

POLITECNICO DI TORINO

Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica



**Politecnico
di Torino**

Tesi di Laurea Magistrale

**Caratterizzazione Non Supervisionata del
Disturbo Comportamentale in Sonno REM
basata su EEG Non Pre-Elaborato**

Relatore

Prof.ssa Gabriella OLMO

Candidato

Miriam CARENZO

Correlatore

Dott.ssa Irene RECHICHI

Anno Accademico 2024-2025

Abstract

Il Disturbo Comportamentale del Sonno REM (RBD) è una parasonnia caratterizzata dalla perdita dell'atonia muscolare fisiologica durante il sonno REM, che spesso porta alla messa in atto dei sogni. Nella sua forma idiopatica, l'RBD è riconosciuto come un marcatore prodromico delle alfa-sinucleinopatie; diversi studi hanno rilevato un tasso di conversione fino al 73.5-96% entro 12-14 anni dalla diagnosi. Nonostante la sua rilevanza clinica e prognostica, l'eterogeneità del disturbo e la progressione della malattia all'interno del gruppo rimane inesplorata. Questo lavoro propone un framework di apprendimento non supervisionato basato su dati EEG del sonno a canale singolo non stadiati, con l'obiettivo di identificare dei sottogruppi all'interno della popolazione affetta da RBD, potenzialmente riflettenti stadi differenti o diverse evoluzioni della malattia.

Si sono incluse le registrazioni polisonnografiche (PSG) di 32 soggetti con diagnosi di RBD (27 uomini, età 62.2 ± 6.4 anni). Per ogni registrazione si è selezionato un singolo canale EEG ed è stato utilizzato l'intero segnale, senza suddivisione in fasi, per permettere una visione completa delle dinamiche legate al sonno. Inizialmente, è stato estratto un set di feature in grado di catturare l'attività cerebrale durante la notte e la morfologia del segnale nei domini del tempo, della frequenza e non lineare. Successivamente, le features sono state normalizzate e si è applicata l'Analisi delle Componenti Principali (PCA) per ridurre la dimensionalità, mantenendo solo le variabili più informative. Infine, sono stati applicati diversi algoritmi di apprendimento non supervisionato (K-means, Agglomerative e Spectral clustering) per identificare i sottogruppi di soggetti. Inoltre, è stato estratto l'indice di atonia REM (RAI) dal segnale EMG durante la fase REM ed è stato utilizzato come riferimento clinico della severità del disturbo.

L'analisi del clustering ha rilevato due sottogruppi distinti in tutti gli algoritmi applicati, con K-means che mostra la validità interna più elevata (Silhouette score: 0,4), indicando una prestazione moderata. Le componenti della PCA che hanno contribuito alla separazione riflettono le differenze nella complessità del segnale e nel contenuto spettrale, suggerendo pattern variabili di attività cerebrale nel sonno. Nello specifico, un cluster include soggetti con frequenze EEG maggiori, minore regolarità del segnale e valori di RAI inferiori (0.1347 ± 0.208), mentre l'altro mostra andamento opposto e RAI superiori (0.246 ± 0.275). Questi risultati suggeriscono che i sottogruppi identificati differiscono non solo per caratteristiche elettrofisiologiche, ma anche per un marcatore clinico di severità. Il metodo è stato validato su un secondo dataset di 287 soggetti (164 uomini, 51.5 ± 17 anni), suddivisi clinicamente in due sottogruppi sulla base di un'analisi visiva. I risultati hanno confermato i pattern del primo dataset, tuttavia, non vi è riscontro con la suddivisione clinica la quale necessita di ulteriore investigazione.

Questo studio dimostra la fattibilità dell'utilizzo di tecniche di apprendimento non supervisionato su dati EEG a canale singolo, indipendenti dalle fasi del sonno, per esplorare l'eterogeneità dell'RBD e identificare sottogruppi latenti. Ciononostante, si evidenzia la necessità di ricercare marcatori oggettivi che permettano la coerenza con la classificazione clinica.

Indice

Elenco delle tabelle	VI
Elenco delle figure	VII
Acronimi	X
1 Introduzione	1
1.1 Sistema nervoso centrale	1
1.1.1 Neuroni	1
1.1.2 Midollo spinale	2
1.1.3 Encefalo	3
1.2 Elettroencefalogramma	5
1.2.1 Bande di Frequenza	6
1.3 Il sonno	7
1.3.1 Struttura	7
1.3.2 Polisonnografia	9
1.4 Disturbi del Sonno	10
1.4.1 Ipersonnia	10
1.4.2 Insonnia	10
1.4.3 Disturbi del ritmo circadiano	11
1.4.4 Parasonnie	11
1.5 Parkinson	12
2 Materiali e Metodi	13
2.1 Dati	13
2.2 Data Pre-Processing	13
2.2.1 EEG	13
2.2.2 EMG	14
2.3 Feature Extraction	14
2.3.1 Dominio temporale	15
2.3.2 Dominio spettrale	17
2.3.3 Dominio tempo-frequenza	19
2.3.4 Dominio non lineare	19
2.3.5 REM Atonia Index (RAI)	20
2.4 Normalizzazione	20
2.5 Feature Selection	20
2.6 Clustering	21
2.6.1 k -means	21
2.6.2 Agglomerative Clustering	23
2.6.3 Spectral Clustering	25
2.6.4 Metriche di valutazione	25

3 Risultati	29
3.1 Analisi sul Primo Dataset	29
3.1.1 Feature selection	29
3.1.2 Clustering	30
3.2 Validazione	37
3.2.1 Subset Clinicamente Omogeneo: RBD puro	41
4 Discussione	48
5 Conclusione e Sviluppi Futuri	55
Bibliografia	57
Appendice	61

Elenco delle tabelle

3.1	Varianza spiegata dalle prime due componenti principali.	29
3.2	Interpretazione dei valori delle feature utilizzate nell'analisi di clustering estratte dalla prima componente principale.	30
3.3	Metriche RAI per metodo e cluster con $k = 3$	33
3.4	Valutazione dei metodi di clustering con $k = 3$	33
3.5	Metriche RAI per metodo e cluster con $k = 2$	36
3.6	Valutazione dei metodi di clustering con $k = 2$	36
3.7	Metriche RAI per metodo e gruppo per il dataset di validazione.	39
3.8	Valutazione dei metodi di clustering.	40
3.9	Valutazione dei metodi di clustering tramite sensibilità, specificità e precisione.	41
3.10	Metriche RAI per metodo e gruppo del subset omogeneo.	44
3.11	Percentuali di soggetti assegnati ai gruppi clinici in disaccordo con la soglia RAI.	46
3.12	Valutazione dei metodi di clustering tramite sensibilità, specificità e precisione utilizzando come riferimento un vettore determinato imponendo una soglia sul RAI di 0.6.	47
3.13	Valutazione dei metodi di clustering tramite sensibilità, specificità e precisione utilizzando come riferimento un vettore determinato imponendo una soglia sul RAI di 0.7.	47
4.1	Dissociazione dei soggetti nei diversi gruppi e cluster: media, deviazione standard e valori massimi e minimi. La dissociazione viene calcolata su epoche di 3 secondi del segnale EMG della fase REM rettificato come rapporto tra epoche dissociate ed epoche totali. L'epoca viene considerata dissociata quando il 50% dei campioni ha ampiezza maggiore ai $2\mu V$	52
4.2	Distribuzione percentuale per fascia di età nei gruppi ottenuti con ciascun metodo di clustering.	53
1	Interpretazione dei valori delle feature utilizzate nell'analisi di clustering estratte dalla seconda componente principale.	61
2	Valutazione dei metodi di clustering applicati al subset composto da 170 soggetti.	61
3	Valutazione dei metodi di clustering applicati al subset composto da 170 soggetti.	62
4	Valori medi e deviazioni standard dell'età dei soggetti in ogni gruppo in anni.	63

Elenco delle figure

1.1	Struttura e unità funzionale di un neurone [2].	1
1.2	Sezione trasversale del midollo spinale [5].	2
1.3	Regioni principali dell'encefalo ("Major Brain Regions" di Justin Greene and Jennifer Lange, licenza: CC BY-NC-SA 4.0) [7].	3
1.4	Lobi principali della corteccia cerebrale ("Lobes of the Cerebral Cortex" di Justin Greene and Jennifer Lange, licenza: CC BY-NC-SA 4.0) [7].	3
1.5	Prelievo del segnale EEG [9].	5
1.6	Sistema di posizionamento degli elettrodi 10-20 per EEG [10].	6
1.7	Simulazione di dieci secondi di dati EEG nelle diverse bande di frequenza [12].	7
2.1	Confronto tra segnale EEG grezzo e segnale pre-processato: il segnale grezzo, inizialmente in mV, è stato filtrato ma anche convertito in μV nella fase di elaborazione.	14
2.2	Confronto tra segnale EMG grezzo e segnale pre-processato: il segnale grezzo, già espresso in μV , è stato filtrato e si è rimosso il tratto finale ad ampiezza nulla.	14
2.3	Metodo del gomito: andamento dell'inerzia in funzione del numero di cluster k . Si nota un rapido calo di inerzia per valori di k pari a 2 o, al più, 3, suggerendo che uno di questi potrebbe rappresentare il numero ottimale di cluster.	22
2.4	Diagramma di flusso del clustering gerarchico agglomerativo.	23
2.5	Esempio di dendrogramma ottenuto da un dataset contenente le altezze di diversi animali [39]. Il taglio orizzontale adottato in questo caso ha portato alla suddivisione in quattro cluster. È possibile notare che, variando l'altezza del taglio, variano sia le caratteristiche sia il numero di cluster ottenuti.	24
3.1	Contributo assoluto delle prime 5 feature della prima componente principale (a sinistra) e della seconda componente principale (a destra).	29
3.2	Metodo del gomito: curva ottenuta a partire dal dataset iniziale.	30
3.3	Dendrogramma ottenuto dal clustering agglomerativo con metodo Ward applicato sul primo dataset: l'asse verticale indica l'incremento della somma degli errori quadratici.	31
3.4	Distribuzione dei punti nei cluster $k = 3$: sono mostrati i risultati ottenuti rispettivamente con i metodi di clustering k -means, agglomerativo e spettrale.	31
3.5	Diagrammi a violino delle feature selezionate per ciascun cluster con $k = 3$	32
3.6	Boxplot delle distribuzioni dei RAI per ciascun cluster e metodo con $k = 3$	33
3.7	Distribuzione dei punti nei cluster con $k=2$: sono mostrati i risultati ottenuti rispettivamente con i metodi di clustering k -means, agglomerativo e spettrale.	34
3.8	Diagrammi a violino delle feature selezionate per ciascun cluster con $k = 2$	35
3.9	Boxplot delle distribuzioni dei RAI per ciascun cluster e metodo con $k = 2$	36
3.10	Distribuzione dei soggetti appartenenti al secondo dataset in funzione dello ZCR e della mobilità. Confronto tra la suddivisione reale e le classificazioni ottenute dai diversi metodi di clustering.	37

3.11	Diagrammi a violino delle feature selezionate per i gruppi ottenuti dalle etichette reali.	37
3.12	Diagrammi a violino delle feature selezionate per ciascun cluster.	38
3.13	Confronto dei boxplot delle distribuzioni del RAI tra le etichette reali e i cluster ottenuti con ciascun metodo di clustering.	39
3.14	Matrici di confusione per ogni metodo di clustering.	40
3.15	Distribuzione dei soggetti appartenenti al nuovo subset in funzione dello ZCR e della mobilità. Confronto tra la suddivisione reale e le classificazioni ottenute dai diversi metodi di clustering.	41
3.16	Diagrammi a violino delle feature selezionate per i gruppi ottenuti dalle etichette reali del subset di 170 soggetti.	42
3.17	Diagrammi a violino delle feature selezionate per ciascun cluster del subset composto da 170 soggetti.	43
3.18	Confronto dei boxplot delle distribuzioni del RAI tra le etichette reali e i cluster ottenuti con ciascun metodo di clustering applicati al subset.	44
3.19	Matrici di confusione per ogni metodo di clustering.	45
3.20	Distribuzione dei RAI dei soggetti suddivisi clinicamente e definizione della soglia sul RAI pari a 0.7.	46
4.1	Matrici di confusione per il confronto tra il metodo k -means (classe reale) e metodo spettrale (classe predetta).	51
4.2	Distribuzione percentuale dei farmaci assunti dai soggetti appartenenti ai due cluster identificati tramite metodo k -means. I due grafici mostrano le percentuali relative al cluster 1 (a sinistra) e al cluster 2 (a destra), evidenziando le differenze nel profilo terapeutico.	53
1	Matrici di confusione ottenute con vettori di riferimento rispettivamente reale, con soglia sul RAI pari a 0.6 e con soglia sul RAI di 0.7.	62

Acronimi

SNC

Sistema Nervoso Centrale

SNP

Sistema Nervoso Periferico

EEG

Elettroencefalogramma

ECG

Elettrocardiogramma

EMG

Elettromiogramma

EOG

Elettrooculogramma

REM

Sonno con Movimenti Oculari Rapidi

NREM

Sonno non REM

SWA

Attività ad Onde Lente

PSG

Polisonnografia

OSAS

Sindrome delle Apnee Ostruttive del Sonno

RLS

Sindrome delle Gambe Senza Riposo

PLM

Movimenti Periodici degli Arti

RBD

Disturbo Comportamentale della Fase REM del Sonno

PD

Malattia di Parkinson

RAI

Indice di Atonia del Sonno REM

DFA

Detrended Fluctuation Analysis

TKEO

Operatore di energia di Teager–Kaise

PCA

Analisi delle Componenti Principali

CM

Matrice di Confusione

ZCR

Zero Crossing Rate

ARI

Indice di Rand Corretto

AMI

Indice di Informazione Mutua corretto

Capitolo 1

Introduzione

1.1 Sistema nervoso centrale

Il sistema nervoso centrale (SNC), formato dal cervello e dal midollo spinale, è il centro di controllo del corpo umano poiché ha il compito di ricevere gli stimoli afferenti dal sistema nervoso periferico (SNP), elaborarli e produrre stimoli efferenti che viaggiano in verso opposto.

1.1.1 Neuroni

I neuroni rappresentano l'unità strutturale e funzionale del sistema nervoso e sono cellule altamente specializzate nella trasmissione di impulsi nervosi [1]. A essi sono attribuite le principali funzioni del sistema nervoso, tra cui la percezione sensoriale, il controllo dell'attività motoria, le funzioni cognitive e molte altre. Queste cellule sono caratterizzate da spiccate proprietà di eccitabilità e dalla capacità di generare e trasmettere potenziali d'azione.

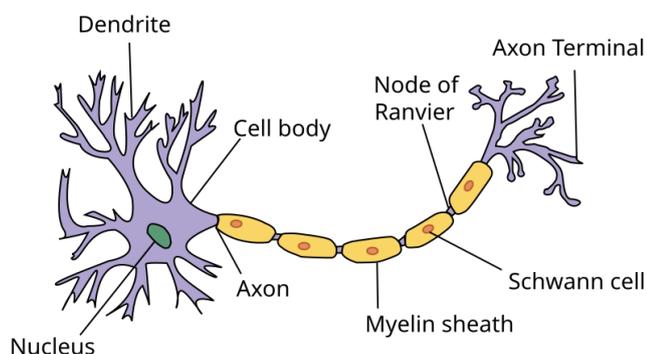


Figura 1.1: Struttura e unità funzionale di un neurone [2].

Come illustrato nella Figura 1.1, i neuroni sono costituiti da un corpo cellulare (soma), da un prolungamento principale detto assone e da numerose diramazioni chiamate dendriti. I dendriti ricevono gli impulsi da altri neuroni e li trasmettono al soma, da cui l'impulso viene condotto attraverso l'assone e trasmesso, tramite i bottoni sinaptici, a neuroni adiacenti [1]. Gli assoni sono avvolti da una guaina mielinica, un isolamento che presenta interruzioni regolari chiamate nodi di Ranvier. Questi nodi permettono la conduzione saltatoria del potenziale d'azione, ovvero il salto dell'impulso da un nodo all'altro, aumentando significativamente la velocità e l'efficienza della trasmissione [3].

I neuroni sono sostenuti, protetti e nutriti da cellule neurogliali, che, a differenza dei neuroni, possono replicarsi e proliferare [1]. Le cellule gliali sono più piccole dei neuroni ma molto più numerose e svolgono un ruolo fondamentale.

1.1.2 Midollo spinale

Il midollo spinale occupa il canale vertebrale e costituisce la parte più caudale del SNC [4]. Rappresenta un centro fondamentale di integrazione tra il cervello e il resto dell'organismo, permettendo la comunicazione bilaterale tramite nervi spinali, costituiti da fibre afferenti e fibre efferenti. Attraverso queste vie, il midollo è in grado di elaborare e interpretare informazioni sensitive e motorie, integrando gli stimoli in entrata con la risposta motoria, anche attraverso riflessi spinali [4].

La lunghezza del midollo spinale corrisponde a circa il 26% dell'altezza del soggetto, con un diametro anteroposteriore medio di circa 5-6 e laterolaterale di circa 1 cm [4].

Anatomicamente, il midollo è costituito da due porzioni distinte: la sostanza grigia, localizzata nella parte centrale e la sostanza bianca, situata in periferia, come mostrato in Figura 1.2.

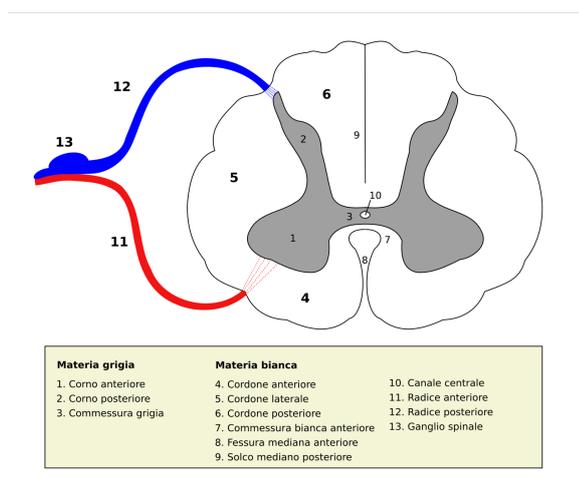


Figura 1.2: Sezione trasversale del midollo spinale [5].

La sostanza grigia è formata da neuroni di tipo multipolare e si dispone a forma di H maiuscola. Considerando il piano frontale, si suddivide in una porzione anteriore, chiamata corno anteriore o ventrale, e in una porzione posteriore, chiamata corno posteriore o dorsale [4]. Inoltre, nei segmenti toracici e sacrali è presente un'espansione che forma il corno laterale (intermedio). Ognuno di questi corni differisce dall'altro soprattutto per funzione e può essere ulteriormente suddiviso in lamine, secondo la classificazione di Rexed [6]:

- Corno dorsale: comprende le lamine dalla I alla IV, caratterizzate da fibre nocicettive, meccanocettori, termonocicettive e neuroni che raccolgono informazioni sensitive viscerali [4]. In quest'area terminano le vie afferenti, che giungono dalla periferia attraverso le radici posteriori.
- Corno anteriore: include le lamine spinali dalla VII alla IX, contenenti nuclei motori, neuroni che ricevono sia afferenze propriocettive sia afferenze da sistemi discendenti, e motoneuroni di tipo α e γ , responsabili della trasmissione degli impulsi efferenti ai muscoli periferici [4].
- Corno laterale: rappresenta la porzione laterale della VII lamina spinale, visibile nei tratti toracici e sacrali.

La X lamina è contenuta nella commissura grigia e contiene prevalentemente neuroni intersegmentali.

La sostanza bianca è invece composta da assoni sia mielinizzati sia non mielinizzati e da neuroglia. Può essere suddivisa in colonne, o funicoli: ventrale, laterale e dorsale, in base alla loro posizione rispetto alla sostanza grigia [6].

1.1.3 Encefalo

È la parte del SNC contenuta nel cranio, di forma ovoidale e con un peso medio che varia in funzione del peso e dell'età dell'individuo [4]. Si suddivide in due emisferi cerebrali (destro e sinistro), diencefalo, cervelletto e tronco encefalico, come illustrato nella Figura 1.3 [1].

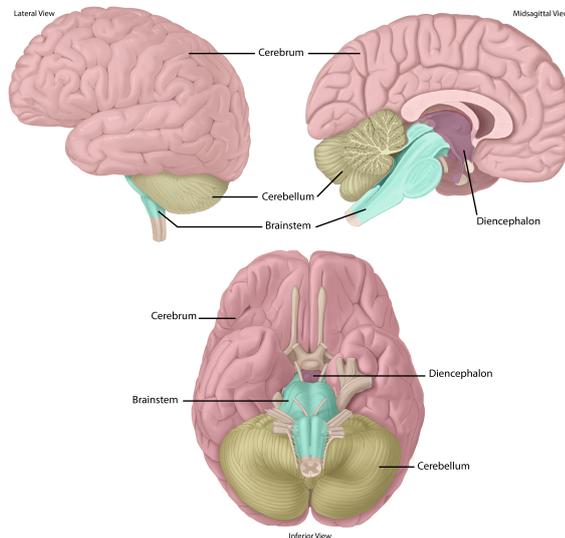


Figura 1.3: Regioni principali dell'encefalo ("Major Brain Regions" di Justin Greene and Jennifer Lange, licenza: CC BY-NC-SA 4.0) [7].

Emisferi

Ogni emisfero cerebrale comprende la corteccia, la sostanza bianca (formata da fasci di fibre nervose) e nuclei della base (gangli della base) [1]. La corteccia cerebrale presenta una superficie convoluta, formata da pieghe ondulate separate da scanalature, le cui incisioni più profonde dividono l'emisfero in quattro lobi principali: frontale, parietale, temporale e occipitale, come riportato in Figura 1.4 [1].

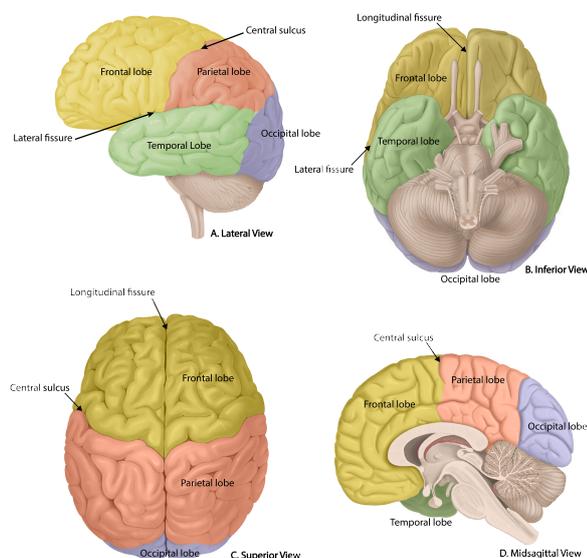


Figura 1.4: Lobi principali della corteccia cerebrale ("Lobes of the Cerebral Cortex" di Justin Greene and Jennifer Lange, licenza: CC BY-NC-SA 4.0) [7].

Le principali aree funzionali del lobo frontale sono la corteccia prefrontale, la corteccia motoria primaria e il campo oculare frontale. La corteccia prefrontale determina la personalità, il comportamento e il pensiero astratto dell'individuo, mentre la corteccia motoria primaria, che riceve connessioni afferenti dal cervelletto, è coinvolta nella gestione dei movimenti volontari [1].

Il lobo parietale ospita la corteccia somatosensoriale primaria, che riceve afferenze dal talamo e consente l'elaborazione delle sensazioni somatiche [1].

Nel lobo temporale si trova la corteccia uditiva, che consente la percezione dei suoni, e l'area di Wernicke, coinvolta nella comprensione del linguaggio [1].

Infine, il lobo occipitale è sede della corteccia visiva primaria, responsabile dell'elaborazione degli stimoli visivi.

L'emisfero in cui sono rappresentate la comprensione e la produzione del linguaggio viene definito emisfero dominante, e per la maggior parte delle persone è quello sinistro [1].

I gangli della base sono invece masse compatte di materia grigia che, insieme al cervelletto, partecipa al controllo motorio e alla coordinazione [1].

Diencefalo

Il diencefalo è costituito principalmente da talamo e ipotalamo. Il talamo è il principale centro di trasmissione sensoriale: riceve gli input da quasi tutte le vie afferenti e li trasmette alle rispettive aree sensoriali della corteccia cerebrale. L'ipotalamo, invece, regola numerose funzioni omeostatiche, inclusa l'attività del sistema nervoso autonomo, sia simpatico sia parasimpatico [1].

Tronco encefalico

Il tronco encefalico contiene i nuclei di dieci delle dodici paia di nervi cranici ed è attraversato da importanti vie nervose ascendenti e discendenti [1]. Al suo interno si trova la formazione reticolare, che ospita i centri dei riflessi respiratori e cardiovascolari. Inoltre, in collaborazione con il sistema reticolare attivatore, regola il livello di veglia dell'individuo. Infatti, lesioni alla sua parte superiore possono indurre stati di coma [1].

Cervelletto

Il cervelletto è composto da due emisferi cerebellari (destro e sinistro) e da una porzione centrale chiamata verme mediano. La sua funzione principale è il mantenimento dell'equilibrio e la coordinazione dei movimenti corporei, grazie agli input sensoriali propriocettivi ricevuti tramite le sue connessioni con il tronco encefalico e la corteccia cerebrale [1]. Tuttavia, a differenza di quest'ultima, non è in grado di avviare il movimento, ma agisce modulando movimenti volontari.

1.2 Elettroencefalogramma

L'elettroencefalogramma (EEG) è segnale acquisito mediante un esame strumentale che consente di misurare l'attività elettrica del cervello nel tempo. Le informazioni ottenute dall'EEG consentono di diagnosticare malattie e disturbi neurologici, come epilessia, disturbi del sonno e molti altri. Vi sono due tecniche di prelievo EEG: una non invasiva, che utilizza elettrodi esterni, e una invasiva, detta *intracranica*, che viene utilizzata in contesto chirurgico[8].

Per il metodo non invasivo, come si nota nella Figura 1.5, si appongono sullo scalpo dei piccoli elettrodi tramite una cuffia. Questi vengono poi collegati ad un amplificatore e ad un registratore. Infine, i segnale prelevati vengono resi disponibili all'elaborazione e mostrati da un computer.

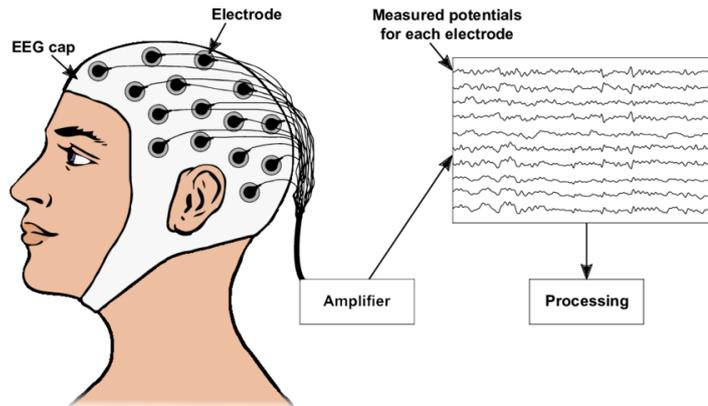


Figura 1.5: Prelievo del segnale EEG [9].

