POLITECNICO DI TORINO

Facoltà di Ingegneria

Ingegneria Biomedica

Tesi di Laurea Magistrale

Valutazione automatica dello stato ipnagogico come primo passo verso la performance neurocognitiva

Relatore:

Prof. Filippo Molinari

Candidato:

Silvia Seoni

Aprile 2018

SOMMARIO

CAPITOLO 1 5
INTRODUZIONE 5
CAPITOLO 2 7
SISTEMA NERVOSO E SEGNALE ELETTROENCEFALOGRAFICO 7
2.1 ANATOMIA DEL SISTEMA NERVOSO 7
2.1.1. I neuroni 8
2.2 FISIOLOGIA DEL SISTEMA NERVOSO 10
2.3 SEGNALE ELETTROENCEFALOGRAFICO 13
2.3.1 Caratteristiche del segnale elettroencefalografico 13
2.3.2. Metodo di prelievo: Standard 10-20 15
CAPITOLO 3 17
ANALISI DEL SONNO: 17
CLASSIFICAZIONE DELLE FASI DEL SONNO 17
3.1 INTRODUZIONE SUL SONNO 17
3.1.1 Esperimenti sul sonno 18
3.2 PATOLOGIE DEL SONNO 19
3.3 METODI DI CLASSIFICAZIONE DELLE FASI DEL SONNO 21
3.1.1 Rechtschaffen & Kales 21
3.1.2 American Academy of Sleep Medicine (AASM) 24
3.1.3 Algoritmi automatici per il riconoscimento delle fasi del sonno 31
3.1.4 Hori & Tanaka 33
CAPITOLO 4 36
PERFORMANCE NEUROCOGNITIVA 36
4.1 PERFORMANCE NEUROCOGNITIVA 36
4.2 PERFORMANCE NEUROCOGNITIVA IN SOGGETTI DEPRIVATI DI SONNO 37
4.3 TEST PER LA VALUTAZIONE DELLA PERFORMANCE NEUROCOGNITIVA 38
CAPITOLO 5 43
INTRODUZIONE AL METODO 43
5.1 MATERIALI 43
5.1.1 Acquisizione dei dati 43

5.1.2 Preprocessing dei segnali 44
CAPITOLO 6 46
DESCRIZIONE DEL METODO 46
6.1 ANALISI SPETTRALE 46
6.1.1 Analisi spettrale tradizionale 46
6.1.2 Trasformata tempo-frequenza 48
6.2 EMPIRICAL MODE DECOMPOSITION 51
6.2.1 EMD tradizionale 51
6.2.2 EMD alternativa: filtro iterativo (IF) con maschera uniforme 55
6.2.3 EMD alternativa: filtro iterativo (IF) con maschera non uniforme 57
6.2.4 EMD applicata al segnale EEG 58
6.2.5 Scelta dell'EDM 59
6.2.6 Analisi spettrale delle IMFs 61
6.3 ROUTINE PER IL RICONOSCIMENTO DI PATTERN DEL SEGNALE 63
6.3.1 Routine per il riconoscimento dei complessi K 65
6.3.2 Routine per il riconoscimento dei fusi del sonno 70
6.3.3.1 Validazione delle routine di riconoscimento dei complessi K e dei fusi del sonno 71
6.3.3 Routine per il riconoscimento di onde al vertice 73
5.3.4 Routine per il riconoscimento delle onde Alpha 74
6.3.5 Routine per il riconoscimento delle onde Delta 74
6.3.6 Routine per il riconoscimento dei movimenti oculari rapidi 75
6.4 ANALISI DELL'ENTROPIA 76
6.4.1 Analisi dell'entropia approssimata del segnale 76
6.4.2 Analisi dell'entropia di permutazione del segnale 77
6.4.3 Analisi dell'entropia di permutazione delle IMFs 78
6.4.4 Risultati dell'entropia e discussione 79
6.5 HORI & TANAKA 87
CAPITOLO 7 89
RISULTATI E DISCUSSIONE 89
7.1 RISULTATI DI RECHTSCHAFFEN & KALES 89
7.2 RISULTATI DI HORI & TANAKA 90
7.3 DISCUSSIONE 90
CAPITOLO 8 93
CONCLUSIONI 93
BIBLIOGRAFIA 94

RINGRAZIAMENTI 99

CAPITOLO 1

INTRODUZIONE

Nella vita di tutti i giorni, ogni persona è soggetta a variazioni dei livelli di attenzione che non riesce a controllare: gli esempi possono essere i più variegati, come lo studente che durante una lezione si distrae, o il conducente che durante un viaggio abbassa i livelli di vigilanza. Ma cosa si intende realmente per diminuzione dell'attenzione? Considerando la fisiologia del sistema nervoso, cosa rappresentano e come si manifestano queste variazioni? E soprattutto, esiste un metodo che riesce a rilevare questo fenomeno? Queste domande sono il punto di partenza di questo lavoro, nato da una collaborazione tra ingegneri, tecnici del sonno e neurologi. La performance neurocognitiva (PNC) sta suscitando l'interesse in vari campi della ricerca, in quanto una migliore conoscenza di questa può portare ad una riduzione dei costi sociali ed economici, ma soprattutto ad una riduzione della mortalità in diverse condizioni, patologiche e non patologiche. Prima di tutto, la PNC può essere definita come quel processo o azione mentale attraverso cui un soggetto acquisisce conoscenza, percezione, intuizione e ragionamento. La PNC e le sue variazioni sono strettamente relazionate a condizioni patologiche, come malattie neurodegenerative, quali malattia di Alzheimer o malattia di Parkinson, o al fenomeno neonatale delle 'morti bianche'. Ma la PNC è in relazione anche a stati fisiologici, che però possono portare a condizioni pericolose o perfino alla morte; questo è il caso del conducente che durante la guida di un autoveicolo cala lo stato di vigilanza, diventando un pericolo per sé stesso e per gli altri.

Per comprendere in maniera ottimale come si manifesta questa fluttuazione dello stato di vigilanza, dal punto di vista fisiologico, è necessaria la conoscenza approfondita del sistema nervoso e del suo funzionamento, perciò è necessaria la presenza di un gruppo di neurologi e tecnici del sonno. Questa conoscenza viene sfruttata dall'ingegnere biomedico che deve trasportare tutta questa informazione in uno strumento automatico, che lavori in maniera analoga ad un neurologo o un tecnico. Risulta di fondamentale importanza capire come lavora il cervello umano, e per poter fare ciò si ricorre all'analisi del segnale elettroencefalografico (EEG). Il segnale EEG è un segnale di complessa interpretazione, in quanto è il risultato dell'attività di miliardi di cellule nervose, difficile da prelevare, poiché necessita di una serie di elettrodi posti sullo scalpo del soggetto, e da elaborare, essendo un segnale altamente non-stazionario. Allo stesso tempo, è un segnale che può fornire tutta una serie di informazioni.

La variazione della PNC è correlata alle variazioni dell'attività cerebrale nelle fasi di addormentamento, che vengono valutate attraverso l'analisi del segnale EEG. Per questo motivo, lo studio della variazione

della performance neurocognitiva parte da un'analisi delle variazioni nel segnale EEG durante le fasi del sonno (classificazione di Rechtschaffen & Kales, rivisitata dall'American Academy of Sleep Medicine), per poi passare ad un'analisi maggiormente dettagliata dello stato ipnagogico del soggetto, ossia il passaggio tra veglia e sonno, meglio analizzata dallo scienziato giapponese T. Hori. È proprio lo stato ipnagogico che sembra essere la chiave necessaria per capire come si manifestano queste variazioni della condizione di vigilanza del soggetto.

In un primo momento, è stato implementato un algoritmo per la classificazione delle fasi del sonno secondo la rivisitazione dello standard AASM (American Academy of Sleep Medicine). Il tipo di classificatore automatico può essere definito come un *'Decision Heuristic'*, in quanto basa la classificazione sulla verifica di alcune condizioni. Per definire queste condizioni è stata effettuata l'analisi spettrale del segnale EEG ed è stata applicata la tecnica di *Empirical Mode Decomposition* (EMD), che decompone il segnale in funzioni definite *Intrinsic Mode Functions (IMFs)*. Sono state implementate alcune routine in ambiente Matlab®, per il riconoscimento di pattern del segnale EEG e del segnale elettrooculografico (EOG), relativi alle diverse fasi del sonno. Come ultimo step è stata effettuata un'analisi dell'entropia del segnale EEG e delle IMFs calcolate mediante EMD, in quanto questa grandezza permette di definire e verificare la variazione del segnale nelle diverse condizioni di attenzione o rilassamento del soggetto.

Attraverso questo algoritmo è possibili distinguere le fasi del sonno in maniera soddisfacente; ma l'obiettivo è un altro, trovare dei pattern o caratteristiche che siano relazionate ai livelli di vigilanza del soggetto. Per questo motivo, è stata sfruttata la classificazione delle fasi del sonno secondo T. Hori, che indentificando nove fasi, effettua un'analisi più dettagliata rispetto a quella dell'AASM. L'attenzione è rivolta maggiormente alle prime fasi, che sono proprio la rappresentazione dei primi momenti in cui un soggetto varia lo stato di vigilanza, abbassando i livelli di attenzione. La classificazione dello stato ipnagogico del soggetto è proprio l'obiettivo finale in ottica PNC.

CAPITOLO 2

SISTEMA NERVOSO E SEGNALE ELETTROENCEFALOGRAFICO

2.1 ANATOMIA DEL SISTEMA NERVOSO

Il sistema nervoso è uno degli apparati più complessi del corpo umano si classifica anatomicamente in due parti, visibili in fig. 1:

- sistema nervoso centrale (SNC)
- sistema nervoso periferico (SNP)

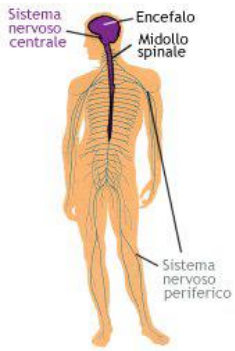

***Figura** 1. Sistema nervoso centrale e periferico*

Esso e presenta una struttura organizzata funzionalmente per:

- Ricevere informazioni (sistema nervoso periferico)
- Conservare ed elaborare informazioni (sistema nervoso centrale)
- Trasmettere informazioni (sistema nervoso periferico)

Il SNC è costituito dall'*encefalo* racchiuso all'interno della scatola cranica e dal *midollo spinale*, contenuto nel canale vertebrale. Il SNC è responsabile dell'integrazione, dell'analisi e della coordinazione dei dati sensoriali e dei comandi motori, andando a valutare, conservare ed elaborare le informazioni. Inoltre, esso è sede di importanti funzioni quali memoria, apprendimento ed emozioni.

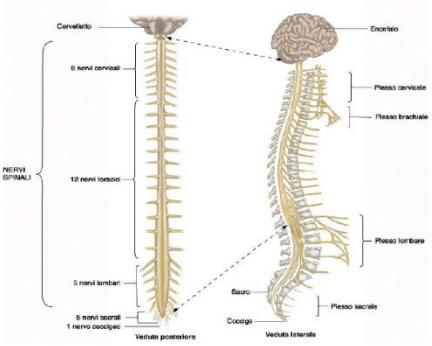

***Figura 2** Sistema nervoso centrale*

Il SNP invece, rappresenta la porzione di tessuto nervoso che si estende dal SNC fino a organi e tessuti periferici; esso controlla la trasmissione dei segnali, permettendo il passaggio e la propagazione dell'informazione. Il segnale, trasmesso attraverso dei fasci nervosi di conduzione, presenta una bidirezionalità: può originare dal SNC e propagarsi verso organi e tessuti e viceversa.

L'encefalo comprende il *cervello*, il *cervelletto* e il *midollo allungato*. Queste strutture "nobili" sono protette da membrane che prendono il nome di *meningi*, costituite da 3 strati:

- Pia madre (a contatto diretto con il tessuto cerebrale)
- Aracnoide (strato intermedio, così chiamato per la sua struttura che ricorda la tela di un ragno)
- Dura madre (la più superficiale e spessa delle meningi, a contatto con l'osso del cranio)

È presente, inoltre, una barriera protettiva, formata dai capillari del sistema nervoso centrale, che limita gli scambi di soluti tra sangue e cervello. Questa struttura, chiamata barriera ematoencefalica, è formata da tre componenti cellulari, cellule endoteliali, periciti ed astrociti, ed una componente non cellulare la membrana basale. Poiché nel cervello sono presenti giunzioni strette tra le cellule endoteliali, viene impedito il passaggio della maggior parte delle sostanze circolanti nel sangue, come certi ormoni che agendo come neurotrasmettitori interferirebbero con la comunicazione sinaptica. Allo stesso tempo, queste giunzioni non permettono il passaggio di farmaci, che sarebbero necessari per la cura di alcune patologie neuronali, come, per esempio, il Parkinson.

Il cervello umano pesa circa 1500 g nell'uomo e 1200 g nella donna. Esso è composto da circa mille miliardi di neuroni, che interconnettendosi tra di loro formano una rete molto complessa. Nel cervello, inoltre, vi è una categoria di cellule non nervose, chiamate nevroglia o della glia, che superano di tre volte il numero dei neuroni. Queste hanno una funzione nutritiva e di sostegno dei neuroni, assicurando l'isolamento dei tessuti dei tessuti nervosi e la protezione dei corpi estranei. L'encefalo è l'organo del corpo che consuma una maggiore quantità di energia. Infatti, esso consuma circa il 20 % delle calorie per mantenere costanti, attraverso meccanismi di pompe sodio-potassio, le concentrazioni ioniche sia all'interno che all'esterno del neurone. Questo equilibrio di cariche è alla base del funzionamento del sistema nervoso, della generazione e trasmissione dei segnali.

2.1.1. I neuroni

I neuroni, elementi costitutivi del cervello, hanno una struttura analoga a tutte le altre cellule (stessi geni, stessa organizzazione funzionale e biochimica).

Il neurone è formato da un corpo centrale, dove sono presenti tutti gli organelli, da un'arborizzazione dendritica e da un assone.

L'arborizzazione dendritica è quella parte del neurone che riceve e trasmette le informazioni verso gli altri neuroni, con i quali "comunica" attraverso sinapsi.

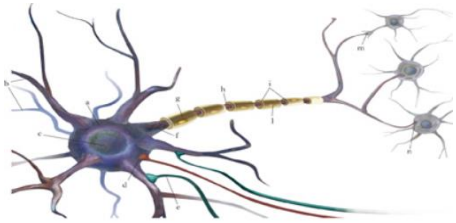

Figura 3. *Il neurone*

L'assone invece, è la regione specializzata nella conduzione dei segnali elettrici; esso costituisce un prolungamento del corpo cellulare con lunghezza variabile da poche centinaia di micrometri fino a 1

metro, sono un esempio quegli assoni che nell'uomo si estendono dal midollo spinale sino a porzioni periferiche come il piede.

È presente un piccolo spazio che separa fisicamente due neuroni e allo stesso tempo ne permette la comunicazione dal punto di vista chimico, rappresentato in fig. 4; questa organizzazione funzionale e strutturale prende il nome di sinapsi e lo spazio interposto viene chiamato spazio sinaptico. Quindi grazie alla combinazione di assone del neurone presinaptico e dendriti o corpo cellulare del neurone postsinaptico, i neuroni riescono a comunicare tra di loro.

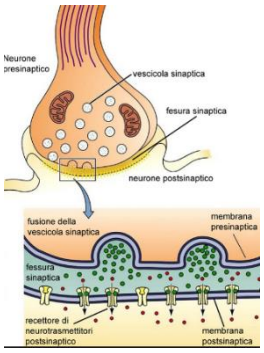

Figura 4

I neuroni sono cellule eccitabili, ossia sfruttano la differenza di potenziale presente tra interno e esterno della cellula stessa (potenziale a riposo) per inviare segnali elettrici, tutto questo è reso possibile dalle peculiari proprietà delle loro membrane esterne. La membrana cellulare del neurone, è spessa circa 5 nm ed è formata da un doppio strato di molecole fosfolipidiche, disposte con le estremità idrofile a contatto diretto con l'ambiente sia intra che extra cellulare mentre le estremità idrofobiche sono a contatto tra loro. Un'altra componente importante delle cellule nervose è costituita dalle proteine. Si distinguono cinque classi principali di proteine presenti nella cellula nervosa:

- Pompe
- Canali
- Recettori
- Enzimi
- Proteine strutturali.

Tutte queste proteine presentano diversa localizzazione all'interno della cellula in base alla loro funzione; alcune di esse sono proteine citoplasmatiche, altre sono disposte all'interno o all'esterno della membrana, altre ancora invece possiedono la capacità di migrare da una parte all'altra del doppio strato fosfolipidico.

2.2 FISIOLOGIA DEL SISTEMA NERVOSO

La chiave per capire il funzionamento dei neuroni, e quindi del sistema nervoso, sono proprio le proteine di membrana. Per comprendere meglio come lavora il neurone, è necessario capire lo stato del neurone in condizioni di riposo, ossia quando non è attraversato dallo stimolo nervoso, e si trova nello stato basale. La membrana è caratterizzata dalla presenza di canali ionici, delle proteine trans-membrana, che formano dei canali di passaggio di specifici ioni; senza questi canali nessuna specie ionica potrebbe migrare attraverso i fosfolipidi della membrana cellulare, a causa della natura altamente idrosolubile degli ioni stessi. Questi canali non permettono il passaggio a qualunque specie ionica, ma sono altamente specifici nei confronti di alcune specie ioniche, come ioni sodio e potassio; inoltre, sono dei canali passivi e sempre aperti. Grazie a questi canali si viene a creare una separazione di cariche elettriche di segno opposto ai due lati della membrana e come conseguenza di questo l'instaurarsi di un potenziale di membrana. Queste cariche non sono distribuite in maniera omogenea; gli ioni Na^+ e i Cl^- sono maggiormente concentrati all'esterno dei neuroni, mentre il K^+ e gli anioni organici (A^-) sono più concentrati all'interno. La migrazione di questi ioni, secondo gradienti di concentrazione e gradienti di cariche elettriche, genera una corrente elettrica. Il movimento di questi ioni a cavallo della membrana dipende principalmente dalla differenza di potenziale presente nella cellula stessa e dalla resistenza che la membrana pone al passaggio degli ioni stessi.

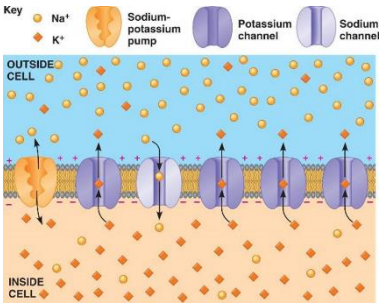

Figura 5

Il potenziale a riposo dipende da diversi fattori, di natura chimica e elettrica. In primo luogo, sono presenti le forze elettrochimiche che spingono gli ioni Na^+ e K^+ ad attraversare la membrana. La membrana, inoltre, possiede una permeabilità differente per i diversi ioni. Fondamentale è anche la presenza della pompa sodio-potassio, che mediante trasporto attivo contro gradiente di concentrazione, riporta la cellula alla condizione di equilibrio originaria. Più nel dettaglio, in una fase iniziale la cellula possiede concentrazioni elevate di Na^+ e Cl^- all'esterno ed elevate concentrazioni di K^+ all'interno. Questi ioni tendono a migrare secondo gradiente di concentrazione e poiché la membrana è maggiormente permeabile al potassio rispetto al sodio, ci sarà una maggiore quantità di K^+ che fuoriesce dalla cellula, rispetto alla quantità di Na^+ che entra. Tutto ciò fa sì che si accumulino cariche negative all'interno della cellula andando a generare un potenziale di membrana pari a circa -70 mV. Per mantenere questo equilibrio è fondamentale l'intervento delle pompe sodio-potassio che bilanciano le perdite di concentrazioni di K^+ all'interno e Na^+ all'esterno, mantenendo i gradienti costanti. Il potenziale di membrana è una condizione caratteristica di ogni cellula dell'organismo, ma mentre nelle altre cellule è una condizione statica, nelle cellule nervose questa è eccitabile, cioè è possibile modificare questo assetto ionico. Infatti, quando un neurone viene attraversato dallo stimolo nervoso, esso modifica

il proprio asseto ionico facendo sì che l'interno diventi positivo e l'esterno diventi negativo; invece, quando non è attraversato da stimoli il neurone è silente nella condizione basale. Questa variazione del potenziale è presente nei neuroni, grazie all'azione dei canali attivi e voltaggio-dipendenti che controllano l'ingresso degli ioni sodio e l'uscita degli ioni potassio. Questi canali rispondono a diversi tipi di stimoli:

- variazioni del potenziale di membrana;
- interazione con ligandi specifici;
- deformazione meccanica della membrana neuronale,

Con la loro apertura è reso possibile il passaggio di specifici ioni selezionati dai canali stessi. Infatti, una caratteristica molto importante di questi canali è la capacità di modificare la loro permeabilità al passaggio di diverse specie ioniche.

Le fasi del potenziale d'azione si possono schematizzate come mostrato nella fig. 6.

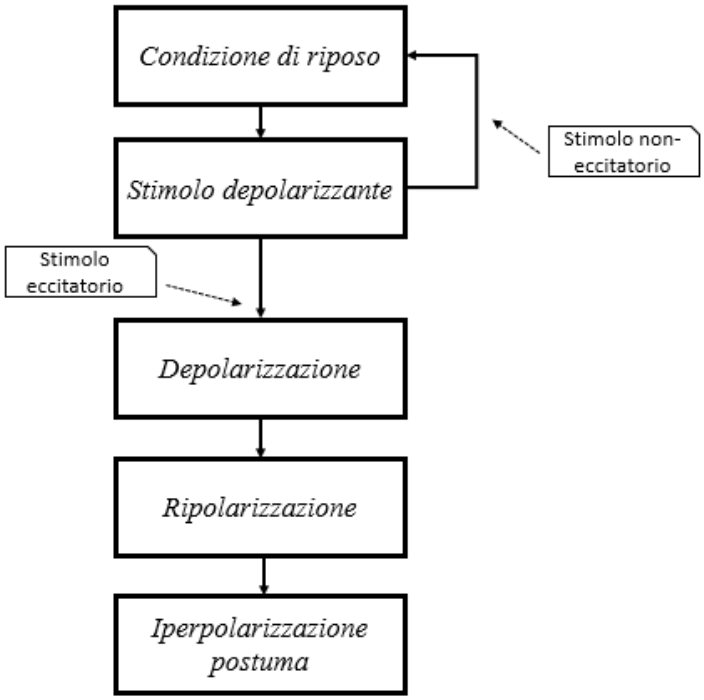

Figura 6 *Fasi del potenziale d'azione*

Nel dettaglio le fasi sono:

1. La cellula a *riposo* si trova ad un potenziale di -70 mV;

2. Con l'arrivo di uno *stimolo*, dopo un iniziale e breve periodo di latenza, si ha la variazione del potenziale di riposo, verso valori positivi;
3. Se il potenziale di membrana supera il valore di soglia, inizia la fase di *depolarizzazione*, intesa come la variazione del potenziale verso valori positivi. Come il potenziale arriva al valore di -55 mV, si aprono i canali Na^+ voltaggio-dipendenti; così aumenta enormemente la permeabilità del Na^+, che migra all'interno della cellula sia per il gradiente di concentrazione che per l'attrazione dovuta alla carica negativa interna. Si verifica un aumento vertiginoso del potenziale, fino ad un valore di picco positivo di circa +30 mV (con inversione di carica).
4. A questo punto si chiudono i canali attivi del Na^+, mentre si aprono quelli del K^+, generando una *ripolarizzazione*, inteso come un ritorno a valori negativi all'interno della cellula, fino a raggiungere i valori del potenziale di riposo.

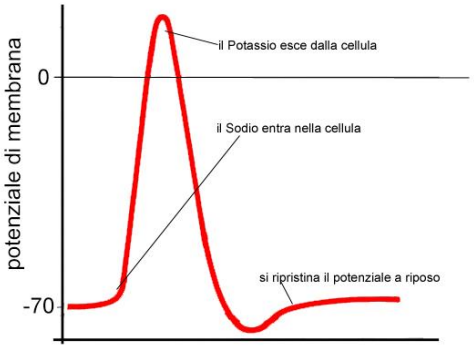

Figura 7 *Potenziale d'azione*

È proprio attraverso la propagazione di questo potenziale che i neuroni riescono a trasmettere l'informazione.

Si possono distinguere diversi tipi di neuroni:

- *Neuroni unipolari*: sono tipici degli invertebrati, dal corpo cellulare parte un solo filamento;

- *Neuroni bipolari*: formati da un solo dendrite e assone;

- *Neuroni pseudounipolari*: tipici dei recettori tattili, sono responsabili della trasmissione del tatto a livello centrale. Il termine pseudounipolare indica che dal corpo cellulare parte un solo filamento, che si dicotomizza; una parte va a livello cutaneo e l'altra a livello centrale per portare l'informazione nervosa.

- *Motoneuroni*: deputati al movimento muscolare, sono caratterizzati da una più ampia arborizzazione dendritica. La sinapsi periferica che si viene a formare tra la terminazione di un motoneurone e il muscolo bersaglio viene detta placca neuromuscolare.

- *Cellula di Purkinje*: che si trova nel cervelletto, è quella che ha l'arborizzazione dendritica più ampia fra le cellule del sistema nervoso centrale. Un'ampia arborizzazione dendritica è direttamente connessa ad una maggiore quantità di contatti sinaptici.

2.3 SEGNALE ELETTROENCEFALOGRAFICO

2.3.1 Caratteristiche del segnale elettroencefalografico

L'elettroencefalografia rappresenta uno strumento unico per l'analisi delle funzioni corticali, utilizzato in clinica come supporto alle informazioni raccolte con anamnesi, esame obiettivo e la diagnostica per immagini. Fino al 1970 il segnale elettroencefalografico (EEG) era ancora più importante di oggi, in quanto non esistevano altri strumenti per capire cosa succedesse all'interno della scatola cranica, non essendo possibile effettuare altri esami attraverso la radiologia planare di quel tempo. Infatti, un criterio diagnostico si basava sull'analisi dell'ampiezza del segnale; se questa era troppo bassa in una zona dello scalpo, poteva essere ricondotta alla presenza di un ictus ischemico. Con l'avvento della risonanza magnetica (RM) e della tomografia computerizzata (TC), nascono nuovi strumenti per l'analisi dell'attività cerebrale, usati ancora oggi.

In realtà lo studio del segnale EEG ha una caratteristica che tutte le altre tecniche di analisi di immagine non hanno. Infatti, le tecniche di imaging hanno un'elevata risoluzione spaziale, la quale permette di vedere l'attivazione di particolari gruppi di neuroni a livello encefalico, ma con una bassa risoluzione temporale. Se, dovessimo fornire uno stimolo ad un soggetto, attraverso i metodi di analisi di immagine si possono vedere quali sono le aree encefaliche che si attivano (con alta precisione, dell'ordine dei mm), ma con una risoluzione temporale dell'ordine dei minuti. Per il segnale EEG vale esattamente il contrario; una risoluzione temporale molto alta, dell'ordine dei ms, è accoppiata ad una risoluzione spaziale molto bassa.

L'elettroencefalografia permette di studiare l'attività dei neuroni, che si trovano nella parte superficiale del cervello, ossia nella corteccia cerebrale. La corteccia cerebrale o "pallium" è costituita da circa 50 miliardi di neuroni, 500 miliardi di cellule neurogliali e un esteso letto capillare. Si possono distinguere tre tipi cellule:

- cellule piramidali
- cellule stellate spinose
- cellule stellate lisce

Il segnale elettroencefalografico è la misura dell'attività elettrica delle cellule piramidali. Attraverso l'uso di elettrodi metallici a disco, posizionati sulla testa del paziente, si registrano correnti oscillanti dell'ordine di 20-100 microvolt, che generano l'elettroencefalogramma. Le onde sono il risultato di potenziali sinaptici eccitatori e inibitori dei neuroni corticali, indotti dalle afferenze talamo corticali e da altre correnti extracellulari; queste fluiscono attraverso la corteccia a seguito di potenziali sinaptici delle cellule piramidali. I neuroni piramidali sono tutti orientati perpendicolarmente alla superficie

cerebrale. Quando il neurone piramidale viene stimolato a livello della giunzione sinaptica, si comporta come un dipolo, i cui poli negativi e positivi si trovano in corrispondenza del punto in cui la corrente entra nel neurone e del punto in cui esce. All'interno di un terminale di dendrite apicale depolarizzato per un'azione sinaptica si crea una zona a potenziale negativo, mentre all'esterno del soma il potenziale è positivo.

In sostanza, il segnale EEG è molto difficile da interpretare, a differenza di altri segnali fisiologici come per esempio l'elettrocardiogramma. Infatti, l'elettrocardiogramma può essere pensato come la sovrapposizione di due segnali che derivano da due dipoli elettrici, depolarizzazione e ripolarizzazione degli atri e dei ventricoli. Per il segnale EEG la situazione è ben diversa, in quanto i dipoli sono decine di migliaia; ogni neurone si comporta come un dipolo di bassa intensità e, sebbene la loro attività è ordinata, vista dall'esterno sembra che questi bipoli agiscano tutti in modo scoordinato. Il segnale EEG è molto ostico da valutare secondo la morfologia, in quanto si presenta come un processo casuale a banda limitata, in cui è molto difficile trovare forme d'onda ripetibili.

Sebbene il segnale sia difficile da analizzare dal punto di vista morfologico, può essere identificata una banda di frequenza che contiene la maggior parte dell'informazione. Parlando di EEG basale, ossia prelevato sulla superficie dello scalpo, la banda è compresa tra 0.1 e 80 Hz. In realtà, fino a 20 anni fa la banda era fino ai 40 Hz, ma poi si è visto che c'è dell'informazione anche su frequenza maggiori, anche se dal punto di vista clinico non si sa bene cosa rappresentino.

La banda del segnale viene poi divisa in sottobande:

- δ Delta 0.1-3.5 Hz;
- ϑ Theta 3.5-7 Hz;
- α Alpha 7-14 Hz;
- β1 Beta1 14-21 Hz;
- β2 Beta2 21-40 Hz;
- γ Gamma maggiore di 40 Hz.

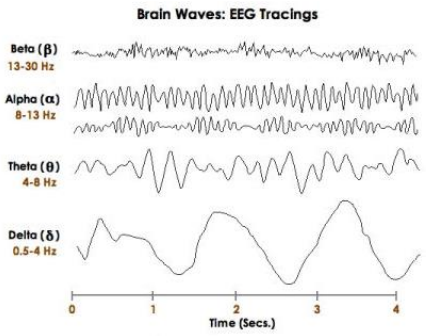

Figura 8 *Brani del segnale EEG a diverse frequenze*

Questa divisione è molto importante, perché in base all'attività del soggetto la potenza del segnale si concentra nelle diverse bande.

Facendo riferimento al segnale prelevato con gli elettrodi sullo scalpo, l'ampiezza del segnale varia tra 1μV e 10-30 μV; anche se variabile da soggetto a soggetto. In condizioni patologiche il segnale EEG sarà sempre minore di 300 μV.

2.3.2. Metodo di prelievo: Standard 10-20

Un problema è la definizione della posizione degli elettrodi sullo scalpo. Esiste uno standard internazionale per il posizionamento degli elettrodi nello scalpo, che si chiama Sistema Internazionale 10-20. Un qualunque esame tradizionale segue questo standard per il posizionamento degli elettrodi.

