

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA
DELL'INFORMAZIONE

TESI DI LAUREA MAGISTRALE IN BIOINGEGNERIA

Misura della profondità del sonno:
studio preliminare mediante indici non lineari e
Odds Ratio Product stimati da
elettroencefalogramma

Relatore:

Ch.mo Prof. Giovanni Sparacino

Laureanda:

Angela Pia Lauriola

Correlatori:

Ch.mo Prof. Marco Castellaro

Ch.mo Dott. Ing. Matteo Cesari

(Department of Neurology, Medical
University of Innsbruck, Austria)

Anno Accademico 2021/2022

ABSTRACT

Attualmente, la polisonnografia (PSG) è una metodica che permette una valutazione qualitativa del sonno di un soggetto basandosi sulla misura di una serie di parametri e segnali, tra cui l'elettroencefalogramma (EEG). Ogni epoca EEG della durata di 30 secondi viene associata ad una tra 4 diverse fasi (*sleep scoring* o *sleep staging*), seguendo delle regole proposte per la prima volta nel 1968 da Rechtschaffen e Kales; da allora, tali regole hanno subito poche variazioni, pubblicate periodicamente, da guida alla pratica clinica, dall'American Academy of Sleep Medicine (AASM). La classificazione dello *sleep staging* fornisce una panoramica della struttura del sonno che vede una netta ripartizione tra epoche di veglia (*wakefulness*) ed epoche di sonno (N1, N2, N3, REM). Tale classificazione risulta molto utile, ma è spesso grossolana, perché incapace di cogliere variazioni nelle caratteristiche dell'EEG che avvengono in scala minore, in particolar modo quando tali variazioni avvengono durante il medesimo stadio del sonno.

A questo proposito, durante il sonno possono verificarsi micro-risvegli del sistema nervoso centrale (SNC), rilevati come alterazioni del segnale EEG della durata di 3-15 secondi, detti *arousals*. La capacità di studiare ed interpretare gli *arousals* potrebbe portare ad una maggiore comprensione dei meccanismi che regolano sonno e veglia. Soggetti che mostrano una struttura del sonno molto simile potrebbero avere un'esperienza individuale di sonno molto diversa, ad esempio, soffrire, o meno, di un disturbo del sonno. Tali differenze, però, risulterebbero difficilmente rilevate nella semplice suddivisione del periodo di sonno in fasi discrete. Risulterebbe, quindi, di grande utilità avere a disposizione un indice che riveli la profondità del sonno in modo più accurato. A tale scopo, Younes et al. nel 2015 proposero l'Odds Ratio Product (ORP) è un indice che, sulla base dello spettro di potenza del segnale EEG, consente di associare ad ogni mini-epoca EEG della durata di 3 secondi una "probabilità di veglia", ovvero la probabilità che il soggetto si trovi in un periodo di veglia oppure di arousal. Da tale probabilità il calcolo del Cumulative Sleep Index (CSI), che quantifica la profondità effettiva del sonno.

Questa tesi mostra un confronto tra ORP e diversi indici non lineari ritenuti di potenziale interesse per l'analisi di un segnale complesso, intrinsecamente non-lineare, quale l'EEG. In particolare, si sono studiati empirical Permutation Entropy, dimensione frattale di Higuchi, e Detrended Fluctuation Analysis (DFA). Usando i segnali EEG di 70 soggetti provenienti dal database del Cleveland Family Study, di questi indici e di ORP si sono calcolati i valori su

mini-epoche di 3 secondi. È stata poi stata indagata la potenzialità degli indici non-lineari nel consentire la classificazione in epoche di veglia o sonno. Successivamente, è stato calcolato un indice cumulativo con lo scopo di quantificare la profondità del sonno. I risultati mostreranno che l'indice cumulativo calcolato dalla DFA risulta avere correlazione maggiore con parametri che misurano la quantità di arousals e risvegli in un periodo di sonno, rispetto alle correlazioni di CSI con i medesimi parametri. Questo suggerisce che la DFA fornisca una misura per la profondità del sonno migliore rispetto a ORP.

INDICE

1 IL SONNO E LO STUDIO QUANTITATIVO DELLA SUA

PROFONDITÀ	8
1.1 Architettura e regolazione del ritmo sonno-veglia.....	8
1.2 I disturbi del sonno.....	11
1.2.1 Patologie del sonno più comuni.....	11
1.2.2 Tecniche per lo studio del sonno.....	15
1.3 La polisonnografia (PSG).....	16
1.4 EEG e caratteristiche di rilievo per lo studio del sonno.....	17
1.5 Lo sleep staging.....	19
1.6 Gli arousals e il loro riconoscimento.....	20
1.7 Metodi automatici per l'analisi della profondità del sonno e margini per ulteriori sviluppi.....	23
1.8 Scopo della tesi e sua organizzazione.....	25
2 IL DATABASE	27
2.1 Il Cleveland Family Study.....	27
2.2 Selezione dei soggetti: training set e test set.....	29
2.3 Preparazione e pre-processing dei dati.....	32
2.3.1 Preparazione delle derivazioni.....	32
2.3.2 Filtraggio.....	32
3 METODOLOGIE DI ANALISI	35
3.1 L'Odds Ratio Product (ORP).....	35
3.2 Tecniche di analisi non-lineare.....	38
3.2.1 Empirical Permutation Entropy (ePE).....	39
3.2.2 Dimensione frattale di Higuchi (HFD).....	43
3.2.3 Detrended Fluctuation Analysis (DFA).....	45