Il potenziale elettrico registrato sulla superficie è generato dalla somma di potenziali postsinaptici inibitori ed eccitatori a bassa frequenza. Questi si sommano nella corteccia e si espandono fino alla cute dove vengono registrati dagli elettrodi. Il segnale EEG prelevato è caratterizzato da un'ampiezza tra 1 e 100 μV per un adulto, ma questa varia fortemente a seconda delle caratteristiche del soggetto analizzato e della localizzazione degli elettrodi.

Il metodo standard e internazionale per il posizionamento degli elettrodi è il *sistema 10-20*. I numeri 10 e 20 rappresentano la distanza tra elettrodi adiacenti, infatti questi vengono posti al 10 o 20% della distanza tra fronte e nuca (distanza front-back) o tra le orecchie (distanza right-left). Le posizioni degli elettrodi vengono determinate a partire da due punti di riferimento: il *nasion*, punto tra la fronte e il naso, e l'*inion* ovvero la sommità della protuberanza occipitale esterna dell'osso occipitale. Nella Figure 1.6 è possibile osservare la disposizione degli elettrodi e i punti di riferimento. Le lettere F,T,C,P e O identificano rispettivamente la regione Frontale, Temporale, Centrale, Parietale e Occipitale [8].

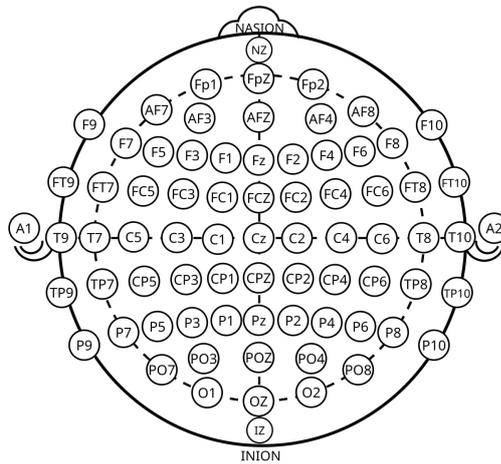


Figura 1.6: Sistema di posizionamento degli elettrodi 10-20 per EEG [10].

1.2.1 Bande di Frequenza

La frequenza rappresenta uno per principali parametri per lo studio e l'interpretazione del segnale EEG [8]. Questo, infatti, è caratterizzato da oscillazioni aperiodiche e imprevedibili a cui possono essere associate delle frequenze in Hz.

Per gli adulti sani, è possibile identificare cinque principali bande di frequenza:

- Banda delta δ : range di frequenze da 0.5 a 4 Hz. Sono le onde ad ampiezza maggiore e sono associate principalmente al sonno profondo [11]. Possono presentarsi anche in condizioni di veglia nel caso di patologie.
- Banda theta θ : frequenze da 4 a 8 Hz, associate a meditazione, creatività e stress emotivo [8] [11].
- Banda alpha α : da 8 a 13 Hz, questo ritmo viene solitamente registrato nella regione posteriore della testa quando il soggetto ha gli occhi chiusi o si trova in uno stato rilassato [8].
- Banda beta β : tra 13 e 30 Hz, è la banda caratteristica dell'attenzione, del pensiero attivo e dei processi di risoluzione di problemi.
- Banda gamma γ : frequenze superiori ai 30 Hz che appaiono durante processi cognitivi che richiedono un'elevata funzionalità. Ad esempio, durante la processazione simultanea di informazioni provenienti da diverse aree del cervello [11].

Nella Figura 1.7 è possibile osservare dei segnali simulati per ogni banda di frequenza sopracitata.

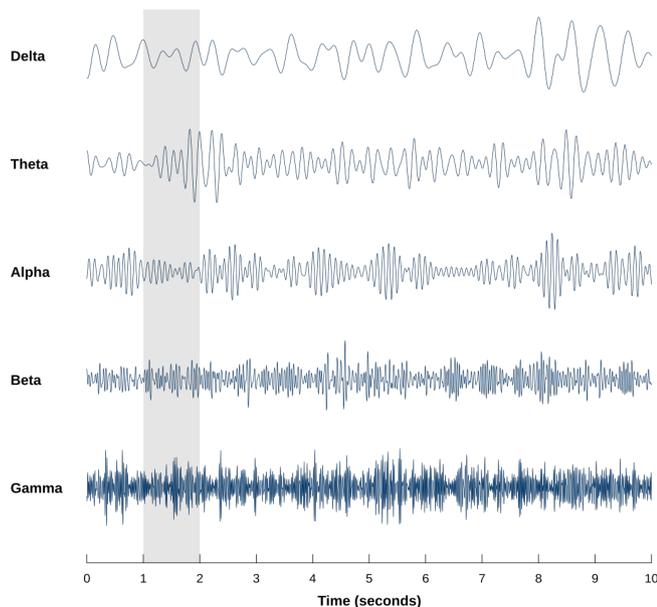


Figura 1.7: Simulazione di dieci secondi di dati EEG nelle diverse bande di frequenza [12].

1.3 Il sonno

Il sonno è un processo fisiologico complesso che risulta avere un ruolo fondamentale nella capacità di apprendimento, nel movimento e nelle prestazioni dell'individuo. Questo è uno stato reversibile che si manifesta ad occhi chiusi e durante il quale diverse aree del cervello mostrano un'attività ridotta [13]. Inoltre, durante il sonno si riducono il movimento, la reazione agli stimoli e la frequenza di respirazione.

Nonostante la comprovata necessità di questo processo, ancora non se ne conosce il significato intrinseco, ma si sono elaborate solo teorie riguardo la sua funzione.

1.3.1 Struttura

Negli esseri umani, il sonno è un processo complesso caratterizzato da cicli ricorrenti della durata di 90-120 minuti che si succedono circa 3-7 volte durante la notte [14]. Per descrivere e definirne la struttura, esistono diversi standard ma il più utilizzato è quello definito dall'*American Academy of Sleep Medicine* (AASM). Tutti questi metodi concordano nella definizione di tre stati principali: la veglia, il sonno con movimenti oculari rapidi (REM) e il sonno non REM (NREM). Tuttavia, mentre l'AASM suddivide il sonno NREM in 3 fasi - N1, N2 e N3 - altri sistemi, come quello definito da Rechtschaffen e Kales (R&K), distinguono ulteriormente la fase N3 in N3 ed N4.

Per identificare e classificare queste fasi, lo standard AASM impone l'utilizzo di tre tipologie di segnali: l'elettroencefalogramma (EEG), l'elettromiogramma (EMG) e l'elettrooculogramma (EOG). Questi segnali vengono suddivisi in epoche di 30s e ad ognuna di queste viene associato uno stato del sonno.

Vengono anche definite le bande di riferimento e utilizzate come base della distinzione tra le fasi: la banda dell'attività ad onde lente (SWA, 0.5-2 Hz), la banda delta (0-3.99 Hz), la banda theta (4-7.99 Hz), la banda alpha (8-13 Hz) e la banda beta (>13 Hz). Al termine della stadiazione, viene definito l'ipnogramma che mostra la successione delle diverse fasi in funzione del tempo.

Veglia (W)

Lo stato di veglia si colloca tra la fase di vigilanza e quella di dormiveglia. Nella maggior parte dei soggetti con occhi chiusi, l'attività cerebrale è dominata dal ritmo alpha, anche noto come ritmo dominante posteriore. Con l'avanzare della sonnolenza possono manifestarsi movimenti oculari lenti. Al contrario, in presenza di occhi aperti, è possibile notare dei movimenti oculari rapidi e volontari. Il segnale EMG relativo al mento è caratterizzato da un'ampiezza variabile, generalmente più elevata a quella rilevata durante il sonno [15].

Stadio N1

Lo stadio N1 segue la veglia ed è caratterizzato da una ridotta ampiezza del segnale EEG e dalla prevalenza di onde theta. Oltre a questo ritmo, possono comparire onde aguzze fisiologiche, sebbene la loro presenza non sia necessaria ai fini della classificazione di questo stadio. Il segnale EOG può mostrare movimenti oculari lenti, mentre il segnale EMG del mento presenta un'ampiezza variabile, generalmente inferiore rispetto a quella registrata nello stato di veglia [15].

Stadio N2

Lo stadio N2 è caratterizzato da complessi K, ossia onde ben delineate con una componente negativa immediatamente seguita da una positiva, della durata complessiva maggiore di 0.5s, e da fusi del sonno, ovvero treni di onde con frequenza 11-16 Hz e con durata anch'essi maggiori di 0.5s. In generale, l'attività EOG non mostra movimenti oculari durante questo stadio, mentre il segnale EMG del muscolo del mento presenta un'ampiezza variabile, ma comunque inferiore rispetto stato di veglia [15].

Stadio N3

Lo stadio N3, noto anche come sonno a onde lente o sonno profondo, è caratterizzato da un'attività cerebrale ad onde lente con elevata ampiezza, superiore a $75 \mu V$. In questa fase possono persistere i fusi del sonno, mentre i complessi K possono essere considerati per la caratterizzazione del sonno N3 solo se rispondono ai criteri delle onde lente. I movimenti oculari non sono tipici di questa fase e l'attività muscolare del mento risulta solitamente inferiore rispetto a quella rilevata nello stadio N2. È importante notare che, in caso di presenza di patologie che provocano onde associabili all'attività ad onde lente, tali onde non devono essere considerate nella classificazione dello stadio N3 [15].

La fase N3 corrisponde all'unione degli stadi N3 ed N4 definiti dallo standard di R&K.

Fase REM (R)

Durante il sonno REM, il cervello diviene elettricamente e metabolicamente molto attivo. Il segnale EEG presenta un'attività desincronizzata, caratterizzata da onde di bassa ampiezza e alte frequenze, simili a quelle osservate nello stato di veglia attivo, nonostante la ridotta responsività agli stimoli [14]. Inoltre, questo segnale è contraddistinto dalla presenza di onde a dente di sega, un pattern costituito da treni di onde spesso seghettate con frequenza 2-6 Hz, che spesso precedono un burst di movimenti oculari rapidi [15]. Un'altra importante caratteristica di questo stadio è l'atonìa muscolare, ovvero una marcata riduzione del tono muscolare, riscontrabile in un'attività EMG del mento molto contenuta.

Il sonno REM può essere suddiviso in due fasi: tonica (TREM, 2-8 Hz), caratterizzata da atonia muscolare e segnale EEG desincronizzato, e fasica (FREM, 7-16 Hz), durante la quale si osservano movimenti oculati rapidi, contrazioni muscolari e variazioni della frequenza cardiache e respiratoria [16] [17].

1.3.2 Polisonnografia

La polisonnografia (PSG) è un esame che, attraverso il monitoraggio simultaneo di diversi parametri fisiologici, consente la valutazione approfondita della qualità del sonno di un soggetto [18]. I parametri fondamentali per un monitoraggio completo includono [18]:

- Elettroencefalogramma (EEG): prelevato secondo il sistema 10-20 tramite elettrodi applicati sul cuoio capelluto. Questo segnale è fondamentale per la valutazione dell'attività cerebrale e per indagare la presenza di alterazioni significative dei ritmi, possibilmente associate ai cicli sonno/veglia. L'AASM raccomanda una frequenza di campionamento minima di 200 Hz e l'applicazione di un filtro passa banda tra le frequenze 0.3 e 35 Hz [15]. Inoltre, l'AASM raccomanda come derivazioni principali la F4-M1, C4-M1 e O2-M1, con l'utilizzo di elettrodi di supporto posizionati in F3, C3, O1 e M2 [15].
- Elettrooculogramma (EOG): prevede l'utilizzo di due canali per monitorare i movimenti oculari sia orizzontali sia verticali, sfruttando la differenza di potenziale tra cornea (positiva) e retina (negative). Questa registrazione è fondamentale per la documentazione della fase REM e per la valutazione dell'inizio del sonno. Anche per questo segnale, l'AASM consiglia una frequenza di campionamento minima di 200 Hz e un filtro passa banda tra le frequenze 0.3 e 35 Hz [15].
- Elettromiogramma (EMG): la registrazione dell'attività del muscolo submentale è fondamentale per la valutazione dell'atonia muscolare durante il sonno REM, condizione fisiologica alterata in soggetti con alcune patologie come disturbo comportamentale del sonno REM (RBD). A differenza dei segnali precedenti, le frequenze di taglio del filtro passa banda raccomandate sono 10 e 100 Hz [15].
- Elettrocardiogramma (ECG): solitamente prelevato tramite un singolo canale, consente il monitoraggio dell'attività cardiaca durante il sonno. Risulta utile sia per la valutazione di disfunzioni cardiorespiratorie (es apnee notturne) sia per l'identificazione di artefatti cardiaci sui segnali EEG. In questo caso, le frequenze di taglio consigliate sono 0.3 e 100 Hz.
- Movimento respiratorio: viene rilevato tramite cinture piezoelettriche, posizionate a livello toracico e addominale, che misurano le variazioni di circonferenza durante gli atti respiratori. Consente quindi di valutare disturbi del sonno causati dalla cessazione parziale o totale della respirazione. In questo caso, la frequenza di campionamento minima richiesta è di 25 Hz.
- Pulsossimetria: effettuata mediante un sensore posizionato sul dito, consente la rilevazione della saturazione di ossigeno nel sangue. È quindi un parametro fondamentale per la diagnosi di disturbi respiratori del sonno, come la sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS).
- Sensore termico oro-nasale: utilizzato per la misurazione del flusso nasale e del flusso orale tramite sensori posizionati nelle narici.

A questi parametri possono essere affiancate ulteriori misurazioni, selezionate in base alle necessità e i sintomi del paziente in esame.

Affinché la PSG possa considerarsi utili ai fini diagnostici, è necessario che un'adeguata quantità di sonno venga registrata e che quest'ultimo possa essere classificato in modo appropriato sulla base di criteri standard [18].

1.4 Disturbi del Sonno

I disturbi possono essere suddivisi in quattro principali categorie: ipersonnia, insonnia, disturbi del ritmo circadiano e parasonnie [19].

1.4.1 Ipersonnia

L'ipersonnia è un disturbo del sonno caratterizzato dall'eccessiva sonnolenza diurna che si verifica quando la privazione del sonno è dovuta a disturbi come la sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS) e la narcolessia [19].

Sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS)

L'OSAS rappresenta una delle cause più comuni di ipersonnia diurna ed è frequentemente osservata nei soggetti che russano rumorosamente. È caratterizzata dal collasso delle vie aeree superiori durante il sonno, che causa una riduzione dei livelli di ossigeno del sangue. Tale condizione provoca frequenti risvegli notturni, spesso brevi e non percepiti dall'individuo, ma sufficienti a compromettere la qualità del sonno e a provocare sonnolenza diurna [19].

I sintomi dell'OSAS si manifestano sia durante il sonno sia nelle ore di veglia. Durante il sonno si osservano infatti russamento, episodi di apnea, arresto respiratorio e attività motorie anomale. Durante la veglia si riscontrano invece attacchi di sonno non ristoratori [20].

Narcolessia

La narcolessia è un disturbo neurologico cronico, caratterizzato dalla tendenza ad addormentarsi durante il giorno, nonostante un sonno notturno apparentemente sufficiente. Questa condizione ha dimostrato che lo stato di veglia e sonno non sono necessariamente mutualmente esclusivi, ma possono interferire l'uno con l'altro [19].

Le principali manifestazioni cliniche comprendono attacchi di sonno improvvisi, cataplessia (perdita improvvisa e transitoria del tono muscolare), paralisi del sonno e allucinazioni [20]. In presenza di questo disturbo, il paziente può addormentarsi improvvisamente in contesti non appropriati, ad esempio durante la guida, mentre mangia o lavora, con episodi di durata variabile da pochi minuti a circa mezz'ora. A differenza dell'OSAS, però, questi episodi risultano ristoratori e il soggetto tende a risvegliarsi riposato [20].

1.4.2 Insonnia

L'insonnia è il disturbo del sonno più diffuso e consiste nell'incapacità di ottenere un sonno ristoratore, sia in termini di durata sia di qualità [19]. In particolare, i soggetti che ne soffrono riportano difficoltà nella transizione dalla veglia al sonno e una frammentazione del sonno notturno, con risvegli frequenti e precoci. Questo disturbo è fortemente associato a condizioni psichiatriche, in particolare alla depressione, che può costituire sia una causa sia una conseguenza dell'insonnia stessa [20].

Sindrome delle gambe senza riposo (RLS)

La sindrome delle gambe senza riposo (RLS) è una delle cause più comuni di insonnia e consiste in un disturbo neurologico sensoriale [19]. È caratterizzata da sensazioni vaghe e spiacevoli, descritte come formicolio, bruciore, crampi e dolori, localizzate principalmente tra la caviglia e il ginocchio [20]. Per alleviare queste sensazioni, il soggetto avverte la necessità di muovere gli arti, compromettendo così la qualità del sonno.

Movimenti periodici degli arti (PLM)

Il disturbo da movimenti periodici degli arti è caratterizzato dalla comparsa di movimenti stereotipati e ripetitivi che coinvolgono prevalentemente gli arti inferiori [21]. Tra le manifestazioni più comuni si osservano l'estensione dell'alluce, della dorsiflessione della caviglia e la flessione del ginocchio. Sebbene tali movimenti possano passare inosservati per anni, possono compromettere significativamente l'architettura del sonno, causando insonnia e sonnolenza diurna eccessiva [21].

1.4.3 Disturbi del ritmo circadiano

Il ciclo sonno-veglia è sincronizzato con il ciclo geofisico buio-luce, e il sintomo principale dei disturbi del ritmo circadiano è l'incapacità dell'individuo di adattarsi all'ambiente [19]. Questi disturbi si suddividono in due categorie: la sindrome da fase del sonno ritardata, in cui il paziente si addormenta e si sveglia tardi, e la sindrome da fase del sonno anticipata, in cui il soggetto si addormenta e si sveglia prima del normale. Il trattamento di questi disturbi consiste principalmente in cronoterapia, durante la quale il soggetto monitora la durata del sonno tramite diari, e in fototerapia, ovvero l'esposizione ad un'intensa fonte luminosa per influenzare l'orologio biologico [19].

1.4.4 Parasonnie

Le parasonnie sono definite come comportamenti o esperienze spiacevoli che si verificano durante il sonno, comunemente associati a manifestazioni tipiche della veglia [19].

Parasonnie NREM

Le parasonnie del sonno NREM sono le più comuni e si manifestano come risvegli confusionali, sonnambulismo e terrori notturni [19]. I risvegli confusionali sono caratterizzati da movimenti a letto, agitazione o pianto inconsolabile, mentre il sonnambulismo è associato all'insorgenza di attività motorie durante il sonno ad onde lente [20]. Il terrore notturno è invece legato a risvegli traumatici innescati da urla e panico, seguiti da un'intensa attività motoria. Questi comportamenti prevalgono nell'infanzia e, sebbene solitamente benigni, possono causare lesioni causate da comportamenti violenti [19].

Parasonnie REM

La parasonnia del sonno REM più comune è il disturbo comportamentale del sonno REM (RBD), caratterizzato dalla perdita dall'atonia muscolare e alla conseguente comparsa di attività motoria anomala durante questa fase [20]. I soggetti affetti da RBD mettono in scena i sogni e gli incubi, spesso violenti e spiacevoli, i cui temi ricorrenti includono inseguimenti, aggressioni o la difesa del proprio partner [22]. Pertanto, tali movimenti includono calci, pugni, vocalizzazioni (come urla, grida e risate) e persino tentativi di strangolamento. Se svegliato durante l'episodio, il malato conserverà il ricordo vivido del sogno pur riacquisendo rapidamente la lucidità; al contrario, il contenuto del sogno non verrà ricordato [22]. Poiché durante la fase REM il controllo posturale viene meno, i pazienti non sono in grado di camminare e spesso si risvegliano sul pavimento dopo una caduta.

La diagnosi di RBD viene effettuata tramite PSG, in particolare analizzando l'attività EMG dei muscoli del mento che, a causa della caratteristica perdita dell'atonia muscolare di questa condizione, risulterà anomala [22].

L'RBD può essere classificato in una forma idiopatica (iRBD) e una forma secondaria, che si presenta in soggetti con diagnosi di PD. Il disturbo è comunemente associato a malattie neurodegenerative alfa-sinucleinopatiche, come il Parkinson (PD) e la demenza a corpi di Lewy,

probabilmente a causa della degenerazione delle strutture cerebrali che regolano l'atonia del sonno REM [22]. Numerosi studi hanno evidenziato che l'RBD può rappresentare la prima manifestazione di tali patologie, anticipando di oltre 10 anni le manifestazioni del processo neurodegenerativo [19]. Questo suggerisce che l'RBD possa essere considerato un precursore del morbo di Parkinson. Infatti, oltre l'80% dei soggetti affetti da iRBD sviluppa un disturbo correlato all' α -sinucleina, indicando che le due forme del disturbo possono rappresentare estremità opposte del continuum clinico-patologico [22].

Infine, l'RBD può rappresentare un effetto collaterale di alcuni farmaci, soprattutto antidepressivi [19].

1.5 Parkinson

La malattia di Parkinson (PD) è una patologia neurodegenerativa caratterizzata dalla progressiva degenerazione dei neuroni dopaminergici nella substantia nigra [23]. Un altro elemento distintivo è la patologia a corpi di Lewy, dovuta all'accumulo intracellulare di α -sinucleina mal ripiegata che si aggrega in strutture insolubili all'interno dei neuroni [23]. La patologia a corpi di Lewy si sviluppa lungo una traiettoria stereotipata attraverso l'encefalo, iniziando dal bulbo olfattivo e dal nucleo motore dorsale del vago, fino a coinvolgere i nuclei del mesencefalo [24]. Tuttavia, i meccanismi responsabili della diffusione e della velocità di progressione della malattia non sono ancora completamente chiari.

I principali fattori di rischio del Parkinson includono l'età, con un'incidenza che aumenta in modo quasi esponenziale, i fattori ambientali (es. esposizione a pesticidi) e infine la predisposizione genetica [23].

Alle fasi iniziali della PD si associano sintomi non motori come disturbi olfattivi, stipsi, RBD e alterazioni dell'umore. La natura aspecifica di tali manifestazioni, comuni ad altre condizioni cliniche, rendono molto complessa una diagnosi precoce. Infatti, attualmente la diagnosi del PD si basa sulla presenza di bradicinesia, ovvero la lentezza del movimento, associata a tremore a riposo e/o rigidità muscolare, che colpiscono generalmente gli arti in modo asimmetrico [24]. Tuttavia, la fase premotoria può essere molto prolungata: ad esempio, il tempo medio tra l'insorgenza di RBD e la comparsa di sintomi motori è stimato in 12-14 anni [23]. Tale latenza contribuisce ad un significativo ritardo diagnostico, ostacolando l'avvio tempestivo di interventi terapeutici [23]. Alla luce di ciò, lo studio di marker predittivi del Parkinson riveste un ruolo cruciale per l'identificazione di nuove strategie terapeutiche in grado di rallentare o persino prevenire la progressione della malattia.

Oltre ai sintomi motori iniziali, con il progredire della patologia si osservano alterazioni della postura e dell'andatura, che aumentano il rischio di cadute. Inoltre, i pazienti possono sviluppare sintomi psichiatrici, come ansia e/o depressioni nelle fasi iniziali, e demenza nelle fasi avanzate, con una prevalenza stimata intorno all'83% dopo 20 di malattia [23].

Considerata l'eterogeneità delle caratteristiche motorie di questi pazienti, la PD è stata suddivisa in due sottotipi principali: forma tremore-dominante, associata alla minore disabilità funzionale e ad una progressione più lenta, e forma non tremore-dominante, solitamente più invalidante. Infine, vi è un ulteriore sottogruppo di pazienti con un fenotipo misto [23].

Il trattamento standard attuale del Parkinson è sintomatico e si basa su terapie dopaminergiche, in particolare levodopa e antagonisti della dopamina, non prive di effetti collaterali. Tuttavia, alcuni sintomi che insorgono nelle fasi avanzate, come l'instabilità posturale, il freezing (ovvero la transitoria ed improvvisa incapacità di iniziare o continuare a camminare), disfagie e disturbi del linguaggio, tendono a non rispondere al trattamento farmacologico [23].

Capitolo 2

Materiali e Metodi

2.1 Dati

Sono stati inclusi nello studio complessivamente 319 segnali polisonnografici provenienti da due fonti principali: un database pubblico e una raccolta privata.

Il primo gruppo è costituito da 32 registrazioni relative a soggetti affetti da RBD (27 uomini, 62.2 ± 6.4 anni). I dati di 22 pazienti sono stati selezionati dal *CAP Sleep Database* disponibile pubblicamente su PhysioNet [25] e acquisiti presso il Centro Disturbi del Sonno dell’Ospedale Maggiore di Parma [26]. I rimanenti 10 soggetti provengono dal Centro Regionale di Medicina del Sonno (Ospedale Universitario Molinette, Torino).

Il secondo gruppo comprende invece 287 registrazioni di soggetti RBD (164 uomini, 51.5 ± 17 anni), acquisite anch’esse presso il centro torinese, e per ciascuno di questi soggetti è disponibile una classificazione fornita dai clinici che identifica il livello di severità del disturbo RBD.

Per ciascun soggetto sono stati selezionati esclusivamente il segnale EEG relativo al canale centrale C3-A2 (o C4-A1, qualora non disponibile) e il segnale EMG del muscolo miloioideo destro.

La suddivisione dei segnali nelle relative fasi del sonno è stata eseguita manualmente da esperti in conformità con i criteri di classificazione dettati dall’AASM [15].

2.2 Data Pre-Processing

I segnali inclusi nello studio sono stati sottoposti ad un processo di elaborazione finalizzato a migliorare la qualità del segnale e standardizzare le informazioni per le analisi successive.

2.2.1 EEG

Per quanto riguarda i segnali EEG, sono stati rimossi i tratti finali con ampiezza pari a zero, precedentemente aggiunti per uniformare la lunghezza dei segnali acquisiti dai diversi canali. Successivamente, i segnali acquisiti con frequenze di campionamento diverse da 512Hz sono stati ricampionati per facilitare, dal punto di vista computazionale, le successive analisi nel dominio spettrale [16].

Inoltre, per standardizzare le unità di misura, si sono convertiti tutti i segnali in μV .

Infine, per ottenere un filtro passa-banda con frequenze di taglio comprese tra 0.5 e 40Hz, sono stati applicati in cascata due filtri di Butterworth di ordine 6: un filtro passa-alto con frequenza di taglio pari a 0.5Hz seguito da un filtro passa-basso con frequenza di taglio a 40Hz. Questa operazione consente la rimozione delle derive lente e del rumore ad alte frequenze.