Nella fig. 9 si ha la rappresentazione di una vista del cranio sul piano sagittale. In questa vista, possiamo identificare due punti di repere anatomici ossia il nasion, alla base del naso, e l'inion, in corrispondenza della protuberanza al termine della parte posteriore della scatola cranica. La distanza tra inion e nasion è diversa per ogni soggetto. Per posizionare gli elettrodi, bisogna sfruttare la linea mediana del capo: si misura la distanza tra inion e nasion, si calcola il 10% di questa distanza e partendo dal nasion ci si sposta di questa distanza verso la fronte e si posiziona il primo elettrodo. Da questo elettrodo, ci spostiamo del 20% della distanza nasion-inion e si posiziona il secondo elettrodo, nuovamente da questo elettrodo ci si sposta del 20% della distanza e si posiziona il terzo elettrodo, nel punto che corrisponde esattamente alla metà della scatola cranica, chiamato vertice (Vertex). Dal vertex si ripete l'analogo procedimento, ossia si posiziona il quarto elettrodo che dista il 20% della distanza dal vertex, da questo posizioniamo il quinto elettrodo ad una distanza del 20% dal quarto, e dal quinto spostandoci del 10% della distanza nasion-inion si arriva all'inion. Lo stesso procedimento si può fare considerando la vista del cranio nel piano frontale; si misura la distanza che c'è tra il punto in alto all'orecchio sinistro e destro, e si disegna una sorta di parallelo dove si distingue il punto pre-auricolare e si posizionano gli elettrodi sempre seguendo la regola della distanza del 10% e 20%. In questo modo si posizionano gli elettrodi secondo delle linee fondamentali (linea sagittale antero-posteriore, mediale e laterale; linea coronale frontale, centrale e parietale), tracciate partendo dai punti di inion, nasion e i punti pre-auricolari. Le 21 posizioni elettrodiche standard sono: Fp2, F4, F8, C4, P4, T4, T6, O2 a destra; Fp1, F3, F7, C3, P3, T3, T5, O1 a sinistra; Fz,Cz,Pz lungo la linea mediana; A2 e A1 come elettrodi auricolari di riferimento.

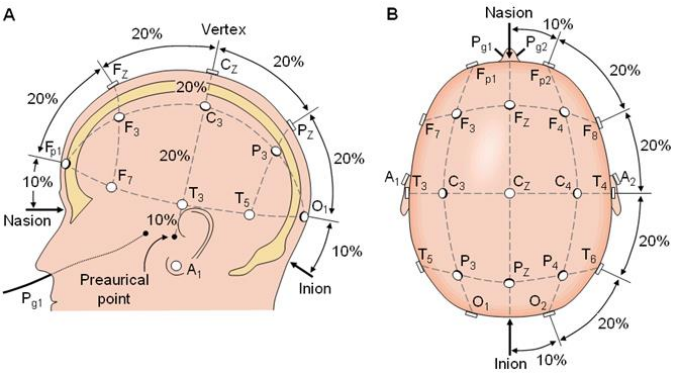

Figura 9 *Standard 10 20*

Di recente, l'American Clinical Neurophysiology Society (ACNS) ha accettato un'estensione del Sistema 10-20 definendolo 10-10 [1] (fig. 10). Questo nuovo sistema consente l'identificazione di 75 posizioni sullo scalpo per altrettanti elettrodi posti lungo 11 catene sagittali e 9 coronali. Nel sistema 10-10 gli elettrodi T3/T4 sono denominati T7/T8 e gli elettrodi T5/T6 sono denominati P7/P8.

c

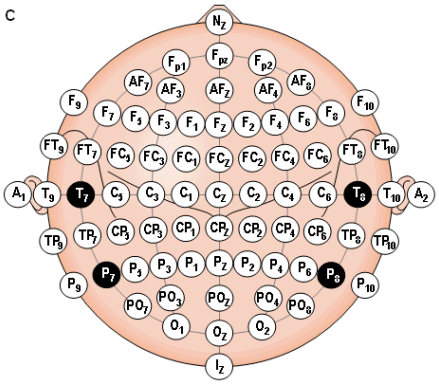

Figura 10 *Standard 10 10*

CAPITOLO 3

ANALISI DEL SONNO:

CLASSIFICAZIONE DELLE FASI DEL SONNO

3.1 INTRODUZIONE SUL SONNO

Nell'ultimo secolo, è aumentato sempre di più l'interesse nello stu1dio del sonno, e delle corrispettive variazioni dei segnali biologici. Il sonno è una parte fondamentale della vita di ogni individuo, basti pensare che occupa un terzo della vita. Dal punto di vista comportamentale, è caratterizzato dalla normale sospensione dello stato di coscienza e, dal punto di vista elettrofisiologico, dalla comparsa di specifiche onde cerebrali. Tutte le persone sentono un profondo desiderio di dormire dopo un lungo e forzato periodo di veglia e, a giudicare da studi condotti su animali [3, 4], una prolungata astinenza dal sonno può avere esito letale. Tuttavia, è sorprendente che questo particolare stato non sia il risultato di una semplice diminuzione dell'attività cerebrale; infatti, il sonno è dato da una serie di stati cerebrali finemente controllati e, in alcuni di questi, il cervello è attivo come nella condizione di veglia. Il susseguirsi dei diversi stati del sonno è sotto il controllo di un gruppo di nuclei del tronco encefalico che si proiettano ampiamente in tutto l'encefalo e nel midollo spinale. La ragione per cui si hanno elevati livelli di attività cerebrale in alcune fasi del sonno, il significato del sogno e le basi degli effetti ristorativi del sonno sono tutti argomenti ancora poco compresi. L'importanza clinica del sonno appare ovvia considerando l'incidenza delle sue anomalie (insonnie).

Il bisogno di sonno è fortemente correlato all'età dell'individuo. Il bisogno di sonno di un bambino è maggiore rispetto a quello degli adolescenti, e ancor di più delle persone adulte. I neonati in media dormono 16 ore al giorno, in quanto il sonno permette la crescita e lo sviluppo. Gli adolescenti dormono circa 9 ore, mentre le persone adulte circa 7-8 ore. Inoltre, con il progredire dell'età le persone tendono a dormire meno profondamente e per periodi più brevi, sebbene spesso la necessità di sonno possa rimanere la stessa dei giovani adulti.

Dormire troppo poco porta all'accumulo di un "debito di sonno" che deve essere recuperato nei giorni successivi. In queste condizioni di sonno arretrato risultano seriamente compromesse alcune funzioni come la capacità di giudizio e i tempi di reazione [2]. Al di là di questo fatto, le ragioni per cui si dorme

non sono ben comprese. Per questi motivi e per l'evidenza dell'importanza del sonno per la salute, sono stati condotti una serie di esperimenti e studi su animali, per cercare di capire gli effetti di una privazione di sonno.

3.1.1 Esperimenti sul sonno

In un primo momento, molti studi evidenziarono come la privazione di sonno negli animali, e ancor di più nell'uomo, comportava una serie di effetti collaterali e spesso anche la morte stessa. Uno dei primi esempi di questi effetti collaterali è riportato nello studio di Rechtschaffen et al [3]. Questa è stata tra le prime verifiche sperimentali che documentano come i ratti deprivati completamente del sonno giungono a morte in poche settimane. In queste condizioni i ratti perdono peso, nonostante essi assumano una maggiore quantità di cibo, e perdono progressivamente la capacità di regolare la loro temperatura corporea. In questi ratti è stata osservata una maggiore incidenza di infezioni, un'indicazione dell'indebolimento del loro sistema immunitario, e la presenza di lesioni alla pelle. Questa sindrome è strettamente correlata alla privazione di sonno, e dimostra la presenza di una relazione che esiste tra la termoregolazione e il sonno. Dal punto di vista della conservazione dell'energia, una delle funzioni del sonno è quella di ricostituire i livelli cerebrali di glucosio, scesi durante le ore di veglia. In linea con questa idea, c'è il fatto che gli esseri umani e altri animali dormono normalmente di notte. Poiché durante la notte fa generalmente più freddo, l'attività notturna richiede più energia per la termoregolazione. Inoltre, la temperatura corporea segue un ciclo di 24 ore, raggiungendo il suo minimo nella notte. Come è logico aspettarsi, il metabolismo dell'uomo, misurato come consumo di ossigeno, diminuisce durante il sonno. Qualunque sia la ragione del dormire, il sonno nei mammiferi è evidentemente necessario per la sopravvivenza. Nell'uomo la mancanza di sonno comporta una riduzione delle funzioni mnemoniche e cognitive e, se lo stato di deprivazione persiste, possono comparire oscillazioni dell'umore e persino allucinazioni.

Una svolta fondamentale per lo studio e l'analisi del sonno è stata la scoperta dell'esistenza di una corrente presente nel cervello, e la possibilità di registrarla. Uno dei primi studi che dimostrano la presenza di una corrente nel cervello di topi, gatti e scimmia è stato condotto da Richard Caton [4]. Gli strumenti utilizzati sono stati un galvanometro e una serie di elettrodi, posti a contatto con l'animale, il quale non poteva muoversi. In primo luogo, si è dimostrata la presenza di questa corrente all'interno del cervello di tutti gli animali analizzati. Inoltre, è stato evidenziato che, in base alla posizione dell'elettrodo varia anche la registrazione e la corrente registrata. In secondo luogo, è stata osservato come le variazioni della corrente sono fortemente correlate al movimento del corpo e alla condizione mentale dell'animale. L'esempio più eclatante è proprio la differenza di questa corrente durante il sonno e la veglia dell'animale.

Maggiore importanza hanno avuto i risultati dello studio di Berger nel 1929 [5], che scopri e registrò, per primo, l'elettroencefalogramma nell'uomo. Nel 1929 Berger ottenne i suoi primi risultati importanti;

nella registrazione dell'attività cerebrale, egli identificò delle onde regolari di circa 10 cicli per secondo, che definì "ritmo alpha", in quanto rappresentano le prime forme d'onda scoperte all'interno del segnale umano EEG. Negli anni successivi, Berger accumulò 1133 registrazioni, di 76 soggetti, attraverso i quali scoprì la presenza di un altro ritmo caratteristico del segnale EEG che definì ritmo Beta. Inoltre, egli riportò che l'ampiezza delle onde Beta è minore di quella Alpha, e che il ritmo Beta è relazionato maggiormente ad uno stato di maggiore concentrazione. Nel 1931 Berger scoprì che le onde alpha tendevano a diminuire durante il sonno o in condizioni di anestesia. In generale, possiamo identificare Berger come il primo che diede il via allo studio dell'EEG nell'uomo. Altri dopo di lui, continuarono a studiare questo segnale, che sembrava essere una possibile risposta a diverse patologie neuronali, come l'epilessia. Allo stesso tempo, questo segnale permette di capire lo stato di attenzione e concentrazione di un soggetto, in base alle diverse forme d'onda e ritmi che sono presenti.

3.2 PATOLOGIE DEL SONNO

L'importanza clinica del sonno appare ovvia considerando l'incidenza delle sue anomalie (insonnie). Moltissime persone nel corso della loro vita si trovano ad affrontare qualche tipo di problema legato al sonno. Tra le patologie legate al sonno più comunemente riscontrabili vi sono l'insonnia, l'apnea del sonno, la sindrome cosiddetta delle "gambe senza riposo" e la narcolessia.

L'insonnia, o incapacità di dormire, può avere molte cause:

- L'insonnia episodica, a breve termine, può derivare dallo stress, dal malessere da fuso orario o, più semplicemente, dall'aver bevuto troppo caffè. Di solito questi problemi possono essere superati migliorando le proprie abitudini di vita, evitando di assumere sostanze stimolanti come la caffeina prima del sonno e, in alcuni casi, ricorrendo a farmaci che favoriscono il sonno. Forme di insonnia più gravi sono quelle associate a disordini psichiatrici come la depressione. In questo caso è probabile che venga alterato il bilanciamento tra i sistemi colinergici, adrenergici e serotoninergici che controllano l'inizio e la durata del ciclo del sonno.
- L'insonnia perdurante, a lungo termine, è un problema particolarmente importante nell'età avanzata, poiché le persone anziane dormono di meno, sono soggette più facilmente agli stati depressivi e spesso assumono farmaci che interferiscono con i sistemi di neurotrasmissione che regolano il sonno.

L'apnea nel sonno, un'anomalia che consiste nell'arresto del respiro durante il sonno, colpisce spesso i maschi obesi di mezz'età. I soggetti che soffrono di apnea nel sonno possono svegliarsi centinaia di volte durante la notte e, di conseguenza, essi hanno una ridotta quantità, o addirittura una completa

mancanza di sonno a onde lente e passano meno tempo in fase REM (rapid eye movement). Queste persone sono quindi afflitte da stanchezza cronica durante il giorno e spesso sono colpiti da depressione che, a sua volta, tende ad acutizzare il problema. In alcuni individui ad alto rischio l'apnea nel sonno può condurre a morte improvvisa per arresto respiratorio. Questi effetti sono dovuti al collasso delle vie respiratorie e alla conseguente interruzione del flusso d'aria. Durante il sonno normale la frequenza del respiro rallenta e il tono muscolare diminuisce in tutto il corpo, compresa la faringe. Nel caso in cui, durante il sonno, i circuiti nervosi del tronco dell'encefalo, che controllano i movimenti della parete toracica o dei muscoli della faringe, siano compromessi, o nel caso in cui le vie aeree siano compresse dall'eccessivo peso corporeo, la faringe tende a collassare quando i muscoli si rilasciano durante il respiro. Di conseguenza i livelli di ossigeno diminuiscono e il riflesso di inspirare più aria che ne deriva provoca il risveglio delle persone affette da questo problema.

Una terza anomalia del sonno è la "*sindrome delle gambe senza riposo*", una patologia familiare che causa fastidiose sensazioni di brivido, formicolio e punzecchiature nelle gambe e nei piedi, nonché un impulso a muoverli per cercare sollievo. Le persone affette da questa sindrome esibiscono un costante movimento delle gambe durante il giorno e un'elevata frammentazione del sonno di notte. Le basi neurologiche di questa particolare patologia non sono note ma i sintomi della malattia possono essere spesso alleviati utilizzando farmaci che inibiscono il rilascio di dopamina.

Il disordine del sonno che è stato meglio compreso in termini neurobiologici è la *narcolessia*. Gli individui affetti da narcolessia sono soggetti a frequenti "attacchi di sono REM" durante il giorno: essi entrano nella fase di sonno REM direttamente dallo stato di veglia senza passare attraverso la fase di sonno non-REM. Durante questi episodi le persone possono entrare in stato di cataplessia (perdita temporanea del tono muscolare) e crollare a terra. Passi importanti nella comprensione delle cause della narcolessia sono stati fatti grazie agli studi condotti su cani portatori di un difetto genetico, che dà origine a una malattia simile a quella umana. In questi animali la narcolessia è causata da una mutazione nel gene per il recettore 2 dell'ipocretina (Hcrtr2). Le ipocretine (o orexine) sono neuropeptidi presenti nella regione tuberale dell'ipotalamo. Queste cellule ipotalamiche sono proiettate verso la formazione reticolare, il locus coeruleus e il nucleo dorsale del rafe, tutte regioni coinvolte nel controllo di vari aspetti del sonno. Questo modello animale suggerisce che la mutazione in Hcrtr2 causa una ipereccitabilità dei neuroni che generano il sonno REM e/o una compromissione dei circuiti che lo inibiscono. Il trattamento farmacologico prevede l'utilizzo di antidepressivi e stimolanti amfetamino-simili.

Le *parassonie*, invece, sono delle patologie legate al brusco risveglio dal sonno. Tra queste si distinguono:

- *L'ebbrezza da sonno*, caratterizzata da episodi di marcata confusione e disorientamento che si manifestano a seguito di un risveglio improvviso da un sonno profondo:
- *Il sonnambulismo,* una forma complessa di comportamento automatico che comprende la possibilità che il paziente addormentato percorra una certa distanza camminando. Durante l'episodio di sonnambulismo il paziente non è sveglio o cosciente ed è difficile comunicare con lui;
- *Il terrore notturno* è costituito da un risveglio improvviso durante il quale il paziente strilla e si mette a sedere sul letto in uno stato acuto di terrore. L'attività del sistema nervoso autonomo aumenta e provoca tachipnea, tachicardia e aumento del tono muscolare. Al terrore notturno non è associato alcun contenuto cognitivo o onirico.

Tutte e tre queste forme di *parasonnia* cominciano durante il sonno non-REM. I meccanismi fisiopatologici non sono stati ancora chiariti del tutto, anche se sono stati identificati alcuni fattori scatenanti: privazione del sonno, l'azione di sostanze che deprimono il sistema nervoso centrale (alcool), la febbre e l'età giovanile.

3.3 METODI DI CLASSIFICAZIONE DELLE FASI DEL SONNO

Lo studio di H. Davis [6] dimostrò che durante il sonno i pattern dei potenziali presenti nel cervello variano in modo sistematico. In questo studio si evidenziano 5 stadi del sonno, che rappresentano la prima classificazione delle fasi del sonno.

Le fasi definite in questo studio sono:

- Stadio A, ritmi alpha interrotti;
- Stadio B, basso voltaggio nel segnale, con il ritmo alpha degradato e perso quasi del tutto;
- Stadio C, presenza di fusi o "spindles", piccoli gruppi di attività con frequenza di 12-16 Hz, che si presentano insieme ad onde "delta" con durata di almeno 0.2 secondi;
- Stadio D, presenza di una quantità maggiore e random di fusi e onde delta con ampiezza maggiore;
- Stadio E, random: non appaiono più i treni di spindles, mentre le onde delta continuano ad essere presenti con un'ampiezza e durata maggiore.

3.1.1 Rechtschaffen & Kales

La classificazione delle fasi del sonno, appena descritta, è stata ampiamente modificata negli anni successivi [7]. Infatti, era necessario avere una classificazione standard per descrivere i diversi stati in

cui un individuo si trova durante il sonno. L'obiettivo era trovare una metodologia che permettesse di confrontare segnali dello stesso individuo in tempi diversi, o segnali di individui diversi facendo una classificazione standard e univoca per tutti. In questo modo era possibile analizzare o cercare delle caratteristiche del segnale in soggetti patologici, che potessero essere un'indicazione di quella patologia o di un particolare stato. La classificazione identifica sei diverse fasi; la svolta fondamentale è rappresentata dall'uso dei cosiddetti segnali polisonnografici (PSG):

- *L' elettroencefalogramma* (EEG), traduce l'attività cerebrale in onde elettriche.
- *L' elettrooculogramma* (EOG), registra i movimenti oculari e li traduce in onde elettriche.
- *L'elettromiogramma* (EMG), registra l'attività muscolare (solitamente in polisonnografia quella del muscolo miloioideo).

Registrazione EEG

Gli elettrodi potevano variare posizione e riferimento; ma, idealmente, è raccomandato l'uso di un gran numero di elettrodi in modo da occupare gran parte del cranio. In questo modo è più facile identificare, all'interno dell'EEG, tutte le caratteristiche distintive delle varie fasi. Se la registrazione è limitata dall'uso di una sola derivazione, è raccomandato l'uso di C4/A1 o C3/A2. Poiché il pattern dell'EEG è tendenzialmente sincrono a destra e sinistra, si può usare, indistintamente, il lato destro o sinistra. Come riferimento è consigliato l'utilizzo del lobo dell'orecchio o la regione mastoidea, usata anche come riferimento per il segnale oculare.

Registrazione EOG

Il segnale oculare è necessario per discriminare le onde che derivano da un movimento oculare, che essendo sentite anche dalle derivazioni nel cranio rischiano di essere confuse con pattern distintivi (attività cerebrale), necessari per la classificazione delle diverse fasi. La procedura raccomandata prevede l'utilizzo di un elettrodo posto approssimativamente a 1 cm sopra la linea dell'occhio con l'elettrodo di riferimento nel lobo di posizione opposta, o nella porzione mastoidea dell'osso temporale. Mentre l'altro elettrodo deve essere posizionato 1 cm sotto la linea dell'occhio, con riferimento sempre nel lobo opposto o nella porzione mastoidea. I segnali oculari dovevano avere lo stesso riferimento, ossia entrambi riferiti rispetto all'osso mastoide o al lobo opposto ad essi.

Registrazione EMG

L'attività muscolare di interesse è l'attività del muscolo del mento, utile per la classificazione della fase di sonno REM.

3.1.1.1 Fasi del sonno

Una prima grande distinzione può essere effettuata considerando lo stato di veglia, di sonno non-REM e di sonno REM. La veglia è caratterizzata sempre da un'attività cerebrale con alte frequenze, che indicano appunto una maggiore concentrazione del soggetto. Le fasi di sonno REM sono caratterizzate da una diminuzione delle frequenze e dall'ampiezza delle onde crescente. La fase REM, invece, viene definita anche sonno paradossale, in quanto ha un andamento inaspettato. Essa rappresenta la fase di sonno profondo, dove il soggetto sogna.

Le fasi del sonno sono classificate nel seguente modo:

- Stadio W (wakefulness), caratterizzato da un tracciato EEG con attività alpha e/o basso voltaggio, con frequenze miste;
- Movement Time (TM), tutte quelle epoche in cui la poligrafia è oscurata dal movimento del corpo dell'individuo;
- Stage 1, un'attività con basso voltaggio e frequenze miste, senza la presenza di movimenti rapidi oculari (REMs);
- Stage 2, presenza di fusi (treni di frequenza tra i 12 e 16 Hz) e la presenza di onde ad alto voltaggio, complessi K, con una attività di base a bassa ampiezza e frequenze miste;
- Stage 3, moderata presenza di onde delta, lente e di grande ampiezza;
- Stage 4, elevata presenza di onde delta, lente e di grande ampiezza.

La fase NREM o (Non-REM), è rappresentata dallo stadio 1, 2, 3 e 4 combinati. Lo stadio REM, presenta movimenti oculari rapidi, bassa ampiezza dell'elettromiografia e il segnale EEG è caratterizzato da frequenze miste a basso voltaggio. Dalla tabella 1 si possono osservare nella tabella 1.

Fase del sonno	Criteri per la classificazione (EEG)
WAKE (wakefulness)	Onde alpha e onde miste a basso voltaggio
MT (Movement Time)	Elevato movimento del corpo
N1 (NREM 1)	Onde theta e possibili onde al vertice
N2 (NREM 2)	Onde Theta, complessi K e fusi del sonno
N3 (NREM 3)	Moderata presenza di onde delta, con alta ampiezza
N4 (NREM 4)	Elevata presenza di onde delta, con alta ampiezza
REM (REM)	Onde theta, con possibili onde alpha, onde triangolari o a dente di sega

Tabella 1 *Fasi del sonno Rechtschaffen & Kales*

3.1.2 American Academy of Sleep Medicine (AASM)

Al giorno d'oggi il metodo di scoring delle fasi del sonno, però, è un altro, o per meglio dire una rivisitazione della classificazione di Rechtschaffen & Kales. Nel 2007 l'American Academy of Sleep Medicine (AASM) [8] modificò le linee guida della classificazione delle fasi del sonno descritta da Rechtschaffen & Kales [7], proponendo una nuova metodologia di classificazione. Il manuale AASM permette sempre una macro distinzione delle fasi di veglia, sonno non-REM e sonno REM. Anche questo metodo di classificazione prevede l'analisi dei tre segnali, EEG EMG e EOG. Le modifiche più evidenti sono:

- Unione degli stadi 3 e 4 di Rechtschaffen & Kales, in un unico stadio N3, detto anche sonno a onde lente (SWS);
- L'abolizione dello stadio "movement time".

Tutti i segnali vengono analizzati in epoche di durata di 30 s, che vengono classificate in una delle seguenti fasi (fig. 11 e tabella 2):

- Fase WAKE (wakefulness);
- Fase NON-REM 1 (N1);
- Fase NON-REM 2 (N2);
- Fase NON-REM 3 (N3);
- REM.

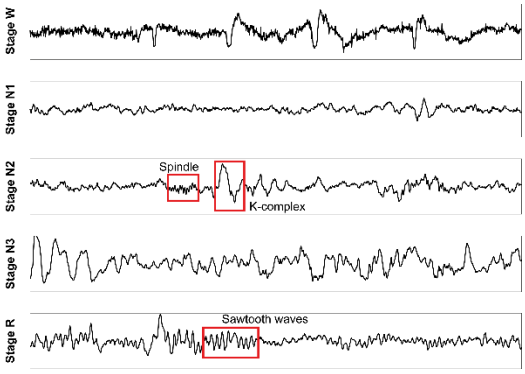

Figura 11 *Fasi del sonno AASM*

Fase del sonno	Criteri per la classificazione (EEG)
WAKE (wakefulness)	Onde alpha e onde beta
N1 (NREM 1)	Onde theta, LVMF e possibili onde al vertice
N2 (NREM 2)	Onde theta, complessi K e fusi del sonno
N3 (NREM 3)	Onde delta, con ampiezza minima 75 µV
REM (REM)	Onde theta e LVMF, con possibili onde alpha e treni di onde triangolari o a dente di sega

Tabella 2 *Fasi del sonno AASM*

Nel manuale vengono definite le linee guida per la registrazione dei tre segnali, utilizzati anche secondo Rechtschaffen & Kales. L'EEG viene misurato attraverso l'uso di elettrodi che vengono posti sul cuoio capelluto del paziente, in posizioni precise, descritte dallo standard 10-20. Le derivazioni indispensabili per questa analisi sono derivazioni frontali, centrali e occipitali destre. Le derivazioni consigliate per il segnale EEG e EOG sono riportate nella tabella 3, dove con E1 si intende la posizione dell'elettrodo posto 1 cm sotto l'occhio sinistro (LOC), mentre con E2 la posizione dell'elettrodo posto a 1 cm dall'occhio destro (ROC).

	Derivazioni EEG						**Derivazioni EOG**	
Derivazioni standard	F4-M1	C4-M1	O2-M1	F3-M1	C3-M2	O1-M2	E1- M2	E2-M2
Derivazioni alternative	Fz – Cz	Cz – Oz	C4 – M1	FPz – C3	C3 – O1	C4 – M2	E1- M2	E2-M2

Tabella 3 *Derivazioni del prelievo del segnale EEG EOG*

Per quanto riguarda la registrazione del segnale EMG i tre elettrodi dovrebbero essere posizionati

- Uno lungo la linea mediana, posto a 1 cm sopra il bordo inferiore della mandibola;
- Uno 2 cm sotto il bordo inferiore della mandibola e 2 cm a destra della linea mediana;
- Uno 2 cm sotto il bordo inferiore della mandibola e 2 cm a sinistra della linea mediana.

3.1.2.1 Fase Wake

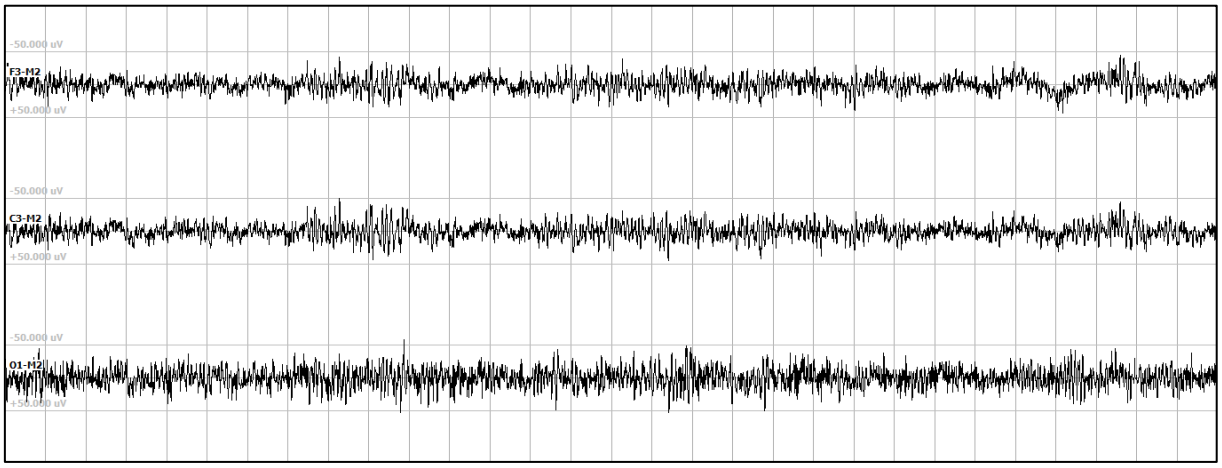

Figura 12 *Fase Wake*

Un classico esempio della fase Wake si può osservare nella figura 12, dove sono rappresentate le derivazioni del segnale EEG frontale, centrale e occipitale. L'EEG è caratterizzato da frequenze tra gli 8-12 Hz, tipiche della banda alpha. Infatti, se l'epoca contiene più del 50% di frequenza alpha, essa viene scorata automaticamente come wakefulness. Bisogna sempre tener contro che le frequenze della banda alpha sono maggiormente visibili nelle derivazioni occipitali, soprattutto nella fase di veglia. Infatti, solo quando si passa alle fasi successive, tipiche del sonno (N1, N2) si potrebbero vedere dei treni alpha anche in sede centrale. L'attività EOG ha un fondo di attività irregolare, con picchi stretti e movimenti oculari di frequenza compresa tra 0.5 e 2 Hz. L' attività EMG mostra un tono muscolare del mento alto o normale.

L'inizio del sonno viene definito come la prima epoca che viene scorata diversa dalla fase W. In molti soggetti questa fase di solito tende a essere la fase N1.

3.1.2.2 Fase non-rem 1 (N1)

La prima epoca diversa dalla veglia viene definita sonno N1 e, generalmente, occupa il 5% della durata totale del sonno. Nella fig. 13 è riportato un esempio dell'andamento del segnale EEG (F3-M2, C3-M2, O1-M2), in cui è evidenziato un cluster di onde appuntite al vertice.

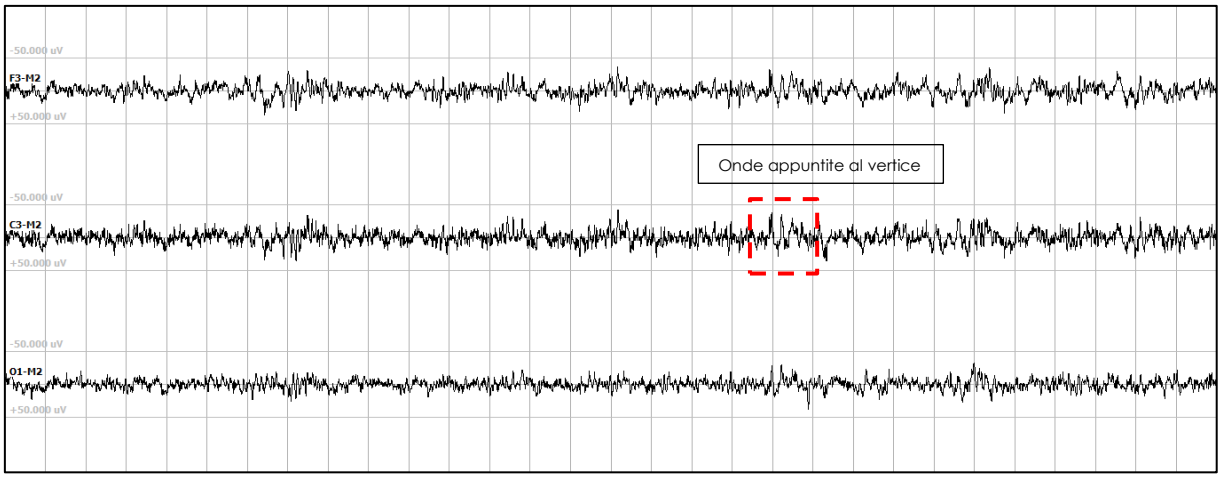

Figura 13 *Fase N1*

L'attività del segnale EEG predominante è formata da onde theta. In generale, si presenta un tracciato con frequenze miste e a bassa ampiezza, definito anche LVMF (low voltage mixed frequency). In questa fase è possibile che siano presenti delle onde definite onde appuntite al vertice. L'attività EOG mostra movimenti oculari lenti (Slow Eye Movement o SEMSs). L'attività EMG è variabile, ma di solito è minore rispetto alla fase di W.