4 RISULTATI	50
4.1 Calcolo degli indici e distribuzioni di probabilità	50
4.2 Analisi della varianza con effect size	52
4.3 Classificazione e correlazioni	55
4.3.1 Training di modelli SVM.....	55
4.3.2 Predizione su test set e calcolo della probabilità di veglia	58
4.3.3 Correlazione tra profondità del sonno secondo CSI e misure della quantità di veglia.....	60
5 CONCLUSIONI	63
5.1 Sommario dei principali risultati	63
5.2 Sviluppi futuri	65
BIBLIOGRAFIA	67

Capitolo 1

IL SONNO E LO STUDIO QUANTITATIVO DELLA SUA PROFONDITÀ

1.1 Architettura e regolazione del ritmo sonno-veglia

Il sonno è un complesso processo fisiologico regolato a livello globale e locale da meccanismi cellulari e molecolari. Nonostante si intuisca la sua vitale importanza, motivo per cui il sonno resta una caratteristica presente da sempre in tutte le specie, uno dei più grandi misteri della biologia è proprio la ragione del potere ristorativo del sonno, e quindi del perché una sua privazione può compromettere le funzioni cerebrali. Infatti, la mancanza di riposo può ridurre le prestazioni fisiche e mentali durante la veglia, la memoria, la rapidità della risposta immunitaria, il benessere psicologico, l'apprendimento, e spesso può essere causa della comparsa di crisi epilettiche. Si è osservato come l'insonnia nell'uomo possa progredire verso uno stato di grave privazione del sonno, seguita dall'inizio di una condizione di demenza nel giro di pochi anni. Alcuni studi suggeriscono che la capacità ristorativa del sonno sia conseguenza del fatto che il cervello si trova, durante il sonno, in uno stato funzionale che favorisce l'eliminazione dei prodotti di degradazione dell'attività neurale, potenzialmente tossici, che si accumulano nello spazio tra le cellule neuronali durante la veglia [1].

Ciò che del sonno si conosce in maniera più approfondita è la sua struttura "macroscopica", detta anche architettura del sonno. Esistono due tipi di sonno: sonno NREM (non-rapid eye-movement) e sonno REM (rapid eye-movement). A sua volta, il sonno NREM comprende le fasi N1, N2, N3, che si riferiscono a livelli di profondità crescente. Ognuna di esse è associata a determinate caratteristiche riconoscibili principalmente nelle registrazioni elettroencefalografiche (EEG), nei movimenti oculari, in variazioni del tono muscolare [2].

Durante il sonno, le due fasi NREM e REM si alternano in maniera più o meno ciclica. Un'alterazione di tale ciclicità può essere associata a disturbi del sonno, come accade in pazienti affetti da narcolessia, per i quali il sonno comincia direttamente con una fase REM, invece che con la fase NREM meno profonda. Tipicamente, un soggetto sano sperimenta da 3 a 5 cicli durante un singolo periodo di sonno. Tale struttura può essere sintetizzata in una rappresentazione grafica detta *ipnogramma* [3]. In Figura 1.1 si riporta un esempio di ipnogramma, relativo ad una notte di sonno di un soggetto adulto (da dataset in [4]).

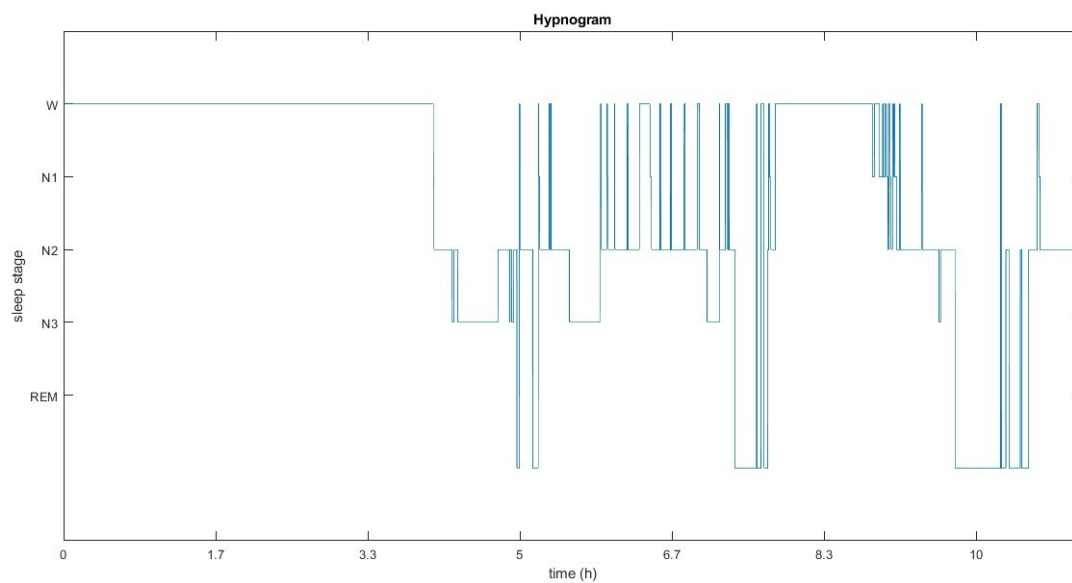


Figura 1.1 Ipnotogramma di un individuo adulto (anni 21) riferito ad una notte di sonno della durata di circa 11 ore [4].

A livello neuronale, le aree cerebrali coinvolte nella regolazione delle fasi, della veglia e del sonno sono principalmente situate nel tronco cerebrale e nel mesencefalo, nei quali hanno luogo processi che comportano le transizioni tra veglia e sonno e tra le fasi NREM e REM.

Riguardo la transizione veglia/sonno, si possono individuare due pathway responsabili della promozione della veglia.