Nella Figura 2.1 sono riportati, a titolo esemplificativo, un segnale grezzo e il corrispondente segnale a seguito del pre-processing, al fine di sottolinearne l’effetto.

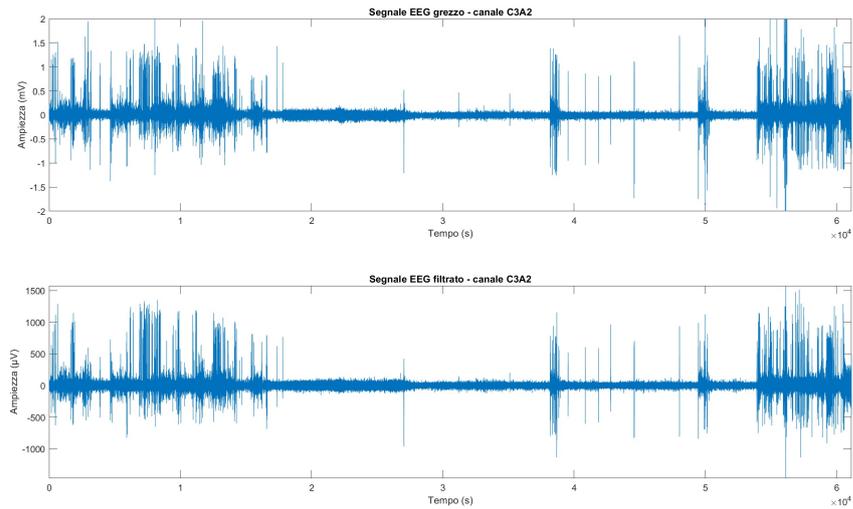


Figura 2.1: Confronto tra segnale EEG grezzo e segnale pre-processato: il segnale grezzo, inizialmente in mV, è stato filtrato ma anche convertito in μV nella fase di elaborazione.

2.2.2 EMG

Per il segnale EMG, il ricampionamento è stato effettuato a 256Hz e, anche in questo caso, tutte le ampiezze sono state convertite in μV e sono stati rimossi i tratti finali ad ampiezza nulla.

Il segnale è stato poi filtrato con la stessa metodologia del segnale EEG, applicando un filtro passa-banda con frequenza di taglio inferiore a 10 Hz e frequenza di taglio superiore a 95 Hz, secondo gli standard di elaborazione dei segnali EMG per il sonno.

Nella Figura 2.2 si riportano il segnale EMG grezzo e il corrispondente segnale processato.

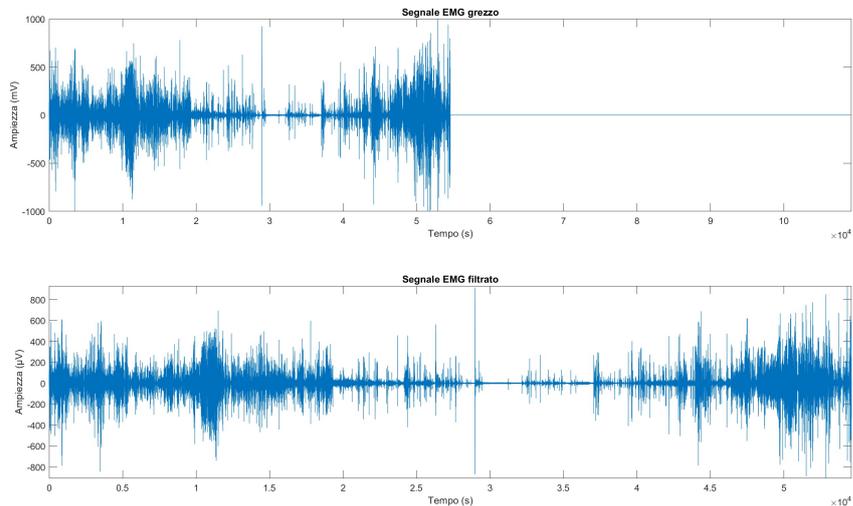


Figura 2.2: Confronto tra segnale EMG grezzo e segnale pre-processato: il segnale grezzo, già espresso in μV , è stato filtrato e si è rimosso il tratto finale ad ampiezza nulla.

2.3 Feature Extraction

Il processo di estrazione delle feature consiste nell'identificazione e nel calcolo di un insieme di caratteristiche rappresentative del segnale, con l'obiettivo di ridurre la complessità dei dati

mantenendo le informazioni più rilevanti. Questa fase risulta quindi cruciale per le analisi successive.

Per ottenere una caratterizzazione completa del segnale, sono state estratte feature appartenenti a quattro domini differenti: tempo, frequenza, tempo-frequenza e non lineare. Il set adottato corrisponde a quello proposto nell'articolo di riferimento [27], selezionato per la sua efficacia nel rappresentare le dinamiche del segnale oggetto di studio e nella caratterizzazione dei soggetti con RBD.

Le feature nel dominio del tempo sono state ottenute direttamente dal segnale, senza la necessità di trasformazioni preliminari. Per estrarre questi parametri, il segnale è stato suddiviso in epoche di 30s e per ognuna di queste epoche sono state calcolate le grandezze di interesse [28]. Al termine del processo di estrazione, per ogni variabile, si sono calcolati i parametri statistici di media, deviazione standard, 75° percentile e moda e questi sono stati utilizzati come feature.

Per i domini rimanenti, il segnale è stato suddiviso in epoche di 30 secondi, segmentate a loro volta in sotto-epoche di 2 secondi per garantire la stazionarietà del segnale [28]. Infatti, molte delle feature in questi domini assumono significato solo in condizioni di stazionarietà. Le feature estratte per ogni sotto-epoca sono state mediate per ottenere un unico valore rappresentativo dell'epoca di 30 secondi. Infine, analogamente a quanto fatto per il dominio del tempo, sono state estratte le statistiche di media, deviazione standard, 75° percentile e moda e queste sono state utilizzate come feature.

In aggiunta alle feature multi-dominio, è stato calcolato anche l'Indice di Atonia del sonno REM (RAI), utilizzato come riferimento per la valutazione della severità del disturbo [29] [30].

2.3.1 Dominio temporale

Le grandezze estratte nel dominio del tempo da ciascun segmento x_i di segnale, avente durata 30 secondi, sono [28]:

- **Media:** momento statistico del primo ordine che permette di sostituire l'intero insieme di dati con un unico valore. È definita come:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \quad (2.1)$$

- **Moda:** rappresenta il valore più ricorrente, non sempre è esistente.
- **Deviazione standard:** è una misura di dispersione e variabilità dei dati che, per un numero finito n di elementi si calcola come:

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \quad (2.2)$$

dove \bar{x} è la media aritmetica del segnale.

- **Skewness:** è un momento di terzo ordine che misura l'asimmetria del segnale rispetto alla media e si esprime come:

$$s = \frac{E((x - \mu)^3)}{\sigma^3} \quad (2.3)$$

dove $E((x - \mu)^3)$ è il valore atteso di $(x - \mu)^3$.

- **Curiosi:** indice di forma della distribuzione che informa su quanto una distribuzione sia concentrata attorno alla media. È definita come:

$$k = \frac{E((x - \mu)^4)}{\sigma^4} \quad (2.4)$$

dove $E((x - \mu)^4)$ rappresenta il valore atteso di $(x - \mu)^4$.

- **Massimo e Minimo:** valore massimo e valore minimo del segnale.
- **Range:** definito come differenza tra il valore massimo e il valore minimo.
- **Zero Crossing Rate:** rappresenta la frequenza con cui il segnale cambia di segno, ovvero quando passa da positivo a negativo e viceversa. È espresso come numero di attraversamenti dello zero in una finestra ed è definito da:

$$ZCR = \frac{1}{2N} \sum_{n=1}^{N-1} |sgn(x_i[n]) - sgn(x_i[n-1])| \quad (2.5)$$

dove $sgn(x_i[n])$ rappresenta la funzione *segno*:

$$sgn(x_i[n]) = \begin{cases} 1, & x_i[n] \geq 0, \\ -1, & x_i[n] < 0 \end{cases} \quad (2.6)$$

Lo ZCR è stato poi moltiplicato per la frequenza di campionamento per convertire il valore espresso in campioni in quello espresso in Hz.

- **Crossing Period:** rappresenta il tempo medio (in secondi) che intercorre tra due attraversamenti dello zero successivi:

$$CP = \frac{1}{ZCR} \quad (2.7)$$

dove ZCR è espresso in Hz.

- **Parametri di Hjorth:** sono tre parametri che permettono di descrivere l'energia del segnale a partire dalla sua varianza. Vengono definiti come:

$$ATTIVITÀ = \text{var}(x_i) \quad (2.8)$$

$$MOBILITÀ = \sqrt{\frac{\text{var}(\dot{x}_i)}{\text{var}(x_i)}} \quad (2.9)$$

$$COMPLESSITÀ = \frac{MOB(\dot{x}_i)}{MOB(x_i)} \quad (2.10)$$

Dove $\text{var}(x_i)$ è la varianza del segnale nell'epoca i .

- **Sparseness:** misura la distribuzione dell'energia lungo il tempo ed è definita come:

$$\frac{m_0}{\sqrt{m_0 - m_4} \cdot \sqrt{m_0 - m_2}} \quad \text{dove} \quad \begin{aligned} m_0 &= \text{media}(x^2) \\ m_2 &= \text{media}(\dot{x}^2) \\ m_4 &= \text{media}(\ddot{x}^2) \end{aligned} \quad (2.11)$$

- **Irregolarità:** misura di complessità e di variabilità del segnale:

$$IR = \frac{m_2}{\sqrt{m_0 \cdot m_4}} \quad (2.12)$$

dove m_0 , m_2 ed m_4 sono definite come nella (2.11).

- **Larghezza di banda dello spettro:** misura della banda del segnale calcolata nel dominio del tempo. È definita dalla formula:

$$spectrum_band = \sqrt{1 - \frac{m_2^2}{m_0 \cdot m_4}} \quad (2.13)$$

dove m_0 , m_2 ed m_4 sono definite come nella (2.11).

- **Average zero-up:** è il tempo medio che intercorre tra due attraversamenti successivi dello zero, da valori negativi a valori positivi. Permette quindi una stima della frequenza del segnale.
- **Periodo di picco-picco:** definisce l'intervallo di tempo tra due picchi consecutivi, definiti come massimi locali.
- **Percentili 25 e 75:** valore di ampiezza al di sotto del quale ricadono rispettivamente il 25% (Q1) e il 75% (Q3) dell'ampiezza del segnale.
- **Range interquartile:** permette la misura della dispersione dei dati come differenza tra due percentili:

$$IQR = Q3 - Q1 \quad (2.14)$$

- **Form Factor:** viene calcolato come il rapporto tra il valore efficace e il valor medio assoluto di un segnale.

$$FF = \frac{x_{RMS}}{|x_{mean}|} \quad (2.15)$$

- **Crest Factor:** metrica che quantifica l'entità dei picchi di un segnale tramite il rapporto tra il valore del picco ed il valore efficace del segnale:

$$CF = \frac{x_{peak}}{x_{RMS}} \quad (2.16)$$

- **Impact Factor:** dato dal rapporto tra il valore del picco e il valor medio assoluto del segnale.

$$IF = \frac{x_{peak}}{|x_{mean}|} \quad (2.17)$$

- **Coastline:** misura di ampiezza basata sulla derivata del segnale che quantifica le fluttuazioni del segnale [16]. Si misura come:

$$coastline = \sum |\dot{x}(t) - \dot{x}(t-1)| \quad (2.18)$$

2.3.2 Dominio spettrale

Per le caratteristiche appartenenti al dominio della frequenza, è stata calcolata la Densità Spettrale di Potenza (PSD) per ciascuna sotto-epoca, utilizzando il periodogramma di Welch con una sovrapposizione del 50% e una finestra di Hamming della durata di 1s [28].

A partire dalla PSD, si sono estratte le seguenti grandezze spettrali:

- **Spettro di potenza assoluta (APS):** rappresenta la quantità totale di potenza contenuta nel segnale e si calcola come

$$APS = \sum_{f \in F} P(f) \quad (2.19)$$

Dove F è l'insieme di tutte le frequenze contenute nella sotto-epoca di segnale e $P(f)$ è la potenza spettrale a frequenza f .

- **Spettro di potenza media (MPS):** definito come il valore medio della densità spettrale di potenza

$$MPS = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n P_i \quad (2.20)$$

dove n è il numero di campioni spettrali e P_i è la potenza spettrale al campione i .

- **Frequenza di picco:** indica la frequenza alla quale la PSD raggiunge il suo valore massimo all'interno della sotto-epoca o banda.
- **Frequenza media:** è la media ponderata delle frequenze contenute nel segnale, dove i pesi sono i valori della PSD. Viene anche chiamata *centroide spettrale* e si definisce come:

$$f_{mean} = \frac{\sum_{i=1}^n f_i \cdot P_i}{\sum_{i=1}^n P_i} \quad (2.21)$$

dove f_i è la i -esima frequenza dello spettro, P_i è il valore della potenza spettrale associato a f_i , e n è il numero totale di componenti spettrali considerate.

- **Frequenza mediana (SEF50):** è definita come il valore di frequenza che divide lo spettro di potenza in due regioni aventi la stessa potenza integrata [31]:

$$\sum_{i=1}^{MDF} P_i = \sum_{i=MDF}^M P_i = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^M P_i \quad (2.22)$$

- **Frequenza di margine spettrale al 25%, al 75% e al 95% (SEF25, SEF75, SEF95):** rappresentano le frequenze entro cui è contenuto rispettivamente il 25%, il 75% e il 95% della potenza, cioè i percentili della PSD:

$$SEF_x = \sum_{f=f_{min}}^{f_x} PSD(f) = x\% \cdot \sum_{f=f_{min}}^{f_{max}} PSD(f) \quad (2.23)$$

Da queste frequenze si sono calcolate le differenze per ottenere SEFd95-50, SEFd95-25 e SEFd75-25 come:

$$SEFd_{x_2-x_1} = SEF_{x_2} - SEF_{x_1} \quad (2.24)$$

Questi valori rappresentano l'ampiezza degli intervalli di frequenza contenenti le rispettive porzioni di potenza spettrale.

- **Fattore di cresta spettrale:** è una misura della concentrazione della potenza che quantifica quanto questa sia concentrata attorno a una specifica frequenza o sia distribuita su un intervallo più ampio. È definito come il rapporto tra il valore massimo dello spettro di potenza (valore di cresta) e la sua media:

$$SC = \frac{\max(PSD(f))}{\frac{1}{N} \sum_{f=f_{min}}^{f_{max}} PSD(f)} \quad (2.25)$$

- **Entropia spettrale:** è una misura dell'irregolarità del segnale in termini di uniformità della distribuzione spettrale di potenza. Viene calcolata come:

$$SE = - \sum_{f=f_{min}}^{f_{max}} P(f) \cdot \log_2(P(f)) \quad (2.26)$$

dove $P(f)$ è la densità spettrale di potenza normalizzata:

$$P(f) = \frac{PSD(f)}{\sum_{f=f_{min}}^{f_{max}} PSD(f)} \quad (2.27)$$

- **Entropia quadratica di Rényi:** rappresenta una misura della distribuzione spettrale e viene definita come:

$$H_2(P) = - \log_2 \left(\sum_{f=f_{min}}^{f_{max}} P(f)^2 \right) \quad (2.28)$$

Dove $P(f)$ è calcolata come nella (2.27).

Successivamente, il segnale è stato suddiviso nelle principali bande di frequenza del segnale EEG ($\delta, \theta, \alpha, \beta, \gamma$) e nelle bande tipiche dell'attività cerebrale durante il sonno (TREM, FREM, SWA, SO), al fine di analizzarne più nel dettaglio il contenuto spettrale.

Per ciascuna delle bande considerate sono state estratte diverse caratteristiche spettrali tra cui: misure di potenza (assoluta, relativa e media), indici statistici dello spettro (massimo, centroide, asimmetria, curtosi, varianza della frequenza centrale), frequenze caratteristiche (di picco, mediana, SEF95 e relative differenze), rapporti tra bande di potenza (es. $\theta/\alpha, \beta/\alpha, (\theta + \alpha)/\beta, (\theta + \alpha)/(\alpha + \beta)$), rapporti specifici del sonno (TREM/FREM, SWA/SOs), ed entropie spettrali (di Shannon e quadratica di Rényi).

2.3.3 Dominio tempo-frequenza

Nel dominio tempo-frequenza, è stata applicata un'analisi wavelet discreta (DWT) a 6 livelli utilizzando la funzione madre *Daubechies 4* (db4). Per ciascun livello si sono poi calcolate le seguenti statistiche:

- **Media**
- **Deviazione standard**
- **Coastline**
- **Rapporti tra i valori medi assoluti di bande adiacenti**

2.3.4 Dominio non lineare

Per il dominio non lineare si sono estratte feature volte a catturare la complessità del segnale, come:

- **Detrended Fluctuation Analysis (DFA)**: metodo che consente di rilevare le correlazioni a lungo raggio e le fluttuazioni in serie temporali rumorose e non stazionarie [32]. Per una descrizione dettagliata dell'algoritmo si rimanda a [33], dove la DFA è stata originariamente proposta.
- **Dimensione frattale di Higuchi**: misura di complessità e di autosimilarità di un segnale monodimensionale definita da Higuchi [34]. Il metodo stima un esponente dimensionale D compreso tra 1 e 2, dove valori maggiori indicano una maggiore complessità del segnale.
- **Entropia campionaria**: valuta la complessità di un segnale, quantificando la probabilità che sequenze di dati simili nel tempo rimangano simili anche nei punti successivi, entro una certa tolleranza. Per garantire una maggiore affidabilità della stima si esclude il confronto di una sequenza con se stessa [35].
- **Operatore di energia di Teager–Kaiser (TKEO)**: consente la stima dell'energia istantanea di un segnale combinando le caratteristiche di ampiezza e frequenza [16]. Viene definita come:

$$\Psi[x(t)] = [\dot{x}(t)]^2 - x(t)\ddot{x}(t) \quad (2.29)$$

Dalla serie di valori di TKEO ottenuti per ogni sottoepoca si sono estratti diversi parametri statistici: media, deviazione standard, skewness, curtosi e valore massimo.

2.3.5 REM Atonia Index (RAI)

L'indice di atonia del sonno REM è una misura quantitativa sviluppata per valutare il grado di atonia muscolare durante il sonno REM, condizione fisiologica compromessa nei soggetti affetti da RBD. Questo indice è stato infatti proposto da Ferri et al. come metrica oggettiva per la distinzione dei soggetti sani e soggetti affetti dal disturbo [30] [29].

Il calcolo di questo indice si basa sull'analisi del segnale EMG rettificato del muscolo mentoniero durante il sonno REM. Il segnale viene suddiviso in sotto-epoche della durata di 1s, e per ciascuna di queste viene calcolata la media dell'ampiezza. Dallo studio è emerso che, in condizioni di atonia del muscolo, l'ampiezza media è solitamente inferiore a $1\mu\text{V}$, mentre, in presenza di attivazioni muscolari fasiche o toniche, tende a superare i $2\mu\text{V}$. A partire da queste osservazioni, l'indice di atonia è stato definito come:

$$AI = \frac{\text{amp} \leq 1}{100 - 1 < \text{amp} \leq 2}$$

dove il numeratore rappresenta la percentuale di sotto-epoche con ampiezza $\leq 1\mu\text{V}$, mentre al denominatore si escludono le epoche con ampiezza compresa tra 1 e $2\mu\text{V}$.

Il RAI può assumere valori tra 0 e 1: valori prossimi a 0 indicano una riduzione dell'atonia e quindi una maggiore attività muscolare, tipica dei soggetti RBD; al contrario, valori vicini ad 1 indicano una condizione fisiologica di atonia durante il sonno REM.

2.4 Normalizzazione

Successivamente alla fase di estrazione di feature, i dati sono stati standardizzati per renderli statisticamente confrontabili. In particolare, è stato applicato il metodo *z-score* che consiste nel centrare i dati rispetto ad una media pari a 0 e riscalarli affinché presentino una deviazione standard unitaria:

$$z = \frac{x - \mu}{\sigma} \quad (2.30)$$

Tale processo consente l'applicazione dei metodi di selezione delle feature, i quali sono sensibili alle variazioni di scala tra le variabili e potrebbero favorire feature con varianza maggiore, indipendentemente dalla loro effettiva rilevanza.

2.5 Feature Selection

A seguito della fase di estrazione di feature, è necessario applicare algoritmi che consentano la riduzione delle dimensioni del dataset, preservando quanto più possibile le informazioni in esso contenute. Durante la fase di selezione vengono infatti individuate le caratteristiche più rilevanti, al fine di migliorare l'efficienza dei metodi di apprendimento successivamente applicati.

In questo studio è stata applicata l'*Analisi delle Componenti Principali* (PCA), un metodo non parametrico e semplice che consente la riduzione dimensionale di un dataset ampio e complesso. Gli obiettivi principali di questo algoritmo sono l'estrazione delle caratteristiche più rilevanti, la riduzione del numero di variabili e la semplificazione della descrizione dei dati [36]. La PCA calcola quindi delle nuove variabili chiamate *componenti principali*, ottenute come combinazione lineare delle feature originali [36]. La rilevanza di una componente è determinata dalla varianza (o inerzia) ad essa associata, ovvero dalla quantità di informazione che quella componente è in grado di spiegare. Quindi, maggiore è la varianza, maggiore sarà la rilevanza della componente nella descrizione della struttura dei dati. Per valutare l'efficienza della riduzione dimensionale, si considera la *varianza cumulativa*, ovvero la somma delle quote di varianza spiegata dalle componenti considerate. Questa misura permette quindi di quantificare l'informazione complessiva mantenuta dopo l'operazione.

A partire dai risultati della PCA, sono stati calcolati i contributi assoluti (pesi) di ciascuna feature alle prime due componenti principali. Successivamente, sono state selezionate le 5 feature che maggiormente contribuiscono a ciascuna componente, per un totale di 10 feature.

2.6 Clustering

Il clustering è un metodo di apprendimento non supervisionato che mira a raggruppare gli elementi di un dataset in insiemi omogenei, detti cluster, sulla base di criteri di distanza o similarità. Le tecniche di apprendimento non supervisionato consistono nell'analisi di dati privi di etichette e di informazioni a priori relative ai gruppi di appartenenza.

L'obiettivo di questa fase è quello di indagare la possibilità di suddividere il campione di soggetti in sottogruppi distinti e verificare se tali sottogruppi riflettano diversi stadi o livelli di severità del disturbo RBD.

Vista l'impossibilità di conoscere a priori la forma, il numero o le caratteristiche dei possibili cluster, si è scelto di applicare diversi algoritmi in modo da esplorare in modo ampio e robusto la struttura latente dei dati. In particolare si è scelto di utilizzare l'algoritmo *k-means*, il clustering *agglomerativo* e il clustering *spettrale*.

2.6.1 *k-means*

Il *k-means* è un algoritmo iterativo partizionale che raggruppa i dati in k gruppi utilizzando come criterio di similarità la distanza euclidea e con l'obiettivo di minimizzare la somma dei quadrati delle distanze degli elementi interni al cluster [37]:

$$d = \sum_{k=1}^k \sum_{i=1}^n \|(x_i - \mu_k)\|^2 \quad (2.31)$$

dove μ_k rappresenta il centroide del cluster, calcolato come:

$$\mu_k = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \quad (2.32)$$

Inizialmente, i punti vengono assegnati ai cluster casualmente e viene calcolato il centroide. Ad ogni iterazione, i punti vengono spostati con il fine di minimizzare la misura di similarità. Al termine degli spostamenti, si procede a ricalcolare il centroide. Il processo termina quando i centri dei cluster rimangono costanti o quando si raggiunge il numero massimo di iterazioni stabilito inizialmente [37]. La principale limitazione di questo algoritmo è rappresentata dalla sua sensibilità alla scelta casuale dei centroidi iniziali, che causa l'instabilità dei risultati.

Per l'algoritmo *k-means*, la scelta del valore di k è un passaggio fondamentale ma complicato che deve precedere la classificazione. Per facilitare la definizione di questo parametro è stato utilizzato il *metodo del gomito*, che consiste nella valutazione di diversi valori di k . Viene quindi calcolata la somma dei quadrati delle distanze tra i punti campione di ogni cluster e il rispettivo centroide in funzione di k . Da questa curva si determina il valore ottimale di k ; in particolare quando la curva subisce un rapido calo, il valore di k si avvicina al numero reale di cluster presenti. Nella figura 3.2 è riportato un esempio dell'andamento della curva ottenuta con questo metodo.

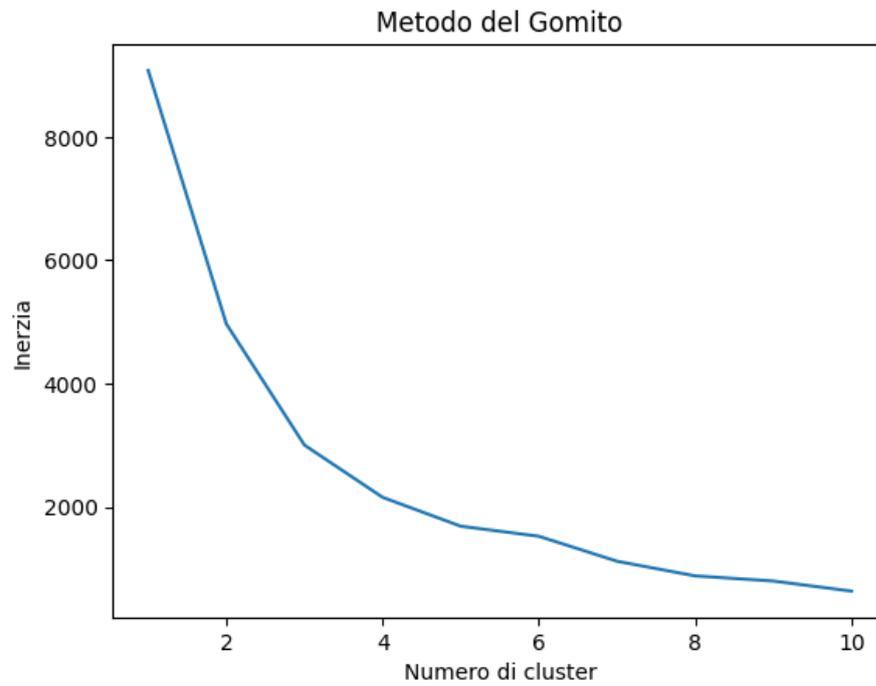


Figura 2.3: Metodo del gomito: andamento dell'inerzia in funzione del numero di cluster k . Si nota un rapido calo di inerzia per valori di k pari a 2 o, al più, 3, suggerendo che uno di questi potrebbe rappresentare il numero ottimale di cluster.

