of the test of the model on simulated signals, it can be concluded that the adoption, in the RLS algorithm, of a varying forgetting factor according to Fortescue's formula allows for a better compromise between the stability of the algorithm in stationary phase and its velocity of adaptation in correspondence of fast variations in the signal dynamics. Referring to the test on real signals, we can also state that the variation of the power of the tachogram in the LF and HF bands after the Tilt maneuver is better represented by the RLS algorithm employing the variable forgetting factor than by that employing the fixed one.

The statistical study performed with analysis of variance (ANOVA) on the *feature*s in the time and frequency domain obtained for the heart rate and respiration variability series allows the identification of those having the greatest discriminative capacity between REM, non-REM and wake conditions:

- The standard deviation of the RR intervals on 1 epoch of 30 s allows for the distinction of wake epochs from non-REM epochs and from REM epochs (p-value = 0,00233)
- The standard deviation of the RR intervals on 5 epochs (150 s) allows for the distinction of wake epochs from non-REM epochs and from REM epochs (p-value = 4,33E-06)
- The relative power in the VLF band allows for the distinction of non-REM epochs from wake epochs and from REM epochs (p-value = 0,00706)
- The absolute value of the pole in the HF band obtained through the TVAM model of the tachogram allows the distinction of non-REM epochs from wake and from REM epochs (p-value = 5,23E-08). This *feature* is also useful in the discrimination of light sleep (non-REM stages 1 and 2) from deep sleep (non-REM stage 3) and in separating both of them from REM sleep (p-value = 2,42E-12)
- The relative power in the HF band allows the distinction of REM and non-REM sleep (p-value = 0,02205)
- The absolute value of the pole in the HF band obtained through the TVAM model of the respirogram allows the discrimination of REM and non-REM sleep (p-value = 0,03774). Furthermore, this *feature* allows a significant separation between wake and deep sleep (p-value = 0,00194)
- The total power of the tachogram allows the discrimination between wake and deep sleep (p-value = 0,00013)

The statistical comparison, by means of Student's t test, of the values of the *feature*s in the control and in the treatment night did not show significant variations neither in the analysis of the parameters on the whole night, nor in that performed on the single sleep stages. Moreover, it was shown that the trend of the values of the parameters between the control and the treatment night were not uniform for all the subjects under analysis.

FINAL DISCUSSION

Based on the results of the quality analysis of the signals acquired with the *wearable* device, it can be stated that this is a reliable method for replacing polysomnography in monitoring the heart rate variability and the movements of a subject.

The TVAM model developed in this thesis is shown to be more efficient that those realized in previous studies, due to the use of Fortescue's varying forgetting factor and to the adoption of *ad hoc* conditions to increase the robustness of the model coefficients.

Therefore, the TVAM model and the RLS algorithm developed in this study allow the real-time extraction, from signals acquired by means of *wearable* devices, of *feature*s in the time and frequency domain with relevant information content for the discrimination of REM, non-REM and wake states.

INDICE

Capitolo 1 – STATO DELL'ARTE 3
1.1 Tecniche alternative all'analisi polisonnografica 3
1.1.1 L'actigrafia nel monitoraggio del sonno: vantaggi e limiti 4
1.1.2 Analisi della variabilità cardiaca e respiratoria durante il sonno 5
1.2 Home monitoring del sonno 12
Capitolo 2 - SCOPO DELLA TESI 15
Capitolo 3 - MATERIALI E METODI 17
3.1 Protocollo sperimentale 17
3.2 Pre-processing dei segnali 20
3.2.1 Elettrocardiogramma e tacogramma 20
3.2.1.1 Eliminazione degli outliers dal tacogramma 27
3.2.2 Segnale respiratorio e respirogramma 32
3.2.3 Movimento: elaborazione dei segnali ottenuti con accelerometro 35
3.3 Analisi della qualità dei segnali ottenuti con il dispositivo *wearable* 38
3.3.1 Segnale di variabilità cardiaca 38
3.3.2 Respirogramma 39
3.3.3 Movimento 39
3.4 Analisi spettrale tempo-variante 40
3.4.1 Modelli autoregressivi tempo-varianti (TVAM) 41
3.4.1.1 Definizione del coefficiente di oblio 44
3.4.2 Implementazione degli algoritmi RLS 45
3.4.2.1 Robustezza dei coefficienti del modello 48
3.4.3 Validazione del modello TVAM 49
3.4.4 Test su segnali simulati e reali 50

3.4.5 Estrazione dei descrittori 55
3.4.6 Analisi statistica dei descrittori 57
3.4.6.1 Confronto delle notti di controllo e di trattamento 58
3.4.7 Studio, a posteriori, del segnale di movimento 60
Capitolo 4 - RISULTATI 62
4.1 Risultati sull'analisi di qualità dei segnali 62
4.1.1 Segnale di variabilità cardiaca 62
4.1.2 Movimento 67
4.2 Definizione dei parametri finali dell'algoritmo RLS per modelli TVAM 69
4.2.1 Scelta dell'ordine ottimo 69
4.2.2 Scelta del coefficiente di oblio mediante test su segnali simulati e reali 72
4.2.3 Analisi di qualità sui respirogrammi 81
4.3 Estrazione dei descrittori mediante il modello TVAM 84
4.4 Studio statistico dei descrittori estratti dalle serie di variabilità 89
4.4.1 Risultati relativi al confronto tra le notti di controllo e di trattamento 102
4.5 Risultati sullo studio, a posteriori, del movimento 104
Capitolo 5 – DISCUSSIONE E CONCLUSIONI 109
Appendice A – FISIOLOGIA DEL SONNO 117
Appendice B – ANALISI SPETTRALE 125
Appendice C – ANALISI STATISTICA 134
Bibliografia 141

Capitolo 1 – **STATO DELL'ARTE**

La valutazione del sonno, in termini di quantità e qualità, risulta molto importante per il ruolo che questa funzione fisiologica riveste nella vita di ogni individuo. La qualità del riposo notturno, infatti, incide sul benessere fisico e mentale di una persona influenzandone i processi di memorizzazione, apprendimento e concentrazione[1].

L'approccio classico allo studio del sonno prevede la registrazione di numerosi segnali (polisonnografia, PSG) presso laboratori o centri del sonno specializzati e la suddivisione di tali segnali in epoche consecutive di 30 s. Ognuna di esse viene classificata come veglia (wake), REM o non-REM (stadi 1,2 e 3) sulla base dell'analisi visiva, da parte di personale medico esperto, della PSG. I segnali presi in esame, durante l'intera notte, sono: elettroencefalogramma (EEG), elettromiogramma (EMG) e elettrooculogramma (EOG). Si ottiene, infine, la definizione della macrostruttura del sonno con la realizzazione di un grafico, detto ipnogramma, in cui ogni epoca viene etichettata in base allo stadio del sonno corrispondente (Appendice A).

Il limite del rilevamento polisonnografico è legato alla necessità di eseguire il monitoraggio del sonno in centri specializzati, utilizzando macchinari specifici e costosi, e sotto la supervisione di personale medico qualificato. Inoltre l'analisi visiva di tutti i segnali registrati durante la notte per la definizione dell'ipnogramma viene effettuata da personale medico, in modo manuale, causando dispendio di tempo e di risorse. In ultima analisi, la presenza di grossi macchinari e l'ambiente estraneo al paziente potrebbero alterarne il normale pattern del sonno[2, 3].

1.1 Tecniche alternative all'analisi polisonnografica

Nell'ambito della medicina del sonno sono state effettuate molte ricerche con l'intento di ovviare alle problematiche dell'analisi polisonnografica standard. Gli obiettivi che si vogliono perseguire sono la semplificazione della pratica clinica e la classificazione del sonno a partire da un'analisi automatica dei segnali acquisiti. Inoltre il monitoraggio dei parametri vitali per lunghi periodi di tempo e in un contesto familiare al paziente

permetterebbero l'abbattimento dei costi ospedalieri e renderebbero più accessibile la procedura di valutazione della qualità del sonno[8].
Ormai da anni sono in corso studi per lo sviluppo di tecnologie portatili, automatiche e a basso costo, che consentano l'acquisizione, anche al di fuori dei centri del sonno, di segnali fisiologici con elevata accuratezza e precisione. L'analisi automatica di tali parametri finalizzata alla definizione di un profilo del sonno (grafico simile all'ipnogramma) può contribuire a rendere più veloce e accurato lo screening dei disturbi del sonno[9].
Visto il coinvolgimento del sistema nervoso centrale nel sonno, la polisonnografia standard si basa principalmente sul segnale elettroencefalografico per la definizione degli stadi di veglia, non-REM e REM. L'EEG, tuttavia, non risulta facilmente acquisibile al di fuori di un centro del sonno e la presenza di molti elettrodi sullo scalpo risulta scomoda e fastidiosa per il paziente. Risulta necessario, quindi, individuare segnali biologici alternativi di facile registrazione e utili nella classificazione del sonno. Le linee guida dell'American Academy of Sleep Medicine Practice definiscono come affidabile per il monitoraggio del sonno, in una popolazione di soggetti adulti e sani, la tecnica actigrafica[10].

1.1.1 L'actigrafia nel monitoraggio del sonno: vantaggi e limiti

L'actigrafia è una metodica che permette un monitoraggio protratto della condizione di movimento del soggetto. Essa si basa sul presupposto che un individuo si muova molto in condizione di veglia, poco durante il sonno. L'actigrafo, mostrato nella Figura 1, è una piccola apparecchiatura, somigliante ad un orologio, contenente degli accelerometri per misurare il movimento del soggetto a livello di un'estremità corporea come polso o caviglia.

Figura 1: esempio di actigrafo e suo posizionamento sul polso per il rilevamento del movimento.

Terminata l'acquisizione, il segnale registrato dall'actigrafo viene elaborato automaticamente e i periodi di sonno vengono individuati come quelli in cui il movimento del soggetto risulta inferiore ad una certa soglia. In seguito alla classificazione dei periodi di sonno e di quelli di veglia è possibile derivare parametri di merito come latenza ed efficienza del sonno e numero complessivo di risvegli durante la notte (Appendice A).
Diversi studi dimostrano che l'accuratezza nella discriminazione sonno/veglia ottenuta con questa tecnica è dell'80 - 90% e risulta soggetto-dipendente[11-13].
Una maggiore frequenza di risvegli durante la notte tende, solitamente, a far diminuire l'accuratezza delle misure actigrafiche. Questa problematica è stata molto ben documentata in pazienti con diagnosi di insonnia, per i quali la veglia senza movimento è spesso classificata come sonno. Una riduzione dell'accuratezza è osservabile anche per pazienti che soffrono di disturbi del movimento: l'alta attività durante il sonno porta all'errata classificazione di tali episodi come veglia[14]. Indipendentemente dai livelli di accuratezza nella classificazione sonno/veglia, le informazioni fisiologiche fornite da questa tecnica sono limitate dal fatto che essa risente solo dei movimenti del soggetto[8].

1.1.2 Analisi della variabilità cardiaca e respiratoria durante il sonno

Cambiamenti nell'attività del sistema nervoso, sia centrale che periferico, sono correlati con le fasi del sonno e si riflettono sul sistema cardiovascolare e su quello respiratorio (Appendice A). Il sistema simpatico si attiva rapidamente in condizioni di stress mentale e fisico e causa un incremento di frequenza e gittata cardiaca e un maggior flusso di sangue ai muscoli. Il sistema parasimpatico, invece, agisce in modo diametralmente opposto causando una diminuzione della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa. L'interazione complessa e complementare tra le due branche del sistema nervoso autonomo ricade sotto la definizione di bilancia simpato-vagale[15].
Una misura dell'attività elettrica cardiaca è fornita dall'elettrocardiogramma (ECG), segnale facilmente acquisibile anche in ambiente domestico. Da esso è possibile derivare il tacogramma, mostrato nella Figura 2, rappresentativo della serie degli intervalli temporali tra onde R successive (definiti intervalli RR). Esso offre informazioni circa la variabilità cardiaca (HRV, *Heart Rate Variability*) dal momento che la frequenza cardiaca coincide con l'inverso dell'intervallo RR.

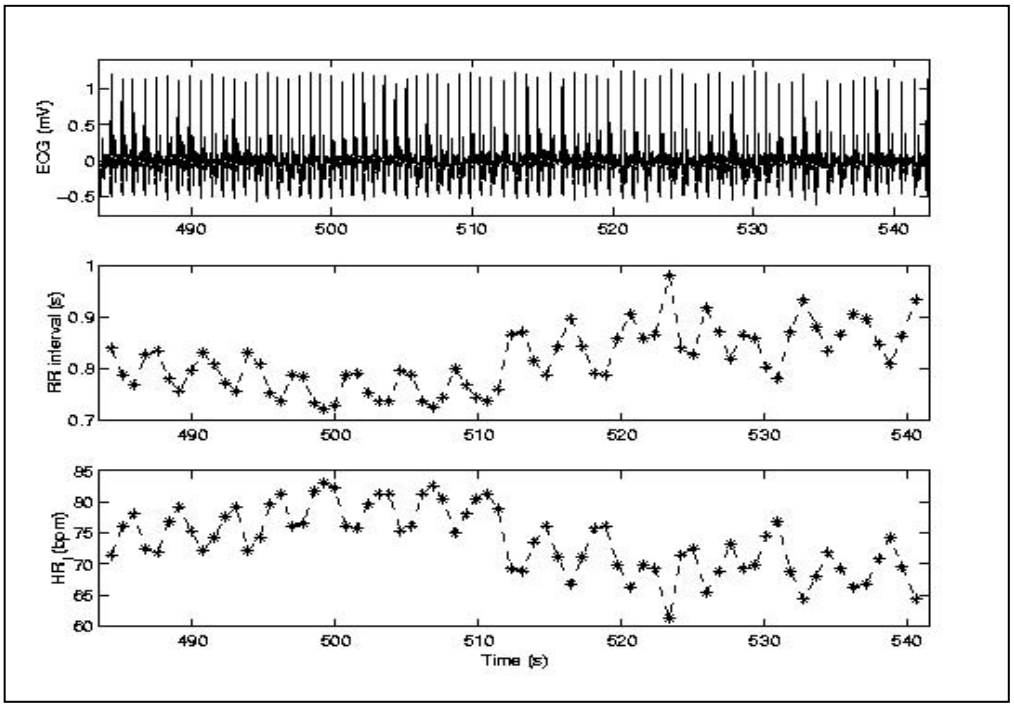

Figura 2: segnali di frequenza cardiaca battito-battito (in basso) e serie degli intervalli RR battito-battito (in centro) ottenute da uno spezzone di segnale ECG (in alto) della durata di un minuto[16].

Sulla base delle linee guida suggerite dalla European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology Task Force[4], le fluttuazioni della variabilità cardiaca possono essere studiate mediante numerosi metodi. I più semplici riguardano la valutazione del tacogramma nel dominio del tempo. È possibile calcolare media e deviazione standard degli intervalli RR su tutto il segnale oppure su finestre non sovrapposte della durata di 5 minuti. I metodi spettrali si basano, invece, sulla stima della densità spettrale di potenza (PSD, *Power Spectral Density*) della variabilità cardiaca e permettono di capire come la sua potenza si distribuisca nel dominio delle frequenze[4].

La modulazione della frequenza cardiaca da parte del sistema nervoso autonomo risulta meglio evidenziata dall'analisi spettrale della HRV. Essa permette di evidenziare tre bande di frequenza ben precise in cui agiscono distinti meccanismi di regolazione biologica. Nella banda VLF (*Very Low Frequencies*) compresa tra 0.003 e 0.04 Hz rientrano le fluttuazioni lente della frequenza cardiaca dovute ai meccanismi di controllo a lungo termine tipici della termoregolazione e dei processi umorali. La banda LF (*Low*

Frequencies) contiene frequenze comprese tra 0.04 e 0.15 Hz ed è caratterizzata dai ritmi oscillatori del sistema barocettivo di controllo della pressione arteriosa. La potenza del segnale in questa banda è considerata un marker dell'azione simpatica in quanto si è osservato che essa aumenta in seguito a stimolazioni volte ad aumentare l'attività del sistema nervoso simpatico. Infine nella banda HF (*High Frequencies*) di frequenze comprese tra 0.15 e 0.4 Hz rientrano le fluttuazioni sincrone con i ritmi respiratori. La potenza del segnale in banda HF, riflettendo la modulazione respiratoria del battito cardiaco mediata dal nervo vago, è da considerarsi un marker dell'attività parasimpatica.

Sulla base del rapporto tra la potenza in banda LF e quella in banda HF (LF/HF) è possibile capire verso quale branca del sistema nervoso autonomo propende la bilancia simpato-vagale.

I descrittori, o *features*, spettrali ottenibili dall'analisi del tacogramma nel dominio delle frequenze sono: potenza del segnale nelle tre bande ($pVLF$, pLF, pHF), potenza totale (TP), potenza nelle tre bande normalizzata rispetto a quella totale ed espressa in unità percentuali ($pVLF\%$, $pLF\%$, $pHF\%$) e rapporto LF/HF. Sono anche state introdotte delle misure di potenza nelle bande LF e HF espresse in unità normalizzate ($LF_n = pLF/(TP - pVLF)$ e $HF_n = pHF/(TP - pVLF)$). Queste ultime rappresentazioni sono state proposte per enfatizzare il bilancio simpato-vagale e per normalizzare l'effetto del cambiamento della potenza totale sul valore assoluto delle due componenti[17-19].

Uno studio effettuato nel 1993 da Scholz et al.[20] ha dimostrato che significative differenze nella potenza delle componenti spettrali del segnale di variabilità cardiaca marcano le transizioni tra le diverse fasi del sonno, come mostrato nella Figura 3. I cambiamenti cardiovascolari che avvengono durante i cicli REM – non-REM tendono a seguire la progressione dal sonno leggero a quello profondo. Lo stadio 1, che segue l'addormentamento, è caratterizzato da un incremento dell'attività parasimpatica che diviene dominante su quella simpatica. Il metabolismo si riduce causando un generale rilassamento del sistema cardiovascolare con diminuzione della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca e regolarizzazione del respiro. Tutto il sonno non-REM è caratterizzato da una complessiva stabilità del sistema cardiorespiratorio. Con il graduale progredire verso lo stadio 3 (stadio 4 secondo i criteri di classificazione R&K[21]) si nota un incremento della potenza in banda HF con decremento del rapporto LF/HF. Infatti il sonno profondo è caratterizzato da una frequenza respiratoria molto regolare dovuta ad un

contributo vagale più accentuato. Nella transizione al sonno REM l'attività simpatica aumenta, andando a predominare su quella vagale, ed il valore del rapporto LF/HF risulta poco inferiore a quello caratterizzante la condizione di veglia.

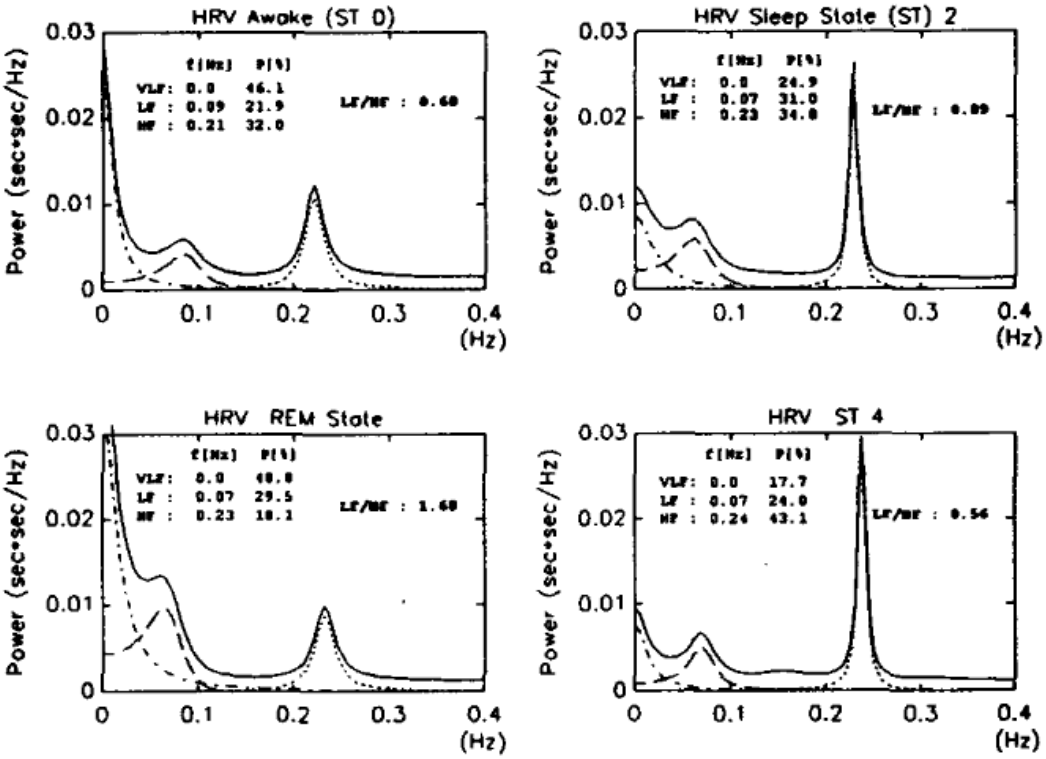

Figura 3: stima della densità spettrale di potenza del segnale di variabilità cardiaca in condizione di veglia e nelle diverse fasi del sonno (stadi 2 e 4 (R&K) non-REM e fase REM)[20].

Il lavoro di Mendez et al.[22] del 2006 utilizza un modello autoregressivo tempo-variante (TVAM, *Time-Variant Autoregressive Model*) del segnale di variabilità cardiaca per la stima della densità spettrale di potenza. Questa tecnica consente di seguire l'evoluzione battito-battito dei parametri spettrali in modo efficiente e indipendente dagli eventi transitori che possono verificarsi nel corso dell'intera notte. La valutazione della potenza nelle bande LF e HF e del bilancio simpato-vagale (mediante rapporto LF/HF) mostra risultati in linea con la letteratura nella capacità di discriminazione delle fasi REM dal

sonno non-REM. La Figura 4 mostra i descrittori spettrali calcolati su di una base battito-battito dalla PSD stimata dai coefficienti del modello TVAM del tacogramma.

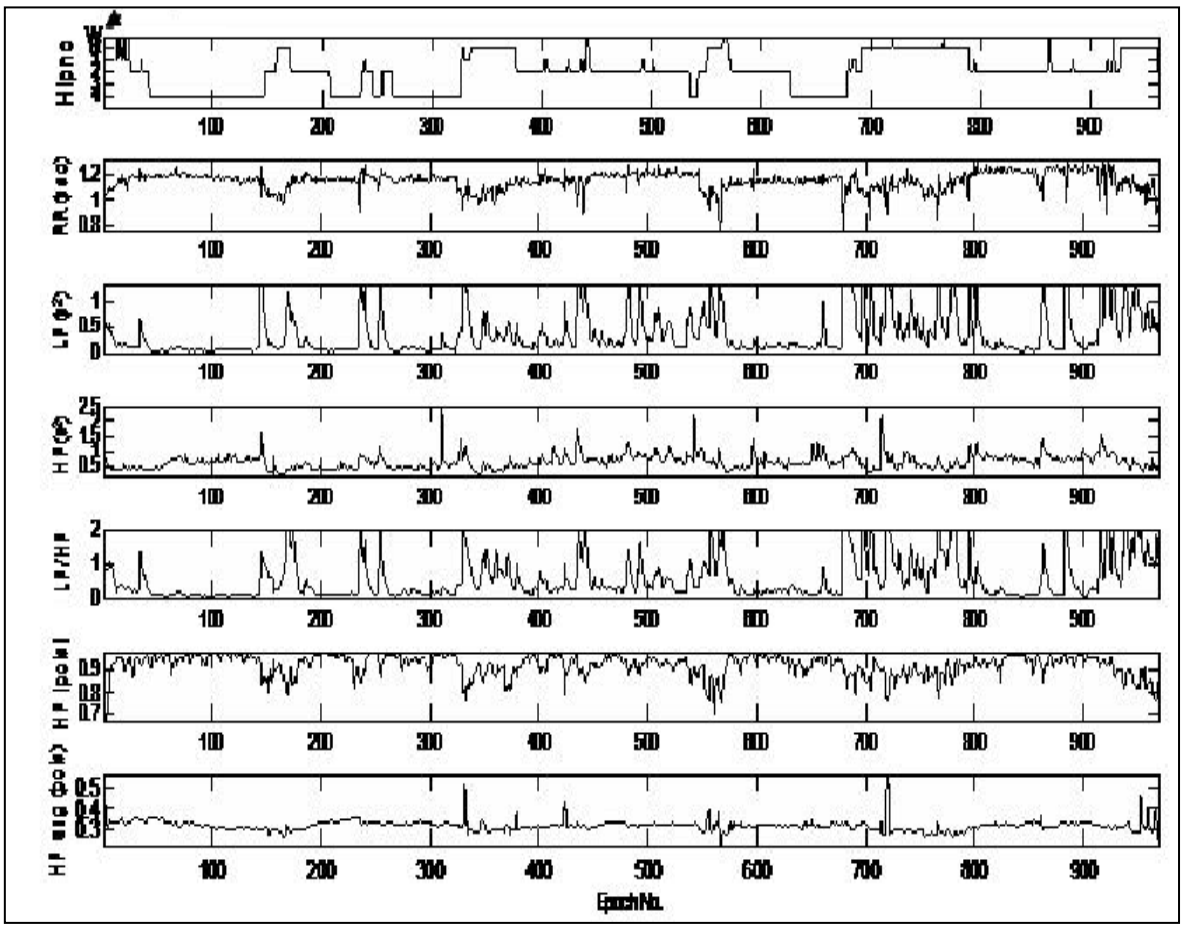

Figura 4: esempio di evoluzione durante un'intera notte delle *features* spettrali quali potenza del segnale HRV in banda LF, HF, rapporto LF/HF, modulo e fase del polo del modello autoregressivo del segnale in banda HF.

Due interessanti descrittori utilizzati in questo studio e dimostratisi utili nella classificazione di sonno REM e non-REM sono il modulo e la fase del polo del modello AR nella banda HF. Durante il sonno non-REM il respiro è regolare, la maggior parte della potenza del segnale HRV è nella banda HF e quindi il polo del modello AR è molto vicino al cerchio di raggio unitario. Il subentrare di un episodio REM, caratterizzato da frequenza respiratoria irregolare, causa una diminuzione della potenza in banda HF con il

conseguente allontanamento del polo dal cerchio di raggio unitario. La Figura 5 mostra la collocazione, all'interno del cerchio di raggio unitario, del polo in banda HF del modello TVAM del tacogramma. Si nota effettivamente un avvicinamento alla circonferenza di raggio unitario durante gli episodi di sonno non-REM.

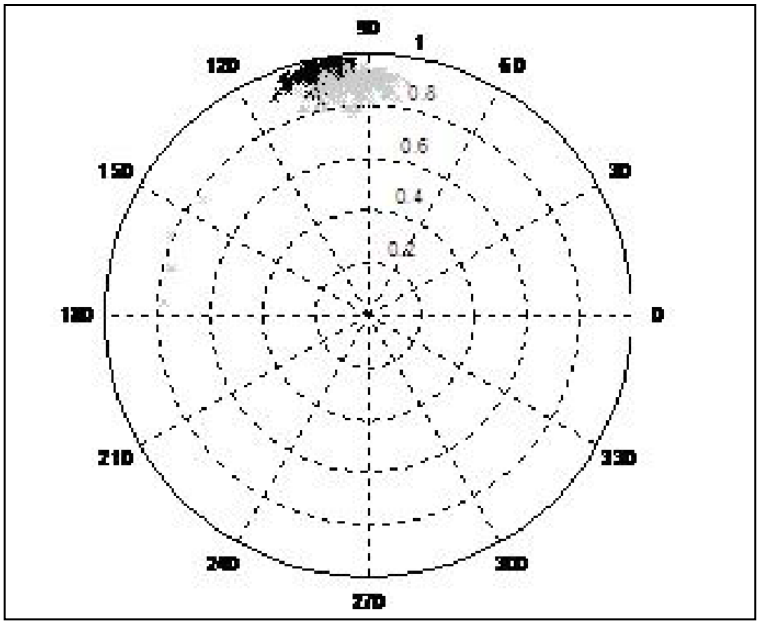

Figura 5: esempio di spostamento del polo in banda HF del modello AR durante fase REM (punti grigi) e non-REM (punti neri). Il valore 180 nel cerchio di raggio unitario corrisponde alla frequenza di Nyquist scelta come 1/(2*(valore medio degli intervalli RR))[22].

Un altro parametro vitale di facile acquisizione e informativo sui cambiamenti nell'attività del sistema nervoso autonomo è il segnale respiratorio. Esso può essere ottenuto monitorando il movimento periodico del torace e dell'addome oppure registrando il flusso d'aria a livello nasale.

Uno studio del 2007 di Gih Sung Chung et al.[23] utilizza il solo segnale respiratorio per la classificazione degli episodi REM durante il sonno. Il flusso d'aria a livello nasale, essendo meno soggetto ad artefatti da movimento, è utilizzato per derivare la frequenza respiratoria e la sua variazione durante tutta la notte come mostrato nella Figura 6.

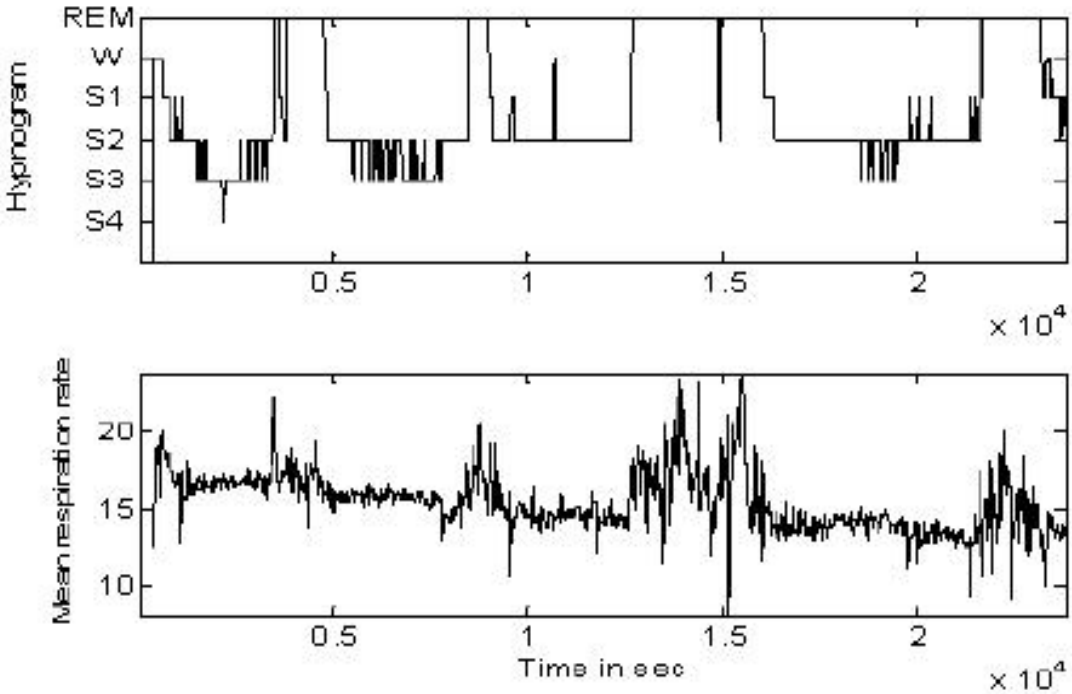

Figura 6: ipnogramma e frequenza respiratoria acquisite durante un'intera notte[23].

La frequenza respiratoria mostra un andamento più irregolare e variabile negli episodi REM rispetto agli stadi di sonno non-REM.

Nell'ottica di incrementare la sensitività della classificazione, il segnale di movimento viene utilizzato per discriminare il sonno REM dalla veglia basandosi sul presupposto che il primo sia caratterizzato da atonia muscolare.

Studi successivi hanno utilizzato entrambi i segnali presi in analisi, ovvero la serie di variabilità cardiaca ed il segnale respiratorio, nell'intento di una più robusta ed efficiente classificazione del sonno. Il lavoro del 2007 di Redmond et al.[8] vuole dimostrare che misure elettrocardiografiche e del segnale respiratorio possono essere utilizzate per la classificazione del sonno a livello di discriminazione tra veglia, fasi REM e non-REM in una popolazione di soggetti adulti e sani. In questo studio sono stati presi in considerazione il tacogramma, il segnale respiratorio derivato dall'inviluppo dei picchi delle onde T dell'ECG e quello ottenuto dalla pletismografia ad induttanza. Le *features* estratte dall'analisi spettrale di questi segnali biologici si sono dimostrate molto utili nella classificazione automatica dei pattern sonno/veglia con una accuratezza dell'89%.

1.2 Home monitoring del sonno

Le ricerche condotte negli ultimi anni nell'ambito della medicina del sonno hanno l'obiettivo primario di semplificare l'analisi quantitativa del sonno per renderla accessibile ad un maggior numero di persone. In tal modo sarebbero possibili una riduzione dei costi ospedalieri e un possibile miglioramento della diagnosi dato che il soggetto verrebbe monitorato in un ambiente a lui familiare e durante le normali attività quotidiane[5, 24]. I progressi tecnologici e la scelta di segnali facilmente acquisibili, anche al di fuori di centri specializzati, hanno permesso lo sviluppo di sistemi per quello che si potrebbe definire "home monitoring" del sonno, ovvero monitoraggio di questa importante funzione fisiologica direttamente nell'abitazione del soggetto interessato.

Nel 2007 Devot et al.[25] hanno proposto l'utilizzo di un lenzuolo, da collocare sopra il materasso, e di un cuscino, entrambi sensorizzati, per la registrazione del segnale elettrocardiografico durante il sonno. Tale sistema non interferisce con le normali abitudini del soggetto e, quindi, non ne altera il pattern del sonno. Il segnale acquisito viene processato per ottenere la serie degli intervalli RR e da quest'ultima vengono ricavati i descrittori spettrali. Quelli aventi una maggior capacità di discriminazione tra il sonno REM e il non-REM vengono destinati all'operazione di classificazione; ne consegue un profilo del sonno che deve essere confrontato con l'ipnogramma medico. I risultati ottenuti confermano che il sistema realizzato permette di ottenere un segnale affidabile per il monitoraggio del sonno direttamente nell'abitazione del soggetto.

Nel 2009 Mack et al.[26] hanno condotto una valutazione preliminare sulla possibilità di discriminare il sonno dalla veglia mediante tecnica ballistocardiografica. Essa prevede l'utilizzo di piccoli sensori da collocare all'interno del materasso del letto e in grado di registrare i micromovimenti del soggetto dovuti al battito del cuore e al respiro. I segnali così acquisiti vengono elaborati opportunamente per ricavare la frequenza cardiaca e quella respiratoria. La validità di tali parametri è stata dimostrata sulla base del confronto con frequenza cardiaca e respiratoria derivate rispettivamente dall'elettrocardiogramma standard e dalla pletismografia ad induttanza. I risultati ottenuti con questo lavoro, prendendo come riferimento la valutazione visiva della polisonnografia ad opera di un medico, evidenziano che le prestazioni della tecnica ballistocardiografica superano quelle dell'actigrafia; ne consegue che tale tecnica potrebbe effettivamente essere usata per la

definizione della macrostruttura del sonno e, quindi, per una valutazione quantitativa di questa importante funzione fisiologica. Su questa scia si colloca il lavoro di Kortelainen et al. del 2010[9] in quanto sviluppa un sistema per la definizione automatica della macrostruttura del sonno a partire dai segnali acquisiti con la tecnica ballistocardiografica. Sulla base di studi precedenti condotti da Mendez et al.[27] viene considerata opportuna la stima battito-battito della densità spettrale di potenza del segnale HRV a partire dai coefficienti di un modello AR tempo variante. È stato dimostrato, infatti, che tale tipologia di modelli premette di catturare meglio le caratteristiche tempo-varianti dei sistemi simpatico e parasimpatico, essendo queste molto correlate con l'attività del sistema nervoso centrale. Le classiche *features* spettrali e il modulo del polo del modello in banda HF vengono usati in diverse combinazioni al fine di evidenziare quelle che danno una migliore prestazione nella definizione del profilo del sonno rispetto all'ipnogramma medico. L'utilizzo, a posteriori, del movimento per identificare le epoche di veglia consente di aumentare l'accuratezza dei risultati ottenuti in questo studio.

Nel contesto di "home monitoring" del sonno rientrano anche i dispositivi *wearable* (indossabili) notevolmente migliorati grazie ai progressi nell'ambito della comunicazione wireless e del processing digitale. Il lavoro di Pozzuoli et al.[28] del 2005 prevede l'utilizzo di un sistema a basso costo, portatile e semplice da usare per l'analisi della qualità del sonno. Si tratta di una maglietta con sensori intessuti per l'acquisizione di elettrocardiogramma, respiro e movimento. I segnali utilizzati sono in numero ridotto per non avere eccessivi oneri computazionali, ma comunque sufficiente per l'identificazione di alcune patologie del sonno. Il sistema in analisi offre anche la possibilità di effettuare test di screening su una vasta popolazione; è possibile, quindi, individuare i soggetti che necessitano un'analisi polisonnografica completa da effettuarsi in un centro specializzato. I risultati ottenuti con questo studio dimostrano l'effettiva possibilità di un monitoraggio continuo del sonno, per più notti, nella stessa abitazione del soggetto. In questa prospettiva risulta possibile tenere sotto controllo i parametri vitali per un periodo di tempo ancora maggiore con l'intento di produrre diagnosi più precise e di avere più strumenti per la valutazione di una eventuale terapia. Anche nel lavoro di Bianchi et al.[29] del 2010 viene utilizzata una maglietta sensorizzata, da indossare la notte, in grado di registrare in modo continuo ECG, respiro e movimento in termini di accelerazioni nelle tre direzioni dello spazio. Il modulo delle accelerazioni lungo gli assi x, y e z viene utilizzato per identificare

i periodi di movimento. Con riferimento al segnale elettrocardiografico, per ogni intervallo RR viene stimata la densità spettrale di potenza su di una base battito–battito a partire dai coefficienti ottenuti con un modello TVAM. I descrittori spettrali usati per la definizione della macrostruttura del sonno sono la potenza in banda VLF e il modulo del polo del modello in banda HF. A posteriori, le epoche della notte con movimento superiore ad una soglia predefinita sono state classificate come veglia. I risultati forniti da questo studio rappresentano un punto di partenza nella realizzazione di dispositivi indossabili per il monitoraggio del sonno.

L'utilizzo di opportuni sensori collocati nel materasso oppure intessuti in dispositivi indossabili rende possibile l'acquisizione dei segnali biologici, precedentemente menzionati, in modo automatico e senza la necessità di personale tecnico. I segnali registrati possono essere processati in tempo reale oppure a posteriori a seconda del tipo di analisi che si vuole effettuare e delle informazioni che si vogliono estrarre. Le applicazioni principali contemplano il monitoraggio dei parametri vitali in soggetti patologici oppure in soggetti sani a scopo preventivo.

Capitolo 2 - SCOPO DELLA TESI

Lo scopo di questo lavoro di tesi consiste nell'estrazione, da segnali periferici acquisiti con un dispositivo *wearable*, di descrittori con rilevante contenuto informativo per la discriminazione tra veglia, fasi REM e sonno non-REM. Alcuni lavori citati nei paragrafi precedenti utilizzano già tali descrittori come ingressi di classificatori automatici. Si vuole proporre, in questo studio, un'analisi statistica sistematica dei diversi descrittori, al fine di individuare quelli in grado di garantire il miglior livello di discriminazione tra gli stadi del sonno. In tale contesto sono anche stati perfezionati gli algoritmi utilizzati per l'analisi tempo-variante dei segnali con modelli TVAM; l'ordine del modello e la tipologia di coefficiente di oblio sono stati scelti in modo da avere prestazioni ottime dell'algoritmo sui segnali analizzati. Solo in un secondo momento i descrittori a maggior contenuto informativo possono essere destinati all'allenamento di classificatori per una definizione automatica della macrostruttura del sonno.

Il dispositivo *wearable* permette di registrare in modo continuo, durante la notte, l'elettrocardiogramma, il segnale respiratorio e il movimento in termini di accelerazioni nelle tre direzioni dello spazio.

I segnali acquisiti con il dispositivo *wearable* e quelli registrati durante l'analisi polisonnografica vengono elaborati (*pre-processing*) per averne rappresentazioni confrontabili. Dai segnali ECG vengono derivati i tacogrammi per la valutazione della variabilità della frequenza cardiaca durante le diverse fasi del sonno. I segnali respiratori vengono campionati in corrispondenza di ogni battito cardiaco per l'ottenimento dei respirogrammi, la cui analisi si rivela utile nel valutare come la frequenza respiratoria vari durante la notte nelle diverse fasi del sonno. Le accelerazioni nelle tre direzioni dello spazio vengono elaborate con l'obiettivo di ottenere un unico segnale che sia rappresentativo del movimento del soggetto. Successivamente i segnali ottenuti con il dispositivo *wearable* sono sottoposti ad un'analisi di qualità per valutarne la similarità, in termini di contenuto informativo, con quelli registrati durante l'analisi polisonnografica.

Le serie di variabilità (tacogramma e respirogramma) derivate dai segnali acquisiti con il dispositivo *wearable* vengono studiate mediante modelli autoregressivi tempo-varianti TVAM. La stima dei coefficienti del modello viene effettuata mediante algoritmi ricorsivi

ai minimi quadrati (RLS, *Recursive Least Squares*). Il coefficiente di oblio, in termini di tipologia e valore, e l'ordine del modello sono scelti in modo da massimizzare le prestazioni dell'algoritmo su tutti i segnali analizzati; sono state introdotte, inoltre, due condizioni *ad hoc* per incrementare la robustezza dei coefficienti utilizzati per la stima della densità spettrale di potenza tempo-variante. Da quest'ultima, definita per ogni campione della serie temporale, e quindi per ogni battito, verranno estratte delle *features* spettrali che, insieme a quelle temporali (media e deviazione standard degli intervalli RR su 30 s e 150 s), saranno oggetto di uno studio statistico finalizzato ad evidenziare quali di esse discriminano meglio la veglia, le fasi REM e il sonno non-REM.

Capitolo 3 - **MATERIALI E METODI**

3.1 Protocollo sperimentale

I dati utilizzati in questo lavoro di tesi sono stati raccolti nell'ambito del progetto PSYCHE (Personalised monitoring SYstems for Care in mental HEalth) volto alla realizzazione e validazione di un sistema *wearable*, di costo contenuto, per il monitoraggio a breve o a lungo termine di più parametri vitali in soggetti affetti da disturbi comportamentali[30]. La Figura 7 mostra il dispositivo *wearable*, in questo caso una maglietta sensorizzata, realizzato dalla Smartex Srl per l'acquisizione di elettrocardiogramma, attività respiratoria e movimento. In aggiunta a ciò vengono utilizzati un microfono per la registrazione della voce dell'utilizzatore per una valutazione del suo stato emotivo e altri sensori per il monitoraggio della luminosità e della temperatura dell'ambiente. In questo studio i segnali acustici e quelli relativi alle condizioni ambientali non sono stati presi in considerazione.

Figura 7: maglietta sensorizzata per l'acquisizione di ECG, respiro, movimento, luminosità, temperatura ambientale e registrazione della voce.

L'elettrocardiogramma viene acquisito mediante due elettrodi collocati sul torace in una posizione in cui la corruzione del segnale ad opera degli artefatti da movimento risulta minimizzata. Un sensore piezoresistivo collocato a livello dello sterno consente il monitoraggio dell'attività respiratoria; le deformazioni che esso subisce per effetto dei

movimenti inspiratori ed espiratori sono trasdotte in una variazione della resistenza elettrica del sensore stesso. I parametri vitali acquisiti nelle modalità sopra descritte sono trasmessi, mediante opportune connessioni, ad una scheda elettronica di dimensioni ridotte mostrata nella Figura 8. Essa trova collocazione vicino al torace del soggetto perché contiene il microfono, i sensori per il monitoraggio delle condizioni ambientali e un accelerometro triassiale per la misura del movimento.

Figura 8: scheda elettronica per la memorizzazione dei parametri vitali acquisiti con la maglietta sensorizzata. Si notano le connessioni per gli elettrodi ECG e per il sensore piezoresistivo. L'accelerometro triassiale viene collocato nella parte centrale della scheda.

Per quanto riguarda le specifiche tecniche, la scheda fornisce l'alimentazione elettrica ai sensori intessuti sulla maglietta e permette la memorizzazione dei dati ed un eventuale pre-processing degli stessi. I parametri acquisiti possono essere salvati su di una memory card micro-SD o scaricati mediante connessione USB per ulteriori elaborazioni.

La scheda elettronica utilizzata in questo progetto è stata realizzata dalla CSEM SA (Centre Suisse d'Electronique et de Microtechnique).

Le acquisizioni sono state effettuate presso il centro FORENAP R&D S.A.S.U a Rouffach, in Francia, su 11 donne volontarie di età compresa tra 18 e 45 anni. Ognuna di esse,

sottoposta a trattamento anticoncezionale con pillola, ha dichiarato di non avere patologie psichiatriche, episodi passati o storia familiare di patologie psichiatriche e cure in corso di tipo cronico.

Il sonno di ogni partecipante allo studio è stato monitorato in condizioni di normalità (controllo) e in seguito ad una dieta caratterizzata da deficit di triptofano con lo scopo di indurre nel soggetto uno stato depressivo (trattamento). Per ciascuna delle due notti ogni soggetto ha indossato il dispositivo *wearable* ed è stato sottoposto contemporaneamente ad analisi polisonnografica standard con acquisizione di elettroencefalogramma (EEG), elettromiogramma (EMG), elettrooculogramma (EOG), ECG, attività respiratoria e actigrafia al polso e alla caviglia.

L'ipnogramma è stato realizzato in seguito alla visualizzazione di tutti i segnali della polisonnografia ad opera di personale medico e secondo i criteri stabiliti dalla AASM[31]: i periodi di veglia sono stati codificati con 0, quelli di sonno non-REM leggero con 1 e 2, sonno non-REM profondo con 3 e gli episodi REM con 5. Le fasi di veglia non rilassata sono codificate con -1 e non vengono prese in analisi in questo studio.

Per un soggetto non è stata presa in esame la notte di trattamento dal momento che l'accelerometro triassiale del dispositivo *wearable* non ha funzionato nel modo corretto e, quindi, non ha rilevato alcun movimento.

I segnali registrati durante l'analisi polisonnografica standard hanno le seguenti caratteristiche:

- ECG acquisito con elettrodi collocati secondo la derivazione bipolare di Einthoven DII (RA – LL) e campionato a 256 Hz
- attività respiratoria acquisita con fascia addominale e campionata a 256 Hz
- movimento del polso e della caviglia registrati con actigrafo e campionati a 1 Hz
- segnale di variabilità cardiaca derivato da elettrocardiogramma acquisito mediante holter a quattro canali e campionato a 256 Hz

I segnali registrati con il dispositivo *wearable* hanno, invece, le seguenti caratteristiche:

- ECG acquisito con due elettrodi collocati sul torace e campionato a 250 Hz
- attività respiratoria acquisita mediante sensore piezoresistivo, collocato a livello dello sterno, e campionata a 25 Hz
- movimento in termini di accelerazioni nelle tre direzioni dello spazio x, y e z campionate a 25 Hz.

3.2 Pre-processing dei segnali

Segnali acquisiti con modalità differenti richiedono operazioni di pre-processing per portarli ad una rappresentazione che permetta di avere segnali confrontabili per valutarne la qualità e, in seguito, estrarne in modo efficace il contenuto informativo.

3.2.1 Elettrocardiogramma e tacogramma

Ad entrambi i segnali ECG è stato applicato un algoritmo per il riconoscimento del complesso QRS in modo da ottenere le serie degli intervalli RR[32].
Nell'ambito di questo lavoro di tesi è stato effettuato uno studio sulla soglia ottimale da utilizzare nella regola di decisione implementata in tale algoritmo. L'applicazione di una soglia consente di discriminare i reali complessi QRS da oscillazioni diverse che appartengono, però, alla stessa banda di frequenze.
Inizialmente è stata utilizzata una soglia specifica per ogni singola osservazione del dataset (segnale ECG acquisito durante la notte di controllo o di trattamento con la maglietta sensorizzata o durante l'analisi polisonnografica). Sul segnale ECG, dopo le operazioni di filtraggio passa-banda, derivata, quadratura e filtraggio a media mobile viene calcolato il valore soglia come media del segnale con esclusione di una certa percentuale **P** dei valori più bassi e più alti, considerati quindi come outliers; tale procedura è necessaria affinché il valore soglia sia poco influenzato da picchi troppo alti o bassi e quindi non rappresentanti reali onde R. Sia per il segnale ECG acquisito con elettrodi posizionati secondo la derivazione DII (analisi polisonnografica) che per quello registrato con elettrodi collocati sul torace (dispositivo *wearable*) si è cercata, su tutto il dataset, la percentuale **P** in grado di massimizzare il numero di intervalli RR, rispetto al totale di quelli identificati, aventi un valore compreso tra 0.5 s e 1.5 s, reputato fisiologico sulle basi delle indicazioni trovate in letteratura[4]. Una soglia troppo bassa, infatti, potrebbe portare al riconoscimento di un picco R e della successiva onda T e tra le due intercorrerebbe un periodo di tempo inferiore a 0.5 s. Con una soglia troppo alta, invece, onde R successive potrebbero non essere riconosciute e quindi, le poche individuate risulterebbero avere una distanza temporale sicuramente superiore a 1.5 s. Il confronto è stato effettuato usando come valori di **P** 50 e

80. Si riportano le Tabelle 1 e 2 costruite rispettivamente sui segnali ECG acquisiti con il dispositivo *wearable* e durante analisi polisonnografica.

soggetto	P = 80 %			P = 50 %		
	soglia	**#RR**	**#RR f**	**soglia**	**#RR**	**#RR f**
2 notte C	0,00088	40126	39946	0,00236	40264	40166
2 notte T	0,00046	39939	39661	0,00124	40255	40063
7 notte C	0,00011	57187	55332	0,00014	56319	54269
7 notte T	0,00011	43684	42169	0,00019	43777	42198
10 notte C	0,00021	46937	46669	0,00038	47049	46796
10 notte T	0,00008	40931	40483	0,00016	40980	40566
11 notte C	0,00057	44057	43751	0,00117	44288	44010
11 notte T	0,00022	43519	42396	0,00041	42325	41316
12 notte C	0,00058	50468	50146	0,00091	50560	50249
12 notte T	0,00007	45087	43871	0,00012	44081	42922
13 notte C	0,00076	45877	45699	0,00142	46047	45898
13 notte T	0,00237	49925	49282	0,00402	50065	49366
15 notte C	0,00075	49149	48916	0,00123	49199	48975
15 notte T	0,00095	47990	47692	0,00198	48396	47963
17 notte C	0,00022	45511	45361	0,00042	45580	45475
18 notte C	0,00001	34054	32596	0,00004	33747	32395
18 notte T	0,00001	28321	25149	0,00003	26430	24227
19 notte C	0,00004	45156	43902	0,00007	45203	43986
19 notte T	0,00013	42299	41457	0,00027	42693	41902
21 notte C	0,00009	42359	41964	0,00019	42649	42328
21 notte T	0,00029	41181	40932	0,00068	41357	41167

Tabella 1: applicazione dell'algoritmo per il riconoscimento del complesso QRS al segnale ECG acquisito con il dispositivo *wearable*. Per ogni osservazione del dataset (composto di notti di controllo C e notti di trattamento T) è indicata la soglia utilizzata nella regola di decisione (usando come percentuali dei valori esclusi dal calcolo della media **P** = 50 e **P** = 80), il numero di intervalli RR ottenuti (#RR) e il numero di intervalli RR fisiologici (#RR f) perché aventi durata compresa tra 0.5 s e 1.5 s.

soggetto	P = 80 %			P = 50 %		
	soglia	#RR	#RR f	soglia	#RR	#RR f
2 notte C	0,00102	37847	37380	0,00329	38352	37955
2 notte T	0,00281	38214	37752	0,00970	38451	38229
7 notte C	0,00673	60060	58941	0,00851	60160	59002
7 notte T	0,00309	53021	52218	0,00439	53438	52599
10 notte C	0,00725	44506	44392	0,01520	44644	44545
10 notte T	0,00055	41985	41156	0,00383	44940	44711
11 notte C	0,01200	43627	43548	0,02441	43674	43617
11 notte T	0,01129	45487	45338	0,02003	45684	45606
12 notte C	0,00732	49600	48185	0,01049	49253	48550
12 notte T	0,01908	53239	53203	0,02822	53268	53209
13 notte C	0,00342	45014	42651	0,00531	44019	43202
13 notte T	0,00532	46184	46071	0,01035	46410	46314
15 notte C	0,00213	44582	44369	0,00367	44788	44447
15 notte T	0,00062	44733	44484	0,00153	44983	44752
17 notte C	0,00278	42622	42062	0,00556	43055	42688
18 notte C	0,00185	37250	36751	0,00715	37698	37477
18 notte T	0,00197	33707	33039	0,00964	34233	33958
19 notte C	0,00683	45047	44915	0,01378	45162	45077
19 notte T	0,00607	39557	39363	0,01739	39759	39632
21 notte C	0,00319	40568	40031	0,00719	40830	40557
21 notte T	0,00058	38379	37937	0,00151	38818	38601

Tabella 2: applicazione dell'algoritmo per il riconoscimento del complesso QRS al segnale ECG acquisito durante l'analisi polisonnografica. Per ogni osservazione del dataset (composto di notti di controllo C e notti di trattamento T) è indicata la soglia utilizzata nella regola di decisione (usando come percentuali dei valori esclusi dal calcolo della media **P** = 50 e **P** = 80), il numero di intervalli RR ottenuti (#RR) e il numero di intervalli RR fisiologici (#RR f) perché aventi durata compresa tra 0.5 s e 1.5 s.

La Tabella 3 è stata ottenuta andando valutare su tutto il dataset di segnali quanto vale la percentuale di intervalli RR fisiologici riconosciuti sul totale di quelli identificati ($(\#RRf/\#RR) * 100$) per entrambe le tipologie di acquisizione (analisi polisonnografica e dispositivo *wearable*). Tali percentuali risultano massimizzate, in tutti e due i casi, se la media del segnale viene calcolata considerando come outliers il 50% dei valori più bassi e alti del segnale stesso.

Segnale	P = 50 %			P = 80 %		
	#RR totali	#RRf totali	#RRf/#RR [%]	#RR totali	#RRf totali	#RRf/#RR [%]
ECG [W]	921264	906237	**98,37%**	923757	907374	98,23%
ECG [AP]	931619	924728	**99,26%**	925229	913786	98,76%

Tabella 3: analisi su tutte le osservazioni del dataset per valutare quale valore di **P** massimizzi il numero di intervalli RR fisiologici (#RRf totali) rispetto al numero di intervalli RR totali (#RR totali). La sigla W identifica il dispositivo *wearable*, AP l'analisi polisonnografica.

Successivamente si è considerata anche l'idea di definire una soglia unica, conducendo comunque un'analisi separata per le due tipologie di acquisizione, per tutti i segnali ECG del dataset. La prima proposta consiste nel calcolare la media delle soglie specifiche per ogni osservazione. La seconda prevede di concatenare tutti i segnali ECG, applicare l'algoritmo per il riconoscimento del complesso QRS e, infine, calcolare sul segnale derivato la media con esclusione del 50% dei valori più bassi e più alti del segnale. I valori soglia ottenuti con i procedimenti sopra illustrati sono presentati nella Tabella 4.

Segnale	soglia ottenuta su ECG concatenati	media soglie specifiche per ogni osservazione
ECG [W]	0,00034	0,00083
ECG [AP]	0,0026	0,01

Tabella 4: possibili soglie adatte a tutti i segnali del dataset. La sigla W identifica il dispositivo *wearable*, AP l'analisi polisonnografica.