- La via colinergica dorsale origina nei nuclei tegmentali laterodorsali e peduncolopontini (LDT e PPT) e proietta verso il talamo.
- La via monoaminergica ventrale prende inizio dal locus ceruleus (LC), dal nucleo parabrachiale (PB), dalla zona pre-ceruleus (PC), dai nuclei del rafe dorsali (DRN), dalla sostanza grigia periacqueduttale (vPAG) e dal nucleo tuberomammillare (TMN), proiettando verso l'ipotalamo, il proencefalo basale (BP) e la corteccia cerebrale.

I neuroni orexinergici dell'ipotalamo vanno a stimolare entrambi i pathway, rendendo l'oressina il principale neurotrasmettitore legato alla promozione della veglia.

Il sonno è invece promosso da un pathway che ha origine nei nuclei preottici ventrolaterali (VLPO) e mediani (MnPO), situati nell'area preottica dell'ipotalamo (POA). Questi nuclei sono in grado di proiettare sui due pathway promotori della veglia, inibendoli; allo stesso modo, i medesimi due pathway possono inibire l'attività dei nuclei preottici, frenando la promozione del sonno. Sono proprio le reciproche inibizioni e promozioni a consentire la transizione tra sonno e veglia [5]. La Figura 1.2 mostra tutti i pathways a cui si è fatto riferimento, insieme alle interazioni che consentono lo switch tra sonno e veglia.

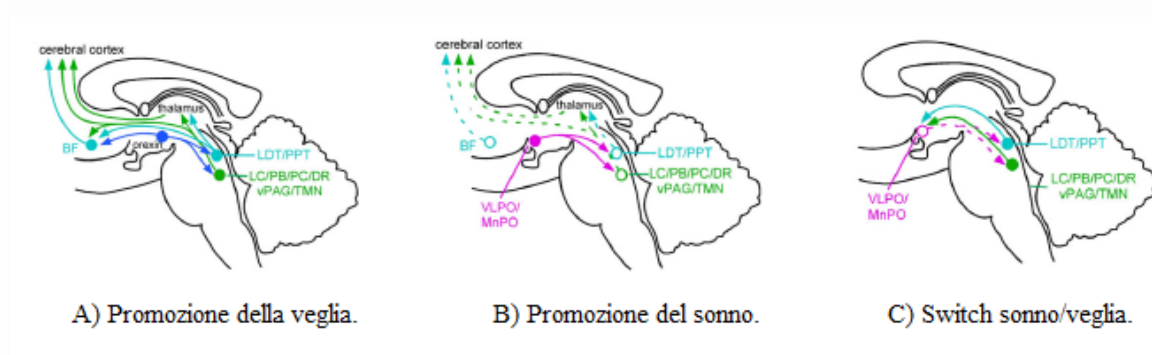


Figura 1.2: I pathways coinvolti nella transizione sonno-veglia. In A) si osservano le vie dorsale (turchese) e ventrale (verde). In blu l'effetto eccitatorio dei neuroni orexinergici. In B) l'effetto inibitorio della veglia, con origine nei nuclei preottici (rosa). In C) l'inibizione operata dai neuroni promotori della veglia verso i nuclei promotori del sonno. Adattato da [6].

Le transizioni da un sonno REM ad una fase di sonno NREM più profonda, e viceversa, sono invece regolate da due popolazioni di neuroni situate nella parte superiore del ponte nel tronco encefalico, le quali si inibiscono vicendevolmente in maniera simile ai neuroni che agiscono nello switch sonno/veglia [6].

Questa breve panoramica riguardante i meccanismi coinvolti nella regolazione del sonno risulta utile per comprendere la complessità del sonno; molti disturbi, anche molto comuni, tra cui insonnia o narcolessia, sono legati ad un sonno eccessivamente frammentato, il quale è stato correlato ad un malfunzionamento o danneggiamento di questi delicati meccanismi [6].

1.2 I disturbi del sonno

Il termine disturbo del sonno si riferisce a condizioni che influenzano qualità, tempi e/o durata del sonno, e possono influire sulla capacità di un individuo di svolgere correttamente le proprie attività mentre è sveglio. Questi disturbi possono contribuire ad aumentare il rischio di condizioni quali ipertensione, diabete, infarto, ictus, obesità e diagnosi di disturbi psichiatrici, come la depressione [3].

Nel 1976 è stata fondata l'associazione ASDA (Association of Sleep Disorder Centers), successivamente chiamata AASM (American Academy of Sleep Medicine), grazie alla quale nel 1979 fu pubblicata la prima versione di un sistema per la classificazione e la diagnosi dei disturbi del sonno. Da allora sono stati identificati poco più di 80 disturbi del sonno specifici, accompagnati da una serie di sintomi, tra cui eccessiva sonnolenza diurna, perdita del sonno, comportamenti, movimenti e sensazioni anomale durante il sonno. La maggior parte dei disturbi del sonno può essere diagnosticata grazie ad un esame detto polisonnografia (PSG) [3].

1.2.1 Patologie del sonno più comuni

Di seguito, si presentano alcune delle patologie del sonno più comuni.

- **Apnee del sonno:** si tratta di una serie di disturbi della respirazione, per cui durante il sonno il flusso d'aria si interrompe e riprende autonomamente. Esistono due tipologie di apnea: ostruttiva, quando la causa è "meccanica", ovvero vi è un'ostruzione fisica che impedisce il corretto passaggio dell'aria, e centrale, quando è di natura neurologica e non comporta alcuno sforzo respiratorio. Nonostante abbiano causa sottostante diversa, condividono una sintomatologia simile, costituita da episodi di interruzione o riduzione della respirazione, che l'AASM classifica in *apnee* e *ipopnee* [2].