Onde appuntite al vertice

Le onde al vertice sono un elemento distintivo della fase N1 (fig. 16); possono essere presenti in questa fase, ma senza essere necessarie per classificare una fase come N1, ma non si presentano mai in altre fasi. Queste onde hanno una morfologia che si differenzia dal resto del tracciato EEG. Sono caratterizzate da una deflessione negativa seguita da una deflessione positiva, con durata complessiva (deflessione negativa e positiva) di meno di 0.5 secondi e un'ampiezza di almeno 200 µvolt. Queste onde sono maggiormente viste in sede frontale o centrale e di solito durante la prima metà della fase N1.

Fase non-rem 2 (N2)

La seconda fase di sonno non-REM è definita non-REM 2 o N2 (fig. 14 e 15), e occupa circa il 50% del tempo totale di sonno. Questa è caratterizzata da onde theta di fondo, con la presenza di particolari onde definite complessi K e/o fusi del sonno (o spindles). L'attività EOG è simile a quella dell'EEG. L'attività EMG ha un'ampiezza variabile, ma di solito sempre minore della fase di W.

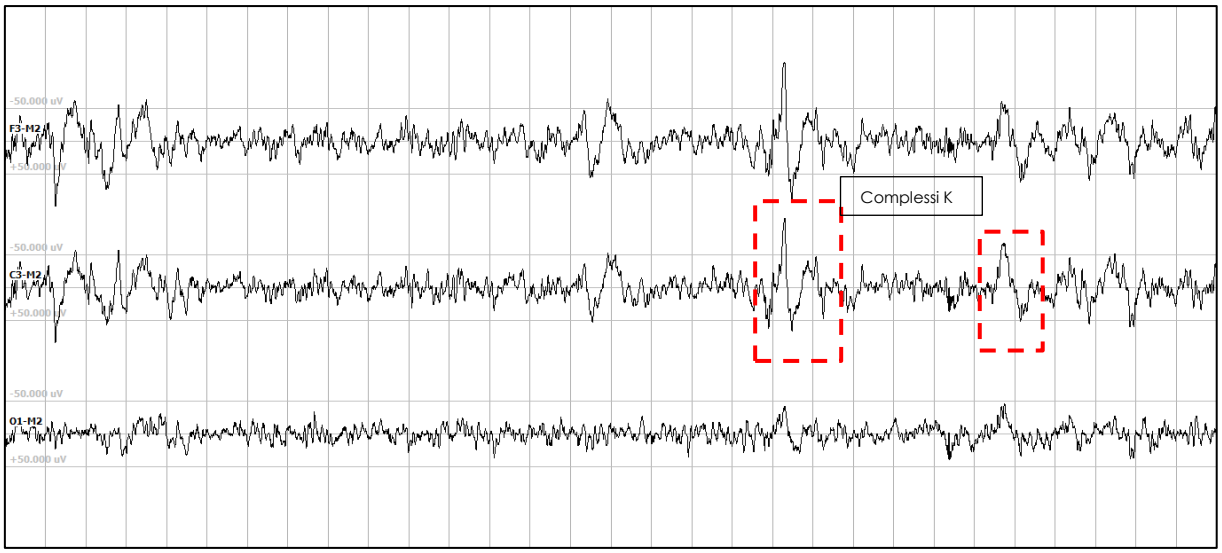

Figura 14 *Fase N2*

Complessi k

I complessi K sono onde che caratterizzano la fase N2 in modo univoco (fiig.14). Sono onde che hanno una deflessione negativa seguita da una deflessione positiva, con durata complessiva di almeno 0.5 secondi. Sono delle onde che quindi si evidenziano rispetto all'attività di fondo dell'EEG, con un picco maggiore rispetto all'ampiezza di base. Possono avere un andamento bifasico, ma anche trifasico. Sono maggiormente viste in sede centrale e frontale, ma si possono vedere anche nella sede occipitale, con una minore ampiezza. Non esiste un valore di ampiezza assoluto che deve avere l'onda per essere definito come complesso K e, in aggiunta, esiste una variabilità nell'ampiezza inter-soggetto molto elevata. Per esempio, l'ampiezza e morfologia dei complessi varia molto in soggetti con età diversa: nei

giovani i complessi sono maggiormente definiti e con ampiezza più elevata rispetto a persone di maggiore età.

Fusi del sonno

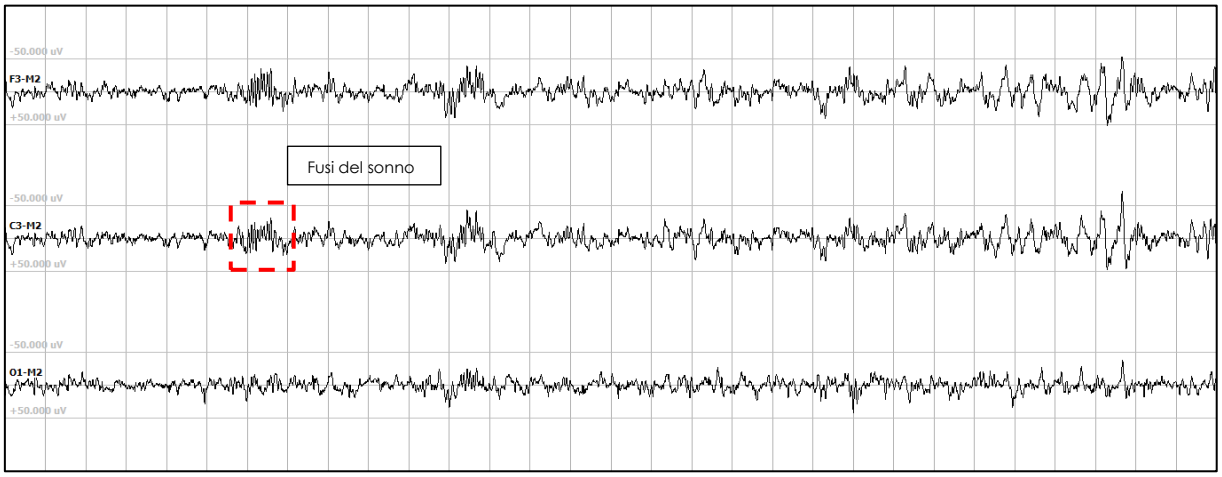

Figura 15 *Fase N2*

I fusi sono dei brani di epoca che sono formati da una frequenza compresa tra i 12-16 Hz (fig. 15). Questi sono visibili in sede centrale e frontale, ma non in zona occipitale. Sono dei treni di frequenza simili ai treni alpha. In generale, i fusi sono irregolari e di maggiore ampiezza rispetto al ritmo di fondo; tendenzialmente hanno un andamento fusiforme, a differenza dei treni alpha. La loro durata deve essere compresa tra 0.5 e 1.5 secondi. Questi due pattern sono fondamentali per classificare un'epoca come fase N2. Infatti, si continua a classificare le epoche successive come N2 sempre in presenza di complessi K, non associati a microrisvegli, o in presenza di fusi.

L'inizio della fase N2, quando le epoche precedenti sono diverse da N2, avviene in uno dei seguenti casi:

- Presenza di complessi K e/o fusi nella seconda metà dell'epoca, che comporta la classificazione dell'epoca seguente N1 e la successiva automaticamente N2;
- Presenza di complessi K o fusi dalla prima metà dell'epoca, che comporta la classificazione dell'epoca corrente come N2.

I complessi K devono sempre essere non associati ad un microrisveglio.

La fine dello stadio N2 può essere causata da:

- Transizione alla fase di W
- Un microrisveglio

- Un maggiore movimento del corpo, seguito da movimenti oculari lenti e un tracciato EEG con frequenze miste a bassa ampiezza
- Transizione alla fase N3
- Transizione alla fase R

Fase non-rem 3 (N3)

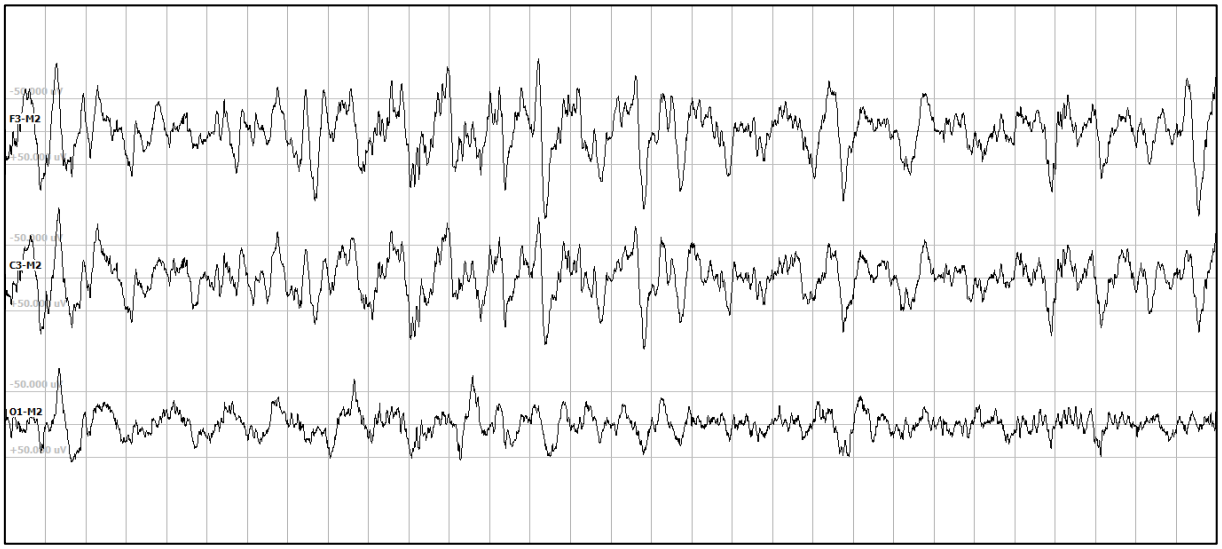

Figura 16 *Fase N3*

La terza fase del sonno non-rem N3 (fig.16) è caratterizzata da un tracciato EEG con frequenza di 0.5-3 Hz, con ampiezza picco-picco maggiore di 75 µV, per almeno il 20 % dell'epoca. Di solito questa fase occupa il 20-25 % del tempo del sonno totale. L'attività EOG è simile all'EEG. L'attività EMG ha un'ampiezza variabile, di solito minore di N2 e spesso minore della fase REM.

Onde delta

Le onde delta sono l'elemento distintivo della fase N3. Queste onde hanno un andamento lento e devono avere un'ampiezza di almeno 75 µV. Sono visibili nella derivazione frontale, centrale e occipitale.

Fase rem (REM)

Per rappresentare la fase REM inseriamo nella fig. 17 anche i due segnali oculari, rappresentati in blu.

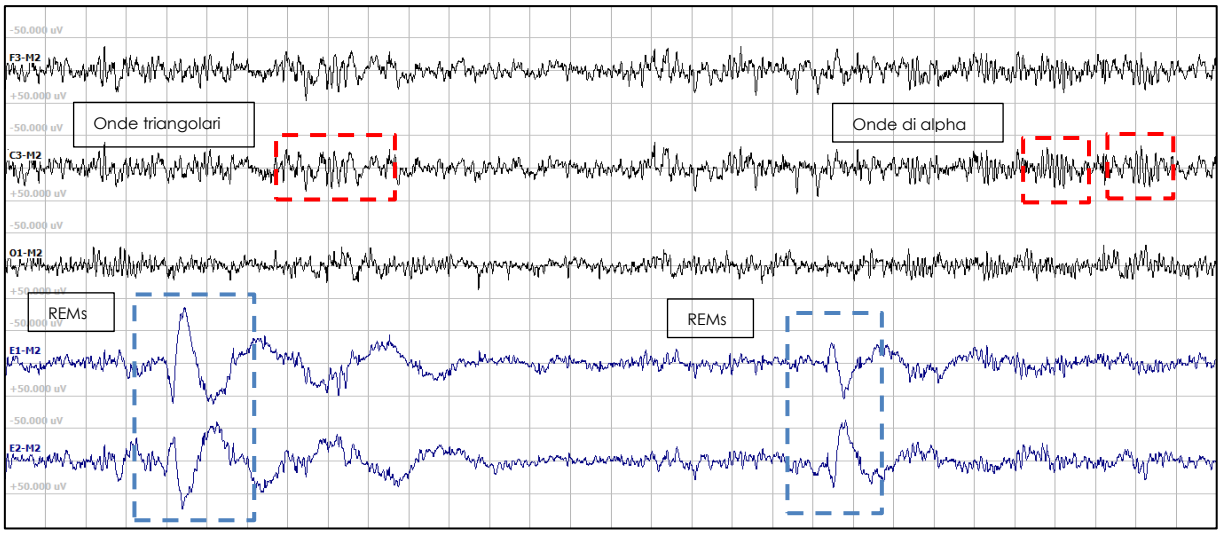

Figura 17 *Fase REM*

La fase di sonno REM è la fase più ambigua del sonno, tanto da essere definita anche come sonno paradossale. È una fase di sonno profondo, ma a differenza di ciò che ci si può aspettare, non si presenta un'attività cerebrale minore o tipica di rilassamento, con attività a basse frequenze. L'attività dell'EEG è formata da onde theta e frequenze di fondo miste a bassa ampiezza. Ma in questa fase si possono presentare treni di onde alpha (fig.17), tipiche di uno stato di attività cerebrale, che però appare con una frequenza 1 o 2 Hz minore rispetto ai treni di onde alpha della fase Wake. Un'altra caratteristica distintiva è la possibile presenza di onde triangolari o a dente di sega (fig. 17), con frequenza di 2-6 Hz, precedute da treni di movimenti oculari rapidi. L'attività dell'EOG mostra la presenza di movimenti oculari rapidi (evidenziati in blu nella fig.17). L'EMG ha un'attività notevolmente ridotta rispetto alle fasi di sonno non rem.

La fine della fase REM può essere causata da uno dei seguenti eventi:

- Passaggio allo stadio W o N3;
- Presenza di un microrisveglio, seguito da attività EEG con frequenze miste a bassa ampiezza;
- Un maggior movimento del corpo umano seguito da movimenti oculari lenti, con un tracciato EEG a frequenza miste e bassa ampiezza (epoca scorata N1);
- Presenza di complessi K o fusi nella prima metà dell'epoca e in assenza di movimenti oculari rapidi.

Per quanto riguarda le epoche che sono oscurate da un artefatto muscolare o movimenti che oscurano più del 50% della durata non possono essere classificate in modo preciso. Queste se hanno un ritmo alpha presente per una parte dell'epoca anche inferiore a 15 secondi vengono classificate come stadio Wake. Se non è distinguibile ritmo alpha, ma l'epoca precedente o successiva è classificabile come

stadio Wake con un maggior movimento del corpo viene scorata come stadio W. In tutti gli altri casi, l'epoca viene scorata come l'epoca successiva.

3.1.3 Algoritmi automatici per il riconoscimento delle fasi del sonno

Vista l'importanza clinica del sonno e delle sue anomalie, negli ultimi anni è cresciuto notevolmente il numero di pazienti che si sottopone agli esami per la verifica della qualità del sonno. I soggetti si sottopongono ad un test di polisonnografia, che prevede una registrazione dei segnali EEG, EOG, EMG, ECG e la misura dei livelli di ossigeno nel sangue. Tutti questi segnali poi vengono analizzati e classificati da una serie di tecnici; questo procedimento prevede un grosso dispendio di tempo e la necessità di tecnici con un alto livello di conoscenza della materia. Per facilitare questo procedimento, sono stati implementati una serie di classificatori automatici, con l'obiettivo di classificare le epoche di un tracciato EEG nelle fasi del sonno secondo lo standard AASM [8]. Nella figura 18 è rappresentato il flow-chart base di questi algoritmi automatici, caratterizzato da tre fasi:

- Iniziale pre-processing dei segnali acquisiti;
- Estrazione di un set di variabili dal segnale (feature extraction);
- Classificazione delle epoche.

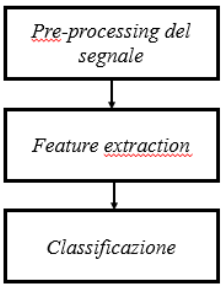

Figura 18 *Flow-chart degli algoritmi automatici*

Il pre-processing prevede un filtraggio dei segnali nella banda tra 0.1 e 50 Hz, in modo da eliminare tutti i disturbi e rumori, selezionando solo la banda di frequenze di interesse del segnale EEG. La feature extraction prevede la selezione di una serie di variabili, che possono essere calcolate nel dominio del tempo, nel dominio della frequenza o nel piano tempo-frequenza. La classificazione viene effettuata utilizzando diversi tipi di classificatori automatici, che ricevono come input un set di variabili, estratte dal segnale, attraverso il quale effettuano una classificazione; le possibili varianti in tutti gli studi sono la metodologia di feature extraction e il tipo di classificatore utilizzato.

Nello studio [9] sono state implementate due metodologie di feature extraction, la prima seleziona un set di variabili calcolate a partire dalla trasformata di Fourier, mentre la seconda utilizza variabili calcolate dalla *short-time Fourier transform* (STFT); è stato testato questo metodo alternativo, in quanto i parametri calcolati direttamente dalla trasformata di Fourier non permettevano risultati soddisfacenti, a causa del problema di non-stazionarietà del segnale EEG. Sono stati testati questi due approcci di feature extraction attraverso l'utilizzo di quattro classificatori diversi: *Linear Discriminant Analysis* (LDA), *k-nearest neighbor* (k-NN), *Support Vector Machines*(SVM) e*Relevant Vector Machines* (RVM). Le migliori prestazioni sono state ottenute con il classificatore RVM, che utilizza una funzioni di kernel lineare; con questo classificatore si ottiene un'accuratezza media del 76.7%, un'elevata sensibilità per le epoche di fase W, N2, N3, REM, rispettivamente il 79.1%, 85.6%, 87.9%, 77.6%, mentre per la fase N1 la sensibilità rimane bassa, 23.2%. Anche nello studio di Khalighi et al. è stato

utilizzato un classificatore SVM, attraverso il quale è stato possibile verificare le variazioni delle prestazioni dello stesso classificatore utilizzando combinazioni di derivazioni dei segnali EEG, EOG, e EMG. [10] Le migliori prestazioni per la classificazione di sonno-veglia, sono state ottenute usando la combinazione di sei segnali, C3, C4, O1, LOC (segnale oculare sinistro), ROC (segnale oculare destro), e segnale EMG del mento; l'accuratezza è pari al 94.58%, mentre i valori di sensibilità e specificità ottenuti sono rispettivamente 83.26% 96.06%. Mentre per la classificazione delle diverse fasi del sonno, le migliori prestazioni sono ottenute con i nove canali, C3, C4, O1, O2, F3, F4, LOC, ROC e segnale EMG del mento. In quest'ultimo caso l'accuratezza della classificazione è pari al 92.04%, mentre i valori di sensibilità e specificità sono 74.74% e 94.64%. Musa Peker et al. hanno strutturato un classificatore a singolo canale EEG, testato per le fasi di sonno secondo R&K [7] e il manuale AASM [8]. Un altro algoritmo proposto [11] prevede una prima fase di pre-processing del segnale, una successiva feature extraction, attraverso *complex-valued non linear features* (CVNF), in cui si selezionano i parametri da dare come input ad una rete neurale particolare, la *complex-valued neural network* (CVANN). La classificazione secondo lo standard AASM ha dato migliori risultati rispetto allo standard di R&K; infatti, nella classificazione di R&K il classificatore ha scarse prestazioni per le fasi S3 e S4, che sono molto simili e che, invece, vengono classificate nello standard di AASM come unica classe, permettendo migliori prestazioni del classificatore. In generale, si ottengono elevati valori di accuratezza, con il 91% per la classificazione di R&K e il 93.58% per la classificazione secondo AASM. Un altro esempio è stato presentato nello studio [12] in cui è stato sviluppato un semplice classificatore, che utilizza una serie di caratteristiche del segnale, quali la potenza media, la potenza di banda theta e alpha, calcolate in epoche di 5 secondi di segnale. Le prestazioni di questo classificatore sono molto buone, ottenendo un valore di sensitività pari all'85% e specificità par al 93.3%. Un'altra tipologia di classificatore che usa l'approccio *data-driven* è stato presentato da Kocha et al [13]. In questo studio, oltre a considerare le fasi secondo lo standard R&K, è stata osservata anche la latenza del sonno e le transizioni nelle diverse fasi del sonno. *I se*gnali utilizzati sono due canali del segnale EEG, centrale e occipitale, e il segnale oculare, dei quali sono state calcolate le potenze spettrali in epoche di 1 secondo. Il classificatore è stato testato in segnali di pazienti sani, pazienti con patologie di tipo non neurodegenerativo e di tipo neurodegenerativo. Sono risultate buone prestazioni per i tre gruppi analizzati, con una accuratezza del 68 %. Un approccio ancora diverso e alternativo è l'utilizzo delle reti neurali artificiali (Artificial neural network ANN) che viene proposta nello studio di [14]. attraverso questo classificatore si ottengono buone prestazioni. L'accuratezza su tutte le epoche è il 74%, ottenendo valori di accuratezza maggiori del 70 % per tutte le fasi considerate singolarmente (nel dettaglio si ha un'accuratezza pari al 72.6% per la fase 1, 73.3% per fase 2, 78.0% per la fase 3, 72.3% per la fase 4, 77.3% per la fase REM).

3.1.4 Hori & Tanaka

Una successiva classificazione degli stadi del sonno, basata sempre sull'analisi dell'EEG, viene definita nello studio di T. Hori [15]. La classificazione si stravolge, in quanto prevede la presenza di 9 stadi; questa può essere, infatti, definita anche come analisi microstrutturale del sonno. L'obiettivo di questo studio è l'identificazione di componenti topografici dominanti, che si presentano durante la fase di transizione tra la veglia e l'inizio del sonno. L'interesse è quello di andare a cercare dei micro-eventi che riescano a identificare questo passaggio da veglia a leggero rilassamento e poi sonno. In questa analisi, inoltre, non si vanno ad analizzare gli stadi più profondi del sonno come il REM e la fase N3, presenti invece nella classificazione standard.

La procedura per il prelievo del segnale è analoga a quella definita dalla metodologia classica. Ogni registrazione parte dopo aver spento la luce nella stanza, fino a cinque minuti dopo l'inizio del sonno N2, che viene classificato dalla metodologia standard. Il segnale va considerato in epoche di 30 secondi, che devono essere classificate manualmente. Per lo scoring il segnale da utilizzare è quello della derivazione C3; per i primi tre stadi è necessario anche lo studio del segnale O1 dove si evidenzia la presenza di attività alpha.

In linea generale, gli elementi e le caratteristiche necessarie per questa classificazione sono:

- Treni di frequenza alpha;
- EEG flattening, epoche composte da onde compresse;
- Attività theta;
- Presenza di onde al vertice;
- Presenza di fusi;
- Presenza di complessi K;
- Onde delta.

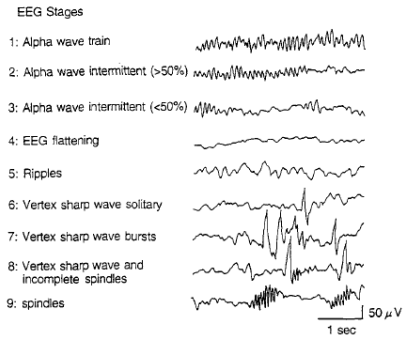

Figura 19 *Fasi del sonno (T. Hori)*

I nove stadi sono caratterizzati da:

- Stadio 1 – treni alpha: le epoche sono composte da treni alpha che hanno un'ampiezza di almeno 20 μV
- Stadio 2 – treni alpha intermittenti (A): le epoche sono composte da treni di alpha per almeno il 50% della durata dell'epoca con un'ampiezza minima di 20 μV, ma il restante dell'epoca deve essere rappresentativa di sonno e non di veglia, quindi basse frequenze;
- Stadio 3– treni alpha intermittenti (B): le epoche sono composte da treni di alpha per una durata minore del 50% rispetto alla durata dell'epoca con un'ampiezza minima di 20 μV, con il restante sempre una parte di sonno e mai di veglia o di artefatti;

- Stadio 4 – flattening: le epoche sono composte da onde soppresse che hanno un'ampiezza minore di 20 μV;
- Stadio 5 – ripples: le epoche sono composte da onde theta a basso voltaggio, con ampiezza compresa tra i 20 μV e 50 μV;
- Stadio 6 – onde appuntita al vertice solitarie: l'epoca contiene un'onda al vertice, ben definita;
- Stadio 7 – treni o burst di onde appuntita al vertice: l'epoca contiene almeno due onde appuntita al vertice ben delineate;
- Stadio 8 – onde appuntite al vertice e fusi incompleti: l'epoca contiene almeno un'onda appuntita al vertice ben definita, e un fuso incompleto (con durata minore di 0.5 secondi e ampiezza compresa tra 10 μV e 20 μV;
- Stadio 9 – fusi: le epoche contengono almeno 1 fuso ben delineato, di durata almeno 0.5 secondi e di ampiezza 20 μV.

Tutte le epoche che non verificano una di queste condizioni vengono classificate come non scorabili, o H0. Si nota, come prima differenza il numero diverso di stadi rispetto alla classificazione standard dell'AASM vista precedentemente. Gli stadi 1 e 2 corrispondono alla fase W; gli stadi 3-8 corrispondono allo stadio 1 del sonno non-REM (N1); lo stadio 9 corrisponde allo stadio 2 del sonno non-REM (N2). In questa classificazione si evidenziano i pattern caratteristici dello stato ipnagogico del soggetto. Nella tabella 4 sono rappresentate i criteri utilizzati per la classificazione.

Fase del sonno	Criteri per la classificazione (EEG)
H1	Onde alpha per tutta la durata dell'epoca ampiezza minore di 20 μV
H2	Treni intermittenti di onde alpha (più del 50%) ampiezza minore di 20 μV
H3	Treni intermittenti di onde alpha (meno del 50%) ampiezza minore di 20 μV
H4	Flattening
H5	Onde theta o ripples, con ampiezza compresa tra 20 e 50 μV
H6	Un' onda appuntita al vertice ben definita
H7	Treni o burst di onde appuntita al vertice ben definita
H8	Onda appuntita al vertice e fusi incompleti
H9	Fusi e possibili complessi K

Tabella 4 *Fasi del sonno secondo T. Hori*

In generale, si evidenzia che l'attività alpha domina nelle prime due fasi, che corrispondono appunto alla veglia, mentre nella terza fase l'attività alpha è ancora presente, ma diminuisce come durata (inteso rispetto alla durata dell'epoca considerata) e aumenta di ampiezza. Al contrario la banda theta e delta aumentano con l'addormentamento. Quindi l'inizio del sonno è caratterizzato da un aumento dell'attività a bassa frequenza, della successiva intromissione di onde al vertice e di fusi (prima parziali e poi totali). Inoltre, lo studio [16] ha evidenziato come tutti questi parametri si manifestano in modo diverso nelle diverse aree dello scalpo. In generale, l'attività è simile nei due emisferi, destro e sinistro, e per questo motivo, si usa solo un segnale di derivazione centrale. L'attività alpha è stata suddivisa in 3 bande definite alpha 1 (7.6 Hz-9.4 Hz), alpha 2 (9.6-11.4 Hz) e alpha 3 (11.6-13.4 Hz). Queste bande servono appunto per identificare la fase di veglia; anche se bisogna tener conto che la terza banda dell'alpha si sovrappone alle bande dei fusi del sonno che invece identificano la nona fase, la fase di sonno. L'attività alpha, presente nelle prime 3 fasi, è dominante nella regione parieto-occipitale; questa si muove dall'area posteriore verso la zona anteriore lungo la linea mediana dello scalpo. L'attività delta e theta domina nella regione frontale. Queste bande, insieme alla banda sigma (12-16 Hz), tendono a non migrare durante lo stato ipnagogico, rimanendo sempre nella zona frontale. Inoltre, altri studi condotti da Hori et al [17], riportano che questa modifica di localizzazione dell'attività alpha possa essere un'indicazione della fase del sonno. Il rapporto tra la banda alpha in sede anteriore e posteriore (A/P ratio) aumenta quando il soggetto passa dalla fase 1 alle 9, in funzione dello stato ipnagogico.

CAPITOLO 4

PERFORMANCE NEUROCOGNITIVA

4.1 PERFORMANCE NEUROCOGNITIVA

La performance neurocognitiva (PNC), negli ultimi anni, ha suscitato crescente interesse nel campo della ricerca poiché si è intuito come un miglioramento delle conoscenze porterebbe ad una riduzione dei costi sociali ed economici ma soprattutto ad una riduzione della mortalità in diverse condizioni; la PNC permetterebbe inoltre una maggior comprensione dei meccanismi patogenetici che sottendono a diverse malattie di pertinenza neurologica.

Per una migliore comprensione è necessario chiarire il significato e l'idea che generalmente si ha quando si parla di PNC: questa può essere definita come quel processo o azione mentale attraverso cui un soggetto acquisisce conoscenza, percezione, l'intuizione e il ragionamento. Attraverso questa capacità, il cervello riesce a controllare una serie di attività volontarie e involontarie, come ciclo sonno-veglia, attenzione, percezione, emozioni, sensazione di appetito-sazietà e memoria.

Quando si parla di PNC, una delle maggiori difficoltà è quella di verificare quando e come si presentano delle variazioni, in modo specifico delle diminuzioni di attività cerebrale, le quali possono creare delle situazioni pericolose per le persone. Trovare una metodologia che riesca a verificare e quantificare le variazioni può essere utile in una serie di campi applicativi: studiare la diminuzione di attenzione e vigilanza in persone durante la guida di un veicolo, trovare una spiegazione al catastrofico fenomeno definito "morti bianche", studiare patologie neurodegenerative, come Parkison o malattia di Alzheimer. Insomma, i campi di applicazione sarebbero i più variegati, e questo ci spiega il motivo dell'aumento di interesse e dell'importanza di questo argomento.

Per quanto riguarda la guida di veicoli motorizzati, è di fondamentale importanza riuscire a prevedere una diminuzione dei livelli di attenzione del conducente; infatti una alterazione della vigilanza, come accade in corso di attacchi improvvisi di sonno, potrebbe mettere a repentaglio la vita dello stesso guidatore.

Infatti, sarebbe necessario trovare dei parametri e delle variabili che identifichino il passaggio dalla fase in cui il soggetto si trova in uno stato di attenzione e vigilanza ancora fisiologico, ad uno stato in cui queste diminuiscono, portandolo in condizioni rischiose. Questa condizione è molto simile allo stato di

coscienza ipnagogica, fase in cui una persona passa dallo stato di veglia alla prima fase del sonno. In quest'ottica sarebbe di fondamentale importanza trovare una metodologia che sia capace di monitorare, in modo non invasivo, lo stato cognitivo del soggetto, in modo da poterlo applicare in condizioni critiche.

4.2 PERFORMANCE NEUROCOGNITIVA IN SOGGETTI DEPRIVATI DI SONNO

La variazione dello stato di vigilanza del soggetto è strettamente correlata alla condizione di deprivazione di sonno. In questa condizione si presentano una serie di effetti negativi sul comportamento dell'individuo, sulle performance e funzioni motorie; tutto questo è causato dalla destabilizzazione dello stato di veglia e dall'aumento della necessità e propensione all'addormentamento. Esistono specifici domini dell'encefalo (per esempio la corteccia prefrontale), correlate a funzionalità come attenzione e memoria che sono altamente sensibili alla privazione del sonno; va ricordato che in generale, questa sensibilità varia tra gli individui.