Con un procedimento analogo a quello usato per la scelta del fattore **P**, sul totale degli intervalli RR riconosciuti si è calcolata la percentuale di quelli ritenuti fisiologici. Sono stati fatti dei confronti applicando ad ogni osservazione del dataset la soglia ottenuta su ECG concatenati, la media delle soglie specifiche e la soglia specifica per la singola osservazione. I risultati forniti da questi confronti sono contenuti nella Tabella 5.

Essi portano a concludere che le migliori prestazioni, in termini di numero di intervalli RR reputati fisiologici sul totale di quelli individuati, si ottengono applicando:

- a tutti i segnali ECG acquisiti durante l'analisi polisonnografica una soglia pari a 0,01 e ottenuta mediando le soglie specifiche per i segnali ECG della polisonnografia

- a tutti i segnali ECG acquisiti con dispositivo *wearable* la soglia specifica per ognuno di essi (valori riportati nella quinta colonna della Tabella 1).

	ECG [W]			ECG [AP]		
	#RR	**#RR f**	**#RRf/#RR [%]**	**#RR**	**#RR f**	**#RRf/#RR [%]**
soglia ottenuta su ECG concatenati	875900	859560	98,13%	922404	906032	98,23%
media delle soglie specifiche	895370	878200	98,08%	933386	926570	**99,27%**
soglia specifica	921264	906237	**98,37%**	931619	924628	99,25%

Tabella 5: analisi condotta su tutti i segnali del dataset per individuare la soglia che rende massimo il numero di riconoscimenti di intervalli RR reputati fisiologici sul totale di quelli identificati ($(\#RRf/\#RR) * 100$). La sigla W identifica il dispositivo *wearable*, AP l'analisi polisonnografica.

I valori della soglia giudicati ottimali in questo studio sono stati, quindi, utilizzati per il riconoscimento dei complessi QRS sui segnali ECG registrati con il dispositivo *wearable* (elettrodi collocati sul torace) e durante l'analisi polisonnografica (elettrodi disposti secondo la derivazione bipolare di Einthoven DII).

I tacogrammi così ottenuti possono essere comparati basandosi sul presupposto che, trattando la stessa informazione in termini assoluti, abbiano un trend e una morfologia molto simile benché le due modalità di acquisizione prevedano un differente posizionamento degli elettrodi. A causa delle differenze nei sistemi di acquisizione e nelle modalità di download dei segnali, essi non sono perfettamente sincronizzati. Tuttavia, come mostrato nella Figura 9, se in spezzoni di tacogramma con morfologia molto simile si selezionano due punti caratteristici è possibile calcolare la differenza temporale tra gli stessi. Essa può essere utilizzata per traslare temporalmente tutti i segnali acquisiti secondo una delle due modalità in modo da sincronizzarli perfettamente con gli altri.

Le Figure 10, 11 e 12 mostrano rispettivamente spezzoni di elettrocardiogramma, tacogramma e segnale respiratorio dopo l'operazione di sincronizzazione.

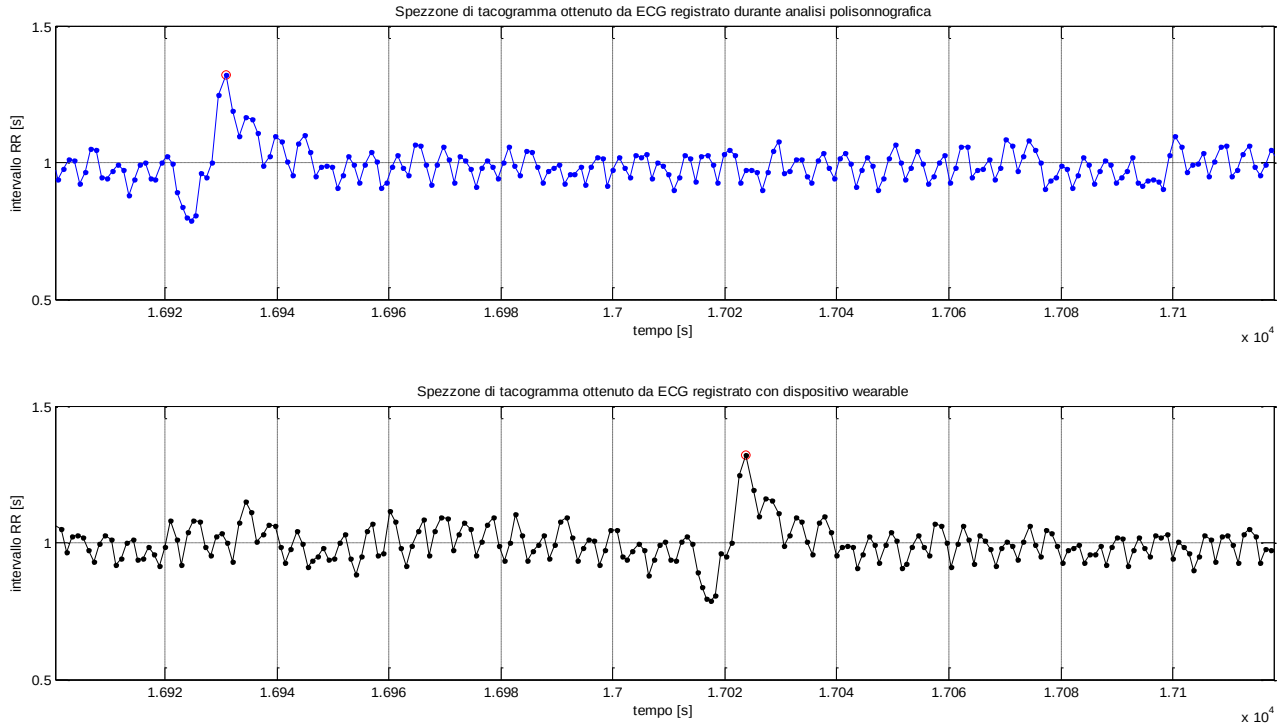

Figura 9: confronto tra spezzoni di tacogramma per individuare la differenza temporale necessaria per la sincronizzazione. I punti caratteristici utilizzati sono evidenziati in rosso.

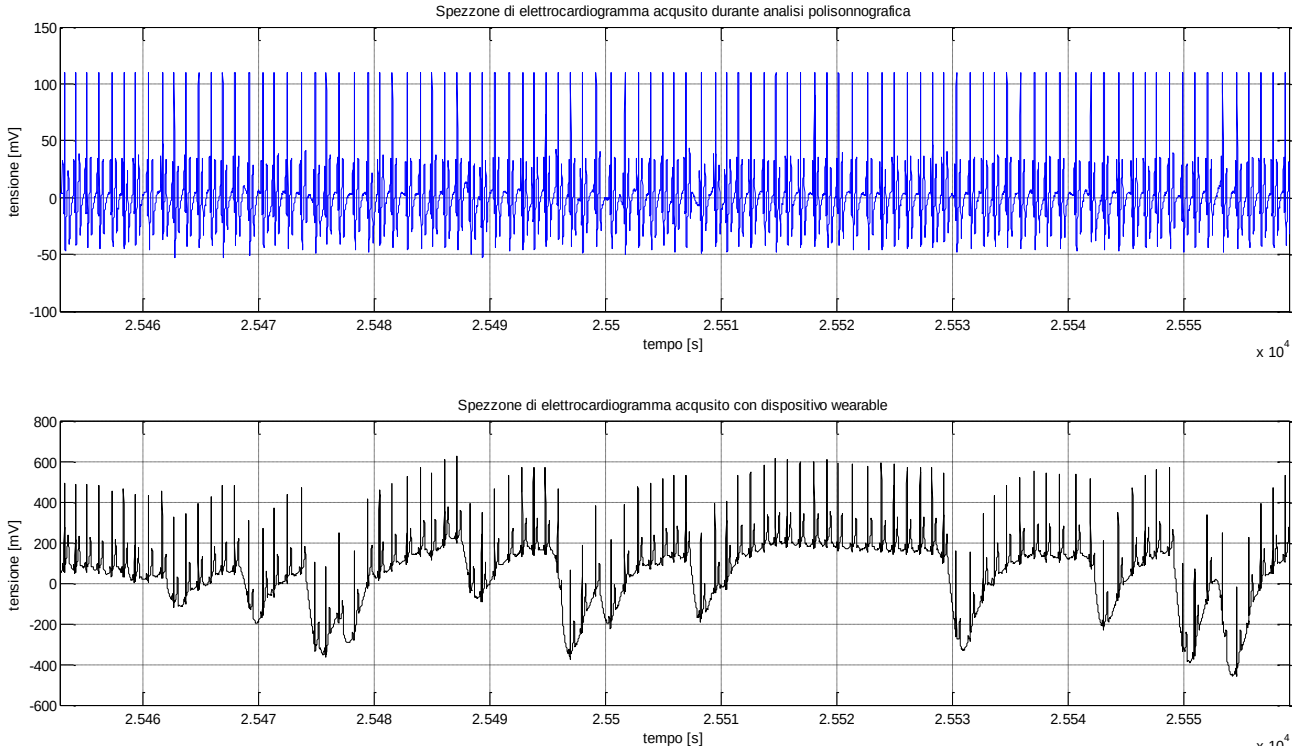

Figura 10: breve spezzone di elettrocardiogramma dopo l'operazione di sincronizzazione.

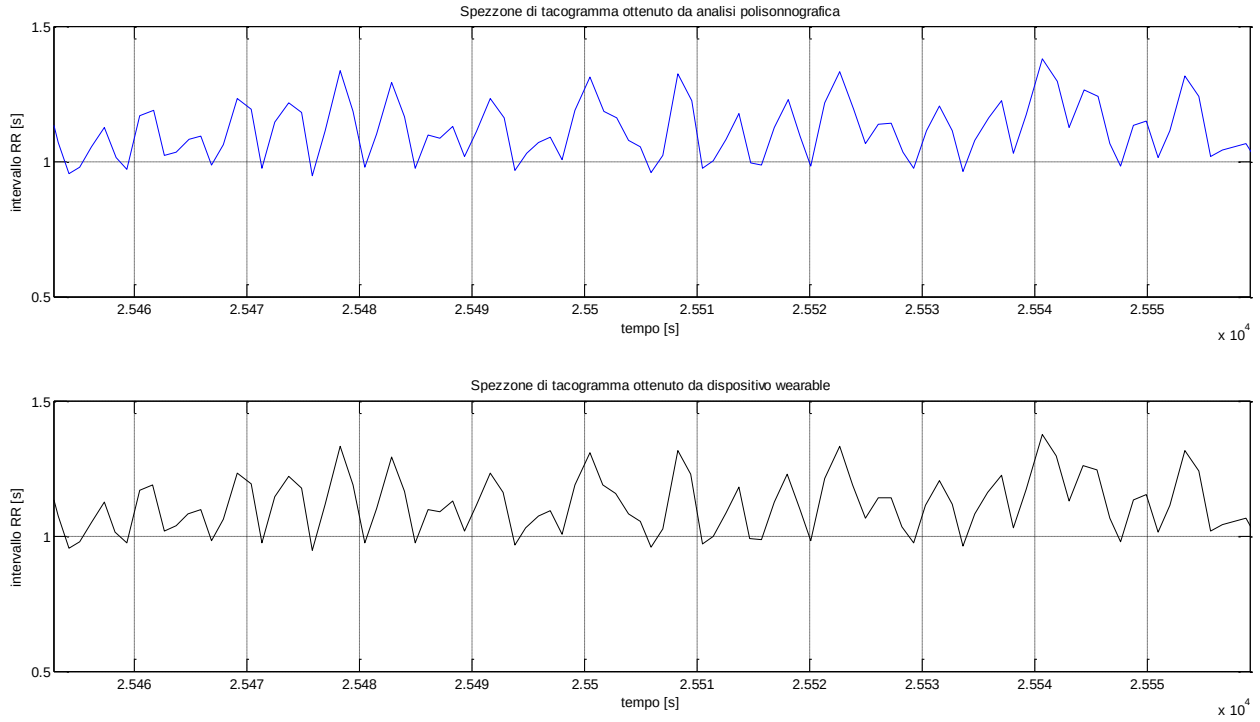

Figura 11: breve spezzone di tacogramma dopo l'operazione di sincronizzazione. La finestra temporale scelta per la rappresentazione grafica è la stessa che viene utilizzata per il segnale ECG in Figura 10.

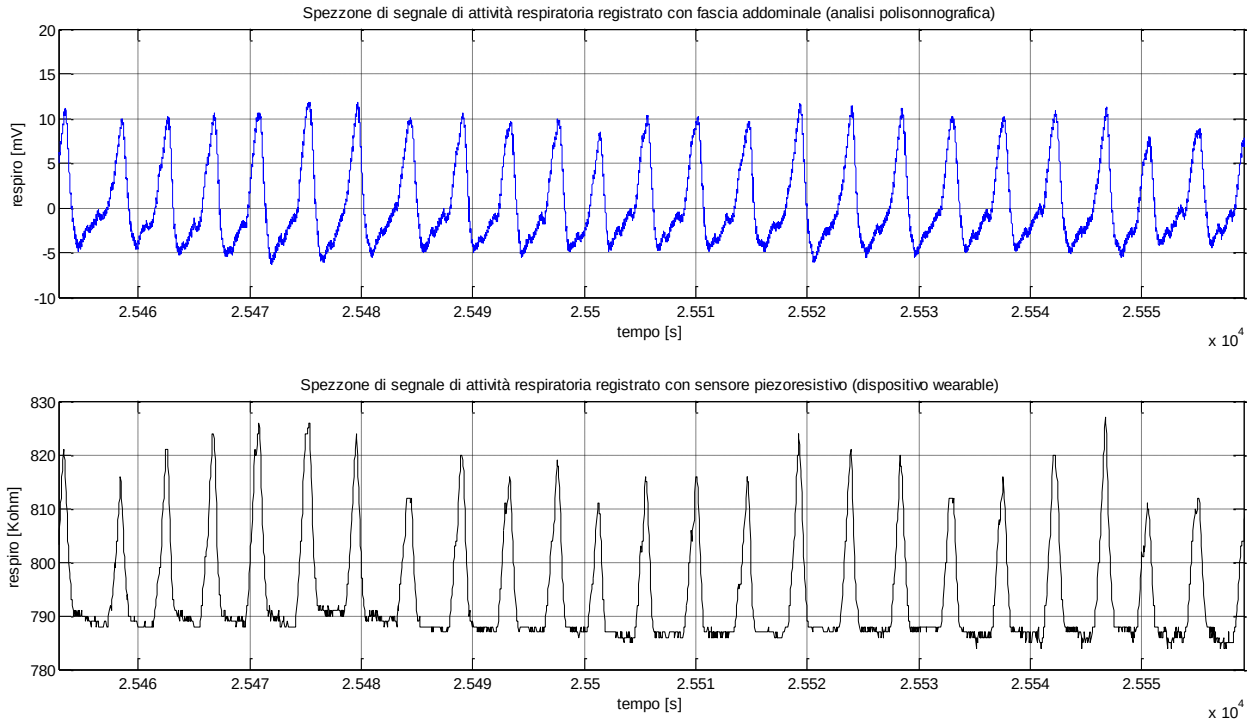

Figura 12: breve spezzone di segnale respiratorio dopo l'operazione di sincronizzazione. La finestra temporale scelta per la rappresentazione grafica è la stessa che viene utilizzata per il segnale ECG in Figura 10.

3.2.1.1 Eliminazione degli outliers dal tacogramma

Solitamente la serie degli intervalli RR viene analizzata insieme al relativo elettrocardiogramma per identificare eventuali outliers dovuti, ad esempio, allo spostamento degli elettrodi, al mancato riconoscimento di alcuni complessi QRS, alla presenza di battiti ectopici ed eventi aritmici. Questa operazione, svolta solitamente in modo manuale, richiederebbe troppo tempo per essere effettuata su segnali di lunga durata. In questo caso è necessario implementare dei metodi automatici per la rimozione, dalla serie degli intervalli RR, di outliers che causerebbero problemi nelle analisi successive. Infatti, nell'ottica di effettuare una stima spettrale battito-battito usando i coefficienti di un modello TVAM, la presenza di outliers causerebbe brusche variazioni nei coefficienti del modello stesso.

I metodi automatici per la rimozione degli artefatti dal tacogramma solitamente identificano gli outliers e li sostituiscono con valori opportuni derivanti, ad esempio, da un'interpolazione di un certo numero di valori precedenti e successivi. A questo proposito si è scelto di implementare l'algoritmo descritto da Kemper et al.[6].

La fase di inizializzazione prevede il calcolo della media degli intervalli RR con l'esclusione del 20% degli outliers. Successivamente si selezionano i primi 100 campioni e si individuano quelli aventi dalla media precedentemente calcolata una distanza superiore al 67% della media stessa. Tali campioni, da considerarsi come outliers, vengono sostituiti con il valore medio precedentemente calcolato; si ottiene in questo modo un set di 100 valori che non sono outliers e dei quali si calcola media e deviazione standard.

Viene successivamente iterato il seguente ragionamento:

- il campione corrente è considerato un outlier se si trova al di fuori di un intervallo centrato sulla media dei 100 campioni precedenti e di larghezza pari a quattro volte la deviazione standard degli stessi. La formulazione della condizione per individuare l'outlier è la seguente: $|RR(i) - media| > 4dev_st$
- se il campione corrente è un outlier vengono adottate due soluzioni alternative per il trattamento dello stesso:
    - se si tratta di perdita di un battito, formulata matematicamente come $1.85RR(i-1) < RR(i) < 2.25RR(i-1)$, il valore corrente viene sostituito con la media del precedente e del successivo

- in tutti gli altri casi si effettua la sostituzione del campione corrente con la media dei cinque valori precedenti e dei cinque successivi, effettuando una sorta di interpolazione

- dopo la sostituzione dell'outlier, la finestra dei 100 campioni scorre sul segnale assumendo come ultimo elemento il campione corrente
- si calcolano media e deviazione standard dei 100 campioni della finestra scorrevole e si iterano i punti precedenti prendendo in considerazione il successivo intervallo RR.

Nelle Figure 13 e 15 sono riportati i tacogrammi ottenuti dagli ECG acquisiti con dispositivo *wearable* e durante l'analisi polisonnografica prima e dopo la rimozione degli outliers mediante l'algoritmo sopra descritto. Le Figure 14 e 16 mostrano due ingrandimenti delle Figure 13 e 15 per visualizzare meglio la rimozione degli outliers dai segnali di variabilità cardiaca.

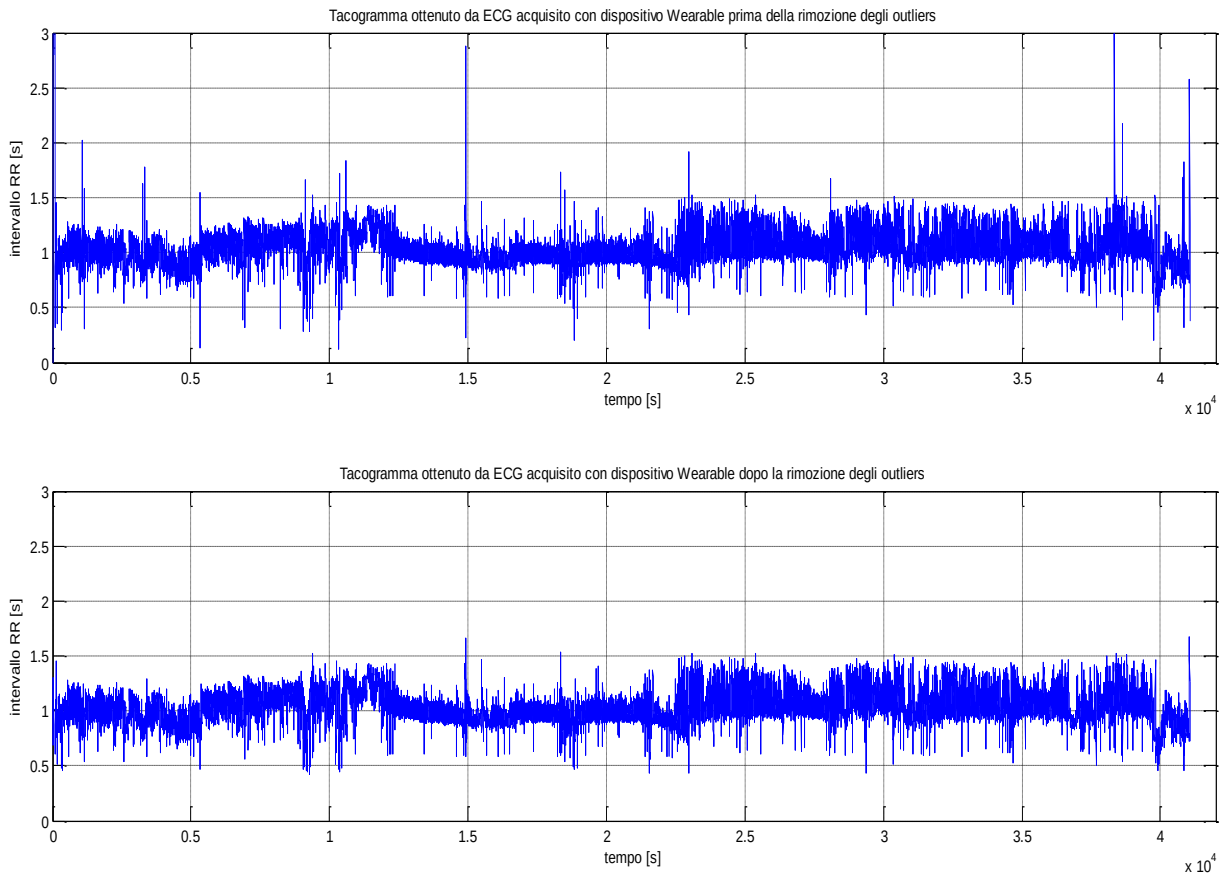

Figura 13: tacogramma ottenuto da ECG acquisito con il dispositivo *wearable* prima e dopo la rimozione degli outliers.

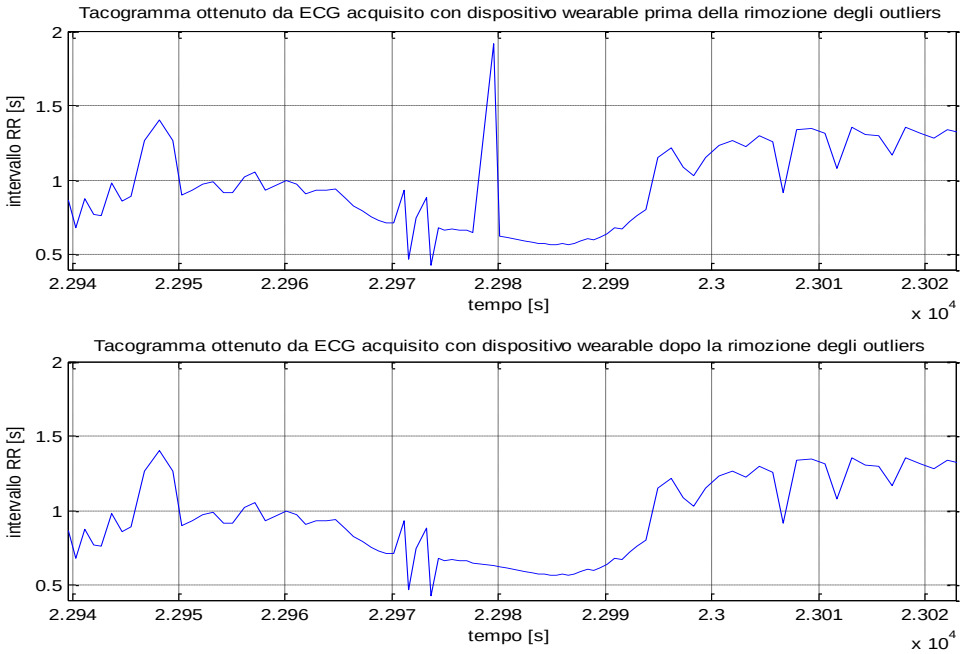

Figura 14: ingrandimento della Figura 13 per una migliore visualizzazione della rimozione degli outliers dal tacogramma acquisito con il dispositivo *wearable*.

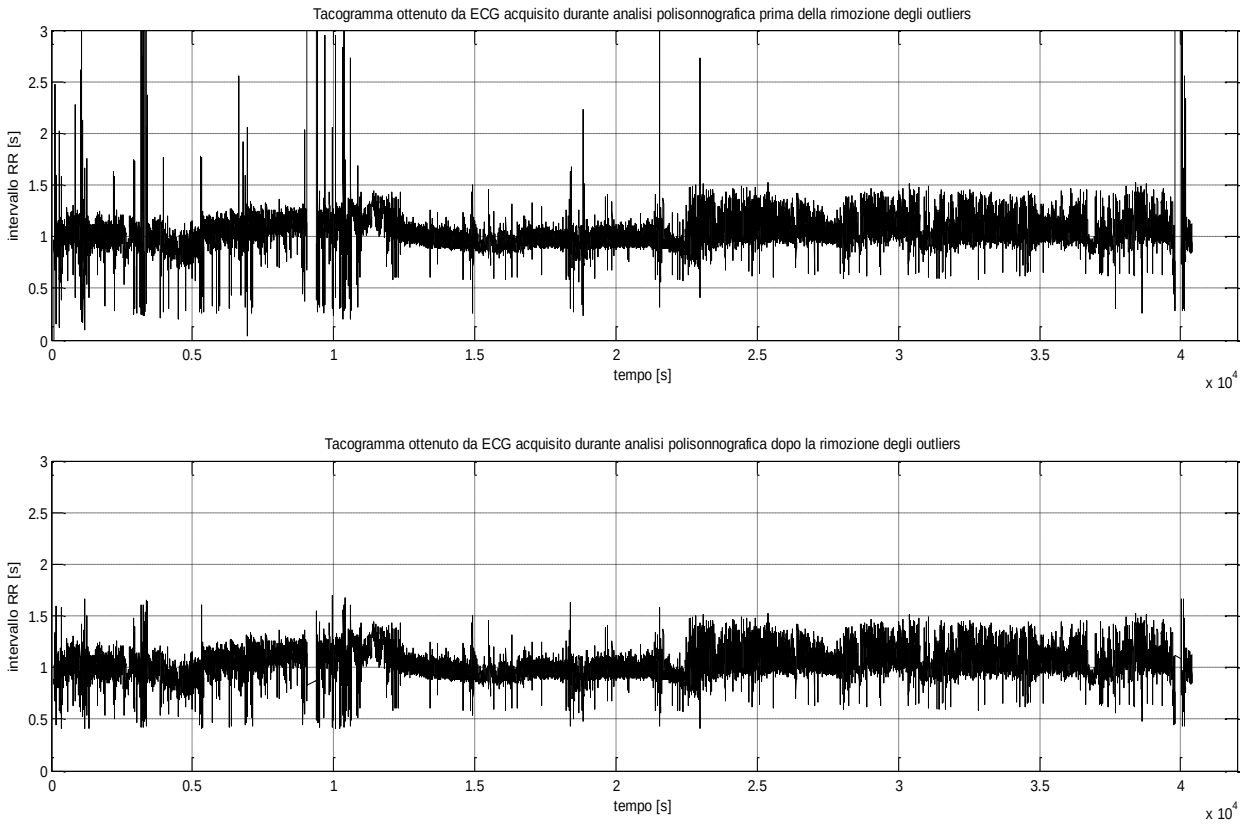

Figura 15: tacogramma ottenuto da ECG acquisito durante l'analisi polisonnografica prima e dopo la rimozione degli outliers.

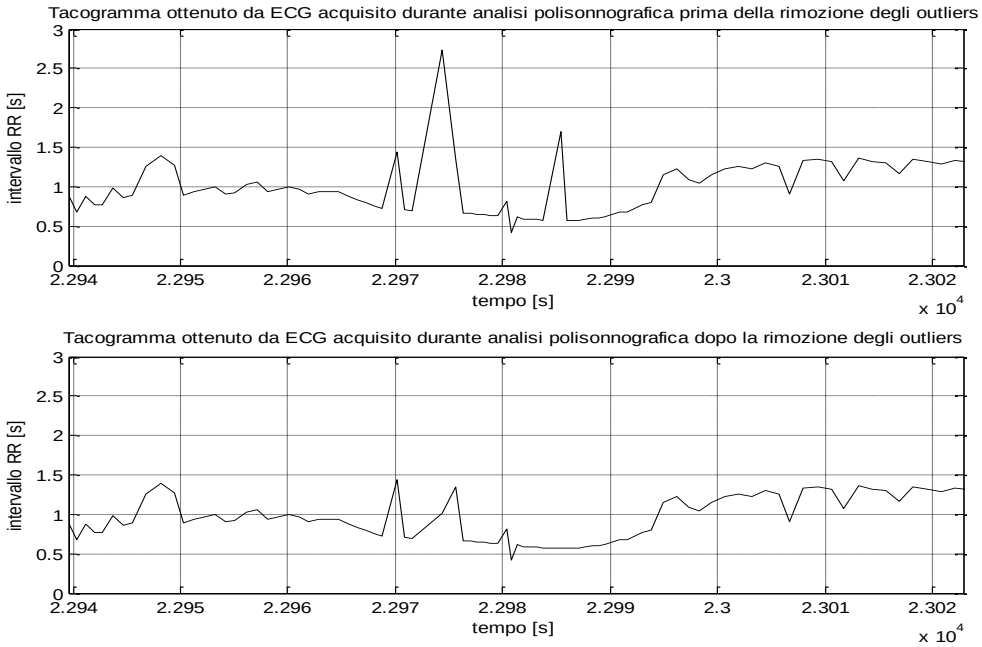

Figura 16: ingrandimento della Figura 15 per una migliore visualizzazione della rimozione degli outliers dal tacogramma acquisito durante l'analisi polisonnografica.

Per l'eliminazione degli outliers si sarebbe anche potuto applicare al tacogramma un filtro mediano. Questa tecnica non lineare prevede di far scorrere sul segnale una finestra il cui campione centrale viene sostituito con il valore mediano dei campioni appartenenti alla finestra stessa. In questo modo la sostituzione viene effettuata con un valore appartenente alla serie degli intervalli RR; inoltre, se la finestra non è troppo stretta, tale valore mediano non sarà un outlier. Lo svantaggio di questa tecnica, tuttavia, consiste nel fatto che anche i campioni che non corrispondono ad artefatti vengono spesso sostituiti con il valore mediano, perdendo quindi degli intervalli RR fisiologici. Per questo motivo si è scelto di utilizzare un algoritmo che effettua la sostituzione del campione solo se lo giudica un outlier sulla base della dinamica del segnale: il campione corrente, infatti, è sempre confrontato con la media e la deviazione standard dei 100 precedenti.

A titolo di esempio, nel secondo e terzo grafico della Figura 17 17, si riporta un confronto tra il tacogramma con outliers rimossi mediante l'algoritmo descritto sopra e attraverso un filtraggio mediano di ordine 10 (entrambi tratteggiati in blu). In rosso si evidenzia il corrispondente spezzone di tacogramma originale (prima della rimozione degli outliers) che non contiene artefatti. Si vuole far vedere, facendo anche una comparazione con il segnale ECG da cui viene derivato il tacogramma, che gli intervalli RR non corrispondenti

ad outliers non mantengono il loro valore originale qualora venga utilizzato il filtraggio mediano. L'impiego, invece, di un algoritmo che segue la dinamica del segnale permette di non perdere tali valori, rappresentanti effettivamente intervalli RR fisiologici.

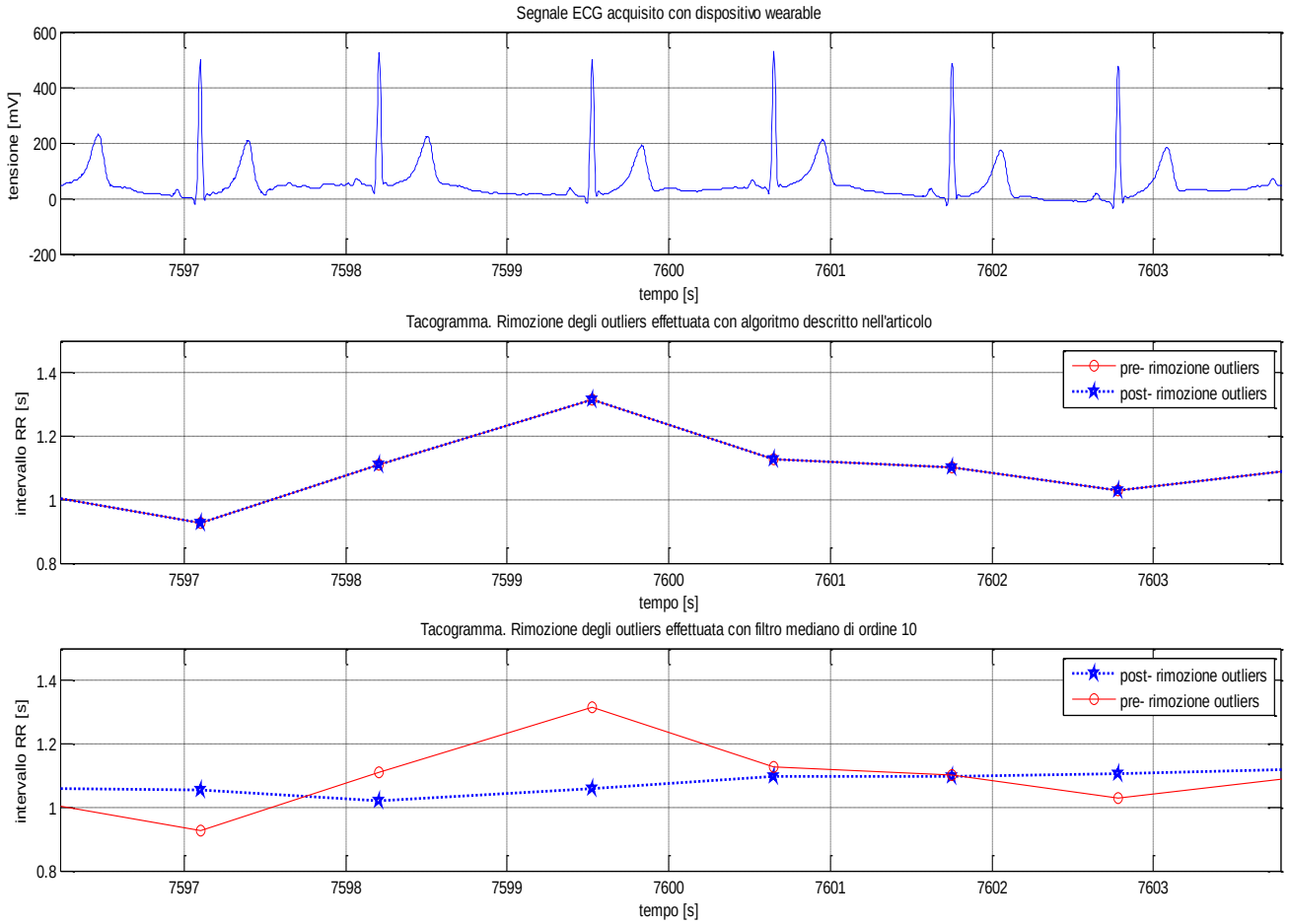

Figura 17: confronto tra la metodica di rimozione degli outliers con un filtro mediano e con l'algoritmo che segue la dinamica del segnale.

L'algoritmo descritto in questo paragrafo è stato applicato a tutti i tacogrammi derivati dagli ECG acquisti con il dispositivo *wearable* e durante l'analisi polisonnografica standard.

3.2.2 *Segnale respiratorio e respirogramma*

Anche i segnali di attività respiratoria analizzati in questo lavoro sono stati acquisiti con modalità differenti. Nel caso dell'analisi polisonnografica si utilizza una fascia addominale per convertire in tensione elettrica (mV) la variazione della circonferenza dell'addome dovuta alla respirazione. Il sensore piezoresistivo del dispositivo *wearable* trasduce le deformazioni subite per effetto dei movimenti respiratori in variazioni di resistenza elettrica (Kohm). Il posizionamento del sensore non coincide con quello della fascia dal momento che il primo si colloca vicino allo sterno e la seconda a livello dell'addome; ciò determina un'ampiezza differente delle oscillazioni registrate [33].

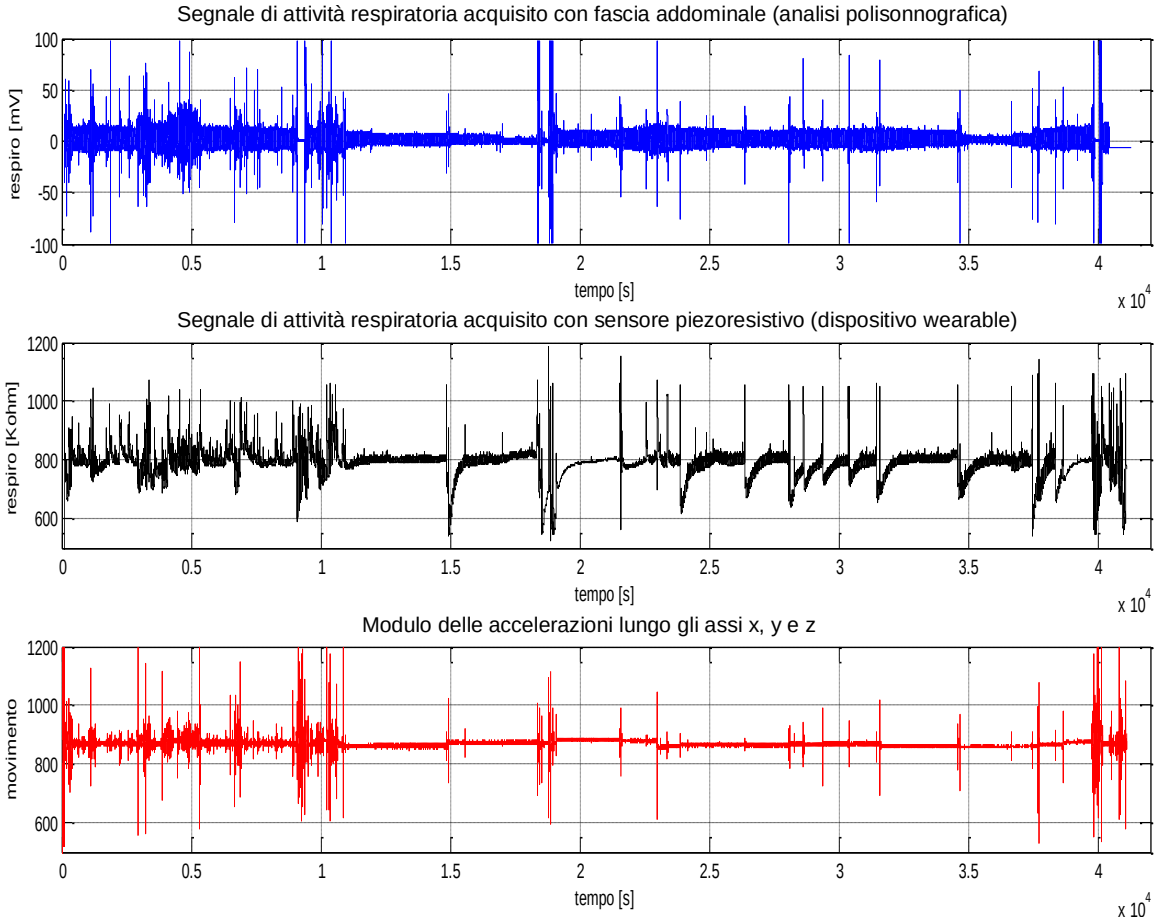

Figura 18: segnali respiratori acquisiti con fascia addominale e sensore piezoresistivo. Si riporta anche il modulo delle accelerazioni per l'identificazione degli artefatti da movimento.

In entrambi i segnali di attività respiratoria rappresentati nella Figura 18 si notano degli artefatti dovuti ai movimenti del soggetto. Nel secondo segnale, tuttavia, tali artefatti sono seguiti da derive esponenziali della linea di base dovute, in primo luogo, alla presenza, nell'elettronica di acquisizione, di un regolatore che cerca il punto di funzionamento più adatto per avere una buona misura dell'allungamento del sensore piezoresistivo cucito nella maglietta. In secondo luogo esse dipendono dal fatto che il tempo necessario per raggiungere l'equilibrio elettrochimico tra la superficie del corpo (pelle) e la superficie degli elettrodi (maglietta) sia di circa 5 - 10 minuti. Per ovviare a questa problematica ci è stato fornito dalla CSEM SA un software per il miglioramento del segnale respiratorio con eliminazione delle derive esponenziali; nella Figura 19 è riportato un confronto tra il segnale prima e dopo la correzione. Si nota una morfologia molto simile a quella del segnale acquisito con fascia addominale, benché non sia possibile un confronto diretto data la diversa unità di misura (mV e Kohm) e la differente collocazione della fascia addominale e del sensore piezoresistivo. La morfologia simile è comunque giustificata dal fatto che entrambi i segnali forniscono informazioni sulle oscillazioni dovute all'attività respiratoria.

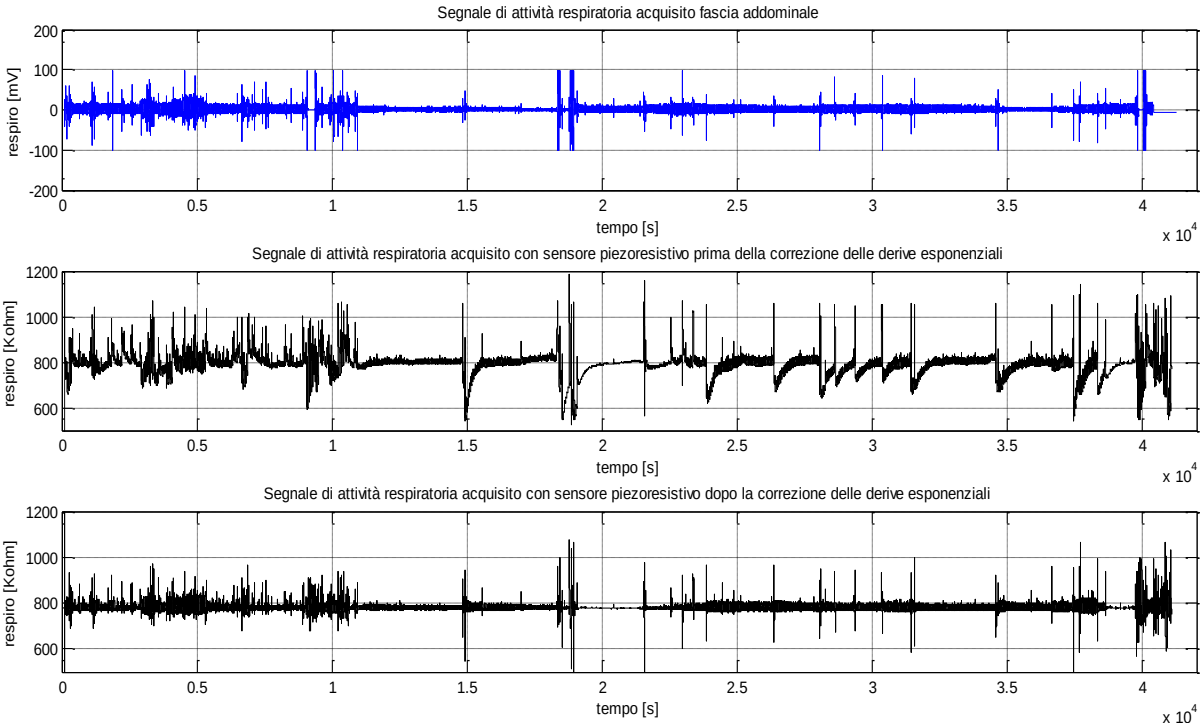

Figura 19: segnale ottenuto con fascia addominale (analisi polisonnografica) e segnale ottenuto con sensore piezoresistivo (dispositivo *wearable*) prima e dopo la correzione delle derive esponenziali.

Una volta effettuata la correzione delle derive esponenziali è possibile campionare entrambi i segnali respiratori in corrispondenza dei battiti cardiaci per l'ottenimento del respirogramma. I respirogrammi ottenuti dai segnali di attività respiratoria acquisiti con il sensore piezoresistivo e con la fascia addominale sono riportati nella Figura 20.

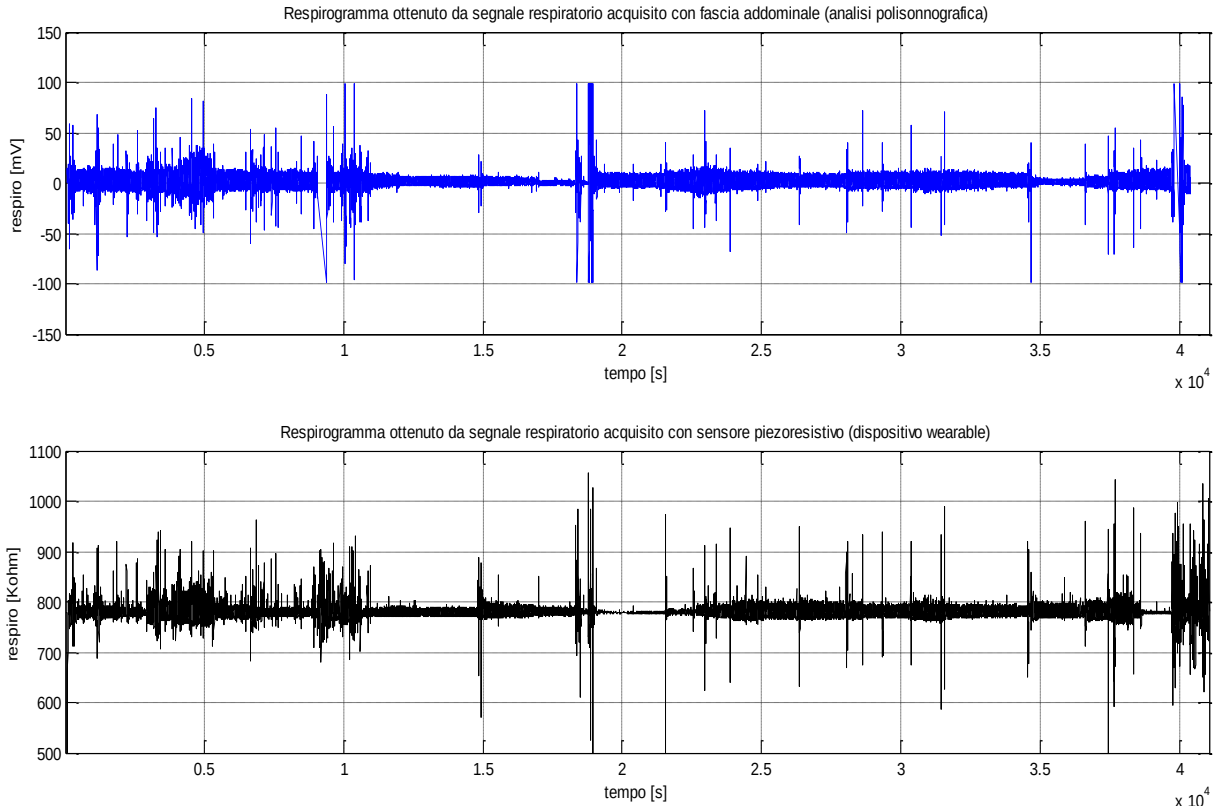

Figura 20: respirogrammi ottenuti dai segnali di attività respiratoria acquisiti con il dispositivo *wearable* e durante l'analisi polisonnografica.

Qualora il segnale respiratorio abbia una frequenza di campionamento diversa da quella usata per il corrispondente elettrocardiogramma è necessario effettuare un'interpolazione del primo per portarlo ad avere lo stesso numero di campioni del secondo. In questo studio, per l'interpolazione dell'ECG acquisito con la maglietta sensorizzata, sono state utilizzate delle *splines* cubiche.

3.2.3 Movimento: elaborazione dei segnali ottenuti con accelerometro

La maglietta sensorizzata permette di registrare il movimento del soggetto in termini di accelerazioni nelle tre direzioni dello spazio x, y e z producendo tre segnali distinti. È possibile combinarne le informazioni mediante il calcolo del modulo delle tre accelerazioni mediante la formula $\sqrt{accX^2 + accY^2 + accZ^2}$. Ne deriva un unico segnale da confrontare, dopo opportuni trattamenti, con quello registrato tramite actigrafo. La Figura 21 21 mostra i tre segnali acquisiti con accelerometro triassiale e il movimento complessivo ottenuto dal loro modulo.

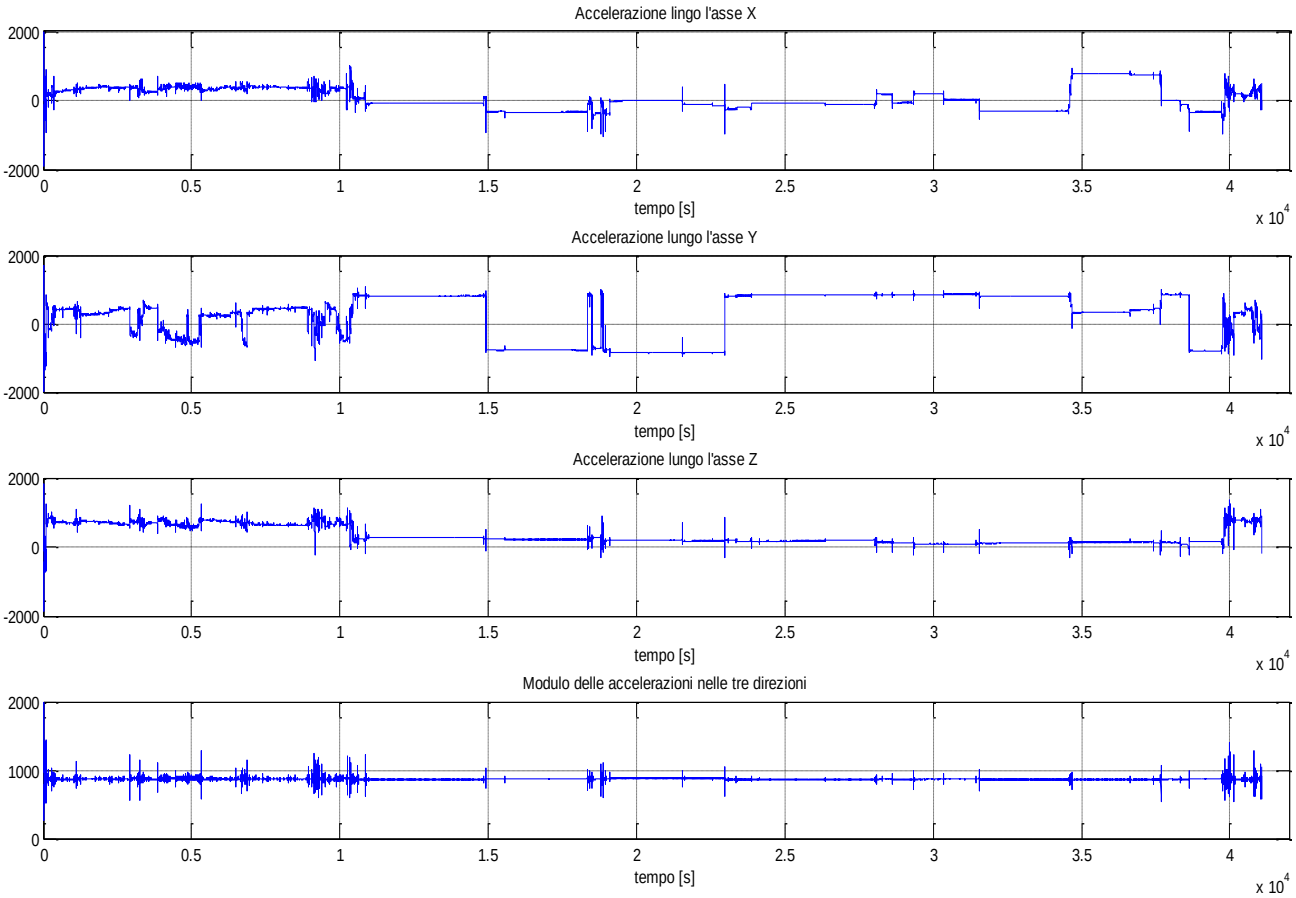

Figura 21: segnali acquisiti con accelerometro triassiale lungo gli assi x, y, z e il loro modulo ottenuto con la formula $\sqrt{accX^2 + accY^2 + accZ^2}$.

Sul segnale di movimento così ottenuto sono state fatte ulteriori operazioni al fine di renderlo confrontabile con quello registrato con actigrafo durante l'analisi polisonnografica standard. Il modulo delle tre accelerazioni presenta dei tratti costanti nei periodi in cui il soggetto si mantiene stabile in una posizione differente da quella di partenza. In questo

caso specifico, tuttavia, si è interessati alle variazioni di posizione che possono essere ricavate dalla derivata del segnale stesso. La riduzione del rumore è stata effettuata mediante un filtraggio a media mobile usando una finestra di 15 s; si è scelto questo valore in quanto garantiva un giusto compromesso tra l'eliminazione degli artefatti e un eccessivo appiattimento del segnale. Per avere valori solo positivi si è preso in considerazione il valore assoluto del segnale. Infine esso è stato filtrato passa alto per eliminare la deriva della linea di base. Il filtro FIR utilizzato a tale proposito è stato costruito con il metodo della finestratura usando la finestra di Hamming e una frequenza di taglio pari a 2Hz. Le migliori prestazioni sono state ottenute scegliendo un ordine pari a 20. La Figura 22 riporta il confronto tra movimento originale, movimento elaborato e segnale misurato con actigrafo al polso e alla caviglia.

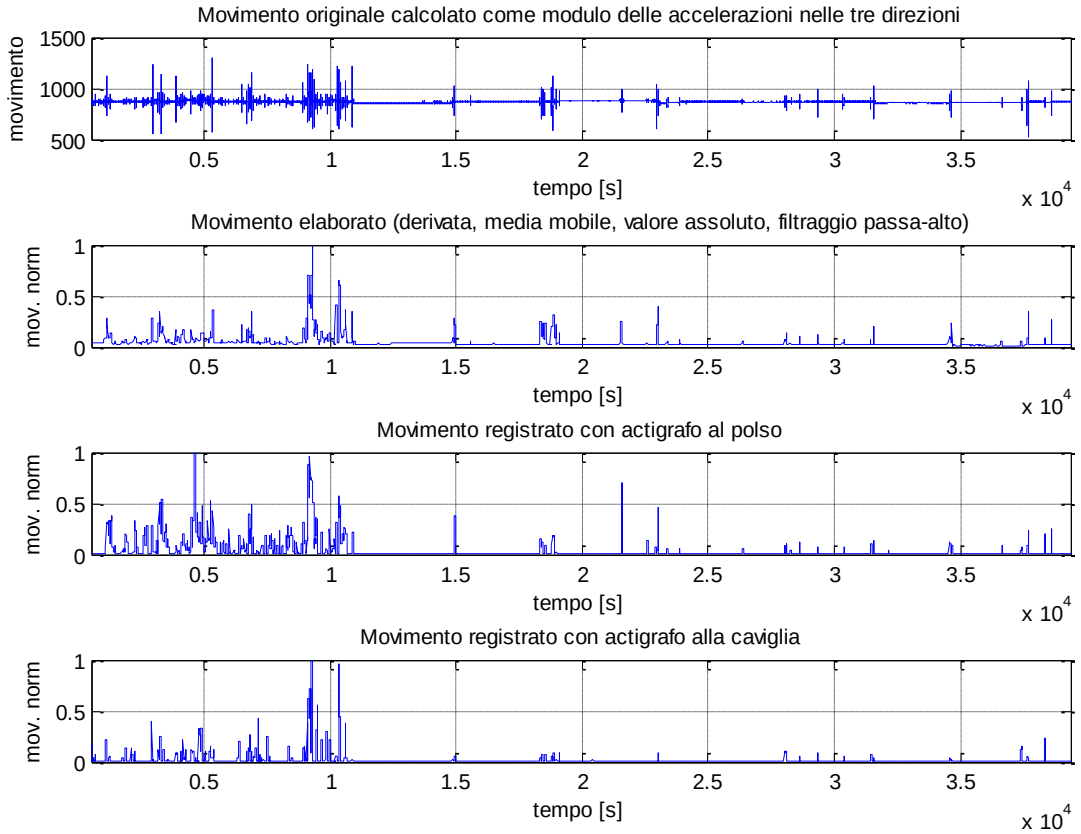

Figura 22: confronto tra movimento originale, movimento elaborato con derivata, media mobile, preso in valore assoluto e filtrato passa alto e segnale registrato con actigrafia al polso e alla caviglia. Il movimento elaborato e i segnali ottenuti con l'actigrafo sono normalizzati rispetto al loro massimo per una migliore visualizzazione degli stessi.