2.6.2 Agglomerative Clustering

Il clustering agglomerativo è una tipologia di metodo gerarchico che utilizza un approccio bottom-up. Inizialmente, ogni punto costituisce un cluster; successivamente, in modo ricorsivo, vengono uniti i cluster più simili secondo un criterio di similarità [38]. Il processo termina quando tutti gli elementi appartengono ad un unico cluster, e la gerarchia risultante viene rappresentata dal *dendrogramma*. Nella figura 2.4 è riportato il diagramma di flusso dell'algoritmo.

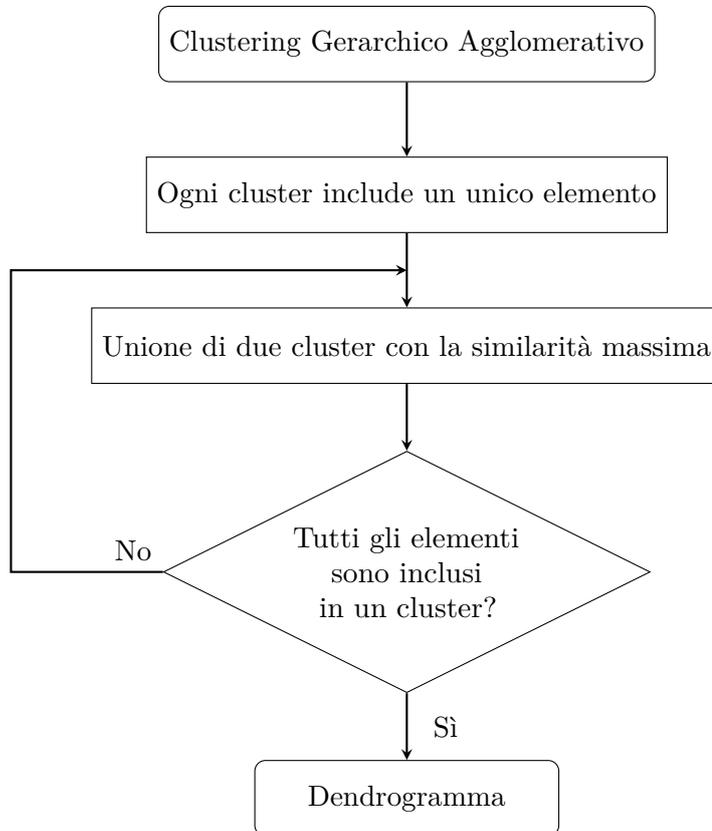


Figura 2.4: Diagramma di flusso del clustering gerarchico agglomerativo.

Le misure di similarità basate sulla distanza sono le più utilizzate e sono:

- Single linkage: minimizza la distanza tra punti appartenenti a cluster diversi.
- Complete linkage: utilizza la distanza massima tra punti appartenenti a due cluster.
- Average linkage: minimizza la distanza tra centroidi.
- Metodo di Ward: si basa sul minor incremento della somma degli errori quadratici quando due cluster vengono uniti, minimizza quindi la varianza.

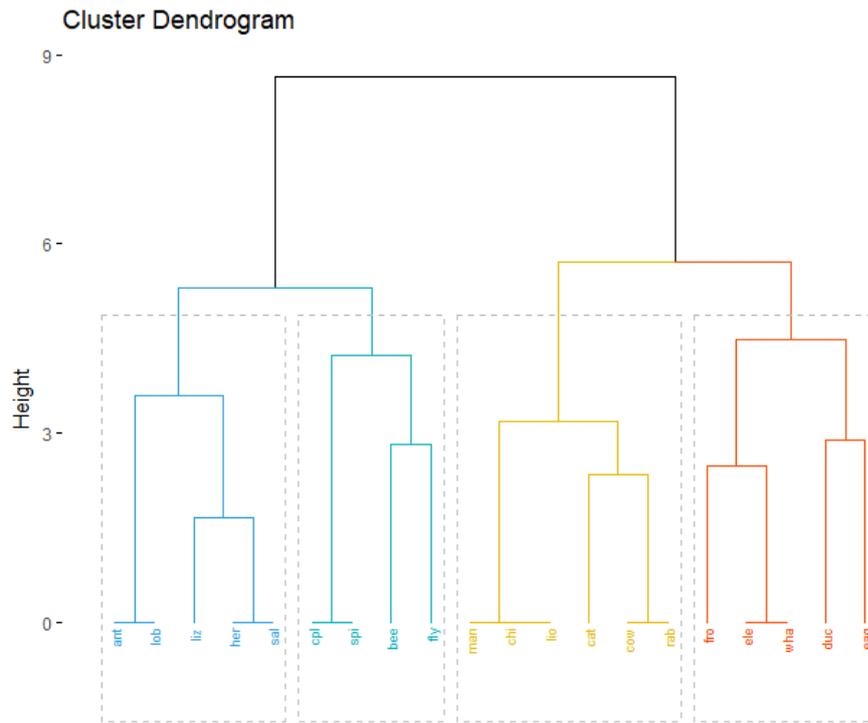


Figura 2.5: Esempio di dendrogramma ottenuto da un dataset contenente le altezze di diversi animali [39]. Il taglio orizzontale adottato in questo caso ha portato alla suddivisione in quattro cluster. È possibile notare che, variando l'altezza del taglio, variano sia le caratteristiche sia il numero di cluster ottenuti.

Per ottenere i cluster, il dendrogramma viene tagliato ad una certa altezza e questo influisce sia sul numero di cluster risultanti sia sulle loro caratteristiche, rendendo tale passaggio cruciale. La scelta dell'altezza del taglio può essere definita indirettamente a priori, imponendo il numero specifico di cluster che si vogliono ottenere, oppure definendo metriche quantitative che massimizzano la qualità della suddivisione. Nella figura 2.5 è mostrata la struttura di un dendrogramma al termine dell'algoritmo.

Rispetto al metodo k-means, il clustering gerarchico agglomerativo non impone l'indicazione a priori riguardo del numero di cluster ed è adatto ad identificare strutture di qualsiasi forma. Risulta però più pesante a livello computazionale e i criteri di arresto sono più ambigui [38].

2.6.3 Sppectral Clustering

Il clustering spettrale è un metodo basato su grafi che trasforma un problema di classificazione in un problema di partizione di un grafo [40]. Si basa infatti sulla rappresentazione dei dati tramite un *grafo di similarità*, in cui ogni nodo rappresenta un punto [41]. Due nodi risultano collegati da un arco se la somiglianza tra i corrispondenti punti è positiva o superiore ad una soglia. L'obiettivo è identificare la partizione del grafo che massimizza la similarità tra i punti appartenenti allo stesso cluster e minimizza la similarità tra i punti appartenenti a cluster differenti [41].

L'algoritmo di clustering spettrale si articola in quattro fasi principali [41]:

- Costruzione del grafo di similarità: si utilizzano tecniche come il grafo ϵ -neighborhood, il grafo k -nearest neighbor e il grafo completamente connesso.
- Calcolo della matrice Laplaciana del grafo: può essere non normalizzata, ovvero definita come $L = D - W$ dove D è la matrice diagonale di grado e W è la matrice di adiacenza, o normalizzata. In quest'ultimo caso, si distinguono la versione simmetrica $L_{\text{sym}} = D^{-1/2}LD^{-1/2} = I - D^{-1/2}WD^{-1/2}$, e la versione associata ad un *random walk* $L_{\text{rw}} = D^{-1}L = I - D^{-1}W$.
- Calcolo dei primi k autovettori della matrice Laplaciana, che consentono una nuova rappresentazione dei dati.
- Clustering della nuova rappresentazione dei dati mediante algoritmi come il k -means.

Il punto di forza di questo algoritmo risiede nella capacità di sfruttare misure di similarità non lineari, consentendo l'identificazione di cluster con forma arbitraria e superando i limiti dei metodi che assumono strutture lineari nei dati. Tuttavia, analogamente al k -means, richiede la conoscenza a priori del numero di cluster.

2.6.4 Metriche di valutazione

Per valutare le prestazioni dei metodi di clustering, sono state utilizzate diverse metriche a seconda della disponibilità delle etichette reali. Infatti, mentre l'indice di Silhouette, l'indice di Calinski-Harabasz e l'indice di Davies-Bouldin non richiedono la conoscenza della classificazione reale, i restanti indici presuppongono un approccio supervisionato.

Per quanto riguarda la fase di validazione, avendo a disposizione la classificazione clinica, si sono calcolate le *matrici di confusione* (CM) relative alle diverse tecniche di clustering. Le CM consentono la valutazione delle prestazioni di algoritmi di machine learning, confrontando le previsioni con i valori reali. Nel caso di classificazione binaria, la matrice ha dimensioni 2x2: le righe rappresentano le classi reali, mentre le colonne le classi predette.

		Predetta		
		1	2	
1		VP	FN	Reale
		FP	VN	
2				
		1	2	

Si distinguono quindi quattro valori fondamentali:

- **Veri positivi:** numero di elementi classificati come positivi ed effettivamente positivi.
- **Veri negativi:** numero di elementi classificati come negativi ed effettivamente negativi.
- **Falsi positivi:** numero di elementi predetti come positivi ma in realtà negativi.
- **Falsi negativi:** numero di elementi predetti come negativi ma in realtà positivi.

Nel caso in esame, il problema non riguarda la distinzione tra soggetti sani e soggetti patologici, bensì la suddivisione tra due livelli di gravità del disturbo, basati sul grado di dissociazione. In particolare, la tipologia 1 rappresenta lo stadio più severo e avanzato della patologia, contraddistinto da una maggiore dissociazione, mentre la tipologia 2 corrisponde a una forma lieve e precoce. Pertanto, con *positivi* si intenderanno i soggetti appartenenti al gruppo RBD 1, mentre per *negativi* si intenderanno i soggetti appartenenti al gruppo RBD 2.

Sensibilità (Recall)

La sensibilità quantifica la capacità del classificatore di riconoscere correttamente i soggetti positivi e non dipende dalla prevalenza della malattia [42]. Matematicamente è:

$$SENS = \frac{VP}{VP + FN} \quad (2.33)$$

Definisce quindi la capacità di identificare correttamente i soggetti appartenenti al gruppo RBD 1.

Specificità

La specificità rappresenta la capacità del metodo di clustering di classificare correttamente i soggetti negativi e, come la sensibilità, non dipende dalla proporzione di soggetti malati [42]. È definita come:

$$SPEC = \frac{VN}{VN + FP} \quad (2.34)$$

In questo caso si quantifica quindi la capacità di classificare correttamente i soggetti affetti da RBD di tipo 2.

Precisione

La precisione, o valore predittivo positivo (PPV), definisce la probabilità che un soggetto classificato come positivo sia effettivamente malato. A differenza della specificità e della sensibilità, questa metrica dipende fortemente dalla prevalenza della malattia nella popolazione in analisi: in particolare, tende ad aumentare con l'aumento della proporzione di soggetti malati [42]. Viene definita dalla formula:

$$PPV = \frac{VP}{VP + FP} \quad (2.35)$$

Indice di Rand corretto

L'indice di Rand corretto (ARI) è una delle misure di similarità più utilizzate per il confronto di due clusterizzazioni di un insieme di elementi [43]. Inizialmente, Rand propose un indice (Rand index, RI) che non teneva conto della possibile concordanza dovuta al caso, per questo, successivamente, si è definita una sua versione corretta che permette di considerare la casualità

della corrispondenza [44]. In generale, l'indice di similarità corretto per tener conto della casualità è dato da:

$$IND_{corretto} = \frac{IND - IND_{atteso}}{IND_{massimo} - IND_{atteso}} \quad (2.36)$$

quindi è possibile scrivere l'ARI come:

$$ARI = \frac{RI - RI_{atteso}}{RI_{massimo} - RI_{atteso}} \quad (2.37)$$

L'ARI assume valore pari a 1 quando la corrispondenza tra la predizione e la classificazione reale è perfetta, e valore pari a 0 quando la concordanza è totalmente casuale. Teoricamente, può anche assumere valori negativi, in situazioni in cui la corrispondenza tra le due partizioni è peggiore di quanto ci si attenderebbe per caso. Pertanto, anche se l'intervallo è tra $[-1,1]$, nella pratica l'ARI si mantiene tra 0 e 1.

Indice di informazione mutua corretto

L'indice di informazione mutua corretto (AMI) è una misura di similarità che si basa sul concetto di informazione mutua, ovvero la quantità di informazione condivisa tra due cluster [45]. Inizialmente è stata definita come differenza tra entropie e, come nel caso dell'ARI, questa non teneva conto della concordanza casuale. Successivamente, la Mutua Informazione è stata corretta utilizzando la (2.36).

Anche in questo caso, l'indice assume valore pari ad 1 in caso di corrispondenza perfetta tra le partizioni e valore nullo quando la concordanza è casuale.

Indice di Silhouette

Il coefficiente di Silhouette viene utilizzato in contesti non supervisionati e si basa sulla coesione e sulla separazione dei cluster. Può assumere valori compresi tra -1 e 1, dove un valore prossimo a 1 indica un'elevata affinità tra ogni elemento e il proprio cluster di appartenenza, segnalando quindi una buona qualità della classificazione [37].

È definito dalla formula :

$$S(i) = \frac{b(i) - a(i)}{\max(a(i), b(i))} \quad (2.38)$$

dove $a(i)$ rappresenta la distanza media del campione i rispetto agli altri campioni dello stesso cluster, mentre $b(i)$ indica la distanza media tra il campione i e tutti i campioni del cluster più vicino [37]. Di conseguenza, più piccolo è $a(i)$ e più grande è $b(i)$, maggiore sarà l'assegnazione del campione al proprio cluster di appartenenza.

Indice di Calinski-Harabasz

L'indice di Calinski-Harabasz valuta la coesione del cluster sulla base della distanza tra il centroide e i punti interni al cluster, e la separazione tra cluster come distanza tra il centroide del cluster e il centroide globale [46]. La definizione matematica è:

$$CH(k) = \frac{B(k)(N - K)}{W(k)(K - 1)} \quad (2.39)$$

dove k rappresenta il numero di cluster, $B(k)$ la devianza tra cluster, $W(k)$ la devianza intra-cluster e N il numero di elementi [47]. Pertanto, un elevato rapporto $\frac{B(k)}{W(k)}$, ovvero un alto valore di CH, indica buone prestazioni del metodo di clustering.

L'indice è sensibile alla struttura dei dati, il suo valore può infatti variare se la forma dei cluster cambia. Nonostante ciò, è molto utilizzato per la sua elevata efficienza computazionale, risultando adatto per dataset di grandi dimensioni [46].

Indice di Davies-Bouldin

L'indice di Davies-Bouldin rappresenta la similarità media tra ciascun cluster e il cluster a lui più simile, ed è definito come [48]:

$$DB = \frac{1}{nc} \sum_{i=1}^{nc} R_i \quad (2.40)$$

dove:

$$R_i = \max_{\substack{j=1,\dots,nc \\ j \neq i}} R_{ij} \quad (2.41)$$

$$R_{ij} = \frac{s_i + s_j}{d_{ij}} \quad (2.42)$$

e nc rappresenta il numero di cluster.

Questo indice può assumere come valore minimo zero e, rappresentando la similarità tra cluster, valori più bassi indicano una maggiore separazione tra i gruppi e quindi migliori performance del metodo di clustering.

Capitolo 3

Risultati

3.1 Analisi sul Primo Dataset

3.1.1 Feature selection

Il processo di feature selection è stato applicato alla matrice con dimensioni 32x848 contenente le caratteristiche estratte dai 32 soggetti in esame. Inizialmente, sono stati calcolati i valori di varianza spiegata associati alle prime due componenti principali, riportati in Tabella 3.1. Da questi si ricava una varianza cumulativa pari a circa il 38%, valore soddisfacente viste le grandi dimensioni del dataset.

Componente Principale	Varianza Spiegata
Prima Componente	0.24331065
Seconda Componente	0.14090924

Tabella 3.1: Varianza spiegata dalle prime due componenti principali.

Successivamente, sono state selezionate dieci feature, ovvero le cinque che contribuiscono maggiormente a ciascuna delle prime due componenti principali. Nella Figura 3.1 sono riportati i contributi assoluti delle prime cinque feature di ciascuna componente principale considerata.

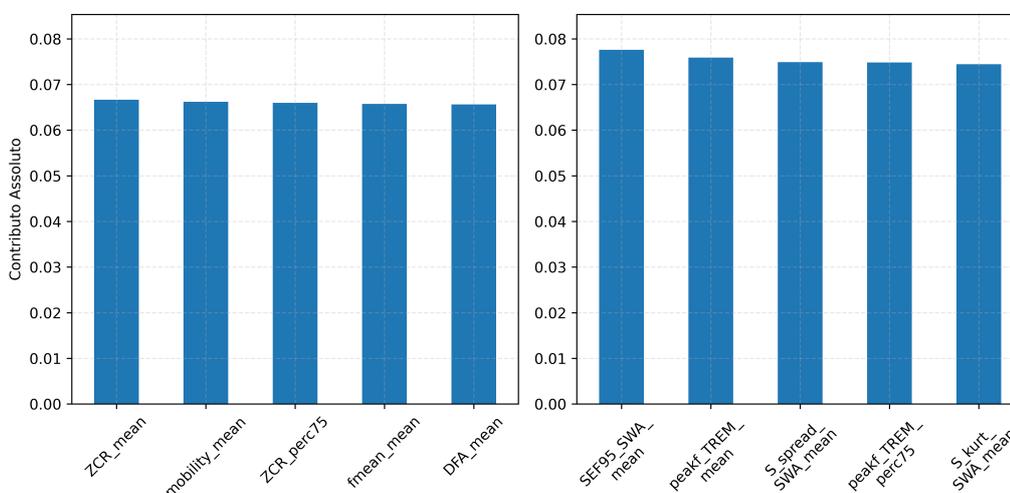


Figura 3.1: Contributo assoluto delle prime 5 feature della prima componente principale (a sinistra) e della seconda componente principale (a destra).

Poiché la prima componente spiega una quota di varianza maggiore rispetto alla seconda, le feature ad essa associate risultano più informative ai fini della differenziazione tra cluster. Per questo motivo, nella Tabella 3.2 sono riportate le cinque features che maggiormente contribuiscono alla prima componente principale. Una descrizione delle feature selezionate dalla seconda componente principale, è riportata in Appendice (Tabella 1).

Abbreviazione	Nome Completo	Interpretazione
ZCR_mean	Zero Crossing Rate (media)	Valori bassi: bassa variabilità (f) Valori elevati: alta variabilità (f)
mobility_mean	Mobilità (media)	Valori bassi: prevalenza di variazioni lente Valori elevati: prevalenza di rapide variazioni
ZCR_perc75	Zero Crossing Rate (75° percentile)	Valori bassi: prevalenza di alte frequenze Valori elevati: prevalenza di basse frequenze
fmean_mean	Frequenza Media (media)	Valori bassi: prevalenza di componenti a bassa frequenza Valori elevati: predominanza di frequenze alte
DFA_mean	Detrended Fluctuation Analysis (media)	Valori bassi: maggiore casualità del segnale Valori elevati: segnale maggiormente strutturato

Tabella 3.2: Interpretazione dei valori delle feature utilizzate nell'analisi di clustering estratte dalla prima componente principale.

3.1.2 Clustering

Un aspetto cruciale di questa fase è stata la definizione del numero di cluster desiderati. Inizialmente, il numero ottimale di cluster è stato determinato tramite il metodo del gomito. Come mostrato in Figura 3.2, il punto in cui la curva presenta un rapido calo di inerzia corrisponde a $k = 3$, valore quindi adottato per le prime analisi di clustering. Successivamente, considerando la suddivisione clinica del dataset di validazione, le analisi sono state ripetute anche con un valore di k pari a 2.

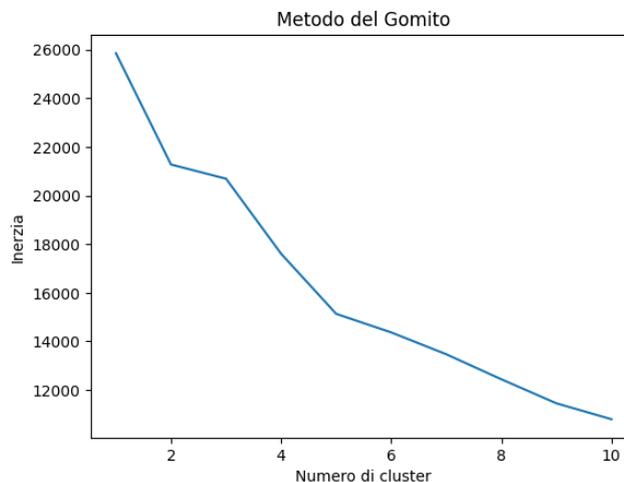


Figura 3.2: Metodo del gomito: curva ottenuta a partire dal dataset iniziale.

Il dendrogramma risultante dal clustering agglomerativo è riportato in Figura 3.3. È possibile osservare che, definendo un numero di cluster pari a 3, il taglio si colloca nell'intorno di 60, mentre per 2 cluster, l'altezza del taglio è circa 80.

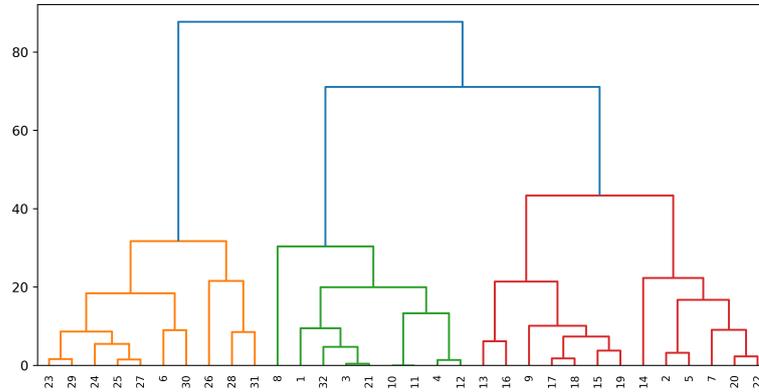


Figura 3.3: Dendrogramma ottenuto dal clustering agglomerativo con metodo Ward applicato sul primo dataset: l'asse verticale indica l'incremento della somma degli errori quadratici.

$k = 3$

Imponendo un numero di cluster pari a 3, sono state ottenute le suddivisioni dei soggetti mostrate in Figura 3.4.

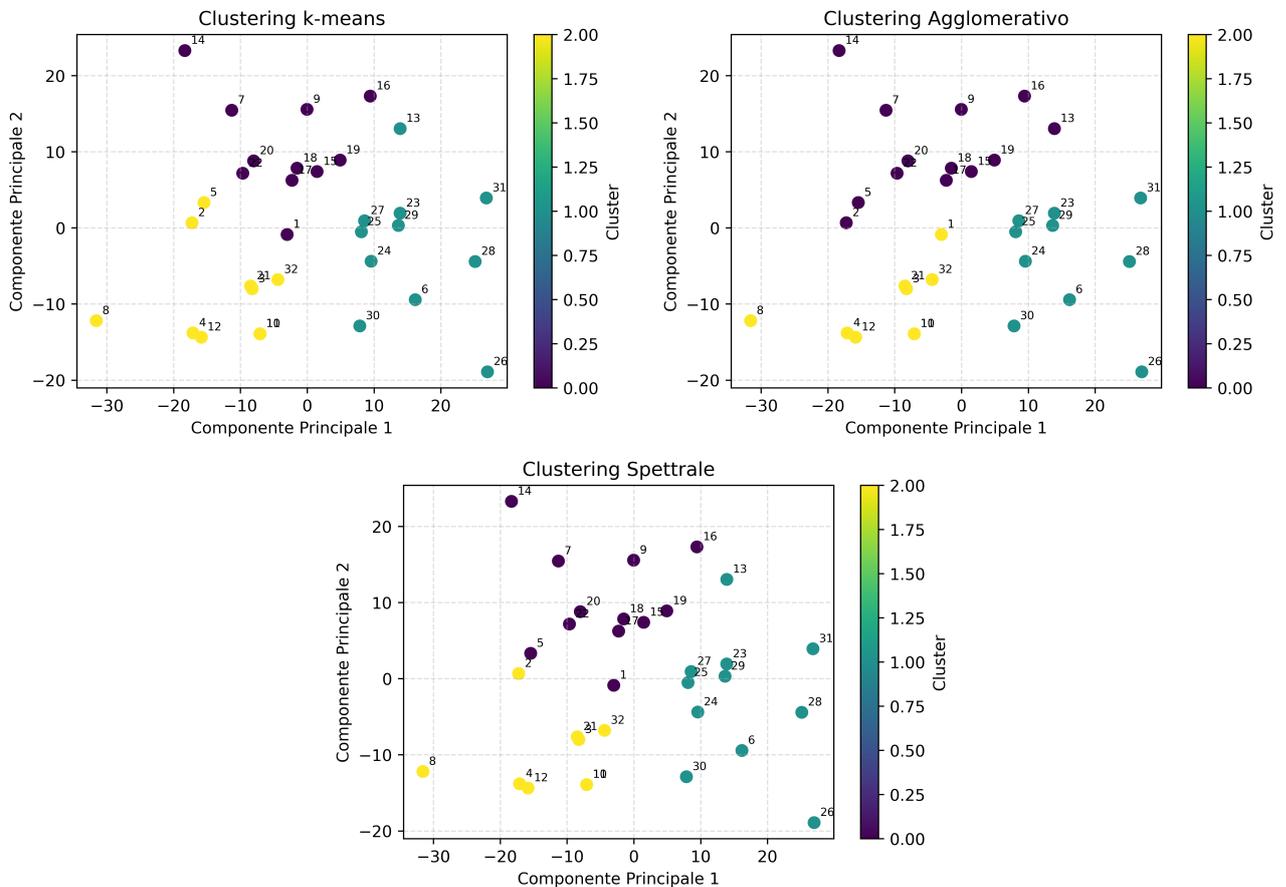


Figura 3.4: Distribuzione dei punti nei cluster $k = 3$: sono mostrati i risultati ottenuti rispettivamente con i metodi di clustering k -means, agglomerativo e spettrale.

Successivamente, sono state rappresentate le distribuzioni delle feature selezionate all'interno di ciascun cluster mediante diagrammi a violino, riportati in Figura 3.5. Queste rappresentazioni consentono un'analisi comparativa dettagliata delle caratteristiche distintive tra i diversi gruppi.