In una serie di studi si sono verificati gli effetti della privazione di sonno, attraverso classici test di vigilanza. [18-19-20-21]. In generale, si è dimostrato che nei soggetti in condizione di deprivazione di sonno i tempi di reazione sono maggiori e che l'attenzione va incontro a fluttuazioni. Un'altra caratteristica tipica in questi soggetti è la presenza di inconsapevoli momenti in cui il soggetto si trova in uno stato di incoscienza di 0.5 – 15 secondi, che vengono definiti micro-sleeps, e che si presentano in maniera proporzionale alla carenza di sonno e alla durata dei test. L'intromissione di micro-sleeps in una fase di veglia, è indice di una diminuzione della vigilanza del soggetto. In precedenti studi [18] è stato osservato come le fluttuazioni delle performance cognitive del soggetto siano sempre accompagnate da una variazione nel segnale EEG: un aumento delle bande delta e theta, nella frequenza di fondo, e una diminuzione e '*anterizzazione'* dell'attività alpha. L'*anterizzazione* dell'alpha indica lo spostamento dell'attività alpha verso la zona centrale a discapito di quella occipitale, sede in cui si manifesta in condizioni di veglia. Bierner et al. [22] hanno mostrato che in queste condizioni, si evidenziano oltre alle variazioni nel segnale EEG anche delle variazioni nel segnale oculare, in quanto aumenta la presenza di movimenti oculari lenti, che sono tipici della fase di sonno N1 secondo R&K [7]. Questa è un ulteriore dimostrazione di come esista una correlazione tra la condizione ipnagogica del soggetto e la variazione, in dettaglio diminuzione, della performance neurocognitiva. Williams HL et al [23], osservò una correlazione tra la presenza di 'microsleep' e la manifestazione di lapses (errori di omissione), intesi come risposte ad uno stimolo con un tempo di reazione lento, in modo specifico maggiore di 500 ms. Durante il test oltre agli errori di omissione si presentano anche errori di commissione, ossia quando il soggetto risponde a stimoli inesistenti o sbagliati. È interessante capire se esistono dei correlati tra il manifestarsi di lapses e l'instaurarsi di microsleep. È stato osservato [24] che

i lapses sono correlati alla diminuzione della vigilanza e all'aumento del fallimento al test da parte del soggetto. Un'analisi interessante è quella effettuata considerando i potenziali evocati. Infatti, già Hori et al [15] avevano osservato che durante il passaggio da stato di veglia a sonno, le variazioni della potenza del segnale EEG erano accompagnate da una significativa fluttuazione dell'ampiezza di alcuni potenziali evento-correlato (ERP). Tra questi il più significativo è il P300, un potenziale evento-correlato evocato da stimoli infrequenti, visibile soprattutto in sede parietale, che si presenta come una deflessione positiva con latenza tra i 300 e 600 ms. Si osservò che questo si presentava con una diminuzione dell'ampiezza di P300, in risposta ad un suo aumento della latenza. Studi successivi [25] hanno confermato come nello stato ipnagogico, si abbia una variazione del P300. In particolare, si evidenzia che la latenza di P300 aumenta durante la fase A1 (che prevede attività Alpha per il 50-80% dell'epoca) mentre l'ampiezza diminuisce nel primo stadio del sonno. Questi risultati possono essere generalizzati, considerando che una diminuzione dell'ampiezza degli ERP si presenta quando il soggetto diventa meno responsivo verso stimoli esterni. Per questo motivo, studi successivi hanno verificato le variazioni di ERP come indicatore delle modifiche della PNC [26].

4.3 TEST PER LA VALUTAZIONE DELLA PERFORMANCE NEUROCOGNITIVA

Al giorno d'oggi i test utilizzati per valutare la PNC prevedono l'analisi di vari parametri della risposta del soggetto a stimoli esterni di vario genere (per esempio visivi o auditivi). Ma, considerando la relazione esistente tra lo stato ipnagogico del soggetto e la variazione di PNC, è utile analizzare i test utilizzati per quantificare la sonnolenza. Questi test, a differenza di quelli per la PNC, ricorrono all'analisi del segnale EEG per quantificare i livelli di sonno nel soggetto e la velocità con cui un soggetto si addormenta. Il *Test di Latenza Multipla del Sonno (M.S.L.T.)* è un esame semplice e poco invasivo, che si svolge con il montaggio sul paziente di un elettrocardiografo poligrafico per lo studio del sonno, in ambiente controllato da un tecnico specializzato. Il test serve per misurare il tempo di addormentamento in un ambiente favorevole; il paziente deve solo cercare di dormire nei 20 minuti di durata del test. La latenza del sonno viene utilizzata come misura di sonnolenza. Un esame variante al MSLT è il test di mantenimento di veglia (MWT), che utilizza sempre la misura della latenza del sonno come misura della propensione del soggetto ad addormentarsi. In questo secondo test, l'esame prevede quattro sedute da 40 minuti durante lo stesso giorno, ad orari prestabiliti (10:00-12:00-14:00-16:00), e durante i quali il soggetto deve cercare di restare sveglio. La registrazione si effettua in un ambiente idoneo, con luce soffusa, dove il soggetto deve stare seduto in un letto o su una sedia. Questo test viene utilizzato per verificare la capacità di soggetti, spesso in quelli che soffrono di patologie come la narcolessia, di rimanere svegli. Questi segnali EEG, possono essere di grande aiuto per lo studio della PNC, in quanto sono caratteristici di una condizione in cui il soggetto tenta di rimanere sveglio e quindi cerca di mantenere anche i livelli di attenzione elevati. Se questo non riesce a mantenere la veglia, cade

in uno stato profondo di sonno e poco prima dell'addormentamento può essere analizzato il segnale con i suoi pattern in modo da cercare specifiche variazioni che mostrino caratteristiche di questa fase di pre-addormentamento.

Questi test hanno permesso di effettuare un'analisi approfondita dei meccanismi di passaggio tra veglia e sonno, metodica che potrebbe essere di grande aiuto per lo studio delle variazioni della PCN. Il Psychomotor Vigilance Test (PVT) è uno dei test più sensibile ed efficace nella rilevazione del deficit di attenzione di un soggetto deprivato di sonno [27]. Questo rappresenta il test per eccellenza dei test cognitivi in condizione di deprivazione di sonno. [28]. Lo scopo è quello di misurare i tempi di reazione dovuti ad uno stimolo visivo, che appare su uno schermo ad intervalli casuali, compresi tra i 2 e 15 secondi. Il soggetto, in posizione seduta, ogni volta che vede comparire l'immagine nello schermo deve premere il pulsante, il più rapidamente possibile. Dopo circa 1-1.2 secondi il soggetto vede il proprio tempo di reazione, come feedback, e successivamente il test riprende. La durata standard del test è di 10 minuti, ma esistono versioni più brevi o più lunghe, a seconda dello scopo del test. In generale, non si possono effettuare dei test troppo lunghi, in quanto i risultati potrebbero essere influenzati da fattori secondari, come la noia che nasce nel soggetto nei confronti del test. In generale, possiamo definire il PVT come un test altamente sensibile, facile da spiegare al soggetto e da riprodurre, veloce (sia da effettuare per il soggetto, sia per la rapidità con cui vengono forniti i dati), non invasivo, che permette di valutare aspetti cognitivi semplici e sensibile ai meccanismi di regolazione del sonno. Considerando che lo stimolo viene fornito ad intervalli di 2-15 secondi, il numero di risposte da analizzare sarà elevato dopo solo pochi minuti di esame; per questo motivo si ha un elevata sensibilità. Si può ritenere un test adatto a valutare l'effetto dinamico della privazione di sonno sul mantenimento dell'attenzione da parte del soggetto. Gli effetti che si evidenziano a causa della deprivazione di sonno sul PVT si possono riassumere in:

- Rallentamento generalizzato dei tempi di reazione;
- Aumento degli errori di omissione;
- Aumento dell'effetto time-on-task (TOT);
- Maggiore influenza sulla performance della pulsione omeostatica e circadiana dell'addormentamento.

Questi effetti sono dovuti alla condizione di instabilità in cui si trova il soggetto, dovuta all'interazione tra lo stimolo involontario all'addormentamento e il tentativo di rimanere sveglio e attento. Sebbene esista una grande differenza di sensibilità alla deprivazione di sonno tra i soggetti, la media dei tempi di reazione si alza durante l'esecuzione del PVT. Questo rallentamento cognitivo è strettamente correlato a modifiche nell'attività cerebrale, che possono essere studiate con diverse metodologie. La sonnolenza è correlata ad un aumento dell'attività theta e delta a livello frontale e a una diminuzione dell'attività alpha generalizzata. In più, per lo studio dell'attenzione è fondamentale anche il ritmo beta, che

diminuisce quando nel soggetto cala il livello di attenzione. Per verificare la posizione e la localizzazione di queste alterazioni dello spettro di potenza del segnale EEG, è stato necessario ricorrere a tecniche di imaging, quali tomografia a emissione di positroni (PET) e risonanza magnetica funzionale (fMRI), che presentano un'elevata risoluzione spaziale [18]. Le regioni maggiormente coinvolte alla deprivazione di sonno sono il talamo, la corteccia congolata anteriore, la corteccia prefrontale e la parte inferiore dei lobi parietali. La prima tecnica di imaging utilizzata fu la PET, attraverso la quale si evidenziò una differenza nell'attività metabolica del glucosio di soggetti ben riposati rispetto a soggetti deprivati di sonno. Il tasso metabolico globale risulta ridotto specialmente a livello talamico, cerebellare e corticale frontale e temporale. Anche con l'utilizzo della fMRI, sono stati ottenuti risultati simili. Nei soggetti ben riposati si associa una maggiore attivazione della corteccia frontoparietale, del talamo e del sistema reticolare ascendente. Nei soggetti deprivati di sonno la riduzione dei tempi di reazione è stata associata a riduzioni di attività bilaterale nella corteccia frontale inferiore; per questo motivo il solco parietale inferiore risulta essere un'area centrale nella modulazione dell'attenzione [29].

Gli errori di omissione sono rappresentati dai lapses, che, come già detto, definiscono una risposta con un tempo di reazione allo stimolo maggiore ai 500 ms. I lapses, insieme all'insorgenza dei microsleep nell'attività cerebrale, si possono utilizzare per valutare gli effetti causati dalla deprivazione di sonno, e si osservano in maniera proporzionale alla carenza di sonno. In presenza di un microsleep il soggetto va incontro, inconsapevolmente e inconsciamente, ad uno stato di sonno NON-REM (tipicamente N1 è N2 secondo AASM [8]) di durata da 0.5 – 15 secondi; nel tracciato EEG si manifesta una diminuzione dell'attività alpha e beta e un aumento di attività theta e delta. Ma è interessante vedere che i lapses non si presentano esclusivamente in condizioni di deprivazione di sonno, ma sono correlati anche ad una condizione di scarsa performance cognitiva (che può essere causata anche da una deprivazione di sonno). Secondo quest'ottica è stato osservato che, in corrispondenza dei lapses, si presentano delle variazioni nell'attività cerebrale. In generale, vi è un aumento dei livelli medi di theta e delta in precedenza allo stimolo, con una diminuzione dell'attività beta [30, 31, 32].
Più recentemente sono stati effettuati studi che avevano come obiettivo la ricerca di correlati neuronali alla presenza dei lapses, attraverso l'utilizzo della fMRI. Si osservò che nei soggetti sottoposti alla PVT, in condizioni di riposo e in condizioni di deprivazione di sonno, si presentano sorprendenti differenze nell'attivazione di diverse sezioni cerebrali, specialmente in sede corticale [33]. Altri studi provarono a fare un'analisi più dettagliata, unendo fMRI e il prelievo elettroencefalografico [34].
In generale, si può affermare che la presenza di questi lapses è il motivo di un aumento della variabilità e della distribuzione dei tempi di reazione in soggetti deprivati di sonno [18].

L'effetto di time-on-task è quel fenomeno che vede diminuire la performance con l'aumentare della durata del test, causato da fattori secondari quali stanchezza, noia o riduzione motivazionale. Una

possibile misura viene effettuata sia attraverso l'indice dei lapses che dei tempi di reazione; l'effetto TOT aumenta fortemente in condizioni di deprivazione di sonno.

Inoltre, da non trascurare è la presenza di due meccanismi che regolano il sonno nell'uomo: processi omeostatici e il ritmo circadiano. Il primo regola la propensione al sonno, facendo sì che questa aumenti in modo proporzionale alle ore trascorse in veglia; mentre il secondo determina una maggiore facilità all'addormentamento in specifici momenti della giornata, come la sera e il primo pomeriggio, regolandosi su un orologio biologico di 24-25 ore. Questi due processi, non influiscono solo sull'addormentamento ma anche sulle funzioni cognitive.

Tutti questi effetti appena elencati, sono altamente correlati a possibili situazioni rischiose nella vita delle persone di tutti i giorni. Un esempio perfetto è la guida di veicoli, la quale rappresenta un compito che svolge la maggior parte della popolazione e che richiede un alto livello di attenzione. In questo caso, una riduzione dei tempi di reazione agli stimoli può causare situazioni molto pericolose per il conducente e per gli altri. Tutti gli effetti che abbiamo precedentemente elencato sono presenti durante la guida. L'effetto del time-on-task può essere ricondotto ai viaggi di lunga durata, dove è statisticamente provato che la probabilità che avvenga un incidente aumenta. Inoltre, sono di fondamentale importanza anche il ritmo circadiano e i processi omeostatici; la percentuale di incidenti è molto più elevata in precisi momenti della giornata in cui si è più propensi all'addormentamento, ossia nella fascia oraria compresa tra mezzanotte e le sette e intorno alle tre del pomeriggio. È possibile quindi ricondurre degli aspetti utilizzati con il PVT alla vita reale di ogni persona.

Inoltre, i lapses possono essere utilizzati come degli indicatori di attacchi di sonno e riduzione della performance, che possono presentarsi nel soggetto alla guida. Bisogna però considerare che questi risultati del test non sempre riflettono in modo del tutto realistico l'andamento della performance neurocognitiva. Per questo motivo è necessario trovare un'altra metodologia di analisi della performance, che possa essere applicata alla vita reale. Sempre nell'esempio della guida sarebbe utile un dispositivo che rilevi dei parametri, che si correlino alla presenza dei lapses o all'aumento dei tempi di reazione, che siano facili da rilevare. Infatti, possiamo vedere il PVT, come un test che fa da base per lo studio della performance cognitiva, in condizioni quotidiane. Per questo motivo, nell'ottica dell'analisi del segnale EEG, è necessario trovare dei pattern comuni che riescano a prevedere un episodio di microsleep.

L'interesse successivo è quello di cercare un metodo per l'analisi delle performance cognitive, che non sia relazionato esclusivamente alla perdita di sonno. Quindi è necessario validare un metodo di analisi e di test delle capacità neuronali, in condizioni fisiologiche che possano generare condizioni rischiose. La manifestazione di un decremento dell'attività cognitiva è sempre la stessa; per questo è possibile trovare sempre una relazione tra variazioni nell'EEG e variazioni delle prestazioni cognitive. Già nel

1993, è stata dimostrata la presenza di una relazione tra le fluttuazioni nel segnale EEG e i tentativi del soggetto di mantenere l'attenzione durante lo svolgimento di un compito di rilevamento uditivo [16]. Altri studi [17] mostrano che durante lo svolgimento di task che richiedono attenzione sostenuta, la vigilanza dell'individuo varia su una scala temporale di un minuto, per questo motivo sono possibili situazioni di rischio per la salute dell'individuo, come in una persona che si trova alla guida. In generale, queste fluttuazioni che si presentano al livello della vigilanza, sono accompagnate da variazioni nello spettro di potenza del segnale EEG. È stato dimostrato [35] come sia possibile effettuare una stima continua, accurata, non invasiva e quasi in tempo reale del livello di attenzione e vigilanza di un soggetto utilizzando la registrazione del segnale EEG, attraverso due elettrodi posti nello scalpo. È stata creata una rete neurale artificiale, che utilizzando la stima spettrale di potenza e l'analisi delle componenti principali, permette di classificare o analizzare lo stato cognitivo del soggetto. In generale, possiamo affermare che il segnale EEG permette di effettuare un'analisi dinamica della PNC, e quindi di quantificarne le variazioni.

CAPITOLO 5

INTRODUZIONE AL METODO

Lo schema generale dei due algoritmi può essere rappresentato nel seguente modo (fig.20):

- Acquisizione dei dati;
- Pre-processing dei segnali;
- Analisi spettrale;
- EMD;
- Rilevamento dei pattern EEG e EOG;
- Decision Heuristic.

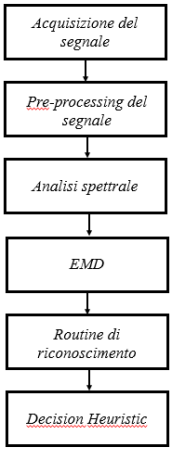

Figura 20 *Flow-chart algoritmo di riconoscimento*

5.1 MATERIALI

5.1.1 Acquisizione dei dati

Per implementare e validare gli algoritmi di classificazione sono stati utilizzati dei segnali forniti dal Centro Multidisciplinare per i Disturbi del Sonno, Dipartimento di Neuroscienze dell'Università di Torino, A.S.O. San Giovanni Battista - Molinette.

I segnali sono stati acquisiti da 16 pazienti sani, di entrambi i sessi e con un'età media di 47 ± 19 anni (range: 19-69 anni), e sono stati classificati da tecnici di neurofisiopatologia secondo lo standard AASM. I soggetti sono stati sottoposti ad una polisonnografia, attraverso la quale vengono registrati i segnali EEG, EOC, EMG, ECG e la saturazione di ossigeno. I segnali utilizzati dai tecnici per la classificazione delle fasi del sonno, secondo AASM, sono il segnale EEG, EOC, EMG della gamba destra e sinistra. Tutti i segnali sono stati acquisiti nel formato European Data Format (EDF) con frequenza di campionamento pari a 256 Hz. Gli elettrodi sono stati posizionati secondo lo standard internazionale 10-20, registrando 6 canali EEG (F3-M2, C3-M2, O1-M2, F4-M1, C4-M1 e O2-M1), e due canali EOC (E1-M1 e E2-M2). Gli unici segnali utilizzati dall'algoritmo per la classificazione sono due canali EEG (C3-M2, O1-M2) e i due segnali oculari, necessari solo per la classificazione della fase REM. Gli altri segnali, sebbene utilizzati dai tecnici per la classificazione (le altre derivazioni del segnale EEG e

specialmente il segnale EMG), non sono stati utilizzati, in quanto lo scopo finale è quello di estrarre informazioni unicamente dai canali EEG che si correlino maggiormente alla PNC.

I segnali utilizzati nella classificazione secondo Hori, sono stati acquisiti attraverso un altro dispositivo, ma sempre nel formato EDF e con una frequenza di campionamento di 200 Hz. Questi segnali derivano da un esame MWT, dove il soggetto è costretto a rimanere sveglio dopo essere stato deprivato di sonno, non trovandosi più in una situazione fisiologica come nel caso precedente. Per questo motivo, i segnali registrano un passaggio brusco da una fase di veglia, tentativo del soggetto di rimanere sveglio, ad un improvviso addormentamento, di solito direttamente alle fasi di sonno profondo (N2 secondo R&K e dallo stadio H6 secondo Hori). I canali utilizzati in questa seconda classificazione sono solamente le due derivazioni del segnale EEG (C3-M2, O1-M2), mentre il canale occipitale viene utilizzato solamente dalla routine di riconoscimento dei fusi del sonno.

5.1.2 Preprocessing dei segnali

In un secondo momento, i segnali, utilizzati per la classificazione secondo R&K, sono stati filtrati con un filtro Notch, con frequenza di taglio a 50 Hz in modo da attenuare il più possibile l'interferenza di rete, e con un filtro passa-banda, con frequenze di taglio comprese tra 0.3 e 50 Hz per attenuare le frequenze non di interesse.

I segnali per la classificazione secondo Hori sono stati filtrati con un filtro Notch a 50 Hz e con un filtro passabanda, ma questa volta con frequenza di taglio comprese tra 0.3 e 35 Hz. La frequenza di taglio superiore è stata diminuita maggiormente per attenuare ancor di più tutte le frequenze non di interesse, che potrebbero generare disturbi e artefatti nel segnale. Infatti, i soggetti essendo svegli si muovono maggiormente e per questo motivo aumenta la potenza nelle alte frequenze.

L'algoritmo di riconoscimento delle fasi del sonno (AASM) basa la sua classificazione sull'analisi delle bande di potenza e sul riconoscimento di particolari pattern, distintivi delle differenti fasi. Questo opera in modo analogo al lavoro che fa un operatore, il tecnico del sonno, durante la classificazione di un tracciato. Ossia, prima fa un'analisi sulla banda di frequenza dominante nell'epoca, e successivamente verifica la presenza di alcuni componenti del segnale EEG che discriminano le differenti fasi. I pattern del segnale di cui si parla sono:

- Complessi K;
- Onde al vertice;
- Fusi del sonno;
- Onde delta;
- Treni di onde alpha;

- Movimenti oculari rapidi.

per quanto riguarda il segnale EEG. Mentre per quanto riguarda il segnale oculare si parla unicamente di movimenti oculari rapidi.

Possiamo definire l'algoritmo di classificazione come un '*Decision Heuristic'*, in quanto lo scoring viene effettuato in base alla verifica di alcune ipotesi e condizioni: se queste vengono verificate, l'epoca corrente sarà classificata in uno degli stadi del sonno.

CAPITOLO 6

DESCRIZIONE DEL METODO

6.1 ANALISI SPETTRALE

6.1.1 Analisi spettrale tradizionale

Inizialmente, è stata effettuata una stima spettrale tradizionale, attraverso il periodogramma di Welch. Infatti, il primo step per fare una classificazione delle fasi del sonno è capire quale banda di frequenza è dominante nell'epoca considerata, ossia la frequenza di fondo presente in quell'epoca. A causa della non-stazionarietà del segnale EEG in epoche di 30 s, l'analisi spettrale tradizionale non permette un'analisi delle frequenze soddisfacente, come si può notare nelle figure (21, 22, 23, 24 e 25) che rappresentano lo spettro di potenza di epoche delle diverse fasi di R&K.

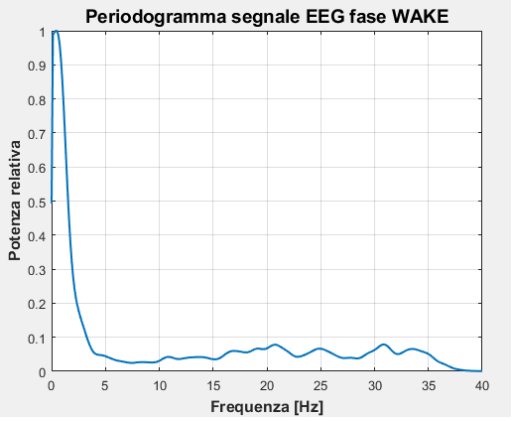

Figura 21 *Periodogramma di Welch fase Wake*

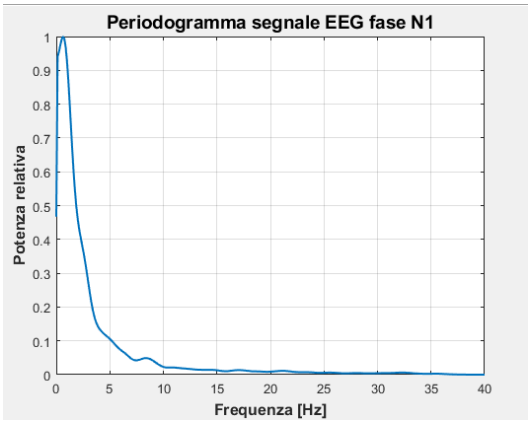

Figura 22 *Periodogramma di Welch fase N1*

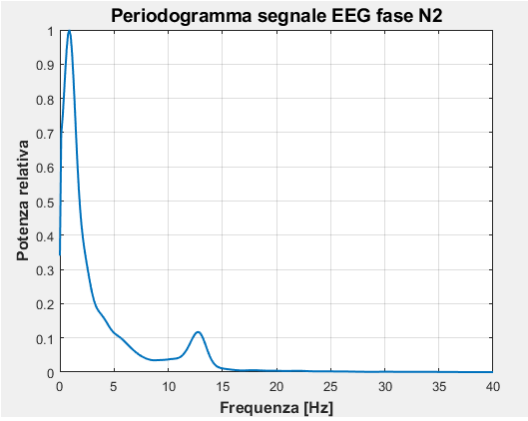

Figura 23 *Periodogramma di Welch fase N2*

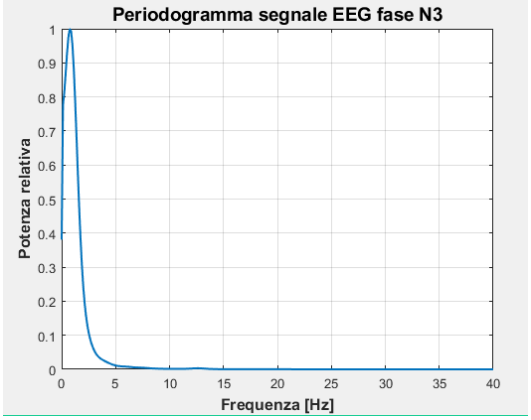

Figura 24 *Periodogramma di Welch fase N3*

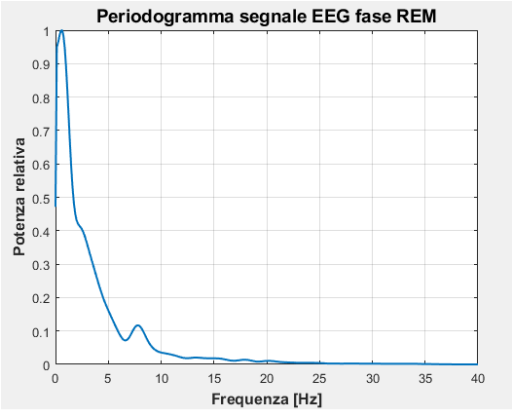

Figura 25 *Periodogramma di Welch fase REM*

Un primo problema riscontrato nell'analisi spettrale tradizionale è la presenza di un picco a frequenze molto basse, tra 0.5-3 Hz, in epoche caratteristiche di tutte le fasi. Come regola generale, un'epoca in cui dominano frequenze così basse (tipiche della banda delta) viene classificata come N3. Ma questo picco si presenta sia in epoche di fase Wake (che dovrebbe presentare solo frequenze elevate, come alpha), che in epoche di fase N1, N2 o REM (che hanno una frequenza di fondo tipica del theta); per questo motivo rischia di interferire nella classificazione. Per trovare una spiegazione alla presenza di queste basse frequenze, è stato necessario effettuare un'analisi tempo-frequenza del segnale, in modo da capire in quale istante dell'epoca si posizionano. Anche perché questa banda si sovrappone alla banda delta, che essendo una banda di interesse non può essere attenuata; per questo motivo non si ricorre a nessun tipo di filtraggio per attenuare questo picco.

6.1.2 Trasformata tempo-frequenza

Attraverso la trasformata tempo-frequenza è possibile studiare il contributo frequenziale del segnale, e vedere come esso si modifica durante un intervallo temporale. È stata utilizzata la trasformata tempo-frequenza di Choi-Williams, in quanto meglio attenua i termini interferenti, a differenza della trasformata tempo-frequenza di Wigner-Ville, che soffre della presenza di questi. In quest'ultima dopo avere calcolato la sequenza di autocorrelazione istantanea, si passa direttamente alla trasformata tempo frequenza. Ogni componente dà origine a un termine interferente con le altre componenti del segnale e viene rappresentato nel dominio tempo-frequenza come una componente oscillatoria. L'origine di queste interferenze è dovuta alla natura quadratica della trasformata di Wigner-Ville. La trasformata di Choi-Williams, invece, fa un passaggio in più e calcola la funzione di ambiguità, così definita:

$$AF_{XX}(\tau,\theta) = \int_{-\infty}^{\infty} R_{xx}(t,\tau)e^{j2\pi\theta t}\,dt \qquad (1)$$

$$AF_{XX}(\tau,\theta) = F^{-1}_{t\to\theta}\{R_{xx}(t,\tau)\} \tag{2}$$

Attraverso il passaggio in questa funzione, tutti i termini interferenti si localizzano in punti in cui θ è diverso da zero, dove invece si posizionano gli autotermini, che sono il contributo di interesse del segnale. A questo punto, per attenuare i termini interferenti viene utilizzata una funzione definita sempre nel dominio (τ; θ) e chiamata funzione di Kernel. Viene semplicemente moltiplicata la funzione di ambiguità per la funzione di Kernel, che in base alle sue proprietà riesce ad attenuare questi termini interferenti, che si trovano lontano dagli assi. Proprio per la migliore rappresentazione e l'attenuazione dei termini interferenti, lo studio sulle epoche di EEG è stato effettuato utilizzando la trasformata di Choi-Williams.

L'epoca di segnale, con una frequenza di campionamento originale di 256 Hz, è stata ricampionata a 128 Hz, ed è stata calcolata la trasformata di Choi-Williams, con un valore di sigma (apertura del Kernel, formula 3) uguale a 0.5, per assicurarsi appunto un'attenuazione sufficiente dei termini interferenti.

$$g(\tau,\theta) = e^{-\frac{\theta^2\tau^2}{\sigma}} \tag{3}$$

Attraverso la trasformata di Choi-Williams si è dimostrato che questi picchi di bassa frequenza sono presenti in corrispondenza di alcune forme d'onda lente, come complessi K, artefatti da movimento oculare e onde delta. In questo modo la frequenza di base viene influenzata da queste onde, che generano uno spettro che ha tutta la potenza a basse frequenze. Tutto questo può essere osservato nelle 26, 27 e 28.

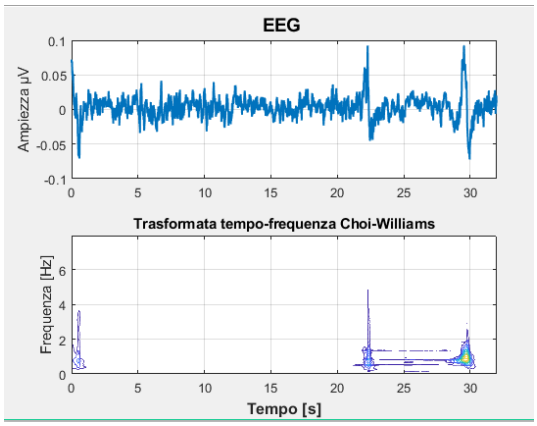

Figura 26 *Segnale EEG e trasformata tempo-frequenza (CW)*

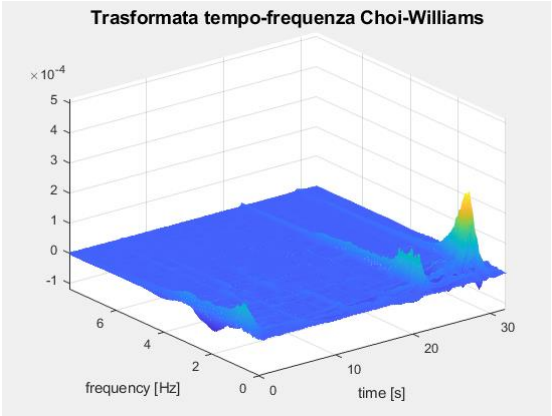

Figura 27 *Trasformata tempo-frequenza (CW)*

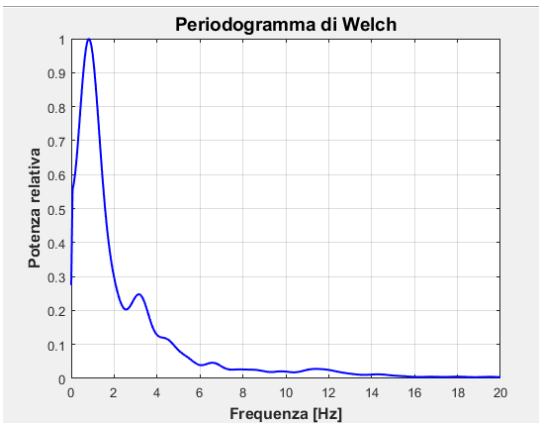

Figura 28 *Periodogramma di Welch*

La presenza di queste onde influisce sull'analisi in frequenza del segnale, generando uno spettro di potenza con picchi elevati nell'intervallo 0.5 e 3 Hz. In questa condizione, non è possibile usare il tradizionale periodogramma di Welch per il calcolo delle frequenze di fondo del segnale. Bisogna sempre tener conto anche del problema di non-stazionarietà del segnale EEG in un'epoca di 30 secondi. Per sopperire a questo problema vengono considerate epoche di 1 secondo di segnale; ogni epoca di 30 secondi, viene divisa in epoche da 1 secondo, di cui si calcola la potenza che poi viene suddivisa nelle corrispettive sottobande. Utilizzando epoche di 1 secondo, è stato possibile ovviare ai problemi di non-stazionarietà del segnale. Per un'analisi generale della frequenza di fondo, è stata poi calcolata la media di tutti i valori di frequenza delle varie bande del segnale nei 30 secondi dell'epoca. In questo modo si riscontra una maggiore coerenza tra i valori di frequenza calcolati e la frequenza di base del segnale.