I segnali nella Figura 22 sono rappresentati in secondi. Una trasformazione utile ai nostri scopi è quella che prevede di adottare la stessa convenzione con la quale è stato costruito l'ipnogramma. Di conseguenza si ricava, per ogni epoca di 30 s, un unico valore di movimento come la media dei campioni del segnale inclusi all'interno dell'epoca stessa; i segnali così ottenuti sono mostrati nella Figura 23. Questa operazione consente, inoltre, di trasformare segnali con diversa lunghezza, a causa di una differente frequenza di campionamento (1Hz per l'actigrafia e 25 Hz per le accelerazioni), in segnali aventi lo stesso numero di campioni, vale a dire uno per epoca.

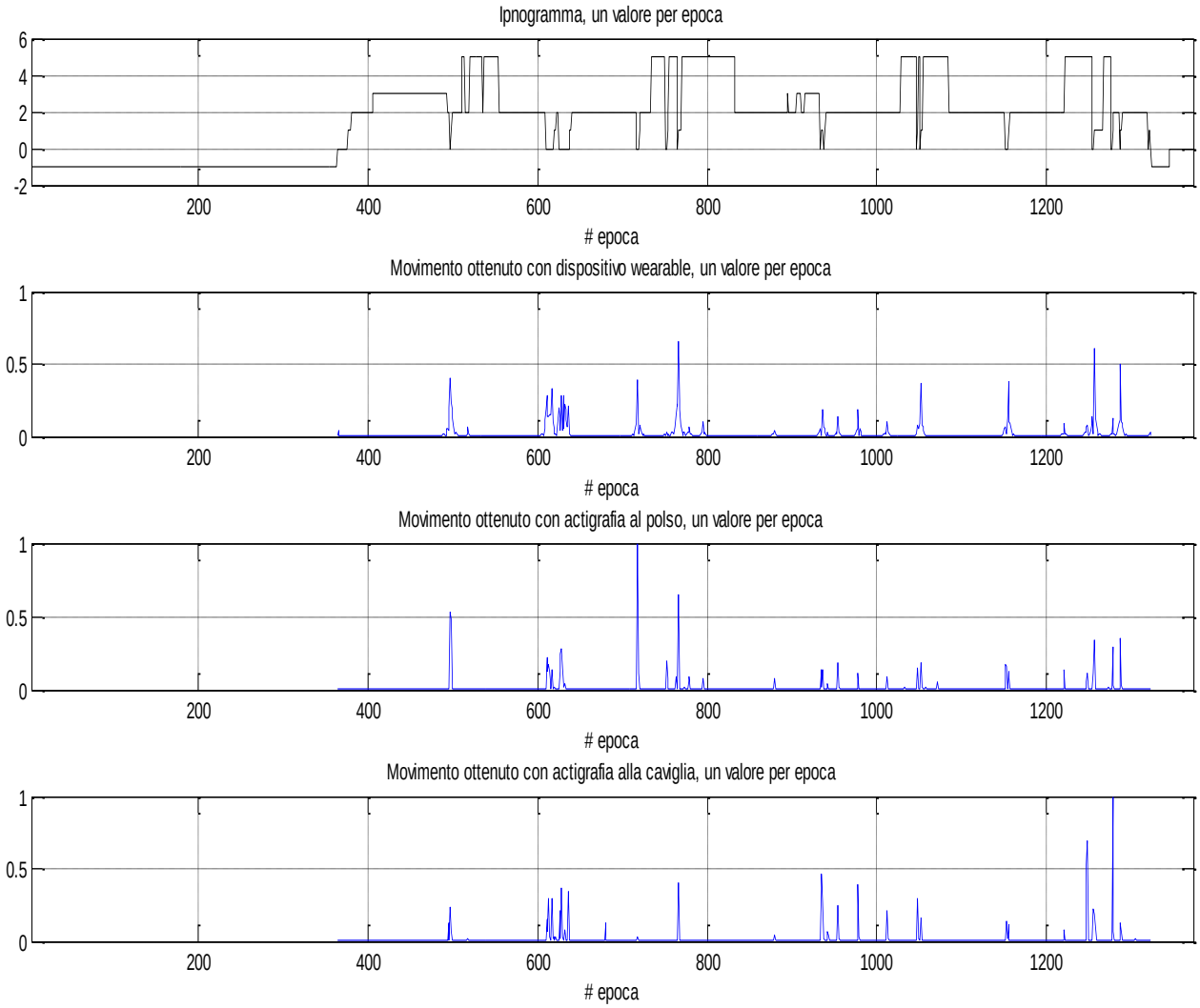

Figura 23: movimenti ottenuti con il dispositivo *wearable* e con l'actigrafia rappresentati con la stessa convenzione adottata per l'ipnogramma, vale a dire un unico valore per epoca. Dai segnali di movimento è stata esclusa la parte corrispondente a veglia non rilassata (codificata con -1 nell'ipnogramma).

3.3 Analisi della qualità dei segnali ottenuti con il dispositivo *wearable*

L'analisi di qualità viene condotta con l'obiettivo di valutare la similarità, in termini di contenuto informativo, tra i segnali misurati con le tecniche standard dell'analisi polisonnografica e quelli acquisiti con il dispositivo *wearable*.

3.3.1 Segnale di variabilità cardiaca

I segnali di variabilità cardiaca derivanti dagli ECG registrati con le due metodologie esprimono entrambi differenze temporali, misurate in secondi, tra battiti consecutivi. Per tale motivo è possibile confrontarli direttamente nel dominio del tempo e valutarne il contenuto informativo in termini di media e deviazione standard.

Nell'analisi di qualità sulle serie degli intervalli RR analizzate in questo studio si è deciso di non prendere in considerazione quelle porzioni di segnale corrispondenti a veglia non rilassata (codificate con -1 nell'ipnogramma) e a movimenti di grande entità. Questi ultimi sono stati individuati mediante una soglia, valida per tutte le osservazioni del dataset, e avente valore $s = 0.015$ (espresso in unità normalizzate). La soglia è stata ottenuta in modo empirico mediante analisi visiva di tutti i segnali di movimento. Gli accorgimenti descritti sono stati adottati per ridurre al minimo l'incidenza di artefatti da movimento che corrompono in maniera differente i segnali ECG, quindi anche le relative serie di variabilità, rilevati con tecniche diverse.

Tralasciando le regioni corrispondenti a veglia non rilassata, per ogni spezzone di tacogramma corrispondente a movimento sotto soglia si calcolano la media e la deviazione standard degli intervalli RR. Si ottiene, quindi, un vettore contenente i valori medi per il dispositivo *wearable* e un vettore contenente i valori medi per l'analisi polisonnografica; la numerosità dei vettori coincide con il numero di spezzoni di segnale considerati nell'analisi. I valori medi così ottenuti vengono confrontati mediante test t di Student per campioni appaiati (Appendice C) in modo da valutare un'eventuale provenienza degli stessi da popolazioni aventi lo stesso valore medio. Una procedura analoga viene utilizzata per il confronto dei vettori contenenti le deviazioni standard.

3.3.2 Respirogramma

I respirogrammi ottenuti dal dispositivo *wearable* e dall'analisi polisonnografica rappresentano entrambi un campionamento del segnale respiratorio in corrispondenza di ogni battito cardiaco. Le oscillazioni che essi contengono, tuttavia, non sono direttamente confrontabili nel dominio del tempo a causa di una differente unità di misura dei segnali (mV e Kohm) e del diverso posizionamento della fascia addominale e del sensore piezoresistivo.

In questo caso specifico l'analisi di qualità può essere condotta solo attraverso il confronto delle *features* spettrali estratte dai due segnali. Ciascun respirogramma, infatti, viene studiato con un modello TVAM i cui coefficienti vengono stimati, su di una base battito-battito, con un algoritmo RLS. A partire dal vettore dei coefficienti è possibile calcolare i poli della funzione di trasferimento del modello. Tra essi vengono selezionati quelli appartenenti alla banda di frequenze HF (0.15 – 0.4 Hz); qualora ne venga trovato più di uno, si è deciso di prendere quello avente modulo massimo. In questo modo, per ciascun respirogramma si ottiene un vettore avente, per ogni battito, il modulo del polo del modello TVAM in banda HF. A questo punto si ricava, per ogni epoca di ipnogramma, la media dei valori dei moduli del polo contenuti in essa. Il descrittore spettrale così ottenuto viene utilizzato per l'analisi di qualità del respirogramma: in modo analogo a quanto fatto per il tacogramma si calcolano la media e la deviazione standard del modulo del polo in corrispondenza degli spezzoni di respirogramma con movimento sotto soglia. Le porzioni di segnale corrispondenti a veglia non rilassata vengono, anche in questo caso, escluse dall'analisi. Le medie e le deviazioni standard dei moduli del polo del modello TVAM in banda HF vengono confrontate statisticamente mediante test t di Student per campioni appaiati.

3.3.3 Movimento

Anche i segnali di movimento vengono acquisiti con metodiche molto diverse. Nel caso della maglietta sensorizzata si utilizza un accelerometro triassiale collocato vicino al torace, nell'analisi polisonnografica, invece, i movimenti sono registrati con due actigrafi posizionati sul polso e sulla caviglia del soggetto. L'analisi di qualità e la valutazione del

contenuto informativo di questi segnali sono state effettuate calcolando il coefficiente di cross-correlazione tra gli stessi. Ci si aspetta, infatti, che segnali molto simili abbiano una correlazione piuttosto elevata.

L'analisi è stata condotta, anche in questo caso, tralasciando le regioni corrispondenti a veglia non rilassata; il confronto è stato eseguito sui segnali rappresentati in funzione delle epoche dell'ipnogramma.

La correlazione tra il segnale acquisito con accelerometro e ciascuno dei due segnali registrati con actigrafo (polso e caviglia) è stata calcolata mediante la formula seguente:

$$R(i,j) = \frac{C(i,j)}{\sqrt{C(i,i)C(j,j)}} \quad 3.3.3(1)$$

in cui C(i,i) e C(j,j) rappresentano le varianze dei due segnali confrontati, mentre C(i,j) è la matrice di covarianza. R(i,j) è una matrice simmetrica di dimensione 2x2 avente il coefficiente di cross-correlazione in posizione non diagonale. È possibile ottenere anche un p-value rappresentativo della significatività statistica del valore di correlazione trovato (Appendice C).

3.4 Analisi spettrale tempo-variante

L'analisi spettrale classica (Appendice B) fornisce una stima spettrale attendibile se è verificata l'ipotesi di stazionarietà per il segnale in analisi. Essa, quindi, non risulta adatta alla rappresentazione del tacogramma e del respirogramma condotta nel contesto di questo lavoro di tesi; si è infatti interessati all'identificazione delle variazioni nella dinamica dei segnali che caratterizzano la transizione tra fasi del sonno distinte. Ciò è motivato dal fatto che il lavoro svolto rappresenta uno studio preliminare alla classificazione automatica e in tempo reale degli stadi del sonno, sulla base dei descrittori estratti dai segnali di variabilità cardiaca e respiratoria. Questa necessità richiede un'analisi tempo-frequenza per l'ottenimento di una stima spettrale tempo-variante. A tale scopo sono stati proposti metodi non parametrici come Short Time Fourier Trasform (STFT), analisi mediante Trasformata Wavelet e mediante distribuzioni tempo-frequenza quadratiche (trasformata di Wigner Ville). La principale problematica di un approccio non parametrico, tuttavia, consiste nel

fatto che non è possibile avere contemporaneamente una risoluzione elevata sia nel dominio del tempo che in quello delle frequenze. È necessaria quindi, a seconda del tipo di applicazione, una scelta di compromesso che privilegi l'una o l'altra.
Per tale motivo, in questo lavoro di tesi si è scelto di utilizzare metodi parametrici con modelli autoregressivi tempo-varianti (TVAM). Essi, a scapito di un maggiore onere computazionale, permettono anche di effettuare una decomposizione spettrale che fornisce in modo automatico la potenza e la frequenza centrale delle componenti spettrali di interesse [34].

3.4.1 Modelli autoregressivi tempo-varianti (TVAM)

La peculiarità dei modelli TVAM risiede nella possibilità di aggiornare i coefficienti del modello ogni volta che un nuovo campione della serie temporale si rende disponibile. L'applicazione al tacogramma e al respirogramma permette di ottenere una stima della densità spettrale di potenza su di una base battito-battito. In questo modo è possibile ottenere informazioni sui segnali di variabilità cardiovascolare e cardiorespiratoria contemporaneamente nel dominio del tempo e in quello delle frequenze.
Avendo come obiettivo la stima parametrica in tempo reale, sono necessari metodi di aggiornamento ricorsivo dei coefficienti del modello: si preserva l'informazione disponibile nei coefficienti già stimati e si calcola l'innovazione che il nuovo campione porta al modello senza il bisogno di iterare ogni volta l'intera procedura di identificazione.
L'equazione alle differenze usata per la descrizione del segnale di interesse, in accordo con la teoria dei modelli AR (Appendice B), può essere sintetizzata nella seguente forma vettoriale:

$$y(t) = \varphi^T(t)\boldsymbol{\alpha}(t-1) + w(t) \quad \textit{3.4.1 (1)}$$

in cui $\boldsymbol{\alpha}(t-1)$ rappresenta il vettore dei p coefficienti del modello stimati all'istante temporale precedente, $\varphi(t)$ il vettore delle osservazioni e $w(t)$ un rumore bianco stazionario con media nulla e varianza σ^2.
Il vettore delle osservazioni $\varphi(t) = [\, y(t-1), y(t-2), \dots, y(t-p)\,]^T$ contiene i p campioni della serie temporale precedenti a quello corrente.

Tralasciando dalla 3.4.1(1) il termine di rumore $w(t)$ si ottiene il predittore $\hat{y}(t) = \varphi^T(t)\boldsymbol{a}(t-1)$.

La differenza $e(t)$ tra il valore assunto dal campione misurato $y(t)$ e la sua predizione $\hat{y}(t)$ viene detta residuo filtrato, o errore a priori, perché utilizza il vettore dei coefficienti definito nell'istante temporale precedente. La formulazione analitica del residuo filtrato è la seguente:

$$e(t) = y(t) - \hat{y}(t) = y(t) - \varphi^T(t)\boldsymbol{a}(t-1) \quad \textit{3.4.1 (2)}$$

Dopo il calcolo di $e(t)$ si procede all'aggiornamento dei coefficienti del modello utilizzando la tecnica dell'identificazione ai minimi quadrati ricorsiva RLS. Ad essa si può abbinare l'utilizzo di un coefficiente di oblio λ che pesa esponenzialmente la cifra di merito *J*. In questo modo gli errori più recenti danno un contributo maggiore nella definizione del valore dell'aggiornamento; quelli passati, invece, vengono dimenticati con una costante di tempo pari a $N = 1/(1-\lambda)$. Quest'ultima viene definita *memoria asintotica* dell'algoritmo. Sono state proposte in letteratura diverse formulazioni per il coefficiente di oblio la cui spiegazione nel dettaglio viene rimandata al paragrafo 3.4.1.1.

La formulazione di J diventa, quindi, la seguente:

$$J = \sum_{t=1}^{T} \lambda^{T-t} |e(t)|^2 \quad \textit{3.4.1 (3)}$$

La tecnica RLS non prevede la stima dei coefficienti in maniera "diretta" mediante minimizzazione della cifra di merito; i coefficienti ottenuti all'istante precedente vengono, invece, aggiornati mediante l'aggiunta di un termine di innovazione legato all'informazione aggiuntiva data dal campione corrente:

$$\boldsymbol{a}(t) = \boldsymbol{a}(t-1) + K(t)e(t) \quad \textit{3.4.1 (4)}$$

Nella formula 3.4.1(4) il termine di innovazione è dato dal prodotto tra l'errore a priori $e(t)$ e il guadagno tempo-variante $K(t)$. La formulazione di quest'ultimo è legata al vettore delle osservazioni, al coefficiente di oblio e al termine P coincidente con l'inverso della matrice di autocorrelazione dei dati.

Nel seguito si riportano le formulazioni analitiche del guadagno tempo-variante e della matrice P:

$$K(t) = \frac{P(t-1)\varphi(t)}{\lambda + \varphi(t)^T P(t-1)\varphi(t)} \quad \textit{3.4.1 (5)}$$

$$P(t) = \frac{1}{\lambda}\left[P(t-1) - \frac{P(t-1)\varphi(t)\varphi(t)^T P(t-1)}{\lambda + \varphi(t)^T P(t-1)\varphi(t)}\right] \quad \textit{3.4.1 (6)}$$

Se si sostituisce il vettore dei coefficienti aggiornati $\boldsymbol{a}(t)$ nell'equazione 3.4.1(2) si ottiene l'errore di predizione, o errore a posteriori; quest'ultimo differisce dal residuo filtrato perché è calcolato in funzione dei coefficienti stimati per l'istante corrente t. Ne consegue che la stima di σ^2 data dalla cifra di merito J debba essere calcolata utilizzando l'errore a posteriori e non quello a priori. Applicando la formula seguente si ottiene la stima tempo-variante della densità spettrale di potenza del segnale di interesse:

$$\hat{S}_y\left(t, e^{j\omega T}\right) = \frac{JT}{|1 + \sum_{k=1}^{p} \boldsymbol{a}_k(t)\, e^{-j\omega T k}|^2} \quad \textit{3.4.1 (7)}$$

Grazie a questo metodo il contenuto spettrale della serie temporale in analisi può essere descritto contemporaneamente nel dominio del tempo e in quello delle frequenze[35].

In questo lavoro di tesi entrambe le serie di variabilità (tacogramma e respirogramma) derivate dai segnali acquisiti con il dispositivo *wearable* sono state studiate attraverso un modello TVAM con aggiornamento dei coefficienti mediante algoritmo RLS.

L'eliminazione delle componenti spettrali in continua del segnale (*detrend*), che potrebbero oscurarne il reale contenuto informativo, viene eseguita mediante un filtraggio passa-alto, campione per campione, del segnale stesso. L'equazione che descrive il filtro implementato è la seguente:

$$y(t) = 0.95y(t-1) + 0.975x(t) - 0.975x(t-1) \quad \textit{3.4.1 (8)}$$

in cui x rappresenta il segnale di interesse (tacogramma o respirogramma) e y la sua versione filtrata.

Il ciclo di inizializzazione dell'algoritmo prevede il calcolo dei primi p campioni del segnale filtrato y in modo da comporre il vettore delle osservazioni φ. Il vettore dei

coefficienti $\boldsymbol{a}$ contiene p elementi posti a 0 mentre P è una matrice identità di dimensione $p \times p$.

3.4.1.1 Definizione del coefficiente di oblio

L'introduzione di un coefficiente di oblio nella formulazione della cifra di merito J permette di aggiornare i coefficienti del modello in modo da cogliere e seguire le variazioni dinamiche presenti nel segnale.

La tecnica RLS tradizionale prevede l'utilizzo di un coefficiente di oblio il cui valore rimane fissato nel tempo. Il valore massimo che si può assegnare a λ è 1 e comporta una *memoria asintotica* infinita con attribuzione dello stesso peso a tutti gli errori precedenti; in questo caso l'algoritmo opera in modo conservativo risultando molto stabile ma non consentendo di seguire adeguatamente le dinamiche veloci contenute nel segnale. Esse vengono facilmente individuate riducendo il valore assegnato a λ; in questo caso, però, l'algoritmo risulta molto sensibile alle variazioni casuali dovute al rumore e la robustezza dei coefficienti risulta penalizzata. Il valore ottimale deve essere ricavato sperimentalmente cercando il giusto compromesso tra la stabilità e la rapidità di adattamento dell'algoritmo[36].

In letteratura sono state proposte diverse formulazioni per il coefficiente di oblio che cercano di trovare una soluzione ottimale tra la velocità di convergenza e la reiezione del rumore. Esse, tuttavia, utilizzano algoritmi più complessi e necessitano di alcune informazioni a priori sul processo in esame.

Nel seguito viene analizzato il metodo proposto da Fortescue et al.[7] nel quale si utilizza un coefficiente di oblio variabile $\lambda(t)$ con la dinamica della serie temporale (FF, *Fortescue Forgetting factor*). Esso aumenta quando il segnale varia lentamente, in modo da avere una stima dei coefficienti più robusta e consistente da un punto di vista statistico, e diminuisce in presenza di veloci transienti per un adattamento e una convergenza più rapidi. La variazione di $\lambda(t)$ viene fatta in base ad un parametro che misura il contenuto d'informazione dell'algoritmo e che viene espresso mediante la formulazione seguente:

$$\Gamma_0(t_0) = \sigma_0^2 N_0 \quad \textit{3.4.1.1 (1)}$$

in cui σ_0^2 rappresenta una stima della varianza dell'errore di predizione mentre N_0 equivale alla *memoria asintotica* dell'algoritmo. Il parametro informativo $\Gamma(t)$ può essere calcolato in modo ricorsivo utilizzando il coefficiente di oblio, il vettore delle osservazioni, l'errore a priori e il guadagno tempo-variante già definiti nel paragrafo 3.4.1.
La formulazione ricorsiva di $\Gamma(t)$ è la seguente:

$$\Gamma(t) = \lambda(t)\Gamma(t-1) + [1 - \varphi^T(t)K(t)]e(t)^2 \quad \textit{3.4.1.1 (2)}$$

Il metodo proposto da Fortescue impone, infine, di mantenere costante nel tempo il contenuto di informazione dell'algoritmo $\Gamma(t) = \Gamma(t-1) = \ldots = \Gamma_0(t_0)$. Facendo, quindi, le opportune sostituzioni nella 3.41.1(2) si ottiene il valore del coefficiente di oblio per ogni istante temporale t secondo la seguente espressione:

$$\lambda(t) = \frac{1-\varphi^T(t)K(t)e(t)^2}{\Gamma_0(t_0)} \quad \textit{3.4.1.1 (3)}$$

Si nota facilmente che la variazione del coefficiente di oblio è fortemente influenzata dal valore assunto dall'errore. Se esso è elevato, perché la dinamica del segnale è più veloce di quella dell'algoritmo o perché quest'ultimo è ancora in fase di adattamento, λ viene ridotto per seguire meglio le variazioni veloci. Se l'errore è piccolo, invece, il coefficiente di oblio non varia in maniera significativa rispetto al suo valore precedente perché sta già seguendo in modo adeguato la dinamica del segnale.
Lo svantaggio di tale metodo, tuttavia, consiste nel fatto che il valore assegnato a $\Gamma_0(t_0)$ deve essere noto o stimato a priori con una certa precisione.

3.4.2 Implementazione degli algoritmi RLS

In questo lavoro di tesi sono stati sviluppati, per ciascuna serie di variabilità, due algoritmi RLS per la stima ricorsiva dei coefficienti del modello TVAM. Il primo, indicato con RLS-f, implementa la metodica tradizionale con coefficiente di oblio fisso; si è scelto di attribuire a tale parametro il valore $\lambda = 0.985$. Il secondo, indicato con RLS-FF, utilizza un coefficiente di oblio variabile secondo la formula di Fortescue (FF). Si è scelto di far variare $\lambda(t)$ da un valore minimo di 0.95 ad un valore massimo di 0.998. Tali valori sono

stati identificati in modo da massimizzare le prestazioni degli algoritmi RLS su tutti i segnali del dataset.

Come affermato in precedenza, la criticità del metodo di Fortescue riguarda il valore associato al parametro $\Gamma_0(t_0) = \sigma_0^2 N_0$. In questo caso, non avendo conoscenze a priori sul processo in analisi, si è deciso di sostituire al termine σ_0^2 la media del vettore delle varianze dell'errore di predizione ottenuto applicando alla serie temporale l'algoritmo RLS-f. In modo coerente, la *memoria asintotica* N_0 è stata calcolata usando la formula $\mathrm{N}_0 = 1/(1 - 0.985)$; il valore così ottenuto, arrotondato per eccesso, identifica una memoria dell'algoritmo di 67 campioni.

La procedura implementata in entrambi gli algoritmi RLS per la stima battito-battito dei coefficienti del modello TVAM è schematizzata nel diagramma a blocchi della Figura 24. Essa si basa sui punti seguenti:

a) filtraggio passa-alto del campione corrente della serie temporale $x(t+1)$, con ottenimento della sua versione filtrata $y(t+1)$
b) aggiornamento della matrice P
c) aggiornamento del guadagno tempo-variante K
d) calcolo del residuo filtrato $e(t+1)$ utilizzando i coefficienti stimati all'istante precedente $\boldsymbol{a}(t)$
e) aggiornamento dei coefficienti del modello con ottenimento di $\boldsymbol{a}(t+1)$
f) calcolo dell'errore di predizione $e_p(t+1)$ usando i coefficienti aggiornati $\boldsymbol{a}(t+1)$
g) calcolo della varianza dell'errore di predizione $V(t+1)$
h) aggiornamento del vettore delle osservazioni φ con eliminazione del suo primo elemento e inclusione dell'ultimo campione filtrato $y(t+1)$

L'algoritmo RLS-FF prevede, in aggiunta alla procedura descritta, un ulteriore step:

i) aggiornamento del coefficiente di oblio $\lambda(t+1)$. Nella formula ricorsiva per il calcolo di questo parametro si utilizzano il residuo filtrato e il vettore delle osservazioni che si possedeva prima di eseguire il punto h).

Il calcolo della varianza dell'errore di predizione viene fatto in maniera ricorsiva, implementando la formula $V(t+1) = e_p(t)^2(1-\lambda) + V(t)\,\lambda$ utilizzata nel lavoro di Tarvainen et al.[37] per l'analisi tempo-variante, mediante filtro di Kalman, del segnale HRV.

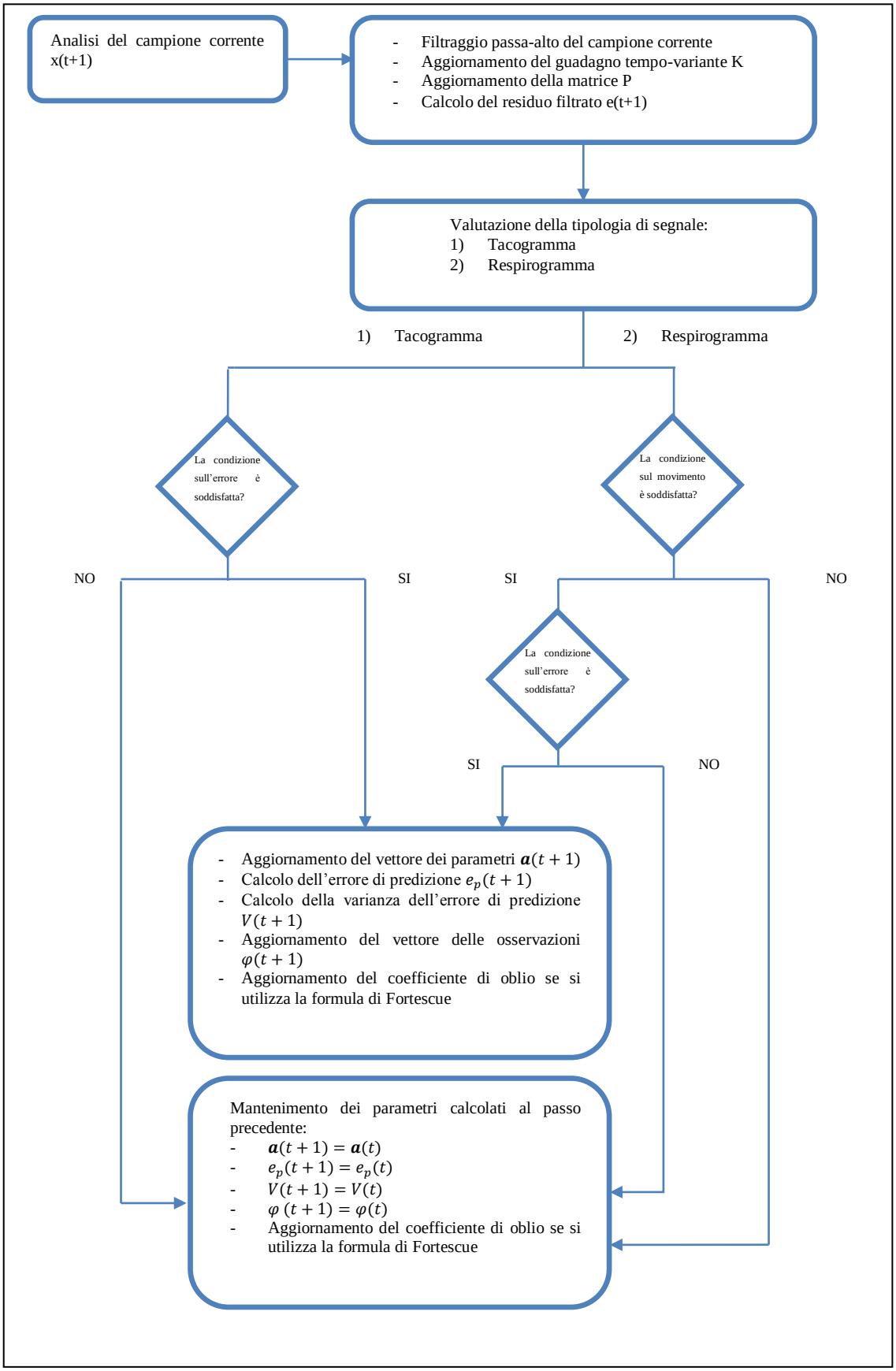

Figura 24: diagramma a blocchi della procedura implementata nei codici RLS, da applicare al tacogramma e al respirogramma, per la stima dei coefficienti del modello TVAM. Le condizioni sull'errore e sul movimento sono spiegate nel paragrafo 3.4.2.1.

3.4.2.1 Robustezza dei coefficienti del modello

Con riferimento ad entrambi gli algoritmi RLS, per rendere più robusta la stima dei coefficienti del modello TVAM, si è deciso di eseguire i punti e), f), g) e h) della procedura descritta in precedenza solo se vale la seguente condizione sull'errore a priori:

$$|e(t+1)| < F_e\sqrt{V(t)} + |e(t)| \quad \textit{3.4.2.1 (1)}$$

Si vuole cioè valutare se l'errore $e(t+1)$, considerato in valore assoluto, risulta inferiore ad una quantità dipendente dalla varianza dell'errore di predizione $V(t)$ e dall'errore $e(t)$ calcolati al passo precedente. Quando la condizione sull'errore non viene rispettata, si può ragionevolmente supporre che ci sia un artefatto nel segnale che dà un errore molto maggiore rispetto al precedente; esso potrebbe influire in modo negativo sulla stima dei coefficienti causando un brusco cambiamento rispetto ai valori assunti dagli stessi al passo precedente. In questo caso si opera in modo conservativo mantenendo i valori di e_p, V, $\boldsymbol{a}$ e φ calcolati in corrispondenza dell'ultimo campione per il quale la condizione sull'errore è stata soddisfatta. L'effetto più o meno stringente di questa condizione è modulato dal valore che si attribuisce al termine F_e; esso deve garantire il giusto compromesso tra la reiezione degli artefatti ed un eccessivo appiattimento dei coefficienti. Sulla base delle caratteristiche dei segnali analizzati in questo studio si è deciso di utilizzare $F_e = 4$ per il tacogramma e $F_e = 1$ per il respirogramma. Si ottiene così una condizione generale e soprattutto valida per tutte le osservazioni del dataset.

La condizione sull'errore risulta sufficiente a garantire una buona robustezza dei coefficienti estratti dal tacogramma; essa, infatti, viene applicata su di un segnale al quale è già stata rimossa la maggior parte degli artefatti (rimozione degli outliers, paragrafo 3.2.1.1).

Non potendo eseguire un'operazione simile sul respirogramma, si è deciso di formulare solo per questo segnale specifico una seconda condizione da abbinare a quella sull'errore. Partendo dal presupposto che la quasi totalità degli artefatti deriva dal movimento del soggetto, si è deciso di non eseguire i punti e), f), g) e h) della procedura presentata in precedenza se il segnale di movimento fornito dal dispositivo *wearable* risulta superiore ad una determinata soglia. Il valore soglia utilizzato vale $s = 0.015$ (espresso in unità

normalizzate) ed è lo stesso che è stato adottato nell'analisi di qualità condotta sul tacogramma e sul respirogramma (paragrafi 3.3.1 e 3.3.2).
Nel caso del respirogramma, come mostrato nella Figura 24, la condizione sul movimento ha la priorità su quella che valuta l'errore: solo se la prima è soddisfatta (movimento sotto soglia) si applica la seconda. Se anche essa viene rispettata si procede all'aggiornamento dei parametri $\boldsymbol{a}$ e φ e al calcolo di e_p e V; in caso contrario vengono mantenuti i valori precedentemente accettati.

3.4.3 Validazione del modello TVAM

La validazione di un modello parametrico prevede, in generale, la stima dell'ordine ottimo e il test sulla bianchezza del residuo. Nel caso di modelli TVAM, però, l'analisi della serie temporale campione per campione rende complesse queste valutazioni. Infatti, per ogni nuovo dato che si rende disponibile potrebbe cambiare l'ordine del modello adeguato alla descrizione della serie considerata fino al campione corrente. È possibile solamente ottenere la stima di un ordine mediamente ottimo per tutta la serie temporale. A tal proposito possono esse utilizzate le tradizionali cifre di merito AIC, FPE e MLD (Appendice B). Tuttavia un criterio per la selezione dell'ordine, come suggerito da Hannan e Deistler[38], può essere adattato ad un'analisi tempo-variante. Il criterio modificato viene indicato con l'abbreviazione MHQC e definito nel seguente modo:

$$MHQC = log(\sigma_e^2) + \frac{2plog(log(f(T)))}{f(T)} \quad 3.4.3\ (1)$$

in cui T rappresenta la durata del segnale, p l'ordine del modello, σ_e^2 la varianza dell'errore di predizione e $f(T)$ è definita come la somma dei valori assunti dal coefficiente di oblio su tutta la serie temporale. In particolare $f(T) = \lambda T$ se il coefficiente di oblio è fisso, altrimenti, in caso di coefficiente di oblio variabile, $f(T) = \sum_{t=1}^{T} \lambda(t)$.
L'ordine ottimo è rappresentato dal valore di p che rende minima la cifra di merito MHQC[39].
Il test di Anderson sulla bianchezza del residuo prevede il calcolo della funzione di autocorrelazione del vettore degli errori di predizione. Essi, tuttavia, derivano dall'applicazione del modello ad ogni nuovo dato che si rende disponibile e non

dall'analisi della serie temporale nella sua interezza. L'ottenimento di una ACF del vettore degli errori di predizione simile a quella di un rumore bianco dimostra che il modello, mediamente, è in grado di cogliere tutta l'informazione contenuta nel segnale di interesse.

In questo lavoro di tesi si è ritenuto significativo il solo test per la selezione dell'ordine ottimo; per tale motivo la validazione del modello TVAM è stata eseguita cercando il numero di coefficienti ottimale per la maggior parte dei segnali del dataset. L'analisi è stata condotta separatamente sul tacogramma e sul respirogramma utilizzando, in entrambi i casi, l'algoritmo RLS-f (coefficiente di oblio fisso). I risultati ottenuti con esso possono ragionevolmente essere ritenuti validi anche per l'algoritmo RLS-FF (coefficiente di oblio variabile secondo la formula di Fortescue).
Si ricorda che questa procedura consente di ottenere un ordine che, nella media, risulta adatto all'analisi, campione per campione, di tutta la serie temporale. Le cifre di merito utilizzate sono definite nel modo seguente:

$$AIC(p) = Nln({\sigma_e}^2) + 2p \quad \textit{3.4.3(2)}$$

$$MHQC = log(\sigma_e^2) + \frac{2plog(log(f(T)))}{f(T)} \quad \textit{3.4.3 (3)}$$

Esse sono calcolate per valori di p variabili negli intervalli 1 - 12 per il tacogramma e 1 - 6 per il respirogramma. Al termine ${\sigma_e}^2$ viene sostituita la media del vettore delle varianze dell'errore di predizione, N rappresenta il numero di campioni della serie temporale mentre il termine $f(T) = N\lambda$ in accordo con il fatto che il metodo RLS-f utilizza il coefficiente di oblio fisso.
Il valore ottimo di p è quello che rende minime le cifre di merito (AIC e MHQC) per la maggioranza dei segnali del dataset.

3.4.4 Test su segnali simulati e reali

Un modello TVAM validato deve, successivamente, essere testato su segnali diversi da quelli utilizzati nelle procedure di identificazione parametrica e di validazione. Infatti un test su segnali simulati, generati da un processo AR noto, permette di verificare la corretta corrispondenza tra i coefficienti reali del processo generato e quelli stimati con il modello

TVAM. Tale test è stato utilizzato, in questo lavoro di tesi, per confrontare le prestazioni degli algoritmi RLS-f e RLS-FF, in modo da valutare quale tipologia di coefficiente di oblio (fisso oppure variabile secondo la formula di Fortescue) garantisca il miglior compromesso in termini di stabilità in fase stazionaria e rapidità di adattamento in corrispondenza di variazioni brusche nella dinamica del segnale.
A tale proposito sono state generate 10 realizzazioni del processo autoregressivo di ordine 2 definito dalle seguenti equazioni:

$$y(t) = 1.6y(t-1) - 0.95y(t-2) + w(t) \text{ per } t < 1000 \quad \textit{3.4.4(1)}$$

$$y(t) = -1.6y(t-1) - 0.95y(t-2) + w(t) \text{ per } t \geq 1000 \quad \textit{3.4.4(2)}$$

in cui il coefficiente a_1 presenta un brusco cambiamento (inversione del segno) in corrispondenza dell'istante temporale $t = 1000$ mentre a_2 mantiene lo stesso valore pari a -0.95. La Figura 25 mostra uno dei segnali simulati utilizzati per la valutazione della corrispondenza tra i coefficienti reali e quelli stimati con gli algoritmi RLS-f (coefficiente di oblio fisso) e RLS-FF (coefficiente di oblio variabile secondo la formula di Fortescue).

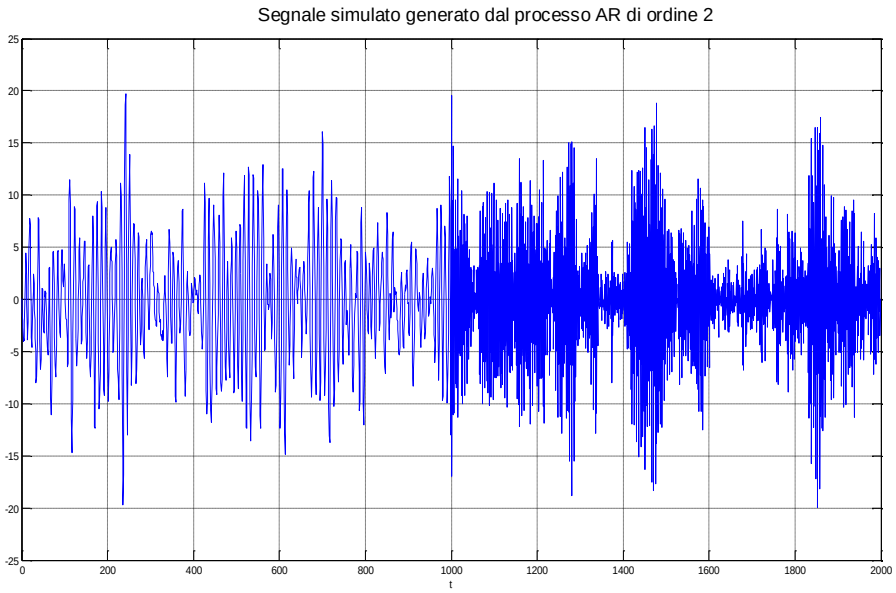

Figura 25: esempio di segnale simulato.

I parametri di merito scelti per valutare gli algoritmi RLS-f e RLS-FF sono l'errore quadratico medio (EQM) in fase stazionaria ($t < 1000$) e il tempo di transizione TT. Essi sono stati calcolati per entrambi i coefficienti a_1 e a_2.

L'errore quadratico medio (EQM) viene calcolato mediante la seguente formula:

$$EQM = \frac{1}{900}\sum_{t=99}^{999} e(t)^2 \quad 3.4.4\ (3)$$

in cui $e(t)$ rappresenta l'errore inteso come differenza tra il valore reale del coefficiente del processo AR e quello stimato con il modello TVAM. I primi 99 campioni sono esclusi dal calcolo del parametro EQM per non risentire degli effetti dovuti all'inizializzazione dell'algoritmo. Un valore di EQM basso dimostra robustezza e stabilità dell'algoritmo in fase stazionaria.

Il tempo di transizione TT viene valutato come il numero di campioni richiesto dall'algoritmo perché l'errore sul coefficiente $e(t)$ rientri nell'intervallo definito da $\mu_e \pm 2\sigma_e$. In particolare μ_e e σ_e rappresentano rispettivamente la media e la deviazione standard degli errori $e(t)$. Un valore ridotto di TT indica una buona velocità di adattamento dell'algoritmo in corrispondenza di una brusca variazione nella dinamica del segnale.

Nel caso in cui il modello TVAM sia in grado di soddisfare il test su segnali simulati, si procede a verificarne il corretto funzionamento anche su segnali reali. Solitamente si utilizzano segnali registrati durante la manovra di Tilt, vale a dire il passaggio dalla posizione clinostatica (soggetto in posizione orizzontale) a quella ortostatica (soggetto in posizione verticale). Tale manovra porta ad una stimolazione dell'attività simpatica e ad una contemporanea depressione dell'attività vagale con incremento del rapporto LF/HF. Tale test è stato utilizzato, nel contesto di questo lavoro di tesi, per confrontare le prestazioni degli algoritmi RLS-f e RLS-FF; si è intenzionati, infatti, a valutare quale tipologia di coefficiente di oblio (fisso o variabile secondo la formula di Fortescue) permetta di evidenziare meglio i cambiamenti spettrali che riflettono le variazioni dell'attività autonomica in corrispondenza della manovra di Tilt.

Gli algoritmi RLS applicati al tacogramma utilizzano solo la condizione sull'errore per stabilire se aggiornare o meno i coefficienti e il vettore delle osservazioni, mentre quelli applicati al respirogramma utilizzano anche la condizione sul movimento (paragrafo 3.4.2.1). Tale scelta è giustificata dal fatto che si vogliono riprodurre, in sede di test, le stesse condizioni che verranno utilizzate nell'analisi dei segnali del dataset. Le serie di variabilità cardiaca registrate durante la manovra di Tilt, e utilizzate per il test degli algoritmi RLS, sono mostrate nelle Figure 26 e 27.

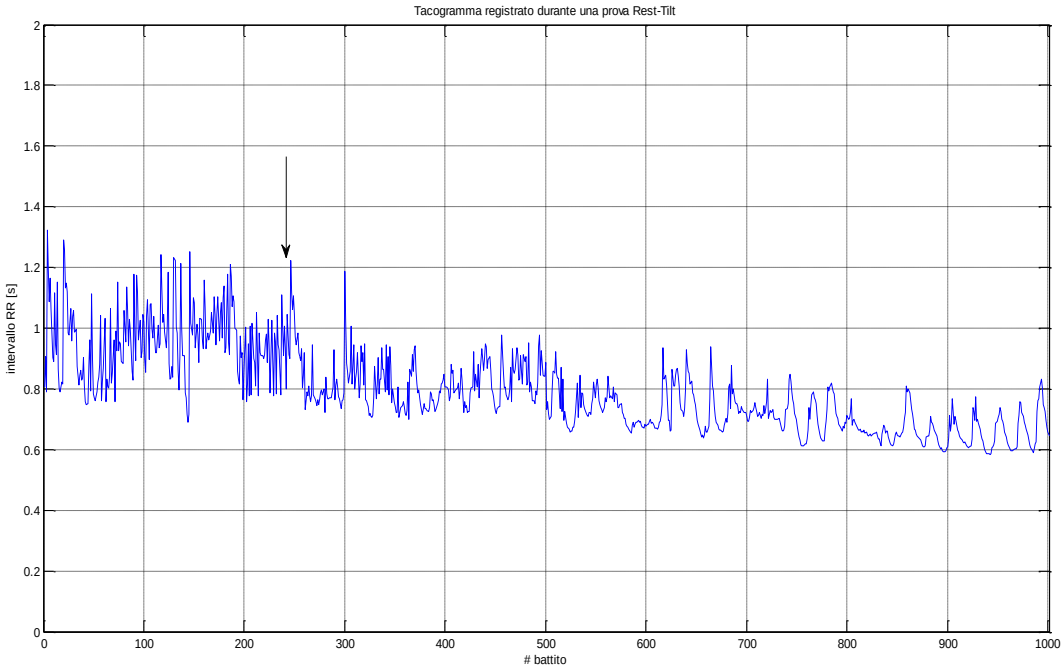

Figura 26: segnale di variabilità cardiaca registrato durante una manovra di Tilt. L'istante temporale che segnala il passaggio dalla posizione clinostatica a quella ortostatica è indicato dalla freccia.

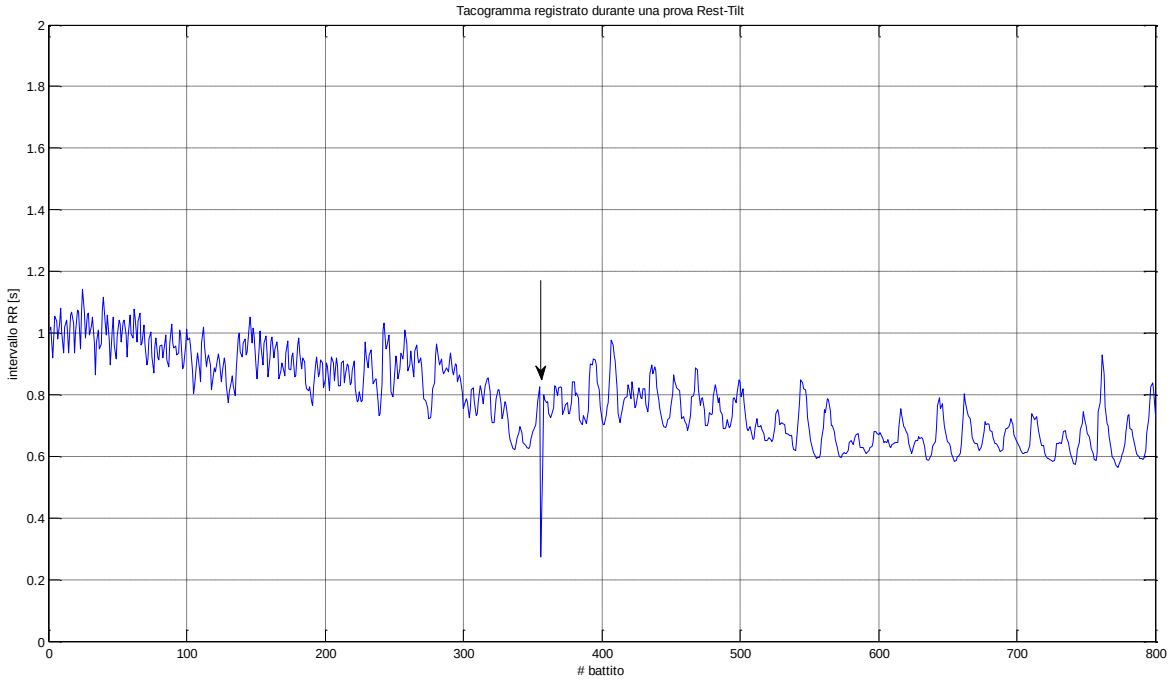

Figura 27: segnale di variabilità cardiaca registrato durante una manovra di Tilt. L'istante temporale che segnala il passaggio dalla posizione clinostatica a quella ortostatica è indicato dalla freccia.

Per le prove di Rest-Tilt, tuttavia, si avevano a disposizione solo i segnali di variabilità cardiaca e non i relativi respirogrammi. Per la valutazione degli algoritmi RLS specifici per il respirogramma sono stati utilizzati altri segnali. Infatti, avendo a disposizione una maglietta sensorizzata identica a quelle indossate dai partecipanti allo studio, si è pensato di acquisire ECG, segnale respiratorio e segnale di movimento in una prova che determina, a livello del sistema nervoso autonomo, effetti simili a quelli provocati dalla manovra di Tilt. Tale prova può essere chiamata Sit-Stand perché il soggetto rimane seduto per un certo periodo di tempo (Sit) e poi si alza improvvisamente mantenendo la nuova posizione (Stand). Mediante le tecniche di pre-processing illustrate nel paragrafo 3.2 sono state ottenute la serie di variabilità cardiaca, il respirogramma e il movimento elaborato. Tali segnali sono mostrati nella Figura 28.

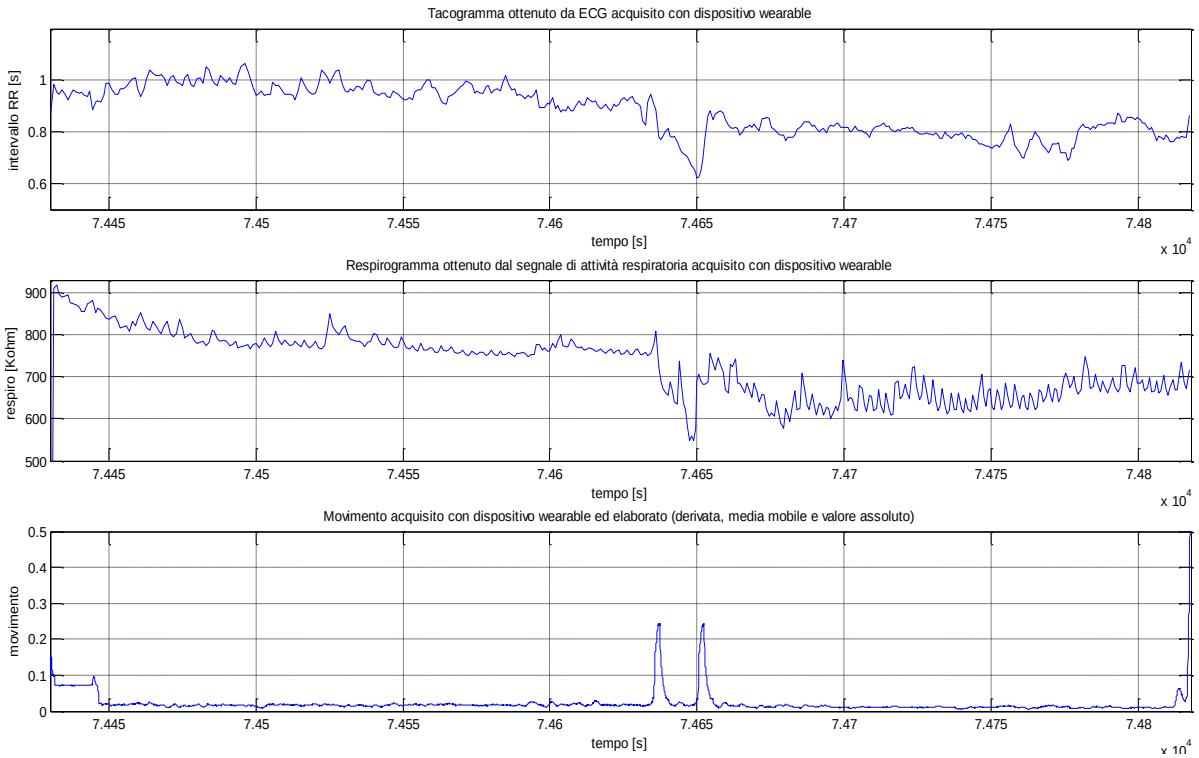

Figura 28: tacogramma, respirogramma e movimento ottenuti dai segnali acquisiti con il dispositivo *wearable* durante una prova di Sit-Stand.

3.4.5 Estrazione dei descrittori

L'analisi tempo-variante condotta sulle serie di variabilità (tacogramma e respirogramma) fornisce, campione per campione, il vettore dei coefficienti del modello TVAM $\boldsymbol{a}(t)$ e la varianza dell'errore di predizione $V(t)$. Essi vengono utilizzati per la stima, su di una base battito-battito, della densità spettrale di potenza mediante la formula seguente:

$$\hat{S}_y\left(t, e^{j\omega T}\right) = \frac{V(t)T}{|1+\sum_{k=1}^{p} \boldsymbol{a}_k(t)\, e^{-j\omega Tk}|^2} \quad 3.4.5\ (1)$$

in cui il termine T rappresenta il periodo di campionamento della serie temporale. Nel caso del tacogramma e del respirogramma, che non derivano da un campionamento costante, si è scelto di sostituire a T la media degli intervalli RR del tacogramma, $T = \overline{RR}$.
La PSD identifica la distribuzione della potenza del segnale nel dominio delle frequenze considerato fino alla frequenza di Nyquist che, in base alle assunzioni fatte, assume il valore $f_{Ny} = \frac{1}{2T} = \frac{1}{2\overline{RR}}$.
I descrittori spettrali che si possono ricavare dalla conoscenza della PSD sono la potenza totale del segnale, la potenza nelle bande VLF, LF e HF, il rapporto LF/HF rappresentativo della bilancia simpato-vagale e la potenza nelle bande LF e HF in unità normalizzate.

In questo lavoro di tesi l'analisi tempo-variante del segnale di variabilità cardiaca è stata condotta con l'intento di estrarre, su di una base battito-battito, quattro descrittori temporali e nove descrittori spettrali:

- media degli intervalli RR su di un'epoca (30 s)
- media degli intervalli RR su cinque epoche (150 s)
- deviazione standard degli intervalli RR su di un'epoca (30 s)
- deviazione standard degli intervalli RR su cinque epoche (150 s)
- potenza in banda VLF espressa in termini percentuali $VLF\ \% = \left(\frac{pVLF}{TP}\right) * 100$
- potenza in banda LF espressa in termini percentuali $LF\ \% = \left(\frac{pLF}{TP}\right) * 100$
- potenza in banda HF espressa in termini percentuali $HF\ \% = \left(\frac{pHF}{TP}\right) * 100$
- potenza totale TP

- rapporto LF/HF
- potenza in banda LF in unità normalizzate $LF_n = pLF/(TP - pVLF)$
- potenza in banda HF in unità normalizzate $HF_n = pHF/(TP - pVLF)$
- modulo del polo del modello TVAM in banda HF ($|polo|$)
- frequenza del polo del modello TVAM in banda HF ($fr.\ polo$)

Per il respirogramma, invece, sono state ritenute significative solo due *features* spettrali:

- modulo del polo del modello TVAM in banda HF ($|polo|$)
- frequenza del polo del modello TVAM in banda HF ($fr.\ polo$)

Per ogni battito, la potenza totale del segnale (TP) è stata ottenuta integrando la PSD nell'intervallo di frequenze 0.003 – 0.4 Hz; la potenza del segnale nelle bande VLF, LF e HF è stata ottenuta integrando la PSD nei range di frequenze 0.003 – 0.04 Hz, 0.04 – 0.15 Hz e 0.15 – 0.4 Hz rispettivamente[4].

In questo modo si ottengono quattro vettori, aventi elementi in numero pari ai campioni della serie temporale, contenenti i descrittori $pVLF$, pLF, pHF e TP. Essi sono stati utilizzati per calcolare il rapporto LF/HF, rappresentante la bilancia simpato-vagale, e le potenze in banda LF e HF espresse in unità normalizzate (LF_n e HF_n).

Infine, per eliminare la variabilità inter-individuale si è deciso di considerare solamente le potenze nelle tre bande espresse in unità percentuali rispetto alla potenza totale ($VLF\%$, $LF\%$, $HF\%$).