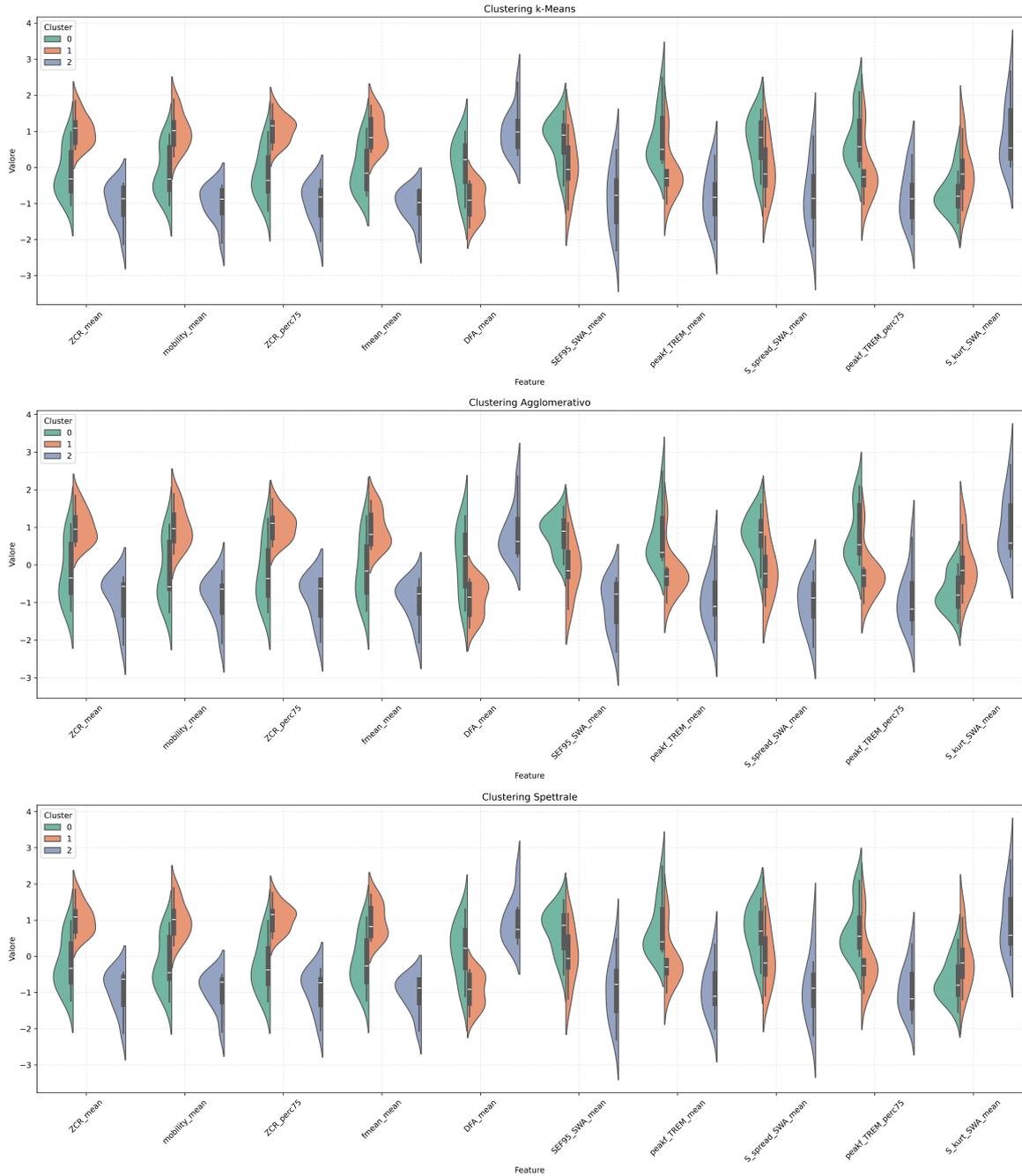


Figura 3.5: Diagrammi a violino delle feature selezionate per ciascun cluster con $k = 3$.

Dai grafici emergono diversi aspetti interessanti, comuni ai diversi metodi di clustering. In particolare, è possibile notare che per le prime cinque feature le distribuzioni risultano sovrapponibili nel cluster 0 e nel cluster 2, che presentano valori inferiori di ZCR, mobilità e frequenza media, e valori di DFA maggiori rispetto al cluster 1. Al contrario, per le ultime 5 feature, le distribuzioni appaiono simili per il cluster 1 e il cluster 2 e presentano valori inferiori rispetto al cluster 0.

Per valutare la rilevanza clinica delle suddivisioni ottenute dai tre metodi di cluster, sono stati realizzati, e riportati in Figura 3.6, i boxplot delle distribuzioni del RAI per ciascun cluster e metodo. Da tali grafici si nota un andamento crescente nei valori medi e nella distribuzione

del RAI passando dal cluster 0 al cluster 2, in modo coerente per tutti i metodi. Questo suggerisce la presenza di differenze significative tra i sottogruppi.

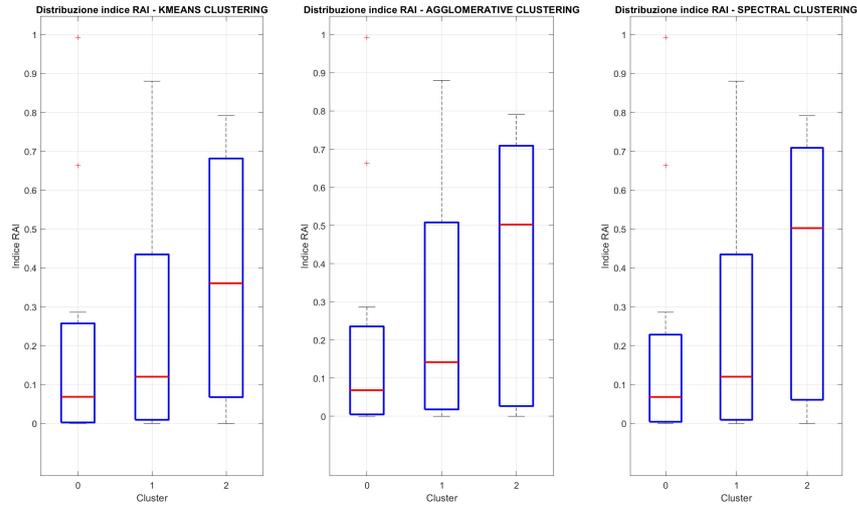


Figura 3.6: Boxplot delle distribuzioni dei RAI per ciascun cluster e metodo con $k = 3$.

Per approfondire l'analisi, sono stati estratti i valori medi e le deviazioni standard dell'indice per ciascun cluster, per evidenziarne quantitativamente le differenze. I valori riportati nella Tabella 3.3 confermano quanto emerso dall'analisi della distribuzione dei RAI: per ogni metodo, aumenta la media dei valori dell'indice passando dal cluster 0 al cluster 2. Invece, la deviazione standard si mantiene pressoché costante tra i sottogruppi.

Clustering	Gruppo 0	Gruppo 1	Gruppo 2
k-means	0.2185 ± 0.3232	0.2419 ± 0.3099	0.3689 ± 0.3251
Agglomerativo	0.2068 ± 0.2980	0.2655 ± 0.3161	0.3789 ± 0.3477
Spettrale	0.2059 ± 0.3112	0.2419 ± 0.3099	0.4023 ± 0.3260

Tabella 3.3: Metriche RAI per metodo e cluster con $k = 3$.

Infine, per valutare le prestazioni dei metodi di clustering, si sono estratte diverse metriche specifiche per l'apprendimento non supervisionato, le quali sono riportate in Tabella 3.4.

Clustering	Silhouette	Calinski-Harabasz	Davies-Bouldin
k-means	0.4041	28.9129	0.8057
Agglomerativo	0.3963	25.9897	0.8204
Spettrale	0.4053	28.7160	0.7950

Tabella 3.4: Valutazione dei metodi di clustering con $k = 3$.

Da questa tabella emerge che i valori di Silhouette sono simili per tutti i metodi, con un leggero margine a favore del metodo k -means e del metodo spettrale. Anche l'indice di Calinski-Harabasz non è caratterizzato da differenze sostanziali tra i tre metodi, pur presentando valori leggermente maggiori per i due metodi appena citati. Infine, l'indice di Davies-Bouldin risulta

leggermente superiore per il clustering agglomerativo, suggerendo una minore separazione tra i cluster e una minore compattezza intra-cluster.

$k = 2$

In Figura 3.7 sono riportate le distribuzioni dei punti nei cluster con un valore di k pari a 2.

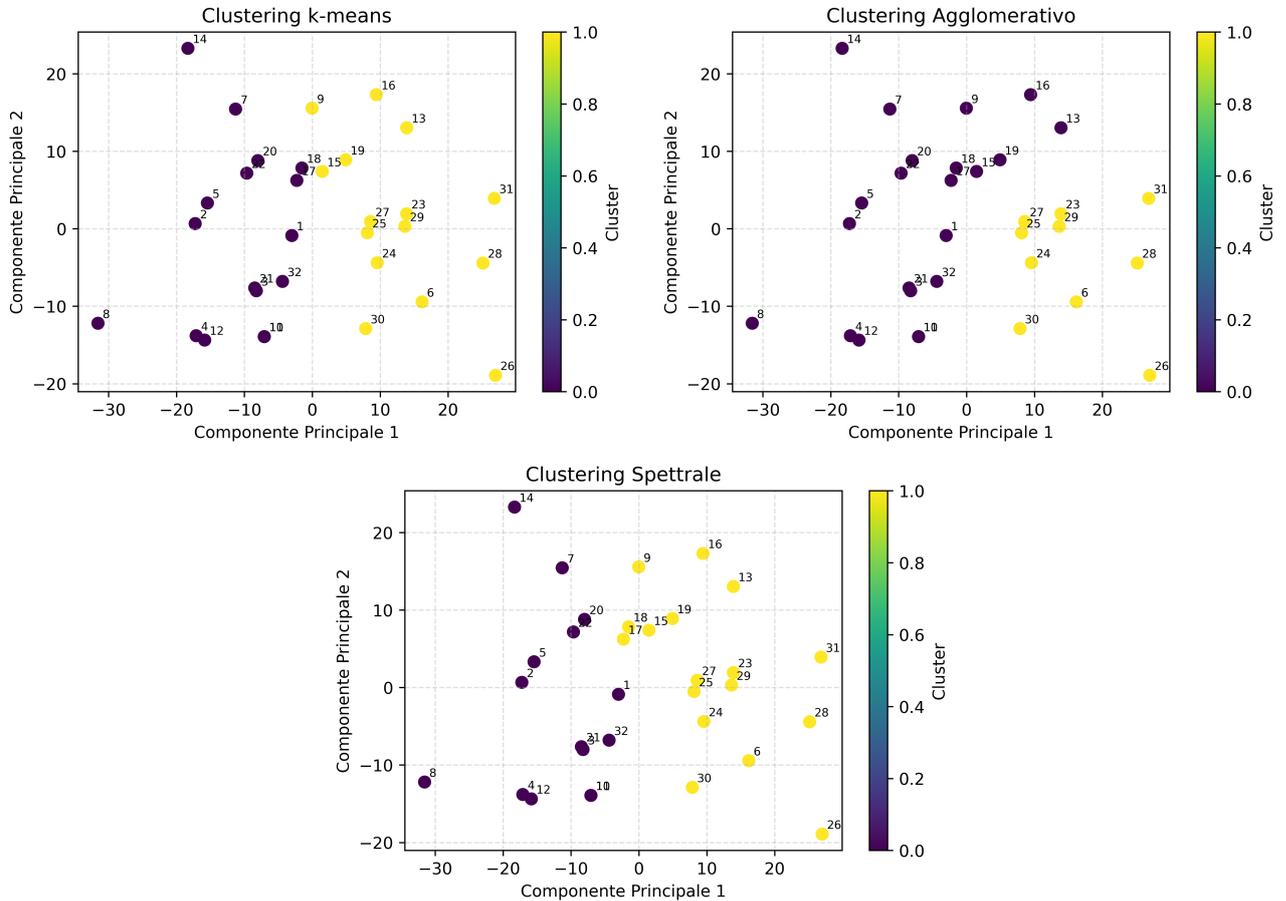


Figura 3.7: Distribuzione dei punti nei cluster con $k=2$: sono mostrati i risultati ottenuti rispettivamente con i metodi di clustering k -means, agglomerativo e spettrale.

Imponendo questo nuovo numero di cluster, le distribuzioni delle feature selezionate si presentano significativamente diverse rispetto a quelle osservate in precedenza. In Figura 3.8 sono riportati i nuovi diagrammi a violino relativi a ciascun metodo di clustering.

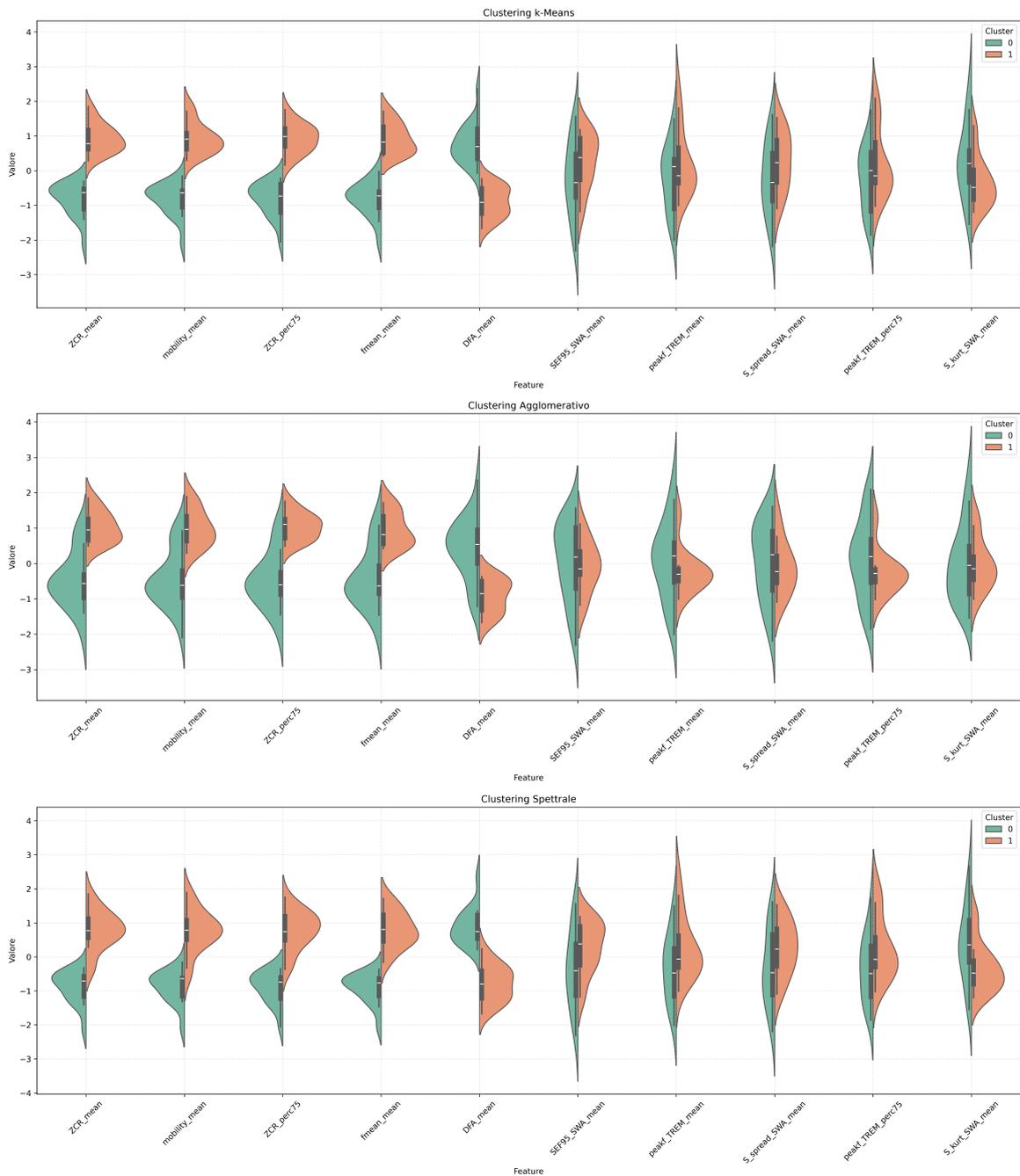


Figura 3.8: Diagrammi a violino delle feature selezionate per ciascun cluster con $k = 2$.

È possibile notare che, soprattutto nei i metodi k -means e spettrale, emerge un'evidente differenza nelle distribuzioni delle prime cinque feature tra i due cluster. In particolare, il gruppo 1 presenta valori di ZCR, mobilità e frequenza media maggiori, e valori di DFA minori, mentre il cluster 0 mostra trend opposto. Tali differenze risultano meno evidenti nel caso del clustering agglomerativo. Al contrario, le distribuzioni delle feature selezionate dalla seconda componente principale non mostrano differenze significative tra i cluster, suggerendo una limitata utilità di queste ultime nella classificazione.

Anche in questo caso, per valutare la rilevanza clinica, si riportano in Figura 3.9 i boxplot relativi agli indici di atonia REM per ciascun metodo di clustering e cluster.

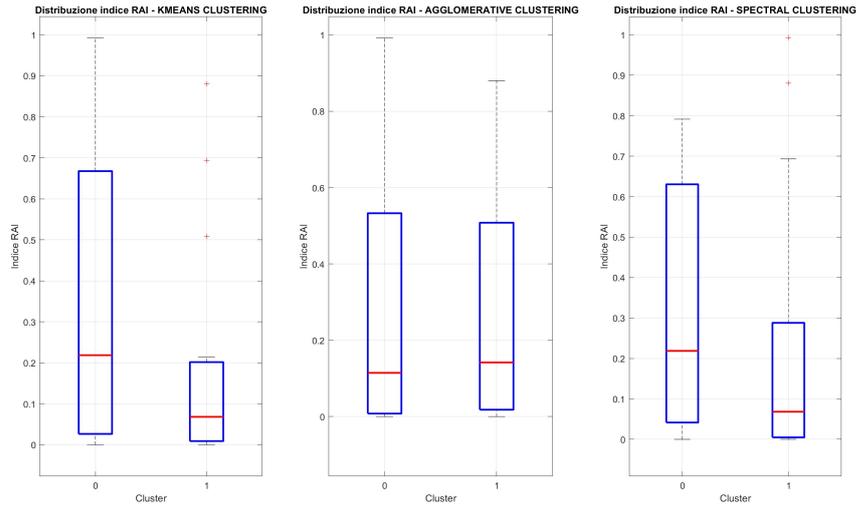


Figura 3.9: Boxplot delle distribuzioni dei RAI per ciascun cluster e metodo con $k = 2$.

È evidente che anche in questo caso vi sono delle differenze tra i valori relativi ai due cluster. In particolare il cluster 0 è caratterizzato da valori più elevati e una maggiore variabilità, mentre il gruppo 1 presenta valori inferiori e una distribuzione più contenuta. Queste differenze risultano più eclatanti nei metodi k -means e spettrale, mentre il clustering agglomerativo non evidenzia differenze significative tra i due gruppi. Per supportare queste valutazioni visive, si sono riportati i valori di media e deviazione standard relativi all'indice RAI in Tabella 3.5.

Clustering	Gruppo 0	Gruppo 1
k-means	0.3417 ± 0.3412	0.1963 ± 0.2751
Agglomerativo	0.2772 ± 0.3230	0.2655 ± 0.3162
Spettrale	0.3211 ± 0.3066	0.2316 ± 0.3271

Tabella 3.5: Metriche RAI per metodo e cluster con $k = 2$.

Questi valori confermano le osservazioni visive, mostrando una maggiore differenza tra le medie dei RAI nei due cluster per il metodo k -means e quello spettrale, mentre per il clustering agglomerativo le medie risultano sostanzialmente sovrapponibili. Per quanto riguarda la deviazione standard, i valori sono confrontabili tra i diversi metodi e cluster, fatta eccezione per il k -means, che mostra una differenza più marcata tra il cluster 0 e il cluster 1.

La Tabella 3.6 riporta le metriche di valutazione dei metodi di clustering per la suddivisione in due cluster.

Clustering	Silhouette	Calinski-Harabasz	Davies-Bouldin
k-means	0.3675	23.9234	0.9954
Agglomerativo	0.3460	18.9778	0.9732
Spettrale	0.3650	23.1085	1.0178

Tabella 3.6: Valutazione dei metodi di clustering con $k = 2$.

Si osserva che gli indici di Silhouette e Calinski-Harabasz mostrano valori confrontabili per i metodi k -means e spettrale, risultando leggermente superiori rispetto a quelli ottenuti con il

clustering agglomerativo, ad indicare una migliore qualità della classificazione per i primi due metodi. L'indice di Davies-Bouldin, invece, risulta simile tra i metodi, con un lieve vantaggio per il clustering agglomerativo.

3.2 Validazione

L'analisi è stata ripetuta sul secondo dataset, composto da 287 registrazioni di soggetti RBD, clinicamente suddivisi in due classi. In questa fase, sono state estratte esclusivamente le feature selezionate in precedenza, ad eccezione della DFA che è stata omessa a causa del suo elevato costo computazionale.

Inizialmente, sono state rappresentate le distribuzioni dei soggetti in funzione delle prime due feature selezionate (ZCR e mobilità), come mostrato in Figura 3.10. È possibile osservare che la suddivisione reale tra i cluster non appare netta né ben definita, suggerendo una scarsa eterogeneità tra gli elementi appartenenti ai due gruppi. Tale considerazione viene ulteriormente supportata dai diagrammi a violino delle feature, riportati in Figura 3.11.

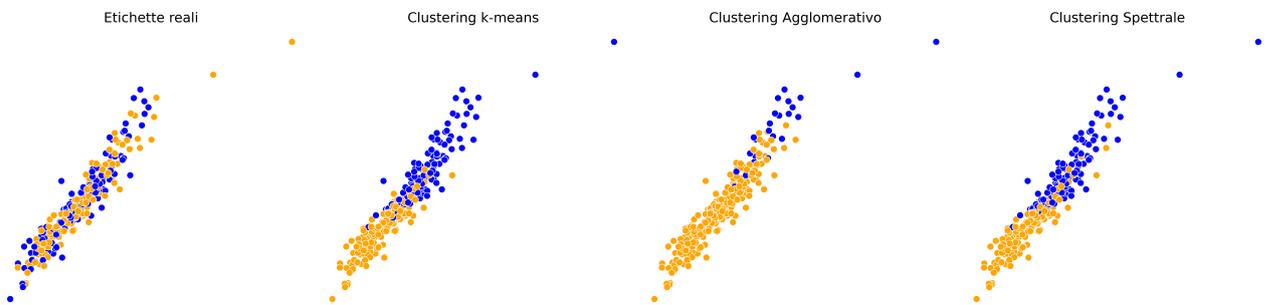


Figura 3.10: Distribuzione dei soggetti appartenenti al secondo dataset in funzione dello ZCR e della mobilità. Confronto tra la suddivisione reale e le classificazioni ottenute dai diversi metodi di clustering.

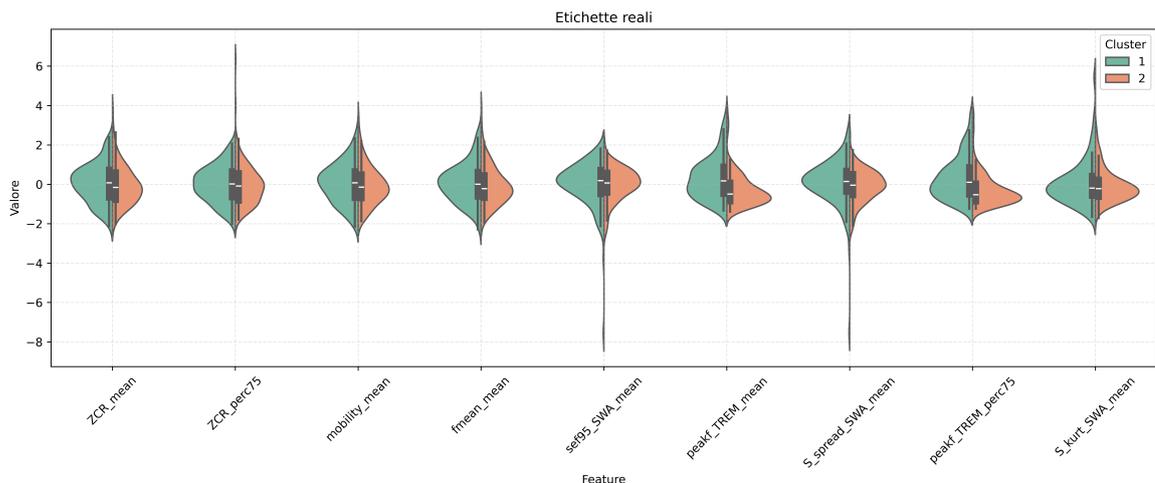


Figura 3.11: Diagrammi a violino delle feature selezionate per i gruppi ottenuti dalle etichette reali.

Dall'analisi di queste distribuzioni emerge infatti una quasi totale sovrapposizione tra gli andamenti dei due gruppi di soggetti. Ciò indica che, sulla base delle caratteristiche selezionate, non si evincono differenze significative tra i cluster clinici.

Al contrario, in Figura 3.12, è possibile notare che le distribuzioni delle caratteristiche dei cluster ottenuti tramite i metodi di clustering presentano delle differenze più marcate.

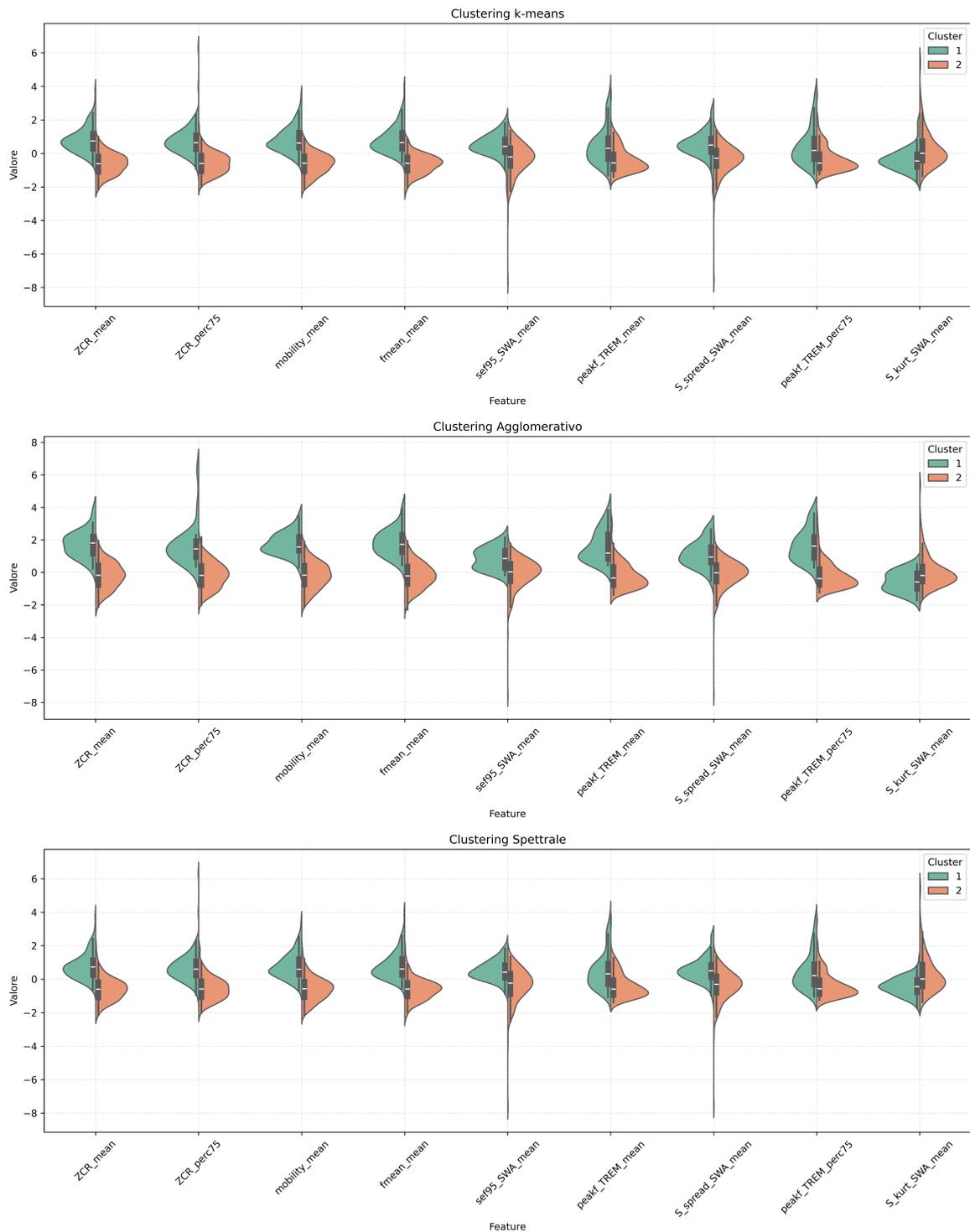


Figura 3.12: Diagrammi a violino delle feature selezionate per ciascun cluster.