Si parla di *ipopnea* (Figura 1.3) quando avviene un'interruzione parziale ($\leq 30\%$) del flusso respiratorio per una durata di almeno 10 secondi, in concomitanza con un abbassamento di almeno il 3% della saturazione di ossigeno, oppure con un evento che causa una variazione nella frequenza EEG, detto *arousal* [2].

Ci si riferisce ad un'apnea quando l'interruzione respiratoria di ≤ 10 s risulta di maggiore intensità, fino ad un blocco completo del flusso d'aria (Figura 1.4).

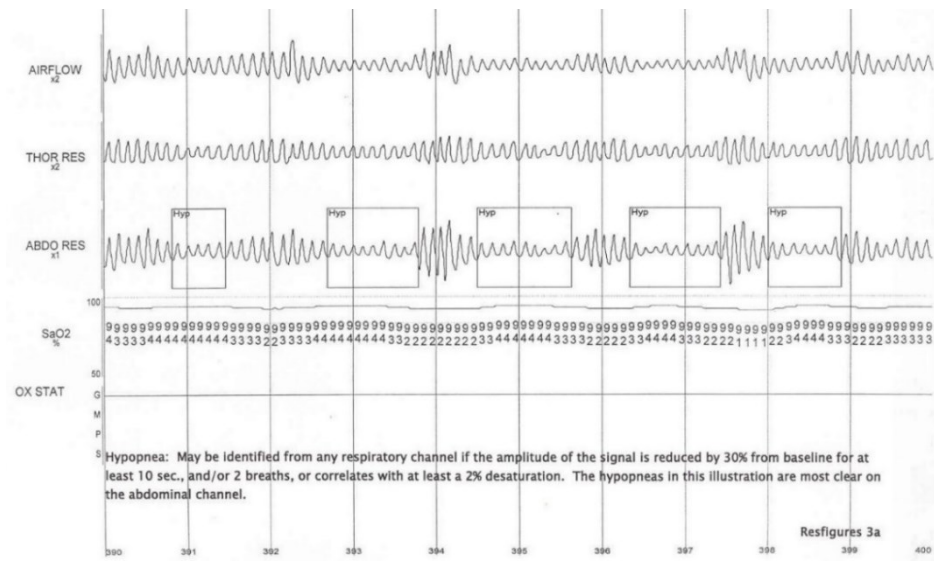


Figura 1.3: Esempio di identificazione di ipopnea, in questo caso evidente nel canale respiratorio addominale [4].

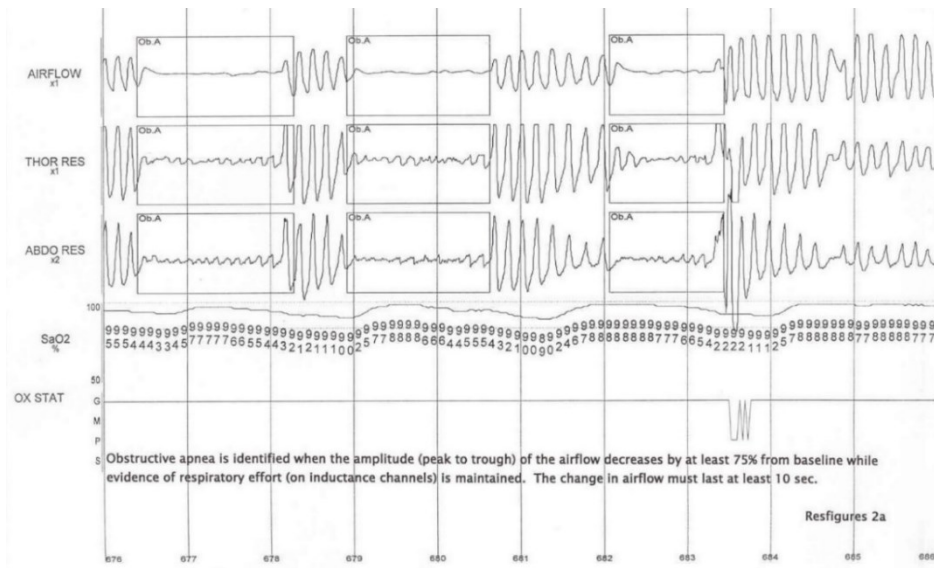


Figura 1.4: Esempio di identificazione di apnee ostruttive nei segnali indicanti il flusso di aria, lo sforzo addominale e toracico [4].

L'individuazione di questi due eventi permette la definizione dei due principali parametri proposti dall'ASMM utili alla classificazione, per severità, dei casi di apnee notturne.

- L'indice di apnea-ipopnea (AHI, *Apnea-Hypopnea Index*) è il numero di apnee e/o ipopnee che si verificano durante un'ora di sonno. Secondo l'AASM, l'AHI permette definire un caso di apnea notturna, e in particolare di OSA (Sindrome da Apnee Ostruttive), come lieve (5-15 eventi/ora), moderato (15-30 eventi/ora) o grave (> 30 eventi/ora) [2].
- L'indice dei disturbi respiratori (RDI, *Respiratory Disturbance Index*) è calcolato come il numero di apnee e/o ipopnee per ora di sonno, esattamente come l'AHI, a cui viene aggiunto il numero di *arousals* correlati allo sforzo respiratorio (RERA, *Respiratory-Effort Related Arousals*) per ora di sonno. Un RERA è un evento respiratorio anomalo che non soddisfa i criteri di un'apnea o di un'ipopnea, ma che comporta un maggiore sforzo respiratorio e culmina in una variazione nella frequenza EEG che può essere classificata come arousal [7].