Dai coefficienti stimati con l'algoritmo RLS è stato possibile ricavare i poli della funzione di trasferimento del modello TVAM. Tra essi sono stati presi in considerazione quelli inclusi nell'intervallo di frequenze caratterizzanti la banda HF; nel caso in cui più poli soddisfino questa condizione, si è scelto di selezionare quello avente modulo massimo. In questo modo si ottiene il modulo del polo del modello in banda HF ($|polo|$) e la frequenza alla quale esso si colloca ($fr.\ polo$).

Per ognuno dei descrittori spettrali si calcola il valore medio che esso assume in ciascuna epoca di ipnogramma della durata di 30 s.

Per i descrittori temporali del tacogramma si calcola la media dei valori che essi assumono nell'epoca corrente oppure in cinque epoche formate da quella corrente, dalle due precedenti e dalle due successive.

3.4.6 Analisi statistica dei descrittori

Un'analisi preliminare del contenuto informativo dei descrittori temporali e spettrali estratti dal tacogramma e dal respirogramma è stata effettuata mediante l'utilizzo di curve ROC (Appendice C). Tale valutazione è stata condotta prendendo in considerazione i valori delle *features* ottenuti su tutti i soggetti per le notti di controllo e di trattamento.

In un primo confronto si è scelto di comparare una fase del sonno alle altre due raggruppate insieme. Le epoche dell'ipnogramma sono state suddivise nelle classi seguenti:

1) classe 0 = epoche di veglia; classe 1 = epoche REM + non-REM;
2) classe 0 = epoche REM; classe 1 = epoche di veglia + non-REM;
3) classe 0 = epoche non-REM; classe 1 = epoche di veglia + REM;

Per ogni *feature* è stata eseguita una normalizzazione con sottrazione del minimo e divisione dei valori risultanti per il loro massimo. In questo modo, utilizzando un valore di *cut-off* variabile tra 0 e 1 con passo 0.001, è possibile costruire la curva ROC.

Per ciascuno dei 3 casi identificati e per ciascun descrittore si è scelto di utilizzare l'area sottesa alla curva (AUC, *Area Under Curve*) come parametro di merito per valutare la capacità discriminativa del descrittore nella separazione delle due classi.

Un secondo confronto è stato eseguito comparando, di volta in volta, due fasi del sonno. La definizione delle classi è la seguente:

a) classe 0 = epoche di veglia; classe 1 = epoche REM;
b) classe 0 = epoche di veglia; classe 1 = epoche non-REM;
c) classe 0 = epoche REM; classe 1 = epoche non-REM;

In ciascuno dei tre casi la normalizzazione della *feature* è stata eseguita dopo averne eliminato i valori corrispondenti alla fase non presa in considerazione nel confronto. Viene condotta un'analisi esattamente analoga a quella già descritta con ottenimento del parametro di merito AUC.

Una seconda valutazione del contenuto informativo dei descrittori estratti dalle serie di variabilità è stata effettuata utilizzando l'analisi di varianza ANOVA (Appendice C). In questo modo è stato possibile valutare se, a livello del singolo descrittore, ci sia una

differenza statisticamente significativa tra i valori che esso assume negli stadi REM, non-REM e nella condizione di veglia.

Le *features* ottenute per la singola osservazione del dataset vengono suddivise in tre classi in base allo stadio dell'epoca di ipnogramma a cui sono associate:

- classe W = epoche di veglia
- classe NR = epoche non-REM
- classe R = epoche REM

Si ottengono tre vettori, di differente numerosità, associati a ciascuna *feature* e si calcola il valore medio per ognuno di essi. In questo modo, per ciascun descrittore e per ciascuna classe (W, NR e R), si ottiene un gruppo di valori medi calcolati per tutte le osservazioni del dataset. I tre gruppi così ottenuti, aventi tutti la stessa numerosità, sono confrontati mediante analisi di varianza ANOVA. Si effettua anche un confronto *post-hoc* con correzione di Bonferroni per individuare quali gruppi presentano una differenza statisticamente significativa tra le medie delle popolazioni dalle quali provengono. Un'analisi del tutto analoga viene effettuata suddividendo il sonno non-REM in sonno leggero (stadi 1 e 2) e sonno profondo (stadio 3). Le quattro classi così ottenute sono:

- classe W = epoche di veglia
- classe L = epoche non-REM (stadi 1 e 2)
- classe D = epoche non-REM (stadio 3)
- classe R = epoche REM.

3.4.6.1 Confronto delle notti di controllo e di trattamento

L'analisi statistica dei valori assunti dai descrittori spettrali e temporali nella notte di controllo (C) e in quella di trattamento (T) è stata effettuata con l'obiettivo di valutare se la dieta con deficit di triptofano abbia causato una variazione significativa nei valori assunti dalle *features* negli stadi REM, non-REM e in condizione di veglia.

I descrittori ottenuti per il singolo soggetto nella notte di controllo e in quella di trattamento, analizzate in modo separato, sono stati suddivisi in tre classi in base allo stadio dell'epoca di ipnogramma a cui sono associati:

- classe W = epoche di veglia
- classe NR = epoche non-REM

- classe R = epoche REM

Si ottengono tre vettori, di differente numerosità, associati a ciascuna *feature* e si calcola il valore medio per ognuno di essi. Si ottiene, quindi, il valore medio della singola *feature* in corrispondenza di una specifica fase dell'ipnogramma per la durata complessiva della notte. In questo modo, per ciascun descrittore e per ciascuna classe (W, NR e R), si ottiene un gruppo di valori medi calcolati per tutti i soggetti nella notte di controllo e in quella di trattamento. Infine si ottiene, per ciascuna delle due notti, un ultimo gruppo contenente, per ciascun soggetto, il valore medio del descrittore calcolato su tutta la notte (TN).

Alle *features* già presentate vengono aggiunti altri sei parametri definiti nel modo seguente:

- valori minimo e massimo della potenza percentuale in banda LF ($LF\%_{min}$ e $LF\%_{max}$) su tutta la notte e la loro differenza ($\Delta LF\%$)
- valori minimo e massimo della potenza percentuale in banda HF ($HF\%_{min}$ e $HF\%_{max}$) su tutta la notte e la loro differenza ($\Delta HF\%$)

Ognuno di essi diventa elemento di un vettore avente una numerosità pari al numero di soggetti analizzati.

Per completezza è stato effettuato anche un confronto sui parametri che solitamente vengono utilizzati nella valutazione della qualità del sonno (Appendice A). Essi sono derivati dall'analisi dell'ipnogramma realizzato dal medico utilizzando i segnali registrati durante l'analisi polisonnografica.

Per ogni soggetto, per ciascuna delle due notti, sono stati calcolati:

- il tempo intercorrente tra la prima epoca di sonno non-REM e la prima epoca di sonno REM (RL, *REM Latency*)
- la percentuale di sonno REM definita come il numero di epoche di sonno REM sul totale delle epoche di sonno ($REM\%$)
- l'efficienza del sonno (SE, *Sleep Efficiency*) intesa come rapporto tra il numero di epoche di sonno (REM e non-REM) e il numero di epoche corrispondenti al periodo trascorso a letto (REM, non-REM e veglia)

Per ciascun parametro preso in considerazione viene effettuato un confronto mediante test di Student per campioni appaiati (Appendice C) tra i gruppi associati alla notte di controllo e quelli associati alla notte di trattamento.

Inoltre si è deciso di valutare se l'andamento dei valori assunti dai parametri nella notte di controllo e in quella di trattamento risulti uniforme tra tutti i soggetti presi in esame.

3.4.7 Studio, a posteriori, del segnale di movimento

Lo studio del segnale di movimento acquisito con accelerometro ed elaborato è stato condotto con l'intento di individuare una soglia, sul segnale stesso, adatta alla discriminazione delle epoche di veglia. L'obiettivo è quello di utilizzare questa informazione nella classificazione automatica del sonno in modo da identificare come veglia le epoche caratterizzate da movimento sopra soglia. Questo processo è inteso come a posteriori rispetto alla classificazione automatica del sonno, basata su tutte le *features*, ed in esso è dunque desiderabile massimizzare la specificità nel riconoscimento delle epoche di veglia, cioè rendere minimo il numero di falsi positivi (epoche erroneamente classificate come veglia).

L'ipnogramma è stato ricodificato in modo da identificare con 1 le epoche di veglia e con 0 quelle corrispondenti a fasi REM e non-REM. I segnali di movimento ottenuti per tutte le registrazioni del dataset sono stati concatenati in modo da ottenere un unico vettore. Esso è stato normalizzato mediante la sottrazione del suo minimo e la divisione dei valori risultanti per il loro massimo. In questo modo, utilizzando una soglia variabile tra 0 e 1 con passo 0.001, si è scelto il valore di *cut-off* in grado di dare una specificità del 95%. I parametri di merito presi in considerazione sono la sensitività, la specificità, l'accuratezza, l'area sottesa alla curva ROC (AUC) e il coefficiente K di Cohen (Appendice C).

La sensitività può essere incrementata cercando di sfruttare l'informazione contenuta nel segnale di movimento acquisito con accelerometro; infatti, a valori di movimento elevati corrispondono i cambiamenti nella posizione del soggetto. Questi ultimi, molto spesso, non avvengono per l'intera durata del periodo di veglia ma ne segnalano l'inizio e la fine.

Una rappresentazione utile del segnale di movimento è quella ottenuta identificando con 0 i movimenti sotto soglia e con 1 quelli sopra soglia.

A questo punto si individuano tutti i periodi caratterizzati dalla sequenza 101. Essa è rappresentativa di tre epoche di cui solo quella centrale ha movimento inferiore alla soglia.

Per il ragionamento fatto in precedenza, si può ipotizzare che l'epoca centrale, benché sia codificata con valore 0, possa corrispondere a veglia perché è compresa tra epoche

codificate come tali. Tutte le sequenze 101 vengono, quindi, sostituite con sequenze 111. Tale procedura è stata iterata incrementando il numero di 0 fino ad arrivare alla sequenza 1000001.

Capitolo 4 - **RISULTATI**

4.1 Risultati sull'analisi di qualità dei segnali

In questo paragrafo sono presentati i risultati ottenuti dall'analisi di qualità condotta sui segnali acquisiti con il dispositivo *wearable* per valutarne la similarità, in termini di contenuto informativo, con quelli registrati durante l'analisi polisonnografica. Si rimanda l'analisi sul respirogramma al paragrafo 4.2.3 dopo la definizione dei parametri del modello TVAM per l'analisi di questo segnale.

4.1.1 Segnale di variabilità cardiaca

L'analisi sulle serie di variabilità cardiaca è stata condotta confrontando spezzoni di segnale ottenuti tralasciando le regioni corrispondenti a veglia non rilassata (codificate con -1 nell'ipnogramma) e quelle caratterizzate da movimenti di grande entità. Le porzioni di segnale utilizzate nell'analisi sono evidenziate in color magenta nella Figura 29.

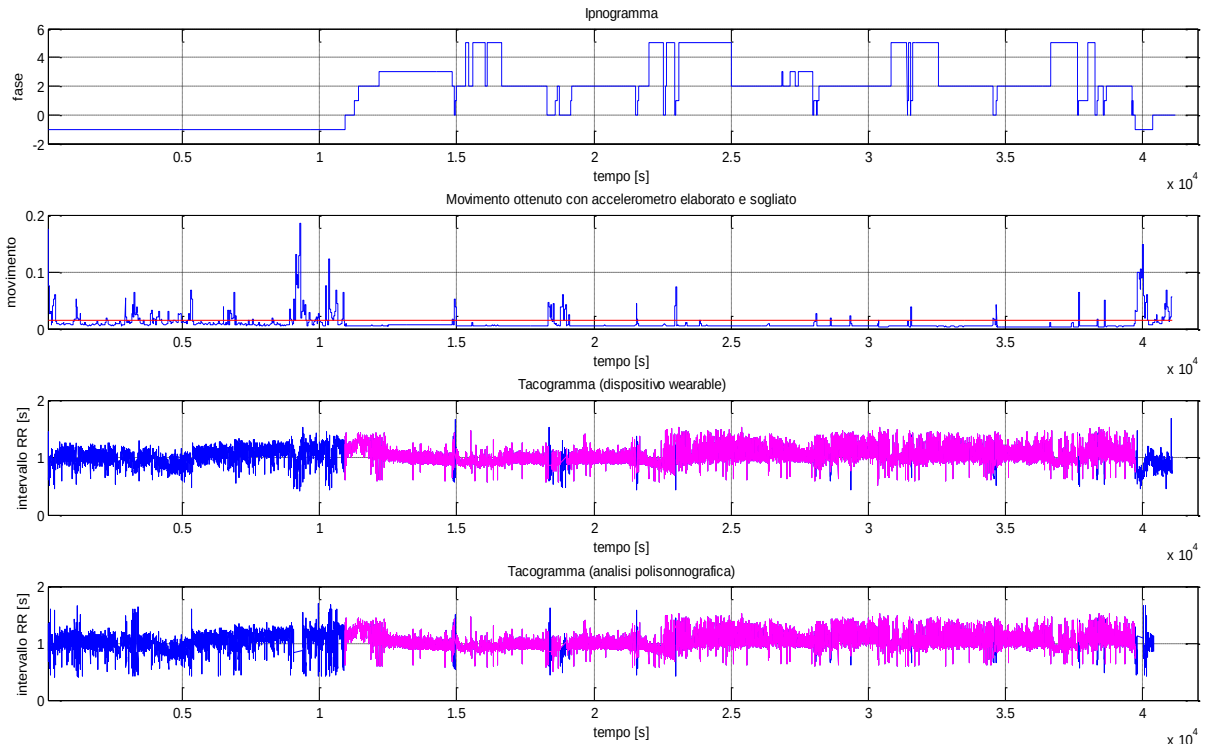

Figura 29: porzioni di tacogramma (evidenziate in magenta) utilizzate nell'analisi di qualità, che esclude le regioni corrispondenti a veglia non rilassata e a movimenti di grande entità.

L'analisi statistica sulle medie e sulle deviazioni standard calcolate per ogni regione di tacogramma corrispondente a movimento sotto soglia ($movimento < 0.015$) è stata effettuata mediante test t di Student per campioni appaiati. I risultati dei test condotti sui segnali di variabilità cardiaca e le medie dei gruppi confrontati con il test sono riportati nella Tabella 6.

soggetto	#spezzoni	μ_{RR} [W]	μ_{RR} [AP]	t test	σ_{RR} [W]	σ_{RR} [AP]	t test
2 notte C	24	1,0573	1,0574	0	0,1213	0,1212	0
2 notte T	32	1,0460	1,0439	0	0,1134	0,1163	0
7 notte C	61	0,6527	0,6420	1	0,0713	0,0468	1
7 notte T	32	0,7520	0,7477	1	0,1125	0,0948	1
10 notte C	33	0,9329	0,9327	0	0,0631	0,0631	0
10 notte T	40	0,9338	0,9337	0	0,0714	0,0709	0
11 notte C	25	1,0149	1,0150	0	0,0841	0,0833	0
11 notte T	28	0,9439	0,9500	0	0,0937	0,0833	0
12 notte C	58	0,8945	0,8958	0	0,0704	0,0745	0
12 notte T	29	0,8473	0,8463	0	0,0528	0,0507	0
13 notte C	31	0,9759	0,9759	0	0,1066	0,1067	0
13 notte T	21	0,8898	0,8897	0	0,0688	0,0689	0
15 notte C	96	0,8772	0,8772	0	0,0512	0,0513	0
15 notte T	86	0,8763	0,8762	0	0,0518	0,0524	0
17 notte C	27	0,9789	0,9788	0	0,0559	0,0561	0
18 notte C	37	1,1553	1,1830	1	0,1086	0,0837	1
18 notte T	42	1,1293	1,2161	1	0,1519	0,0914	1
19 notte C	43	0,9541	0,9557	0	0,0798	0,0797	0
19 notte T	45	1,0204	1,0204	0	0,0904	0,0903	0
21 notte C	38	1,0041	1,0029	0	0,0707	0,0695	0
21 notte T	47	1,0432	1,0435	0	0,0809	0,0801	0

Tabella 6: analisi statistica per la valutazione della qualità della serie di variabilità cardiaca ottenuta con il dispositivo *wearable*. Si riportano il numero di spezzoni considerati nell'analisi, i valori medi del gruppo delle medie per il dispositivo *wearable* e per l'analisi polisonnografica (μ_{RR}[W] e μ_{RR} [AP]), i valori medi del gruppo delle deviazioni standard (σ_{RR}[W] e σ_{RR} [AP]) e i risultati dei t test condotti su tali gruppi.

La Tabella 6 evidenzia risultati del test di Student pari a 0, sia per il gruppo delle medie che per quello delle deviazioni standard, per 9 soggetti su 11. In questi casi non può essere

rifiutata l'ipotesi nulla di uguaglianza delle medie delle popolazioni da cui derivano i campioni confrontati (gruppi delle medie e delle deviazioni standard). I risultati ottenuti con l'analisi statistica dimostrano che i segnali di variabilità cardiaca ottenuti con il dispositivo *wearable* sono effettivamente confrontabili con quelli derivati da ECG acquisiti durante l'analisi polisonnografica.

Per i soggetti 7 e 18, evidenziati in rosso nella Tabella 6, il t test restituisce valore 1 mettendo in evidenza una differenza statisticamente significativa tra le medie delle popolazioni dalle quali derivano i gruppi confrontati. Un'analisi contemporanea dell'ECG e del segnale di variabilità cardiaca ha permesso di individuare delle anomalie nel tracciato elettrocardiografico registrato con la maglietta sensorizzata. Si può ragionevolmente supporre che esse derivino da un rapporto segnale rumore estremamente basso e non migliorabile con le tecniche standard di filtraggio, come mostrato nella Figura 30, e dallo spostamento o dal distacco degli elettrodi, come mostrato nella Figura 31. Tali anomalie, come mostrato nelle Figure 32 e 33, influiscono sulle serie di variabilità cardiaca derivanti dai segnali ECG acquisiti con la maglietta sensorizzata. Dal dataset vengono escluse, quindi, le registrazioni relative alla notte di controllo e a quella di trattamento dei soggetti 7 e 18; tale scelta è giustificata dal fatto che l'attendibilità delle *features* estratte dal tacogramma dipende dalla buona qualità di questo segnale, che non può essere garantita per questi due soggetti.

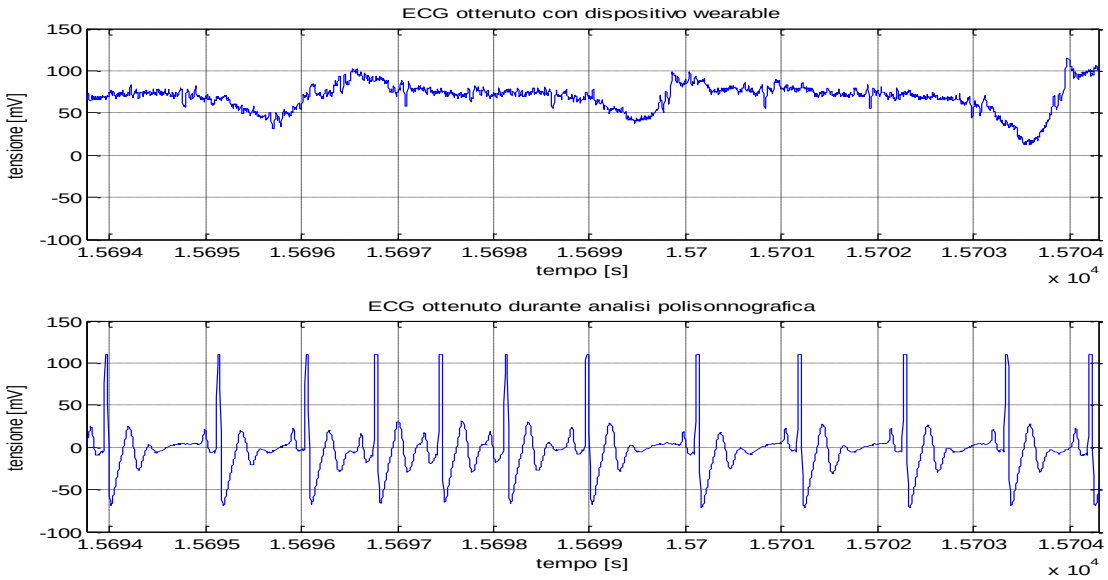

Figura 30: confronto tra uno spezzone di tracciato ECG acquisito con il dispositivo *wearable* (in alto) e con la metodica tradizionale (in basso). I segnali derivano dalla notte di trattamento del soggetto 7.

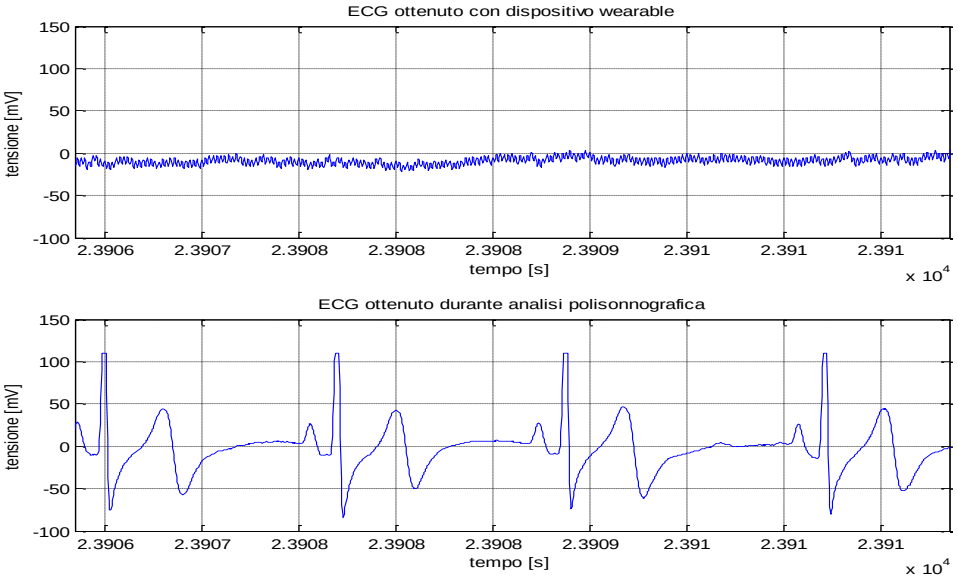

Figura 31: confronto tra uno spezzone di tracciato ECG acquisito con il dispositivo *wearable* (in alto) e con la metodica tradizionale (in basso). I segnali derivano dalla notte di trattamento del soggetto 18.

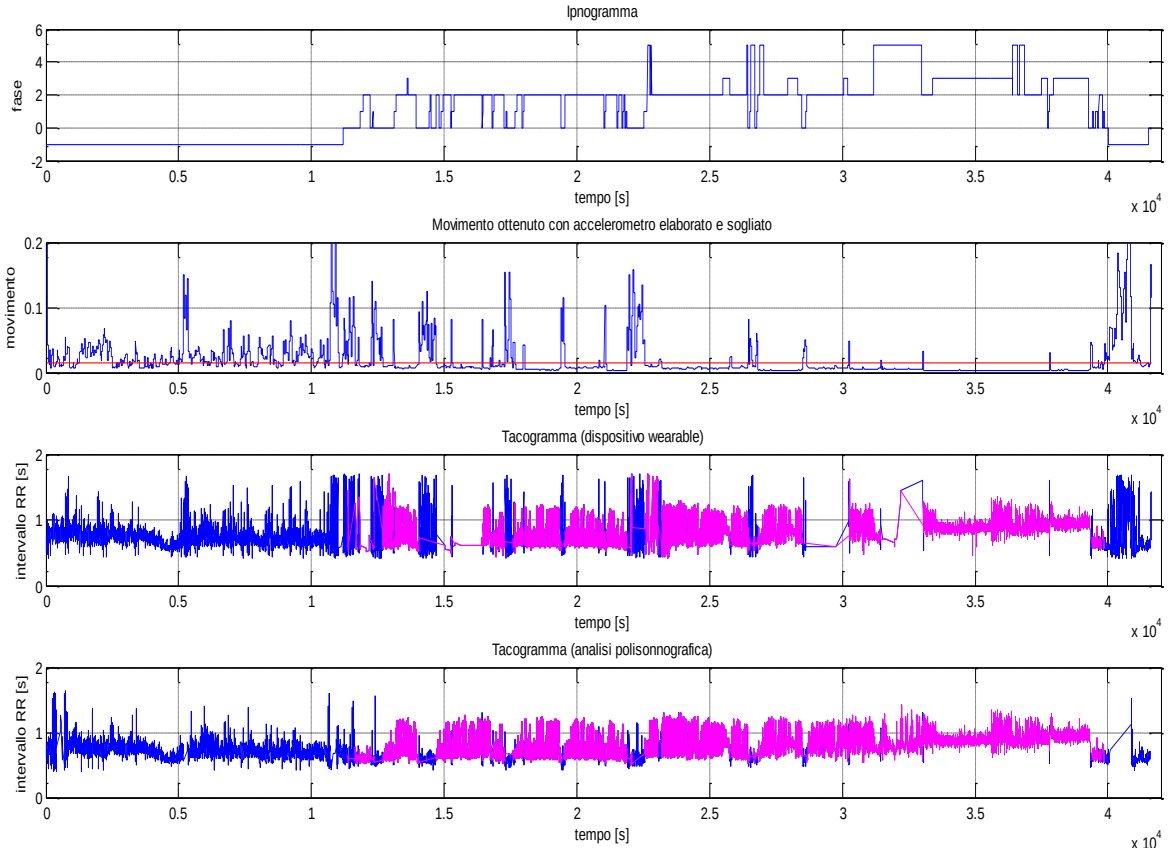

Figura 32: ipnogramma, segnale di movimento e serie di variabilità cardiaca relativi alla notte di trattamento del soggetto 7.

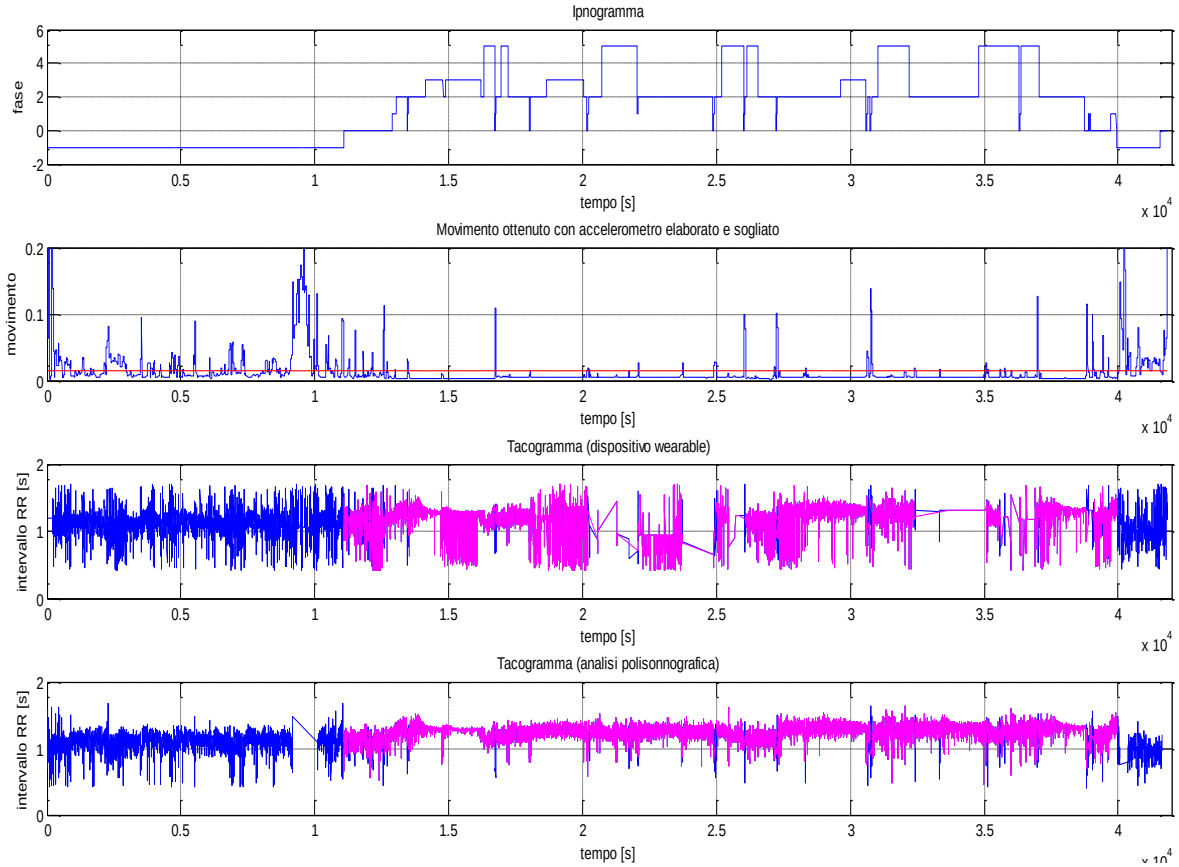

Figura 33: ipnogramma, segnale di movimento e serie di variabilità cardiaca relativi alla notte di trattamento del soggetto 18.

Sui segnali appartenenti al nuovo dataset verranno effettuate le analisi di qualità per il respirogramma, per il segnale di movimento e l'analisi tempo-variante finalizzata all'estrazione delle *features* spettrali.

4.1.2 Movimento

L'analisi di qualità sui segnali di movimento è stata effettuata calcolandone il coefficiente di cross-correlazione. Sono stati presi in considerazione entrambi i segnali acquisiti con l'actigrafo al polso e alla caviglia; essi sono stati confrontati separatamente con il movimento registrato con accelerometro ed elaborato. Anche in questo caso sono state escluse dall'analisi le regioni corrispondenti a veglia non rilassata. I segnali confrontati, rappresentati in modo da avere un unico valore per ogni epoca di ipnogramma, sono mostrati nella Figura 34.

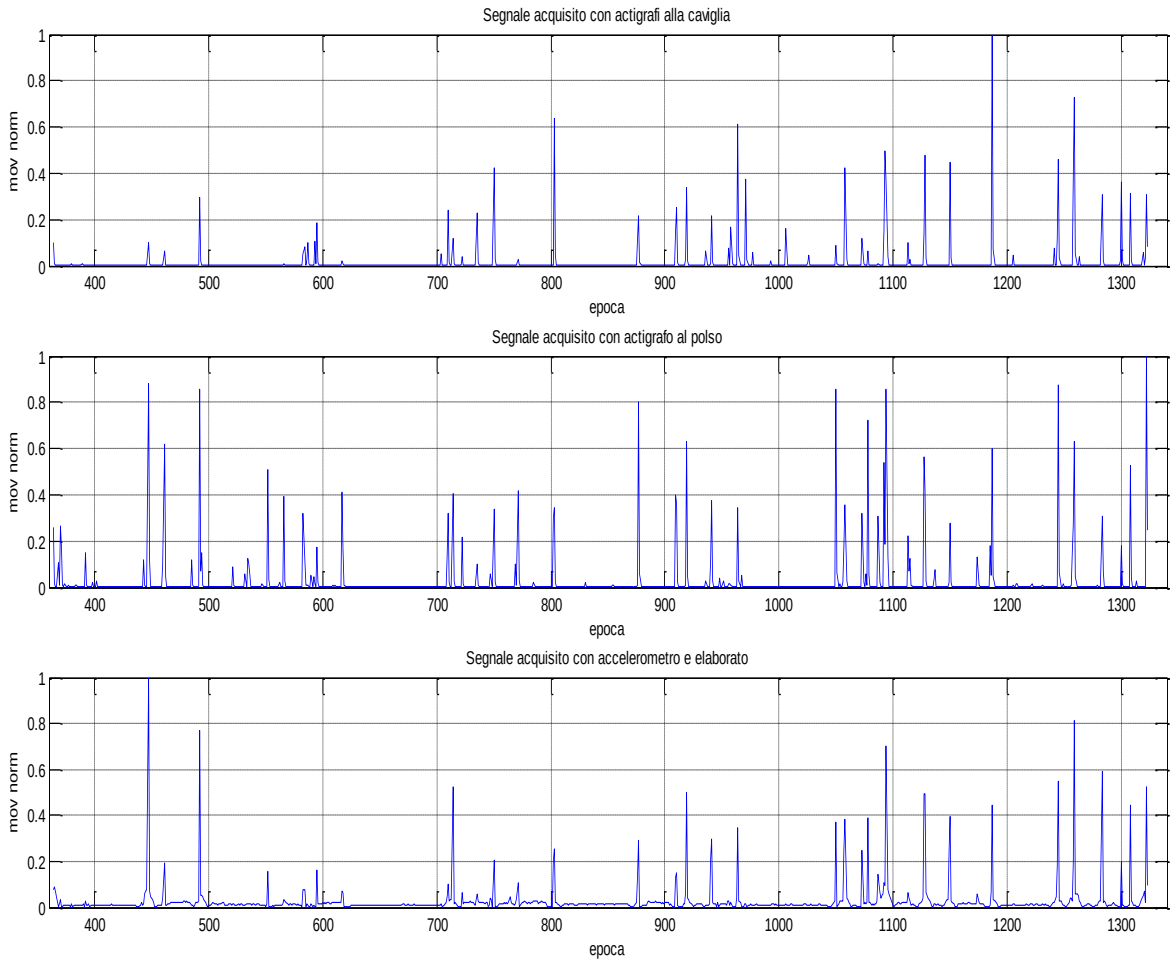

Figura 34: movimenti ottenuti con tecniche differenti (actigrafo e accelerometro) rappresentati in modo da avere un unico valore per ogni epoca di ipnogramma.

I coefficienti di cross-correlazione e i p-value (p_{val}) che ne rappresentano la significatività statistica sono riportati nella Tabella 7.

soggetto	**R(W,Act$_{polso}$)**	p_{val}	**R(W,Act$_{caviglia}$)**	p_{val}
2 notte C	0,78	1,76E-194	0,49	1,57E-59
2 notte T	0,77	1,31E-188	0,78	1,01E-195
10 notte C	0,70	8,18E-142	0,69	9,01E-138
10 notte T	0,77	2,28E-187	0,77	2,28E-187
11 notte C	0,80	1,78E-210	0,57	8,95E-85
11 notte T	0,77	8,32E-186	0,46	1,25E-50
12 notte C	0,64	5,19E-113	0,60	2,87E-95
12 notte T	0,71	9,57E-147	0,63	2,76E-108
13 notte C	0,87	5,65E-294	0,72	1,46E-152
13 notte T	0,83	3,64E-248	0,54	2,42E-72
15 notte C	0,62	1,17E-102	0,50	2,70E-62
15 notte T	0,73	1,08E-162	0,87	8,33E-297
17 notte C	0,77	3,68E-188	0,72	3,03E-155
19 notte C	0,75	4,88E-172	0,74	9,54E-164
19 notte T	0,83	6,11E-251	0,80	6,19E-212
21 notte C	0,83	2,33E-244	0,79	2,84E-205
21 notte T	0,77	1,98E-194	0,64	1,10E-111

Tabella 7: confronto tra i segnali di movimento acquisiti con tecniche differenti. Si riportano i coefficienti di cross-correlazione tra il segnale ottenuto con accelerometro e quello registrato con actigrafia al polso (W,Act$_{polso}$) e tra il segnale ottenuto con accelerometro e quello registrato con actigrafia alla caviglia (W,Act$_{caviglia}$). I p-value (p_{val}) rappresentano la significatività statistica dei valori ottenuti.

I coefficienti di cross-correlazione riportati nella seconda colonna della Tabella 7 dimostrano una notevole similarità, nella maggior parte dei casi, tra i segnali acquisiti con accelerometro ed elaborati e quelli registrati con actigrafia al polso. La significatività statistica di questi risultati è confermata da valori molto piccoli di p_{val}.

I valori riportati nella colonna 4, giudicati buoni nella maggior parte dei casi, sono relativi al confronto tra i segnali ottenuti con accelerometro ed elaborati e quelli registrati con actigrafia alla caviglia. Anche questi risultati, sulla base del p-value (p_{val}), sono ritenuti statisticamente significativi.

Si può, quindi, concludere che il movimento ottenuto con accelerometro ed elaborato risulta confrontabile con entrambi i segnali acquisiti con actigrafo, in misura maggiore con quello registrato sul polso.

4.2 Definizione dei parametri finali dell'algoritmo RLS per modelli TVAM

In questo paragrafo vengono presentati l'ordine ottimo del modello TVAM e la tipologia di coefficiente di oblio scelti per l'analisi tempo-variante del tacogramma e del respirogramma. Alla scelta del numero ottimale di coefficienti si è pervenuti mediante validazione del modello TVAM sui segnali del dataset.
Il test su segnali simulati ha dato la possibilità di valutare il corretto funzionamento degli algoritmi RLS-f e RLS-FF in termini di corrispondenza tra i coefficienti reali del processo generato e quelli stimati con il modello. Inoltre tale test è stato anche utilizzato per valutare quale tipologia di coefficiente di oblio (fisso o variabile) garantisca un miglior compromesso tra la stabilità dell'algoritmo in fase stazionaria e la rapidità di adattamento in corrispondenza di una veloce variazione nella dinamica del segnale.
Il test su segnali reali, ottenuti in prove di Rest-Tilt e Sit-Stand, ha consentito di valutare quale tipologia di coefficiente di oblio (fisso o variabile) sia in grado di evidenziare meglio i cambiamenti nell'attività del sistema nervoso autonomo che caratterizzano tali prove.

4.2.1 Scelta dell'ordine ottimo

Il numero di coefficienti ottimale per l'analisi tempo-variante delle serie di variabilità acquisite con il dispositivo *wearable* è stato individuato cercando, per ognuna di esse, il minimo delle cifre di merito AIC e MHQC valutate per diversi valori di p. L'analisi delle Figure 35 e 36 mostra che le curve, costruite valutando le cifre di merito per diversi valori del parametro p, presentano la stessa morfologia. Ciò è dovuto al fatto che in entrambe le cifre di merito vi sia la somma di un termine dipendente dalla varianza dell'errore di predizione (decrescente con p) e di uno legato all'ordine del modello (crescente con p). Per tale motivo AIC e MHQC risultano minimizzate per lo stesso valore di p.

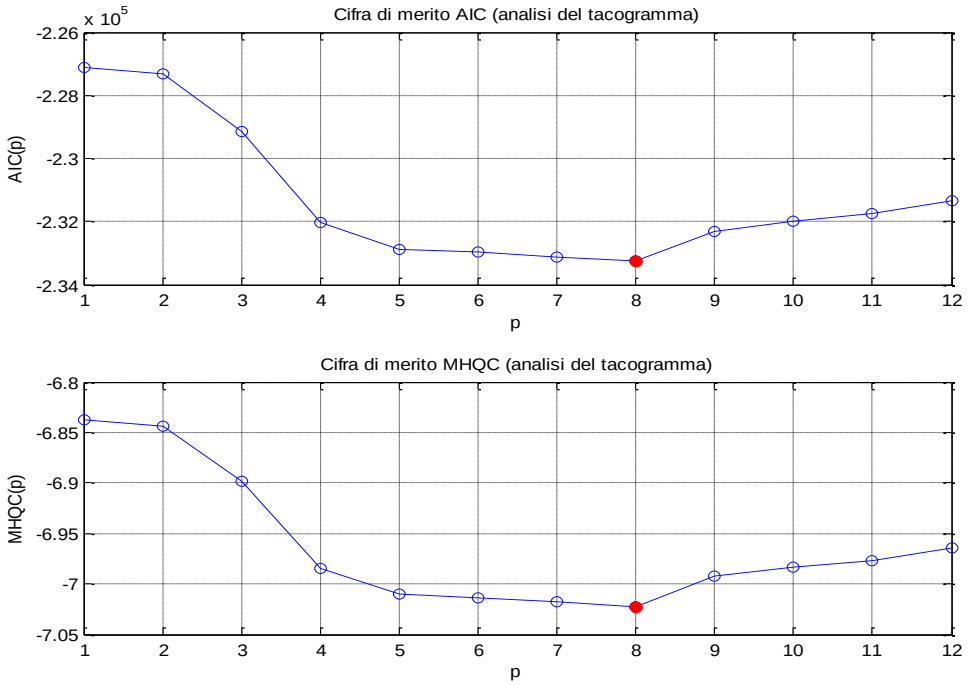

Figura 35: valutazione delle cifre di merito AIC e MHQC per *p* variabile nell'intervallo 1-12 sul tacogramma derivato dall'ECG acquisito dal soggetto 15 durante la notte di controllo.

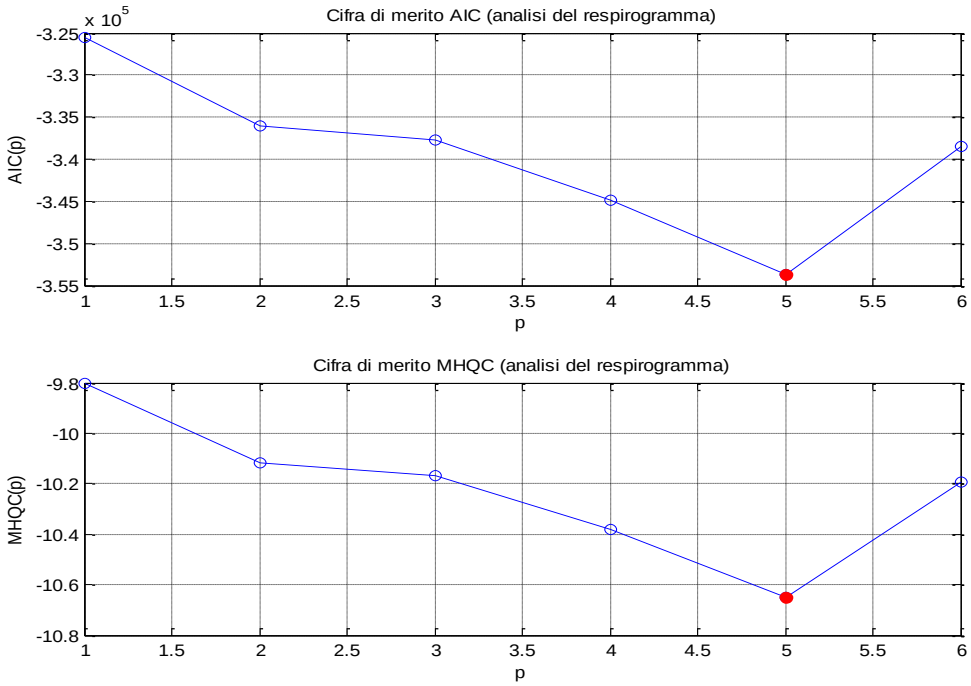

Figura 36: valutazione delle cifre di merito AIC e MHQC per *p* variabile nell'intervallo 1-6 sul respirogramma derivato dal segnale di attività respiratoria acquisito dal soggetto 15 durante la notte di controllo.

I risultati ottenuti dalla procedura di validazione del modello TVAM su tutti i tacogrammi e i respirogrammi del dataset sono presentati negli istogrammi della Figura 37. In ascissa si riporta l'ordine del modello p, in ordinata la frequenza relativa dei segnali aventi ordine ottimo pari a p rispetto alle 17 registrazioni considerate.

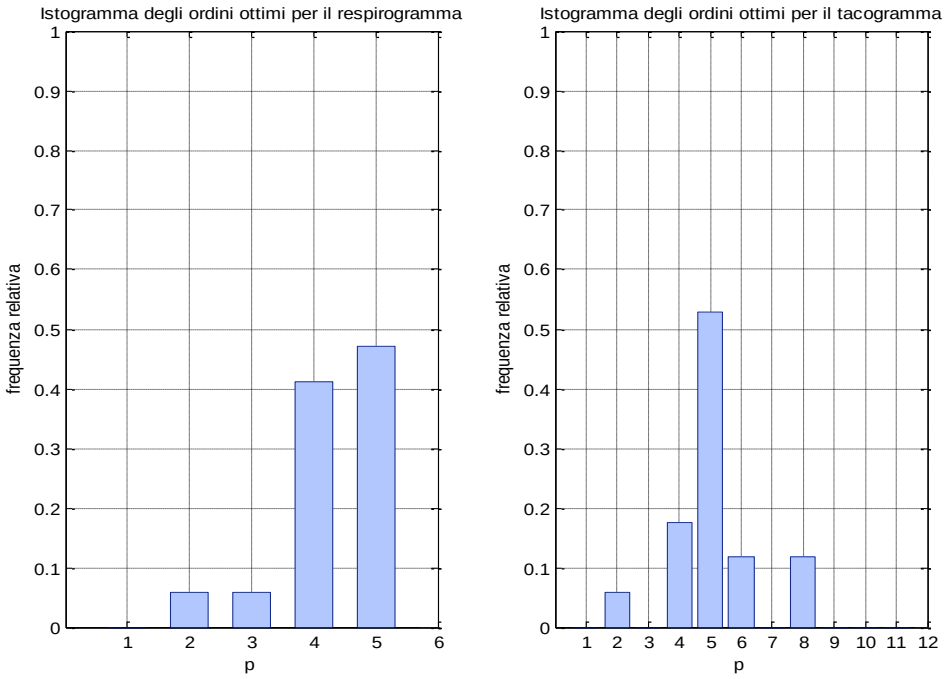

Figura 37: istogramma degli ordini reputati ottimi in seguito all'applicazione del modello TVAM a tutti i respirogrammi (sinistra) e a tutti i tacogrammi (destra) presenti nel dataset.

L'ordine ottimo per la maggior parte delle serie di variabilità cardiaca è 5. Tale risultato è in accordo con quanto riportato da Broadman et al.[40] in uno studio condotto sull'ordine ottimo per un modello autoregressivo del segnale HRV. In tale lavoro, inoltre, si afferma che $p = 6$ sia l'ordine minimo per una corretta rappresentazione della serie di variabilità cardiaca. Tale affermazione è giustificata dal fatto che il numero dei coefficienti di un modello AR debba essere almeno il doppio del numero dei picchi spettrali che ci si aspetta nella PSD. Per quanto riguarda i tacogrammi analizzati in questo lavoro, si nota che alcuni segnali, seppur in numero limitato, necessitano di 8 coefficienti per essere descritti dal modello TVAM in maniera adeguata. Quindi, nell'ottica di avere un metodo generale e adatto a tutte le osservazioni del dataset, si è deciso di applicare al tacogramma un modello TVAM di ordine 9.

L'ordine $p = 5$ viene reputato ottimo per la maggior parte dei respirogrammi; si è deciso di accettare tale valore perché risulta superiore al doppio del numero di picchi che ci si aspetta nello spettro risultante.

4.2.2 Scelta del coefficiente di oblio mediante test su segnali simulati e reali

I due algoritmi RLS con coefficiente di oblio fisso (RLS-f) e con coefficiente di oblio variabile con la formula di Fortescue (RLS-FF) sono stati testati, in primo luogo, su segnali simulati. Questi ultimi sono generati da un processo AR di ordine 2 e sono caratterizzati da un'inversione del segno del coefficiente a_1 in corrispondenza dell'istante $t = 1000$. Le Figure 38 e 39 mostrano la corrispondenza tra i coefficienti reali del processo AR (noto) e quelli stimati con gli algoritmi RLS-f e RLS-FF.

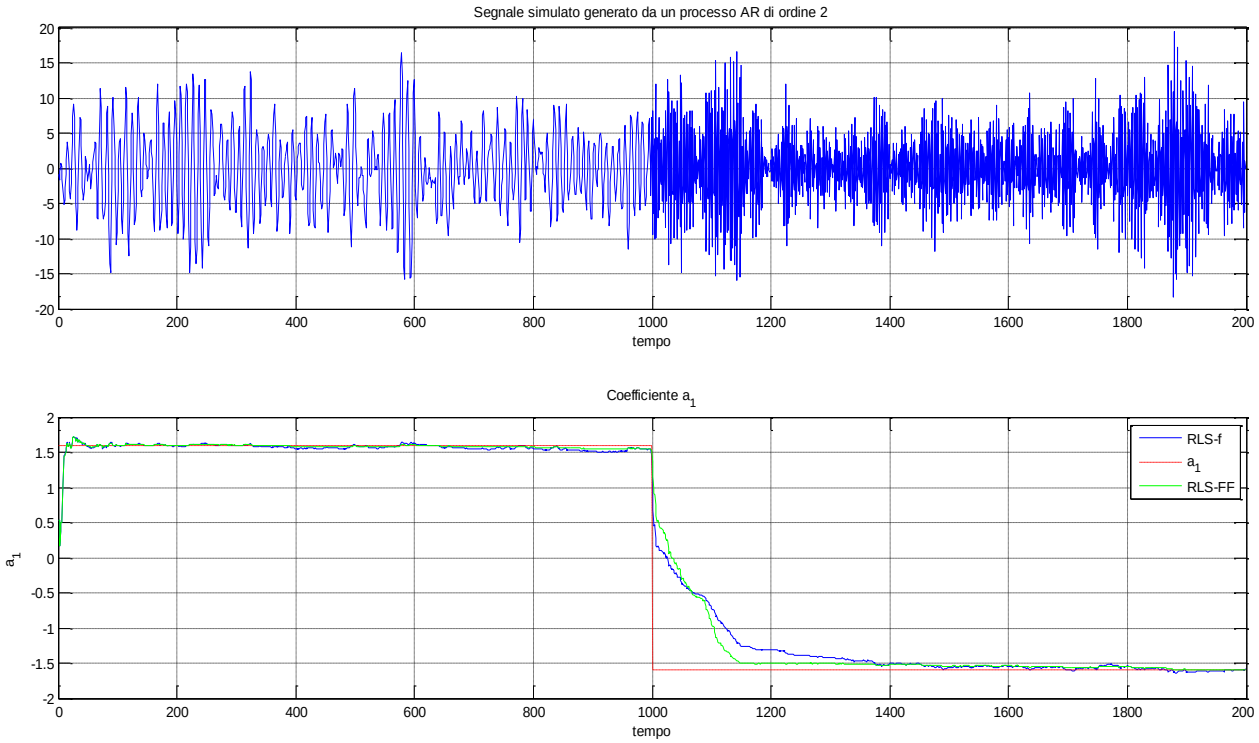

Figura 38: confronto tra il coefficiente a_1 reale, caratterizzante il processo AR di ordine 2, e quelli stimati con gli algoritmi RLS che utilizzano diverse tipologie di coefficienti di oblio.

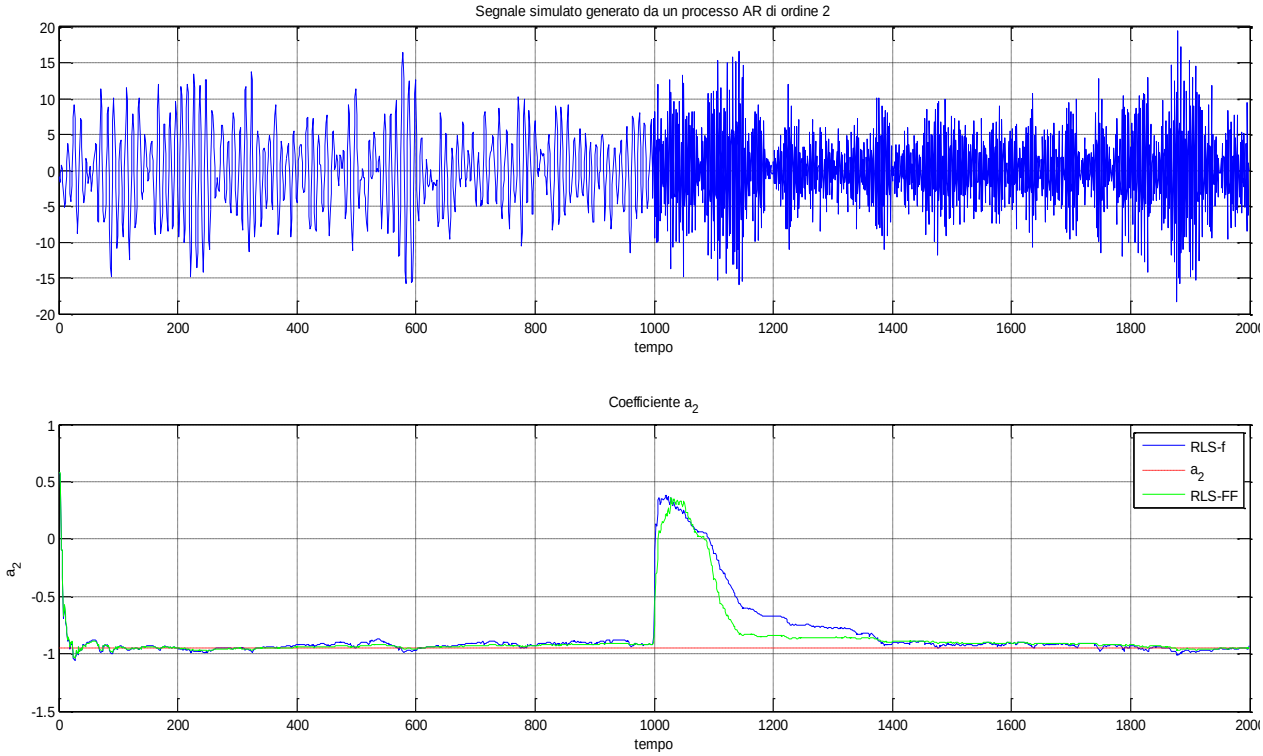

Figura 39: confronto tra il coefficiente a_2 reale, caratterizzante il processo AR di ordine 2, e quelli stimati con gli algoritmi RLS che utilizzano diverse tipologie di coefficienti di oblio.

Per ciascuno dei dieci segnali simulati sono stati calcolati, per il confronto tra gli algoritmi RLS-f e RLS-FF, i parametri di merito errore quadratico medio in fase stazionaria (EQM) e tempo di transizione (TT). I valori così ottenuti sui coefficienti a_1 e a_2 sono espressi in termini di media $\pm$ deviazione standard nelle Tabelle 8 e 9.

	$\boldsymbol{TT}$ $(\boldsymbol{\mu} \pm \boldsymbol{\sigma})$	$\boldsymbol{EQM}$ $(\boldsymbol{\mu} \pm \boldsymbol{\sigma})$
RLS-f (coefficiente di oblio fisso)	270 ± 56	0.00101 ± 0.00066
RLS-FF (coefficiente di oblio variabile)	204 ± 67	0.00313 ± 0.00026

Tabella 8: errore quadratico medio (EQM) e tempo di transizione (TT) ottenuti dall'analisi del coefficiente a_1 sui 10 segnali simulati.

	$\boldsymbol{TT}$ $(\boldsymbol{\mu} \pm \boldsymbol{\sigma})$	$\boldsymbol{EQM}$ $(\boldsymbol{\mu} \pm \boldsymbol{\sigma})$
RLS-f (coefficiente di oblio fisso)	291 ± 55	0.00085 ± 0.00034
RLS-FF (coefficiente di oblio variabile)	219± 78	0.00026 ± 0.00012

Tabella 9: errore quadratico medio (EQM) e tempo di transizione (TT) ottenuti dall'analisi del coefficiente a_2 sui 10 segnali simulati.

I risultati sui segnali simulati dimostrano che, per entrambi i coefficienti del modello TVAM, il metodo con coefficiente di oblio variabile (RLS-FF) permette di ottenere un tempo di transizione (TT) inferiore a quello ottenuto con coefficiente di oblio fisso (RLS-f). Il coefficiente di oblio variabile secondo la formula di Fortescue garantisce, quindi, una maggiore rapidità di adattamento dell'algoritmo RLS dopo una brusca variazione nella dinamica del segnale.

La prestazione migliore in termini di errore quadratico medio (EQM) si ottiene con l'algoritmo RLS-f per la stima del coefficiente a_1 e con l'algoritmo RLS-FF per la stima di a_2. In entrambi i casi, tuttavia, le prestazioni ottenute con i due algoritmi risultano molto simili; si può quindi affermare che le due tipologie di coefficiente di oblio offrano una stabilità dell'algoritmo in fase stazionaria confrontabile.