6.2 EMPIRICAL MODE DECOMPOSITION

Il secondo passo necessario per fare la classificazione delle fasi del sonno è l'implementazione delle funzioni di riconoscimento dei pattern del segnale EEG e EOG. Il segnale EEG grezzo, derivando dalla somma dei potenziali di un gran numero neuroni, è di difficile interpretazione. Per ovviare a questo inconveniente si è deciso di applicare una tecnica di decomposizione del segnale, *l'Empirical Mode Decomposition (EMD)*. Prima della scoperta di questa tecnica, le tecniche di analisi utilizzate erano la trasformata di Fourier e la trasformata Wavelet [36, 37]. Queste tecniche tradizionali, però, hanno una serie di limiti; primo fra tutti il fatto che lavorano bene con sistemi lineari e stazionari. Infatti, è stato necessario ricercare nuovi metodi di analisi, per sistemi non-lineari e non-stazionari, come, per esempio, il segnale EEG. Negli ultimi decenni, si sono studiate una serie di tecniche alternative, e l'EMD ne è proprio un esempio. Tutte queste tecniche di decomposizione, operano nello stesso modo: il segnale originale, viene decomposto in componenti più semplici, ottenute o attraverso iterazione o attraverso ottimizzazione.

6.2.1 EMD tradizionale

Il primo algoritmo di decomposizione, definito EMD tradizionale, è stato proposto nello studio di Huang et al. [38].

Nell'EMD tradizionale un segnale o un set di dati viene decomposto in una serie, spesso piccola, finita di componenti chiamate *Intrisic Mode Functions (IMFs)* che devono soddisfare i seguenti requisiti:

- il numero di massimi e minimi (estremi) e il numero di zero crossing deve essere uguale o al massimo variare di uno;
- in ogni punto di una singola IMF, il valor medio dell'inviluppo definito dai massimi e minimi locali deve essere zero.

La prima condizione assicura che non ci siano delle onde sovrapposte nel segnale; la seconda condizione assicura che la frequenza istantanea non abbia delle 'fluttuazioni' causate da forme d'onda non simmetriche. La seconda condizione nella pratica diviene un'assunzione, in quanto il valore della media non sarà mai uguale a zero, ma un valore molto vicino ad esso. A differenza di una funzione armonica, con ampiezza e frequenza costante, una IMF può avere frequenza e ampiezza che variano nel tempo; così, questa diviene un segnale non-stazionario.

In generale, le IMFs lavorano bene con la trasformata di Hilbert, che permette una lettura ottimale della frequenza istantanea del segnale. Preso un segnale *f(t)* la trasformata di Hilbert viene definita come

$$H(f)(t) = \frac{1}{\pi} p.v. \int_{-\infty}^{\infty} \frac{f(\tau)}{t-\tau} d\tau \qquad (4)$$

dove $p.v.$ indica il valore principale di Cauchy. La funzione analitica viene definita come:

$$z(t) = f(t) + iH(f)(t) = a(t)e^{i\,\theta(t)} \tag{5}$$

dove $a(t)$ rappresenta l'ampiezza e $\theta(t)$ rappresenta la fase di $z(t)$; entrambe sono funzioni reali. La frequenza istantanea $f_i(t)$per il segnale $f(t)$è definita come:

$$f_i(t) = \frac{1}{2\pi}\frac{d\theta(t)}{dt} \tag{6}$$

D' altra parte la definizione della frequenza istantanea può essere controversa, principalmente perché può assumere valori negativi che non hanno un senso nella pratica.
Questo processo di decomposizione di segnale, tramite EMD tradizionale, e applicazione della trasformata di Hilbert è definito come trasformata di Hilbert-Huang (HHT). Queste due metodologie, EMD e HHT, trovano una serie di applicazioni in diversi campi, come scienze biologiche e mediche, astronomiche, ingegneristiche.

L'algoritmo sulla quale si basa la decomposizione viene definito '*sifting process*'. Si considera un segnale $x(t)$, che abbia almeno un punto di massimo e uno di minimo. Si calcolano tutti i suoi massimi e minimi, che poi vengono interpolati mediante '*cubic splines*', generando l'inviluppo superiore e inferiore del segnale. La media dei due inviluppi, definita come m_1, viene sottratta al segnale originale, ottenendo una prima componente definita come h_1:

$$h_1 = x(t) - m_1 \tag{7}$$

Questa operazione va ripetuta una seria di volte, finché la funzione ricavata non rispetta e verifica le condizioni necessarie per essere una IMF. Infatti, h_1 dovrebbe già essere simmetrica e avere tutti i valori di massimo positivi e quelli di minimo negativi; ma poiché il metodo non risulta essere matematicamente rigoroso, questi requisiti non sono rispettati alla prima iterazione. Nelle successive iterazioni h_1 viene trattata come se fosse il segnale, nel seguente modo:

$$h_1 - m_{11} = h_{11} \tag{8}$$

Dopo avere ripetuto questo procedimento per k volte, si ottiene una IMF, così definita:

$$h_{1k} = h_{1(k-1)} - m_{1k} \tag{9}$$

A questo punto si può definire la prima IMF estratta dal segnale come:

$$c_1 = h_{1k} \tag{10}$$

Queste iterazioni sono necessarie per avere una IMF che non abbia forme d'onda sovrapposte e che sia il più simmetrica possibile. Allo stesso tempo, è necessario utilizzare un criterio di stop per bloccare queste iterazioni, per evitare di generare una IMF che abbia ampiezza costante e che perda fluttuazioni significative. Il criterio di stop si basa su un valore della deviazione standard calcolato su due iterazioni consecutive, che viene definita nel seguente modo:

$$SD = \frac{\sum_{t=0}^{T} | h_{1(k-1)(t)}(t) - h_{1(k)(t)}(t)|^2}{\sum_{t=0}^{T} h_{1(k-1)(t)}(t)^{\,2}} \tag{11}$$

L'algoritmo si blocca quando la SD raggiunge un certo valore di soglia minimo, che viene definito a priori con un valore compreso tra 0.001 e 0.2. Ogni volta che questo criterio è verificato, viene costruita una nuova IMF. Il valore della SD non deve essere né troppo alta, in quanto non permette di ottenere soddisfacenti separazioni, né troppo bassa perché conduce ad un calcolo superfluo della IMF.

A questo punto, dopo aver verificato il criterio di stop, viene costruita la prima IMF, c_1, che dovrebbe mantenere le oscillazioni più rapide del segnale grezzo. È possibile separare la IMF dal resto del segnale, nel seguente modo:

$$r_1 = x(t) - c_1 \tag{12}$$

Ora r_1 viene trattato come il nuovo segnale, che sarà sottoposto al procedimento appena descritto per generare una nuova IMF, che conterrà oscillazioni con frequenze minori rispetto alla prima. In questo modo, si ottengono:

$$r_1 = r_1 - c_1$$

$$r_2 = r_1 - c_2$$

$$\ldots$$

$$\ldots$$

$$r_n = r_{n-1} - c_n \tag{13}$$

Questo procedimento si interrompe solo quando il residuo r_nè una funzione monotona, con al massimo un massimo o minimo, da cui non si possono più estrarre IMF. A questo punto il segnale originale $x(t)$ può essere ricostruito nel seguente modo:

$$x(t) = \sum_{j=1}^{n} c_j(t) + r_n \tag{14}$$

Questa decomposizione è altamente adattiva, e quindi risulta essere anche instabile. Un piccolo cambiamento nel segnale può generare diverse decomposizioni. Inoltre, sia l'EMD che HHT, non sono tecniche prive di problemi matematici, difficili da risolvere. Primo fra tutti è appunto la convergenza dell'algoritmo *sifting*, dove viene generato l'inviluppo; ma esistono problemi sulla natura delle IMFs e la loro ortogonalità. Queste difficoltà sono dovute anche alla natura altamente adattiva dell'algoritmo di *sifting*. Alcuni studiosi [39] hanno provato a superare questi problemi, sostituendo l'inviluppo con *spline cubic* con un altro metodo di interpolazione, *B-splines*, che dovrebbe soffrire meno dei problemi di convergenza.

Prima di vedere le nuove metodologie è interessante vedere, più nello specifico, come lavora l'algoritmo tradizionale. Preso un segnale, che definiamo $X(t)$, vengono calcolati tutti i punti di massimo locali, definiti come $\{t_j\}$. Si definisce $E_U(t)$ l'inviluppo superiore che connette i punti $\{(t_j, X(t_j))\}$. In modo analogo viene definito l'inviluppo inferiore $E_L(t)$, unendo tutti i minimi locali, $\{s_j\}$, di $X(t)$.

Adesso viene definito l'operatore $S(X)$ come:

$$S(X) = X - \frac{1}{2}(E_U + E_L) \tag{15}$$

La prima IMF è definita come:

$$I_1 = \lim_{n\to\infty} S^n\,(\mathrm{X}) \tag{16}$$

dove per S^n si intende la media applicata *n* volte. Questo limite viene calcolato finché, applicando iterativamente l'operatore S^n, il segnale non subisce più variazioni. Le successive IMFs, si ottengono in modo ricorsivo:

$$I_k = \lim_{n\to\infty} S^n\,(\mathrm{X} - I_1 - \cdots - I_{k-1}) \tag{17}$$

Il processo si ferma quando $Y(t) = \mathrm{X} - I_1 - \cdots - I_{k-1}$ ha al massimo un massimo o minimo locale. La funzione $Y(t)$rappresenta il trend di $X(t)$

Il segnale può essere ricostruito come:

$$X(t) = \sum_{j=1}^{m} I_j(t) + Y(t) \tag{18}$$

È proprio la convergenza dell'operatore $S^n(x)$ uno dei maggiori problemi di questo metodo. Le iterazioni vengono bloccate quando viene verificato un criterio di stop, che deve essere appunto definito dall'utente; per questo motivo è necessario capire se questo criterio verrà riscontrato. Per quanto riguarda la convergenza dell'algoritmo di *sifting* non esistono prove matematiche; allo stesso tempo non esistono esempi dove l'algoritmo fallisce nel criterio di stop. Questo algoritmo è altamente adattivo e non lineare.

6.2.2 EMD alternativa: filtro iterativo (IF) con maschera uniforme

Esiste un altro algoritmo per l'EMD, un approccio alternativo che è stato introdotto e spiegato da Luan Lin [40]. Questo è un approccio che tenta di superare i problemi dell'EMD tradizionale, e i suoi problemi matematici. Vista le difficoltà riscontrate durante il calcolo dell'inviluppo, attraverso l'interpolazione con *cubic splines* o *B-splines*, viene appunto definito un nuovo algoritmo che sostituisce la media degli inviluppi, con una "media mobile" nell'algoritmo di *sifting*. Questa tecnica alternativa non ha come obiettivo quello di decomporre il segnale in maniera più efficiente; viene solamente proposta una metodologia che non soffre dei problemi matematici della tecnica tradizionale, e che riesca ad essere un supporto per la decomposizione del segnale. Uno dei primi vantaggi è dato dalla possibilità di utilizzare questa decomposizione anche su segnali e dati con maggiori dimensioni, rispetto alla tecnica tradizionale. In questa tecnica alternativa, viene utilizzata una media mobile che sostituisce la media degli inviluppi, lasciando inalterata l'essenza dell'algoritmo di *sifting*, ma utilizzando un altro operatore per definire la media. Viene definito l'operatore $\mathcal{L}$, dove $\mathcal{L}(\mathcal{X})$ rappresenta la media mobile di X(t), e l'operatore $\mathcal{T}(\mathcal{X})$ come segue:

$$\mathcal{T}(\mathrm{X})=\mathrm{X}-\mathcal{L}(\mathrm{X}) \tag{19}$$

Le IMFs sono ottenute nello stesso modo dell'algoritmo tradizionale, dove l'operatore S ora è sostituito dall'operatore $\mathcal{T}$. Nuovamente la prima IMF si ottiene quando:

$$I_1 = \lim_{n\to\infty} \mathcal{T}^n\,(\mathrm{X}) \tag{20}$$

Analogamente le successive IMFs si ottengono come:

$$I_k = \lim_{n\to\infty} \mathcal{T}^n (\mathrm{X} - I_1 - \cdots - I_{k-1}) \tag{21}$$

Anche in questo caso le iterazioni si bloccano quando $\mathrm{Y} = \mathrm{X} - I_1 - \cdots - I_{k-1}$ ha al massimo un minimo o un massimo locale.

Ora il punto critico è la scelta dell'operatore $\mathcal{L}(\mathrm{X})$ da utilizzare. Idealmente, sarebbe da scegliere un operatore adattivo ai dati, che sia facile da implementare e analizzare, e che renda convergente l'algoritmo di *sifting*. La scelta più semplice per la media mobile è usare una media pesata locale.

Nella pratica i dati utilizzati sono discreti, quindi se viene considerato un segnale discreto definito come $\mathrm{X} = \mathrm{X}(n)$, la media mobile verrà definita come $\mathrm{Y} = \mathcal{L}(\mathrm{X})$, data da

$$Y(t) = \sum_{j=-m}^{m} a_j(n) X(n+j) \tag{22}$$

Dove $\mathrm{m} = \mathrm{m}\ (n)$ e $a_j(n) = a_j(n)_{j=-m}^{m}$ è definita come la maschera (o i coefficienti del filtro). La maschera del filtro viene definita uniforme se $a(n) = a$, e quindi è indipendente da n; definiamo perciò un nuovo operatore $\mathcal{L}_a$ che rappresenta la media mobile con maschera uniforme. Dal punto di vista matematico risulta $\mathcal{L}_a(X) = Y(n)$:

$$Y(n) = \sum_{j=-m}^{m} a_j X(n+j) \tag{23}$$

Si può definire questo schema come un filtro iterativo (IF).

Dunque, il procedimento dell'algoritmo è sempre lo stesso, ma cambia il metodo di calcolo dell'inviluppo delle medie. Il fatto che nel IF, venga usata una maschera uniforme e adattiva, potrebbe generare dei problemi in alcuni casi di segnali non stazionari. Ma allo stesso tempo, è stato verificato che con molti segnali non stazionari lavora bene [41]. Un grande vantaggio è che può essere stabilito un criterio di convergenza solido. Inoltre, la progettazione del filtro è altamente flessibile, in modo da renderla utilizzabile in molte applicazioni. Uno dei maggiori problemi è la difficoltà di dimostrare matematicamente la convergenza dell'algoritmo di *sifting*.

Un classico esempio di filtri usati è il 'double averaging filter', dove l'operatore $\mathcal{L}$ ha una maschera a_m con m=m(n). Con questo filtro, la dimensione del kernel m, varia in base alla densità dei minimi e massimi locali, lavorando meglio con i segnali non stazionari.

Come nel EMD tradizionale, anche questo algoritmo prevede due cicli, uno interno dove si calcola la singola IMF e uno esterno dove vengono prodotte tutte le IMFs che risultano dalla decomposizione del

segnale originale. Nel ciclo interno, la maschera del filtro rimane la stessa in modo da garantire che ogni IMF contenga la frequenza istantanea. Mentre nel ciclo esterno vengono calcolati i coefficienti del filtro passa-basso, che sostituiscono appunto la media dell'inviluppo. Preso un segnale f(t) le iterazioni del ciclo interno risultano:

$$f_{n+1}(x) = f_n(x) - \int_{-l(x)}^{l(x)} f_n(x+t)a(x,t)dt \tag{24}$$

Dove $a(x,t)$è la maschera del filtro e $l(x)$è la lunghezza della maschera. L'espressione analitica della maschera uniforme del "double averaging filter" risulta:

$$a(t) = \frac{l+1-|t|}{(l+1)^2} \tag{25}$$

Con $t = -l, -(l-1), \dots, (l-1), l$

Per la scelta della dimensione della finestra, è necessario considerare la frequenza delle oscillazioni del segnale, che è strettamente legata al modo in cui vengono calcolati gli inviluppi nell' EMD tradizionale. Preso il segnale x(t), si può definire la dimensione della finestra come:

$$l = \frac{\alpha \cdot N}{k} \tag{26}$$

dove N è il numero di campioni del segnale, k è il numero di massimi e minimi e α è un parametro di solito fissato a 2, che però può essere adattato. Questo procedimento funziona molto bene con i segnali stazionari e in alcuni casi anche con i segnali non stazionari. Questo algoritmo, inoltre, è stabile anche sotto le perturbazioni causate dalla variazione del parametro α.

6.2.3 EMD alternativa: filtro iterativo (IF) con maschera non uniforme

La tecnica che utilizza il filtro iterativo con maschera uniforme può comunque dare problemi con segnali non-stazionari. Per questo motivo, con i segnali altamente non stazionari è raccomandato l'uso di una media mobile adattiva, con maschera del filtro non uniforme. Infatti, per catturare i cambiamenti sia di ampiezza che di frequenza del segnale, è opportuno che la lunghezza del filtro debba essere adattiva e quindi è necessario un metodo per la scelta della maschera più sofisticato. Con un filtro a maschera non uniforme, l'operatore di media mobile dipenderà dalla densità locale degli estremi. La convergenza dell'algoritmo di *sifting* è stabilita in [42], ma solo per una classe di segnali non-stazionari. Per segnali discreti è molto difficile riuscire a dimostrare la convergenza.

Preso un segnale $f(x)$, esistono diversi metodi per determinare la lunghezza della maschera non uniforme $l_n(x)$. Se si assume che la distanza degli estremi locali successivi di $f(x)$ dia una misura del periodo istantaneo medio locale dell'IMF di frequenza maggiore contenuta nel segnale, si può calcolare $l_n(x)$ come multiplo della distanza dei minimi locali successivi e dei massimi di $f(x)$. Wang et al. [40] propose un metodo di interpolazione per calcolare la lunghezza del filtro: assumendo che il segnale $f(x)$ha k estremi locali, x_i rappresenta la posizione dell'i-esimo estremo locale di $f(x)$. La lunghezza del filtro $l_n(x)$ ad ogni (x_i), con i=2, 3, ..., k-1, è data da

$$l_n(x_i)=x_{i+1} - x_{i-1} \tag{27}$$

Una volta che la lunghezza del filtro è determinata per i punti estremi, il valore di $l_n(x)$per tutti gli altri punti del segnale è data attraverso l'interpolazione usando la coppia $(x_i, l_n(x))$. Esiste però il problema che la maschera del filtro calcolata, contenendo spesso oscillazioni ad alta frequenza, genera degli artefatti e, in generale, tende a divergere. Per evitare questo problema vengono rimosse le oscillazioni ad alta frequenza contenute in $l_n(x_i)$, in modo da generare una lunghezza della maschera che varia lentamente. Quindi la nuova maschera del filtro, che varia lentamente, è ottenuta sottraendo le alte frequenza da $l_n(x_i)$.

Il criterio di stop adottato è sempre lo stesso delle altre due versioni, ossia il criterio di stop della deviazione standard. Le iterazioni vengono bloccate quando la SD raggiunge un minimo valore di soglia, definito dall'utente.

Questa tecnica adattiva è raccomandata quando si usano segnali altamente non-stazionari.

6.2.4 EMD applicata al segnale EEG

Nell'analisi del segnale EEG, e in particolare nelle variazioni che il segnale riporta nelle diverse fasi del sonno, è stato molto utile l'utilizzo dell'EMD. Una serie di studi hanno sfruttato l' EMD applicata al segnale EEG [43, 44, 45], per la classificazione degli stadi del sonno [46, 47]. Per esempio, nello studio di Hassan (Ahnaf Rashik Hassan), viene applicato l'EMD al segnale EEG, a singolo canale, per estrarre in un secondo momento una serie di parametri che poi servono per allenare la rete neurale usata per la classificazione. Tutte questi parametri sono calcolati dopo aver applicato l'EMD, e sono il valor medio, la varianza, la skewness e la curtosi. Queste caratteristiche sono state utilizzate per allenare un classificatore per lo scoring delle fasi del sonno.

L'algoritmo per il riconoscimento delle fasi del sonno basa la sua classificazione sull'analisi delle IMFs ottenute dall'EMD. Un primo passo è stato quello di andare a calcolare le IMFs del segnale EEG durante le diverse fasi del sonno e analizzarne la natura. Infatti, partendo da epoche di segnale, di cui era noto

lo stadio, sono state analizzate le diverse IMFs generate (dalla prima fino alla sesta). I passaggi che prevedono l'utilizzo dell'EMD sono i seguenti:

- analisi delle diverse metodologie EMD, per cercare la migliore come performance e costo computazionale;
- analisi spettrale delle IMFs generate;
- creazione di routine per il riconoscimento di features del segnale EEG, tipiche e distintive delle fasi del sonno, calcolate sulle IMFs.

Sono state calcolate le IMFs per ogni epoca di segnale, di cui era noto a priori lo stadio (inteso come fase del sonno). L'obiettivo era quello di trovare delle corrispondenze tra i pattern del segnale e delle forme d'onda particolari in una delle IMFs calcolate. Considerando sempre la natura delle IMFs, sono state analizzate le prime per la ricerca di componenti ad alte frequenze, come fusi e treni alpha, mentre le componenti lente e a bassa frequenza sono state ricercate in quelle che rappresentano appunto le basse frequenze (IMF 4, IMF 5, IMF 6). Per questo motivo, le routine di riconoscimento sono state implementate nelle diverse IMFs, in base alla natura dei pattern da rilevare.

6.2.5 Scelta dell'EDM

Gli algoritmi che sono stati testati in questo studio, e citati in precedenza, sono:

- EMD tradizionale;
- EMD alternativa con maschera uniforme;
- EMD alternativa con maschera non uniforme

Per definire quale metodologia di EMD fosse la migliore sono stati considerati il costo computazionale e le caratteristiche delle IMFs, che vengono calcolate con i diversi algoritmi. Per quanto riguarda la rappresentazione delle forme d'onda, che rappresentano e identificano i pattern del segnale EEG e EOG, la migliore rappresentazione è fornita dall'EMD alternativa con maschera uniforme. Con questo metodo le IMF 4, IMF 5, IMF 6 sono caratterizzate da un'attività di fondo che oscilla intorno alla baseline, rimanendo stabile intorno a quel valore. Infatti, essendo una decomposizione del segnale, le IMFs, soprattutto quelle a basse frequenze, perdono la natura, tipica del segnale EEG, che lo rende simile a rumore. Ma, allo stesso tempo, per esempio in presenza di complessi K o di onde delta si ha un'onda trifasica o bifasica, che si evidenzia in maniera preponderante rispetto alla baseline. Infatti, con l'EMD con maschera non uniforme, il segnale è più lineare e possiede meno fluttuazioni, che potrebbero causare dei falsi riconoscimenti.

Dal punto di vista del costo computazionale, l'algoritmo di EMD tradizionale e quello con maschera uniforme risultano essere molto più efficienti di quello con maschera non uniforme. Quest'ultimo

impiega un tempo elevato nel calcolo delle IMFs, molto maggiore rispetto alle altre due. Inoltre, anche come qualità delle IMFs calcolate, non si hanno grandi miglioramenti rispetto alle altre tecniche.

Facendo un'analisi complessiva la miglior soluzione risulta essere l'EMD alternativa con maschera uniforme. Negli esempi riportati, figura 29 e 30 si possono osservare le differenze delle somme delle IMF4 IMF5 IMF6, in cui è evidenziato un complesso K e la somma delle IMF2 e IMF3, in cui sono evidenziati i fusi, tra il metodo alternativo, con maschera uniforme e non uniforme.

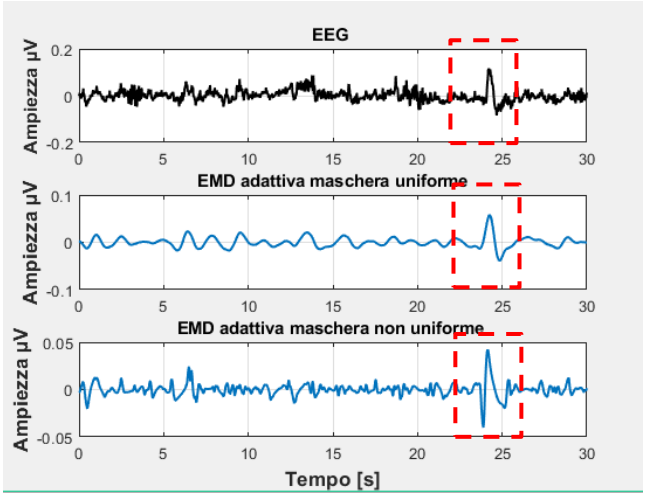

Figura 29 *Confronto tra EMD alternativa con maschera uniforme e EMD maschera non uniforme*

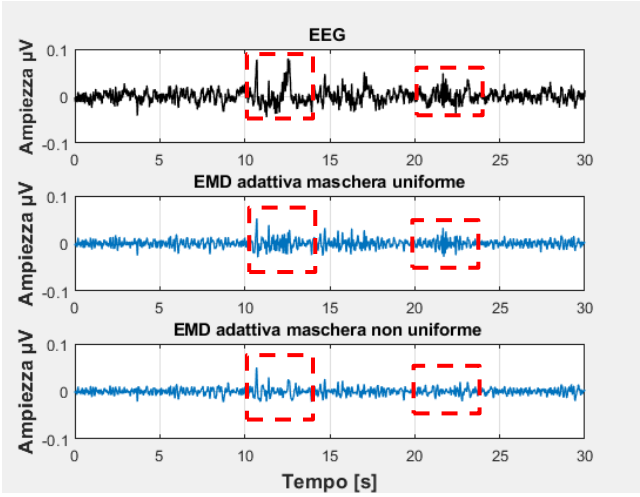

Figura 30 *Confronto tra EMD alternativa con maschera uniforme e EMD maschera non uniforme*

6.2.6 Analisi spettrale delle IMFs

Come primo passo è stata effettuata un'analisi spettrale delle IMFs, utilizzando il periodogramma di Welch di Matlab®. Come ci si aspetta dalla teoria, gli spettri di potenza delle diverse IMFs sono molto diversi, soprattutto quelli delle prime IMFs rispetto alle ultime. Infatti, come si può notare dalle figure 31, 32, 33, 34, 35 e 36 riportate, la potenza della IMF1 è spostata verso frequenze elevate, in un range di 10-40 Hz. Come si avanza con le IMFs, lo spettro tende a spostarsi verso le basse frequenze.

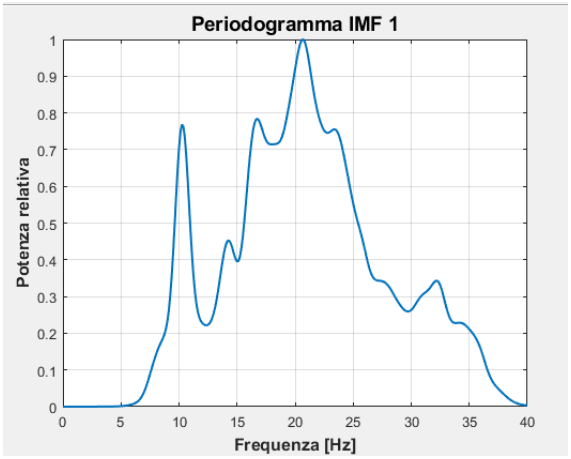

Figura 31 *Periodogramma IMF 1*

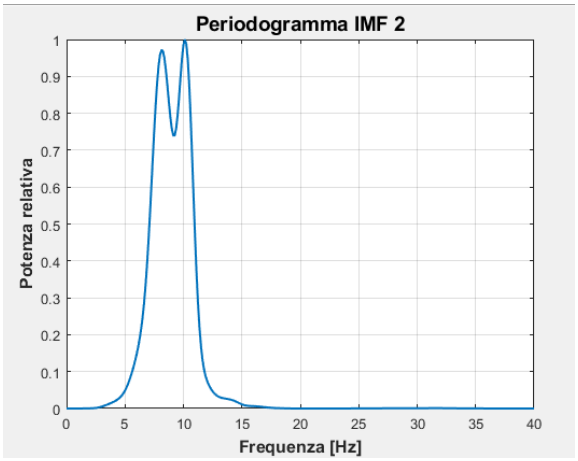

Figura 32 *Periodogramma IMF 2*

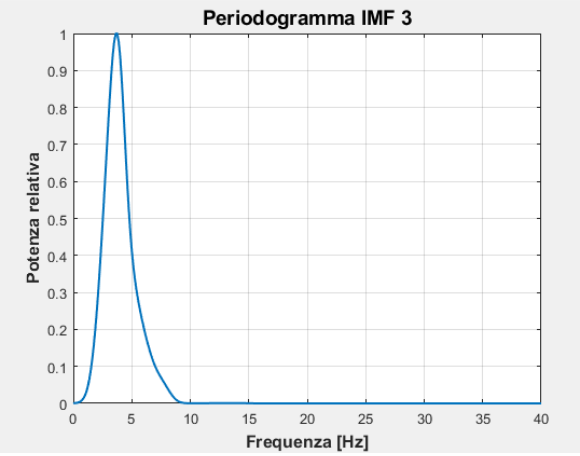

Figura 33 *Periodogramma IMF 3*

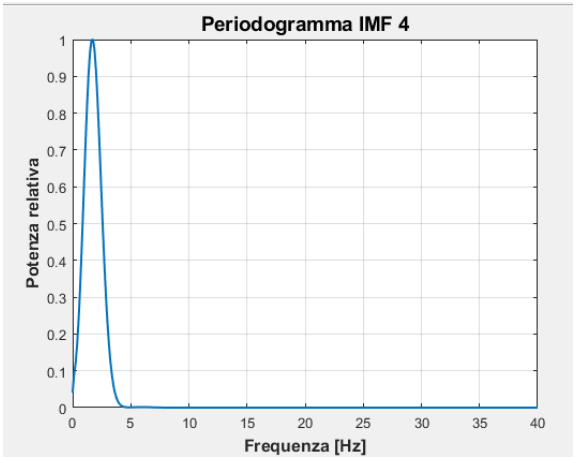

Figura 34 *Periodogramma IMF 4*

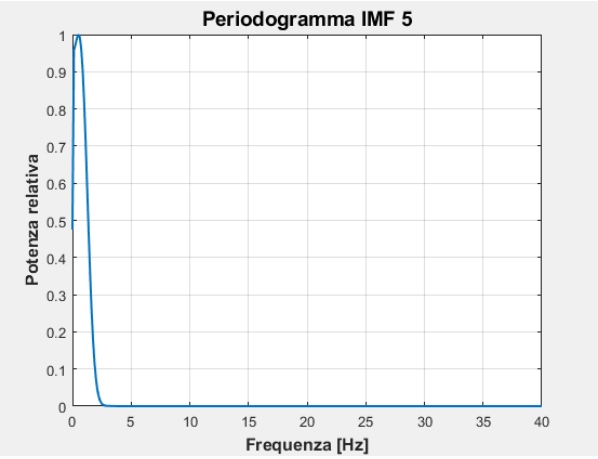

Figura 35 *Periodogramma IMF 5*

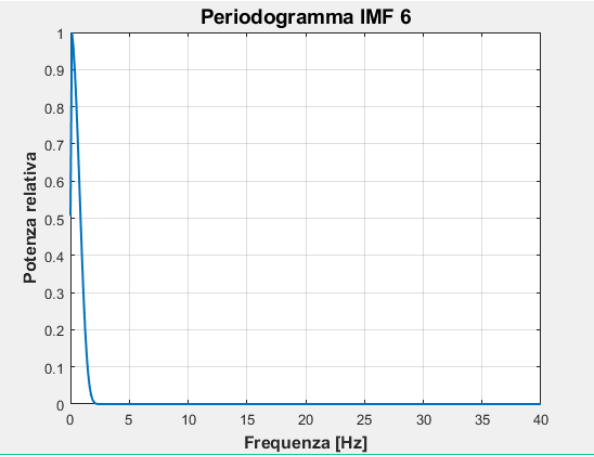

Figura 36 *Periodogramma IMF 6*

Appurato che le diverse IMFs hanno bande di frequenze dominanti, è stato verificato che queste bande erano corrispondenti alle bande significative del segnale EEG. La prima IMF ha lo spettro concentrato nel range 15-40 Hz, che corrisponde all'insieme delle bande alpha e beta del segnale EEG; per questo motivo non si può correlare la potenza della prima IMF ad un'unica banda del segnale EEG. Discorso analogo può essere fatto per tutte le IMF calcolate. Per questo motivo non è possibile utilizzare l'analisi spettrale delle IMFs per discriminare le bande di frequenza dominante del segnale, necessarie per la classificazione dello stadio.