Il disturbo che più comunemente si mostra con la presenza di apnee e/o ipopnee è la Sindrome da Apnee Ostruttive (OSA). Un soggetto affetto da OSA presenta ripetute riduzioni o pause nella respirazione durante il sonno causate da un blocco delle vie aeree superiori, dovuto principalmente ad anomalie anatomiche o fisiologiche delle strutture faringee. Al termine dell'episodio ostruttivo, il tono muscolare faringeo viene riacquisito e la respirazione riprende normalmente.

Tra i principali fattori di rischio della sindrome vi sono obesità, sesso maschile (le apnee del sonno si presentano nel 14% degli uomini e 5% delle donne), età avanzata, ma anche familiarità, assunzione di alcol e caratteristiche anatomiche che riducono il diametro delle vie aeree superiori [3] [7].

Le conseguenze dell'OSA non trattata derivano dal sonno frammentato, ma anche dall'ipossia, dall'ipercapnea, dalle oscillazioni della pressione intratoracica e dall'aumento dell'attività nervosa simpatica che accompagnano gli episodi. Durante il giorno, il paziente può provare irrequietezza e sonnolenza, riduzione della concentrazione e delle funzioni cognitive; inoltre, il soggetto è esposto ad un maggiore rischio di malattie cardiovascolari [7].

Tra i possibili trattamenti, la CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) consente di aumentare la pressione dell'aria entrante nei polmoni. Il paziente indossa una maschera sul naso e/o sulla bocca e un aeratore spinge delicatamente l'aria pressurizzata verso le vie respiratorie, mantenendole aperte.

- **Insonnia:** l'insonnia è un disturbo caratterizzato da una reiterata difficoltà di inizio, durata, mantenimento del sonno, con conseguente riduzione della quantità e qualità del sonno. Si tratta del disturbo del sonno maggiormente segnalato, ma che allo stesso tempo spesso non viene riconosciuto, nonostante l'enorme effetto negativo che la perdita del sonno ha sulla qualità della vita [3].

Tra le cause di questo disturbo figurano fattori biologici, psicologici e sociali. Lo stress risulta spesso una concausa importante, insieme ad altri fattori cognitivi, quali ruminazione, preoccupazione e paura di non riuscire ad addormentarsi. Altri fattori comportamentali comprendono una cattiva gestione dei periodi di sonno. Spesso il paziente insonne attribuisce la sua difficoltà all'aver un cervello "iper-reattivo"; effettivamente, si può osservare che le strutture che regolano il sonno e la veglia, ad esempio il tronco cerebrale, l'ipotalamo e il proencefalo basale, sono anormalmente iperattivi in soggetti affetti da insonnia primaria. I due principali fattori di rischio associati all'insonnia sono età avanzata e sesso femminile, insieme alla storia familiare, stress, altre condizioni mediche e disturbi psichiatrici [3].

- **Narcolessia di tipo I:** la narcolessia è un disturbo neurologico che influenza la capacità dell'individuo di controllare normalmente il sonno e la veglia. I pazienti sperimentano una significativa sonnolenza diurna e/o episodi di cataplessia, che non possono essere spiegati né da disturbi respiratori o privazione del sonno, né da una condizione medica che disturba il sonno, e che si possono verificare in qualsiasi momento della giornata e durante qualsiasi tipo di attività. La causa di tale disturbo è legata alla carenza del neurotrasmettitore *oressina*, coinvolto nella regolazione del ritmo sonno-veglia. Fattori che aumentano il rischio di sviluppare questo disturbo sono presenza di una malattia autoimmune, che causa la carenza di oressina, ma anche storia familiare [3].

- **Sindrome delle gambe senza riposo / Restless Leg Syndrome (RLS):** si tratta di una condizione neurologica caratterizzata da un irresistibile bisogno di muovere le gambe (può interessare anche braccia, tronco o testa e collo). È correlato a parestesie, ovvero sensazioni di disagio che sono parzialmente o completamente alleviate dal movimento. Il bisogno di muoversi può aumentare durante periodi di inattività, come durante la sera o la notte, a volte causando difficoltà nell'addormentamento e risvegli notturni. Spesso i pazienti con RLS sperimentano movimenti periodici degli arti (l'80% dei pazienti con RLS ha un disturbo con movimenti periodici), ma tali movimenti non necessariamente comportano una diagnosi di RLS. Questa sindrome risulta spesso in pazienti con carenza di ferro, come accade in casi di anemia da carenza di ferro, malattie renali in stadi avanzati, gravidanza [3], [8].

1.2.2 Tecniche per lo studio del sonno

Lo studio del sonno e dei disturbi ad esso correlati è una disciplina medica che ha visto il suo maggior sviluppo a partire dagli anni '80, ma che ha attratto l'interesse degli studiosi fin dai decenni precedenti. In particolare, l'utilizzo della registrazione EEG allo scopo di analizzare il sonno è stato introdotto dal fisiologo statunitense Kleitman e culminò nella scoperta, fatta nel 1953 dallo stesso Kleitman, insieme al suo studente Aserinsky, del sonno REM. Un importante progresso verso la standardizzazione degli studi sul sonno fu fatto nel 1968, quando fu pubblicato il primo manuale per eseguire la stadiazione (*staging*) delle fasi del sonno. Tale manuale, conosciuto con il nome dei suoi editori Rechtschaffen e Kales, divenne uno vero e proprio standard, per certi aspetti ancora valido al giorno d'oggi, ma con gli anni aggiornato e sostituito da versioni più recenti [9].