Facendo una valutazione complessiva sui coefficienti del modello a_1 e a_2, si può affermare che il miglior compromesso tra stabilità e rapidità di adattamento sia garantito dall'algoritmo RLS-FF.

Nell'analisi condotta su segnali reali (tacogrammi registrati durante una prova Rest-Tilt) si è scelto di valutare l'andamento del coefficiente a_1, come mostrato nella Figura 40, e la rappresentazione tempo-variante delle PSD, come mostrato nelle Figure 41 e 42.

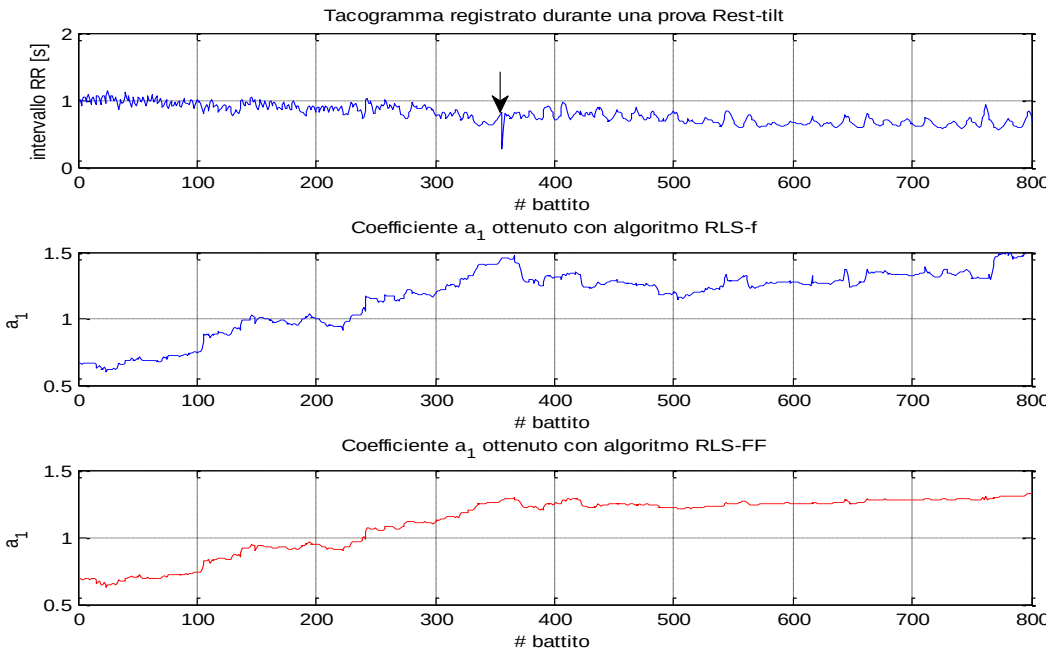

Figura 40: analisi tempo-variante del tacogramma registrato durante una prova Rest-Tilt. Confronto tra i coefficienti a_1 ottenuti gli algoritmi RLS-f e RLS-FF.

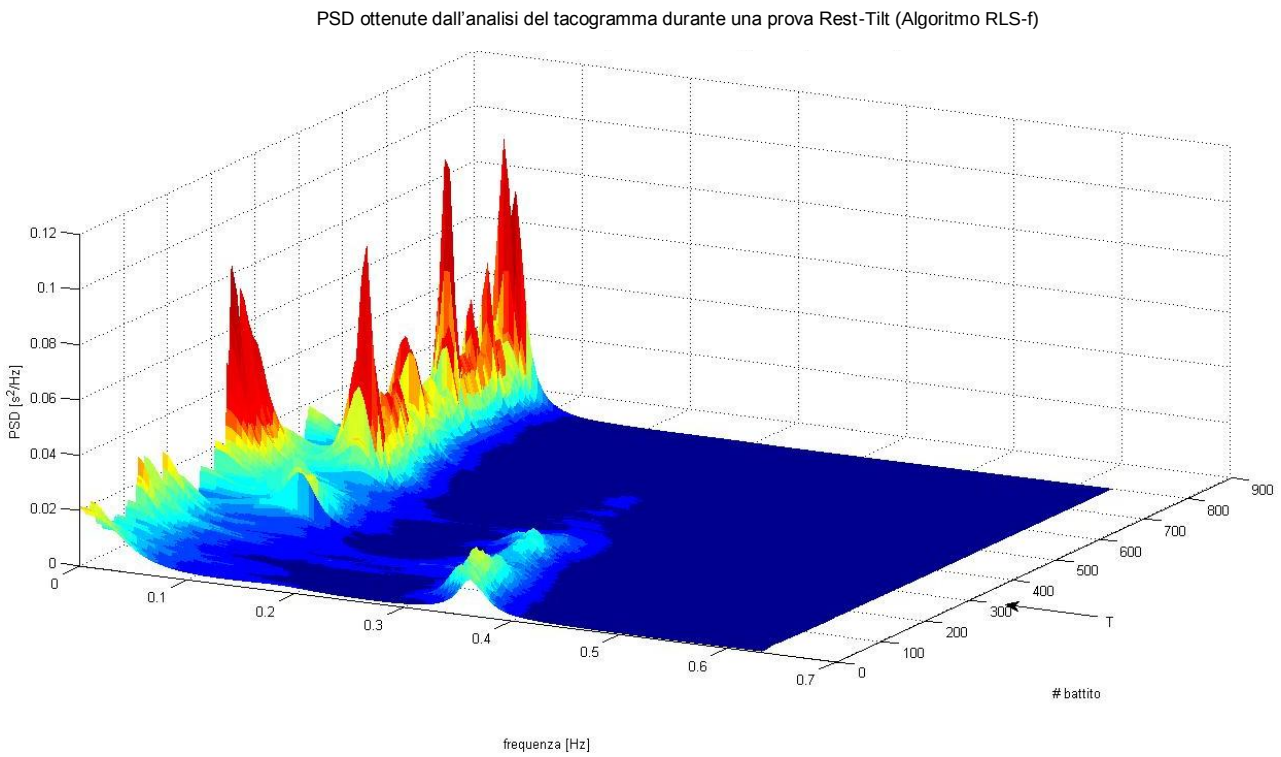

Figura 41: rappresentazione delle PSD di un tacogramma registrato durante una prova Rest-Tilt ottenute dai coefficienti del modello TVAM stimati con l'algoritmo RLS-f.

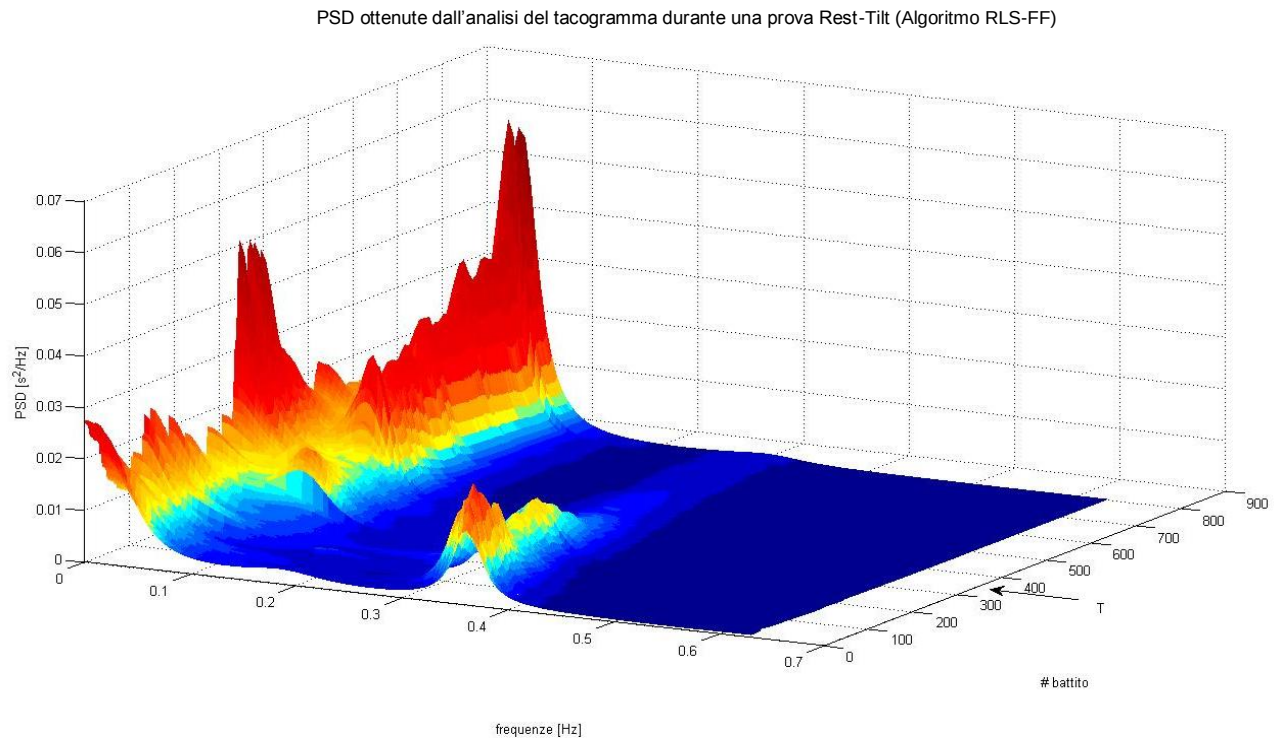

Figura 42: rappresentazione delle PSD di un tacogramma registrato durante una prova Rest-Tilt ottenute dai coefficienti del modello TVAM stimati con l'algoritmo RLS-FF.

Le Figure 40, 41 e 42 dimostrano che la variazione della potenza del segnale nelle bande LF e HF, in seguito alla manovra di Tilt, risulta evidenziata meglio dall'utilizzo del coefficiente di oblio variabile secondo la formula di Fortescue. Inoltre, l'andamento del coefficiente a_1 mostra, nel caso dell'algoritmo RLS-FF, un miglior compromesso tra stabilità in fase stazionaria e velocità di adattamento.

I test condotti su tacogramma e respirogramma acquisiti con il dispositivo *wearable* durante una prova Sit-Stand sono stati valutati prendendo in analisi l'andamento del coefficiente a_1 e la potenza percentuale dei segnali in banda HF ($HF\%$). Solo per il segnale HRV si è scelto di riportare anche i valori ottenuti in termini di rapporto LF/HF.

Il segnale di movimento ottenuto con l'accelerometro triassiale è stato elaborato con le tecniche descritte nel paragrafo 3.2.3. Tale segnale presenta due picchi che delimitano temporalmente il periodo in cui il soggetto passa dalla posizione seduta a quella ortostatica. Dal momento che essi causano degli artefatti nel respirogramma, è stata applicata in entrambi gli algoritmi la condizione sul movimento con soglia $s = 0.06$ (espressa in unità normalizzate). I grafici utilizzati per il confronto dei due algoritmi RLS sono riportati nelle Figure 43 - 47.

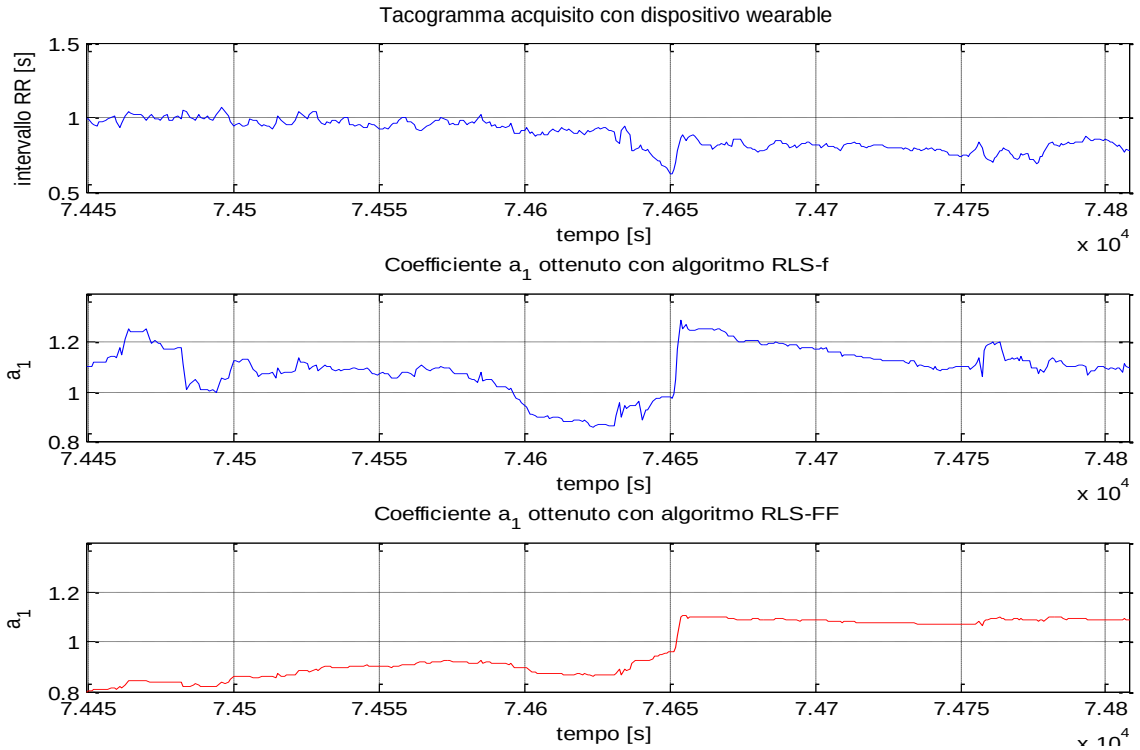

Figura 43: analisi tempo-variante del tacogramma registrato durante una prova Sit-Stand. Confronto tra i coefficienti a_1 ottenuti con gli algoritmi RLS-f e RLS-FF.

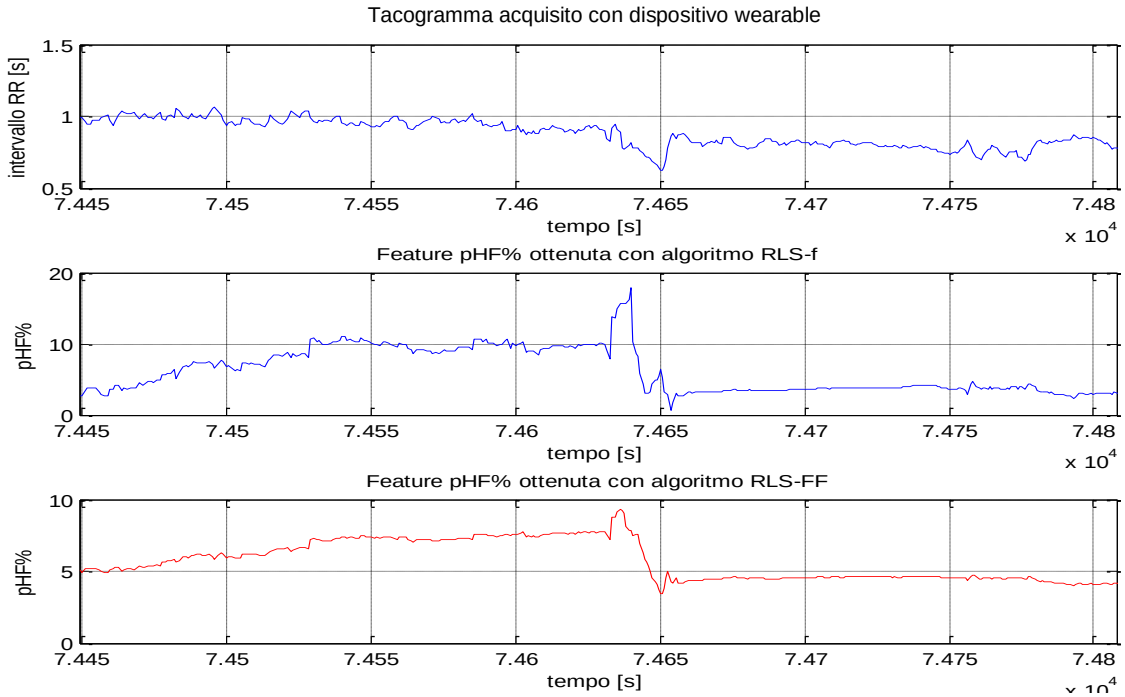

Figura 44: analisi tempo-variante del tacogramma registrato durante una prova Sit-Stand. Confronto tra le potenze in banda HF ($HF\%$) ottenute con gli algoritmi RLS-f e RLS-FF.

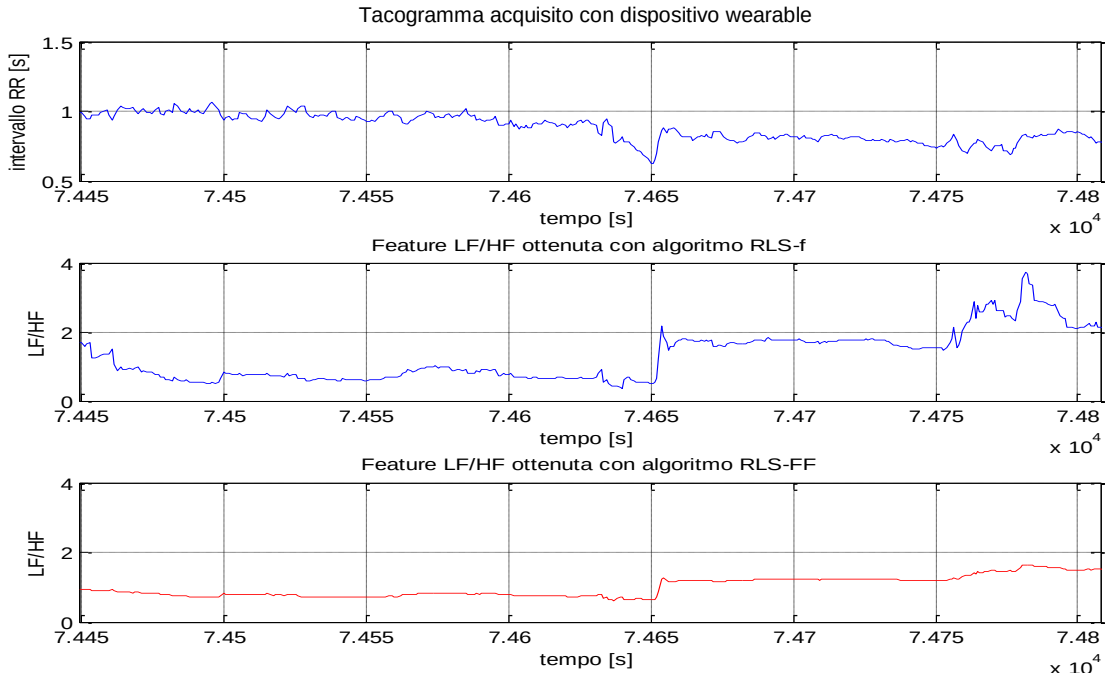

Figura 45: analisi tempo-variante del tacogramma registrato durante una prova Sit-Stand. Confronto tra i rapporti LF/HF ottenuti con gli algoritmi RLS-f e RLS-FF.

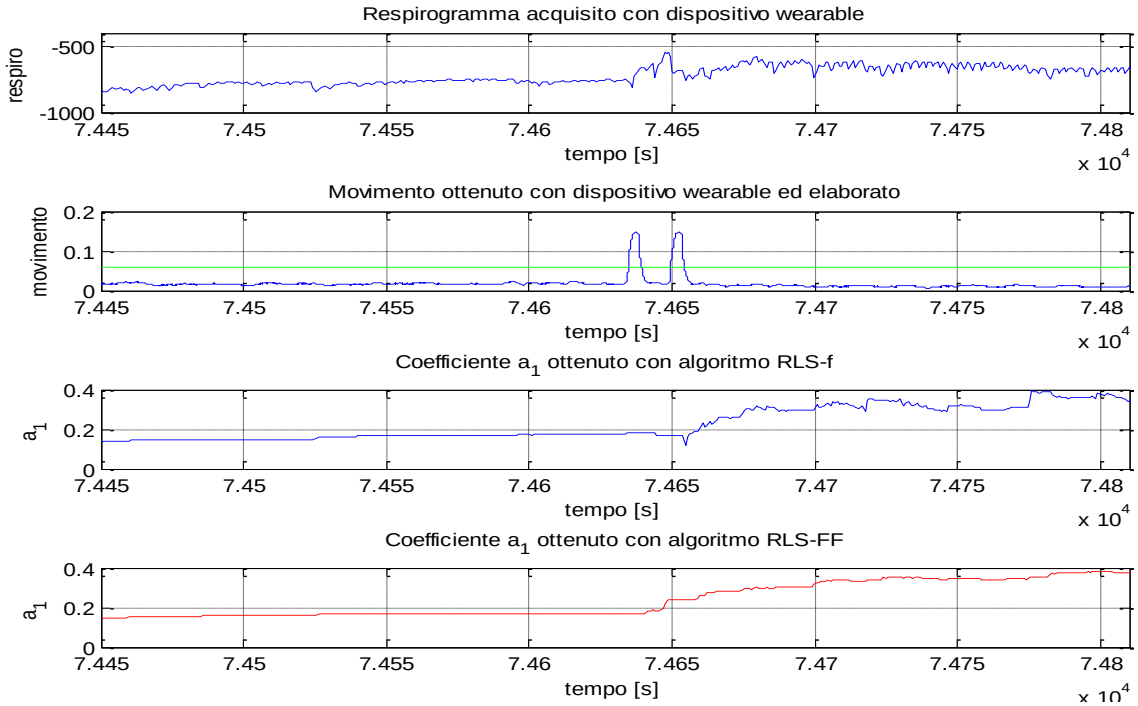

Figura 46: analisi tempo-variante del respirogramma registrato durante una prova Sit-Stand. Confronto tra i coefficienti a_1 ottenuti con gli algoritmi RLS-f e RLS-FF.

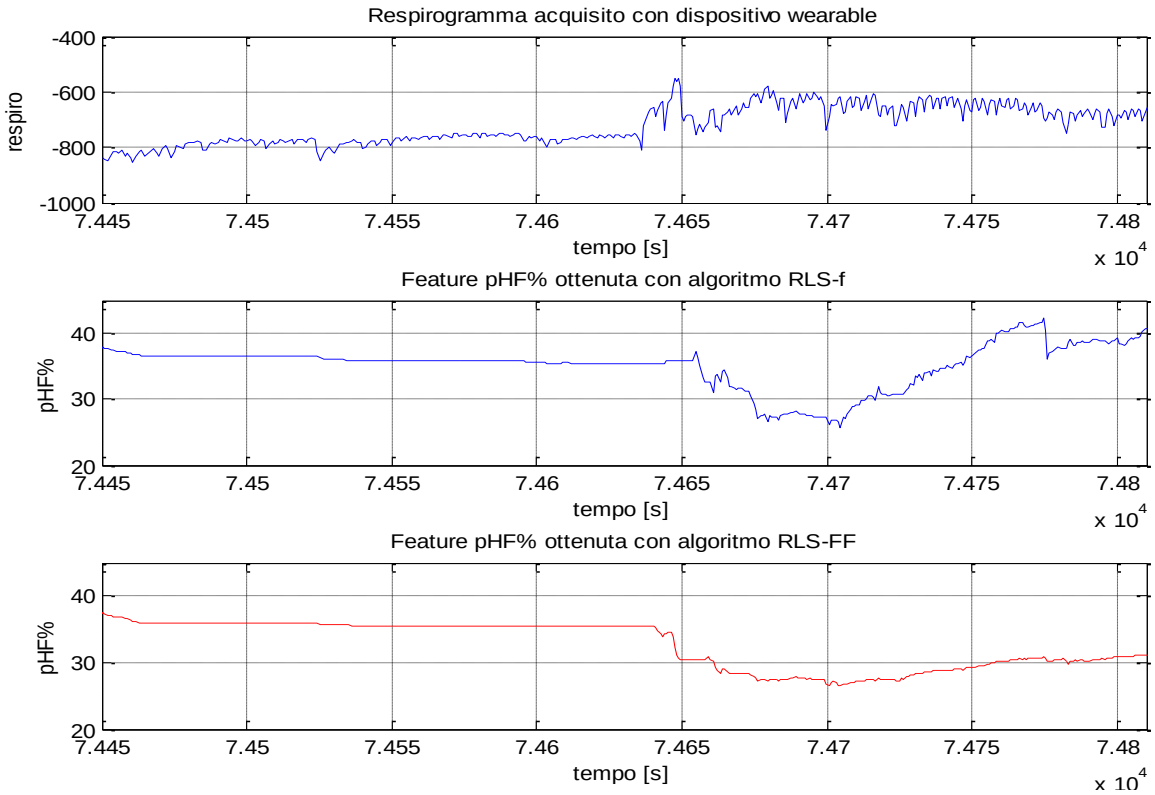

Figura 47: analisi tempo-variante del respirogramma registrato durante una prova Sit-Stand. Confronto tra le potenze in banda HF ($HF\%$) ottenute con gli algoritmi RLS-f e RLS-FF.

Le Figure 43, 44 e 45 mostrano che i due algoritmi RLS-f (coefficiente di oblio fisso) e RLS-FF (coefficiente di oblio variabile secondo la formula di Fortescue) hanno prestazioni confrontabili nell'evidenziare, a livello del tacogramma, la soppressione dell'attività vagale in seguito al passaggio dalla posizione seduta a quella ortostatica. Tuttavia, il coefficiente di oblio variabile rende l'algoritmo RLS-FF più stabile nella parte finale della fase di Sit. Come confermato dalle Figure 46 e 47, le affermazioni fatte per il tacogramma sono valide anche per il respirogramma.

In base ai parametri presi in considerazione nell'analisi su segnali simulati e reali, si può concludere che le migliori prestazioni in termini di stabilità e rapidità di adattamento dell'algoritmo RLS si ottengono utilizzando il coefficiente di oblio variabile secondo la formula di Fortescue. L'algoritmo RLS-FF consente, inoltre, di cogliere meglio le variazioni a livello del sistema nervoso autonomo che caratterizzano le prove di Rest-Tilt e Rest-Sit.

Nella Tabella 10 vengono riportati i parametri finali scelti per l'analisi tempo-variante delle serie di variabilità ottenute dai segnali acquisiti con il dispositivo *wearable*. Nelle Figure 48 e 49 vengono mostrati i coefficienti a_1 ottenuti applicando al tacogramma e al respirogramma i modelli TVAM con i parametri definiti nella Tabella 10. Per completezza vengono rappresentati anche i coefficienti a_1 ottenuti con l'algoritmo RLS che utilizza il coefficiente di oblio fisso $\lambda = 0.985$.

Parametri del modello TVAM	tacogramma	respirogramma
ordine del modello p	9	5
tipologia di coefficiente di oblio	Variabile (FF) $0.95 \leq \lambda(t) \leq 0.998$	Variabile (FF) $0.95 \leq \lambda(t) \leq 0.998$
***memoria asintotica* dell'algoritmo N**	67	67
stima della varianza dell'errore di predizione σ_0^2	$\bar{V}^*$	$\bar{V}^*$
condizione sull'errore, fattore F_e	4	1
condizione sul movimento, soglia s	non applicata	0.015

Tabella 10: parametri finali utilizzati per l'analisi tempo-variante del tacogramma e del respirogramma acquisiti con il dispositivo *wearable*. Il termine $\bar{V}^*$ rappresenta la media del vettore delle varianze degli errori di predizione ottenuto con il modello TVAM che utilizza il coefficiente di oblio fisso $\lambda = 0.985$.

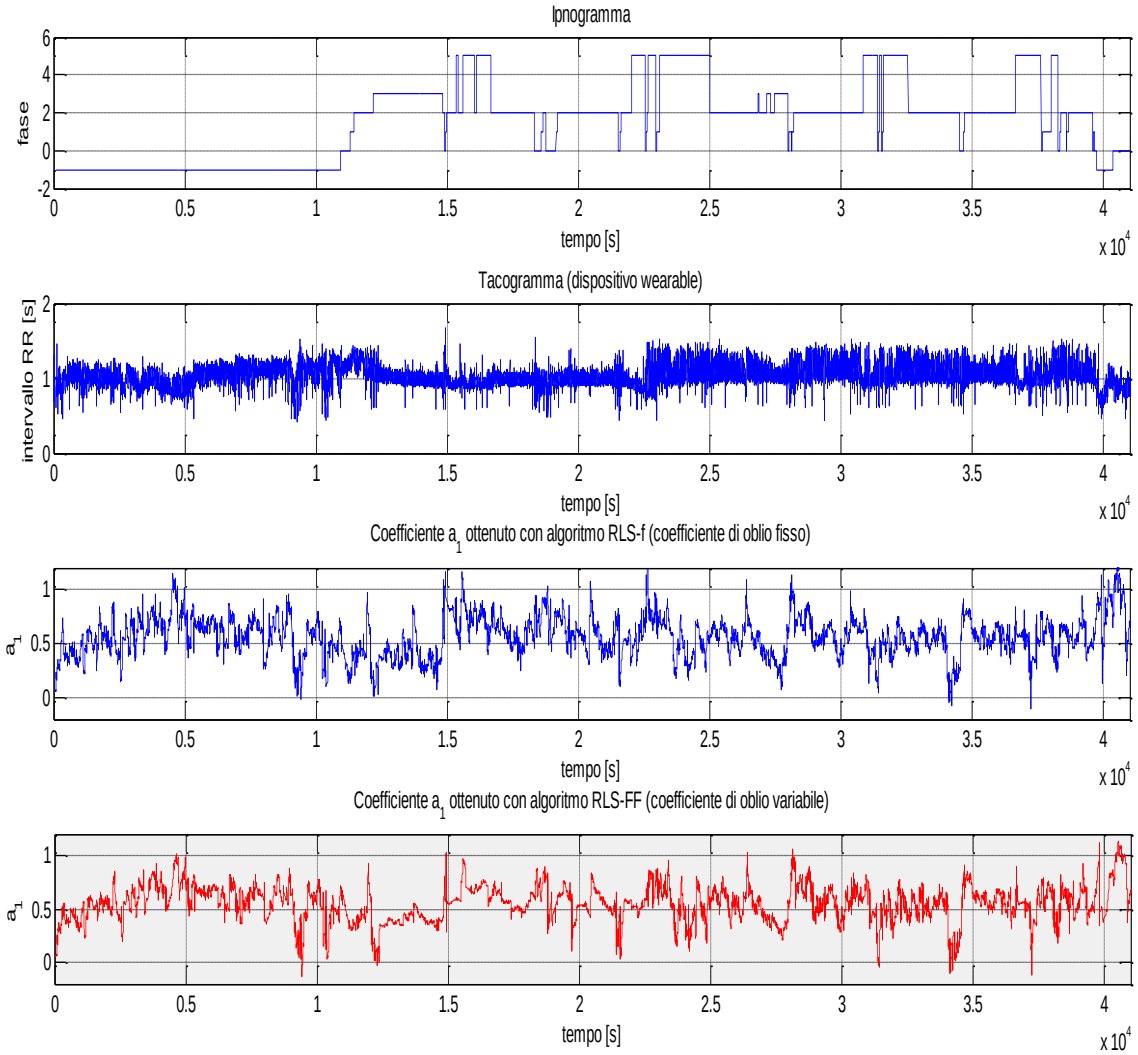

Figura 48: coefficienti a_1 ottenuti dal tacogramma con gli algoritmi RLS-FF e RLS-f. I parametri del modello TVAM sono quelli riportati nella colonna 1 della Tabella 10.

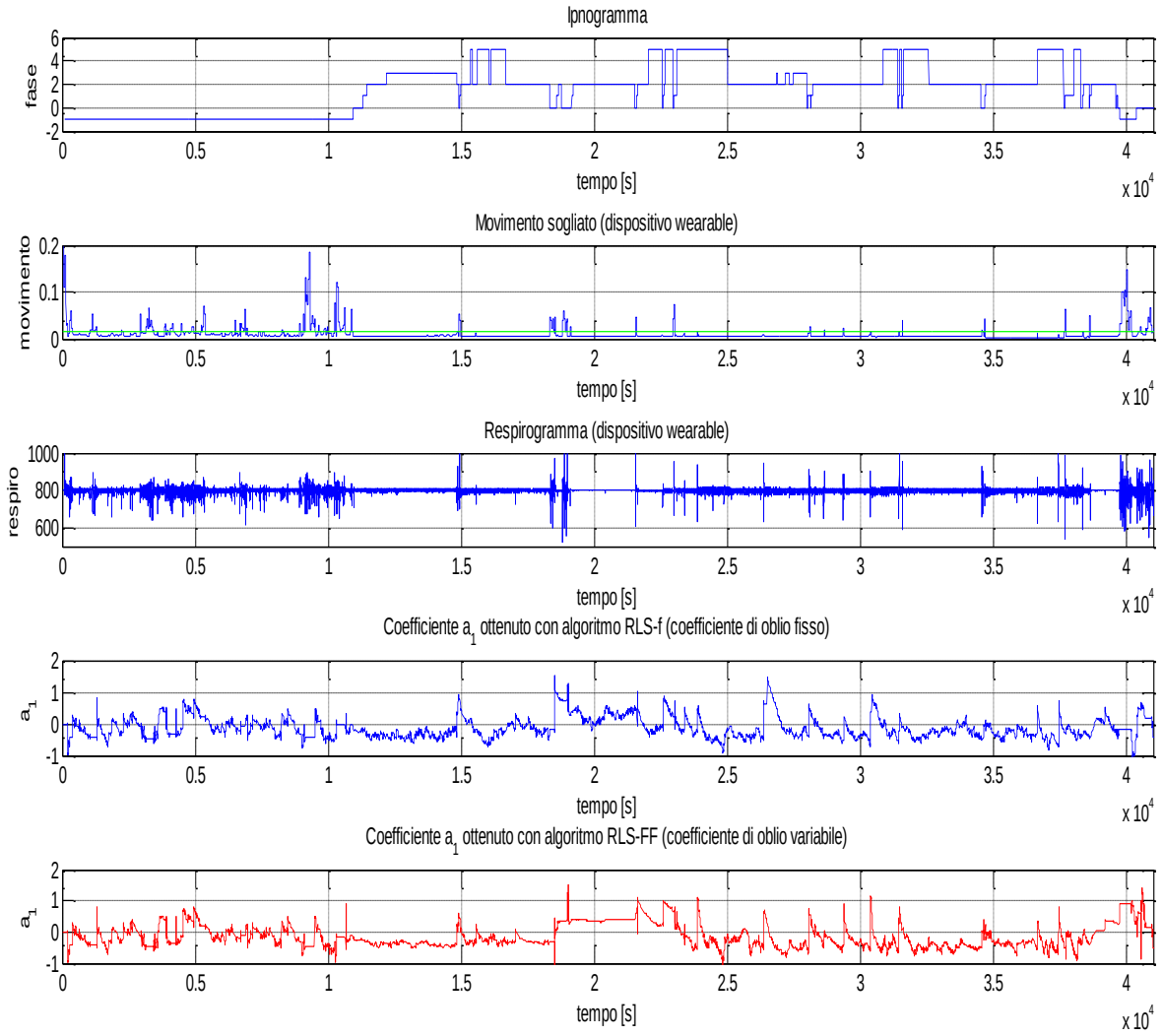

Figura 49: coefficienti a_1 ottenuti dal respirogramma con gli algoritmi RLS-FF e RLS-f. I parametri del modello TVAM sono quelli riportati nella colonna 2 della Tabella 10.

4.2.3 Analisi di qualità sui respirogrammi

Si posticipa l'analisi di qualità sui respirogrammi in questo paragrafo perché essa utilizza i descrittori spettrali ricavati dall'analisi del segnale con il modello TVAM, i cui parametri sono definiti nella Tabella 10. Tale analisi è stata effettuata confrontando l'andamento dei moduli del polo del modello TVAM in banda HF. I valori ottenuti sono stati mediati su epoche consecutive di 30 s per avere una risoluzione temporale confrontabile con quella dell'ipnogramma. Come per le serie di variabilità cardiaca si è scelto di escludere dall'analisi dei moduli del polo in banda HF le regioni di segnale corrispondenti a veglia

non rilassata e a movimenti di grande entità, come mostrato dai tratti di segnale evidenziati in color magenta nella Figura 50.

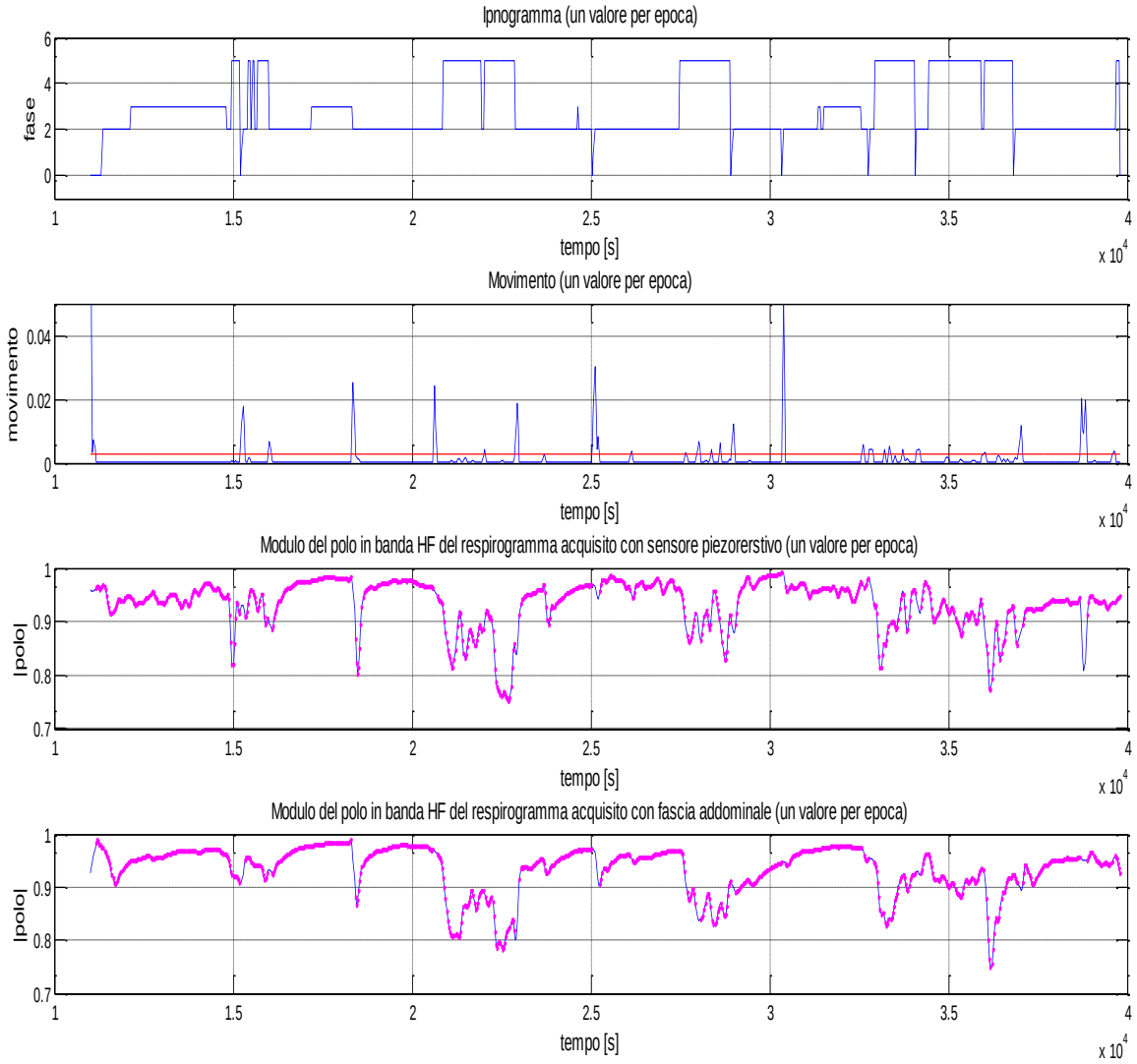

Figura 50: confronto tra i moduli del polo in banda HF ottenuti dall'analisi tempo-variante dei respirogrammi (dispositivo *wearable* e analisi polisonnografica). I punti in color magenta identificano i campioni appartenenti agli spezzoni con movimento sotto soglia. I segnali sono stati acquisiti sul soggetto 10 nella notte di controllo.

L'analisi statistica sui valori medi e sulle deviazioni standard calcolati per ogni porzione di segnale corrispondente a movimento sotto soglia ($movimento < 0.015$) è stata effettuata mediante test t di Student per campioni appaiati.

I risultati del test statistico sulle medie e sulle deviazioni standard dei moduli del polo in banda HF sono riportati nella Tabella 11.

soggetto	#spezzoni	$\mu_{\|polo\|}$ [W]	$\mu_{\|polo\|}$[AP]	t test	$\sigma_{\|polo\|}$ [W]	$\sigma_{\|polo\|}$ [AP]	t test
2 notte C	24	0,8734	0,9088	0	0,0325	0,0236	0
2 notte T	32	0,8478	0,8744	0	0,0446	0,0201	1
10 notte C	33	0,9223	0,9136	0	0,0226	0,0194	0
10 notte T	40	0,8283	0,9289	1	0,0529	0,0190	1
11 notte C	25	0,8572	0,8379	0	0,0478	0,0279	1
11 notte T	28	0,8182	0,8943	1	0,0624	0,0353	1
12 notte C	58	0,7916	0,9387	1	0,0551	0,0151	1
12 notte T	29	0,9013	0,9395	1	0,0297	0,0220	0
13 notte C	31	0,9019	0,9066	0	0,0258	0,0152	1
13 notte T	21	0,8953	0,9289	1	0,0569	0,0180	1
15 notte C	96	0,7169	0,8601	1	0,0934	0,0214	1
15 notte T	86	0,8289	0,8359	0	0,0753	0,0368	1
17 notte C	27	0,8432	0,8970	1	0,0554	0,0488	0
19 notte C	43	0,9164	0,9151	0	0,0294	0,0236	0
19 notte T	45	0,8973	0,9118	0	0,0359	0,0216	1
21 notte C	38	0,8114	0,9155	1	0,0538	0,0229	1
21 notte T	47	0,8354	0,8631	0	0,0468	0,0237	1

Tabella 11: analisi statistica per la valutazione della qualità del respirogramma ottenuto con il dispositivo *wearable*. Si riportano il numero di spezzoni considerati nell'analisi, i valori medi del gruppo delle medie per il dispositivo *wearable* e per l'analisi polisonnografica ($\mu_{|polo|}$ [W] e $\mu_{|polo|}$ [AP]), i valori medi del gruppo delle deviazioni standard ($\sigma_{|polo|}$ [W] e $\sigma_{|polo|}$ [AP]) e i risultati dei t test condotti su tali gruppi.

Il test t di Student restituisce valore 0 sia nel confronto dei valori medi che in quello delle deviazioni standard solamente per i soggetti 2, 10 e 19 nella notte di controllo. In questi tre casi non si può rifiutare l'ipotesi nulla di uguaglianza delle medie delle popolazioni da cui sono estratti i gruppi confrontati. Tali risultati permettono di affermare che, in questi tre casi, ci sia una similarità nel contenuto informativo delle *features* spettrali estratte da segnali acquisiti con tecniche differenti. Tuttavia, per la maggior parte delle osservazioni del dataset (evidenziate in rosso nella Tabella 11) il risultato del t test è 1 nel confronto dei valori medi oppure in quello delle deviazioni standard oppure in entrambi. Esiste, quindi, una differenza significativa tra le medie delle popolazioni dalle quali provengono i gruppi confrontati. I risultati ottenuti portano a concludere che non ci sia una forte similarità nel

contenuto informativo delle *features* spettrali estratte da segnali acquisiti con tecniche differenti.

In conclusione, prendendo in considerazione tutte le 17 registrazioni del dataset, si può affermare che i respirogrammi ottenuti con il dispositivo *wearable* non sono, nella maggior parte dei casi, direttamente confrontabili con quelli derivati dal segnale di attività respiratoria registrato durante l'analisi polisonnografica.

Si è cercato, tuttavia, di formulare delle ipotesi sulle cause che rendono poco confrontabili i respirogrammi ottenuti con tecniche diverse:

- diverso posizionamento della fascia addominale (analisi polisonnografica) e del sensore piezoresistivo (maglietta sensorizzata).
- sensibilità differente delle due tecniche ai movimenti addominali e a quelli della cassa toracica
- diversa incidenza degli artefatti da movimento sui due segnali respiratori
- parametri del modello TVAM (ordine, coefficiente di oblio, soglia per la condizione sul movimento e fattore F_e per la condizione sull'errore) identificati per i segnali acquisiti con la maglietta sensorizzata e magari meno adatti a quelli registrati durante l'analisi polisonnografica.

Per tali motivi, congiuntamente al fatto che i segnali hanno una diversa elettronica di acquisizione che li porta ad avere unità di misura differenti, i respirogrammi ottenuti con il dispositivo *wearable* non risultano confrontabili con quelli ottenuti durante l'analisi polisonnografica.

4.3 Estrazione dei descrittori mediante il modello TVAM

L'algoritmo RLS definito nel paragrafo 4.2 per l'analisi delle serie di variabilità permette di stimare, su di una base battito-battito, i coefficienti del modello TVAM e la varianza dell'errore di predizione. Essi sono utilizzati per la stima tempo-variante della PSD del tacogramma e del respirogramma con estrazione delle *features* spettrali descritte nel paragrafo 3.4.5. Per la serie di variabilità cardiaca sono stati calcolati anche descrittori temporali quali media e deviazione standard degli intervalli RR su 30 s e 150 s.

Per la stima dei coefficienti sono state utilizzate anche le porzioni di segnale corrispondenti a veglia non rilassata (fase -1 dell'ipnogramma); esse, invece, non sono state prese in considerazione nello studio statistico delle *features*.

Le figure seguenti riportano i descrittori estratti dal tacogramma e dal respirogramma ottenuti dai segnali acquisiti dal soggetto 10 nella notte di controllo.

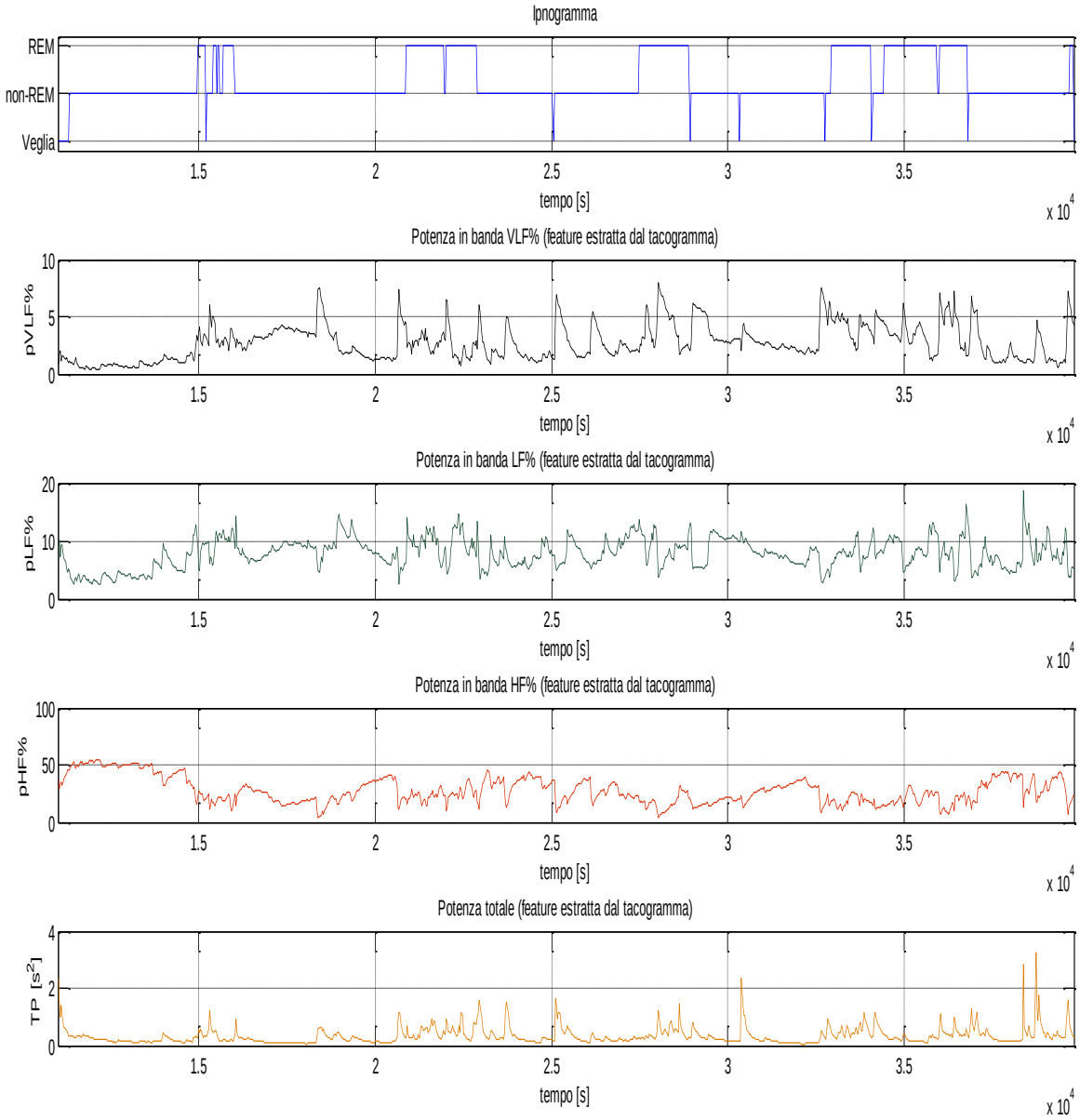

Figura 51: *features* spettrali estratte dal tacogramma. Vengono rappresentate la potenza totale del segnale (TP) e le potenze percentuali nelle tre bande $VLF\%$, $LF\%$, $HF\%$.

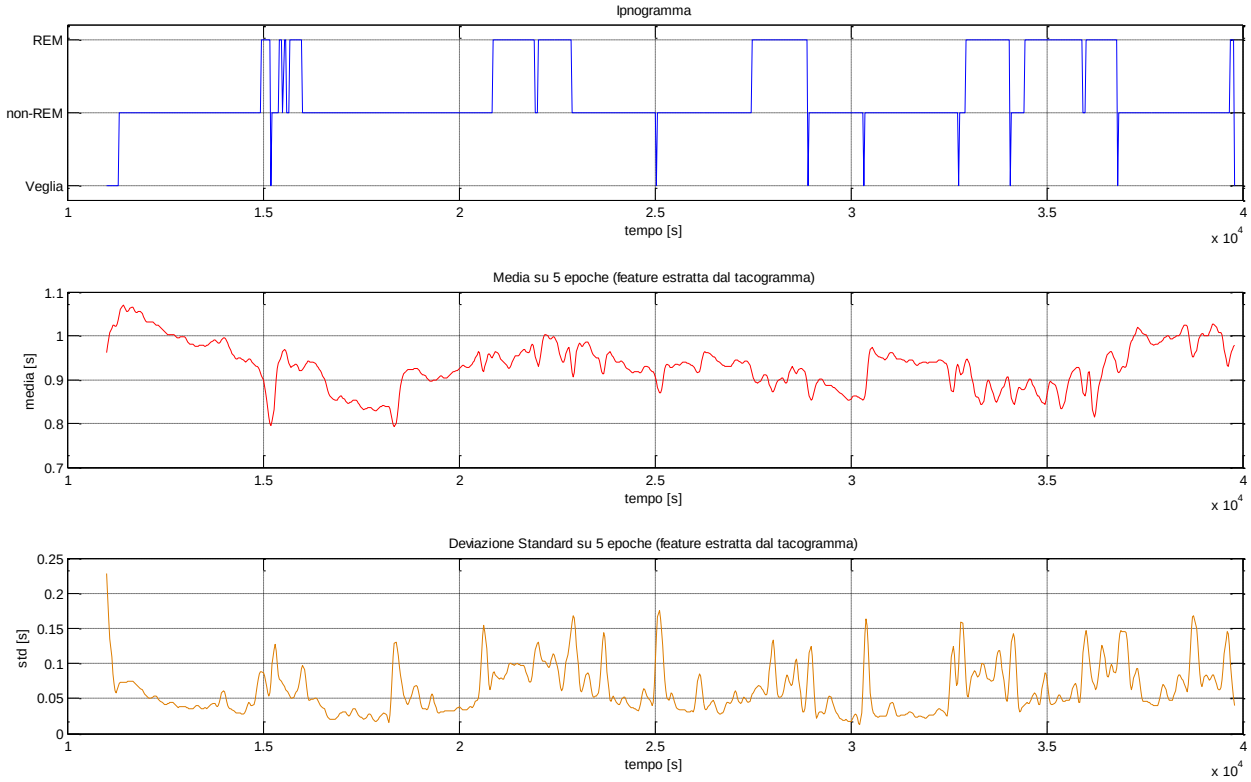

Figura 52: *features* temporali estratte dal tacogramma. Vengono rappresentate la media e la deviazione standard degli intervalli RR su 5 epoche di ipnogramma (150 s).

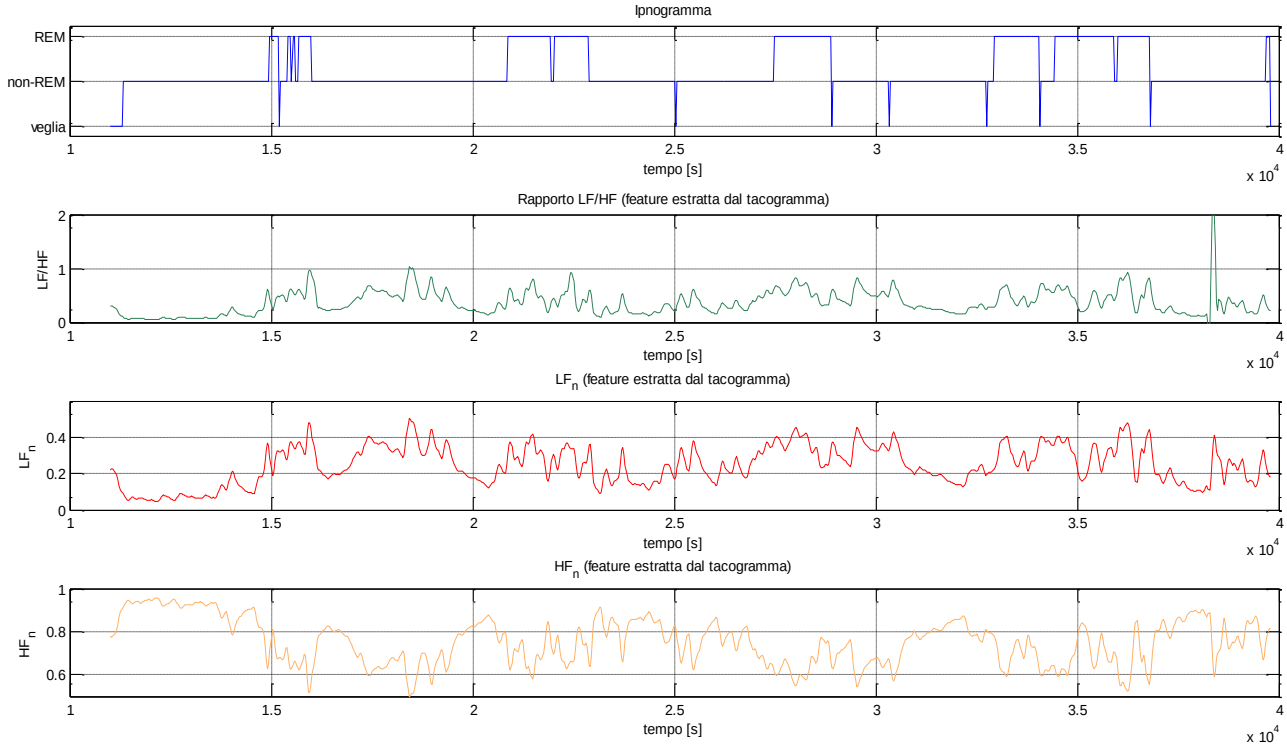

Figura 53: *features* spettrali estratte dal tacogramma. Vengono rappresentati il rapporto LF/HF e le potenze in banda LF e HF espresse in unità normalizzate LF_n e HF_n.