6.3 ROUTINE PER IL RICONOSCIMENTO DI PATTERN DEL SEGNALE

Sono state calcolate le IMFs per ogni epoca di segnale, di cui lo stadio era noto a priori. L'obiettivo era quello di trovare delle corrispondenze tra i pattern del segnale e delle forme d'onda particolari in una delle IMF calcolate. Considerando sempre la natura delle IMFs, sono state analizzate le prime IMFs per la ricerca di componenti ad alte frequenze, come fusi e treni alpha, mentre le componenti lente e a bassa frequenza sono state ricercate nelle ultime IMFs, che contengono appunto le basse frequenze (IMF 4, IMF 5, IMF 6). Per questo motivo, le routine di riconoscimento sono state implementate nelle diverse IMFs, in base alla natura dei pattern da rilevare. La figura 37 mostra le prime sei IMFs calcolate per un'epoca di segnale di 30 secondi. Per esempio, si può notare come i due complessi K presenti alla fine dell'epoca si evidenziano molto bene, nelle IMF 4, IMF 5 e IMF 6.

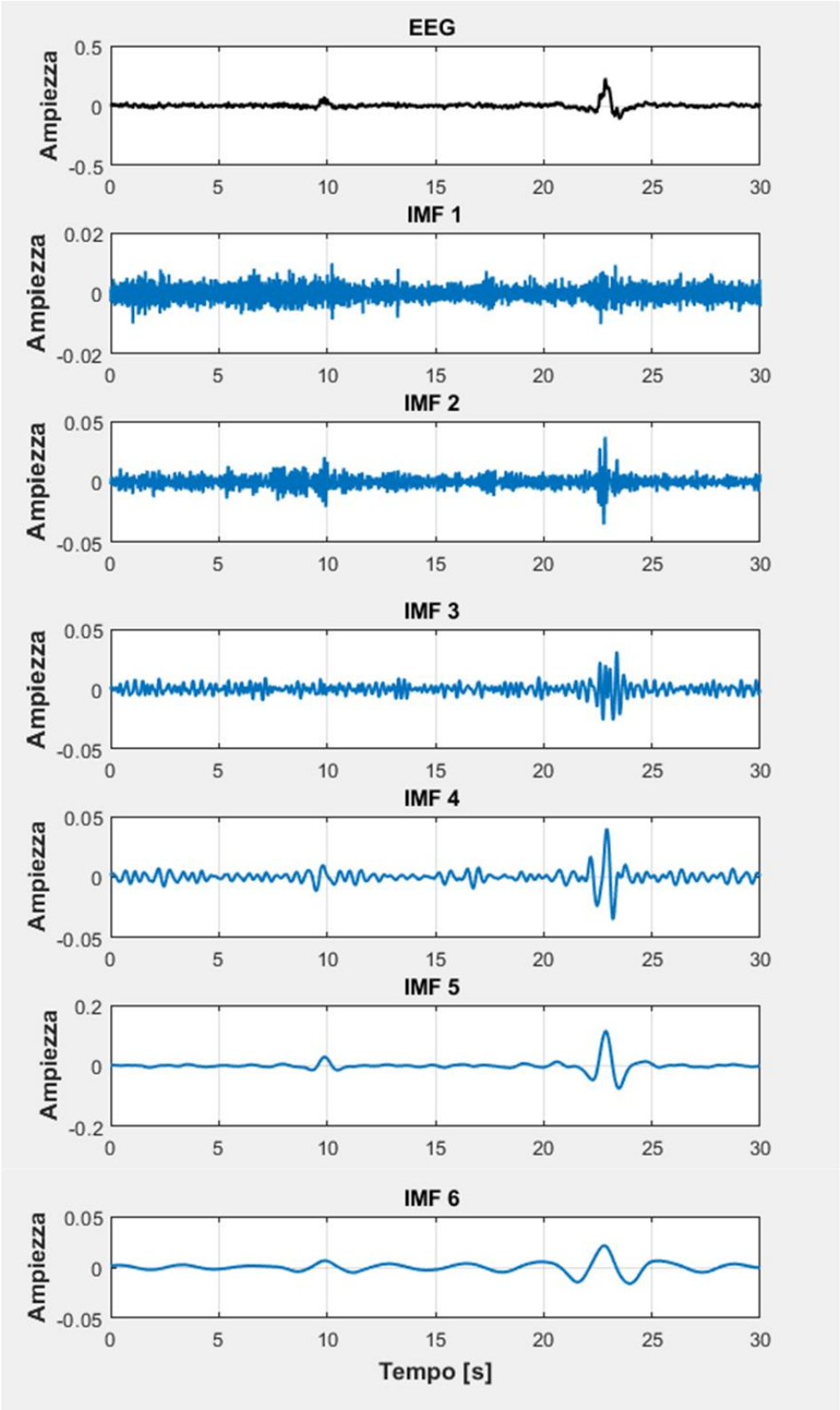

Figura 37 *Segnale EEG e le prime sei IMFs*

6.3.1 Routine per il riconoscimento dei complessi K

Il complesso K è un'onda bifasica o trifasica che, rispecchiando la natura altamente variabile del segnale EEG, può avere ampiezza e morfologia molto variabile tra i diversi soggetti. È un'onda che si evidenzia rispetto alla linea base del segnale di fondo, composta da un'onda negativa seguita da un'onda positiva, che si presenta maggiormente nel segnale centrale e frontale, mentre nell'occipitale tende e non evidenziarsi. Questi sono caratterizzati da una soglia assoluta nella durata, che deve appunto essere maggiore di 0.5 secondi, e da una soglia sull'ampiezza che però non ha un valore predefinito. Infatti, per identificare un complesso, il segnale deve presentare una forma d'onda che abbia un valore di massimo assoluto superiore rispetto alla baseline.

Il primo passo è stato capire quale delle IMFs era la migliore per l'identificazione di queste onde. Come si può notare nella figura 38, il complesso K è ben visibile, ma in maniera differente, nelle IMF 4, IMF 5 e IMF 6. Ovviamente la IMF 4, essendo a frequenze più alte, mantiene più oscillazioni rispetto alla IMF 5 e ancor di più rispetto alla IMF 6; quest'ultime tendono ad appiattire maggiormente il segnale. Se venisse considerata solo la IMF 6, si rischierebbe di perdere alcuni complessi, specie quelli più piccoli in ampiezza, perché verrebbero attenutati insieme al resto del segnale. Un altro possibile problema è quello che più complessi K potrebbero essere inglobati in una sola forma d'onda, che potrebbe non rispecchiare i parametri di riconoscimento dei complessi, e far perdere nuovamente la rilevazione di questi ultimi. Allo stesso tempo, considerando solo la IMF 4, avendo un maggiore numero di oscillazioni, si rischia di aumentare il rilevamento di complessi K non reali, ma che derivano solo dall'andamento del segnale EEG.

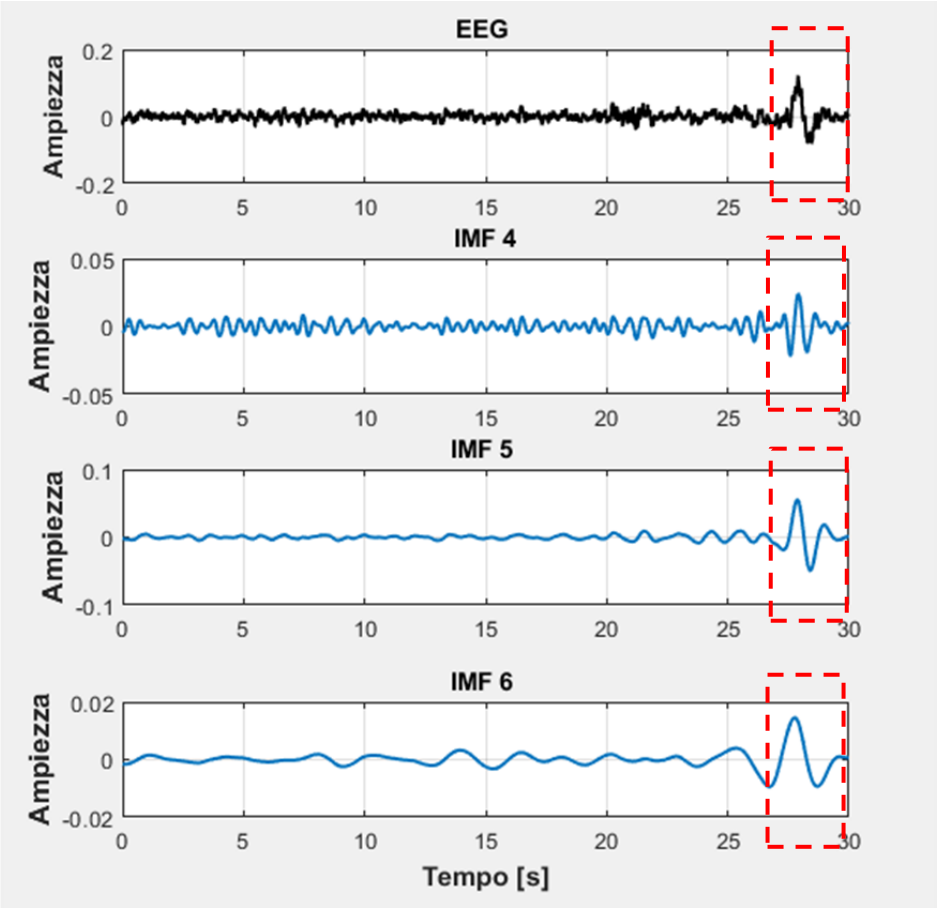

Figura 38 *Segnale EEG, IMF 4, IMF 5 e IMF 6*

Quello che si evince da questa analisi è appunto lo '*sparpagliamento dell'informazione*', inteso come una distribuzione dell'informazione del segnale nelle diverse IMFs. Per questo, la decisione finale è quella di considerare la funzione che è data dalla somma delle IMF 4 IMF 5 e IMF 6, in modo da mantenere il più possibile tutta l'informazione. Infatti, gli effetti negativi delle IMFs si bilanciano tra di loro. In un primo momento, è stata utilizzata la somma delle IMF 5 e IMF 6; ma effettuando prove su segnali diversi, che hanno quindi anche ampiezze differenti, la funzione data dalla somma delle IMF 4, IMF 5 e IMF 6 risulta dare migliori prestazioni. Considerando anche la IMF4, che tendenzialmente mantiene oscillazioni con frequenze maggiori, si tendono a delineare meglio anche quelle onde che derivano da complessi K che hanno un'ampiezza minore. Infatti, in questo modo aumenta la sensibilità nel rilevamento, in quanto piccoli complessi che nella somma IMF 5 e IMF 6 non riescono bene a distinguersi dal resto dall'attività di base, con l'aggiunta della IMF 4 vengono rappresentati meglio.

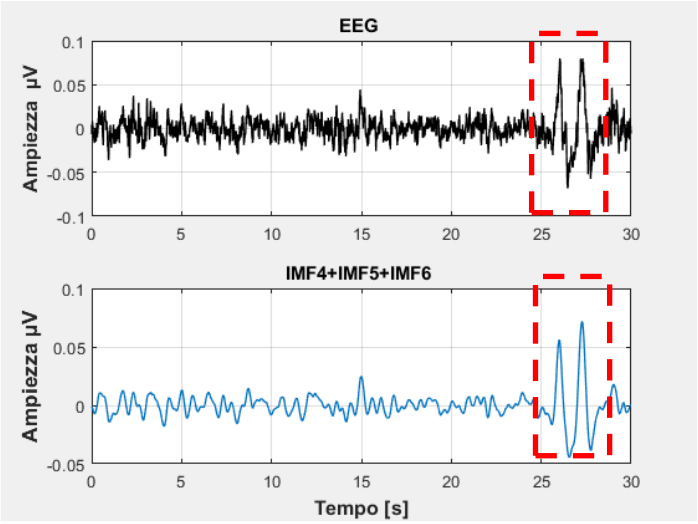

Figura 39 *Segnale EEG e IMF4+IMF5+IMF6*

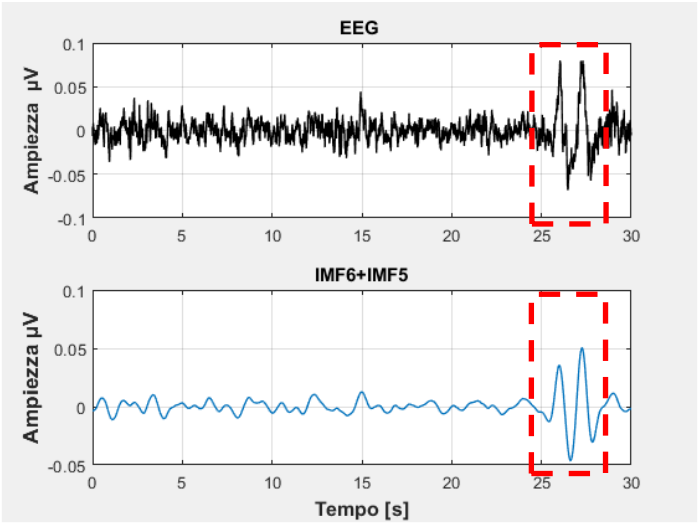

Figura 40 *Segnale EEG e IMF5+IMF6*

Per questo motivo la routine di riconoscimento dei complessi K viene applicata al segnale dato dalla somma di IMF 4, IMF 5 e IMF 6.

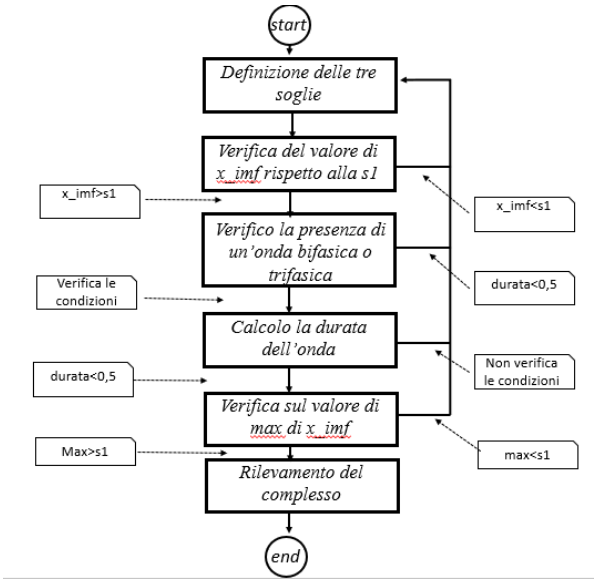

Figura 41 *Flow-chart routine riconoscimento complessi K*

Per il riconoscimento è necessario fissare delle soglie sulla durata e sull'ampiezza dell'onda, per questo vengono calcolati i seguenti parametri:

- Durata minima dell'onda;
- Una prima soglia (S1), calcolata come una percentuale della deviazione standard del segnale, che rappresenta la baseline del segnale;
- Una seconda soglia (S2), sempre relativa alla deviazione standard ma calcolata sulla somma delle IMFs, che serve come criterio di ampiezza del complesso.

La durata minima dell'onda è necessaria per discriminare i complessi K dalle onde al vertice, che hanno un andamento simile con una durata temporale minore di 0.5 secondi. La durata viene calcolata in funzione del numero di campioni presenti in 0.5 secondi di segnale.
La prima soglia, funzione del segnale originale, serve per trovare tutti i campioni che sono maggiori della baseline del segnale, che quindi potrebbero rappresentare l'inizio del complesso.
Mentre la seconda soglia, è necessaria per discriminare eventuali onde che hanno un andamento simile ai complessi ma che sono il prodotto solo di andamenti lenti del segnale o che comunque non rappresentano dei complessi K reali. Questa rappresenta il minimo valore che deve avere il massimo dell'onda rilevata; se infatti viene rilevata un'onda che ha il massimo minore di questo valore essa non viene considerata come un complesso K. In condizione opposta, se viene rilevata un'onda che dopo aver superato la prima soglia, ha una durata maggiore di 0.5 secondi con un valore di massimo maggiore della seconda soglia, questa viene classificata come complesso K. Le due soglie sono rappresentate

nell'immagine 15 16 17, dove in rosso è rappresentata la prima soglia, mentre il verde la seconda soglia di ampiezza.

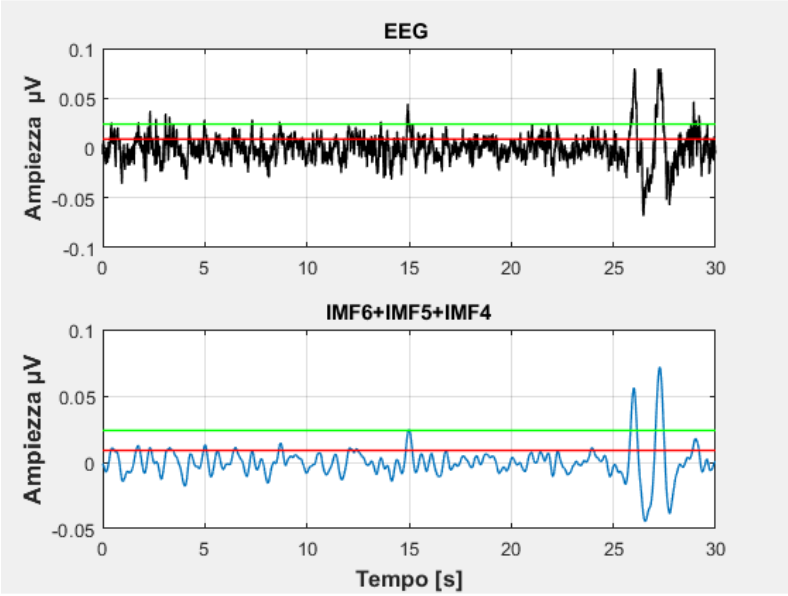

Figura 42 *Segnale EEG, somma IMFs, soglie*

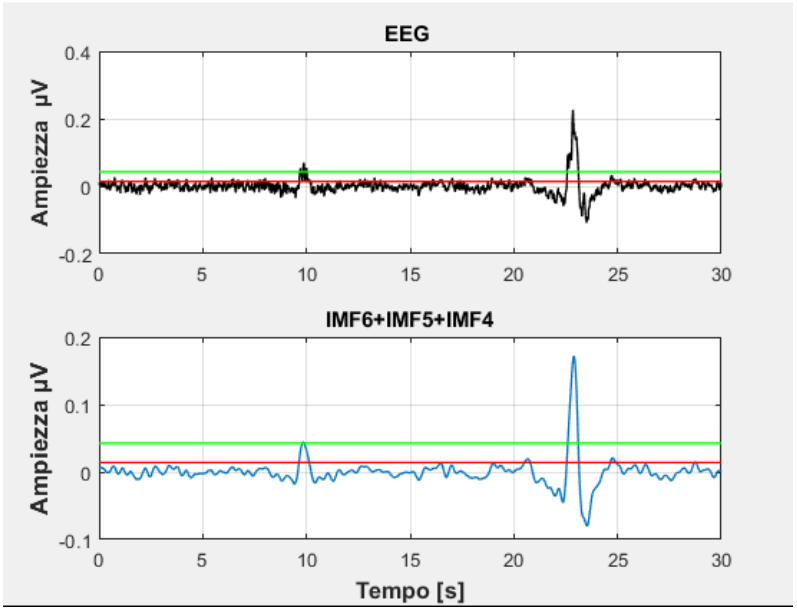

Figura 43*Figura 42 Segnale EEG, somma IMFs, soglie*

6.3.2 Routine per il riconoscimento dei fusi del sonno

Per il rilevamento dei fusi viene utilizzata la funzione data dalla somma delle IMF 2 e IMF 3, che contengono le frequenze maggiori. I fusi sono dei pattern del segnale EEG, di durata compresa tra i 0.5 e 3 secondi, di frequenza caratteristica tra 12-16 Hz (simile alla banda alpha). Per il loro riconoscimento viene spezzata l'epoca di 30 secondi in epoche di 1 secondo; per ogni epoca è stata effettuata l'analisi spettrale attraverso il periodogramma di Welch ed è stata calcolata la potenza della banda sigma (12-16 Hz), tipica dei fusi, rapportata alla potenza totale. A questo punto viene definita la presenza di un fuso (Ps), nel caso in cui l'epoca di 1 secondo abbia una potenza Ps maggiore del 50% della potenza totale. In realtà, è stato necessario introdurre una condizione in più, per discriminare i fusi dai treni di attività alpha, che hanno frequenze simili e quasi sovrapposte. L'operatore discrimina un fuso da un treno alpha guardando due aspetti del segnale:

- Morfologia, in quanto di solito il fuso deve avere un andamento fusiforme, mentre il treno alpha non mantiene questa forma particolare;
- Localizzazione, il fuso è presente solo in sede centrale, mentre il treno di onde alpha si presenta sia in sede occipitale che in sede centrale.

Poiché il criterio della morfologia non è sempre rispettato, mentre quello della localizzazione si, il riconoscimento aggiunge un criterio basato su quest'ultima. Infatti, viene calcolata la potenza anche nell'epoca corrispondente nel segnale occipitale, e si calcola la potenza relativa alla banda alpha (Pa). A questo punto, le possibili situazioni sono:

- Ps >0.5 e Pa <0.5, che indica la presenza di un fuso, in quanto l'aumento delle frequenze sono presenti solo in sede centrale;
- Ps >0.5 e Pa>0.5, che indica la presenza di un treno alpha, in quanto si ha la presenza un elevata potenza di alpha anche in sede occipitale che indica appunto la presenza di un treno alpha e non di un fuso;
- Ps <0.5 e Pa<0.5 nessuna condizione è verificata e quindi non si ha né fuso né treno alpha.

Come si vede nelle figure 18 e 19, la presenza di un fuso è identificata nella somma di IMF 2 IMF 3 come un aumento di frequenza e di ampiezza maggiormente visibile rispetto all'incremento che si presenta nel segnale.

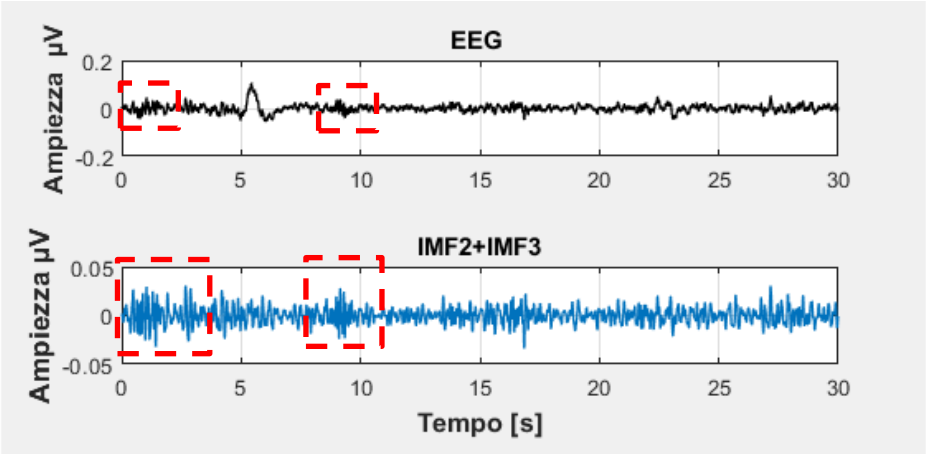

Figura 44 *Segnale EEG, IMF2+IMF3*

6.3.3.1 Validazione delle routine di riconoscimento dei complessi K e dei fusi del sonno

6.3.3.1.1 Metodo di validazione

Una volta implementate le funzioni di riconoscimento dei complessi K e dei fusi del sonno, che sono tra i pattern più importanti per la classificazione delle fasi del sonno non-REM, in modo specifico fase N1 e N2, è stato necessario validarle. Per la validazione sono state effettuate due tipi di prove:

1. validazione sul segnale artificiale;
2. validazione su segnali di pazienti diversi, scorati da cinque tecnici diversi e in tempi diversi.

Sono stati selezionati cinque fusi e cinque complessi K campione (template) di segnali differenti, che sono stati riconosciuti come tali sia dall'algoritmo che da più tecnici; ad ogni forma d'onda è stato assegnato un indice da 1 a 5, in modo da poterli distinguere. Successivamente sono state create 200 epoche di un segnale generato come rumore, che rispecchia la natura del segnale EEG, prive di complessi K e lunghe di 30 secondi; queste epoche poi sono state filtrate con un filtro passabanda tra 0.3 e 50 Hz, che sono le frequenze delle bande di interesse del segnale EEG. Sono stati utilizzati due generatori di numeri random in Matlab®, impostati in modo tale da generare due vettori, di lunghezza pari al numero di epoche di rumore (200) nel seguente modo:

- il primo vettore, contenente un valore tra 0 e 5, indica il numero di complessi K o fusi, che devono essere inseriti nell'epoca corrispondente;
- il secondo vettore, contenente un valore tra 1 e 5, indica l'indice dei complessi K o fusi, che devono essere inseriti nell'epoca corrispondente.

Per ogni brano di segnale, verranno inseriti, casualmente, un numero variabile di questi complessi K o fusi, variando in modo casuale uno dei 5 che sono stati selezionati. Nella generazione del segnale casuale

è stato considerato il rapporto segnale rumore, che è stato fatto variare da un valore di 20 dB fino a valori di 5 dB.

È stata effettuata una prima prova inserendo solo complessi K, una seconda prova inserendo solo fusi e una terza prova inserendo sia complessi K che fusi, scelti sempre in modo completamente random. In questo ultimo caso era possibile anche la condizione in cui un fuso e un complesso si sovrapponessero completamente o parzialmente, condizione che per altro capita anche nella realtà.

Con il secondo metodo di validazione sono stati utilizzate epoche di segnali di pazienti diversi, che potevano contenere complessi K, di diversa morfologia e ampiezza, e fusi del sonno; la presenza di queste caratteristiche era del tutto casuale e variabile in base al soggetto. La presenza di complessi e fusi, è stata definita da un gruppo di persone esperte, tecnici di analisi del sonno, in giorni diversi e poi è stato confrontato con il risultato della funzione del complesso K.

6.3.3.1.2 Risultati della validazione

Per testare i risultati sono stati calcolati due parametri: *precision* e *recall*. Come primo passo vengono definiti:

- veri positivi (TP), i complessi K o fusi che sono presenti nel segnale e che vengono rilevati anche dall'algoritmo;
- veri negativi (TN), i complessi K o fusi che non sono presenti nel segnale e che l'algoritmo non rileva, in questo caso non è possibile definire un valore di TN;
- falsi positivi (FP), le onde rilevate come complessi K dall'algoritmo ma che non sono realmente dei complessi K;
- falsi negativi (FN), complessi K reali che non vengono definiti come tali.

In questa validazione non è stato possibile calcolare sensibilità e specificità, in quanto non era possibile definire i veri negativi. La *precision* è definita nel seguente modo:

$$Precision = \frac{TP}{(TP+FP)} \tag{28}$$

Mentre la *recall* è definita come:

$$Recall = \frac{TP}{(TP+FN)} \tag{29}$$

I valori che sono stati ottenuti sono visibili nella tabella 5 e nella tabella riportata; i valori sono espressi in termini di percentuale, dove con la prova 1 viene identificata la prova di validazione che utilizza solo i complessi K, la prova 2 identifica la prova che utilizza solo i fusi e la prova 3 indentifica la prova che utilizza entrambi.

	Prova 1	Prova 2	Prova 3	
	Complessi K	*Fusi*	*Complessi K*	*Fusi*
Precision	99.2	99.34	95.35	99.42
Recall	98.41	95.54	93.63	88.24

Tabella 5*Precision e Recall*

Nel secondo metodo di validazione, le routine di rilevamento di complessi e fusi sono state testate usando segnali con complessi K che non erano mai stati testati con la funzione di riconoscimento. Sono stati considerati dieci segnali di dieci pazienti diversi, in cui cinque tecnici diversi hanno definito la presenza e la posizione di un complesso K. In questo modo, era possibile ovviare anche al problema della variabilità inter-operatore. Questa classificazione, effettuata dai tecnici, è stata confrontata con i risultati della routine di riconoscimento dei complessi K; in questo modo è stato possibile definire come la routine lavora, ossia quanti complessi K reali rileva nel modo corretto e quanti invece ne perde. In queste condizioni le prestazioni sono state peggiori rispetto al caso precedente, come ci si poteva aspettare, vista la grande variabilità del segnale EEG. I risultati sono riportati nella tabella 6,

	Complessi K
Precision	86.5
Recall	92.3

Tabella 6 *Precion e recall della seconda vlidazione*

6.3.3 Routine per il riconoscimento di onde al vertice

Il riconoscimento di queste onde non è utile per la classificazione delle fasi del sonno secondo R&K, in quanto queste possono essere presenti nella fase N1, ma non sono una condizione necessaria. Però sono molto utili nella classificazione di Hori, che identifica le fasi H6 e le successive, in base alla presenza o meno di onde al vertice. Quindi la funzione di riconoscimento delle onde al vertice, verrà utilizzata nella classificazione secondo Hori.

Le onde al vertice sono onde molto simili ai complessi K, ma con una durata che deve essere minore di 0.5 secondi. Il criterio della durata permette di distinguere se un'onda è un complesso K o un'onda al vertice. Per questo motivo il lavoro della funzione di riconoscimento delle onde è completamente

analogo a quello di riconoscimento dei complessi K; l'unica differenza è che la durata dell'onda deve essere minore di 0.5 secondi.