Una delle tecniche più utilizzate per l'indagine clinica dei disturbi del sonno è la polisonnografia (PSG); insieme al test di latenza multipla del sonno (MSLT), costituisce il gold standard per valutazione del sonno e dei suoi disturbi.

1.3 La polisonnografia (PSG)

La polisonnografia (PSG) è un esame strumentale non invasivo che consiste nella registrazione simultanea, durante il sonno, di diversi parametri, con lo scopo di confermare la presenza di disturbi del sonno ed eventualmente valutarne la gravità.

Generalmente la durata dell'esame è compresa tra le 6 e le 8 ore; al risveglio, sono inoltre registrate le impressioni soggettive del paziente riguardo il periodo di sonno.

I segnali tipicamente registrati sono elettrooculogramma (EOG), elettromiogramma (EMG), elettrocardiogramma (ECG), saturazione di ossigeno nel sangue (SpO₂), registrazione di flussi e sforzi respiratori e, naturalmente, EEG.

- L'EOG rileva la differenza di potenziale presente tra cornea (positiva) e la retina (negativa), ovvero parte anteriore e parte posteriore del bulbo oculare. In Figura 2.1(b), si mostra il posizionamento degli elettrodi LOC (sinistro, detto anche E1) e ROC (destra, detto anche E2) sul canto esterno di entrambi gli occhi, da riferire ai canali M1 e M2 (chiamate anche A1 e A2). In una PSG, l'EOG è utile principalmente per identificare i movimenti oculari rapidi, segno cardine della fase del sonno REM. Inoltre, consente l'identificazione dei movimenti oculari laterali lenti, che spesso sono la manifestazione iniziale di sonnolenza.
- L'EMG misura la tensione muscolare in diverse parti del corpo. Elettrodi sono posizionati sulle gambe per rilevare movimenti periodici o eccessivi delle gambe e sulle braccia per identificare attività muscolare anomala in alcuni specifici disturbi del sonno; l'EMG sottomentoniero (submentalis) è invece prelevato utilizzando elettrodi posti sul muscolo miloioideo. L'attività EMG risulta diminuire gradualmente con l'aumentare della profondità del sonno non-REM, mentre la sua quasi assenza è caratteristica del sonno REM.
- L'ECG è solitamente prelevato posizionando 10 elettrodi (ECG a 12 derivazioni); nell'ambito della PSG, il numero di elettrodi è ridotto a 2. Questo segnale viene prelevato per monitorare l'attività cardiaca.
- Il flusso respiratorio, sia nasale che orale, è misurato sfruttando trasduttori e/o termocoppie; lo sforzo respiratorio è rilevato grazie all'utilizzo di cinture toraciche e addominali, che si espandono e contraggono in relazione all'entità dello sforzo. Tali segnali sono utili per individuare variazioni nel flusso respiratorio, ad esempio riduzioni, arresti, o difficoltà nella respirazione.

1.4 EEG e caratteristiche di rilievo per lo studio del sonno

Il segnale EEG riflette il flusso di corrente extracellulare generato dalla somma dell'attività dei neuroni piramidali disposti in corrispondenza dell'area corticale sottostante l'elettrodo, posizionato sulla cute, o ad una certa distanza da esso. Durante una PSG, gli elettrodi vengono posti sullo scalpo secondo il Sistema Internazionale 10-20 e attaccati alla cute con collodio, al fine di garantire un contatto adeguato per tutta la durata dell'esame. In Figura 2.1(a) sono evidenziati gli elettrodi di cui si fa effettivamente utilizzo durante la PSG.

La composizione armonica dei segnali EEG è generalmente complessa e varia nel tempo, in base allo stato di allerta del soggetto e all'attività mentale. In generale, in un EEG possono essere distinte cinque diverse bande di frequenza, denominate onde (o ritmi) alpha (α), beta (β), theta (θ), delta (δ) e gamma (γ); l'attività γ (gamma) ha generalmente ampiezza di meno di 2 μV e comprende onde a frequenza molto alta (maggiore di 30 Hz); le onde β (beta) hanno una frequenza compresa tra i 13 e i 30 Hz e ampiezza 10÷15 μV ; il ritmo α (alpha), detto anche ritmo di base o ritmo di Berger, ha ampiezza di meno di 10 μV picco-picco e comprende onde che si trovano ad una frequenza compresa tra gli 8 e i 13 Hz; il ritmo θ (theta) è tipicamente descritto da onde a frequenza variabile da 4 a 7 Hz e ha ampiezza media di 100 μV ; le onde δ (delta) hanno frequenza inferiore a 4 Hz (solitamente tra 0.5 Hz e 4 Hz) e ampiezza media di circa 150 μV ; sono onde molto ampie e lente. In Figura 1.5, un esempio di forme d'onda EEG nelle diverse bande di frequenza.