Dall'analisi di questi diagrammi emerge che, per tutti i metodi di clustering, le prime quattro feature mostrano un andamento opposto nei due gruppi. In particolare, il gruppo 2 è caratterizzato da valori inferiori di ZCR, mobilità e frequenza media, mentre il gruppo 1 presenta valori più elevati. Al contrario, per le ultime cinque caratteristiche, soprattutto nei metodi *k*-means e spettrale, si osserva una marcata sovrapposizione tra le distribuzioni dei due cluster, suggerendo una scarsa rilevanza di tali feature nella classificazione. Per quanto riguarda

il clustering agglomerativo, invece, emergono evidenti differenze tra i soggetti dei due cluster anche nella frequenza di picco della banda TREM, con il gruppo 2 che presenta valori inferiori al gruppo 1.

In Figura 3.13 sono riportati i boxplot dei valori dell'indice di atonia REM.

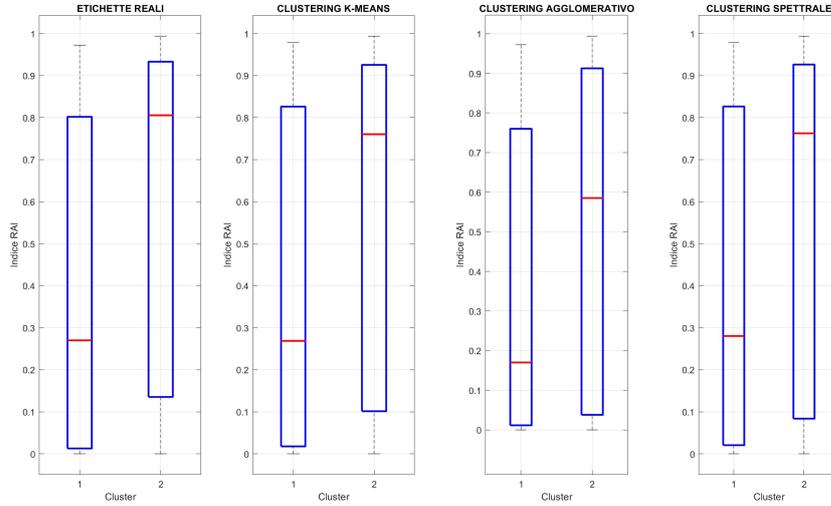


Figura 3.13: Confronto dei boxplot delle distribuzioni del RAI tra le etichette reali e i cluster ottenuti con ciascun metodo di clustering.

Si osserva un andamento complessivamente sovrapponibile tra le distribuzioni ottenute mediante clustering e quelle relative alle etichette reali. In tutti i casi, il gruppo 1 presenta una mediana inferiore e una tendenza a distribuirsi lungo valori inferiori rispetto al gruppo 2. Per confermare quantitativamente tali differenze, si esamina la Tabella 3.7, da cui si evince una marcata differenza nei valori medi dei due cluster per ciascun metodo considerato.

Clustering	Gruppo 1	Gruppo 2
Reale	0.3813 ± 0.3724	0.5894 ± 0.3905
k-means	0.3993 ± 0.3826	0.5667 ± 0.3911
Agglomerativo	0.3406 ± 0.3669	0.5097 ± 0.3957
Spettrale	0.3987 ± 0.3795	0.5662 ± 0.3933

Tabella 3.7: Metriche RAI per metodo e gruppo per il dataset di validazione.

La differenza tra i valori medi dei due gruppi risulta compresa tra 0.16-0 e 0.20 per tutti i metodi, confermando la tendenza evidenziata graficamente. Le deviazioni standard, invece, si mantengono simili tra i cluster e tra i diversi metodi, indicando una distribuzione interna confrontabile.

Per valutare le prestazioni della classificazione, sono state calcolate sia metriche proprie dell'apprendimento non supervisionato, sia metriche specifiche applicabili in presenza di etichette reali. I risultati ottenuti sono riportati nella Tabella 3.8.

Clustering	ARI	AMI	Silhouette	Calinski-Harabasz	Davies-Bouldin
k-means	0.0360	0.0237	0.2780	125.3845	1.3029
Agglomerativo	0.0143	0.0123	0.3920	81.2011	0.9402
Spettrale	0.0333	0.0216	0.2709	121.7289	1.3154

Tabella 3.8: Valutazione dei metodi di clustering.

Analizzando gli indici ARI e AMI, questi risultano essere molto bassi per tutti i metodi, indicando una scarsa concordanza tra i cluster ottenuti e la suddivisione clinica. Per i clustering k -means e spettrale si notano valori di Silhouette inferiori, ma indici di Calinski-Harabasz più elevati rispetto al metodo agglomerativo, sottolineando una minore coerenza interna al cluster ma una maggiore separabilità tra i gruppi. Invece, l'indice di Davies-Bouldin risulta complessivamente elevato, sebbene il clustering agglomerativo presenti il valore più contenuto.

In seguito alla valutazione mediante gli indici sopracitati, è stata calcolata la matrice di confusione per ciascun metodo utilizzando le etichette cliniche come riferimento. Da esse sono state ricavate le principali metriche di classificazione al fine di valutare in modo diretto l'efficienza dei metodi di clustering nell'individuare i sottogruppi clinici valutati manualmente.

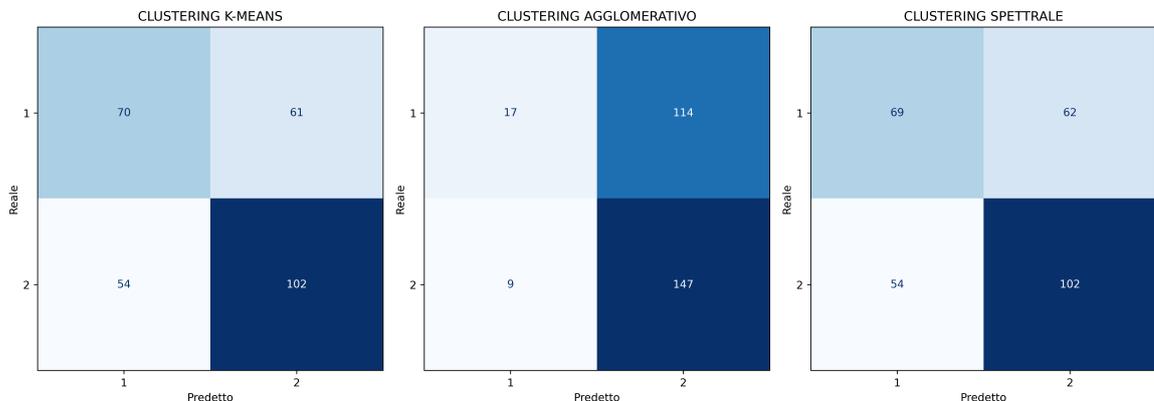


Figura 3.14: Matrici di confusione per ogni metodo di clustering.

Esaminando le matrici di confusione, si nota che le classificazioni ottenute con i metodi k -means e spettrale sono sovrapponibili, con un solo falso negativo in più per il secondo. Al contrario, il clustering agglomerativo è caratterizzato da un andamento più sbilanciato, con un elevato numero di veri negativi (ovvero soggetti appartenenti al gruppo 2 correttamente classificati), ma solo 17 veri positivi.

In seguito, si sono calcolati i valori di sensibilità, specificità e precisione e questi vengono riportati nella Tabella 3.9

Clustering	Sensibilità	Specificità	Precisione
k-means	53.44%	65.38%	56.45%
Agglomerativo	12.98%	94.23%	65.38%
Spettrale	52.67%	65.38%	56.10%

Tabella 3.9: Valutazione dei metodi di clustering tramite sensibilità, specificità e precisione.

Come osservato in precedenza, il metodo *k*-means e quello spettrale mostrano prestazioni confrontabili, con valori che indicano una moderata capacità di identificare correttamente entrambi i gruppi. Infatti, valori prossimi al 50% indicano una classificazione casuale. Al contrario, il clustering agglomerativo è caratterizzato da una forte asimmetria delle performance, mostrando una sensibilità molto bassa (circa 13%) ma una specificità molto elevata (circa 94%). Questo indica un'eccellente capacità di identificare i soggetti appartenenti al gruppo RBD 2, ma una limitata abilità nel riconoscere quelli affetti da RBD di tipo 1.

3.2.1 Subset Clinicamente Omogeneo: RBD puro

Dal dataset composto da 287 registrazioni provenienti dall'ospedale torinese, sono stati selezionati i soggetti affetti esclusivamente da RBD, escludendo i casi in cui il disturbo era associato ad altre condizioni cliniche (ad esempio apnee notturne e movimenti periodici degli arti). Il subset ottenuto è composto da 170 soggetti (88 uomini, 46.5 ± 17 anni).

Gli algoritmi di clustering sono stati applicati questo nuovo dataset e la nuova distribuzione dei soggetti nei gruppi è riportata in Figura 3.15.

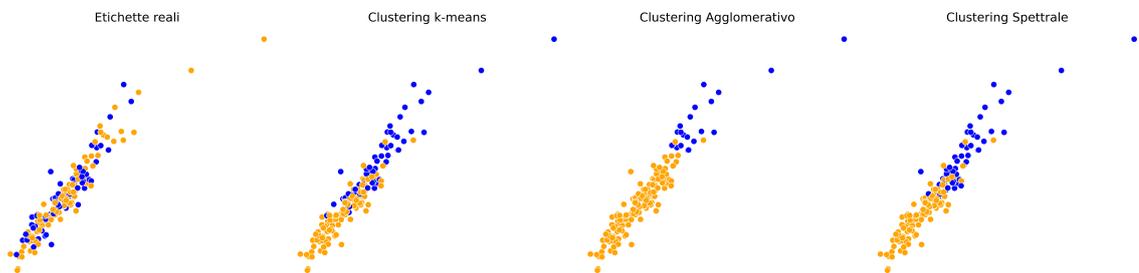


Figura 3.15: Distribuzione dei soggetti appartenenti al nuovo subset in funzione dello ZCR e della mobilità. Confronto tra la suddivisione reale e le classificazioni ottenute dai diversi metodi di clustering.

Come osservato nel caso del dataset completo, la distribuzione dei soggetti secondo etichette reali non evidenzia differenze tra i due gruppi. Questo suggerisce che, sulla base delle caratteristiche di ZCR e mobilità, non emergono particolari differenze tra i soggetti appartenenti ai diversi cluster.

Per confermare queste ipotesi, sono stati estratti anche per questo set di dati i violini delle feature selezionate. In Figura 3.16 si riportano le distribuzioni delle feature sulla base della classificazione clinica.

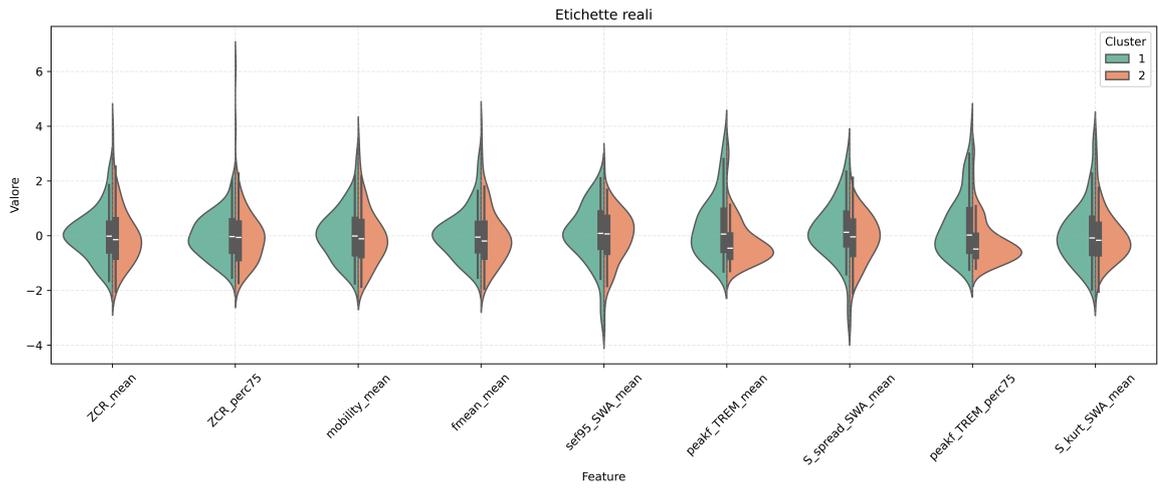


Figura 3.16: Diagrammi a violino delle feature selezionate per i gruppi ottenuti dalle etichette reali del subset di 170 soggetti.

Come osservato in precedenza e in linea con le analisi visive, le distribuzioni delle caratteristiche dei due gruppi risultano fortemente sovrapponibili, a conferma della scarsa differenziazione tra i soggetti appartenenti ai diversi gruppi clinici. Al contrario, gli andamenti riportati in Figura 3.17, relativi alle distribuzioni delle feature nei cluster ottenuti dai diversi algoritmi, mostrano differenze più evidenti tra i gruppi.

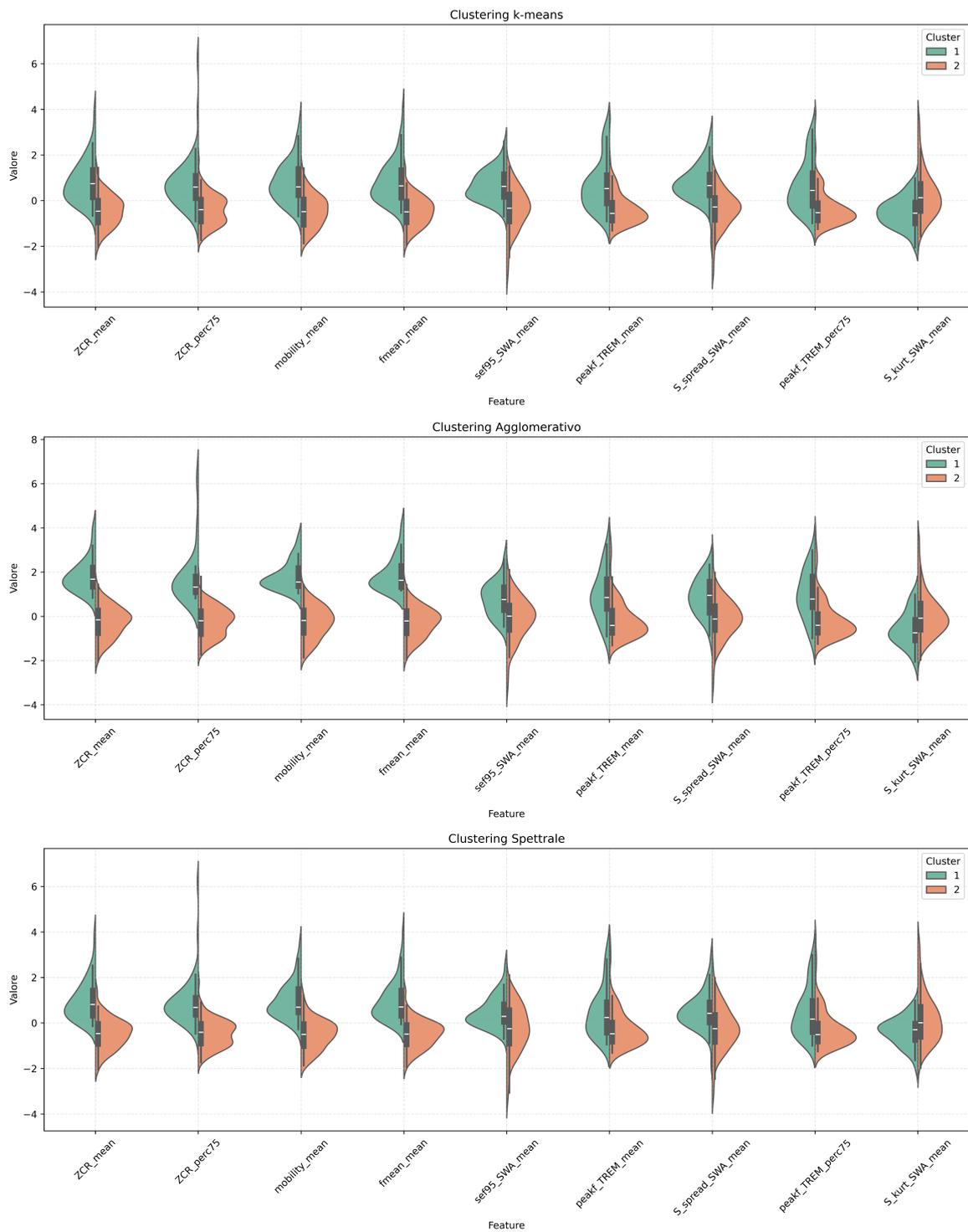


Figura 3.17: Diagrammi a violino delle feature selezionate per ciascun cluster del subset composto da 170 soggetti.

È evidente per tutti i metodi di cluster la presenza di differenze tra le distribuzioni delle caratteristiche ZCR, mobilità e frequenza media, con valori maggiori per il gruppo 1 e inferiori per il gruppo 2. Per le rimanenti feature, invece, non ci sono differenze rilevanti, a conferma di quanto emerso dalle precedenti analisi.

Successivamente, al fine di valutare clinicamente le differenze evidenziate dalle metriche estratte dal segnale EEG, sono stati analizzati i boxplot dei RAI, riportati in Figura 3.18.

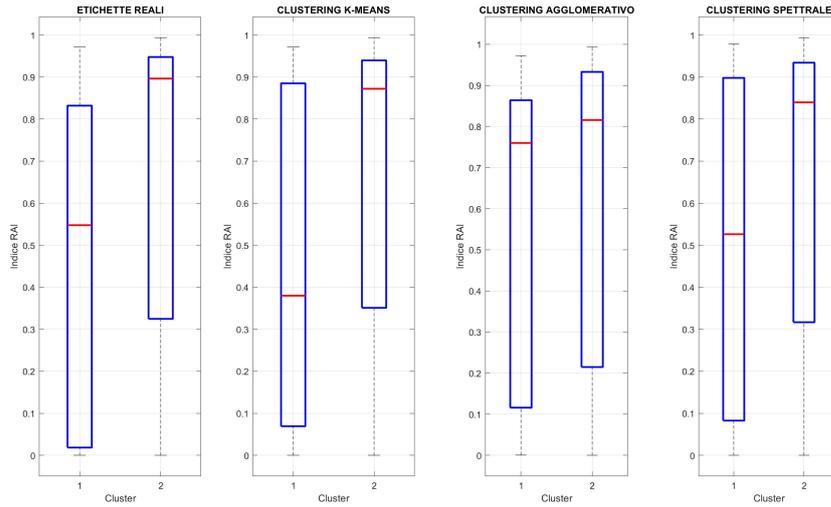


Figura 3.18: Confronto dei boxplot delle distribuzioni del RAI tra le etichette reali e i cluster ottenuti con ciascun metodo di clustering applicati al subset.

Da questi diagrammi emerge un andamento simile a quello ottenuto con il dataset completo: una mediana inferiore per il gruppo 1 e una mediana superiore per il gruppo 2. Questa differenza risulta meno evidente nella classificazione ottenuta con il metodo agglomerativo, i cui valori di mediana sono molto ravvicinati. Queste considerazioni vengono confermate dai valori che emergono in Tabella 3.10.

Clustering	Gruppo 1	Gruppo 2
Reale	0.4695 ± 0.3746	0.6725 ± 0.3689
k-means	0.4710 ± 0.3848	0.6588 ± 0.3673
Agglomerativo	0.5098 ± 0.3981	0.6042 ± 0.3810
Spettrale	0.4984 ± 0.3978	0.6387 ± 0.3688

Tabella 3.10: Metriche RAI per metodo e gruppo del subset omogeneo.

Come emerso dalle analisi precedenti, i valori di deviazioni standard risultano confrontabili tra i diversi gruppi e metodi. Al contrario, le medie dei gruppi risultano molto distanti sia nella classificazione reale sia nei metodi *k*-means e spettrale, con scarti tra 0.16 e 0.20. Invece, la differenza tra i valori medi dei gruppi ottenuti con il metodo agglomerativo è inferiore (circa 0.10).

Per quanto riguarda gli indici di valutazione delle prestazioni, non si osservano variazioni significative nel passaggio al subset. Infatti, i valori di ARI e AMI restano prossimi allo zero, suggerendo una classificazione di tipo casuale. Anche gli indici specifici per la classificazione non supervisionata confermano il trend osservato precedentemente, con valori migliori dell'indice di Calinski-Harabasz per i metodi *k*-means e spettrale, e valori di Silhouette e indice di Davies-Bouldin lievemente migliori per il clustering agglomerativo. I dettagli numerici sono riportati nella Tabella 2 in Appendice.

Successivamente, si sono definite le matrici di confusione relative alla classificazione di questo nuovo dataset, riportate in Figura 3.19.

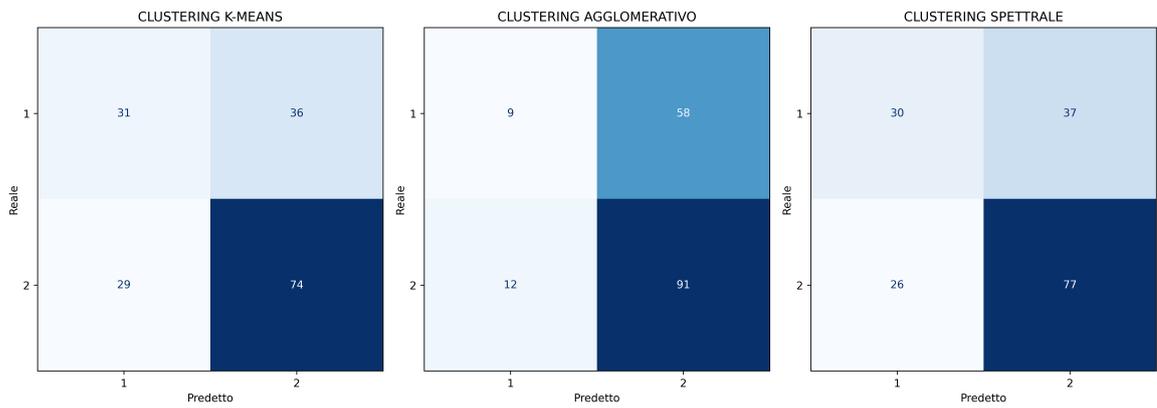


Figura 3.19: Matrici di confusione per ogni metodo di clustering.

Anche in questo caso, il clustering agglomerativo si distingue dagli altri metodi per la sua scarsa capacità nell'identificare i soggetti appartenenti al gruppo RBD 1, mentre i metodi k -means e spettrale mostrano capacità simili.

Dalle metriche estratte dalle matrici di confusione emerge che, per i metodi k -means e spettrale, diminuiscono la sensibilità e la precisione, ovvero la capacità di classificare correttamente i soggetti del gruppo 1, passando rispettivamente da circa il 53% a 46% e 45%, rispettivamente. Al contrario, la specificità ovvero la capacità di riconoscere i soggetti affetti da RBD di tipo 2, mostra un incremento. Il metodo agglomerativo, invece, presenta un andamento differente: si osserva un leggero aumento della sensibilità, accompagnato da una diminuzione della specificità e della precisione (da circa 94% a 88% e da 65% a 43%, rispettivamente), ad indicare un peggioramento nel riconoscimento dei veri negativi. Per un'analisi numerica più dettagliata si rimanda alla Tabella 3 in Appendice.

Impostazione di una soglia

Viste le scarse prestazioni dei metodi di clustering e l'assenza di differenze significative nelle metriche estratte dall'EEG nei gruppi clinicamente etichettati, si è rivisto il vettore delle etichette di riferimento. In particolare, si sono imposte due differenti soglie sul RAI basate sulla letteratura per indagare se l'elevata variabilità dei valori all'interno dei due cluster potesse influenzare i risultati ottenuti.

La Figura 3.20 mostra la distribuzione dei valori del RAI per i soggetti suddivisi secondo la classificazione clinica ed evidenzia una soglia posta pari a 0.7 (limite di atonia accettabile).

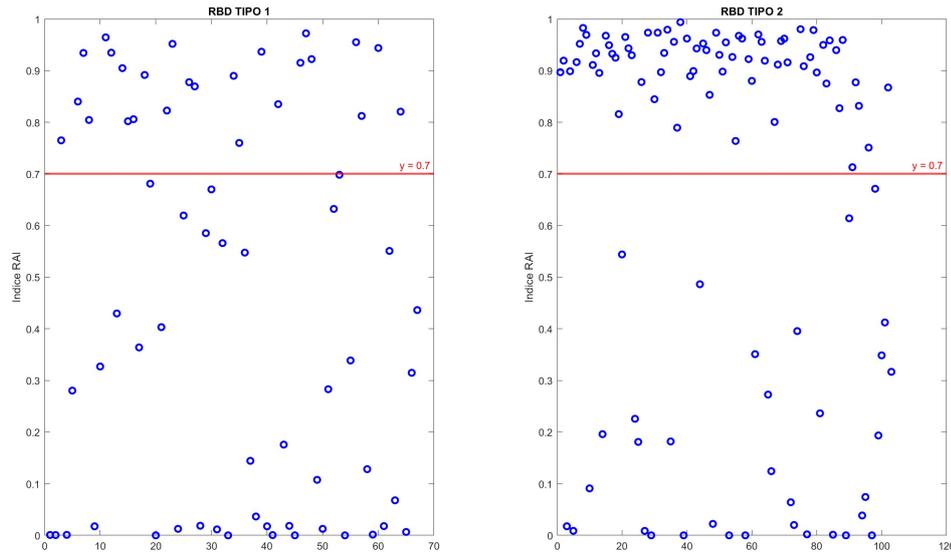


Figura 3.20: Distribuzione dei RAI dei soggetti suddivisi clinicamente e definizione della soglia sul RAI pari a 0.7.