5.3.4 Routine per il riconoscimento delle onde Alpha

I treni di attività alpha vengono rilevati in maniera analoga ai fusi, ma sfruttando il segnale occipitale. Come detto prima, i treni di onde alpha si presentano in sede occipitale, a differenza dei fusi. Per questo motivo si sfrutta la funzione data dalla somma delle IMF 2 e IMF 3, che si divide in epoche da 1 secondo in cui si calcola la potenza della banda alpha relativa, ossia rapportata rispetto alla potenza totale. Se la potenza della banda alpha è maggiore del 50% della potenza totale allora si ha la presenza di un treno alpha.

Oltre a questo metodo per la rilevazione dei treni alpha, è stato implementato un'altra metodologia di riconoscimento. In questo metodo si è cercato di riprodurre la tecnica di analisi e classificazione che fanno i tecnici manualmente. Questa prevede di contare a mano il numero di oscillazioni che sono presenti in un secondo di epoca di segnale EEG, e in base al numero rilevato, identificare la banda dominante in quel secondo. Quindi se in un secondo sono presenti un numero di oscillazioni nel range di una banda, queste indicano la presenza della corrispondente banda in quel secondo. Procedimento analogo viene fatto per tutti i secondi dell'epoca. Seguendo questa metodologia, è stata implementata su Matlab® una routine che contasse il numero di zero crossing di un segnale. Un primo problema da risolvere è stato la presenza di epoche di segnale che non oscillano intorno allo zero, ma che possono oscillare verso valori positivi e/o negativi. In questi casi i passaggi allo zero non vengono rilevati, e quindi non è possibile identificare la banda di frequenza. Per questo motivo, viene calcolato la zero crossing del segnale solo una volta che gli viene sottratto il valor medio. Inoltre, un altro problema è dovuto proprio alla natura del segnale EEG, che essendo casuale e simile a rumore non ha un andamento ben definito e lineare, ma tende ad avere più picchi e creste che rischiano di interferire nel conteggio dello zero crossing. Per questo motivo la routine è stata testata sia sul trend del segnale generato utilizzando le routine di Matlab® *polyfit e polyval*, che interpolano il segnale con un polinomio di grado definito dall'utente, ma anche sulle IMFs, in quanto queste vengono calcolate a partire della media dei due inviluppi. Il conteggio del numero di zero crossing è stato ovviamente applicato alla somma delle IMF 2 e IMF 3, che sono quelle utilizzate anche per il rilevamento dei fusi. Una volta identificato il numero di zero crossing, si risale al numero di oscillazioni presenti nell'epoca di 1 secondo. Se questo numero è compreso tra 8 e 13 (che corrisponde appunto alla banda di frequenza dell'alpha) viene identificato un secondo di attività alpha.

6.3.5 Routine per il riconoscimento delle onde Delta

Le onde delta sono onde molto simili ai complessi K. Queste sono caratteristiche della fase N3, mentre i complessi K lo sono della fase N2. Riuscire a discriminare queste onde non è molto semplice dal punto di vista implementativo, in quanto spesso la classificazione manuale è basata sull'esperienza

dell'operatore. La morfologia delle due onde è molto simile, sono infatti onde trifasiche o bifasiche; ma se i complessi hanno una punta più aguzza e appuntita le onde delta hanno la punta più tonda e morbida. In generale, le onde delta solitamente si presentano in cluster, quindi una serie di onde consecutive, e spesso fluttuano senza tornare alla baseline. I complessi K, invece, sono separati gli uni dagli altri, anche se possono presentarsi ravvicinati in quelle che vengono definite "salve di complessi K". Inoltre, in presenza di onde delta la baseline tende ad essere instabile e fluttuante, con andamenti lenti e ampi; i complessi K, invece, tendono ad elevarsi dalla baseline, che rimane più stabile e meglio definita. Tendenzialmente le onde delta si presentano nel canale centrale, frontale e occipitale, mentre i complessi tendono a presentarsi maggiormente in sede centrale e frontale. È possibile quindi vedere come sia difficile tradurre in termini algoritmici queste differenze, in quanto sono piccole differenze che non sempre permettono una corretta discriminazione. Anche le onde delta sono molto visibili e ben definite nella somma delle IMF 4, IMF 5 e IMF 6, e la funzione per il riconoscimento è molto simile a quella dei complessi K. Proprio per questi motivi il compito difficile è appunto la discriminazione con il complesso K. Vengono sempre definiti due parametri:

- Prima soglia, funzione della deviazione standard del segnale, che identifica il superamento della baseline del segnale e quindi il possibile inizio di un'onda delta;
- Seconda soglia che è uguale a 75μV, che è il minimo valore che deve avere l'onda per poter essere definita un'onda delta;

Per questo riconoscimento non esiste un valore assoluto per la durata temporale, come per i complessi K, ma esiste una soglia di ampiezza assoluta, che invece non è presente nel caso dei complessi K.

Oltre al problema di discriminazione dell'onda delta dal complesso, si ha un ulteriore problema per quanto riguarda il calcolo della durata di queste onde. Infatti, per classificare un'epoca come N3, non è sufficiente rilevare un'onda delta, ma ci devono essere almeno 6 secondi di onde delta (20% della durata dell'epoca), che possono essere separate o continuative. Per questo è necessario risalire alla durata temporale delle onde delta nel segnale, partendo dalle onde rilevate nelle IMFs. Per calcolare questa durata temporale, si è aggiunta un'ulteriore calcolo della potenza sul segnale. Nelle epoche di 1 secondo, viene effettuata stima spettrale con periodogramma di Welch, e si calcola la potenza relativa in banda delta. Se questa potenza è dominante in quel secondo (ossia risulta maggiore di una soglia definita in funzione della potenza totale), viene identificata la presenza di un'onda delta all'interno di quell'epoca.

6.3.6 Routine per il riconoscimento dei movimenti oculari rapidi

I movimenti oculari rapidi, o rapid eye movements (REMs), sono fondamentali per il rilevamento della fase di sonno REM. In realtà questi movimenti oculari sono presenti anche nella fase di veglia ad occhi aperti. Queste onde sono visibili nel segnale oculare, ma si possono riflettere anche nel segnale di derivazione frontale, in quanto gli elettrodi in posizione frontale sono molto vicini agli occhi. Queste onde sono sempre onde simili, come morfologia, alle onde delta o ai complessi K; si presentano come

onde bifasiche, di breve durata. La caratteristica principale di queste onde è l'opposizione di fase nei due occhi. Ossia, se è presente un REM questo si presenta come un'onda positiva nell'occhio destro e negativa nell'occhio sinistro, o viceversa; per questo motivo vengono definite come onde con fase opposta. Un problema riguardante il riconoscimento dei REMs è la presenza di movimenti oculari lenti, o slow eye movements (SEMs). Queste onde sono di morfologia molto simile ai REMs, ma con ampiezza minore e una durata maggiore. Questi movimenti si presentano principalmente nella fase di sonno non-REM N1, per questo motivo è necessario discriminare la loro presenza rispetto ai REMs.

Il riconoscimento dei REMs è analogo a quello dei complessi K. Vengono sempre definite alcune soglie:

- la prima soglia, definita in funzione della deviazione standard del segnale oculare, che serve per rilevare le onde che superano la soglia della baseline e che quindi indicano la possibile presenza di un REM;
- la seconda soglia, che rappresenta il valore minimo che deve avere il massimo dell'onda, definita sempre come percentuale della deviazione standard del segnale oculare, che riesce così a discriminare i REMs dai SEMs ;
- una durata massima, impostata per discriminare sempre un eventuale presenza di SEMs.

Il rilevamento viene sempre effettuato basandosi sulla somma delle IMF 4, IMF 5 e IMF 6; in questo caso dei due segnali oculari. In caso di superamento della soglia si verifica la presenza di un un'onda monofasica, che abbia una durata minore della durata massima e un valore di massimo maggiore del valore definito come valore minimo (la soglia descritta in precedenza). Se queste condizioni sono tutte verificate si fa un'ulteriore verifica sul segnale oculare opposto, che deve avere un'onda di segno opposto (quindi con valori negativi) e che abbia un minimo che sia minore del valore negativo della seconda soglia, utilizzata per il massimo. Se anche questa condizione è rispettata viene rilevata la presenza del REM.

6.4 ANALISI DELL'ENTROPIA

Dopo aver effettuato un'analisi spettrale del segnale, un'analisi delle IMFs calcolate dal segnale, e aver implementato delle routine per il riconoscimento delle caratteristiche del segnale, è stata analizzata l'entropia del segnale. Infatti, vista la diversa morfologia e struttura del segnale nelle diverse fasi del sonno, è interessante vedere come variano i valori di entropia. Per fare questa analisi sono stati calcolati i valori di entropia, approssimata e di permutazione, prima del segnale EEG e poi delle IMFs.

6.4.1 Analisi dell'entropia approssimata del segnale

L'entropia è una misura del grado complessità di un sistema, che può essere utilizzata per lo studio di sistemi biologici, come nel caso del segnale EEG. Nello studio di Naoto Burioka et al [48] viene studiata

la variazione dell'entropia Approssimata (ApEn) nel segnale EEG, durante diversi stati del soggetto, di sonno e veglia. L'ApEn è una misura statistica che quantifica l'imprevedibilità di una serie temporale. Questo parametro viene calcolato nella serie temporale, non ricorrendo al dominio delle frequenze e quindi è privo di problemi legati alla non-stazionarietà del segnale EEG. È una misura di regolarità del segnale, che tenta di quantificare la presenza di fluttuazioni non predicibili all'interno del segnale. Se il segnale è costituito da fluttuazioni non predicibili e non regolari, l'entropia ha un valore molto elevato che indica, appunto, un segnale con una grande complessità. La presenza di pattern o fluttuazioni ripetibili nella serie temporale, rendono il segnale più predicibile e meno complesso. Per questo motivo, un valore di entropia basso è caratteristico di un segnale ordinato e predicibile; mentre un valore elevato è tipico di un segnale molto complesso e disordinato. Matematicamente l'ApEn, calcolata attraverso l'integrale di correlazione $C_m(r)$, viene definita da Pincus et al [49, 50] nel seguente modo:

$$ApEn(N,m,r) = \Phi^m(r) - \Phi^{m+1}(r) \tag{30}$$

$$\Phi^m(r) = (N-(m-1))^{-1} \sum_{i=1}^{N-(m-1)} \ln C_{m,i}(r) \tag{31}$$

$$ApEn(N,m,r) = (N-(m-1))^{-1} \sum_{i=1}^{N-(m-1)} \ln C_{m,i}(r) - (N-m)^{-1} \sum_{i=1}^{N-m} \ln C_{m+1,i}(r) \tag{32}$$

Dove m rappresenta la lunghezza delle epoche dei dati confrontati, mentre r rappresenta il livello di soglia per discriminare le epoche simili. Pensando alla fisiologia del sistema nervoso centrale, si può immaginare che il grado di complessità del segnale sarà molto diverso in uno stato di veglia, dove dominano le frequenze elevate e una maggiore attività cerebrale, rispetto ad uno stato di sonnolenza, dove dominano frequenze molto basse. Infatti, i valori di entropia possono aiutare nella discriminazione delle diverse fasi del sonno. È stato osservato che la fase di veglia, ha valori di ApEn (0.896 ± 0.264) più elevati rispetto alle altre fasi di sonno [48]. Infatti, la prima discriminazione è appunto, tra i valori elevati di entropia nella fase di veglia rispetto alle fasi di sonno, sia REM che non-REM: la maggiore differenza è presente tra i valori di entropia della fase WAKE e N3, che rappresenta la fase di sonno profondo. Mentre per le fasi di N1, N2 e REM, i valori sono molto simili tra loro. Questi risultati incoraggiano comunque l'analisi dell'entropia del segnale EEG; inoltre, suggerisce un ulteriore analisi dell'entropia delle diverse IMFs.

6.4.2 Analisi dell'entropia di permutazione del segnale

Nicolaou et al [51] hanno utilizzato l'entropia di permutazione (PE) per discriminare le fasi del sonno secondo R&K. Anche in questo caso, è stata trovata una relazione tra la complessità del segnale e le fasi del sonno, in quanto le differenti fasi mostrano valori di entropia diversi, che rappresentano le variazioni fisiologiche e la diversa complessità del segnale EEG. L'entropia di permutazione è sempre una misura di complessità di una serie di campioni nel tempo. Presa una serie di campioni nel tempo, questa si può

dividere in segmenti che contengono m campioni, con una sovrapposizione di m-1 campioni. Così ogni segmento può essere definito come

$$(t) = [x(t), x(t+\tau), \dots, x(t+m\tau)] \tag{33}$$

Data una dimensione m ci saranno m! possibili permutazioni. Se consideriamo ogni permutazione come un simbolo, il vettore $x(t)$ può essere rappresentato come una sequenza di simboli, ognuno dei quali ha una distribuzione di probabilità p_j. L'entropia di permutazione (H_p) può essere definita:

$$H_p(m) = -\frac{1}{\ln(m!)} \sum_{j=1}^{J} p_j \ln(p_j) \tag{34}$$

dove J è il numero di simboli, dato per una dimensione m ($J \leq m!$). Il fattore $\frac{1}{\ln(m!)}$ è il fattore di normalizzazione, in modo che $0 \leq \frac{1}{\ln(m!)} \leq 1$. La H_p avrà un valore molto basso quando la serie temporale è molto ordinata. Il valore massimo, quando $H_p = \ln(m!)$ è ottenuto quando tutte le possibili permutazioni m! appaiono con la stessa probabilità, come osserviamo nel segnale EEG caratterizzato da alte frequenze. Dunque, H_p tenderà ad aumentare quando aumenta l'irregolarità della serie temporale (ad alte frequenze), mentre tenderà ad avere valor minori quando la serie temporale è maggiormente ordinata, quindi a frequenze minori. Per questo motivo, la H_p può essere di aiuto nella discriminazione delle fasi del sonno, che sono appunto caratterizzate da frequenze di base molto diverse. Un parametro importante da definire è il valore di m; se questo è troppo grande diviene difficile rilevare le variazioni nella serie temporale, ma se è troppo piccola ci saranno troppi piccoli simboli (distinti stati) e lo schema non funziona. Per il segnale EEG si usa un valore di m compreso tra 3 e 7. Mentre per il ritardo temporale, di solito viene usato un valore di 1, in modo da estrarre il massimo delle informazioni dal segnale EEG.

6.4.3 Analisi dell'entropia di permutazione delle IMFs

Una terza analisi è stata effettuata considerando i valori di entropia del segnale, e quindi il livello di disordine e complessità del segnale EEG nelle diverse fasi del sonno. Inoltre, è stato interessante anche verificare come l'entropia varia all'interno non solo del segnale, ma anche delle IMFs. Sono state considerate sempre epoche di 30 secondi del segnale e le IMFs calcolate sempre tramite l'EMD con maschera uniforme, e per ognuna di queste sono stati calcolati i valori di entropia approssimata e di entropia di permutazione. Sono state considerate epoche di fasi di sonno diverse, in modo da vedere se sono presenti delle differenze significative nei valori di entropia di queste fasi. Per il calcolo dell'entropia approssimata è stata utilizzata una routine che calcola l'entropia approssimata, in cui sono stati impostati i valori di dimensione del blocco uguale a 2 e il ritardo uguale a 1. Per il calcolo

dell'entropia di permutazione i valori impostati sono stati il valore del ritardo pari a 1 e la dimensione della sequenza pari a 4. Questi parametri sono quelli che hanno dato un risultato migliore, anche considerando il costo computazionale.

6.4.4 Risultati dell'entropia e discussione

6.4.4.1 Entropia del segnale

Per quanto riguarda l'entropia del segnale, il risultato è coerente con quello che ci si poteva aspettare dalla fisiologia e natura del segnale. Ossia, sono presenti valori elevati di entropia, sia approssimata (fig. 45 e tabella 7) che di permutazione (fig. 46, nella fase di Wake; questi valori calano drasticamente nella fase di sonno non-REM, N3, mentre assumono valori simili le fasi N1, N2 e REM. Questo risultato mostra, infatti, ancora una volta come il segnale EEG, dalla fase di WAKE a quelle di sonno, diminuendo l'attività cerebrale (indicato anche con l'abbassamento delle frequenze di fondo del segnale) diminuisca anche il grado di complessità e il valore di entropia. In modo analogo, il valore di entropia nella fase N3 è il più basso, proprio perché rispecchia la natura del segnale, dominato da frequenze molto basse. Mentre si può notare come le fasi N1, N2 e REM hanno valori pressoché simili, risultato che indica appunto come il segnale EEG è molto simile nelle tre fasi. Infatti, N1 e N2 mostrano un segnale con frequenze di base identiche, in cui prevale la banda theta e le basse frequenze in generale; l'unica differenza sta nella presenza di pattern, quali complessi K e fusi del sonno, che però non influiscono in maniera preponderante nel valore di entropia. Mentre la fase REM, se vista solo dal segnale EEG, ha un andamento molto simile a quello delle due fasi N1 e N2, perché mantiene sempre frequenze basse e miste; l'unico tratto distintivo nel segnale EEG è la presenza di onde a dente di sega o treni di alpha, che però non sono sempre presenti. I tratti distintivi del REM sono maggiormente presenti nel segnale oculare o muscolare. Per questi motivi, e per queste somiglianze nel segnale, anche i valori di entropia risultano simili tra loro.

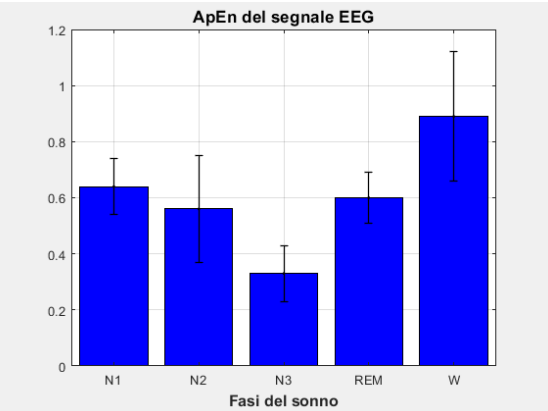

Figura 45 *ApEn del segnale EEG*

Classe	Valor medio	Deviazione standard	Minimo	Massimo
WAKE	0.89	0.23	0.08	1.10
N1	0.64	0.10	0.42	0.85
N2	0.56	0.19	0.08	1.11
N3	0.33	0.10	0.07	0.76
REM	0.60	0.09	0.09	0.80

***Tabella** 7 ApEn del segnale EEG*

La tabella 7 e la fig. 45 riportano i valori di entropia approssimata del segnale. Si può notare come i valori di entropia permettono di distinguere bene la fase WAKE e N3, ma non le fasi N1, N2 e REM. In generale, si ha un risultato più soddisfacente con l'entropia approssimata. Allora è stato interessante andare a verificare la variazione del valore di entropia delle IMFs.

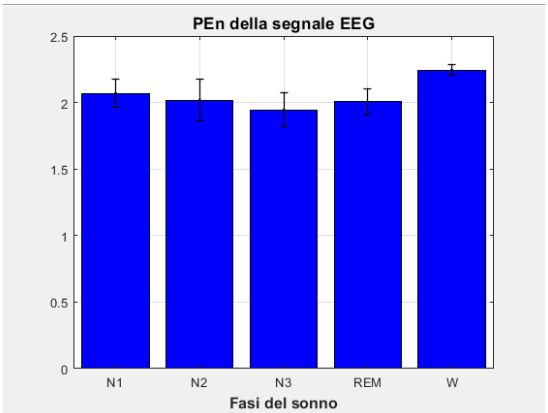

***Figura 46** PEn del segnale EEG*

6.4.4.2 Entropia delle IMFs

È stato effettuato un primo confronto tra la stessa IMF di fasi diverse, in modo da verificare se fossero presenti delle differenze significative, e in un secondo momento è stata verificata la variazione dell'entropia nelle diverse IMFs (dalla prima alla sesta) della stessa fase.

IMF 1

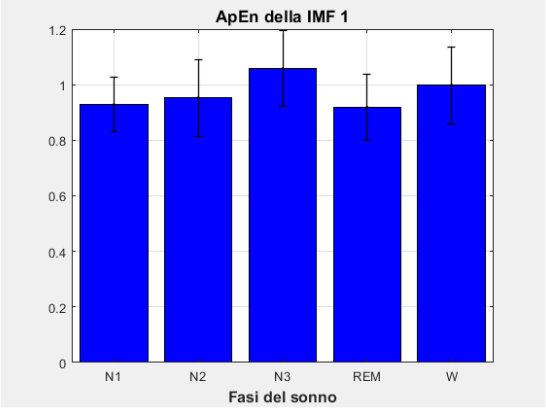

Figura 47 *ApEn dell'IMF1*

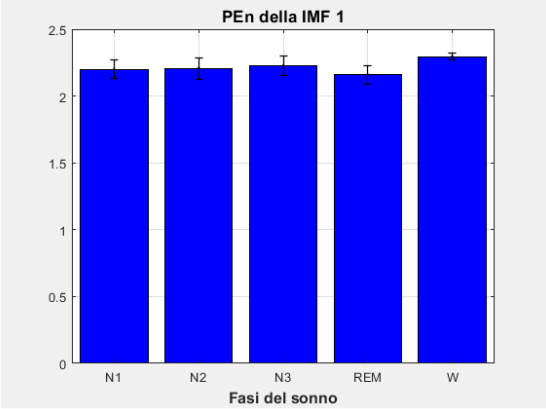

Figura 48 *PEn dell'IMF 1*

Come si può notare dalle fig. 47 e 48, l'entropia della IMF 1 non permette di distinguere in maniera precisa le diverse fasi. Infatti, nel caso dell'entropia approssimata i valori delle cinque fasi sono pressoché simili; anche l'entropia calcolata nella fase N3 è elevata e simile ai valori delle altre fasi, a differenza di quanto accade per l'entropia del segnale. Con l'entropia di permutazione si distingue maggiormente la fase di Wake (2.29 +/- 0.02), con valori più elevati rispetto alle altre fasi. Si nota anche un valor medio della fase REM minore (2.15+- 0.07), che però ha un'elevata variabilità che non permette appunto di fissare una soglia distintiva per queste fasi. Visti i valori molto simili delle diverse fasi, i risultati non sono soddisfacenti per definire un criterio che riesca a distinguere le fasi.

IMF 2

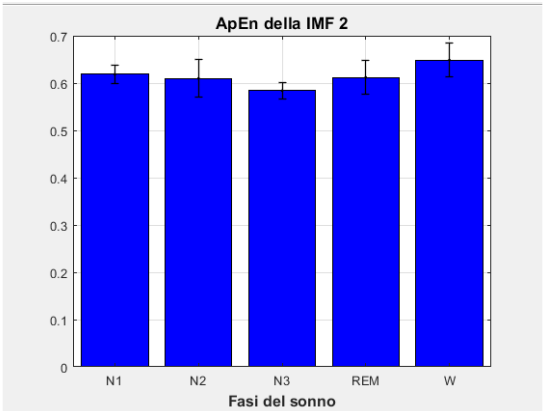

Figura 49 *ApEn della IMF 2*

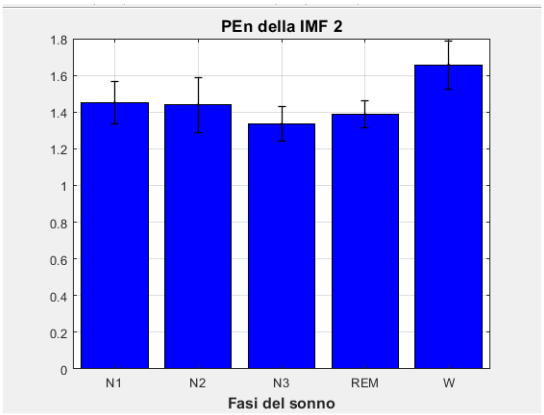

Figura 50 *PEn della IMF 2*

IMF 3

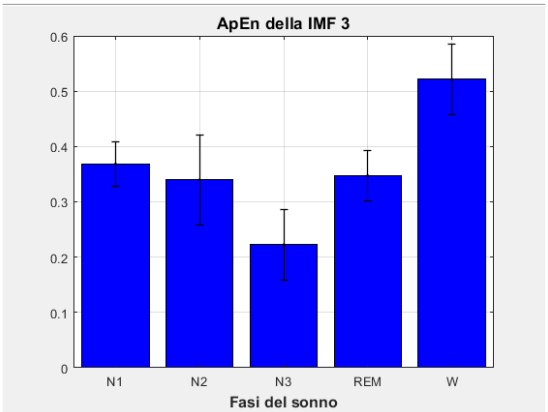

Figura 51 *ApEN della IMF 3*

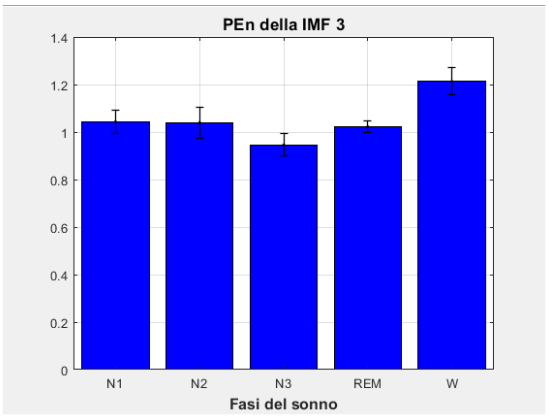

Figura 52 *PEn della IMF 3*

IMF 4

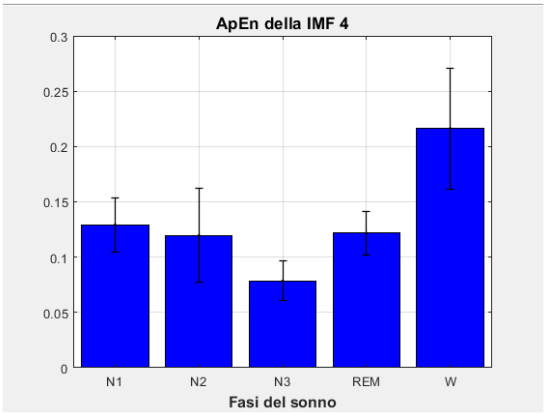

Figura 53 *ApEN della IMF 4*

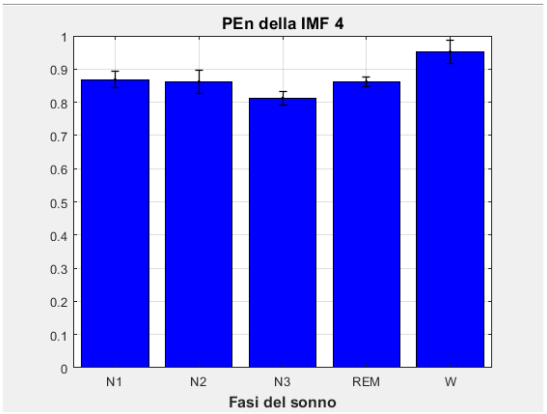

Figura 54 *pEn della IMF 4*

IMF 5

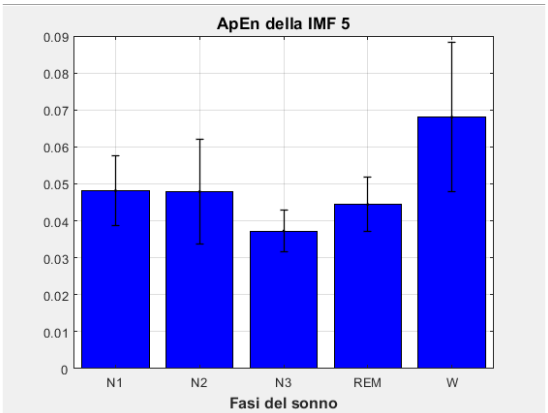

Figura 55 *ApEn della IMF 5*

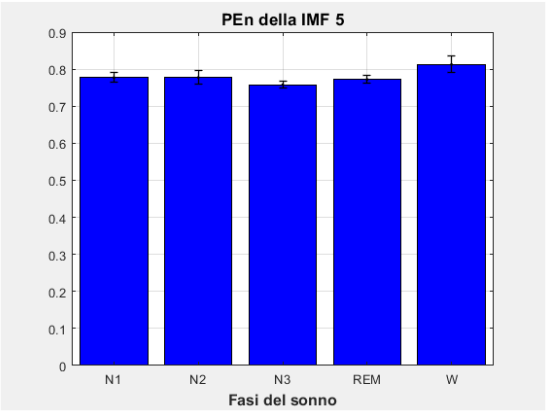

Figura 56 *PEn della IMF 5*

IMF6

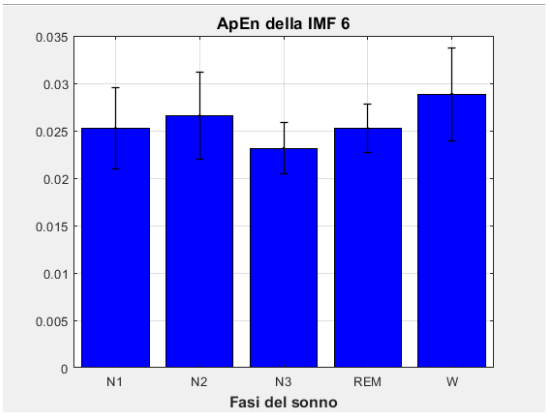

Figura 57 *ApEn della IMF 6*

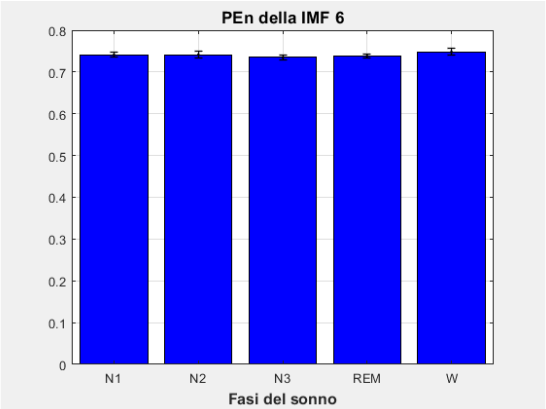

Figura 58 *pEn della IMF 6*

In generale, in tutte le IMFs i valori di entropia seguono lo stesso andamento che hanno nel segnale. Infatti, eccetto i valori di PE della IMF 2 e IMF 4 che sono simili per tutte le fasi, in tutte le altre IMFs si vede sempre un valore tendenzialmente maggiore per la fase Wake, un valore molto minore per la fase N3 e valori simili per le restanti fasi.