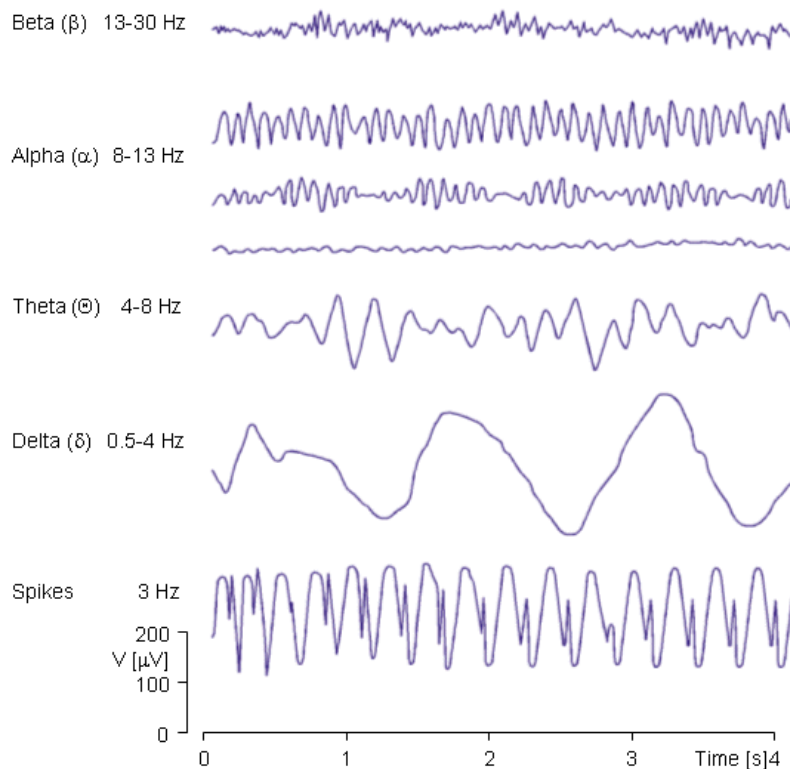


Figura 1.5: Esempi di onde EEG a diverse frequenze (adattata da [10]).

Durante la registrazione, possono verificarsi eventi che assumono forme d'onda distinguibili rispetto all'attività EEG di fondo.

La *vertex sharp wave* (onda al vertice) è generalmente bifasica in un EEG prelevato durante il sonno, con una deflessione superficiale negativa iniziale seguita da una fase positiva superficiale a bassa tensione.

I *K-complex* (complessi K) sono caratterizzati da una forte deflessione negativa, immediatamente seguita da una componente positiva, solitamente molto più lenta e ampia. Solitamente, i K-complex si presentano nelle regioni centrali e frontali, con una durata di 0.5 secondi (o più).

Gli *sleep spindles* (fusi del sonno) sono scariche di attività a frequenza 11-15 Hz, ampia e della durata di 0.5 secondi (o più). Hanno origine nel talamo, da cui poi l'attività viene inviata alla corteccia attraverso le vie talamocorticali [11].

1.5 Lo sleep staging

Più di 50 anni fa, Rechtschaffen e Kales pubblicarono *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects* [9], in cui per la prima volta veniva indicata una metodologia standard per eseguire lo *sleep staging*, ovvero l'assegnazione di uno tra 4 stadi del sonno (*stages*) e veglia, a periodi di 30 secondi, detti *epoche*, attraverso un'analisi visiva del segnale EEG e degli altri segnali prelevati durante un esame polisonnografico. Nel 2007 fu sostituito dal nuovo manuale pubblicato dall'AASM, il quale da allora subisce periodicamente variazioni [2]. Di seguito una panoramica dei 4 stadi di sonno e veglia e delle caratteristiche grazie alle quali sono individuati; in Figura 1.6 se ne riporta un esempio.

- **Veglia / Wakefulness (W):** durante la veglia ad occhi chiusi, l'EEG ha tipicamente bassa ampiezza, con ritmo alpha (8-13 Hz) dominante (più del 50% dell'attività totale) nella regione occipitale. Nell'EOG si osservano movimenti oculari rapidi, mentre l'EMG del mento mostra un tono generalmente alto, con ampiezza variabile.
- **Stadio NREM 1 (N1):** è una fase di transizione dalla veglia a stati di sonno più profondi (costituisce il 2-5% dell'attività totale); è caratterizzato dalla scomparsa dell'attività alpha, con bassi voltaggi e frequenza mista (prevalenza di ritmo theta). Si possono inoltre osservare vertex sharp waves (ma non sleep spindles o K-complexes), movimenti oculari lenti e riduzione del tono muscolare del mento.
- **Stadio NREM 2 (N2):** caratterizzato da sleep spindles e K-complex su un'attività di fondo a frequenza mista. Costituisce circa il 45-55% dell'attività totale; il tono muscolare risulta più basso del N1, così come i movimenti oculari sono molto ridotti, quasi assenti.
- **Stadio NREM 3 (N3):** è la fase di sonno più profondo e costituisce il 13-25% dell'attività totale. È caratterizzata da onde lente (delta) con ampiezza elevata, di 75 μ V (o più). L'EMG mostra un tono ancora più basso del N2, mentre l'EOG mostra movimenti oculari praticamente assenti.
- **Fase REM:** è la fase in cui i soggetti principalmente sognano e costituisce il 20-25% dell'attività totale. È caratterizzata da movimenti oculari veloci, con attività EEG a bassa tensione e frequenza mista. Il livello di tono muscolare è molto basso, quasi assente (per questo si parla di stato di *quasi* paralisi) [2], [6].