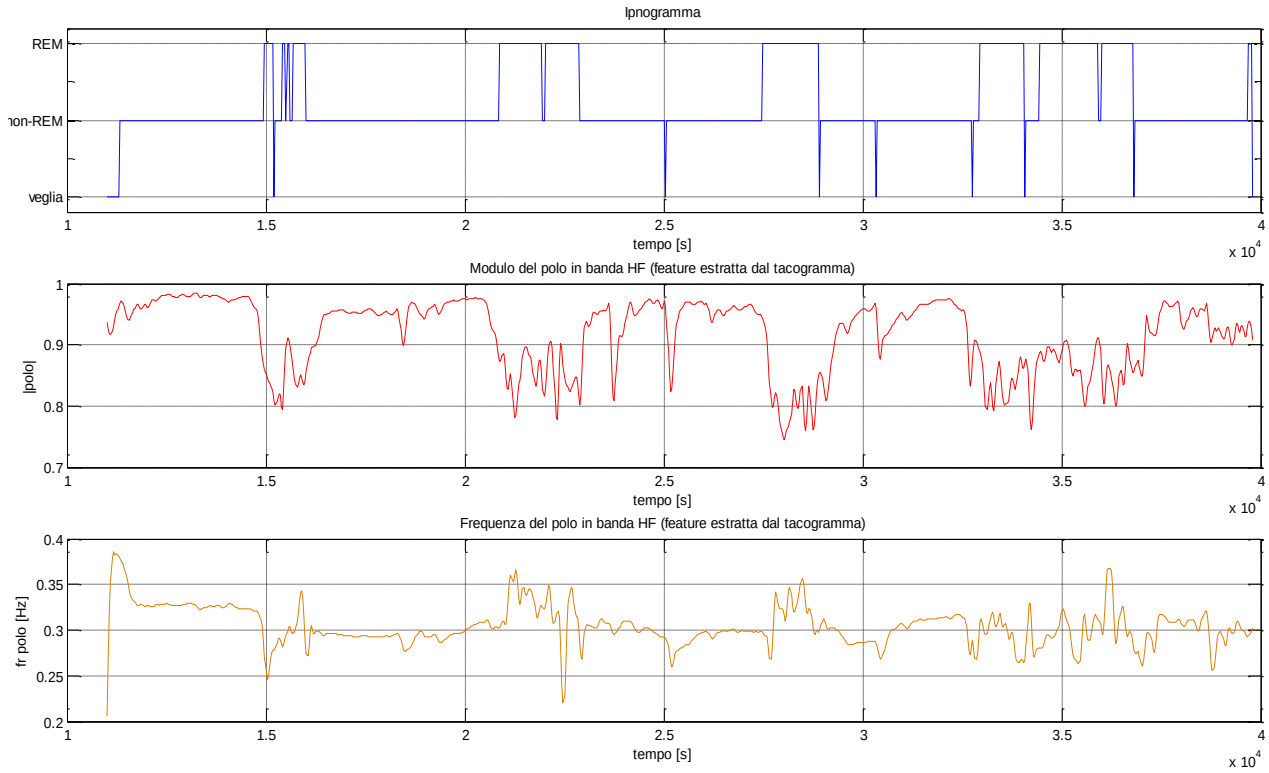

Figura 54: *features* spettrali estratte dal tacogramma. Vengono rappresentati il modulo e la frequenza del polo del modello TVAM in banda HF.

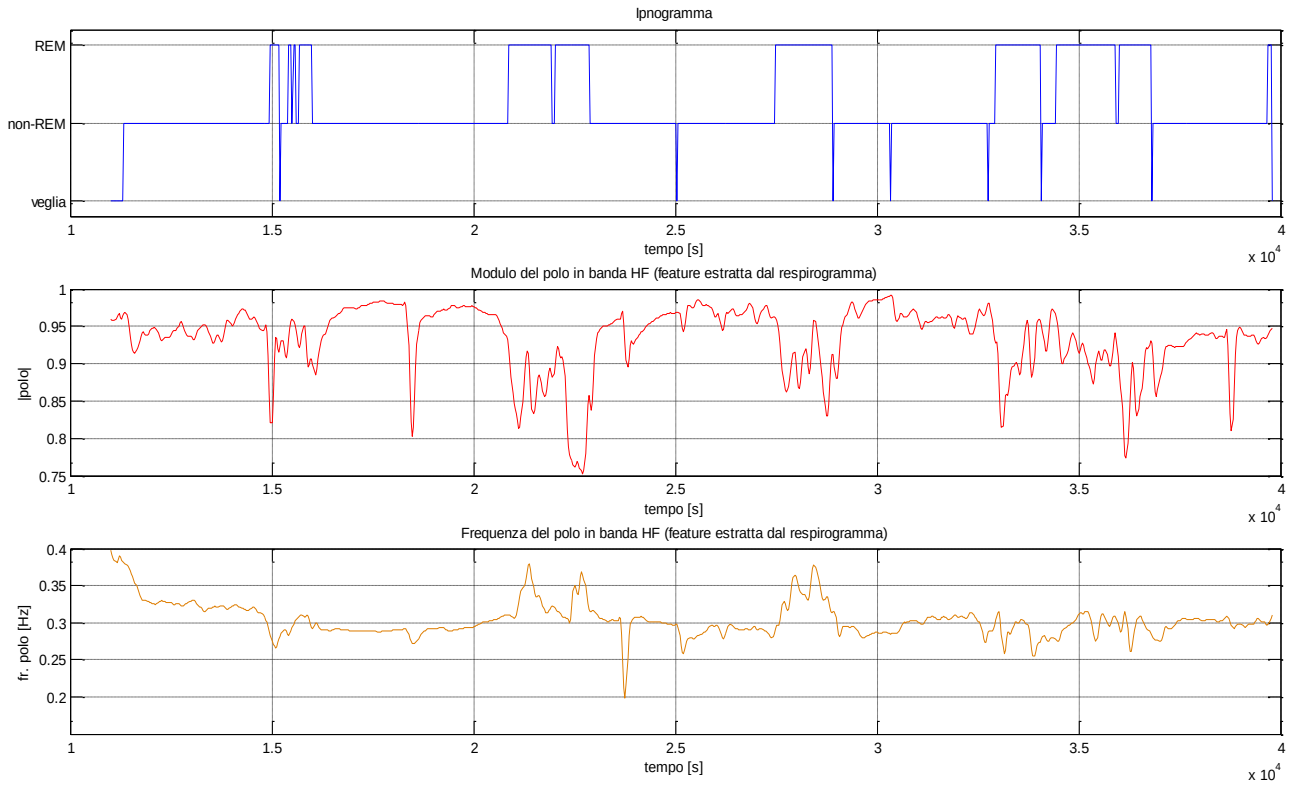

Figura 55: *features* spettrali estratte dal respirogramma. Vengono rappresentati il modulo e la frequenza del polo del modello TVAM in banda HF.

La Figura 56 evidenzia le PSD stimate, mediante i coefficienti del modello TVAM, per ogni campione di tacogramma in corrispondenza di una transizione dalla fase REM allo stadio 2 non-REM. Tale cambiamento è evidenziato da un incremento della potenza del segnale in banda HF.

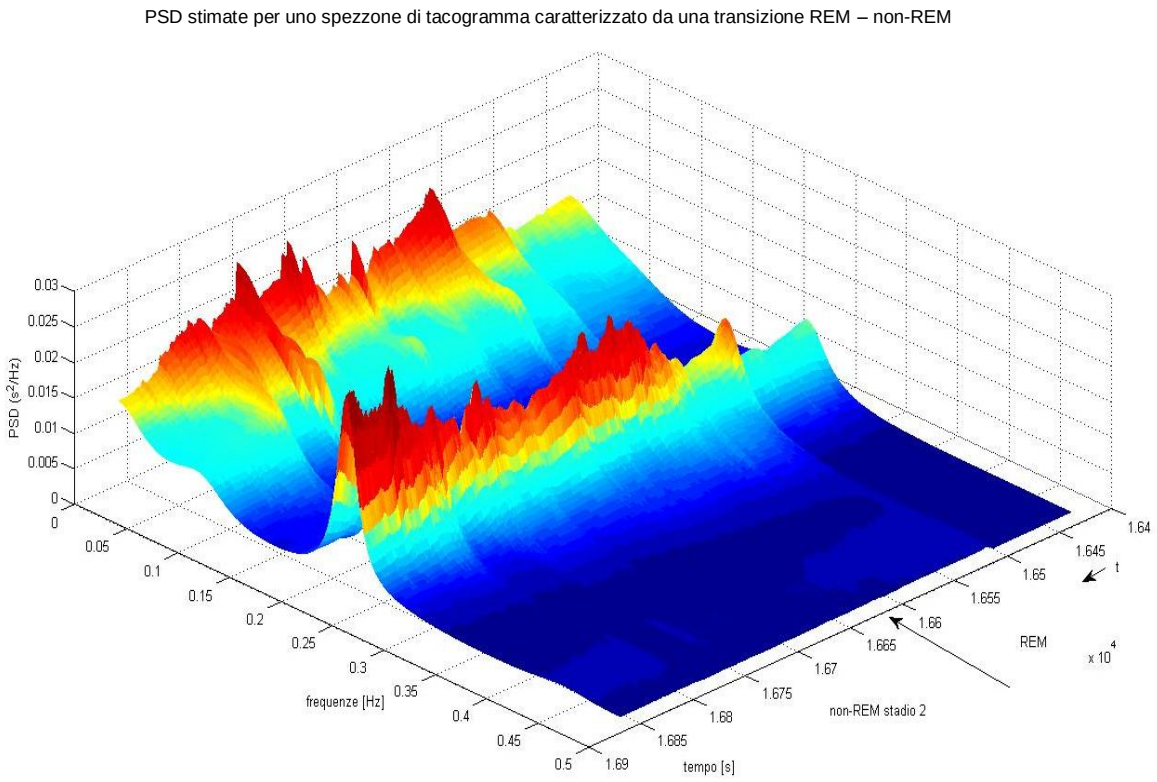

Figura 56: rappresentazione delle PSD stimate dai coefficienti del modello TVAM del tacogramma in corrispondenza di una transizione dalla fase REM allo stadio 2 non-REM.

4.4 Studio statistico dei descrittori estratti dalle serie di variabilità

Lo studio statistico delle *features* ottenute dall'analisi tempo-variante del tacogramma e del respirogramma è stato condotto con l'obiettivo di evidenziarne il contenuto informativo in termini di capacità di discriminazione tra veglia, sonno non-REM e sonno REM.

Una valutazione preliminare della capacità distintiva del singolo descrittore, come già esposto nel paragrafo 3.4.6, è stata effettuata mediante curve ROC costruite per valori della soglia variabili da 0 a 1 con passo 0.001.

Con riferimento al confronto tra una fase del sonno (veglia o non-REM oppure REM) rispetto alle altre due raggruppate insieme, si riporta, a titolo d'esempio, la Figura 57. Essa rappresenta la curva ROC costruita per valutare la capacità del descrittore $|polo|$ del tacogramma nella discriminazione tra la classe 0 (epoche non-REM) e la classe 1 (epoche di veglia + epoche REM). L'area sottesa alla curva (AUC) e il coefficiente K di Cohen vengono utilizzati come parametri di merito per giudicare la capacità discriminativa del singolo descrittore. Il coefficiente K viene calcolato usando la tabella di contingenza ottenuta con il valore soglia avente distanza minima dal punto di perfetta classificazione (0,1).

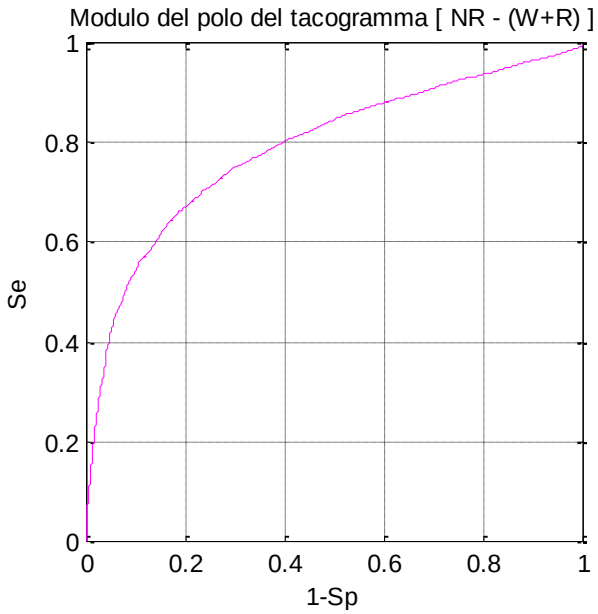

Figura 57: curva ROC costruita per valutare la capacità distintiva del modulo del polo in banda HF del tacogramma tra la classe 0 (epoche non-REM, NR) e la classe 1 (epoche di veglia + epoche REM, W+R).

I valori assunti dai parametri di merito AUC e K in ciascuna delle tre casistiche analizzate sono riportati nella Tabella 12.

feature	**W – (R+NR)**		**R – (W+NR)**		**NR – (W+R)**	
	$\boldsymbol{AUC}$	$\boldsymbol{K}$	$\boldsymbol{AUC}$	$\boldsymbol{K}$	$\boldsymbol{AUC}$	$\boldsymbol{K}$
$\overline{\boldsymbol{RR}}$ **1** ***epoca*** [s]	0,36	-0,03	0,43	-0,06	0,61	0,11
$\overline{\boldsymbol{RR}}$ **5** ***epoche*** [s]	0,37	-0,03	0,42	-0,05	0,61	0,11
$\boldsymbol{\sigma_{RR}}$ **1** ***epoca*** [s]	0,70	0,12	0,52	0,03	0,42	-0,09
$\boldsymbol{\sigma_{RR}}$ **5** ***epoche*** [s]	0,76	0,15	0,55	0,06	0,37	-0,15
$\boldsymbol{VLF}$ %	0,62	0,05	0,64	0,16	0,34	-0,15
$\boldsymbol{LF}$ %	0,46	-0,01	0,59	0,10	0,43	-0,07
$\boldsymbol{HF}$ %	0,43	-0,01	0,35	-0,06	0,65	0,20
$\boldsymbol{TP}$ [s^2]	0,75	0,15	0,51	0,02	0,41	-0,10
$\boldsymbol{\lvert polo \rvert}$ tacogramma	0,34	-0,06	0,21	-0,09	0,79	0,40
$\boldsymbol{fr.polo}$ tacogramma [Hz]	0,41	-0,03	0,51	0,51	0,52	0,02
$\boldsymbol{LF/HF}$	0,54	0,02	0,64	0,16	0,37	-0,10
$\boldsymbol{LF_n}$	0,54	0,02	0,64	0,16	0,37	-0,09
$\boldsymbol{HF_n}$	0,46	-0,01	0,36	-0,09	0,63	0,17
$\boldsymbol{\lvert polo \rvert}$ respirogramma	0,43	-0,02	0,34	-0,09	0,65	0,18
$\boldsymbol{fr.polo}$ respirogramma [Hz]	0,44	-0,02	0,52	0,03	0,51	0,01

Tabella 12: parametri AUC e K usati per valutare la capacità di discriminazione dei descrittori temporali e spettrali tra veglia e [REM + non-REM] (colonne 2 e 3), REM e [veglia + non-REM] (colonne 4 e 5), non-REM e [veglia + REM] (colonne 6 e 7).

I risultati riportati nella Tabella 12 ed evidenziati in arancione mostrano una capacità distintiva discreta con $0.65 \leq AUC \leq 0.76$ e $0.12 \leq K \leq 0.20$ per le seguenti *features*:

- deviazione standard degli intervalli RR su 1 e 5 epoche nella discriminazione tra Veglia e REM + non-REM raggruppati insieme
- potenza totale (TP) nella discriminazione tra Veglia e REM + non-REM raggruppati insieme
- potenza percentuale in banda HF ($HF\%$) nella discriminazione tra non-REM e REM + veglia raggruppati insieme
- modulo del polo in banda HF del respirogramma nella discriminazione tra non-REM e REM + veglia raggruppati insieme

Una buona distinzione tra non-REM e REM + veglia raggruppati insieme è fornita dal modulo del polo in banda HF del tacogramma. Esso, infatti, è caratterizzato da un valore AUC pari 0.79 e un coefficiente K pari a 0.4.

Si vuole sottolineare che i risultati ottenuti sulla deviazione standard degli intervalli RR e sulla potenza totale del tacogramma sono molto simili, dal momento che la potenza nel dominio delle frequenze e la varianza nel dominio del tempo hanno lo stesso contenuto informativo.

Per il confronto di coppie di fasi si riporta, a titolo di esempio, la Figura 58 con la curva ROC costruita per il descrittore potenza totale (TP). In questo caso si valuta la capacità di questa *feature* di discriminare le epoche di sonno non-REM da quelle di sonno REM. Anche in questo caso l'area sottesa alla curva (AUC) e il coefficiente K di Cohen vengono utilizzati come parametri di merito per giudicare la capacità discriminativa del singolo descrittore. Il coefficiente K viene calcolato usando la tabella di contingenza ottenuta con il valore soglia avente distanza minima dal punto di perfetta classificazione (0,1).

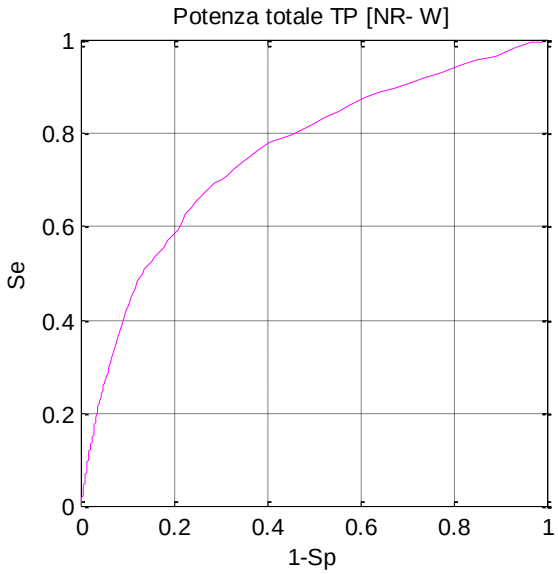

Figura 58: curva ROC costruita per valutare la capacità distintiva della potenza totale del tacogramma tra le epoche di sonno non-REM (NR) e quelle di sonno REM (R).

I valori assunti dai parametri di merito AUC e K in ciascuna delle tre casistiche analizzate sono riportati nella Tabella 13.

feature	W – R		W – NR		NR – R	
	AUC	K	AUC	K	AUC	K
$\overline{RR}$ **1** $epoca$ [s]	0,43	-0,03	0,34	-0,05	0,41	-0,07
$\overline{RR}$ **5** $epoche$ [s]	0,44	-0,03	0,35	-0,05	0,41	-0,07
σ_{RR} **1** $epoca$ [s]	0,68	0,23	0,71	0,14	0,53	0,05
σ_{RR} **5** $epoche$ [s]	0,73	0,28	0,77	0,20	0,58	0,09
VLF %	0,50	0,01	0,65	0,08	0,66	0,19
LF %	0,39	-0,12	0,49	-0,01	0,59	0,10
HF %	0,56	0,07	0,39	-0,02	0,34	-0,07
TP [s^2]	0,73	0,32	0,76	0,19	0,54	0,04
$\lvert polo \rvert$ tacogramma	0,56	0,08	0,27	-0,10	0,19	-0,07
$fr.polo$ tacogramma [Hz]	0,41	-0,10	0,41	-0,04	0,51	0,02
LF/HF	0,42	-0,06	0,58	0,05	0,65	0,17
LF_n	0,41	-0,07	0,57	0,04	0,65	0,17
HF_n	0,59	0,11	0,43	-0,03	0,36	-0,09
$\lvert polo \rvert$ respirogramma	0,56	0,09	0,40	-0,04	0,33	-0,10
$fr.polo$ respirogramma [Hz]	0,43	-0,07	0,44	-0,02	0,51	0,02

Tabella 13: parametri AUC e K usati per valutare la capacità distintiva dei descrittori temporali e spettrali tra veglia e REM (colonne 2 e 3), veglia e non-REM (colonne 4 e 5), non-REM e REM (colonne 6 e 7).

I risultati riportati nella Tabella 13 ed evidenziati in arancione mostrano una capacità distintiva discreta con $0.65 \leq AUC \leq 0.77$ e $0.14 \leq K \leq 0.32$ per le seguenti *features*:

- deviazione standard degli intervalli RR su 1 e 5 epoche nella discriminazione tra Veglia e REM e Veglia e non-REM
- potenza totale (TP) nella discriminazione tra Veglia e REM e Veglia e non-REM
- potenza percentuale in banda VLF (VLF%) nella discriminazione tra non-REM e REM
- rapporto LF/HF nella discriminazione tra non-REM e REM
- potenza in banda LF in unità normalizzate (LF_n) nella discriminazione tra non-REM e REM

I risultati ottenuti sulla deviazione standard degli intervalli RR e sulla potenza totale del tacogramma confermano quelli riportati nella Tabella 12. I risultati riportati nella Tabella 12 relativamente alla potenza in banda HF percentuale HF% e ai moduli dei poli in banda

HF del tacogramma e del respirogramma non risultano sufficientemente significativi nell'analisi di coppie di fasi (Tabella 13).

Una seconda valutazione del contenuto informativo dei descrittori è stata effettuata mediante analisi di varianza ANOVA e comparazioni *post-hoc* con correzione di Bonferroni.

I risultati ottenuti nel confronto tra i gruppi contenenti i valori medi del singolo descrittore, per ciascuna delle 17 registrazioni, nelle fasi di veglia, sonno non-REM e sonno REM sono riportati nella Tabella 14.

feature	**W**	**Diff.**	**NR**	**Diff.**	**R**	**Diff.**	p_{val}
	$\mu \pm \sigma$		$\mu \pm \sigma$		$\mu \pm \sigma$		
$\overline{RR}$ **1** ***epoca*** [s]	0,909 ± 0,054		0,973 ± 0,076		0,943 ± 0,075		0,03423
$\overline{RR}$ **5** ***epoche*** [s]	0,907 ± 0,053		0,972 ± 0,076		0,940 ± 0,074		0,02867
σ_{RR} **1** ***epoca*** [s]	0,090 ± 0,028	NR,R	0,064 ± 0,017	W	0,068 ± 0,019	W	0,00233
σ_{RR} **5** ***epoche*** [s]	0,115 ± 0,028	NR,R	0,074 ± 0,018	W	0,081 ± 0,021	W	4,33E-06
VLF %	3,02 ± 0,75	NR	2,38 ± 0, 60	R,W	3,04 ± 0,63	NR	0,00706
LF %	8,91 ± 1,54		8,76 ± 1,86		9,68 ± 1,44		0,21731
HF %	22,69 ± 6,37		27,29 ± 7,67	R	20,86 ± 5,97	NR	0,02205
TP [s^2]	0,900 ± 0,292	NR	0,671 ± 0,193	W	0,699 ± 0,233		0,01608
$\lvert polo \rvert$ tacogramma	0,865 ± 0,031	NR	0,905 ± 0,027	R,W	0,847 ± 0,014	NR	5,23E-08
$fr.polo$ tacogramma [Hz]	0,297 ± 0,028		0,299 ± 0,035		0,300 ± 0,030		0,97207
LF/HF	0,644 ± 0,509		0,534 ± 0,499		0,652 ± 0,473		0,74067
LF_n	0,318 ± 0,111		0,281 ± 0,124		0,344 ± 0,112		0,29364
HF_n	0,682 ± 0,111		0,719 ± 0,124		0,656 ± 0,112		0,29364
$\lvert polo \rvert$ respirogramma	0,844 ± 0,059		0,880 ± 0,051	R	0,835 ± 0,049	NR	0,03774
$fr.polo$ respirogramma [Hz]	0,301 ± 0,033		0,298 ± 0,033		0,299 ± 0,030		0,95237

Tabella 14: analisi di varianza ANOVA effettuata sulle *features* estratte dal tacogramma e dal respirogramma. Per ogni gruppo si riportano media e deviazione standard dei valori medi dei descrittori delle 17 registrazioni. Il p-value (p_{val}) è associato al confronto tra i tre gruppi; nei casi con $p_{val} < 0.05$ si riportano nella colonna Diff. i nomi dei gruppi che presentano differenze statisticamente significative. La lettera W identifica la veglia, NR il non-REM e R il REM.

I risultati ottenuti nel confronto tra i quattro gruppi contenenti i valori medi del singolo descrittore, per ciascuna delle 17 registrazioni, nelle fasi di veglia, sonno leggero, sonno profondo e sonno REM sono riportati nella Tabella 15.

feature	**V**	**Diff.**	**L**	**Diff.**	**D**	**Diff.**	**R**	**Diff.**	p_{val}
	$\mu \pm \sigma$		$\mu \pm \sigma$		$\mu \pm \sigma$		$\mu \pm \sigma$		
$\overline{RR}$ 1 $epoca$ [s]	0,909 ± 0,054		0,976 ± 0,074		0,957 ± 0,082		0,943 ± 0,075		0,05975
$\overline{RR}$ 5 $epoche$ [s]	0,907 ± 0,053	L	0,975 ± 0,074	W	0,956 ± 0,081		0,940 ± 0,074		0,04980
σ_{RR} 1 $epoca$ [s]	0,090 ± 0,028	D,L,R	0,069 ± 0,018	D,W	0,049 ± 0,013	L,R,W	0,068 ± 0,019	D,W	3,06E-06
σ_{RR} 5 $epoche$ [s]	0,115 ± 0,028	D,L,R	0,079 ± 0,019	D,W	0,054 ± 0,015	L,R,W	0,081 ± 0,021	D,W	2,24E-10
VLF %	3,02 ± 0,75	D	2,56 ± 0,58	D	1,74 ± 0,58	L,R,W	3,04 ± 0,63	D	4,74E-07
LF %	8,91 ± 1,54		8,98 ± 1,74		7,99 ± 1,74		9,68 ± 1,44		0,07323
HF %	22,69 ± 6,37	D	25,55 ± 7,18	D	33,20 ± 7,18	L,R,W	20,86 ± 5,97	D	4,32E-05
TP [s^2]	0,900 ± 0,292	D	0,715 ± 0,205		0,514 ± 0,171	W	0,699 ± 0,233		0,00013
$\|polo\|$ tacogramma	0,865 ± 0,031	D,L	0,898 ± 0,026	D,R,W	0,928 ± 0,034	L,R,W	0,847 ± 0,014	D,L	2,42E-12
$fr.polo$ tacogramma [Hz]	0,297 ± 0,028		0,297 ± 0,035		0,304 ± 0,037		0,300 ± 0,030		0,92297
LF/HF	0,644 ± 0,509		0,572 ± 0,518		0,386 ± 0,434		0,652 ± 0,473		0,35183
LF_n	0,318 ± 0,111		0,297 ± 0,123		0,225 ± 0,128		0,344 ± 0,112		0,03044
HF_n	0,682 ± 0,111		0,703 ± 0,123		0,775 ± 0,128		0,656 ± 0,112		0,03044
$\|polo\|$ respirogramma	0,844 ± 0,059	D	0,875 ± 0,052		0,901 ± 0,053	R,W	0,835 ± 0,049	D	0,00194
$fr.polo$ respirogramma [Hz]	0,301 ± 0,033		0,296 ± 0,033		0,304 ± 0,037		0,299 ± 0,030		0,91079

Tabella 15: analisi di varianza ANOVA effettuata sulle *features* estratte dal tacogramma e dal respirogramma. Per ogni gruppo si riportano media e deviazione standard dei valori medi dei descrittori delle 17 registrazioni. Il p-value (p_{val}) è associato al confronto tra i quattro gruppi; nei casi con $p_{val} < 0.05$ si riportano nella colonna Diff. i nomi dei gruppi che presentano differenze statisticamente significative. La lettera W identifica la veglia, L il sonno leggero, D il sonno profondo e R il sonno REM.

Facendo riferimento ai risultati delle Tabelle 14 e 15, per i quali si ha una differenza statisticamente significativa tra due o più gruppi confrontati ($p_{val} < 0.05$), si può affermare che:

- la media degli intervalli RR calcolata su 5 epoche discrimina la veglia dal sonno leggero
- le deviazioni standard degli intervalli RR calcolate su 1 e 5 epoche sono in grado di discriminare la veglia dal REM, dal non-REM (stadi 1, 2 e 3 raggruppati insieme),

dal sonno leggero e dal sonno profondo. Esse permettono anche di distinguere il sonno profondo da quello leggero e dal REM.

- la potenza $VLF\%$ differenzia il non-REM (stadi 1, 2 e 3 raggruppati insieme) dalla veglia e dal REM. Inoltre il sonno profondo può essere distinto, in base ai valori assunti dal descrittore, dalla veglia, dal REM e dal sonno leggero.
- la potenza $HF\%$ permette di differenziare il sonno REM dal non-REM (stadi 1, 2 e 3 raggruppati insieme). Il sonno profondo, inoltre, può essere facilmente distinto dalla veglia, dal sonno leggero e dal REM.
- la potenza totale TP discrimina la veglia dal non-REM (stadi 1, 2 e 3 raggruppati insieme) e dal sonno profondo.
- il modulo del polo in banda HF del tacogramma permette di distinguere la veglia e il REM dal non-REM (stadi 1, 2 e 3 raggruppati insieme), dal sonno leggero e da quello profondo. Gli ultimi due possono essere, infine, differenziati l'uno dall'altro.
- il modulo del polo in banda HF del respirogramma permette di discriminare il REM dal non-REM (stadi 1, 2 e 3 raggruppati insieme). Il sonno profondo, inoltre, può essere differenziato dalla veglia e dal REM.

Per tutte le altre *feature* la differenza tra le medie dei gruppi confrontati non è risultata statisticamente significativa.

Le Figure seguenti riportano la rappresentazione grafica delle differenze statisticamente significative trovate per la deviazione standard degli intervalli RR su 5 epoche (Figure 59 e 60), per la potenza $VLF\%$ (Figure 61 e 62), per la potenza $HF\%$ (Figure 63 e 64), per la potenza totale TP (Figure 65 e 66) e per i moduli del polo in banda HF del tacogramma e del respirogramma (Figure 67 - 70). I segmenti orizzontali, in colore rosso, blu e grigio, rappresentano gli intervalli di confidenza al 95% dei valori assunti dal descrittore in corrispondenza di una specifica fase del sonno (W, NR e R oppure W, L, D e R). Le linee tratteggiate in verde isolano il segmento blu dimostrando la differenza statisticamente significativa, trovata con l'analisi ANOVA, del gruppo ad esso associato rispetto ai gruppi associati ai segmenti rossi. Il segmento grigio corrisponde ad un gruppo che non differisce statisticamente da quello associato al segmento blu, si nota infatti la sovrapposizione tra i segmenti in questione.

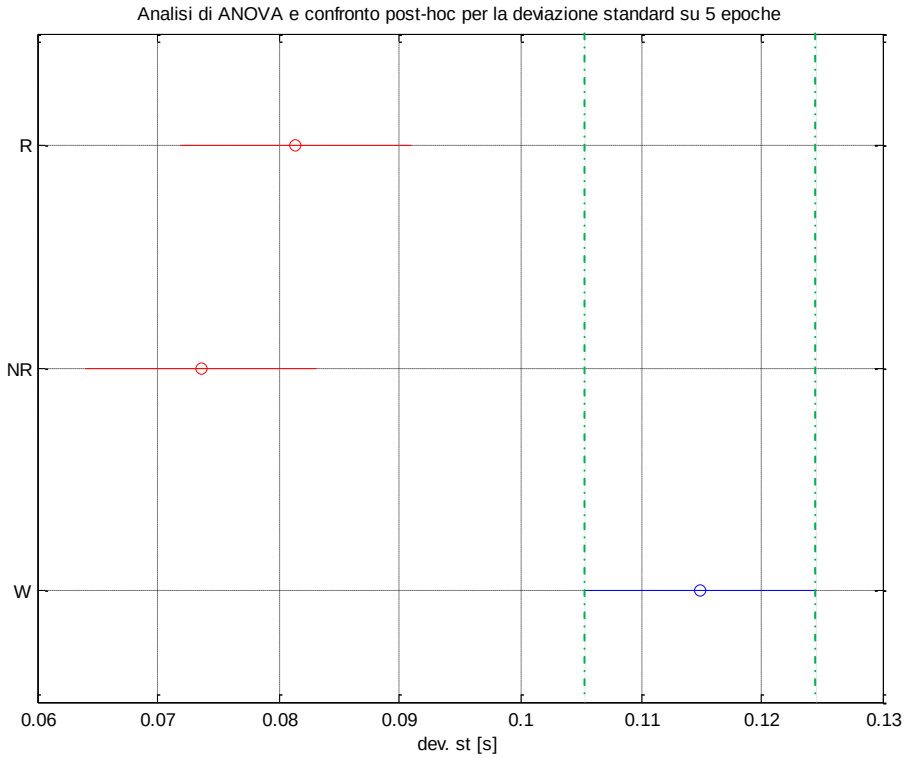

Figura 59: analisi ANOVA e confronto post-hoc dei tre gruppi W, NR e R per il descrittore σ_{RR} 5 $epoche$.

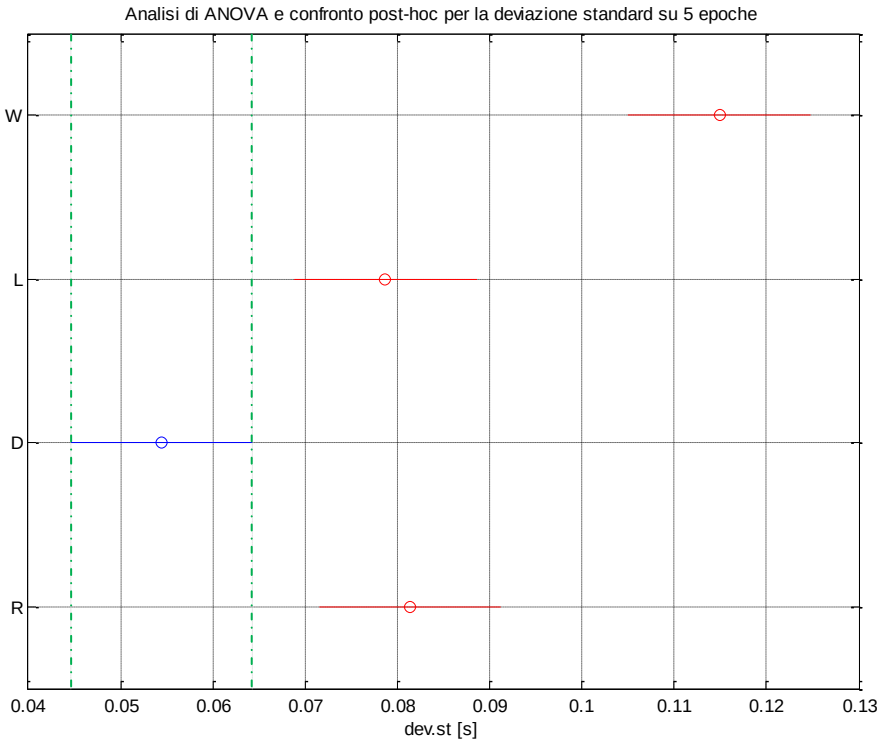

Figura 60: analisi ANOVA e confronto post-hoc dei quattro gruppi W, L, D e R per il descrittore σ_{RR} 5 $epoche$.

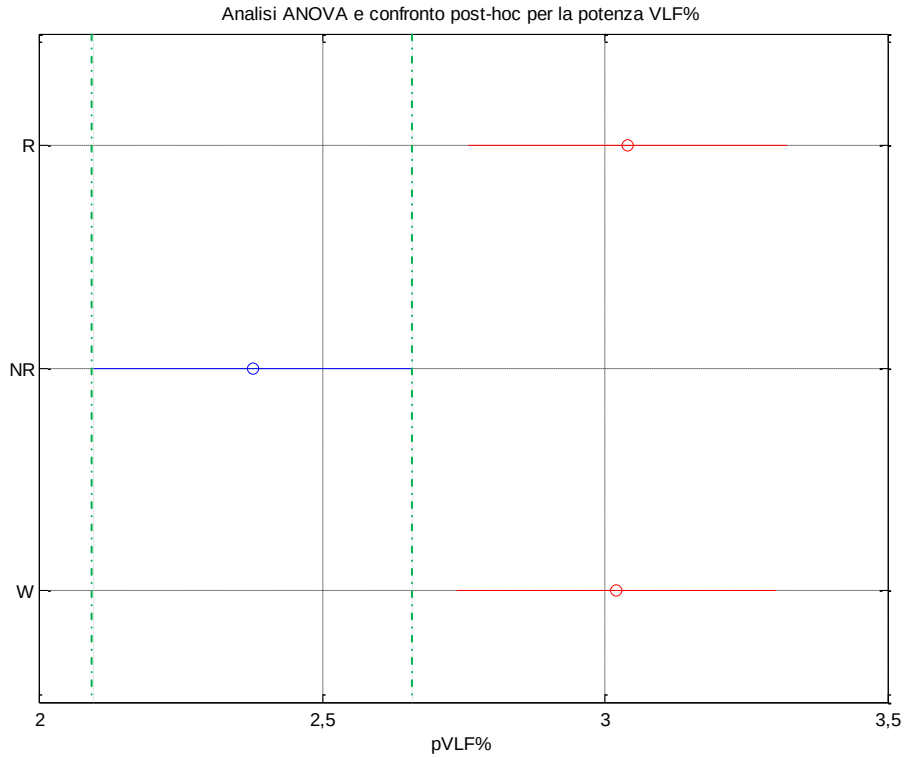

Figura 61: analisi ANOVA e confronto post-hoc dei tre gruppi W, NR e R per il descrittore $VLF\%$.

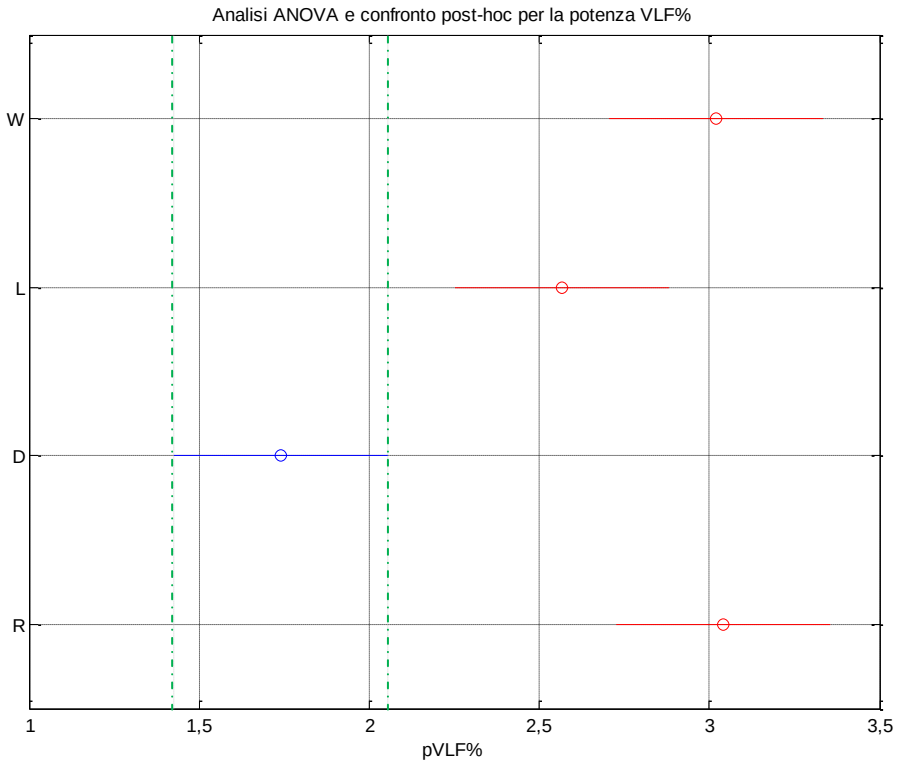

Figura 62: analisi ANOVA e confronto post-hoc dei quattro gruppi W, L, D e R per il descrittore $VLF\%$.

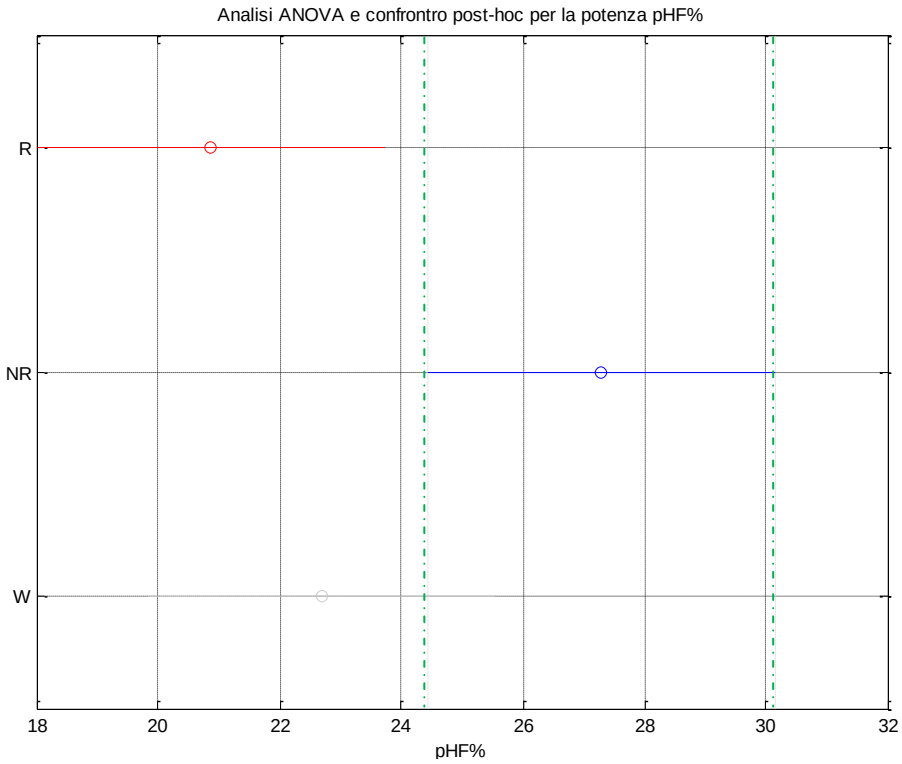

Figura 63: analisi ANOVA e confronto post-hoc dei tre gruppi W, NR e R per il descrittore *HF*%.

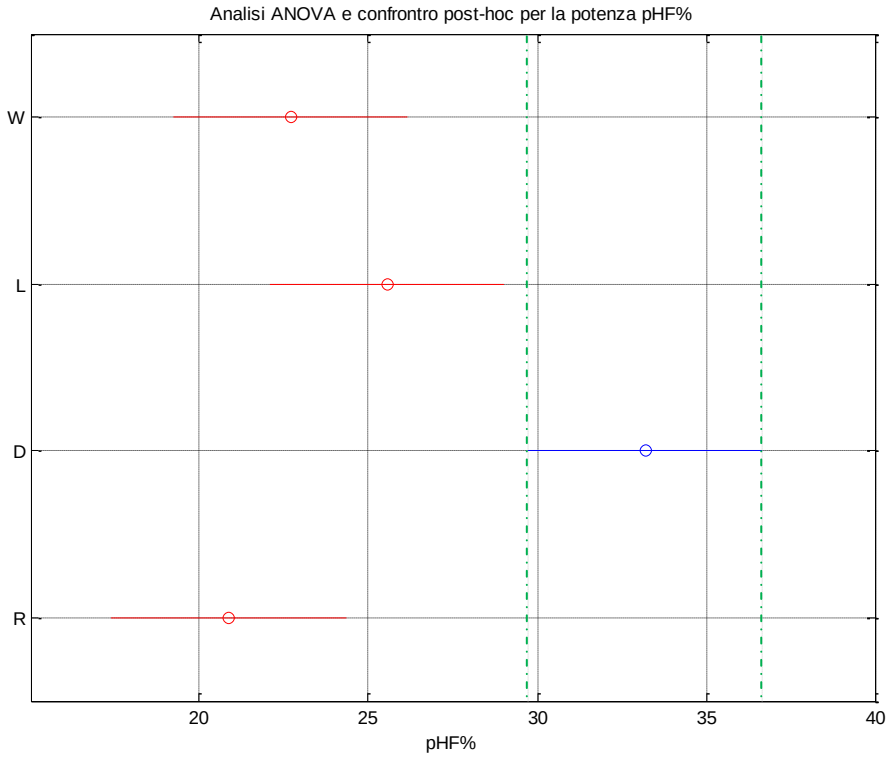

Figura 64: analisi ANOVA e confronto post-hoc dei quattro gruppi W, L, D e R per il descrittore *HF*%.

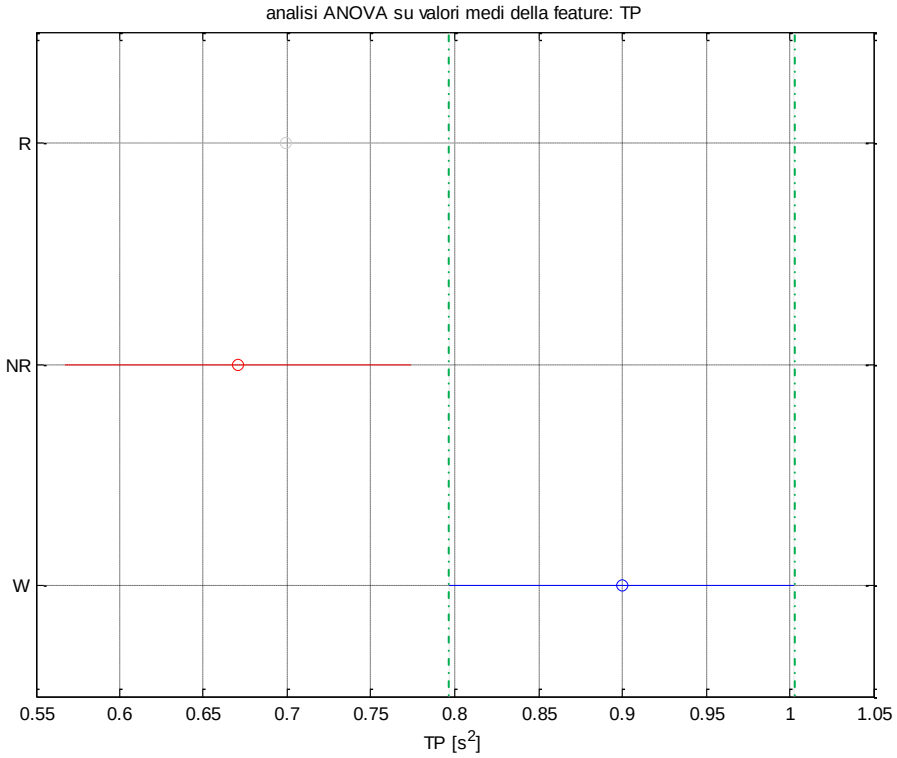

Figura 65: analisi ANOVA e confronto post-hoc dei tre gruppi W, NR e R per il descrittore TP.

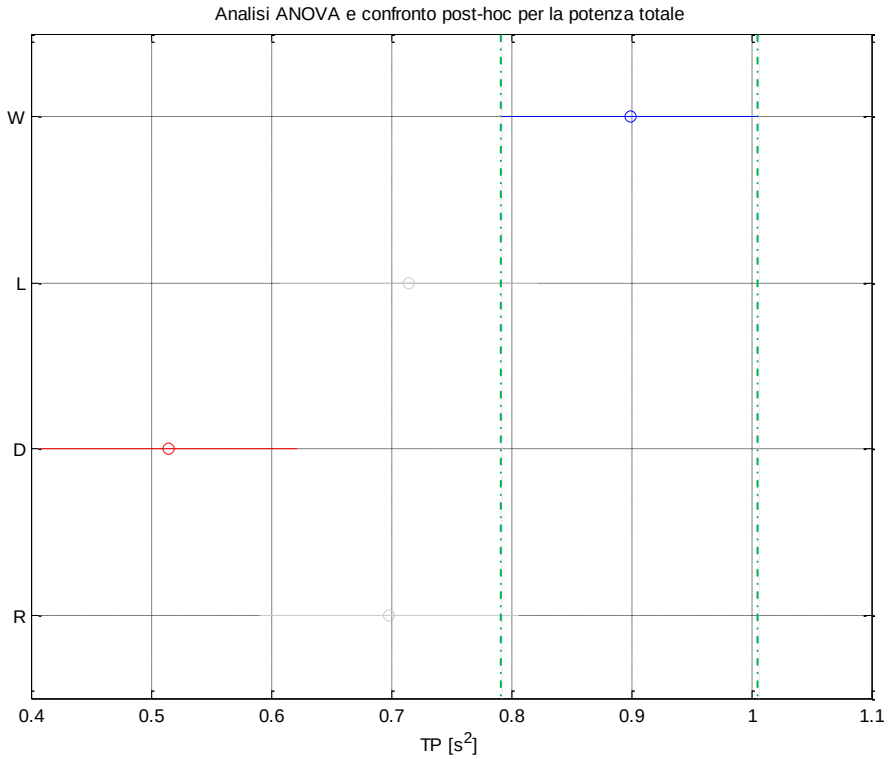

Figura 66: analisi ANOVA e confronto post-hoc dei quattro gruppi W, L, D e R per il descrittore TP.

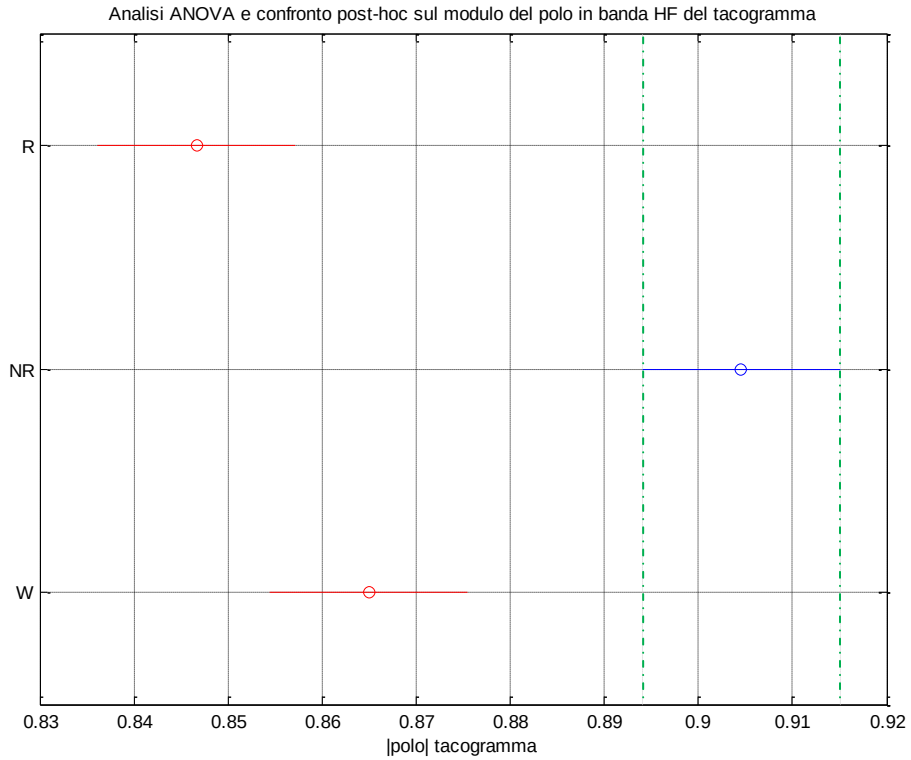

Figura 67: analisi ANOVA e confronto post-hoc dei tre gruppi W, NR e R per il descrittore $|polo|$ in banda HF del tacogramma.

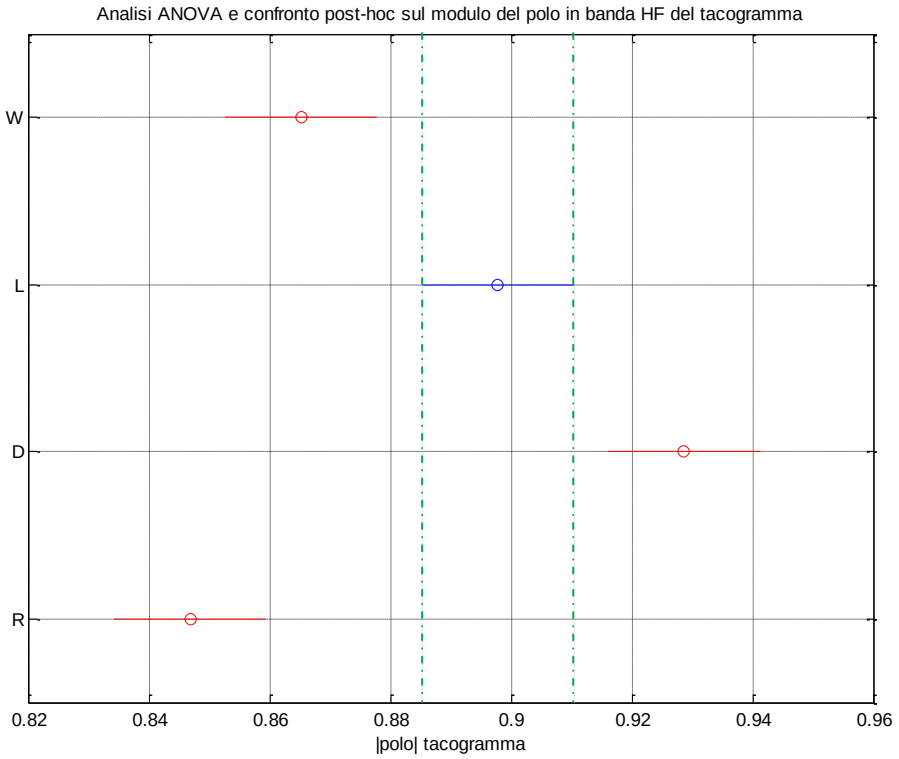

Figura 68: analisi ANOVA e confronto post-hoc dei quattro gruppi W, L, D e R per il descrittore $|polo|$ in banda HF del tacogramma.

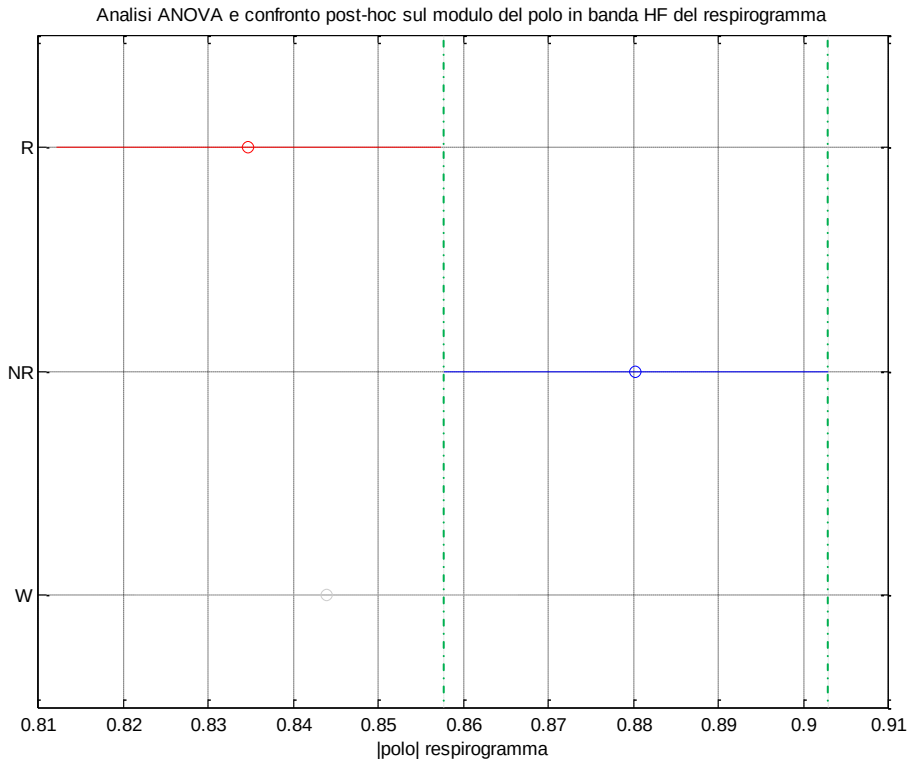

Figura 69: analisi ANOVA e confronto post-hoc dei tre gruppi W, NR e R per il descrittore $|polo|$ in banda HF del respirogramma.