Valori dell'entropia nella fase rem

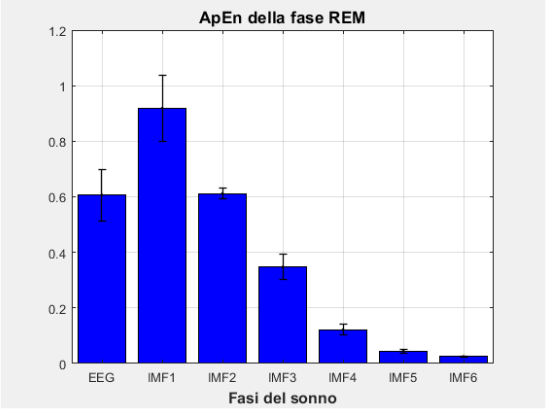

Figura 59 *ApEn della fase REM*

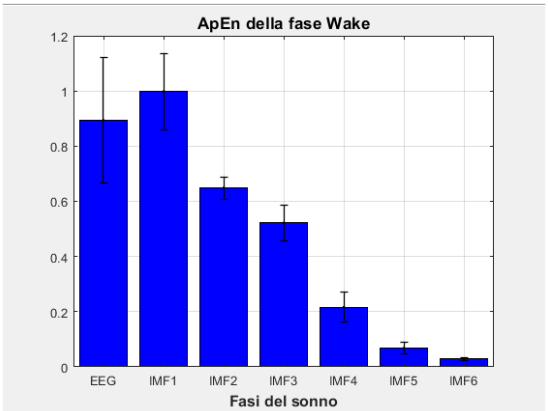

Figura 60 *ApEn della fase Wake*

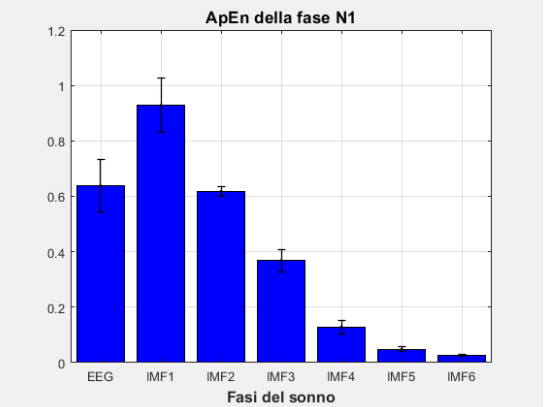

Figura 61 *ApEn della fase N1*

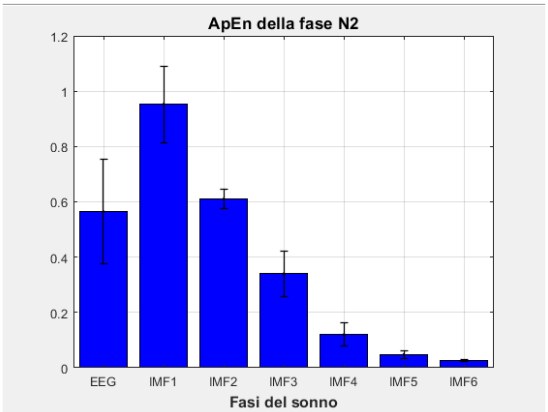

Figura 62 *ApEn della fase N2*

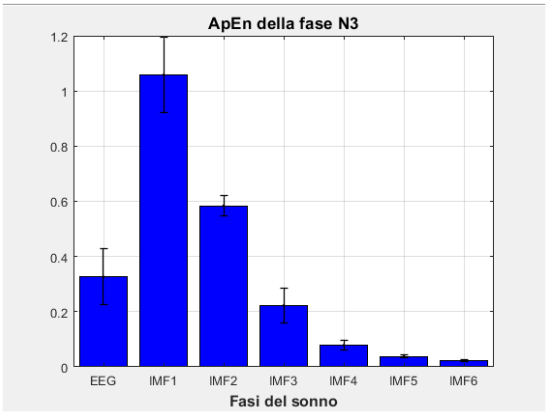

Figura 63 *ApEn della fase N3*

Sebbene i valori di entropia sono diversi tra le diverse fasi, essi hanno un andamento del tutto analogo: partono da valori elevati nella prima IMF per poi decrescere sempre di più, fino a raggiungere valori prossimi allo zero, dalla IMF 5 in poi. Questo è un risultato del tutto coerente con il metodo di decomposizione del segnale; le prime IMFs, quelle che contengono le frequenze maggiori, hanno un grado di complessità maggiore rispetto alle ultime IMFs, che contengono frequenze minori. Questo andamento è presente in tutte le fasi, ma si può notare come la fase Wake ha valori molto elevati di entropia del segnale, simili ai valori di entropia della prima IMF. Questa somiglianza si ha solo nella fase Wake, che risulta essere l'unica fase con frequenze elevate che sono simili e spesso sovrapponibili a quelle della prima IMF. Per questo motivo, non è possibile trovare un criterio, che utilizzi i valori di entropia e che permetta di distinguere le fasi del sonno.

L'unico risultato che può essere utilizzato è quello che è stato ottenuto per la fase N3; ossia, poiché questa fase mantiene dei valori di entropia del segnale molto minori rispetto alle altre fasi, può essere utilizzato come criterio aggiuntivo per la sua classificazione.

6.5 HORI & TANAKA

Come è stato spiegato in precedenza i segnali utilizzati per la classificazione sono segnali di esami MWT, dove sarà presente un brusco passaggio da veglia a fasi del sonno avanzate, a causa della natura stessa dell'esame. Il soggetto, in condizioni deprivati di sonno, durante l'esame deve cercare di rimanere sveglio per la durata dell'esame; quando questa non resiste più va incontro ad un crollo delle funzionalità cognitive. Per questo motivo è stato necessario riformulare gli stadi secondo Hori, per adattarlo alla situazione. In realtà, sono state semplicemente accorpate le epoche H4 e H5 in un'unica epoca definita come H45, e le epoche H6, H7, H8 e H9 in un'unica epoca definita H6. Questo riadattamento è stato definito collaborando con i tecnici e medici del Centro dei Disturbi del Sonno, che hanno fornito i segnali. Infatti, bisogna sempre tener conto che l'obiettivo finale è quello di cercare dei pattern correlati

alla PNC, e per questo motivo l'analisi sarà più dettagliata nelle epoche precedenti alla prima fase H1 e successivamente nelle prime fasi.

La prima analisi prevede la classificazione delle fasi H1 e H0. In concordanza con i tecnici del centro del sonno, sono state considerate epoche di 5 e 10 secondi, per discriminare le fasi H0 H1. Per H0 si intende un'epoca che non segue i criteri di classificazione di Hori, e quindi non corrisponde a nessuna precisa fase. Generalmente sono epoche di veglia con attività beta, dove però si ha l'intromissione dell'attività alpha. L'epoca H0 è analoga alle epoche H2 e H3, ma se nelle epoche di H2 e H3 tutto ciò che non è alpha e attività a frequenza minore (theta o delta), nell'epoca H0 si ha attività a frequenza maggiore, indice di maggiore vigilanza da parte del soggetto.

Per la discriminazione delle fasi H0 H1, è stato necessario utilizzare la tecnica di EMD nelle epoche considerate. In questa analisi è stata effettuata un'analisi spettrale nel segnale grezzo EEG, ma anche nelle prime IMFs calcolato, che mantengono frequenze elevate. Dai risultati ottenuti, riportati nei grafici, è evidente che la potenza della banda alpha e beta del segnale EEG e della prima IMF aiutano a discriminare le due fasi. Il criterio utilizzato per discriminare le due fasi è il seguente:

$$\frac{P_\beta(imf1)}{P_\alpha(imf1)} > 2 \cdot \frac{P_\alpha(eeg)}{P_\beta(eeg)} \tag{35}$$

- se la seguente condizione si verifica l'epoca viene classificata come H0
- se la condizione non si verifica l'epoca viene classificata come H1.

Questa condizione esprime in termini matematici la differenza delle fasi H1 e H0. Ricordando la natura della decomposizione del segnale, la prima IMF mantiene le oscillazioni a frequenza maggiori del segnale. Un'epoca H0 è un'epoca di attività alpha, con presenza di elevata attività beta, per questo la prima IMF avrà un valore molto elevato, che porta ad avere il rapporto $\frac{P_\beta(imf1)}{P_\alpha(imf1)}$ alto e maggiore del rapporto $\frac{P_\alpha(eeg)}{P_\beta(eeg)}$. Questa condizione si avrà quando l'epoca ha una elevata attività beta, che si rispecchia anche nella prima IMF. Il secondo termine invece sarà un valore elevato nel caso in cui il segnale EEG è dominato da attività alpha. L'attività alpha, ricoprendo tutta la durata dell'epoca, è talmente elevata che genera un secondo termine maggiore rispetto al primo; in questa condizione l'epoca sarà classificata come H1.

CAPITOLO 7

RISULTATI E DISCUSSIONE

7.1 RISULTATI DI RECHTSCHAFFEN & KALES

È stato verificato il funzionamento e le prestazioni dell'algoritmo utilizzando 215 epoche così divise nelle 5 fasi (tabella 8):

Stadi del sonno	WAKE	N1	N2	N3	REM
Numero di epoche	10	8	93	70	4

Tabella 8 *Epoche utilizzate*

I risultati della classificazione mostrano una percentuale di corretti classificati pari al 74,4%. Si riportano i valori di accuratezza e specificità, calcolate per ogni singola classe, e la confusion matrix, costruita con le classi reali in riga e il risultato della classificazione automatica in colonna. Per come è costruita la confusion matrix, i valori nella diagonale evidenziata rappresentano i valori di sensibilità per quella specifica classe. Si evidenzia da subito come la classificazione funziona perfettamente per la fase di Wake, mantiene buone prestazioni per la classificazione della fase N3 e N2, diminuisce la sensibilità per la fase REM e ha scarse prestazioni per la classificazione della fase N1. La sensibilità è 100% per la fase Wake, 85,71% per la fase N3, 73.12% per la fase N2, cala al 61,76% per la fase REM e vale 12.5% per la fase N1. I valori sono rappresentati nella tabella 9.

Confusion matrix	Classificate					Per classe	
Reali	WAKE	N1	N2	N3	REM	*Spec*	*Acc*
WAKE	100	0	0	0	0	96.59	96.74
N1	50	12.50	37.5	0	0	96.62	93.49
N2	2.15	6.45	73.12	16.13	2.15	81.15	77.67
N3	1.43	0	12.86	85.71	0	88.97	87.91
REM	0	2.94	32.35	2.94	61.76	98.90	93.02

Tabella 9 *Conusion matrix, specificità e sensibilità in valori percentuali [%]*

7.2 RISULTATI DI HORI & TANAKA

Nel primo caso è stato testato l'algoritmo nelle epoche di durata 5 secondi, che erano in totale 83 epoche così distribuite nelle 2 fasi (tabella 10):

Stadi del sonno	H0	H1
Numero di epoche	55	28

Tabella 10 *Epoche di durata di 5 secondi*

La percentuale di corretti classificati è il 77,7%, mentre la confusion matrix, sempre in termini percentuali è riportata nella tabella 11:

Confusion matrix	Classificate	
Reali	**H0**	**H1**
H0	83.64	16.36
H1	35.71	64.28

Tabella 11 *Confusion Matrix (H0, H1 5 s) [%]*

Le epoche da 10 secondi utilizzate sono in totale 47:

Stadi del sonno	H0	H1
Numero di epoche	41	6

Tabella 12 *Epoche di durata di 10 secondi*

ottenendo una percentuale di corretti classificati di 85.10%; i risultati sono riportati nella confusion matrix della tabella 13.

Confusion matrix	Classificate	
Reali	**H0**	**H1**
H0	82.93	0
H1	0.17	100

Tabella 13 *Confusion matrix (H0 H1 10 s) [%]*

7.3 DISCUSSIONE

Le prestazioni dell'algoritmo si possono ritenere soddisfacenti. La fase Wake viene classificata perfettamente. Una prestazione elevata per questa fase era del tutto prevedibile, vista la sua natura poiché presenta un'attività alpha nella maggior parte della durata dell'epoca e si distingue molto bene rispetto alle altre classi.

In modo del tutto analogo è giustificata anche l'alta sensibilità nella classificazione della fase N3, anch'essa una fase abbastanza distintiva rispetto alle altre, vista la predominanza di basse frequenze.

L'algoritmo confonde la classe N3 con la classe N2; questo è giustificato dall'incapacità delle funzioni di riconoscimento di distinguere in maniera univoca la presenza di onde delta o complessi K, le due onde che determinano la classificazione rispettivamente delle fasi N3 e N2. In modo del tutto analogo, l'algoritmo classifica il 16.13 % delle epoche N2 come N3.

Le epoche N2 sono anche confuse anche con epoche N1 per il 6% dei casi. Questo è dovuto invece al riconoscimento dei complessi K e dei fusi del sonno, che sono maggiormente responsabili della discriminazione tra N1 e N2. Infatti, è probabile che le due funzioni di riconoscimento non abbiano rilevato la presenza di un fuso o di un complesso K che invece era presente; per questo mancato riconoscimento l'epoca è stata direttamente classificata come N1.

La fase N1 è difficile da discriminare in quanto tende ad essere una fase 'ibrida', una via intermedia tra veglia (fase Wake) e sonno (fase N2). L'algoritmo, infatti, confonde la fase N1 con la fase N2, proprio a causa del rilevamento dei complessi K e dei fusi. Inoltre, come già ampiamente descritto in precedenza, la fase N1 non ha nessun tratto o componente distintiva, che permette una classificazione certa e univoca; esistono le onde al vertice, che possono essere presenti in un'epoca N1, ma non sono necessarie per la sua classificazione. Inoltre, come è stato detto anche in precedenza, la variabilità di questi segnali è molto elevata; spesso anche la stessa epoca che ha un'onda simile ad un complesso K, può essere classificata da un tecnico come N2, ma può essere classificata come N1 da un altro tecnico che non ritiene che quell'onda sia un complesso. Perciò la classificazione errata dell'algoritmo può essere giustificata dalla variabilità nella classificazione inter-operatore, e spesso anche intra-operatore. Inoltre, l'algoritmo confonde N1 con la fase Wake proprio perché è possibile avere attività alpha ancora in fase N1. Tutti questi problemi si rispecchiano appunto nella classificazione dell'algoritmo, che basandosi e lavorando come un tecnico ha grandi difficoltà nel riconoscere questa fase.

La fase REM è una fase difficile da classificare basandosi semplicemente sul segnale EEG. Infatti, per effettuare una corretta classificazione della fase REM, sarebbe necessario effettuare una prima analisi del segnale EMG, per identificare l'atonia muscolare tipica della fase REM, seguita da una seconda analisi del segnale EOC, per identificare la presenza di movimenti oculari rapidi, e solo come ultima analisi si cercano dei tratti distintivi del segnale EEG (onde a dente di sega, treni di alpha), che però non sono una condizione necessaria affinché l'epoca sia classificata come REM. Aggiungendo un'analisi del segnale EMG le prestazioni per la fase REM migliorerebbero decisamente; ma poiché l'obiettivo finale è trovare una metodologia che possa studiare e testare la PNC, è preferibile lavorare solo sul segnale EEG. Per questo motivo, l'algoritmo lavora sul segnale EEG per tutte la classi, eccetto per la fase REM, per cui utilizza anche i segnali oculari. Quindi le prestazioni non elevate della classificazione REM sono del tutto giustificate dalle modalità con cui l'algoritmo fa la classificazione.

Per la distinzione delle fasi H0 e H1 i risultati sono incoraggianti; 77% di giusti classificati nelle epoche di 5 s e 85% nelle epoche di 10 s. Il numero di epoche che è stato utilizzato non è elevato, anche a causa della difficoltà da parte dei tecnici di classificare il tracciato EEG, seguendo lo scoring di T. Hori [15], non ancora utilizzato nel mondo clinico. La scelta di considerare epoche di durata minore, rispetto a quelle definite da T. Hori [15] è dovuta proprio alla necessità di avere una maggiore sensibilità nel rilevamento e distinzione dell'attività alpha da quella beta.

La classificazione di H0 ha buoni risultati sia nelle epoche di 5 s che in quelle di 10 s; mentre per quanto riguarda le epoche di H1 le prestazioni sulle epoche di 10 s sono molto più elevate (anche se bisogna tener conto che il numero di epoche di questa fase è molto ridotto). Ed è proprio in questo passaggio tra H0 e H1 sono da ricercare dei pattern e tratti distintivi della diminuzione dello stato di vigilanza del soggetto.

CAPITOLO 8

CONCLUSIONI

In conclusione, si può affermare che la performance neurocognitiva e le sue variazioni sono argomenti di grande interesse, in quanto in stretta relazione con condizioni patologiche o di pericolo per le persone. Trovare dei parametri che riescano ad indentificare queste variazioni è stato lo scopo di questo studio e la chiave di tutto è stata l'analisi di quello che succede a livello dell'encefalo durante lo stato ipnagogico. Infatti, il secondo algoritmo implementato permette di classificare il passaggio dallo stato di totale veglia (H0) ad uno stato di minore vigilanza (H1); inoltre, questa classificazione viene effettuata in maniera del tutto automatica. È necessario solamente disporre di un elettrodo posto sullo scalpo del soggetto, che rilevando il segnale EEG, permette all'algoritmo di effettuare questa classificazione. Esistono incoraggianti idee e progetti per il futuro. Primo tra tutti è correlare l'analisi effettuata dall'algoritmo automatico con i classici test che valutano la performance neurocognitiva; per esempio, vedere se con l'aumentare dei tempi di reazione, durante il test PVT, si verifica un aumento del numero di epoche H1, classificate dall'algoritmo. Questa analisi può essere sfruttata in una serie di condizioni cliniche, per l'analisi di patologie neurocognitive o per la comprensione del fenomeno delle 'morti bianche', ma anche in condizioni, che diventano pericolose, se accompagnate da un calo della vigilanza. L'esempio perfetto è il conducente alla guida, che rischia la vita se i livelli di attenzione calano drasticamente, per esempio a causa di un colpo di sonno. In questa ottica, è interessante progettare un dispositivo che permetta di rilevare il decremento dei livelli di attenzione, in maniera automatica e non invasiva, e che possa generare un allarme in questa situazione. Il prelievo del segnale EEG, non è una metodologia facile e confortevole per il soggetto, che deve posizionare un casco di elettrodi sulla testa. Infatti, per questo motivo l'algoritmo lavora utilizzando una sola derivazione del segnale EEG, in modo da rendere necessario un solo elettrodo. Anche questa condizione continua a non essere ottimale per il soggetto alla guida, e per questo il prossimo studio prevede di correlare le variazioni che si manifestano a livello dell'encefalo con pattern o variazioni di segnali o parametri più facili da rilevare e processare (un esempio può essere il segnale ECG). I risultati di questo studio sono molto incoraggianti e danno il via a una serie di possibili studi futuri, che si proiettano verso la sicurezza e la salute delle persone.

BIBLIOGRAFIA

[1] Chatrian, G.E., Lettich, E., Nelson, P.L., (1988). Modified nomenclature for the "10%" electrode system. *J. Clin. Neurphysiol.* 5: 183–186.

[2] Jeffrey S. Durmer and David F. Dinges, (2009). Neurocognitive Consequences of Sleep Deprivation. *Semin Neurol*., September 29(4): 320–339.

[3] Rechtschaffen, Bergmann, Everson, Kushida, Gilliland MA, (1989). Sleep deprivation in the rat: X. Integration and discussion of the findings. *Sleep,* Feb. 12(1): 68-87.

[4] Richard Caton MD, (1875). Interim Report on Investigation of the Electric Currents of the Brain. *British Medical Journal*, 2.

[5] Berger H. Über das elektroenkephalogramm des menschen. *Arch. Psychiatr Nervenkr*, 87: 527-570.

[6] H. Davis, P. A. Davis, A. L. Loomis, E. N. Harvey, and G. Hobart , and G. Hobart Berger H. (1937). Human brain potentials during the onset of sleep. *Science*, Nov 12;86(2237): 448-50.

[7] Hori, T., Sugita, Y., Koga, E., Shirakawa, S., Inoue, K., Uchida, S., et al. (2001). Proposed supplements and amendments to "A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects", the Rechtschaffen & Kales (1968) standard. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 55(3): 305–310.

[8] Rosenberg, R. S., & Van Hout, S. (2013). The American Academy of Sleep Medicine Inter-Scorer Reliability Program: Sleep Stage Scoring. *Journal of Clinical Sleep Medicine, American Academy of Sleep Medicine*, 9(1): 81–87.

[9] Huang, Chih Sheng, Lin, Chun Ling, Ko, Li Wei, Liu, Shen Yi, Su, Tung Ping, (2014). Knowledge-based identification of sleep stages based on two forehead electroencephalogram channels. *Frontiers in Neuroscience,* 8(SEP): 1-12.

[10] Sirvan Khalighi, Teresa Sousa, Gabriel Pires, Urbano Nunes (2013). Automatic sleep staging: A computer assisted approach for optimal combination of features and polysomnographic channels. *Expert Systems with Applications,* 40(17): 7046-7059.

[11] Musa Peker, (2016). An efficient sleep scoring system based on EEG signal using complex-valued machine learning algorithms. *Neurocomputing*, 207: 165-177.

[12] Kwai C. A. Patrick, Syed Anas Imtiaz, Stuart Bowyer and Esther Rodriguez-Villegas, (2016). An Algorithm for Automatic Detection of Drowsiness for Use in Wearable EEG Systems. *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS,* 2016-October: 3523-3526.

[13] Henriette Kocha, Julie A.E. Christensena,b,c, Rune Frandsenb,d, Marielle Zoetmuldere, Lars Arvastsonc, Soren R. Christensenc, Poul Jennumb,d, Helge B.D. Sorensena, (2014). Automatic sleep classification using a data-driven topic model reveals latent sleep states. *Journal of Neuroscience Methods,* 235: 130-137

[14] Tagluk, M. E., Sezgin, N., & Akin, M. (2010). Estimation of sleep stages by an artificial neural network employing EEG, EMG and EOG. *Journal of Medical Systems*, 34(4): 717–725

[15] Hideki Tanaka, Mitsuo Hayashi and Tadao Hori (1996). Statistical Features of Hypnagogic EEG Measured by a New Scoring System. *Sleep*, 19(9): 731-738

[16] H Tanaka, M Hayashi, T Hori (1997). Topographical characteristics and principal component structure of the hypnagogic EEG. *Sleep*

[17] Hayashi M, Morikawa T. EEG changes and the hypnagogic experience. In: Ogilvie RD, Harsh JR, eds. Sleep onset: normal and abnormal processes

[18] Jeffrey S. Durmer, M.D., and David F. Dinges, (2005). Neurocognitive Consequences of Sleep Deprivation.

[19] H. Davis, P. A. Davis, A. L. E. N. Harvey, and G. Hobart Berger H. (1937). Human brain potentials during the onset of sleep.

[20] Jillian Dorrian, Naomi L. Rogers, And David F. (2005). Psychomotor Vigilance Performance: NeurocognitiveAssay Sensitive to Sleep Loss. *Sleep deprivation: Clinical issues, pharmacology and sleep loss effects: 39-70.*

[21] Ridderinkhof KR1, van den Wildenberg WP, Segalowitz SJ, Carter CS. (2004). Neurocognitive mechanisms of cognitive control: The role of prefrontal cortex in action selection, responseinhibition, performance monitoring, and reward-based learning. *Brain and Cognition*, 56(129): 129-140

[22] Bjerner B. (1949). Alpha depression and lowered pulse rate during delayed actions in a serialreaction test: a study of sleep deprivation. *Aviat Space Environ Med,* 6: 233–235

[23] Williams HL, Lubin A, Goodnow JJ, (1959). Impaired performance with acute sleep loss. *Psychol Monogra* Gen; 73: 1–25.

[24] Makeig S1, Inlow M. (1993). Lapses in alertness: coherence of fluctuations in performance and EEG spectrum. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* Jan; 86(1): 23-35

[25] Harsh J1, Voss U, Hull J, Schrepfer S, Badia P, (1994). ERP and behavioral changes during the wake/sleep transition. *Psychophysiology* May; 31(3): 244-52.

[26] E. Dustman, 1 R. Y. Emmerson, R. O. Ruhling, D. E. Shearer, L. A. Steinhaus, S. C. Johnson, H. W. Bonekat And J. W. Shigeokatt, (1990). Age and Fitness Effects on EEG, ERPs,Visual Sensitivity, and CognitionR. *Neurobiology of Aging*, 11(3):193-200

[27] Glenn E. Morrison1, hrista M. Simone1, Nicole F. Ng1 and Joseph L. Hardy 2, (2015). Reliability and validity of the NeuroCognitive Performance Test, a web-based neuropsychological assessment. *Frontiers in Psychology,* 6: 1-15.

[28] Mathias Basnera Daniel Molliconeab David F.Dingesa (2011). Validity and sensitivity of a brief psychomotor vigilance test (PVT-B) to total and partial sleep deprivationAuthor links open overlay panel *Acta Astronaut,* December 1; 69(11-12): 949–959

[29] Michael W. L. Chee,1 Jiat Chow Tan,1 Hui Zheng,1 Sarayu Parimal,1 Daniel H. Weissman,2 Vitali Zagorodnov,3 and David F. Dinges4 (2008). Lapsing during Sleep Deprivation Is Associated with Distributed Changes in Brain Activation

[30] Gevins A, Smith ME, McEvoy L, Yu D (1997). High-resolution EEG mapping of cortical activation related to working memory: effects of task difficulty, type of processing, and practice. *Cereb Cortex* 7: 374-85.

[31] Gevins A1, Smith ME, Leong H, McEvoy L, Whitfield S, Du R, Rush G, (1998). Monitoring working memory load during computer-based tasks with EEG pattern recognition methods. *Hum Factors* 40: 79-91;

[32] Gevins A, Smith ME. (2000). Neurophysiological measures of working memory and individual differences in cognitive ability and cognitive style.

[33] TaskSean P. A. Drummond, Amanda Bischoff-Grethe, David F. Dinges, Liat Ayalon, Sara C. Mednick, M. J. Meloy (2005). The Neural Basis of the Psychomotor Vigilance. *Sleep*, October

[34] MichaelCzisch1, RenateWehrle1, HelgaA.Harsay, ThomasC.Wetter, FlorianHolsboer, Philipp G.Sämann1 and SeanP.A.Drummond, (2012). On the need of objective vigilance monitoring: effects of sleep loss on target detection and task-negative activity using combined EEG/fMRI, *Frontiers in Neurology,* APR 1-12

[35] Jung TP1, Makeig S, Stensmo M, Sejnowski TJ, (1997). Estimating alertness from the EEG power spectrum. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 44(1): 60-9

[36] L. Cohen. (1995). Time-frequency analysis: theory and applications. *Prentice-Hall, Inc..*

[37] K. Gröchenig.(2000). Foundations of time-frequency analysis. *Birkhäuser Boston*

[38] Huang, N. E., Shen, Z., Long, S. R., Wu, M. C., Shih, H. H., Zheng, Q., et al. (1998). The empirical mode decomposition and the Hilbert spectrum for nonlinear and non-stationary time series analysis. *Proceedings of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 454: 903–995.

[39] Q. Chen, N. Huang, S. Riemenschneider and Y. Xu. B-spline approach for empirical mode decom-position, preprint.

[40] L. Lin, Y. Wang, and H. Zhou. (2009). Iterative filtering as an alternative algorithm for empirical mode decomposition. *Advances in Adaptive Data Analysis,* 1(4): 543–560.

[41] Y. Wang and Z. Zhou, (2013). On the convergence of iterative filtering empirical mode decomposition. *In Excursions in Harmonic Analysis*, 2: 157–172.

[42] J.-F. Huang and L. Yang. Empirical mode decomposition based on locally adaptive filters, preprint.

[43] Amir Eftekhar · Christofer Toumazou Emmanuel M. Drakakis, (2013). Empirical Mode Decomposition: Real-Time Implementation and Applications. *Journal of Signal Processing Systems,*73: 43-58

[44] Cheolsoo Park, David Looney, Preben Kidmose, Michael Ungstrup, and Danilo P. Mandic, Senior Member, IEEE, (2011). Time-Frequency Analysis of EEG Asymmetry Using Bivariate Empirical Mode Decomposition, *IEEE. Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering,* 19: 366-373

[45] Tomasz m. Rutkowski, Danilo P. Mandic, Andrzej Cichocki, Andrzej W. Przybyszewski, (2010). EMD approach to multichannel eeg data — the amplitude and phase components clustering analysis. *Journal of Circuits, Systems and Computer,* 19: 215-229

[46] Ahnaf Rashik Hassan, Mohammed Imamul Hassan Bhuiyan, (2016). Automatic sleep scoring using statistical features in the EMD domain and ensemble methods. *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, 36: 248-255

[47] Ebrahimi Farideh, Setarehdan Seyed Kamaledin, Ayala-Moyeda Jose, Nazeran Homer, (2013). Automatic sleep staging using empirical mode decomposition, discrete wavelet

transform, time-domain, and nonlinear dynamics features of heart rate variability signals. *Computer Methods and Programs in Biomedicine,* 112: 47-57

[48] Burioka, N., Miyata, M., Cornélissen, G., Halberg, F., Takeshima, T., Kaplan, D. T., et al. (2005). Approximate entropy in the electroencephalogram during wake and sleep. *Clinical EEG and Neuroscience*, 36(1): 21–24.

[49] Pincus SM. (1991). Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci USA,* 88: 2297-2301.

Pincus SM. (2000). Irregularity and asynchrony in biologic network signals. *Methods Enzymol,*321: 149-182.

[50] Nicolaou, N. Georgiou, J. (2011). The Use of Permutation Entropy to Characterize Sleep Electroencephalograms, *Clinical EEG and Neuroscience,* 42)1): 24-28.

RINGRAZIAMENTI

Il primo ringraziamento va al mio relatore, Prof. Filippo Molinari, il mio punto di riferimento e senza il quale non sarebbe stato possibile questo lavoro. Mi ha accompagnato in questi mesi, fornendo preziosi consigli che mi hanno permesso di crescere. La mia stima nei suoi confronti è talmente alta da rendermi fiera di essere stata una sua tesista.

Un ringraziamento va anche all' Ing. Nicola Michielli, che grazie ai suoi giusti consigli, ho potuto migliorare il mio lavoro.

Ringrazio Dott. Cicolin, tutti i medici e tecnici del Centro dei Disturbi del Sonno del Dipartimento di Neuroscienze dell'Università di Torino, per avermi accolto calorosamente e avermi supportato. In modo particolare voglio ringraziare Antonella, con cui da subito abbiamo avuto una forte affinità, sia dal punto di vista lavorativo che personale. La ringrazio per il suo aiuto e la sua disponibilità, fondamentale in questo percorso.

Ringrazio tutti i miei colleghi, che mi hanno accompagnato in questi anni mi hanno aiutato a superare momenti difficili e che hanno reso il mio percorso universitario più gradevole.

Ringrazio i miei genitori e Luca, che hanno sempre creduto in me e mi hanno sempre sostenuta. Senza di loro non sarebbe stato possibile questo percorso. Anche da distanti sono riusciti a darmi la soluzione giusta a tutte le mie difficoltà, standomi sempre vicini. A loro dedico il mio lavoro di tesi.

Ringrazio tutti i miei parenti, che mi sono stati vicini e hanno sempre mostrato interesse per il mio percorso universitario. In modo particolare voglio ringraziare Zia Bolli, che ha creduto in me fin da quando ero bambina (dal riconoscimento della differenza tra un triangolo e un quadrato), e che mi ha sempre fornito i consigli giusti per migliorare il mio percorso universitario. Un pensiero speciale va anche ai miei nonni e zio Giorgio, che mi hanno lasciato in questi anni, ma con cui avrei voluto condividere questa gioia e felicità.

Un ringraziamento speciale va a Francesco, che mi ha sempre accompagnato, credendo in me sempre e comunque. Lui, che anche nelle situazioni più difficili, è riuscito a farmi sorridere e a darmi la forza giusta per continuare. In questi anni, la sua presenza mi ha permesso di crescere e di migliorarmi.

Ringrazio tutte le mie amiche, in modo particolare Francesca e Sara, lontane ma vicine, presenti da sempre e che hanno creduto in me dall'inizio.

Ringrazio anche tutti i miei amici, in modo particolare Luca, con cui ho condiviso tutte le mie esperienze.

Ringrazio anche i miei amici che vivono a Torino, in particolare Carlo, con i quali ho trascorso questi anni in modo piacevole e divertente.

Ringrazio anche le mie coinquiline, Alessia e Claudia, con cui ho condiviso tutto nei primi anni a Torino, e Luna, che è stata sia un'amica che una sorella, con cui ho trascorso bei momenti e condiviso tanti sorrisi.