È possibile osservare che molti soggetti classificati clinicamente come affetti da RBD di tipo 1, ovvero lo stadio più avanzato e grave della patologia, presentino valori del RAI insolitamente elevati, anche superiori alla soglia comunemente utilizzata per distinguere tra presenza e assenza della patologia. Analogamente, soggetti appartenenti allo stadio lieve (RBD di tipo 2) presentano RAI molto bassi, in alcuni casi addirittura nulli, indicativi di un elevato numero di episodi muscolari durante la fase REM. Per approfondire questa discrepanza, sono state calcolate le percentuali di soggetti assegnati ai gruppi clinici in disaccordo con le diverse soglie di RAI, come riportato nella Tabella 3.11.

Soglia RAI	Gruppo 1; RAI > soglia	Gruppo 2; RAI < soglia
0.6	44.78%	31.07%
0.7	37.31%	33.01%

Tabella 3.11: Percentuali di soggetti assegnati ai gruppi clinici in disaccordo con la soglia RAI.

I risultati evidenziano che oltre il 30% dei soggetti clinicamente assegnati al gruppo 2 presentano un RAI inferiore alla soglia, e percentuali ancora più elevate si osservano per i soggetti del gruppo 1 con un RAI superiore alla soglia. Queste considerazioni hanno motivato l'introduzione di soglie sui valori di RAI (0.6 e 0.7) per ridefinire le etichette di riferimento.

Al fine di valutarne l'impatto sulle prestazioni dei metodi di clustering, sono state costruite le matrici di confusione, riportate in Figura 1 in Appendice.

Per ciascun caso, sono state inoltre calcolate la sensibilità, la specificità e la precisione, riportate nelle Tabelle 3.12 e 3.13, al fine di consentire un confronto diretto con i risultati ottenuti dalle etichette cliniche originarie.

Clustering	Sensibilità	Specificità	Precisione
k-means	49.28%	74.26%	56.67%
Agglomerativo	14.49%	89.11%	47.62%
Spettrale	42.03%	73.27%	51.79%

Tabella 3.12: Valutazione dei metodi di clustering tramite sensibilità, specificità e precisione utilizzando come riferimento un vettore determinato imponendo una soglia sul RAI di 0.6.

Clustering	Sensibilità	Specificità	Precisione
k-means	46.05%	73.40%	58.33%
Agglomerativo	13.16%	88.30%	47.62%
Spettrale	39.47%	72.34%	53.57%

Tabella 3.13: Valutazione dei metodi di clustering tramite sensibilità, specificità e precisione utilizzando come riferimento un vettore determinato imponendo una soglia sul RAI di 0.7.

Dall'analisi delle metriche emerge che il metodo *k-means* mostra prestazioni complessivamente migliori imponendo una soglia pari a 0.6, con valori maggiori sia di sensibilità sia di specificità rispetto a quelli ottenuti con classificazione clinica e con soglia a 0.7. La precisione risulta lievemente inferiore rispetto alla soglia di 0.7, ma rimane comunque superiore a quella ottenuta con le etichette originali. Anche per il clustering agglomerativo si evidenzia un andamento simile, con un leggero incremento della sensibilità e una precisione invariata per entrambe le soglie. Al contrario, il metodo spettrale mostra un peggioramento generale delle metriche al passaggio alla classificazione clinica a quella basata su soglie, suggerendo una perdita delle capacità discriminative.

È comunque opportuno sottolineare che, nonostante alcuni miglioramenti, le variazioni osservate risultano contenute e non significative.

Capitolo 4

Discussione

Analisi delle Componenti Principali

È importante sottolineare che, in questo studio, la PCA è stata impiegata con un approccio non convenzionale. Infatti, anziché essere utilizzata come metodo di riduzione dimensionale tramite proiezione su nuovi assi, è stata impiegata come metodo di selezione delle feature. Questo ha permesso l'estrazione di un numero molto ridotto di feature, in particolare dieci, contribuendo a ridurre i costi computazionali in presenza di dataset ad alta dimensionalità.

I risultati ottenuti sono stati analizzati considerando la varianza cumulativa, ottenuta come somma delle varianze spiegate delle prime due componenti principali. Sebbene tale valore risulti piuttosto contenuto, è stato ritenuto comunque adeguato per il dataset in esame, poiché l'elevato numero di feature comporta una distribuzione della varianza su un maggior numero di componenti.

Dataset iniziale

Inizialmente, per il k -means è stato selezionato un valore di k pari a 3 tramite il metodo del gomito, poiché oltre tale valore la curva dell'inerzia presentava un evidente decadimento. Questo valore è stato adottato anche per i metodi agglomerativo e spettrale, al fine di garantire coerenza nel confronto tra le diverse tecniche di clustering. Analizzando la distribuzione delle caratteristiche per $k = 3$, si nota che, per le prime cinque (ZCR, mobilità, frequenza media e DFA), i cluster 0 e 2 presentano andamenti sovrapponibili, con valori inferiori rispetto al cluster 1. Questo evidenzia la presenza di frequenze più basse nei segnali relativi ai soggetti appartenenti a questi due gruppi. Al contrario, per le feature relative a bande specifiche, sono i cluster 1 e 2 a risultare simili tra loro, mostrando valori inferiori rispetto al cluster 0. Da ciò si evince che i segnali dei soggetti appartenenti al cluster 0, in particolare all'interno delle bande TREM e SWA, sono maggiormente polarizzati verso le frequenze superiori di queste bande (4-8 Hz). Da questa analisi emerge quindi che i cluster 0 e 2 risultano caratterizzati da segnali a frequenze più basse e con una struttura più organizzata, mentre il cluster 1 mostra frequenze più elevate e un'attività più disorganizzata. Tale andamento può essere interpretato fisiologicamente come indice di attività cerebrale: frequenze inferiori e maggiore correlazione del segnale sono generalmente associate a stati di minore attivazione neuronale, mentre frequenze più elevate e maggiore irregolarità indicano una maggiore attivazione. Pertanto, i cluster 0 e 2 presentano un'attività cerebrale più attenuata, mentre il cluster 1 appare coerentemente associato ad una condizione di maggiore attivazione. Per valutare la coerenza clinica dei cluster ottenuti, è stata analizzata la distribuzione dei RAI all'interno dei gruppi, al fine di verificare se le considerazioni basate sulle feature siano coerenti con un indicatore clinico indipendente. In particolare, valori maggiori di questo indice riflettono una maggiore atonia muscolare e sono pertanto associabili ad una minore attività cerebrale; al contrario, valori inferiori suggeriscono

una condizione di maggiore attivazione. In questo caso, le distribuzioni risultano consistenti solo per quanto riguarda i cluster 1 e 2, mentre per il cluster 0 non trova riscontro. Infatti, i valori medi di RAI maggiori si riscontrano nel gruppo 2, coerentemente con la minore attività cerebrale evidenziata dalle feature; per il cluster 1 si notano invece valori inferiori, compatibili con l'analisi basata sulle caratteristiche estratte dall'EEG. Per il cluster 0, invece, non sembra esserci coerenza tra le feature e il RAI, che mostra infatti i valori più bassi rispetto agli altri cluster nonostante la minore attività che caratterizza questi soggetti. Infine, si sono valutate le prestazioni dei classificatori tramite parametri tipici per l'apprendimento non supervisionato. Da questa analisi è emerso che i metodi k -means e spettrale presentano prestazioni confrontabili tra loro, risultando lievemente superiori rispetto al metodo agglomerativo. In generale, tuttavia, le metriche ottenute non raggiungono valori particolarmente soddisfacenti, per questo motivo si è scelto di ripetere le analisi utilizzando un valore di k pari a 2. Tale decisione è stata motivata anche dalla parziale sovrapposizione degli andamenti delle feature, che suggerisce la possibilità di unificare due dei cluster, nonché dalla presenza di soli due gruppi nella classificazione clinica del dataset di validazione.

I risultati ottenuti riducendo il numero di cluster a 2 si discostano in modo significativo da quelli precedenti. In particolare, per le caratteristiche ZCR, mobilità, frequenza media e DFA si osservano andamenti marcatamente opposti tra i due cluster: il cluster 0 è caratterizzato da frequenze inferiori e da una maggiore organizzazione del segnale, mentre il cluster 1 presenta trend opposto, con frequenze più elevate e un segnale meno organizzato. Tali differenze risultano particolarmente evidenti nei metodi k -means e spettrale, mentre per il metodo agglomerativo si rileva una maggiore sovrapposizione tra i due gruppi. Le feature relative alle bande specifiche, invece, mostrano andamenti quasi sovrapponibili per entrambe le classi di soggetti, suggerendo una minore rilevanza nella separazione dei soggetti. Da questa analisi emerge quindi che i soggetti appartenenti al cluster 0 sono caratterizzati da una minore attività cerebrale, mentre quelli del cluster 1 presentano una maggiore attivazione. L'analisi del RAI conferma queste osservazioni, infatti, soprattutto per i metodi k -means e spettrale, si osservano differenze più marcate tra i due cluster, con valori medi del RAI maggiori per il cluster 1 (coerentemente con la maggiore attivazione) e valori medi inferiori per il cluster 0 (caratterizzato da una minore attività). Al contrario, il metodo agglomerativo non evidenzia differenze significative nella distribuzione del RAI tra i due gruppi di soggetti. Sebbene le prestazioni dei metodi di clustering risultino lievemente inferiori rispetto alla suddivisione in tre cluster, i metodi k -means e spettrale continuano a mostrare migliori prestazioni rispetto al clustering agglomerativo.

A seguito di queste analisi, sono stati confrontati i risultati ottenuti nelle due configurazioni. Sebbene le prestazioni con due cluster risultino lievemente inferiori, la differenza non è rilevante e l'interpretabilità dei risultati appare superiore. Pertanto, si è scelto di proseguire le analisi considerando un numero di cluster pari a 2.

Dataset di validazione

Il processo di validazione è stato condotto su un dataset composto da 287 registrazioni di soggetti affetti da RBD, suddivisi dai clinici in due gruppi sulla base della severità del disturbo, definita come percentuale di epoche dissociate. In questo caso, si sono estratte solamente 9 feature, escludendo la DFA a causa del suo elevato costo computazionale.

L'analisi della distribuzione dei soggetti in funzione delle feature ZCR e mobilità non evidenzia una netta separazione tra i cluster, infatti la nuvola di punti risulta caratterizzata da una notevole sovrapposizione tra soggetti appartenenti ai due gruppi. Questo risultato suggerisce che non ci si possa attendere un'elevata coerenza tra il clustering non supervisionato e la classificazione di riferimento. Anche le distribuzioni delle feature rispetto ai gruppi clinici mostrano una significativa sovrapposizione, indicando che le variabili selezionate non risultano particolarmente discriminanti per la suddivisione clinica. Al contrario, analizzando le distribuzioni delle stesse

caratteristiche nei gruppi individuati dai metodi di clustering, emergono differenze più evidenti: per tutti i metodi di clustering, il cluster 1 è caratterizzato da frequenze maggiori, mentre il cluster 2 mostra frequenze inferiori. Nonostante le differenze osservate, gli andamenti e i valori medi del RAI relativi ai metodi di clustering sembrano sovrapporsi a quelli associati alla suddivisione clinica, fatta eccezione per i valori medi relativi al metodo agglomerativo. Come evidenziato in precedenza, i metodi di clustering mostrano coerenza tra la distribuzione delle feature e i valori del RAI: il cluster 1, associato ad una maggiore attività cerebrale, presenta valori inferiori di RAI, mentre il gruppo 2 presenta valori più elevati, coerentemente con la minore attività espressa dalle variabili dell'EEG selezionate. Tale andamento risulta coerente anche con la definizione clinica dei due livelli di RBD, in cui la tipologia 1 rappresenta uno stadio più avanzato della patologia, mentre la tipologia 2 corrisponde a una forma più lieve e precoce.

Per quanto riguarda le prestazioni dei classificatori, risalta una bassa coerenza con le etichette di riferimento, suggerendo una classificazione casuale. Tale risultato, in linea con le considerazioni iniziali, conferma l'assenza di una corrispondenza significativa tra i cluster generati e la suddivisione clinica. Per quanto riguarda invece gli indici di valutazione propri dei metodi non supervisionati, le prestazioni risultano confrontabili con quelle ottenute nella fase precedente, confermando la coerenza interna e la stabilità delle analisi svolte per i diversi cluster. Questi risultati dimostrano che la classificazione ottenuta tramite clustering non è casuale in senso assoluto, ma lo è unicamente rispetto alla suddivisione reale di riferimento.

Rimane da approfondire il motivo per cui i valori medi del RAI risultano essere confrontabili tra i cluster generati dai metodi di clustering e i gruppi clinici, nonostante la casualità delle prestazioni. In altre parole, è interessante osservare come una diversa assegnazione di soggetti nei cluster, rispetto alla suddivisione clinica, possa comunque condurre a risultati simili in termini di RAI. Una possibile spiegazione può risiedere nell'elevata variabilità del RAI, evidenziata dagli elevati valori di deviazione standard.

Subset Clinicamente Omogeneo

Visti i risultati ottenuti sul dataset di validazione, in particolare l'incongruenza tra la classificazione clinica e quella ad opera degli algoritmi, si è deciso di approfondire l'ipotesi che la presenza di comorbidità possa influenzare l'esito dei metodi di clustering. Sono quindi stati esclusi dal dataset i soggetti con diagnosi di OSAS e PLM, al fine di analizzare un sottogruppo più omogeneo affetto unicamente da RBD.

Osservando la distribuzione dei soggetti in funzione dello ZCR e della mobilità, non si osservano differenze sostanziali rispetto alla situazione evidenziata dal dataset completo. Anche in questo caso, infatti, non emerge una chiara separazione tra i soggetti appartenenti ai due gruppi. Questo suggerisce che i risultati non si discosteranno in modo significativo da quanto ottenuto in precedenza.

Anche per quanto riguarda la distribuzione delle feature, non si osservano evidenti cambiamenti rispetto ai risultati ottenuti dal dataset completo. Si conferma una quasi totale sovrapposizione degli andamenti delle caratteristiche dei gruppi clinici, nonché le differenze in termini di frequenza già precedentemente analizzate. In particolare, il cluster 1 continua a presentare frequenze maggiori, indicative di una maggiore attività cerebrale, mentre il cluster 2 mostra una minore attività. Dal punto di vista del RAI, la situazione generale rimane invariata, nonostante un incremento dei valori medi, per entrambe le classi, di circa 0.10. Al contrario, i valori di deviazione standard risultano sostanzialmente invariati.

Le prestazioni si mantengono pressoché invariate nel passaggio al nuovo subset, con valori di ARI e AMI che suggeriscono una classificazione di tipo casuale rispetto alla suddivisione di riferimento. Inoltre, gli indici specifici per la valutazione dell'apprendimento non supervisionato confermano gli andamenti osservati sul dataset completo. Questa confrontabilità tra le prestazioni

ottenute sul subset e quelle sul dataset suggerisce che la discriminazione dei soggetti affetti da RBD sia possibile anche in presenza i comorbidità.

Per valutare la consistenza dei risultati tra i metodi di clustering, sono stati confrontati i due algoritmi più performanti, ovvero il k -means e lo spettrale. È stata quindi costruita la matrice di confusione utilizzando come riferimento la classificazione ottenuta dal metodo k -means e come predizione quella derivante dal metodo spettrale, come riportato nella Figura 4.1.

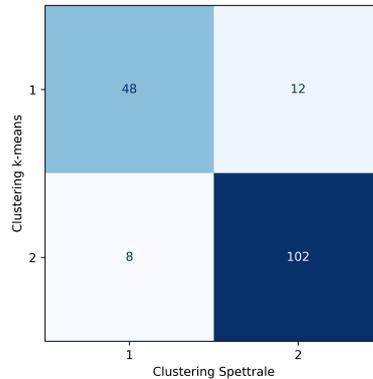


Figura 4.1: Matrici di confusione per il confronto tra il metodo k -means (classe reale) e metodo spettrale (classe predetta).

Dall’analisi della matrice emerge una forte coerenza delle assegnazioni dei soggetti, con sole 20 discrepanze su 170 soggetti. Questo risultato suggerisce che, nonostante le differenze con la classificazione clinica, gli algoritmi riescono a cogliere pattern nascosti condivisi all’interno delle feature estratte dai segnali EEG.

Classificazione di riferimento alternativa

Sebbene i risultati ottenuti dai metodi di clustering si siano dimostrati stabili al variare del dataset, suggerendo una consistenza dell’analisi, le prestazioni degli algoritmi rispetto alla classificazione reale non risultano soddisfacenti. Pertanto, si è ipotizzato che le discrepanze osservate indicano che le principali criticità riguardano la classificazione clinica. Al fine di indagare questa ipotesi, è stata approfondita la struttura della suddivisione clinica.

In particolare, sono stati analizzati i valori del RAI all’interno dei gruppi individuati dai medici, considerando due differenti soglie comunemente adottate in letteratura (0.6 e 0.7). Da questa indagine è emerso che numerosi soggetti sono stati assegnati al gruppo 1, caratterizzato da una maggiore dissociazione nella fase REM, nonostante gli elevati valori del RAI, tipici di una condizione non patologica; analogamente, soggetti con RAI molto basso sono stati assegnati al gruppo 2. A partire da questa osservazione, sono stati costruiti due nuovi vettori di riferimento basati sulle soglie del RAI, e sono state ricalcolate le metriche di valutazione. Tuttavia, da queste emerge che la variazione della soglia non comporta un miglioramento significativo delle prestazioni degli algoritmi rispetto al riferimento.

Dunque, i risultati ottenuti escludono che la ridefinizione dei gruppi clinici sulla base del RAI possa comportare un miglioramento significativo delle prestazioni degli algoritmi di clustering. Ciò suggerisce che le discrepanze non sono attribuibili unicamente ai valori di RAI dei soggetti, ma potrebbero riflettere criticità più profonde nella definizione clinica dei gruppi.

Dissociazione

Poiché il RAI non sembra rappresentare il criterio discriminante alla base della classificazione clinica, come suggerito dal fatto che, nonostante la diversa composizione dei gruppi clinici e dei cluster ottenuti dai diversi metodi di clustering, i valori medi e le deviazioni standard di questo indice risultano sovrapponibili. Questa sovrapposizione, dovuta verosimilmente all'elevata variabilità interna del RAI, ha portato alla necessita di indagare la dissociazione, calcolata considerando epoche della durata di 3s del segnale EMG relativo alla fase REM rettificato e come la percentuale di campioni in un'epoca con ampiezza superiore ai $2\mu V$. I risultati ottenuti sono riportati nella Tabella 4.1.

Clustering		Dissociazione (%)	Dissociazione Minima (%)	Dissociazione Massima (%)
Reale	Gruppo 1	24.06 ± 27.53	1.06	100
	Gruppo 2	13.69 ± 22.71	0	100
<i>k</i> -means	Cluster 1	25.91 ± 30.31	0	100
	Cluster 2	13.34 ± 20.69	0.27	100
Agglomerativo	Cluster 1	29.09 ± 35.11	0	96.37
	Cluster 2	16.18 ± 23.15	0.27	100
Spettrale	Cluster 1	25.72 ± 31.19	0	100
	Cluster 2	13.97 ± 20.66	0.27	100

Tabella 4.1: Dissociazione dei soggetti nei diversi gruppi e cluster: media, deviazione standard e valori massimi e minimi. La dissociazione viene calcolata su epoche di 3 secondi del segnale EMG della fase REM rettificato come rapporto tra epoche dissociate ed epoche totali. L'epoca viene considerata dissociata quando il 50% dei campioni ha ampiezza maggiore ai $2\mu V$.

Da questi risultati emerge un'ulteriore confrontabilità tra la suddivisione clinica e i cluster generati dai diversi algoritmi: in tutte le suddivisioni, il gruppo 2 mostra valori di dissociazione inferiori rispetto al gruppo 1, coerentemente con una minore severità del disturbo. Inoltre, anche la deviazione standard si conferma essere molto elevata, a conferma dell'elevata variabilità interna ai gruppi di soggetti.

Pertanto, analogamente al RAI, la dissociazione non risulta essere sufficientemente discriminante da poter spiegare la suddivisione clinica poiché, nonostante la differenza tra le due classi, gli elevati valori di deviazione standard non garantiscono una suddivisione efficiente. Infatti, a confermare quest'analisi, i risultati dei diversi metodi si sovrappongono nonostante la diversa composizione dei gruppi.

Confronto delle fasce d'età

Per indagare l'eventuale presenza di differenze significative tra i soggetti appartenenti ai gruppi clinici, sono stati confrontati diversi indici quantitativi (es. età, PLM, AHI e BMI) mediante il test statistico di Mann-Whitney. Dai risultati è emerso che solo il parametro *età* risulta statisticamente rilevante, con un p-value pari a 8.6564×10^{-5} . In particolare, i soggetti del gruppo RBD di tipo 1 presentano, in media, un'età maggiore rispetto a quelli appartenenti al gruppo RBD di tipo 2 (rispettivamente 52.84 ± 16.86 anni e 42.07 ± 16.24 anni). Questo andamento viene confermato anche nei cluster risultanti dagli algoritmi, come evidenziato nella Tabella 4 in Appendice.

Inoltre, per approfondire il ruolo dell'età nella suddivisione dei gruppi, è stata effettuata un'analisi per fasce d'età, focalizzandosi sulla presenza di soggetti giovani. Questi sono stati distinti in under 25 e nella fascia 25-35 anni, come riportato nella Tabella 4.2.

Clustering	Fascia d'età	Gruppo 1 (%)	Gruppo 2 (%)
Reale	Under 25	8.96	19.42
	25-35	10.45	19.42
<i>k</i> -means	Under 25	8.33	19.09
	25-35	5.00	21.82
Agglomerativo	Under 25	9.52	16.11
	25-35	4.76	17.45
Spettrale	Under 25	7.14	19.30
	25-35	3.57	21.93

Tabella 4.2: Distribuzione percentuale per fascia di età nei gruppi ottenuti con ciascun metodo di clustering.

Da questa analisi emerge una maggiore presenza di soggetti giovani nel gruppo 2 rispetto al gruppo 1, sia considerando la suddivisione clinica sia per i cluster individuati dagli algoritmi. Tali considerazioni potrebbero supportare l'effettiva esistenza di due livelli di gravità del disturbo, con il livello 2 che rappresenterebbe una fase più precoce, tipica di soggetti con età inferiore.

Influenza dei Farmaci

Al fine di approfondire ulteriormente l'interpretazione dei risultati e comprendere le caratteristiche cliniche dei soggetti, è stata condotta una ricerca della farmacoterapia associata ai cluster identificati dal metodo *k*-means, applicato al subset omogeneo e scelto come riferimento per la sua maggiore coerenza interna rispetto agli altri algoritmi. In particolare, si sono valutate le percentuali di soggetti che assumono farmaci come benzodiazepine (miorilassanti), antipsicotici e farmaci utili al trattamento di depressione e disturbi d'ansia (SSRI e SNRI). I risultati ottenuti sono riportati nella Figura 4.2.

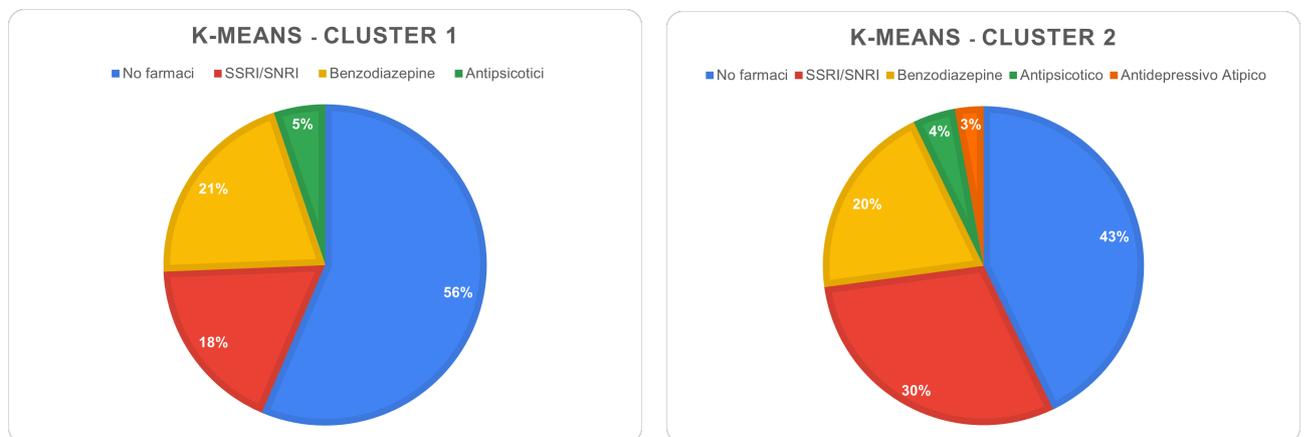


Figura 4.2: Distribuzione percentuale dei farmaci assunti dai soggetti appartenenti ai due cluster identificati tramite metodo *k*-means. I due grafici mostrano le percentuali relative al cluster 1 (a sinistra) e al cluster 2 (a destra), evidenziando le differenze nel profilo terapeutico.

Dai grafici emergono alcune differenze nei trattamenti farmacologici caratteristici dei soggetti nei due cluster: il cluster 1 presenta una percentuale maggiore di soggetti che non assumono alcun farmaco rispetto al cluster 2 (56% contro 43%); al contrario, le percentuali di assunzione delle altre tipologie di farmaci risultano superiori nel cluster 2, ad eccezione delle benzodiazepine, per le quali i due gruppi presentano valori confrontabili. Nonostante questa sovrapposibilità, tramite un'analisi più approfondita, è emerso che la risposta a questi farmaci è molto diversa tra i due gruppi. Infatti, i soggetti del cluster 1 non presentano miglioramenti nel valore del RAI durante l'assunzione del farmaco, al contrario, i soggetti del cluster 2 presentano dei valori di RAI molto elevati, indice del fatto che su questi pazienti il miorelaxante ha un effetto maggiore.