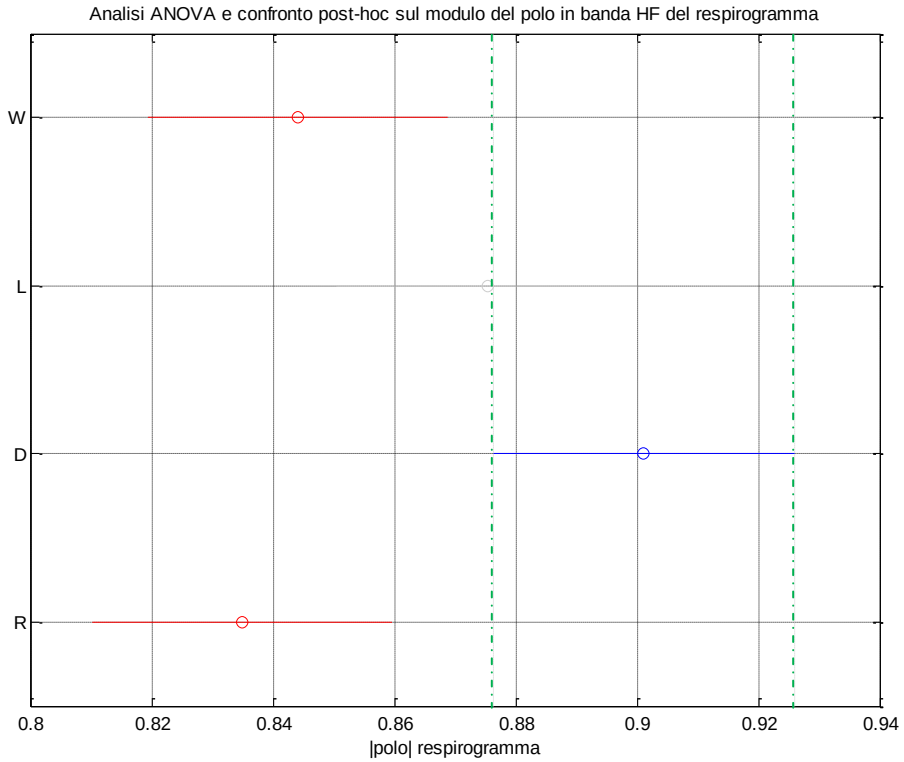

Figura 70: analisi ANOVA e confronto post-hoc dei quattro gruppi W, L, D e R per il descrittore $|polo|$ in banda HF del respirogramma.

4.4.1 Risultati relativi al confronto tra le notti di controllo e di trattamento

Il confronto tra le *features* estratte dai segnali acquisiti con la maglietta sensorizzata nella notte di controllo e in quella di trattamento ha l'obiettivo di valutare se il deficit di triptofano abbia modificato i valori che esse assumono nelle diverse fasi del sonno. I risultati ottenuti dall'analisi delle *features* mediante test t di Student sono riportati nella Tabella 16. Sono stati calcolati anche sei parametri rappresentanti il valore massimo e minimo della potenza in banda LF su tutta la notte, la loro differenza, il valore massimo e minimo della potenza in banda HF su tutta la notte e la loro differenza. Infine si è scelto di calcolare anche la latenza della prima fase REM (RL), la percentuale di sonno REM ($REM\%$) e l'efficienza del sonno (SE). Questi parametri sono solitamente utilizzati per la valutazione della qualità del sonno e sono derivati dall'analisi dell'ipnogramma. I risultati relativi ai nove parametri per i quali si è calcolato il valore medio su tutta la notte sono riportati nella Tabella 17.

feature	p_{val} **TN**	p_{val} **W**	p_{val} **NR**	p_{val} **R**
$\overline{RR}$ **1** ***epoca*** [s]	0,853168	0,154896	0,901304	0,901093
$\overline{RR}$ **5** ***epoche*** [s]	0,856033	0,195907	0,905823	0,90458
σ_{RR} **1** ***epoca*** [s]	0,644685	0,636674	0,616987	0,746615
σ_{RR} **5** ***epoche*** [s]	0,699771	0,604272	0,660358	0,707581
VLF %	0,818478	0,863511	0,815492	0,961087
LF %	0,882948	0,726459	0,892658	0,876852
HF %	0,803558	0,729664	0,816679	0,954266
TP [s^2]	0,896685	0,85619	0,919831	0,944452
$\lvert polo \rvert$ tacogramma	0,418572	0,348128	0,417894	0,173537
$fr.polo$ tacogramma [Hz]	0,681667	0,244066	0,664029	0,894024
LF/HF	0,891344	0,854	0,925528	0,80202
LF_n	0,826247	0,906667	0,829575	0,954945
HF_n	0,826247	0,906667	0,829575	0,954945
$\lvert polo \rvert$ respirogramma	0,903082	0,964977	0,90622	0,720306
$fr.polo$ respirogramma [Hz]	0,768231	0,374065	0,752672	0,911841

Tabella 16: confronto statistico dei valori medi assunti dai descrittori nella notte di controllo e in quella di trattamento. Si riportano i p-value (p_{val}) associati ai gruppi definiti su tutta la notte (TN), nelle epoche di veglia (W), in quelle di sonno non-REM (NR) e in quelle di sonno REM (R).

Parametro	p_{val} TN
$\boldsymbol{RL}$	0,662263
$\boldsymbol{REM}\%$	0,325884
$\boldsymbol{SE}$	0,319199
$\boldsymbol{LF\%_{max}}$	0,833862
$\boldsymbol{LF\%_{min}}$	0,595364
$\boldsymbol{\Delta LF}\%$	0,992014
$\boldsymbol{HF\%_{max}}$	0,910745
$\boldsymbol{HF\%_{min}}$	0,771947
$\boldsymbol{\Delta HF}\%$	0,792445

Tabella 17: confronto statistico dei valori medi assunti dai parametri calcolati dall'ipnogramma e da quelli ricavati dai descrittori $LF\%$ e $HF\%$ nella notte di controllo e in quella di trattamento. Si riportano i p-value (p_{val}) associati ai gruppi definiti su tutta la notte (TN).

I risultati ottenuti nelle Tabelle 16 e 17 dimostrano che non c'è una differenza statisticamente significativa ($p_{val} >= 0.05$) tra le medie delle popolazioni a cui appartengono i gruppi confrontati. Ne consegue che i valori assunti da tali parametri nella notte di trattamento non risultano significativamente differenti da quelli associati alla notte di controllo. Ciò potrebbe essere dovuto alle ridotte dimensioni del campione (8 soggetti) e al fatto che un'analisi volta ad individuare eventuali cambiamenti caratterizzanti il gruppo di soggetti e non il singolo individuo potrebbe risentire della variabilità inter-individuale. Si potrebbe, eventualmente, abbinare a questo lavoro su individui ai quali si cerca di indurre uno stato depressivo (dieta con deficit di triptofano) uno studio su soggetti con patologia depressiva effettivamente diagnosticata. In questo modo si otterrebbe una valutazione più completa delle eventuali variazioni dei parametri considerati.

Infine si è deciso di effettuare un'ultima analisi per valutare se, nel passaggio dalla notte di controllo a quella di trattamento, ci sia, per qualche parametro, un andamento omogeneo tra tutti i soggetti presi in analisi.

La Figura 71 riporta i valori assunti dal descrittore $HF\%$ nella notte di controllo (C) e in quella di trattamento (T) per tutti gli 8 soggetti. Per ciascuno di essi è stato considerato il valore medio assunto dalla *feature* durante l'intera notte (TN), nella fase di veglia (W), durante il sonno non-REM (NR) e durante il sonno REM (R). Tuttavia, si nota che per alcuni soggetti tale parametro aumenta nella notte di trattamento rispetto al valore assunto nella notte di controllo, per altri, invece, l'andamento risulta opposto con decremento della

potenza percentuale in banda HF nella notte di trattamento. Risultati del tutto analoghi sono stati ottenuti dalla valutazione degli altri parametri presi in analisi. Si può, quindi, concludere che l'andamento dei valori assunti dai parametri analizzati nella notte di controllo e in quella di trattamento non risulta uniforme tra i soggetti presi in analisi.

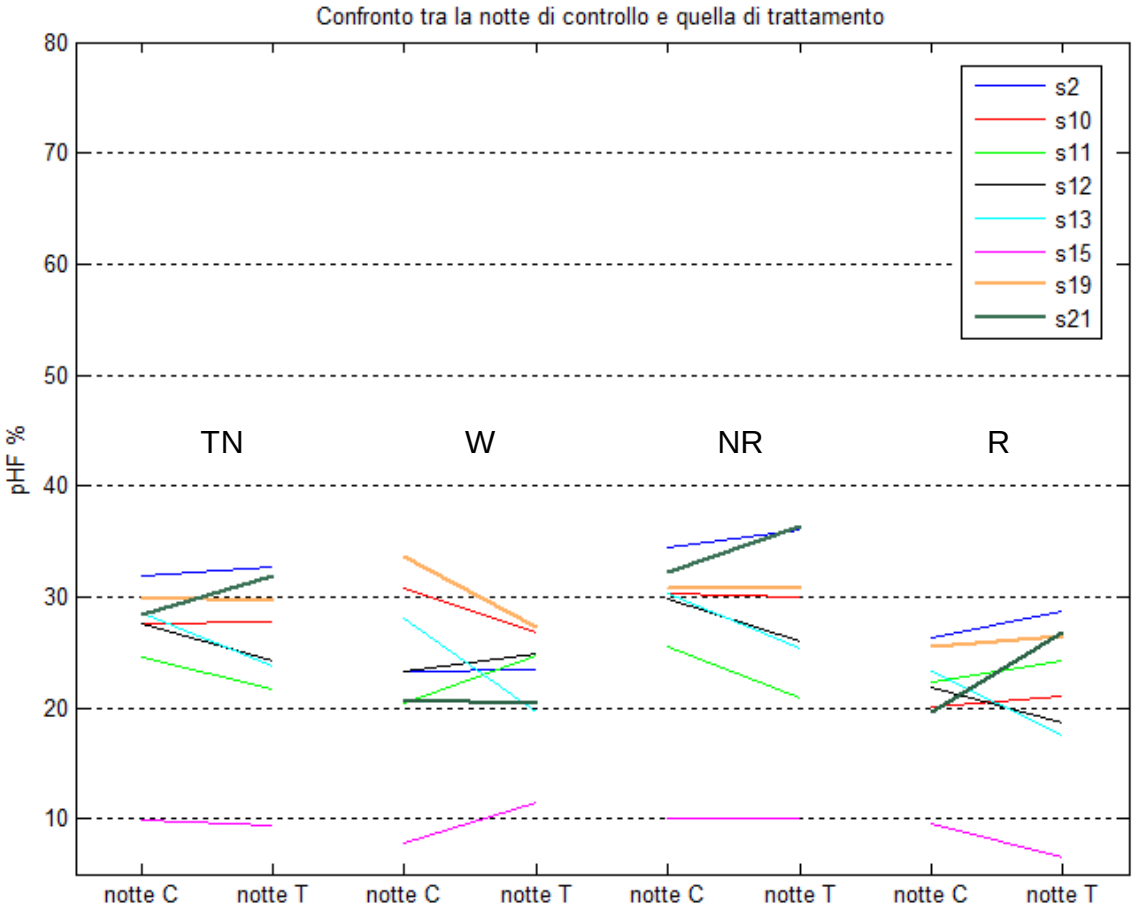

Figura 71: confronto tra i valori medi assunti, nella notte di controllo e in quella di trattamento, dal descrittore $HF\%$. I valori medi sono stati calcolati su tutta la notte (TN), in condizione di veglia (W) nel sonno non-REM (NR) e nelle fasi di sonno REM (R).

4.5 Risultati sullo studio, a posteriori, del movimento

Lo studio del movimento ottenuto dalla concatenazione dei segnali delle 17 osservazioni del dataset è volto ad individuare una soglia in grado di identificare le epoche della notte corrispondenti alla veglia.

L'analisi, effettuata con curve ROC, ha portato ad identificare il valore soglia $s_m = 0.003$ (espresso in unità normalizzate) come quello in grado di garantire una specificità superiore al 95%. La richiesta di una specificità molto alta deriva dall'esigenza di ridurre al minimo il numero di falsi positivi (epoche erroneamente classificate come veglia). La curva ROC costruita per i valori della soglia variabili da 0 a 1 con passo 0.001 è riportata nella Figura 72 72.

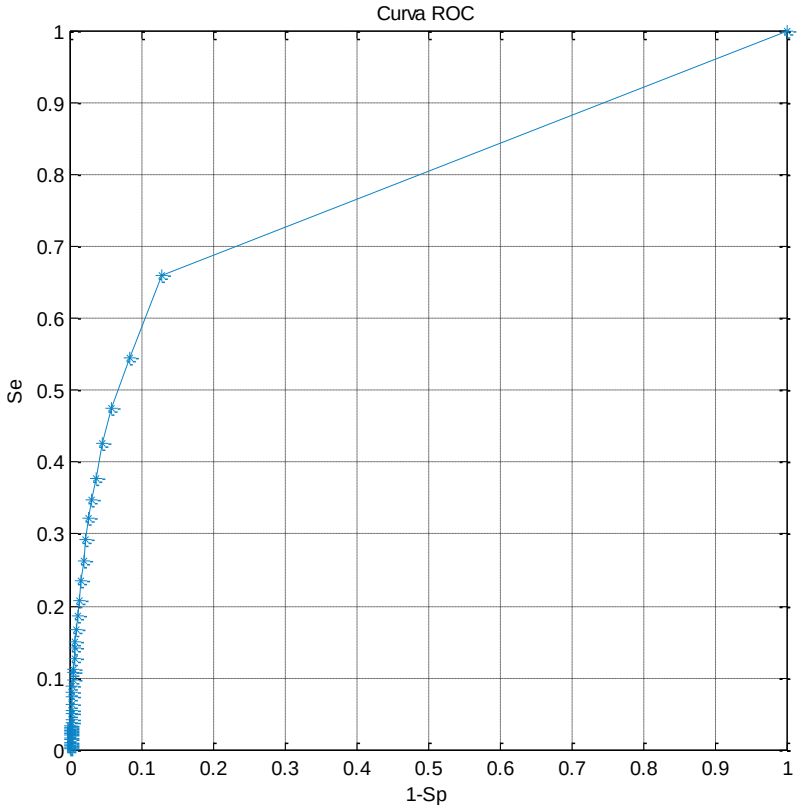

Figura 72: curva ROC costruita per l'identificazione della soglia sul movimento che discrimini le epoche di veglia con una specificità del 95%.

La soglia individuata porta i parametri di merito, considerati normalmente negli studi con curve ROC, ad assumere i seguenti valori:

- $Se = 48\%$
- $Sp = 94\%$
- $Acc = 91\%$
- $AUC = 0.78$
- $K = 0.38$

Si può notare che la soglia $s_m = 0.003$ permette di ottenere un'accuratezza molto elevata, un'area sottesa alla curva (AUC) significativa e un coefficiente K di Cohen discreto. La sensitività risulta bassa per il fatto che si è scelto di massimizzare la specificità.

Si è poi voluto valutare se la soglia, definita dall'analisi del vettore con i movimenti concatenati, possa risultare adatta alla discriminazione delle epoche di veglia sul segnale di movimento associato alla singola osservazione del dataset. I risultati ottenuti da questa analisi sono riportati nella Tabella 18.

Soggetto	**soglia**	Se	Sp	Acc	K
2 notte C	0,0030	0,58	0,97	0,94	0,53
2 notte T	0,0030	0,40	0,96	0,88	0,42
10 notte C	0,0030	0,37	0,93	0,92	0,13
10 notte T	0,0030	0,57	0,93	0,92	0,33
11 notte C	0,0030	0,29	0,98	0,94	0,35
11 notte T	0,0030	0,24	0,97	0,87	0,28
12 notte C	0,0030	0,40	0,93	0,88	0,31
12 notte T	0,0030	0,52	0,96	0,94	0,45
13 notte C	0,0030	0,41	0,92	0,89	0,26
13 notte T	0,0030	0,44	0,96	0,93	0,41
15 notte C	0,0030	0,48	0,95	0,94	0,18
15 notte T	0,0030	0,32	0,92	0,90	0,15
17 notte C	0,0030	0,48	0,95	0,93	0,37
19 notte C	0,0030	0,79	0,89	0,89	0,42
19 notte T	0,0030	0,69	0,89	0,87	0,44
21 notte C	0,0030	0,53	0,97	0,91	0,54
21 notte T	0,0030	0,59	0,95	0,89	0,57
media dei parametri	**0,0030**	**0,48**	**0,94**	**0,91**	**0,36**

Tabella 18: parametri di merito ottenuti applicando alla singola osservazione del dataset la soglia di movimento ottenuta dallo studio con curve ROC su tutti i movimenti concatenati.

I risultati riportati nella Tabella 18 dimostrano che la soglia $s_m = 0.003$ garantisce un'elevata specificità ($Sp \geq 89\%$) nel riconoscimento delle epoche di veglia anche nell'analisi sul singolo segnale di movimento. La media dei valori Se riportati nella colonna 3 coincide con la sensitività ottenuta nell'analisi del vettore contenente i

movimenti concatenati. Tuttavia per le osservazioni evidenziate in rosso si osserva un valore $Se < 48\%$.

Il post-processing del segnale di movimento, ricodificato in modo da associare il valore 1 al movimento sopra soglia e il valore 0 a quello sotto soglia, è stato effettuato con l'intento di incrementare la sensitività nell'analisi della singola osservazione del dataset. I parametri di merito ottenuti in seguito a questa operazione sono riportati nella Tabella 19.

Soggetto	$\boldsymbol{Se}$	$\boldsymbol{Sp}$	$\boldsymbol{Acc}$	$\boldsymbol{K}$
2 notte C	0,61	0,97	0,94	0,54
2 notte T	0,48	0,96	0,89	0,50
10 notte C	0,42	0,92	0,91	0,16
10 notte T	0,67	0,92	0,91	0,35
11 notte C	0,34	0,98	0,94	0,40
11 notte T	0,26	0,97	0,87	0,29
12 notte C	0,54	0,91	0,88	0,39
12 notte T	0,54	0,96	0,94	0,45
13 notte C	0,43	0,91	0,88	0,24
13 notte T	0,46	0,96	0,93	0,41
15 notte C	0,49	0,94	0,93	0,16
15 notte T	0,48	0,90	0,88	0,18
17 notte C	0,52	0,95	0,92	0,39
19 notte C	0,85	0,88	0,88	0,42
19 notte T	0,87	0,88	0,88	0,51
21 notte C	0,63	0,95	0,91	0,59
21 notte T	0,67	0,93	0,89	0,59
media dei parametri	**0,54**	**0,93**	**0,90**	**0,39**

Tabella 19: parametri di merito ottenuti in seguito al post-processing di tutti i segnali di movimento.

In seguito all'operazione di post-processing si nota che la specificità sul singolo segnale di movimento continua ad avere un valore molto elevato ($Sp \geq 88\%$); la sensitività sul singolo soggetto (colonna 2 della Tabella 19) risulta sempre superiore a quella ottenuta prima del post-processing (colonna 3 della Tabella 18). Tale miglioramento è dimostrato anche dal fatto che la media delle sensitività diventa pari al 54% e, quindi, superiore al 48% ottenuto nella Tabella 18. L'accuratezza non cambia in maniera significativa mentre il

valore medio assunto dal parametro K di Cohen migliora lievemente in seguito all'operazione di post-processing ($K = 0.39$ nella Tabella 19 rispetto a $K = 0.36$ nella Tabella 18).

La rappresentazione binaria del segnale di movimento prima e dopo l'operazione di post-processing è rappresentata nella Figura 73. Si nota che questo tipo di elaborazione permette di ottenere effettivamente un incremento della sensitività, vale a dire delle epoche correttamente classificate come veglia.

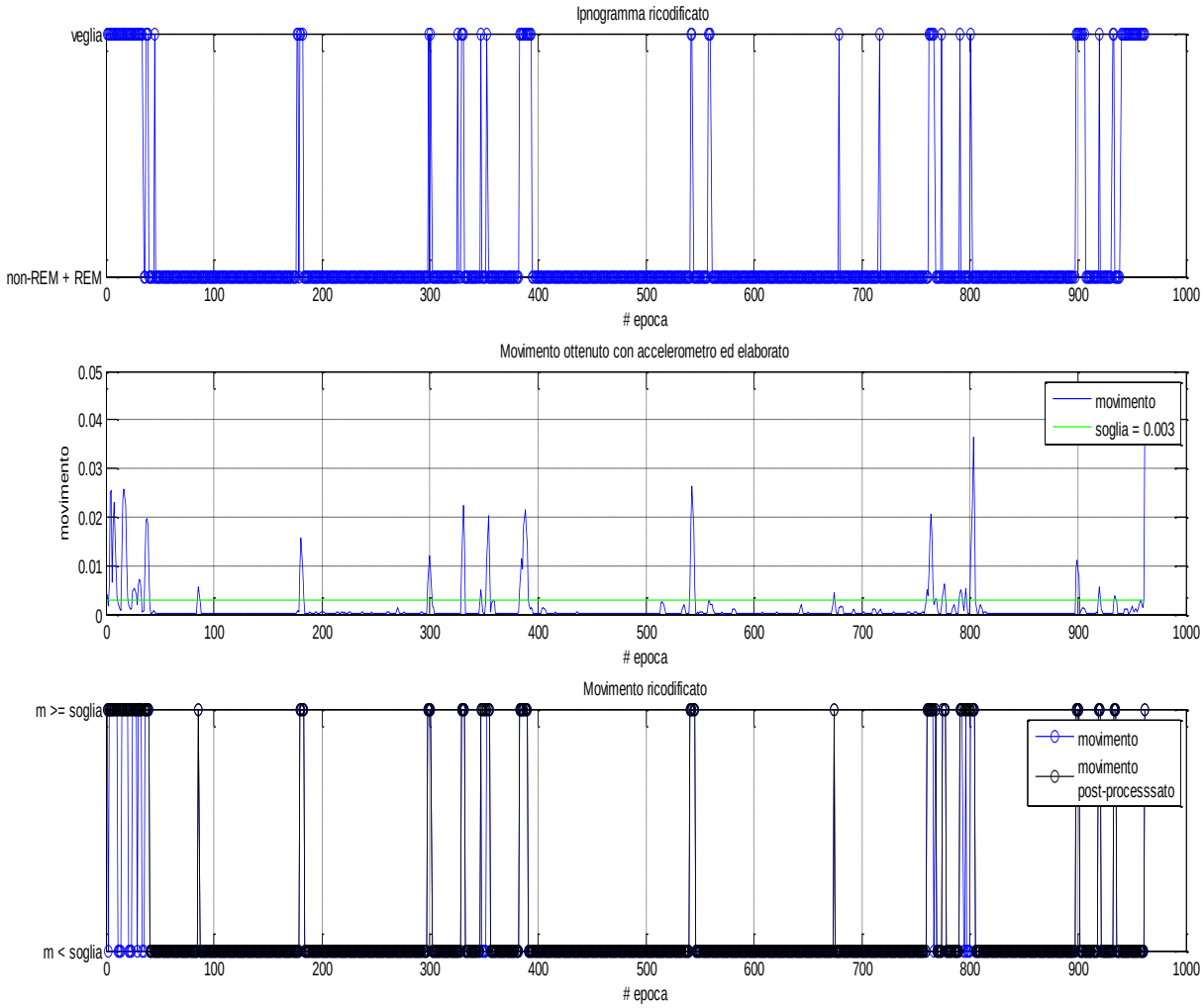

Figura 73: confronto tra iponogramma ricodificato e movimento ricodificato prima e dopo l'operazione di post-processing.

Capitolo 5 – **DISCUSSIONE E CONCLUSIONI**

Questo lavoro di tesi è stato finalizzato all'estrazione da segnali periferici, acquisiti con un dispositivo indossabile (maglietta sensorizzata), di descrittori, temporali e spettrali, con un elevato contenuto informativo per la classificazione degli stadi del sonno.
I segnali utilizzati a questo scopo sono stati la serie degli intervalli RR, derivata dall'elettrocardiogramma, il respirogramma, ottenuto dal campionamento del segnale di attività respiratoria in corrispondenza dei battiti cardiaci, e il movimento acquisito con un accelerometro triassiale. Quest'ultimo è stato elaborato al fine di evidenziare le variazioni della posizione assunta dal soggetto durante la notte rendendo, quindi, questo segnale confrontabile con quello acquisito con la tecnica actigrafica.

Il tacogramma, il respirogramma e il movimento derivati dai segnali registrati con la maglietta sensorizzata sono stati sottoposti ad un'analisi di qualità. Essa è finalizzata a valutare se la metodologia di acquisizione implementata in tale dispositivo consente di effettuare un monitoraggio dei parametri vitali simile a quello ottenuto con le tecniche standard dell'analisi polisonnografica.
In base ai risultati ottenuti si può affermare che il dispositivo *wearable* rappresenta un valido metodo sostitutivo all'analisi polisonnografica per il monitoraggio della variabilità cardiaca e del movimento del soggetto. L'elettrocardiogramma acquisito con elettrodi collocati sul torace (dispositivo *wearable*) ha lo stesso contenuto informativo, ai fini del monitoraggio della variabilità cardiaca, di quello registrato con elettrodi collocati secondo la derivazione DII di Einthoven (analisi polisonnografica). I due segnali sono confrontabili e il primo può, quindi, essere utilizzato in alternativa al secondo. Il segnale di movimento acquisito con accelerometro triassiale ed elaborato (dispositivo *wearable*) ha lo stesso contenuto informativo di quello registrato con actigrafo al polso e alla caviglia (analisi polisonnografica). I due segnali sono confrontabili e il primo può, quindi, essere utilizzato in alternativa al secondo.
Il segnale di attività respiratoria registrato tramite il sensore piezoresistivo collocato sul torace (dispositivo *wearable*) non risulta confrontabile con quello acquisito con la fascia addominale (analisi polisonnografica). Si potrebbe, eventualmente, provare ad effettuare un ulteriore confronto collocando la fascia utilizzata nell'analisi polisonnografica in una

posizione più vicina al sensore piezoresistivo. In questo modo si confronterebbero due segnali con oscillazioni respiratorie a livello toracico e non, come in questo caso, oscillazioni a livello toracico e a livello addominale.

Il contenuto informativo delle serie di variabilità cardiaca e respiratoria può essere valutato mediante uno studio dei due segnali nel dominio delle frequenze. Si è in particolar modo interessati a valutare le variazioni delle componenti spettrali, su di una base battito-battito, allo scopo di individuare quelle che caratterizzano la transizione tra la condizione di veglia, le fasi REM ed il sonno non-REM. Per raggiungere questo obiettivo è stata eseguita un'analisi spettrale tempo-variante del tacogramma e del respirogramma. Si è optato per l'approccio parametrico con modello autoregressivo (TVAM) in modo da poter stimare, in corrispondenza di ogni battito, la PSD utilizzando i coefficienti del modello. Essi sono aggiornati ogni volta che un campione della serie temporale si rende disponibile mediante un algoritmo ricorsivo ai minimi quadrati (RLS).
Tacogramma e respirogramma sono stati studiati usando due modelli TVAM di ordine 9 e 5 rispettivamente. La scelta è stata effettuata in modo da utilizzare un numero di coefficienti adeguato a descrivere le caratteristiche spettrali di tutte le 17 osservazioni del dataset. L'algoritmo RLS implementato utilizza un coefficiente di oblio variabile secondo la formula di Fortescue. I risultati ottenuti su segnali simulati e reali hanno dimostrato, infatti, che questa tipologia di coefficiente di oblio permette di ottenere, rispetto al tradizionale coefficiente fisso, un miglior compromesso tra la stabilità dell'algoritmo nelle fasi stazionarie del segnale e la rapidità di adattamento in corrispondenza di cambiamenti nella dinamica dello stesso. L'aggiunta di condizioni *ad hoc*, sull'errore del modello e sul movimento, per l'aggiornamento del vettore dei coefficienti permette di incrementarne notevolmente la robustezza rispetto agli artefatti sui segnali dovuti alle variazioni di posizione del soggetto.

La stima della densità spettrale di potenza del tacogramma è stata utilizzata per ricavare, su di una base battito-battito, la potenza del segnale nelle bande di interesse e i descrittori derivati. Per entrambe le serie di variabilità sono stati utilizzati i coefficienti del modello per il calcolo del modulo del polo nella banda di frequenze HF; la fase del polo è stata, invece, utilizzata per il calcolo della frequenza di centro banda. Per il tacogramma, inoltre,

sono state considerate quattro *features* temporali ottenute calcolando la media e la deviazione standard degli intervalli RR su epoche consecutive di 30 s e 150 s.

Lo studio del contenuto informativo dei descrittori, in termini di distinzione tra gli stadi del sonno, è stato realizzato mediante analisi di varianza ANOVA con confronti *post-hoc* e correzione di Bonferroni.

In base ai risultati ottenuti, si può affermare che la veglia può essere distinta dal sonno non-REM e dalle fasi REM mediante le due *features* seguenti:

- deviazione standard degli intervalli RR su un'epoca (30 s)
- deviazione standard degli intervalli RR su cinque epoche (150 s)

Il valore medio assunto da tali descrittori nella condizione di veglia differisce, in modo statisticamente significativo, da quelli assunti nelle altre due classi considerate. I risultati ottenuti sono coerenti con gli aspetti fisiologici del sonno in quanto la variabilità della frequenza cardiaca in stato di veglia (0,115 ± 0,028 s) è superiore a quella che si riscontra nelle fasi REM (0,081 ± 0,021 s) e nel sonno non-REM (0,074 ± 0,018 s). Quest'ultimo è caratterizzato da un ritmo cardiaco regolare, quindi meno variabile, come dimostrato da una minore deviazione standard della durata degli intervalli RR.

La trattazione effettuata nel paragrafo 4.5 dimostra, inoltre, che il segnale di movimento acquisito con accelerometro, elaborato, ricodificato, individuando le regioni sopra e sotto soglia, e post-processato permette una valida discriminazione delle epoche di veglia da quelle di sonno REM e non-REM raggruppate insieme.

Il sonno non-REM può essere distinto, in modo statisticamente significativo, dalla veglia e dalle fasi REM mediante le due *features* seguenti:

- potenza in banda VLF rapportata alla potenza totale ($VLF\%$)
- modulo del polo in banda HF del modello TVAM del tacogramma

Il descrittore $VLF\%$ assume, nel sonno non-REM, un valore significativamente inferiore a quello caratterizzante la veglia e le fasi REM le quali presentano, invece, valori tra loro confrontabili. Il lavoro di Bianchi et al.[5] dimostra l'utilità di questa *feature* nella discriminazione tra fasi REM, sonno leggero (stadi 1 e 2 non-REM) e sonno profondo (stadio 3 non-REM) non prendendo in considerazione, però, la veglia. Un'analisi più approfondita, realizzata suddividendo il sonno non-REM in sonno leggero e profondo ha permesso di dimostrare, anche in questo studio, la possibilità di utilizzare questo descrittore nella distinzione delle fasi REM e del sonno leggero da quello profondo. La

potenza percentuale in banda VLF nel sonno profondo (1,74 ± 0,58) risulta, infatti, significativamente più bassa di quella calcolata nel sonno leggero (2,56 ± 0,58) e nelle fasi REM (3,04 ± 0,63).

Il modulo del polo in banda HF del modello TVAM del tacogramma è rappresentativo della regolarità del ritmo respiratorio dovuta alla modulazione parasimpatica della frequenza cardiaca.

A livello fisiologico si individua una predominanza dell'attività vagale nel sonno non-REM con una maggiore regolarità della frequenza respiratoria. L'aumento della potenza del segnale nelle alte frequenze e la maggiore regolarità del ritmo respiratorio sono evidenziati dall'aumento del modulo del polo e dal suo avvicinarsi al cerchio di raggio unitario. I risultati ottenuti su tale descrittore dimostrano, infatti, che nel sonno non-REM il modulo del polo (0,905 ± 0,027) risulta significativamente maggiore di quello ottenuto per la veglia (0,865 ± 0,031) e per le fasi REM (0,847 ± 0,014).

I risultati ottenuti sono conformi a quelli riportati nel lavoro di Mendez et al.[22] in cui si valuta la capacità di discriminazione tra fasi REM e sonno non-REM utilizzando anche il modulo del polo in banda HF. In questo studio, tuttavia, è stato possibile dimostrare anche l'utilità di questa *feature* nella discriminazione tra fasi REM e sonno leggero, fasi REM e sonno profondo, sonno leggero e sonno profondo. Infatti la maggiore regolarità del respiro nello stadio 3 del sonno non-REM è dimostrata da una maggiore vicinanza del polo al centro di raggio unitario (0,928 ± 0,034) rispetto ai valori ottenuti negli stadi 1 e 2 di sonno non-REM (0,898 ± 0,026) e nelle fasi REM (0,847 ± 0,014).

Le fasi REM possono essere distinte, in modo statisticamente significativo, dal sonno non-REM mediante i due descrittori seguenti:

- potenza in banda HF rapportata alla potenza totale ($HF\%$)
- modulo del polo in banda HF del modello TVAM del respirogramma

Gli aspetti fisiologici del sonno REM, molto simile alla veglia, prevedono una frequenza cardiaca e un ritmo respiratorio irregolari. In tale stadio, infatti, la potenza del tacogramma in banda HF risulta ridotta rispetto a quella che si osserva nel sonno non-REM. I risultati ottenuti in questo studio dimostrano, infatti, che la potenza in banda HF nelle fasi REM (20,86 ± 5,97) risulta significativamente inferiore a quella calcolata nel sonno non-REM (27,29 ± 7,67). Il descrittore $HF\%$ può anche essere utilizzato nella distinzione delle fasi REM e del sonno leggero da quello profondo. Il valore che tale *feature* assume nello stadio

3 del sonno non-REM (33,20 ± 7,18) risulta, infatti, statisticamente superiore a quello calcolato negli stadi 1 e 2 del sonno non-REM (25,55 ± 7,18) e nelle fasi REM (20,86 ± 5,97). I risultati ottenuti su questo descrittore sono confermati da quelli riportati nel lavoro di Bianchi et al.[5].

Il modulo del polo in banda HF del modello TVAM del respirogramma, come quello ottenuto dall'analisi del tacogramma, è rappresentativo della regolarità del ritmo respiratorio. Il valore assunto da tale descrittore in fase REM (0,835 ± 0,049) risulta statisticamente inferiore a quello calcolato nel sonno non-REM (0,880 ± 0,051). Il riscontro fisiologico di tale risultato è dimostrato dal fatto che, nella fase REM, il polo del modello TVAM nelle alte frequenze presenta una distanza maggiore dal cerchio di raggio unitario a causa di una frequenza respiratoria più irregolare.

Facendo riferimento alla suddivisione in sonno leggero e profondo, sono state individuate, inoltre, le seguenti significatività statistiche nella distinzione tra stadi del sonno:

- la media degli intervalli RR su cinque epoche (150 s) discrimina il sonno leggero, caratterizzato da una frequenza cardiaca minore e quindi da intervalli RR maggiori, dalla veglia
- la potenza totale discrimina il sonno profondo, caratterizzato da una frequenza cardiaca più regolare e quindi da una minore variabilità degli intervalli RR, dalla veglia
- il modulo del polo in banda HF del modello TVAM del respirogramma discrimina il sonno profondo, caratterizzato da una frequenza respiratoria più regolare e quindi da un polo più vicino al cerchio di raggio unitario, dalla veglia.

Benché i singoli descrittori dimostrino delle prestazioni sub-ottime nella distinzione degli stadi del sonno, si ritiene che essa possa migliorare abbinando le *features* a maggior contenuto informativo in termini di discriminazione tra veglia, sonno non-REM e fasi REM.

Il confronto tra i valori assunti dai descrittori temporali e spettrali nella notte di controllo e in quella di trattamento non ha portato risultati statisticamente significativi. Si può ipotizzare che tali parametri non abbiano potere distintivo tra la condizione di controllo e quella di trattamento (depressione indotta da deficit di triptofano) a causa del ridotto campione di soggetti analizzati oppure per il fatto che il deficit di triptofano possa non aver

sortito l'effetto desiderato. Il centro FORENAP R&D S.A.S.U ha confermato, in uno studio specifico condotto sul singolo soggetto, che variazioni fisiologiche significative sono avvenute solo per un soggetto. Si è dimostrato, inoltre, che l'andamento dei valori assunti dai parametri nella notte di controllo e in quella di trattamento non risulta uniforme tra i soggetti presi in analisi. Risultati maggiormente significativi potrebbero derivare dall'analisi di tali parametri in soggetti con diagnosi effettiva di patologia depressiva.

Studi sulla classificazione del sonno mediante *features* ottenute dall'analisi spettrale del segnale di variabilità cardiaca sono documentati in lavori precedenti:

- nel 2006 Bianchi et al.[5] hanno preso in analisi la possibilità di effettuare una valutazione del sonno utilizzando il segnale respiratorio e la serie degli intervalli RR derivante dall'ECG. Tale studio, finalizzato ad individuare descrittori con elevata capacità distintiva degli stadi del sonno, è volto a dimostrare che tali segnali possono essere utilizzati per un monitoraggio del sonno mediante un dispositivo *wearable*. L'elettrocardiogramma e il segnale respiratorio sono acquisiti con le tecniche standard dell'analisi polisonnografica: da essi vengono ottenuti il tacogramma e il respirogramma rispettivamente. L'analisi spettrale è condotta su sequenze stazionarie della serie degli intervalli RR (180 – 450 battiti) mediante modelli autoregressivi e stima dei coefficienti in modalità *batch*: il set di coefficienti stimato rimane lo stesso per tutti i campioni della serie temporale in analisi. Viene effettuata anche un'analisi bivariata su tacogramma e respirogramma al fine di ottenere parametri cross-spettrali da abbinare ai descrittori spettrali ottenuti sul solo tacogramma. Le *features* in grado di distinguere le fasi REM, il sonno leggero e il sonno profondo si rivelano essere la potenza del tacogramma nelle bande VLF e HF e la potenza del tacogramma coerente con la respirazione espresse in unità percentuali.
- nel 2007 Devot et al.[25] hanno proposto un dispositivo per il monitoraggio continuo del sonno in soggetti sani a scopi preventivi. Tale obiettivo è raggiunto analizzando il segnale elettrocardiografico che viene registrato mediante un cuscino e un lenzuolo sensorizzati. La serie di variabilità cardiaca derivante dell'ECG viene analizzata mediante un modello autoregressivo tempo-variante (TVAM) con coefficiente di oblio fisso. Dai coefficienti del modello, aggiornati su di una base

battito-battito, si ottiene la stima della PSD e da essa si ricavano i descrittori spettrali. Il trend temporale di tali parametri durante la notte risulta molto simile a quello dei descrittori calcolati per il tacogramma derivante da un ECG acquisito con tecnica standard.

- Nel 2009 Mendez et al.[27] hanno sviluppato un algoritmo per la definizione della macrostruttura del sonno utilizzando le informazioni date dalle fluttuazioni della frequenza cardiaca. Il segnale ECG viene acquisito mediante la tecnica standard dell'analisi polisonnografica e da esso viene derivata la serie degli intervalli RR. Essa viene analizzata con un modello TVAM con coefficiente di oblio fisso ($\lambda = 0.98$). I coefficienti del modello, stimati con un algoritmo RLS su di una base battito-battito, vengono utilizzati per la stima della PSD dalla quale sono ricavati i descrittori spettrali. Essi, infine, sono utilizzati per la classificazione REM – non-REM – veglia mediante modelli di Markov nascosti (HMM, *Hidden Markov Models*).

L'aspetto innovativo dello studio condotto in questo lavoro di tesi consiste nell'aver sviluppato un modello TVAM più efficiente di quelli proposti negli studi precedenti. Questa asserzione è motivata dal fatto che l'utilizzo del coefficiente di oblio variabile con la formula di Fortescue permette di ottenere, rispetto al tradizionale coefficiente fisso, un miglior compromesso tra la stabilità dell'algoritmo in fase stazionaria e la rapidità di adattamento in corrispondenza di una variazione nella dinamica del segnale. Inoltre le condizioni *ad hoc* sull'errore del modello e sul movimento permettono di incrementare la robustezza dei coefficienti del modello TVAM rispetto agli artefatti da movimento.

Il modello TVAM e l'algoritmo RLS sviluppati in questo lavoro di tesi consentono quindi l'estrazione, in tempo reale, da segnali acquisiti con un dispositivo indossabile di descrittori temporali e spettrali ad elevato contenuto informativo per la discriminazione degli stadi REM, non-REM e di veglia.

L'algoritmo RLS per la stima dei coefficienti del modello TVAM, in unione con l'estrazione delle *features*, può essere eventualmente implementato su dispositivi elettronici portatili oppure su smartphones.

Con riferimento agli sviluppi futuri di questo lavoro di tesi, si potrebbe eseguire una combinazione dei descrittori a maggiore contenuto informativo per una migliore discriminazione degli stadi del sonno. La combinazione così ottenuta potrebbe essere utilizzata per l'addestramento di classificatori (discriminanti lineari, discriminanti quadratici, algoritmi di *machine learning*, reti neurali …) finalizzati ad una definizione automatica e *real-time* della macrostruttura del sonno.

Appendice A – FISIOLOGIA DEL SONNO

Il sonno viene definito come uno stato di incoscienza dal quale un soggetto può essere risvegliato mediante opportuni stimoli sensoriali o di altro tipo. Durante la notte, nel soggetto dormiente si alternano stadi di sonno leggero e profondo, classificati come sonno non-REM, e sonno REM. Il non-REM è il sonno riposante al quale il soggetto si abbandona in seguito all'addormentamento, dopo parecchie ore di veglia. L'analisi elettroencefalografica (EEG) permette di individuare ritmi cerebrali sincronizzati, rappresentativi di una co-attivazione di un gran numero di neuroni, con ampiezza elevata e bassa frequenza. Nell'uomo giovane il 75% del sonno notturno è di tipo non-REM mentre il restante 25% è solitamente rappresentato da episodi REM che si ripetono periodicamente ogni 90 minuti circa. Ognuno di essi ha una durata compresa tra i 5 e i 30 minuti. Il primo episodio di sonno REM compare generalmente 80-100 minuti dopo l'addormentamento. In questa fase l'elettroencefalogramma mostra un'attività desincronizzata con onde a bassa ampiezza e alta frequenza. Dal momento che tali ritmi sono molto simili a quelli caratterizzanti lo stato di veglia vigile, la fase REM viene chiamata anche "sonno paradosso" (definizione data da Jouvet, 1958)[41, 42].

Si era prospettato, in passato, che il sonno fosse un fenomeno puramente passivo dovuto a inattivazione da fatica dell'area encefalica chiamata *formazione reticolare attivante*; tale regione, se stimolata, produce onde cerebrali tipiche di uno stato di intensa vigilanza (Murozzi, Magoun 1949). La teoria del sonno passivo, visto esclusivamente come assenza di veglia, fu smentita grazie ad un esperimento del 1954; si scoprì che una sezione mediopontina del tronco encefalico mantiene il cervello in uno stato di veglia elettroencefalografica continua. In altri termini, si può dire che nel tronco encefalico sono presenti strutture, definibili centri del sonno, che provocano attivamente il sonno andando a inibire il funzionamento della *formazione reticolare attivante*. Tale scoperta rappresentò la base della teoria del sonno attivo; ne consegue che, come la veglia, il sonno è un processo fisiologico attivo che coinvolge l'interazione di componenti multiple del sistema nervoso centrale e autonomo[43].

Meccanismi di regolazione del sonno

Il sonno e la veglia sono regolati da due meccanismi endogeni e indipendenti tra loro: i ritmi circadiani e i processi di mantenimento dell'omeostasi.

L'alternanza ciclica di sonno e veglia, essendo normalmente caratterizzata da un periodo di 24 ore, è un ritmo circadiano (dal latino *circa diem*, intorno al giorno) la cui origine è attribuibile a strutture presenti nella parte anteriore dell'ipotalamo; esse agiscono come una sorta di "orologio interno biologico" che si mantiene sincronizzato con il ciclo naturale del giorno e della notte, mediante stimoli naturali come la luce solare e la temperatura ambientale. La transizione dal sonno alla veglia è dovuta al venir meno dell'inibizione della *formazione reticolare* ad opera dei centri del sonno; essa comincia spontaneamente ad attivarsi e, mediante meccanismi a feedback che coinvolgono sia la corteccia cerebrale che il sistema nervoso periferico, potenzia ulteriormente la sua attivazione. In questo modo lo stato di veglia, una volta instauratosi, mostra una tendenza naturale ad automantenersi. Dopo molte ore di attività cerebrale, il fenomeno della fatica e l'attività inibitoria da parte dei centri del sonno causano una rapida transizione allo stato di sonno. Si potrebbe poi postulare che, nel corso della notte, i neuroni della *formazione reticolare* diventino progressivamente più eccitabili per il prolungato riposo, mentre quelli dei centri del sonno vadano incontro alla fatica. La conseguenza di questa inversione di tendenza sarà l'instaurarsi della fase di veglia[41].

Dato l'elevato numero di circuiti responsabili del controllo del ciclo sonno-veglia, Borbély nel 1980 applicò il concetto di omeostasi al sonno postulando che esso tende a mantenersi ad un livello costante variando la propria durata e intensità. Ne risultò un modello di regolazione basato su due processi: un meccanismo per il mantenimento dello stato di veglia (processo C) e uno per la regolazione delle fasi del sonno (processo S). Il primo meccanismo ha origine nell'ipotalamo anteriore ed è relativamente autonomo nel suo funzionamento; esso, tuttavia, risente dell'influenza di fattori genetici, ormonali, degli stimoli luminosi e della temperatura corporea. Il processo S ha, invece, origine in un complesso sistema neuro-anatomico distribuito lungo il troncoencefalo, il diencefalo e la corteccia cerebrale. Anche questo secondo meccanismo è influenzato da fattori umorali, nervosi, ambientali, genetici, psicologici e socio-culturali. L'interazione tra i processi C e S governa la distribuzione temporale del sonno e i cambiamenti nei livelli di vigilanza[44].

Effetti fisiologici del sonno

Il sonno ha effetti fisiologici non solo sul sistema nervoso ma anche su altre strutture dell'organismo. Una veglia troppo prolungata si associa spesso a progressiva diminuzione dell'efficienza mentale e può anche provocare reazioni comportamentali abnormi. Per tale motivo si può presumere che il sonno ripristini i livelli fisiologici di attività ed il normale equilibrio tra le diverse parti del sistema nervoso centrale. Le variazioni cicliche dell'eccitabilità nervosa si riflettono sulla periferia dell'organismo con prevalenza dell'attività simpatica in stato di veglia e di quella parasimpatica durante il sonno[41]. Un'eccessiva attivazione simpatica, sia essa dovuta ad un fattore endogeno, quale uno stato d'ansia, oppure ad una causa esogena, come l'uso di caffeina o nicotina, influisce negativamente sull'addormentamento. Si riscontrano, infatti, un aumento dello stato di vigilanza del soggetto, un'inibizione del grado di ristoro del sonno non-REM e risvegli frequenti con conseguente peggioramento della qualità del sonno[1].

Durante il sonno si individuano numerosi cambiamenti fisiologici. Per quanto concerne il sistema cardiovascolare, durante la fase non-REM si evidenzia una generale vasodilatazione con conseguente riduzione della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa e della gittata cardiaca. Tali grandezze fisiologiche subiscono un generale aumento, assumendo anche valori meno stabili, negli episodi REM probabilmente a causa di una vasocostrizione a livello dei muscoli scheletrici. Tali modifiche sono correlate a variazioni nell'attività del sistema nervoso autonomo: l'azione simpatica, predominante in fase REM, decresce con il progredire del sonno non-REM. Il flusso sanguigno e il metabolismo a livello cerebrale sono ridotti nelle fasi non-REM, mentre assumono valori comparabili alla veglia durante gli episodi REM.

A livello del sistema respiratorio, durante il sonno non-REM la frequenza respiratoria rimane pressoché costante e si evidenzia una lieve ipoventilazione dovuta al rilassamento muscolare con conseguente incremento della pCO_2 e diminuzione della pO_2. La respirazione è quindi regolata da un controllo a feedback di tipo meccanico e chimico. Durante gli episodi REM la frequenza respiratoria aumenta e diventa irregolare, il volume corrente si riduce e l'atonia muscolare provoca un incremento della resistenza offerta al flusso d'aria. Un aumento della resistenza tale da causare un blocco totale della

ventilazione si riscontra in caso di apnea notturna ostruttiva (il soggetto non riesce a respirare per un periodo che arriva anche a 10 s).
I cambiamenti nella funzione renale che avvengono durante il sonno sono complessi e includono variazioni nel flusso sanguigno, nella velocità di filtrazione glomerulare e nella secrezione di ormoni. Anche le funzioni endocrine sono influenzate dal sonno. L'ormone della crescita viene secreto tipicamente nelle prime ore dopo l'addormentamento. La melatonina, sostanza che stimola il sonno riducendo l'azione della formazione reticolare attivante, è rilasciata durante la notte e inibita dalla luce. Infine i complessi meccanismi di termoregolazione, che mantengono costante la temperatura corporea durante la notte, cessano di agire durante gli episodi REM [42].

Valutazione della qualità del sonno: l'analisi polisonnografica

La valutazione della quantità e della qualità del sonno, soprattutto in caso di patologie, risulta molto importante dal momento che questa funzione fisiologica contribuisce fortemente al benessere fisico e mentale di ogni individuo; essa ha, infatti, un grande impatto sui processi di memorizzazione, di apprendimento e di concentrazione[1]. Inoltre molti ricercatori hanno dimostrato che la mancanza di sonno o una cattiva qualità del riposo notturno per periodi di tempo prolungati possono essere correlate ad un aumento dell'ipertensione, delle patologie cardiovascolari e ad un decremento dell'efficienza del sistema immunitario[5,20].
La tecnica tradizionale utilizzata per la valutazione del sonno si basava sui criteri stabiliti da Rechtschaffen e Kales (R&K) nel 1968 e prevedeva la suddivisione del sonno notturno in epoche di 30 s[21]. Ognuna di esse veniva classificata come veglia (wake), REM o non-REM (stadi 1, 2 3 e 4) sulla base dell'analisi visiva, da parte di personale medico esperto, della polisonnografia (PSG) che include la registrazione di elettroencefalogramma (EEG), elettromiogramma (EMG) e elettrooculogramma (EOG).
Il nuovo sistema di classificazione, stabilito dalla American Academy of Sleep Medicine (AASM) nel 2007, mantiene la distinzione tra veglia, non-REM e REM, ma riduce il numero di stadi non-REM a tre: N1 (equivalente allo stadio 1 secondo R&K), N2 (equivalente allo stadio 2 secondo R&K), e N3 (equivalente agli stadi 3 e 4 secondo R&K)[31, 45].

La valutazione dell'EEG permette di distinguere le fasi non-REM, caratterizzate da ritmi sincronizzati, da quelle REM e dalla veglia. Il sonno REM, il cui acronimo significa *Rapid Eye Movements*, è caratterizzato da rapidi movimenti oculari che possono essere individuati mediante EOG. Infine l'EMG rileva un'elevata attività muscolare in condizioni di veglia, modesta nel sonno non-REM e assente, ad eccezione di scatti improvvisi e irregolari, nella fase REM a causa dell'atonia muscolare che la caratterizza. Nella Figura 74 sono riportati i segnali EEG, EOG e EMG acquisiti durante un'analisi polisonnografica.

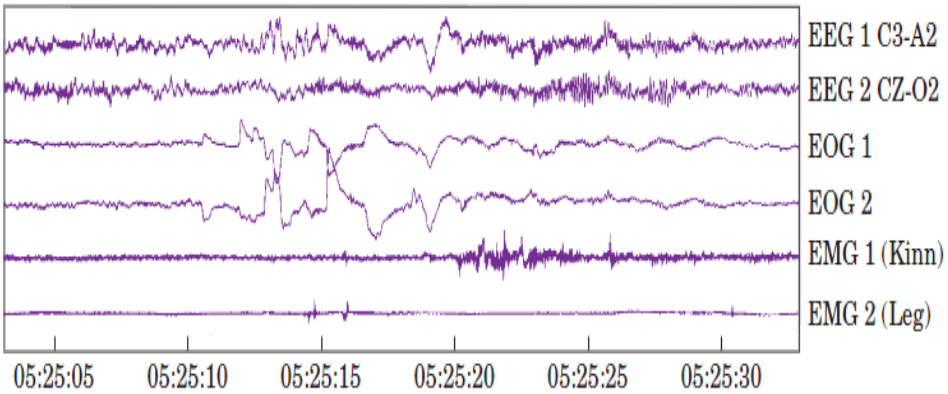

Figura 74: tipica registrazione di EEG, EOG e EMG durante un'analisi polisonnografica[46].

Altri parametri vitali possono essere acquisiti in base al tipo di disturbo del sonno che si vuole monitorare. In caso di sindrome delle gambe senza riposo e di mioclono notturno risulta necessario il monitoraggio dell'attività motoria a livello degli arti coinvolti. In pazienti con disturbi respiratori durante il sonno, come apnee notturne ostruttive (OSAS), vengono valutati anche il flusso oro-nasale e l'attività della muscolatura respiratoria (pletismografia ad induttanza). In aggiunta, la registrazione di elettrocardiogramma e pulsiossimetria permette di valutare le variazioni della frequenza cardiaca ed i livelli di saturazione ematica di ossigeno[42].

Gli stadi del sonno

La progressione degli stadi del sonno durante la notte definisce l'architettura o macrostruttura del sonno. Essa è tipicamente costituita da cicli non-REM – REM, aventi durata variabile tra 90 e 120 minuti, che si ripetono dalle 3 alle 6 volte durante il riposo notturno. Lo stadio 3 predomina nel primo terzo della notte, mentre gli episodi REM

vedono incrementare la loro durata nelle prime ore del mattino. Benché non sia ancora stata data una spiegazione fisiologica alla ciclicità non-REM –REM, la sua assenza o alterazione è spesso collegata a patologie del sonno. L'addormentamento con passaggio diretto alla fase REM, ad esempio, è tipico di soggetti affetti da narcolessia[47].

La fase di veglia è caratterizzata da onde cerebrali di tipo alfa e beta. Le prime hanno bassa ampiezza (50 uV), si susseguono in modo ritmico con una frequenza di 8-13 Hz e sono tipiche di uno stato di riposo mentale ad occhi chiusi. Le onde beta, invece, hanno frequenza superiore ai 14 Hz e si registrano in stato di intensa attivazione o allerta del sistema nervoso centrale.

Con riferimento al sonno non-REM, la progressione dallo stadio 1 allo stadio 3 determina il passaggio dal sonno leggero (stadi 1 e 2) a quello profondo (stadio 3). Lo stadio 1 rappresenta la transizione dalla veglia al sonno e ha una durata compresa tra i 5 e 10 minuti. In questa fase il respiro diviene lento e regolare, la frequenza cardiaca diminuisce, i movimenti oculari si riducono, il tono muscolare rimane modesto e il ritmo alfa scompare. La durata dello stadio 2 è compresa tra i 10 e i 25 minuti nel primo ciclo non-REM – REM e aumenta con il progredire della notte. In questa fase i movimenti oculari spariscono, l'attività muscolare è ridotta e l'elettroencefalogramma mostra un background di onde aventi bassa ampiezza e bassa frequenza con i caratteristici complessi K e le onde sigma, come mostrato nel secondo segnale della Figura 75.

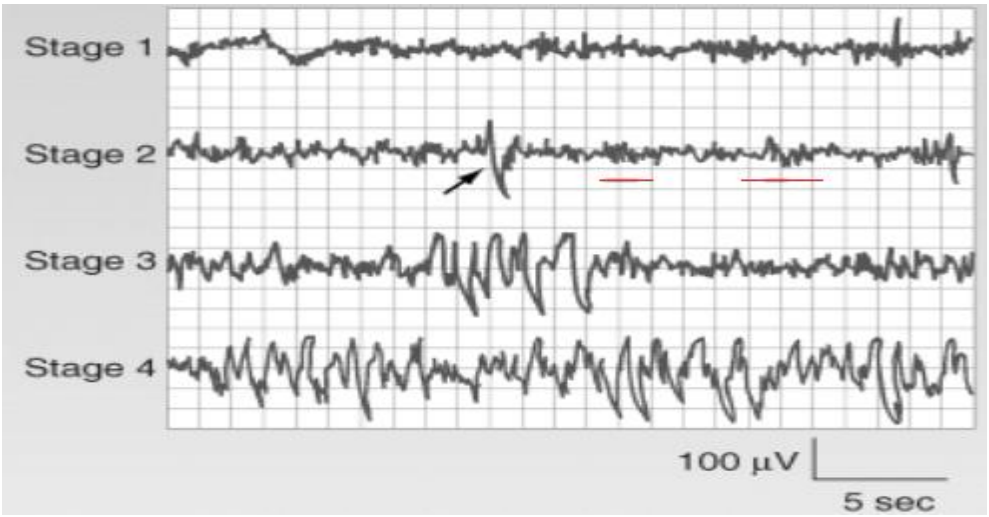

Figura 75: attività EEG caratteristica di ciascuno dei 4 stadi non-REM (secondo R&K). La freccia identifica un complesso K, le onde sigma sono, invece, sottolineate in rosso. Esse sono morfologie ritenute caratterizzanti lo stadio 2 del sonno non-REM[47].

Solitamente il 40-50% del sonno notturno è speso nello stadio 2 mentre il 15% nello stadio 3. Quest'ultimo, detto anche stadio ad onde lente, caratterizza il sonno profondo e presenta ritmi cerebrali sincronizzati, aventi ampiezza elevata e bassa frequenza (< di 3,5 Hz), chiamati onde delta.

In generale, nel sonno non-REM si evidenziano la riduzione del tono vagale periferico e la depressione di molte funzioni vegetative dell'organismo. Si nota anche una diminuzione del 10-30% della pressione sanguigna e del metabolismo basale.

Il sonno REM presenta caratteristiche toniche e fasiche. Le prime persistono per tutta la durata dell'episodio REM e consistono nella perdita di termoregolazione, nella desincronizzazione dei ritmi EEG e nell'atonia muscolare (ad eccezione dei muscoli oculari e del diaframma). Le caratteristiche fasiche includono i movimenti oculari rapidi e l'attività onirica. Altri aspetti fisiologici riguardanti la fase REM sono l'aumento dell'attività metabolica cerebrale, anche del 20%, l'incremento della frequenza cardiaca e l'attività respiratoria irregolare.

Gli studi polisonnografici portano alla definizione di un ipnogramma, mostrato nella Figura 76, in cui ad ogni epoca viene associato il corrispettivo stadio del sonno. Tale grafico permette di valutare la dinamica intrinseca delle fasi non-REM – REM – veglia dalla quale è possibile ricavare informazioni circa la qualità del sonno.

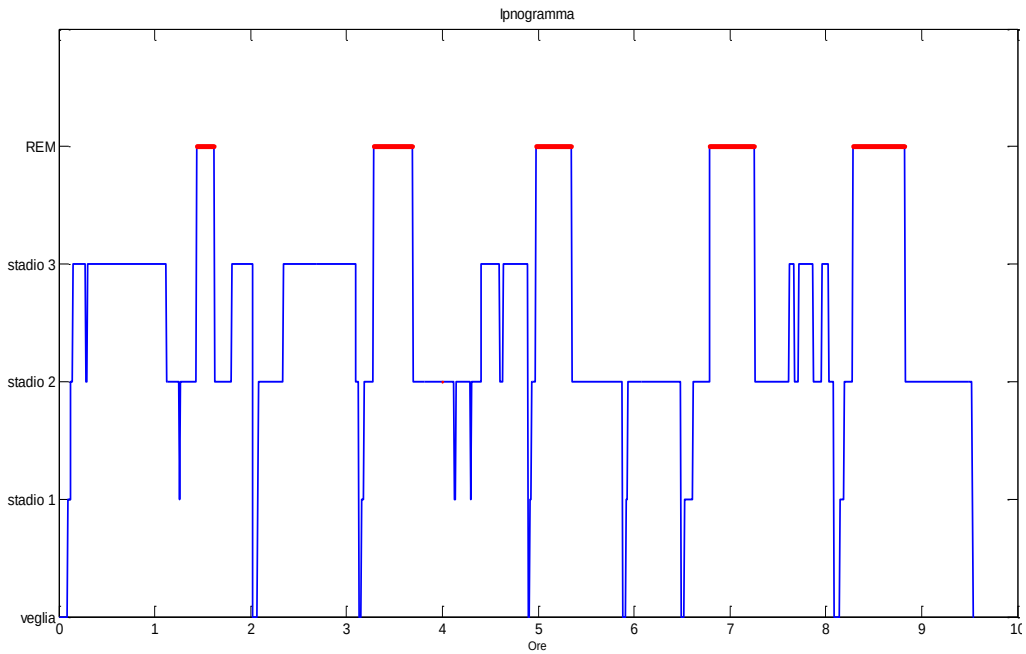

Figura 76: ipnogramma costruito in base al sistema di classificazione stabilito dalla American Academy of Sleep Medicine (AASM).

I parametri di merito ottenibili con questa analisi sono la durata del sonno ad onde lente (stadio 3), la latenza del primo episodio REM (RL, *REM Latency*) e la sua durata, la frequenza e la durata dei risvegli notturni e il rapporto tra le ore di sonno e il tempo trascorso nel letto (SE, *Sleep Efficiency*). Essi possono risultare utili nell'individuare situazioni patologiche in cui la dinamica intrinseca delle fasi del sonno risulta fortemente compromessa.

Benché il rilevamento polisonnografico rappresenti un metodo accurato e obiettivo per una valutazione qualitativa e quantitativa del sonno, esso presenta problematiche che rendono questo tipo di analisi poco accessibile. In primo luogo la polisonnografia deve essere effettuata in centri specializzati, dotati di apparecchiature specifiche e spesso costose, e sotto la supervisione di personale qualificato. In secondo luogo soggetti con patologie psichiatriche dominanti potrebbero non accettare un'indagine strumentale così complessa e protratta nel tempo, seppur non invasiva. Il fatto di effettuare tale analisi in un ambiente estraneo al paziente e in presenza di molti macchinari può alterare il sonno del soggetto e, quindi, falsare i parametri di merito sopra elencati. Infine la produzione dell'ipnogramma è un'operazione manuale e, quindi, dispendiosa in termini di tempo e di risorse; il medico deve attribuire lo stadio corretto ad ogni epoca sulla base dell'analisi visiva di tutti i segnali registrati durante la notte. Inoltre l'interpretazione degli stessi da parte di medici diversi non è sempre univoca (grado di concordanza dell'89 - 90%)[2, 3].

Appendice B – ANALISI SPETTRALE

Molti segnali di origine cardiovascolare, tra cui l'elettrocardiogramma, sono quasi-periodici, ossia si ripetono ad ogni ciclo cardiaco con un periodo non sempre costante e con cambiamenti, da un battito al successivo, in termini di morfologia, ampiezza e fase [48]. La fisiologica variabilità della frequenza cardiaca è resa possibile grazie ai molti meccanismi nervosi e umorali che controllano la funzionalità del cuore. In questo modo il ritmo cardiaco si adatta ai cambiamenti rispondendo velocemente a stimoli di tipo esogeno e endogeno. Dall'analisi del segnale di variabilità cardiaca è possibile valutare, a livello globale, lo stato di salute del sistema cardiovascolare e dei suoi meccanismi di controllo. Tra questi ultimi figura il sistema nervoso autonomo che, mediante azione simpatica e parasimpatica, mantiene i parametri vitali all'interno di un range di valori fisiologici [17]. Dal punto di vista temporale è possibile analizzare la media e la deviazione standard degli intervalli RR su spezzoni di segnale. Questo tipo di valutazione, tuttavia, non consente di avere informazioni sul corretto funzionamento dei meccanismi autonomici di regolazione della frequenza cardiaca. Essi possono essere studiati, invece, mediante analisi in frequenza del segnale di variabilità cardiaca con stima della densità spettrale di potenza. A tale scopo possono essere utilizzati metodi non parametrici e parametrici.

Metodi non parametrici

I metodi non parametrici si basano sul concetto di Trasformata di Fourier Discreta (DFT) e si differenziano in diretti ed indiretti. I primi utilizzano come stimatore della densità spettrale di potenza il periodogramma, che viene calcolato con la formula seguente:

$$\hat{S}_{yy}(f) = \frac{1}{NT}|Y(f)|^2 \quad B(1)$$

In particolare N indica il numero di campioni costituenti la serie temporale in analisi, $Y(f)$ ne rappresenta la trasformata di Fourier discreta e T è il periodo di campionamento (inverso della frequenza di campionamento Fs). Il segnale analizzato ha una lunghezza finita e non è necessariamente ergodico; per questi motivi l'assunzione base per la corretta applicazione della DFT prevede di considerare lo spezzone in analisi come regione finestrata di un segnale idealmente infinito e periodico, con un periodo uguale alla finestra

di osservazione. Un secondo requisito fondamentale riguarda la stazionarietà del segnale in analisi.

L'applicazione del periodogramma ad una serie temporale di lunghezza finita (ipoteticamente finestrata) determina il cosiddetto fenomeno dello *spectral leakage* con lobi laterali nello spettro del segnale che ne modificano il reale contenuto in frequenza. Essi possono essere attenuati scegliendo una opportuna finestratura dello spezzone in analisi. Una seconda problematica di questo metodo deriva dal fatto che la risoluzione in frequenza, come per la DFT, è limitata dal numero di campioni presenti nella finestra di osservazione. L'analisi di uno spezzone di lunghezza maggiore permette di migliorare la risoluzione ma potrebbe far venir meno il requisito di stazionarietà. In ultima analisi bisogna specificare che lo stimatore $\hat{S}_{yy}(f)$ non è statisticamente consistente, vale a dire che esso non converge al vero spettro $S_{yy}(f)$ nemmeno per un numero di campioni tendente all'infinito. I metodi di Bartlett, Welch e Daniell risolvono questo problema mediante la finestratura del periodogramma nel dominio del tempo. In modo duale è possibile effettuare la convoluzione, nelle frequenze, tra la DFT del segnale $Y(f)$ e quella della finestra $W(f)$ secondo la formula seguente:

$$\hat{S}_{yy}(f) = \frac{1}{NT}|Y(f) * W(f)|^2 \quad B(2)$$

I metodi non parametrici indiretti, invece, utilizzano come stima della PSD la trasformata di Fourier della funzione di autocorrelazione del segnale (teorema di Wiener–Khinchin). Utilizzando il metodo di Blackman-Tuckey la stima della densità spettrale di potenza è ottenibile con la formula seguente:

$$\hat{S}_{yy}(f) = T\sum_{k=-M}^{M} r(k)w(k)e^{-j2\pi fkT} \quad B(3)$$

in cui $r(k)$ rappresenta la funzione di autocorrelazione del segnale e $w(k)$ la finestra utilizzata.

Le problematiche dei metodi non parametrici sono legate ai limiti dell'operazione di Trasformata di Fourier. Il notevole vantaggio, invece, consiste nell'avere un metodo semplice e facilmente applicabile per la stima della densità spettrale di potenza di un segnale discreto e di lunghezza finita [49].

Metodi parametrici

Le problematiche dei metodi non parametrici, legate allo *spectral leakage* e alla limitata risoluzione in frequenza, possono essere risolte, a scapito di un maggiore onere computazionale, mediante approcci parametrici alla stima della densità spettrale di potenza [17]. Si assume che la serie temporale da analizzare sia generata da un processo ben definito i cui parametri, tuttavia, non sono noti. Talvolta si è guidati ad una più accurata selezione del modello da utilizzare per la rappresentazione della serie temporale se si posseggono informazioni a priori sul processo in esame. Molto spesso, però, il modello in questione è completamente indipendente dalla fisiologia o dall'anatomia del processo biologico di generazione dei dati. Si ragiona piuttosto in termini di relazioni ingresso-uscita secondo il cosiddetto approccio a scatola nera [36]. Si vogliono quindi definire le caratteristiche di un sistema lineare tempo-invariante (LTI) che restituisce in uscita il segnale di interesse a fronte di un rumore bianco stazionario in ingresso, come mostrato nella Figura 77.

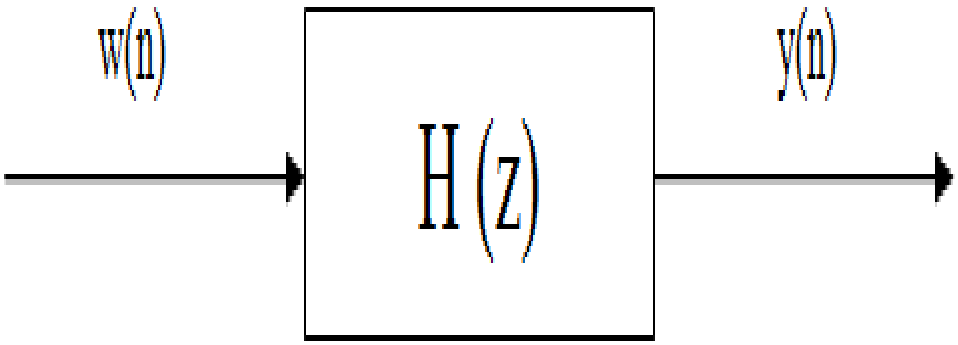

Figura 77: modello di generazione del segnale y(n) a fronte di un rumore bianco stazionario in ingresso w(n). Le caratteristiche del modello sono descritte dalla sua funzione di trasferimento H(z).

L'approccio parametrico alla stima spettrale si basa sui seguenti tre punti:

- scelta della famiglia di modelli adeguati alla rappresentazione della serie temporale che si vuole analizzare
- identificazione dei parametri del modello sulla base delle osservazioni che si hanno a disposizione.
- stima della PSD utilizzando i parametri del modello identificato.

Con riferimento alla scelta della famiglia di modelli, si può affermare che tutte le serie di variabilità relative ai sistemi cardiovascolare e cardiorespiratorio possono essere descritte in maniera adeguata mediante modelli lineari a funzione di trasferimento razionale. Tra questi, i più utilizzati sono quelli autoregressivi (AR) perché la loro identificazione si riconduce alla risoluzione di un sistema lineare di equazioni.
Con riferimento alla Figura 77 e supponendo di aver scelto un modello AR, la sequenza numerica in uscita al sistema $y(n)$ è legata a quella in ingresso $w(n)$ mediante la seguente equazione alle differenze:

$$y(n) = \sum_{k=1}^{p} a_k y(n-k) + w(n) \quad B(4)$$

in cui $w(n)$ è un rumore bianco stazionario a media nulla e varianza σ^2, p rappresenta l'ordine del modello e a_k è il generico coefficiente dello stesso. Basandosi sull'espressione formulata nella B(4) si può affermare che il valore assunto dal segnale y all'istante n è descrivibile come somma di p campioni precedenti, pesati per i coefficienti del modello, a meno di un termine di rumore $w(n)$. Quest'ultimo rappresenta la componente non predicibile della serie temporale in analisi.
In base alla teoria dei sistemi la funzione di trasferimento $H(z)$ è ottenibile come rapporto tra la trasformata Z dell'uscita, $Y(z)$, e quella del segnale in ingresso, $W(z)$, e viene formulata nel modo seguente:

$$H(z) = \frac{Y(z)}{W(z)} = \frac{1}{1+\sum_{k=1}^{p} a_k z^{-k}} \quad B(5)$$

Si può notare che la funzione di trasferimento è completamente e unicamente definita dai suoi poli, vale a dire le radici del denominatore. Per questo motivo un modello AR viene anche definito "modello a soli poli".

L'identificazione parametrica consiste nella stima della varianza del rumore bianco in ingresso al sistema σ^2 e dei coefficienti a_k del modello aventi una numerosità pari all'ordine p. Questo obiettivo è raggiungibile riconducendosi ad un problema di predizione lineare che porta alla stima del valore assunto dal segnale all'istante attuale a partire dalla somma pesata di un certo numero di campioni precedenti. In tale senso la teoria della predizione lineare risulta collegata a quella dei modelli autoregressivi perché il termine a destra dell'equazione B(4), a meno del rumore $w(n)$, può effettivamente essere utilizzato per la predizione del valore assunto dal segnale y all'istante n.

Si ottiene, quindi, una stima del segnale di interesse $\hat{y}(n)$ mediante la seguente formulazione:

$$\hat{y}(n) = \sum_{k=1}^{p} a_k y(n-k) \quad B(6)$$

La differenza $e(n)$ tra il segnale reale $y(n)$ e la sua stima $\hat{y}(n)$ viene definita errore di predizione e coincide con $w(n)$ se alla $y(n)$ si sostituisce il secondo membro dell'equazione B(4). La somma del quadrato degli errori di predizione ottenuti sugli N campioni del segnale fornisce una cifra di merito J (detta anche funzione di costo) che risulta funzione dei coefficienti del modello.

$$J = \sum_{n=1}^{N} e(n)^2 \quad B(7)$$

I coefficienti possono essere stimati ($\hat{a}_k$) minimizzando l'espressione parametrica di J in accordo con il metodo di Jule Walker. Andando a sostituire i valori così trovati nella B(7), si ottiene il valore numerico della funzione di costo che coincide con la varianza dell'errore di predizione se quest'ultimo ha media nulla. Di conseguenza, la cifra di merito può essere utilizzata come stima della varianza σ^2 del rumore bianco in ingresso al modello AR.

Una volta effettuata l'identificazione parametrica del modello, sostituendo nella B(8) la cifra di merito J a σ^2 e i coefficienti stimati con il metodo di Jule Walker $\hat{a}_k$ a a_k, è possibile ottenere la stima della densità spettrale di potenza del segnale $y(n)$.

$$S_y\left(e^{j\omega T}\right) = \sigma^2 T\left|H\left(e^{j\omega T}\right)\right|^2 = \frac{\sigma^2 T}{\left|1+\sum_{k=1}^{p} a_k e^{-j\omega T k}\right|^2} \quad B(8)$$

La T che compare nella formula corrisponde al periodo di campionamento della serie numerica $y(n)$.

La stima spettrale ottenuta con approccio parametrico è reputata attendibile in seguito ad opportune verifiche, da fare a posteriori, sulla reale adeguatezza del modello identificato alla descrizione del segnale di interesse. La validazione viene effettuata mediante test per l'identificazione dell'ordine ottimo e test di bianchezza sull'errore di predizione. In seguito, l'applicazione del modello a segnali differenti da quelli usati nella procedura di validazione permette di valutare, come mostrato nella Figura 78, l'effettiva corrispondenza tra la serie temporale originale (in blu) e la sua predizione data dal modello (in verde).

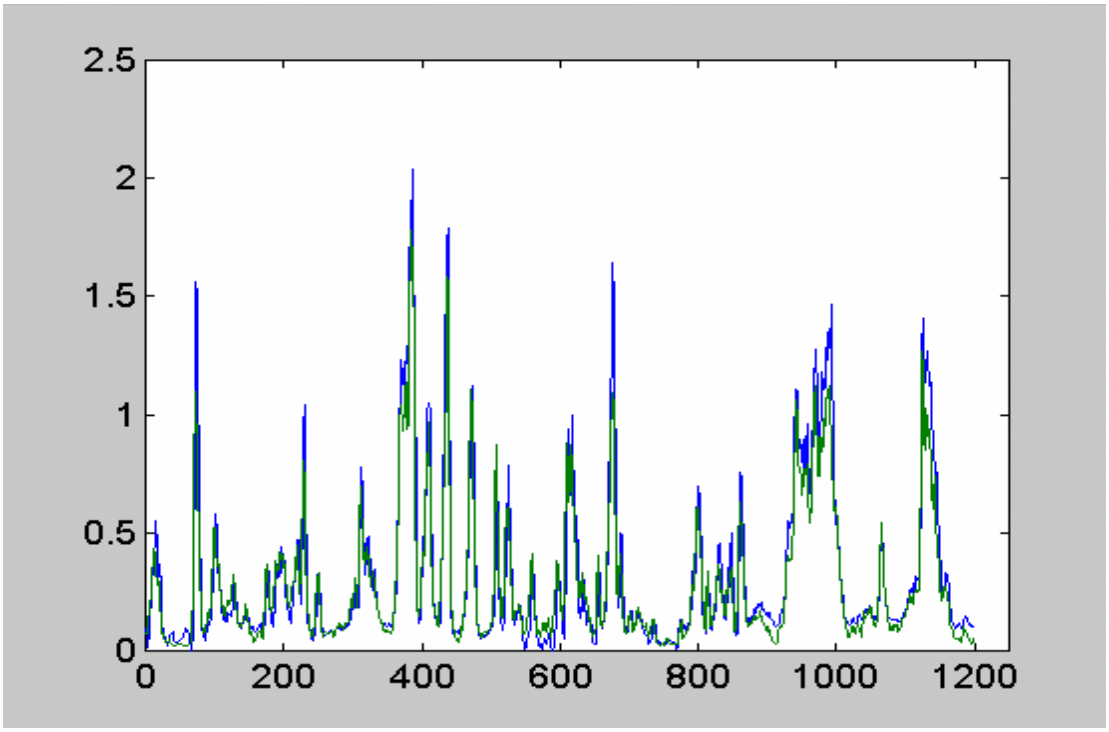

Figura 78: confronto tra la serie temporale originale (blu) e la predizione della stessa mediante modello AR (verde). L'obiettivo è quello di valutare il corretto funzionamento del modello.

Identificazione dell'ordine ottimo

Un modello parametrico risulta adeguato alla rappresentazione di una determinata serie temporale se è in grado di descriverla con un numero opportuno di coefficienti. Un ordine

troppo basso, ad esempio, non permette di cogliere in modo completo tutta l'informazione contenuta nel segnale; esso influisce sulla stima della PSD dando uno spettro eccessivamente smussato con una risoluzione in frequenza insufficiente. Un ordine troppo elevato, al contrario, dà il problema dell'*overfitting* con perdita delle caratteristiche generali della serie temporale e inseguimento del rumore sui dati; la conseguente comparsa di picchi spuri nello spettro falsa l'interpretazione dell'informazione nel dominio delle frequenze. La rappresentazione del segnale di interesse nel dominio del tempo e delle frequenze risulta, quindi, molto influenzata dalla scelta di un opportuno numero di coefficienti. I criteri maggiormente usati per la stima dell'ordine ottimo sono *Akaike Information Criterion* (AIC), *Final Prediction Error* (FPE) e *Minimum Description Length* (MDL). Essi propongono una cifra di merito in funzione dell'ordine del modello p.

$$AIC(p) = Nln({\sigma_e}^2) + 2p \quad B(9)$$

$$FPE(p) = {\sigma_e}^2 \frac{N+p+1}{N-p-1} \quad B(10)$$

$$MDL(p) = Nln({\sigma_e}^2) + plog(N) \quad B(11)$$

Nelle formule di AIC, FPE e MDL, p rappresenta l'ordine del modello, N il numero di campioni del segnale e ${\sigma_e}^2$ è la varianza dell'errore di predizione (stima della varianza del rumore bianco in ingresso).

Il termine legato alla varianza dell'errore di predizione tende a far diminuire la cifra di merito con l'aumentare dell'ordine p. Questo accade perché il segnale predetto aderisce sempre di più a quello reale dando un errore di predizione inferiore; si rischia, però, di incorrere nel fenomeno dell'*overfitting* con una predizione che non è in grado di cogliere le caratteristiche generali del segnale, ma solamente quelle specifiche date dal rumore sui dati. Per ovviare a tale problematica è stato introdotto un termine di penalità, crescente con il numero di coefficienti, che possa contrastare quello legato alla ${\sigma_e}^2$.

La rappresentazione grafica del valore assunto dalla cifra di merito (AIC, FPE o MDL) al variare di p è una curva con un minimo derivante dalla somma di termini aventi comportamento opposto al variare del numero di coefficienti, come mostrato nella Figura 79. Il valore di p che rende minima la cifra di merito corrisponde all'ordine ottimo per il

modello considerato; esso, quindi, garantisce una descrizione adeguata delle caratteristiche generali della serie temporale in analisi evitando di incorrere nel fenomeno dell'*overfitting*.

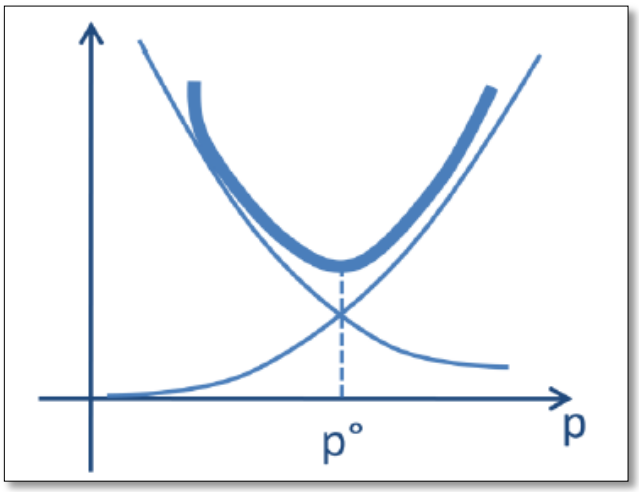

Figura 79: esempio di curva AIC o FPE per la selezione dell'ordine ottimo di un modello. L'andamento parabolico con minimo assoluto deriva dalla somma di un termine decrescente e uno crescente con l'ordine del modello p.

Test di bianchezza sull'errore di predizione

L'adeguatezza del modello scelto, in termini di complessità e struttura, si valuta anche attraverso test di bianchezza sull'errore di predizione (chiamato anche residuo).

Il residuo di un modello AR con l'ordine stimato correttamente, nell'ipotesi effettiva che la serie temporale sia stata generata da un modello autoregressivo, deve essere per ipotesi un rumore bianco. Quest'ultimo risulta scorrelato con il segnale di interesse e ogni suo campione non presenta correlazioni significative con i restanti; in questo modo, ogni campione di un rumore bianco non contiene informazioni riguardanti quello che avviene nei campioni passati e futuri. La bianchezza del residuo dimostra che il modello identificato è adeguato alla rappresentazione del segnale di interesse perché tutta l'informazione contenuta in esso viene colta dalla predizione $\hat{y}(n)$ e non rimane nel residuo.

Il test maggiormente utilizzato a tale proposito è quello di Anderson e si basa sull'analisi della funzione di autocorrelazione (ACF) dell'errore di predizione calcolabile con la formula seguente:

$$R_e^N(\tau) = \frac{1}{N}\sum_{t=1}^{N} e(t)e(t+\tau) \quad B(12)$$

in cui N è il numero di campioni della serie temporale, $e(t)$ rappresenta il residuo e τ identifica il lag temporale per valutare la correlazione tra campioni di segnale shiftati di τ. Se il test di Anderson risulta soddisfatto la ACF del residuo sarà simile a quella di un rumore bianco, mostrata nella Figura 80, con un valore di correlazione molto elevato per $\tau = 0$ e pressoché nullo altrove. Ciò dimostra che ogni campione del segnale è correlato in modo significativo solo con se stesso.

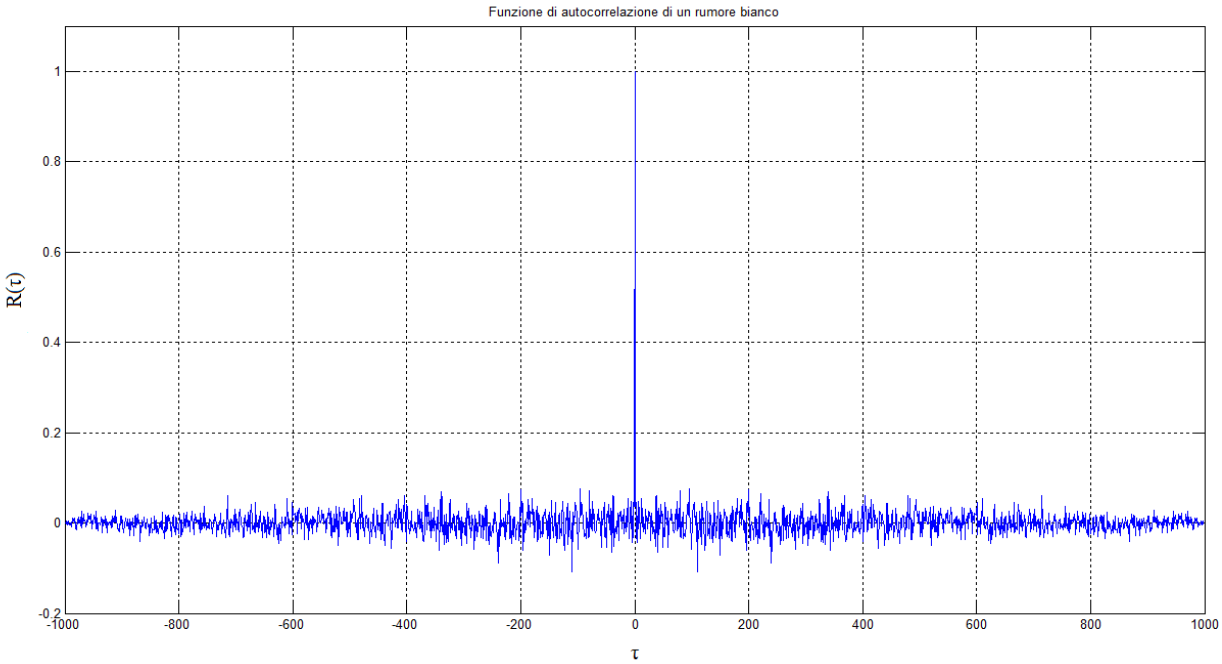

Figura 80: funzione di autocorrelazione di un rumore bianco. Ogni campione è altamente correlato solo con se stesso (τ = 0).

Se il modello identificato con un numero di coefficienti ottimale non soddisfa il test di Anderson, è necessario incrementare l'ordine finché non si ottiene un residuo sbiancato. Infatti la capacità di cogliere tutta l'informazione contenuta nel segnale è prioritaria sulla reiezione dell'*overfitting*.

Appendice C – **ANALISI STATISTICA**

I test statistici di ipotesi sono procedure volte a verificare se (e quanto) una determinata ipotesi risulti supportata dall'evidenza empirica. Essi si articolano nelle fasi seguenti:

- formulazione dell'ipotesi da verificare e assunta come vera nel test; essa viene definita ipotesi nulla e indicata con H_0;
- calcolo della probabilità p_{val} (p-value) di ottenere un risultato estremo come quello osservato, nell'ipotesi che H_0 sia vera;
- rifiuto dell'ipotesi nulla se il p-value risulta inferiore ad un livello di significatività posto solitamente pari al 5%.

Questa tipologia di test statistici, detti anche test di ipotesi, assume che il fenomeno studiato sia rappresentabile mediante una distribuzione di probabilità; l'ipotesi sulle caratteristiche dei dati osservati viene, quindi, tradotta in ipotesi su uno o più parametri della distribuzione in questione (solitamente media e varianza).

Detto x il risultato osservato, il p-value è calcolabile mediante la formula $p_{val} = P(|X - E| \geq |x - E|)$. In essa p_{val} rappresenta la probabilità che la differenza, valutata in valore assoluto, tra la variabile aleatoria X ed il valore atteso E sia superiore, o al limite uguale, a quella calcolata tra il risultato osservato ed E, assumendo l'ipotesi H_0 vera.

Nella pratica statistica i valori critici di p_{val}, detti livelli di significatività del test, sono fissati dalla seguente convenzione:

- se $p_{val} \geq 0.05$ la discrepanza tra dato osservato e valore atteso non risulta statisticamente significativa perché potrebbe esser dovuta all'estrazione casuale dei campioni dalla popolazione da cui provengono. Ne consegue che l'ipotesi H_0 non può essere rifiutata.
- Se $p_{val} < 0.05$ l'ipotesi nulla viene, in genere, rifiutata e la discrepanza tra dato osservato e valore atteso viene detta statisticamente significativa ($0.01 \leq p_{val} < 0.05$), molto significativa ($0.001 \leq p_{val} < 0.01$) oppure estremamente significativa ($p_{val} < 0.001$).

I test di ipotesi possono anche essere utilizzati per confrontare due o più gruppi di dati; in tal caso l'ipotesi nulla assume che non esista alcuna differenza tra essi riguardo al

parametro considerato. Se H_0 non può essere rifiutata al 5% di significatività ($p_{val} \geq 0.05$) si può dedurre che i dati osservati provengano dalla stessa popolazione e che le eventuali differenze osservate a livello del parametro considerato siano attribuibili unicamente al caso [50].

La valutazione della significatività statistica della differenza tra le medie di due gruppi può essere effettuata mediante il test t di Student. L'estensione a più gruppi e a più fattori di questo test è ottenibile mediante l'analisi di varianza (ANOVA, *ANalysis Of VAriance*).

Infine la separabilità dei dati osservati in classi distinte può essere valutata calcolando l'area sottesa alla curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*).

Test t di Student

Nella prassi della ricerca sperimentale si hanno solitamente a disposizione campioni con bassa numerosità. Ne consegue che media (μ) e varianza (σ^2) della popolazione di cui fa parte il campione in analisi possano solamente essere stimate mediante media e varianza campionarie ($\bar{X}$ e S^2 rispettivamente).

In tal caso la distribuzione delle probabilità per piccoli campioni non segue quella normale, ma una distribuzione diversa detta t di Student. Essa prende in considerazione un unico campione costituito da n osservazioni e ne analizza le variazioni ottenute con il rapporto descritto dalla formula seguente:

$$t = \frac{\bar{X} - \mu}{\frac{S}{\sqrt{n}}} \quad C(1)$$

La distribuzione t di Student tiene conto congiuntamente delle variazioni della media ($\bar{X}$) e della deviazione standard (S) calcolate sullo stesso campione di dati. Se la numerosità del campione n è elevata, idealmente infinita, la differenza tra media della popolazione (μ) e media campionaria si riduce poiché S diventa una stima sempre migliore di σ. Ne consegue che la distribuzione t si avvicina sempre più a quella normale.

Quando la distribuzione di Student è applicata ad un test di verifica delle ipotesi è necessario che siano rispettate due condizioni di validità: i dati del campione devono essere distribuiti normalmente e le osservazioni devono essere raccolte in modo indipendente. Rispetto alla condizione di normalità la distribuzione t è robusta, vale a dire che rimane

approssimativamente valida anche quando la distribuzione dei dati non rispetta esattamente la condizione di normalità.

Nell'applicazione del test a campioni dipendenti, i cui valori sono stati raccolti dagli stessi soggetti ma in situazioni diverse, è possibile accoppiare ogni osservazione di un campione con una e una sola osservazione dell'altro. Il confronto tra le medie di due gruppi appaiati avviene mediante analisi di una nuova serie di dati risultante dalle differenze tra gli elementi di ciascuna coppia. L'ipotesi H_0 assume che la media delle differenze, distribuite normalmente, sia nulla: ciò equivale a dire che i campioni analizzati provengono da popolazioni con la stessa media.

La distribuzione t può essere, quindi, calcolata con la seguente formula:

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{\frac{S_1^2}{n} + \frac{S_2^2}{n}}} \quad C(2)$$

in cui a numeratore figura la differenza tra le medie campionarie calcolate sui due gruppi mentre S_1^2 e S_2^2 sono rispettivamente le varianze campionarie ottenute sui dati osservati.

Il t test restituisce valore 0 nel caso in cui l'ipotesi nulla non possa essere rifiutata ad un livello di significatività del 5%. Viene restituito valore 1, invece, se si trova una differenza statisticamente significativa tra le medie campionarie e, quindi, anche tra le medie delle popolazioni da cui sono estratti i campioni[51, 52].

Analisi di varianza (ANOVA)

L'analisi di varianza (ANOVA), estensione a più gruppi (campioni) e a più fattori del test t di Student, permette di evidenziare tutte le possibili differenze significative tra le medie aritmetiche di un numero di gruppi maggiore o uguale a 2. L'ipotesi nulla H_0 assume che le medie delle popolazioni dalle quali provengono i campioni in analisi siano uguali.

Le assunzioni base per una corretta applicazione del test ANOVA prevedono la distribuzione normale, con medesima varianza, delle popolazioni di dati dalle quali vengono estratti i campioni in analisi e la mutua indipendenza delle osservazioni costituenti il singolo campione.

Il test preso in esame utilizza la distribuzione F di Fisher fondata sul rapporto di varianza tra gruppi S_F^2 e varianza entro gruppi S_E^2:

$$F_{(m-1,n-m)} = \frac{S_F^2}{S_E^2} \quad C(3)$$

Con riferimento alla formula C(3), m rappresenta il numero di gruppi e n il numero di osservazioni contenute in ciascuno di essi. L'analisi si dice bilanciata perché la numerosità dei campioni presi in considerazione è la stessa.

La varianza tra gruppi misura le differenze presenti tra i vari campioni in analisi; la varianza entro gruppi, invece, valuta la variabilità esistente attorno alla media aritmetica di ciascun gruppo.

Dalla statistica di Fisher viene derivato il p-value; se esso è inferiore al livello di significatività del test, solitamente posto al 5%, l'ipotesi nulla non può essere accettata. Ne consegue che la media di almeno un gruppo risulta significativamente differente da quella degli altri. Spesso, in caso di rifiuto dell'ipotesi nulla, ha senso capire quali gruppi hanno una differenza statisticamente significativa tra le medie mediante confronti multipli a posteriori o *post-ho*c (UMCP, *Unplanned Multiple Comparison Procedures*). Essi prevedono l'applicazione di un test t di Student ad ogni possibile coppia di gruppi. Tuttavia, per effetto delle comparazioni multiple, si riscontra una maggiore probabilità nel trovare differenze statisticamente significative, nel caso di ipotesi nulla vera, dovute unicamente al caso e non a reali differenze tra i dati. Tale problematica può essere risolta mediante l'adozione di opportune correzioni tra le quali si vuole citare il principio di Bonferroni. Con l'intento di preservare un livello di significatività effettivo pari ad α_T (ad esempio il 5%) effettuando p_{val} comparazioni, si può rifiutare l'ipotesi nulla nel confronto a coppie solo se si ottiene un p-value inferiore a α_T / p_{val}[53].

Curve ROC

Le curve ROC rappresentano un semplice e valido strumento da utilizzare per effettuare una classificazione binaria dei risultati di un test diagnostico. A tale proposito risulta necessario individuare, sulla scala di lettura, un valore soglia, detto *cut-off*, che discrimini i risultati da chiamare "positivi" da quelli da chiamare "negativi". Nella maggior parte dei casi, tuttavia, esiste una zona di sovrapposizione tra le distribuzioni dei dati appartenenti alle due classi, come mostrato nella Figura 81.

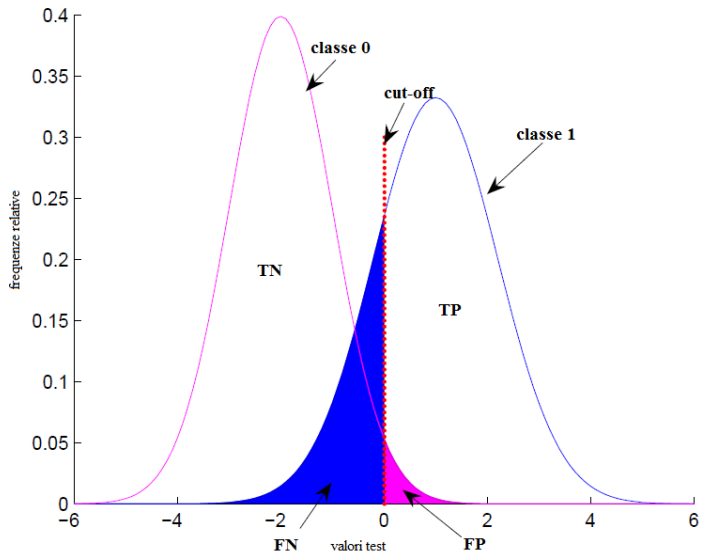

Figura 81: ipotetica distribuzione dei dati appartenenti a due classi distinte.

Con riferimento alla Figura 81, i dati aventi valore sotto soglia e appartenenti alla classe 0 vengono definiti veri negativi (TN, *True Negative*). Quelli appartenenti alla classe 1 e aventi valore inferiore al *cut-off*, invece, sono definiti falsi negativi (FN, *False Negative*). In modo duale, un'osservazione risultante sopra soglia e appartenente alla classe 1 viene identificata come vero positivo (TP, *True Positive*). Un dato avente valore superiore alla soglia ma appartenente alla classe 0 viene identificato come falso positivo (FP, *False Positive*).

A causa della sovrapposizione tra le distribuzioni dei dati risulta impossibile individuare, sull'asse delle ascisse, un valore di *cut-off* che consenta una classificazione perfetta con assenza di falsi positivi e falsi negativi.

Fissato un qualsiasi valore soglia è possibile definire una tabella di contingenza; i dati contenuti in essa permettono di ricavare parametri di merito per la valutazione della qualità del test come sensitività (Se) e specificità (Sp).

La prima viene definita con la formula $Se = TP/(TP + FN)$ e rappresenta la probabilità che un elemento della classe 1 sia identificato come positivo. La specificità identifica la probabilità che un dato appartenente alla classe 0 sia identificato come negativo e viene calcolata con la formula $Sp = TN/(TN + FP)$.

Entrambi i parametri dipendono dalla scelta del valore soglia: ogni suo cambiamento comporta una variazione della sensibilità e della specificità in direzioni opposte. È possibile realizzare un grafico in cui l'asse delle ascisse riporta la proporzione dei falsi

positivi (1-Specificità) quello delle ordinate la proporzione dei veri positivi (Sensitività). Per ogni valore soglia applicato al test è possibile rappresentare sul grafico un punto avente come coordinata X il parametro $1 - Sp$ e come coordinata Y il parametro Se. La curva ottenuta interpolando la spezzata che unisce tali punti viene detta curva ROC ed è mostrata nella Figura 82.

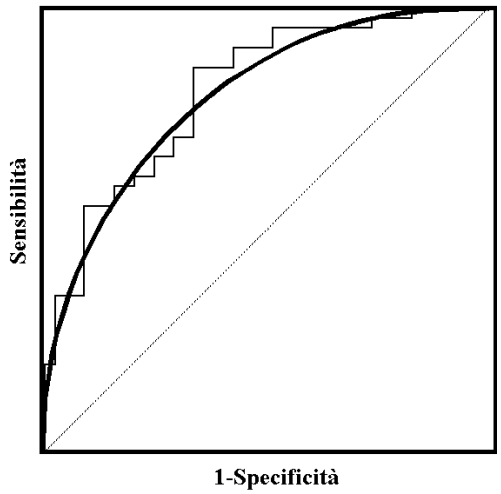

Figura 82: esempio di curva ROC ottenuta dopo interpolazione della curva spezzata derivante dal congiungimento dei punti ottenuti riportando sul piano cartesiano, per ciascun valore della soglia, la corrispondente coppia $(Se, 1 - Sp)$.

Il valore ottimale di *cut-off* è quello che rende minima la distanza della curva dal punto di classificazione perfetta caratterizzato da Sensibilità=1 e 1-Specificità=0. In questo modo, cercando il miglior compromesso tra sensitività e specificità, si rende massima l'accuratezza del test definita con la formula $ACC = (TP + TN)/(TP + TN + FP + FN)$. Essa rappresenta la quantità di classificazioni corrette rapportata al totale di quelle eseguite.

La capacità discriminante del test è proporzionale all'area sottesa alla curva definita con la sigla AUC (*Area Under Curve*). Nel caso di separabilità perfetta, la curva ROC passerà per il punto (0,1) delimitando l'intero quadrato di area unitaria e la AUC assumerà valore 1. Al contrario, la curva ROC per un test privo di valore informativo coincide con la diagonale passante per l'origine. In questo caso le prestazioni del test in termini di discriminazione dei dati in due classi sono equiparabili a quelle da una classificazione casuale: l'area sottesa alla curva ha un valore pari a 0.5. Ne consegue che quanto più i valori assunti dalla

AUC si avvicinano a 1, tanto migliore è la capacità del test di separare le osservazioni disponibili in due classi distinte [54, 55].

Il grado di affidabilità di un classificatore binario può essere valutato mediante il coefficiente K di Cohen calcolabile con la formula seguente:

$$K = \frac{P_o - P_e}{1 - P_e} \quad C(4)$$

in cui il termine P_o rappresenta la proporzione totale osservata definibile come somma degli elementi sulla diagonale della tabella di contingenza. Il termine P_e identifica, invece, la proporzione totale attesa definita come somma dei prodotti delle frequenze marginali.

Il coefficiente K assume valore 1 se il test esegue una classificazione perfetta; se il classificatore binario non produce risultati migliori di quelli forniti da un classificatore casuale, allora il parametro K assume valore 0.

Bibliografia

[1] Stanley Neil, "The physiology of sleep and the impact of ageing," *European Urology Supplements*, vol. 3, pp. 17-23, 2005.

[2] Consensus Conference della società italiana di psicopatologia. Disturbi psichiatrici e alterazioni del sonno.

[3] Siracusano Alberto and Calia Eustachio. Sonno e depressione. *E-Noos Aggiornamenti in Psichiatria* pp. 91-103. 2004.

[4] Electrophysiology,Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing, "Heart Rate Variability : Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use," *Circulation*, vol. 93, pp. 1043-1065, March 01, 1996.

[5] A. M. Bianchi, O. P. Villantieri, M. O. Mendez and S. Cerutti, "Signal processing and *feature* extraction for sleep evaluation in *wearable* devices," in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2006. EMBS '06. 28th Annual International Conference of the IEEE*, 2006, pp. 3517-3520.

[6] K. J. KEMPER, C. HAMILTON and M. ATKINSON. Heart rate variability: Impact of differences in outlier identification and management strategies on common measures in three clinical populations. *Pediatric Research 62(3)*, pp. 337-342. September 2007.

[7] T. R. Fortescue, L. S. Kershenbaum and B. E. Ydstie, "Implementation of self-tuning regulators with variable forgetting factors," *Automatica*, vol. 17, pp. 831-835, 11, 1981.

[8] S.J. Redmond, P. de Chazal, C. O'Brien, S. Ryan, W.T. McNicholas, and C. Heneghan. Sleep staging using cardiorespiratory signals. *Somnologie (11)*, pp. 245-256. 2007.

[9] J. M. Kortelainen, M. O. Mendez, A. M. Bianchi, M. Matteucci and S. Cerutti, "Sleep Staging Based on Signals Acquired Through Bed Sensor," *Information Technology in Biomedicine, IEEE Transactions on*, vol. 14, pp. 776-785, 2010.

[10] Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms: An update for 2002. 2003.

[11] R. J. Cole, D. F. Kripke, W. Gruen, D. J. Mullaney, and J. C. Gillin, "Automatic sleep/wake identification from wrist activity," *Sleep*, vol. 15, pp. 461-469, 1992.

[12] A. Domingues, O. Adamec, T. Paiva and J. M. Sanches, "Automatic annotation of actigraphy data for sleep disorders diagnosis purposes," in *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2010 Annual International Conference of the IEEE*, 2010, pp. 5081-5084.

[13] J. Paquet, A. Kawinska, and J. Carrier, "Wake detection capacity of actigraphy during sleep," *Sleep,* vol. 30, pp. 1362-1369, 2007.

[14] A. Sadeh and C. Acebo, "The role of actigraphy in sleep medicine," *Sleep Medicine Reviews,* vol. 6, pp. 113-124, 5, 2002.

[15] A. Malliani, M. Pagani, F. Lombardi and S. Cerutti, "Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain," *Circulation,* vol. 84, pp. 482-492, August 01, 1991.

[16] Clifford Gary D. Signal processing methods for heart rate variability. 2002.

[17] U. Rajendra Acharya, K. Paul Joseph, N. Kannathal, Choo Min Lim and Jasjit S. Suri. Heart rate variability: A review. *International Federation for Medical and Biological Engineering (44),* pp. 1031–1051. 17 November 2006.

[18] A. Voss, V. Baier, S. Schulz and K. Bar, "Linear and nonlinear methods for analyses of cardiovascular variability in bipolar disorders," *Bipolar Disord.,* vol. 8, pp. 441-452, 2006.

[19] H. Cohen, Z. Kaplan, M. Kotler, I. Mittelman, Y. Osher and Y. Bersudsky, "Impaired heart rate variability in euthymic bipolar patients," *Bipolar Disord.,* vol. 5, pp. 138-143, 2003.

[20] U. J. Scholz, A. M. Bianchi, S. Cerutti and S. Kubicki, "Monitoring of the vegetative background of sleep by means of spectral analysis of heart rate variability," in *Computers in Cardiology 1993, Proceedings.* 1993, pp. 321-324.

[21] Rechtschaffen A. and Kales A. A manual of standardized terminology, tecniques and scoring system for sleep stages in human subject. *National Instututes of Health Publications* pp. 204. 1968.

[22] M. Mendez, A. M. Bianchi, O. Villantieri and S. Cerutti, "Time-varying analysis of the heart rate variability during REM and non REM sleep stages," in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2006. EMBS '06. 28th Annual International Conference of the IEEE,* 2006, pp. 3576-3579.

[23] Gih Sung Chung, Byoung Hoon Choi, Ko Keun Kim, Yong Gyu Lim, Jin Wook Choi, Do-Un Jeong and Kwang Suk Park, "REM sleep classification with respiration rates," in *Information Technology Applications in Biomedicine, 2007. ITAB 2007. 6th International Special Topic Conference on,* 2007, pp. 194-197.

[24] M.O. Mendez, O.P. Villantieri, A.M. Bianchi and S. Cerutti, "Sleep analysis for *wearable* devices applying autoregressive parametric models." in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2005. IEEE-EMBS 2005. 27th Annual International Conference of the,* 2005, pp. 7353-7356.

[25] S. Devot, A. M. Bianchi, E. Naujokat, M. O. Mendez, A. Brauers and S. Cerutti, "Sleep monitoring through a textile recording system," in *Engineering in Medicine and*

Biology Society, 2007. EMBS 2007. 29th Annual International Conference of the IEEE, 2007, pp. 2560-2563.

[26] D. C. Mack, J. T. Patrie, R. A. Felder, P. M. Suratt and M. Alwan, "Sleep assessment using a passive ballistocardiography-based system: Preliminary validation," in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2009. EMBC 2009. Annual International Conference of the IEEE,* 2009, pp. 4319-4322.

[27] M. O. Mendez, M. Matteucci, S. Cerutti, F. Aletti and A. M. Bianchi, "Sleep staging classification based on HRV: Time-variant analysis," in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2009. EMBC 2009. Annual International Conference of the IEEE,* 2009, pp. 9-12.

[28] S. Puzzuoli, P. Marcheschi, A. M. Bianchi, M. O. M. Garcia, D. De Rossi and L. Landini, "Remote transmission and analysis of signals from *wearable* devices in sleep disorders evaluation," in *Computers in Cardiology, 2005,* 2005, pp. 53-56.

[29] A. M. Bianchi and M. O. Mendez, "Automatic detection of sleep macrostructure based on a sensorized T-shirt," in *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2010 Annual International Conference of the IEEE,* 2010, pp. 3606-3609.

[30] R. Paradiso, A. M. Bianchi, K. Lau and E. P. Scilingo, "PSYCHE: Personalised monitoring systems for care in mental health," in *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2010 Annual International Conference of the IEEE,* 2010, pp. 3602-3605.

[31] C. Iber, S. Ancoli-Israel, A. Chesson and S. F. Quan, *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology, and Technical Specifications,* 2007.

[32] J. Pan and W. J. Tompkins, "A Real-Time QRS Detection Algorithm," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on,* vol. BME-32, pp. 230-236, 1985.

[33] G. Loriga, N. Taccini, D. De Rossi and R. Paradiso, "Textile sensing interfaces for cardiopulmonary signs monitoring," in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2005. IEEE-EMBS 2005. 27th Annual International Conference of the,* 2005, pp. 7349-7352.

[34] A. M. Bianchi, L. T. Mainardi, C. Meloni, S. Chierchiu and S. Cerutti, "Continuous monitoring of the sympatho-vagal balance through spectral analysis," *Engineering in Medicine and Biology Magazine, IEEE,* vol. 16, pp. 64-73, 1997.

[35] S. Lawrence Marple jr. - Englewood Cliffs, N. J., *Digital Spectral Analysis : With Applications.* Prentice Hall, 1987.

[36] Cerutti S. and Marchesi C., *Metodi Avanzati Di Elaborazione Di Segnali Biomedici.* Patron, 2004.

[37] M. P. Tarvainen, S. Georgiadis and P. A. Karjalainen, "Time-varying analysis of heart rate variability with kalman smoother algorithm," in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2005. IEEE-EMBS 2005. 27th Annual International Conference of the,* 2005, pp. 2718-2721.

[38] E J Hannan, M Deistler, *The Statistical Theory of Linear Systems.* New York: John Wiley, 1988.

[39] T. J. Brailsford, J. H. W. Penm and R. D. Terrell, "Selecting the forgetting factor in subset autoregressive modelling," *Journal of Time Series Analysis,* vol. 23, pp. 629-649, 2002.

[40] Anita Boardman, Fernando Soares Schlindwein, Ana Paula Rocha and Argentina Leite. A study on the optimum order of autoregressive models for heart rate variability. *Physiol. Meas 23*pp. 325–336. 2002.

[41] Guyton Arthur C. and Hall John E., *Fisiologia Medica.* Napoli: EdiSes s.r.l., 1999.

[42] Rosenthal Martha S. Physiology and neurochemistry of sleep. *American Journal of Pharmaceutical Education 62*1998.

[43] Steriade Mircea and McCarley Robert W. *Brain Control of Wakefullness and Sleep* 2005.

[44] Dentico Daniela. Mappe funzionali nervose delle modificazioni del ciclo veglia-sonno indotte da esposizione a bassa temperatura ambientale. Tesi di Laurea, 2007.

[45] L. Parrino, R. Ferri, M. Zucconi and F. Fanfulla, "Commentary from the Italian Association of Sleep Medicine on the AASM manual for the scoring of sleep and associated events: For debate and discussion," *Sleep Med.,* vol. 10, pp. 799-808, 8, 2009.

[46] T. Penzel and R. Conradt, "Computer based sleep recording and analysis," *Sleep Medicine Reviews,* vol. 4, pp. 131-148, 4, 2000.

[47] Carskadon MA and Rechtschaffen A. "Monitoring and staging human sleep. in: KrygerMH, Roth TT, dement WC, eds. principles and practice of sleep medicine," in (4th edition ed.) 2005.

[48] A. M. Bianchi, L. Mainardi, E. Petrucci, M. G. Signorini, M. Mainardi and S. Cerutti, "Time-variant power spectrum analysis for the detection of transient episodes in HRV signal," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on,* vol. 40, pp. 136-144, 1993.

[49] Stoica Petre and Moses Randolph L., *Introduction to Spectral Analysis.* Prrentoce Hall, 1997.

[50] Freddi Lorenzo. Test statistici di verifica di ipotesi.

[51] Scotti F, "Il test di student," 2006.

[52] Soliani, "Inferenza su una o due medie con il test t di student," in Anonymous .

[53] Soliani, "Analisi della varianza (ANOVA I) a un criterio di classificazione e confrontotra più medie," in Anonymous .

[54] Creanza Teresa. La selezione della caratteristica multidimensionale nei segnali fisiologici. 2006.

[55] Bottarelli Ezio and Parodi Stefano. "Un approccio per la valutazione della validità dei test diagnostici: Le curve ROC (receive operating characteristics)," in Anonymous 2003, .