Capitolo 5

Conclusione e Sviluppi Futuri

L'obiettivo di questo studio era indagare l'esistenza di sottogruppi distinti di soggetti affetti da RBD tramite metodi di apprendimento non supervisionato (clustering), applicati a feature estratte dal segnale EEG polisonnografico. Inoltre, interpretando le differenze tra gli eventuali cluster ottenuti, si ricercava una suddivisione associabile a diverse manifestazioni cliniche del disturbo, come severità e precocità.

La classificazione iniziale è stata fatta a priori, ovvero senza indicazioni cliniche circa le caratteristiche del disturbo, per cui i risultati ottenuti non sono influenzati da conoscenze pregresse e sono basati unicamente su metriche oggettive estratte da segnali EEG. Da questi è emerso che è effettivamente possibile suddividere i soggetti in due cluster e, analizzando le differenze soprattutto in termini di frequenze, è possibile supporre che questi siano caratterizzati sulla base di una diversa severità del disturbo. Queste considerazioni hanno trovato riscontro nell'interpretazione del RAI, metrica oggettiva e molto utilizzata in letteratura per la definizione della patologia. Infatti, la classificazione operata dai metodi di clustering si riflette nei valori di questo indice che, come per le feature, sembra riflettere le diverse caratteristiche dei soggetti.

Per validare le analisi si sono utilizzati i segnali EEG provenienti da soggetti affetti da RBD classificati sulla base di un'osservazione clinica prettamente visiva. Da questo studio, considerando inizialmente i soli metodi clustering, emerge l'evidente consistenza di questi ultimi, soprattutto per i metodi k -means e spettrale. Infatti, per questi, viene confermato l'andamento mostrato dal dataset iniziale ed emerge anche che la presenza di comorbidità associate al disturbo RBD non altera i risultati, dimostrando la robustezza degli algoritmi anche in condizioni meno chiare. Inoltre, a supporto di queste considerazioni, è stato dimostrato che gli algoritmi sopracitati risultano in una suddivisione pressoché sovrapponibile, ovvero ciascun soggetto assegnato ad un determinato gruppo dal metodo k -means viene assegnato allo stesso gruppo anche dal metodo spettrale. Questo consente di confermare ulteriormente la capacità dei metodi di cogliere andamenti nascosti che permettono una classificazione consistente.

Analizzando e combinando più nel dettaglio i risultati ottenuti dai diversi passaggi eseguiti sul subset per il metodo k -means, è possibile notare che il cluster 1 è caratterizzato da soggetti con età media, percentuale di dissociazione e di soggetti che non assumono farmaci superiore e da valori inferiori di RAI. Queste considerazioni suggeriscono che questo cluster è caratteristico di soggetti affetti da RBD idiopatico. Al contrario, il cluster 2 è formato da una maggiore percentuale di soggetti giovani, con RAI mediamente elevato, percentuali di dissociazione minore e con una maggiore percentuale di farmaci assunti. Questo porta a supporre che questo cluster sia caratteristico di soggetti affetti da un RBD secondario, o addirittura indotto da farmaci.

La suddivisione operata dagli algoritmi suggerisce quindi la possibilità di categorizzare i soggetti in due gruppi: uno che sembra essere associato ad una forma più pura dell'RBD, e quindi ad una forma idiopatica del disturbo, e uno associato ad uno stato più lieve e precoce, tipico di soggetti più giovani, o indotto dai farmaci.

Nonostante i risultati soddisfacenti dal punto di vista della coerenza interna dei metodi di clustering, è evidente la mancanza di corrispondenza tra la classificazione clinica e quella ad opera degli algoritmi. In particolare, la classificazione automatica sembra essere casuale rispetto a quella clinica, pur mantenendo una stabilità e consistenza al variare del dataset. Per indagare le cause di tali discrepanze, si è approfondita la suddivisione clinica, analizzandone le possibili basi oggettive. Tuttavia, parametri quantitativi come il RAI e la percentuale di dissociazione hanno mostrato elevati valori di deviazione standard, suggerendo un'elevata variabilità intra-classe anche all'interno dei gruppi clinici. Questo impedisce l'utilizzo di tali indici come criteri affidabili per distinguere i gruppi clinici. Infatti, è stato osservato che, pur variando la composizione dei cluster rispetto ai gruppi clinici, i valori medi di questi parametri restano pressoché invariati, ad indicare la loro limitata capacità discriminativa.

Questi risultati dimostrano che le discrepanze osservate possono riflettere limiti intrinseci nella classificazione clinica attuale. Saranno quindi necessarie ulteriori indagini, sia sul piano clinico che metodologico, per comprendere più a fondo l'origine di tali disallineamenti.

Alla luce di quanto emerso, possono essere individuate tre principali direzioni per sviluppi futuri. In primo luogo è necessario approfondire dal punto di vista clinico le caratteristiche dei soggetti suddivisi, in particolare da k -means e clustering spettrale, con l'obiettivo di comprendere le differenze inter-cluster e intra-cluster. Inoltre, al fine di determinare quale tra la classificazione automatica e quella clinica risulti più coerente e clinicamente informativa, risulta fondamentale chiarire le ragioni del disallineamento tra le due ripartizioni.

Nel caso in cui la suddivisione automatica risulti priva di fondamento clinico, potrebbe essere utile esplorare l'utilizzo di metodi alternativi di selezione di feature, al fine di valutare se ulteriori caratteristiche estratte dal segnale EEG possano migliorare la coerenza tra la classificazione clinica e quella generata dagli algoritmi.

Infine, si suggerisce l'introduzione di criteri di stratificazione dei soggetti, ad esempio attraverso linee guida su parametri come l'età e, soprattutto, l'assunzione di farmaci. Infatti, quest'ultimo aspetto potrebbe influenzare in modo sostanziale i risultati, interferendo con una corretta interpretazione della relazione tra RBD e malattia di Parkinson.

In conclusione, il presente studio ha posto le basi per una lettura automatizzata e oggettiva dell'RBD, aprendo nuove prospettive per una futura integrazione tra dati clinici e approcci computazionali, con l'obiettivo di identificare metriche oggettive utili a facilitare la diagnosi e il follow-up del disturbo.

Bibliografia

- [1] Peter J. Bazira. «An Overview of the Nervous System». In: *Surgery (Oxford)* 39.8 (ago. 2021), pp. 451–462. ISSN: 02639319. DOI: 10.1016/j.mpsur.2021.06.012 (cit. alle pp. 1, 3, 4).
- [2] Dhp1080. *Neuron Description*. 17 Mar. 2019. URL: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Neuron.svg> (visitato il giorno 26/06/2025) (cit. a p. 1).
- [3] Aiman S Saab e Klaus-Armin Nave. «Myelin Dynamics: Protecting and Shaping Neuronal Functions». In: *Current Opinion in Neurobiology* 47 (dic. 2017), pp. 104–112. ISSN: 09594388. DOI: 10.1016/j.conb.2017.09.013 (cit. a p. 1).
- [4] Giuseppe Anastasi et al. *Trattato di Anatomia Umana. Volume 3: Sistema nervoso centrale – Organi di senso – Sistema nervoso periferico*. 5^a ed. Vol. 3. Edi.Ermes, 2021, pp. 34–70. ISBN: 978-88-7051-783-5 (cit. alle pp. 2, 3).
- [5] Xander89 Polarlys. *Spinal Cord – Section*. June 3rd 2006 / 5. Juni 2006 - (translation 27 September 2009). URL: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Medulla_spinalis_-_Section_-_Italian.svg (visitato il giorno 26/06/2025) (cit. a p. 2).
- [6] Sheryl Tan, Richard Faull e Maurice Curtis. «The tracts, cytoarchitecture, and neurochemistry of the spinal cord». In: *The Anatomical Record* 306 (set. 2022). DOI: 10.1002/ar.25079 (cit. a p. 2).
- [7] ustin Greene e Jennifer Lange. *Major Brain Regions*. Medicine LibreTexts. URL: [https://med.libretexts.org/Bookshelves/Anatomy_and_Physiology/Human_Anatomy_\(Lange_et_al.\)/11%3A_Central_Nervous_System/11.03%3A_Brain_-_Cerebrum](https://med.libretexts.org/Bookshelves/Anatomy_and_Physiology/Human_Anatomy_(Lange_et_al.)/11%3A_Central_Nervous_System/11.03%3A_Brain_-_Cerebrum) (visitato il giorno 26/06/2025) (cit. a p. 3).
- [8] Siuly Siuly, Yan Li e Yanchun Zhang. *EEG Signal Analysis and Classification*. en. Health Information Science. Springer International Publishing, 2016. ISBN: 978-3-319-47652-0 978-3-319-47653-7. DOI: 10.1007/978-3-319-47653-7. URL: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-47653-7> (cit. alle pp. 5, 6).
- [9] Sebastian Nagel. *Towards a home-use BCI: fast asynchronous control and robust non-control state detection*. Accessed: 11 Apr 2025. 2019. URL: https://www.researchgate.net/figure/Sketch-of-how-to-record-an-Electroencephalogram-An-EEG-allows-measuring-the-electrical_fig1_338423585 (cit. a p. 5).
- [10] Brylie Christopher Oxley. *International 10-20 system for EEG*. 11 Lug. 2017. URL: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:International_10-20_system_for_EEG-MCN.png (visitato il giorno 03/06/2025) (cit. a p. 6).
- [11] Mirosław Kozłowski e Janina Marciak-Kozłowska. «Schumann Resonance and Brain Waves: A Quantum Description». In: *NeuroQuantology* 13 (mag. 2015). DOI: 10.14704/nq.2015.13.2.795 (cit. a p. 6).
- [12] Laurens R. Krol. *EEG Brainwaves*. 3 Dic. 2020. URL: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:EEG_Brainwaves.svg (visitato il giorno 03/06/2025) (cit. a p. 7).

- [13] Khald Aboalayon, Miad Faezipour, Wafaa Almuhammadi e Saeid Moslehpour. «Sleep Stage Classification Using EEG Signal Analysis: A Comprehensive Survey and New Investigation». In: *Entropy* 18.9 (23 ago. 2016), p. 272. ISSN: 1099-4300. DOI: 10.3390/e18090272 (cit. a p. 7).
- [14] Dimitri Markov e Marina Goldman. «Neurobiologic Mechanisms of Sleep and Wakefulness». In: *Focus* 12.1 (gen. 2014), pp. 9–15. ISSN: 1541-4094. DOI: 10.1176/appi.focus.12.1.9 (cit. alle pp. 7, 8).
- [15] American Academy of Sleep Medicine. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. Version 3. American Academy of Sleep Medicine, 2023. URL: <https://aasm.org/clinical-resources/scoring-manual/> (cit. alle pp. 8, 9, 13).
- [16] Irene Rechichi. «Sleep in Neurodegenerative Diseases: An Integrated Approach to Diagnosis and Monitoring». Tesi di dott. Politecnico di Torino, 2024 (cit. alle pp. 8, 13, 17, 19).
- [17] Fabio Placidi e Andrea Romigi. «Neurofisiologia del sonno e tecniche di analisi». In: *Noos* 1 (gen. 2004), pp. 7–14 (cit. a p. 8).
- [18] S. R. Pandi-Perumal, D. Warren Spence e Ahmed S. BaHammam. «Polysomnography: An Overview». In: *Primary Care Sleep Medicine*. Springer New York, 2014, pp. 29–42. ISBN: 978-1-4939-1184-4 978-1-4939-1185-1. DOI: 10.1007/978-1-4939-1185-1_4 (cit. a p. 9).
- [19] Velayudhan Kumar. «Sleep and sleep disorders». In: *The Indian journal of chest diseases allied sciences* 50 (gen. 2008), pp. 129–35 (cit. alle pp. 10–12).
- [20] Sudhansu Chokroverty. «Overview of sleep sleep disorders». In: *The Indian journal of medical research* 131 (feb. 2010), pp. 126–40. DOI: 10.1016/S0030-6665(05)70123-7 (cit. alle pp. 10, 11).
- [21] Basheer Khassawneh. «Periodic Limb Movement Disorder». In: nov. 2005, pp. 483–486. ISBN: 9780471751724. DOI: 10.1002/0471751723.ch62 (cit. a p. 11).
- [22] Michele T. Hu. «REM Sleep Behavior Disorder (RBD)». In: *Neurobiology of Disease* 143 (set. 2020), p. 104996. ISSN: 09699961. DOI: 10.1016/j.nbd.2020.104996 (cit. alle pp. 11, 12).
- [23] Lorraine V Kalia e Anthony E Lang. «Parkinson’s Disease». In: *The Lancet* 386.9996 (29 ago. 2015), pp. 896–912. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3 (cit. a p. 12).
- [24] Caroline H. Williams-Gray e Paul F. Worth. «Parkinson’s Disease». In: *Medicine* 48.9 (1 set. 2020), pp. 595–601. DOI: 10.1016/j.mpmed.2020.06.001 (cit. a p. 12).
- [25] Ary L. Goldberger et al. «PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a New Research Resource for Complex Physiologic Signals». In: *Circulation* 101.23 (2000). [Online], e215–e220. DOI: 10.1161/01.cir.101.23.e215 (cit. a p. 13).
- [26] M. G. Terzano et al. «Atlas, Rules, and Recording Techniques for the Scoring of Cyclic Alternating Pattern (CAP) in Human Sleep». In: *Sleep Medicine* 2.6 (nov. 2001), pp. 537–553. DOI: 10.1016/s1389-9457(01)00149-6 (cit. a p. 13).
- [27] Gabriele Salvatore Giarrusso, Irene Rechichi, Alessandro Cicolin e Gabriella Olmo. *A Single-Channel EEG Approach for Sleep Stage Independent Automatic Detection of REM Sleep Behavior Disorder*. Mag. 2025. DOI: 10.1101/2025.05.28.25328491. URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2025.05.28.25328491v1> (cit. a p. 15).
- [28] Irene Rechichi, Federica Amato, Alessandro Cicolin e Gabriella Olmo. «Single-Channel EEG Detection of REM Sleep Behaviour Disorder: The Influence of REM and Slow Wave Sleep». In: 13346 (2022), pp. 381–394. DOI: 10.1007/978-3-031-07704-3_31 (cit. alle pp. 15, 17).

- [29] Raffaele Ferri, Francesco Rundo, Mauro Manconi, Giuseppe Plazzi, Oliviero Bruni, Alessandro Oldani, Luigi Ferini-Strambi e Marco Zucconi. «Improved Computation of the Atonia Index in Normal Controls and Patients with REM Sleep Behavior Disorder». In: *Sleep Medicine* 11.9 (1 ott. 2010), pp. 947–949. ISSN: 1389-9457. DOI: 10.1016/j.sleep.2010.06.003 (cit. alle pp. 15, 20).
- [30] Raffaele Ferri, Mauro Manconi, Giuseppe Plazzi, Oliviero Bruni, Stefano Vandi, Pasquale Montagna, Luigi Ferini-Strambi e Marco Zucconi. «A Quantitative Statistical Analysis of the Submental Muscle EMG Amplitude during Sleep in Normal Controls and Patients with REM Sleep Behavior Disorder». In: *Journal of Sleep Research* 17.1 (2008), pp. 89–100. ISSN: 1365-2869. DOI: 10.1111/j.1365-2869.2008.00631.x. (Visitato il giorno 30/05/2025) (cit. alle pp. 15, 20).
- [31] S. Thongpanja, A. Phinyomark, P. Phukpattaranont e C. Limsakul. «Mean and Median Frequency of EMG Signal to Determine Muscle Force Based on Time-Dependent Power Spectrum». In: *Electronics and Electrical Engineering* 19.3 (12 mar. 2013), pp. 51–56. ISSN: 2029-5731, 1392-1215. DOI: 10.5755/j01.eee.19.3.3697 (cit. a p. 18).
- [32] B. Koley e D. Dey. «An Ensemble System for Automatic Sleep Stage Classification Using Single Channel EEG Signal». In: *Computers in Biology and Medicine* 42.12 (2012), pp. 1186–1195. ISSN: 0010-4825. DOI: 10.1016/j.combiomed.2012.09.012 (cit. a p. 19).
- [33] C.-K. Peng, S. V. Buldyrev, S. Havlin, M. Simons, H. E. Stanley e A. L. Goldberger. «Mosaic Organization of DNA Nucleotides». In: *Physical Review E* 49.2 (1 feb. 1994), pp. 1685–1689. DOI: 10.1103/PhysRevE.49.1685 (cit. a p. 19).
- [34] T. Higuchi. «Approach to an Irregular Time Series on the Basis of the Fractal Theory». In: *Physica D: Nonlinear Phenomena* 31.2 (1988), pp. 277–283. ISSN: 0167-2789. DOI: 10.1016/0167-2789(88)90081-4 (cit. a p. 19).
- [35] Joshua S. Richman e J. Randall Moorman. «Physiological Time-Series Analysis Using Approximate Entropy and Sample Entropy». In: *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 278.6 (giu. 2000), H2039–H2049. ISSN: 0363-6135. DOI: 10.1152/ajpheart.2000.278.6.H2039 (cit. a p. 19).
- [36] Hervé Abdi e Lynne J. Williams. «Principal Component Analysis». In: *WIREs Computational Statistics* 2.4 (2010), pp. 433–459. ISSN: 1939-0068. DOI: 10.1002/wics.101 (cit. a p. 20).
- [37] Chunhui Yuan e Haitao Yang. «Research on K-Value Selection Method of K-Means Clustering Algorithm». In: 2.2 (giu. 2019), pp. 226–235. ISSN: 2571-8800. DOI: 10.3390/j2020016 (cit. alle pp. 21, 27).
- [38] Xingcheng Ran, Yue Xi, Yonggang Lu, Xiangwen Wang e Zhenyu Lu. «Comprehensive Survey on Hierarchical Clustering Algorithms and the Recent Developments». In: *Artificial Intelligence Review* 56.8 (1 ago. 2023), pp. 8219–8264. ISSN: 1573-7462. DOI: 10.1007/s10462-022-10366-3 (cit. alle pp. 23, 24).
- [39] Jakub al13. *English: Dendrogram of Animals Dataset, Divided into 4 Clusters*. 18 Nov. 2018. URL: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Dendrogram3.png> (visitato il giorno 03/06/2025) (cit. a p. 24).
- [40] Liang Bai, Minxue Qi e Jiye Liang. «Spectral Clustering with Robust Self-Learning Constraints». In: *Artificial Intelligence* 320 (lug. 2023), p. 103924. ISSN: 00043702. DOI: 10.1016/j.artint.2023.103924 (cit. a p. 25).
- [41] Ulrike von Luxburg. «A Tutorial on Spectral Clustering». In: *Statistics and Computing* 17.4 (1 dic. 2007), pp. 395–416. ISSN: 1573-1375. DOI: 10.1007/s11222-007-9033-z (cit. a p. 25).

- [42] Ana-Maria Šimundić. «Measures of Diagnostic Accuracy: Basic Definitions». In: *EJIFCC* 19.4 (20 gen. 2009), pp. 203–211 (cit. a p. 26).
- [43] José E. Chacón e Ana I. Rastrojo. «Minimum Adjusted Rand Index for Two Clusterings of a given Size». In: *Advances in Data Analysis and Classification* 17.1 (1 mar. 2023), pp. 125–133. DOI: 10.1007/s11634-022-00491-w (cit. a p. 26).
- [44] Lawrence Hubert e Phipps Arabie. «Comparing Partitions». In: *Journal of Classification* 2.1 (1 dic. 1985), pp. 193–218. DOI: 10.1007/BF01908075 (cit. a p. 27).
- [45] Nguyen Xuan Vinh, Julien Epps e James Bailey. «Information Theoretic Measures for Clusterings Comparison: Variants, Properties, Normalization and Correction for Chance». In: *Journal of Machine Learning Research* 11.95 (2010), pp. 2837–2854 (cit. a p. 27).
- [46] Abiodun M. Ikotun, Faustin Habyarimana e Absalom E. Ezugwu. «Cluster Validity Indices for Automatic Clustering: A Comprehensive Review». In: *Heliyon* 11.2 (gen. 2025), e41953. DOI: 10.1016/j.heliyon.2025.e41953 (cit. a p. 27).
- [47] Xu Wang e Yusheng Xu. «An Improved Index for Clustering Validation Based on Silhouette Index and Calinski-Harabasz Index». In: *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering* 569.5 (lug. 2019), p. 052024. DOI: 10.1088/1757-899X/569/5/052024 (cit. a p. 27).
- [48] Maria Halkidi, Yannis Batistakis e Michalis Vazirgiannis. «On Clustering Validation Techniques». In: *Journal of Intelligent Information Systems* 17.2 (1 dic. 2001), pp. 107–145. DOI: 10.1023/A:1012801612483 (cit. a p. 28).

Appendice

Abbreviazione	Nome Completo	Interpretazione
SEF95_SWA_mean	Spectral Edge Frequency 95% banda SWA (media)	Valori bassi: energia concentrata a frequenze più basse della banda Valori elevati: maggiore distribuzione verso frequenze più alte della banda
peakf_TREM_mean	Frequenza di Picco della banda TREM (media)	Valori bassi: componente frequenziale dominante spostata verso le frequenze più basse della banda Valori elevati: frequenza di picco tralata verso le frequenze più alte della banda
S_spread_SWA_mean	Dispersione Spettrale della banda SWA (media)	Valori bassi: attività più concentrata in frequenza Valori elevati: segnale con spettro più ampio e complesso
peakf_TREM_perc75	Frequenza di Picco della banda TREM (75° percentile)	Valori bassi: componente frequenziale dominante spostata verso le frequenze più basse della banda Valori elevati: frequenza di picco tralata verso le frequenze più alte della banda
S_kurt_SWA_mean	Kurtosi Spettrale della banda SWA (media)	Valori bassi: spettro più uniforme e piatto Valori elevati: presenza di picchi dominanti in frequenze specifiche

Tabella 1: Interpretazione dei valori delle feature utilizzate nell'analisi di clustering estratte dalla seconda componente principale.

Clustering	ARI	AMI	Silhouette	Calinski-Harabasz	Davies-Bouldin
k-means	0.0467	0.0214	0.2777	70.1714	1.3488
Agglomerativo	0.0034	-0.0052	0.3880	60.9513	0.9979
Spettrale	0.0574	0.0269	0.2469	60.1582	1.4001

Tabella 2: Valutazione dei metodi di clustering applicati al subset composto da 170 soggetti.

Clustering	Sensibilità	Specificità	Precisione
k-means	46.27%	71.24%	51.67%
Agglomerativo	13.43%	88.35%	42.86%
Spettrale	44.78%	74.76%	53.57%

Tabella 3: Valutazione dei metodi di clustering applicati al subset composto da 170 soggetti.

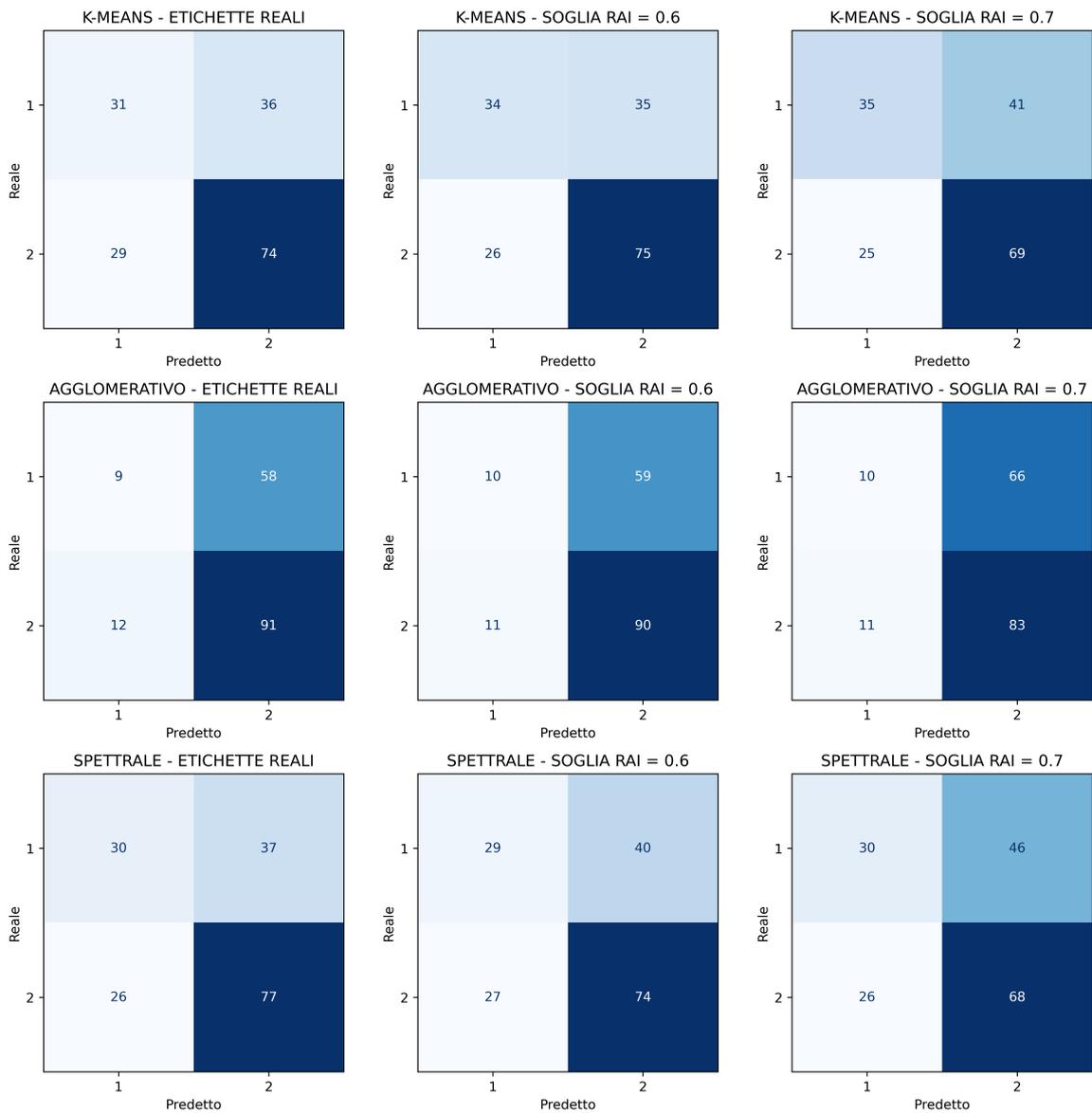


Figura 1: Matrici di confusione ottenute con vettori di riferimento rispettivamente reale, con soglia sul RAI pari a 0.6 e con soglia sul RAI di 0.7.

Clustering	Gruppo 1	Gruppo 2
Reale	52.84 ± 16.86	42.41 ± 16.26
k -means	52.08 ± 15.44	43.48 ± 17.46
Agglomerativo	55.29 ± 16.13	45.28 ± 17.07
Spettrale	54.14 ± 14.44	42.77 ± 17.30

Tabella 4: Valori medi e deviazioni standard dell'età dei soggetti in ogni gruppo in anni.