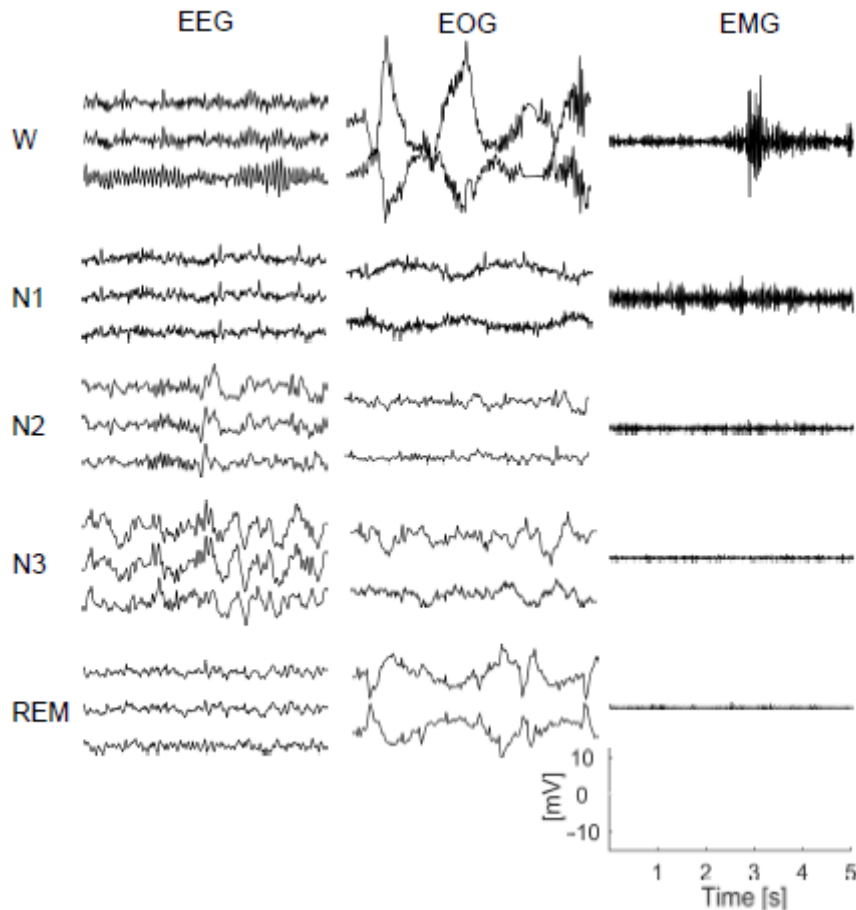


Figura 1.6: Esempi di pattern EEG, EOG e EMG tipici per ognuno dei 4 stadi del sonno e veglia [6].

1.6 Gli arousals e il loro riconoscimento

Il sonno risulta spesso disturbato dalla presenza di brevi eventi transitori, della durata di 3-15 secondi, detti *arousals*; il motivo per cui tali eventi hanno luogo è da tempo oggetto di dibattito. In generale, si può dire che l'arousal assicura la reversibilità dell'addormentamento, senza la quale il sonno sarebbe essenzialmente uguale ad una condizione di coma. Gli arousals forniscono al soggetto dormiente una connessione con il mondo circostante, conservando la capacità di selezionare gli input provenienti all'esterno. Gli arousals detti *spontanei* sono eventi che avvengono normalmente durante il sonno, apparentemente senza la presenza di una causa interna o esterna; esistono però arousals che sembrano essere legati a cause patologiche. Si è osservato infatti che un maggiore numero di arousals risulta presente negli EEG di soggetti affetti da OSA, portando a pensare che l'arousal sia un meccanismo importante, se non essenziale, per ristabilire la funzionalità delle vie aeree dopo un episodio di apnea. Tale

nozione risulta rafforzata dalla rilevazione che le apnee ostruttive e le ipopnee terminano bruscamente, e quasi sempre, con un arousal. Si è però dimostrato che gli arousals non sono utili alla riapertura delle vie aeree, né sono responsabili della ripresa di un flusso d'aria adeguato; al contrario, sarebbero legati ad una maggiore gravità della patologia, facilitando un'instabilità nella respirazione [12].

È inoltre provato che la frammentazione del sonno dovuta alla presenza di un elevato numero di arousals riduce la capacità ristorativa del sonno, ovvero la qualità del sonno. Ciò risulta ancora vero quando gli arousals non comportano una variazione nello stage del sonno. Infatti, si può osservare come in molti casi di disturbi del mantenimento del sonno, o disturbi che comportano una mancanza di sensazione di riposo, non si rileva nulla di anomalo nella macrostruttura del sonno [13].

Negli ultimi decenni, con la crescente presa d'atto che un aumento del numero di arousals provoca un sonno frammentato, e con lo scopo di comprendere la loro connessione con la fisiopatologia dei disturbi del sonno, è diventata evidente la necessità di criteri specifici e affidabili per la loro identificazione. Secondo il manuale pubblicato dall'AASM, un arousal è definito nel modo seguente: cambiamento improvviso della frequenza EEG, che può includere onde alfa e/o theta e/o onde delta e/o frequenze maggiori di 16 Hz della durata di almeno 3 s, che iniziano dopo almeno 10 secondi di sonno continuativo. Di seguito alcune indicazioni utili ad una corretta individuazione [2], di cui si mostra un esempio in Figura 1.7.

- Al momento dell'evento, il soggetto è addormentato, infatti l'arousal deve essere preceduto da almeno 10 secondi di una qualsiasi delle fasi del sonno. L'individuazione di un arousal è però indipendente dallo scoring degli stati del sonno; ciò vuol dire che un arousal può essere anche identificato in un'epoca da 30 s classificata come Wake. Inoltre, non è necessario che un arousal comporti un risveglio del soggetto, o in generale uno shift tra diverse fasi del sonno.
- Una volta individuato un arousal, per riconoscerne un successivo questo deve essere nuovamente preceduto da un periodo di almeno 10 s di sonno.
- Artefatti, K-complexes, sleep spindles e altre forme d'onda caratteristiche non sono classificati come arousals, a meno che non si verificano durante una brusca variazione di frequenza della durata di almeno 3 s (lo shift di frequenza deve iniziare prima di tali eventi).

- Se sono disponibili due derivazioni EEG equivalenti, come le centrali C3-M2 e C4-M1, l'evento di shift di frequenza indagato deve essere presente in entrambi i segnali; se ciò non è vero, il fenomeno è classificato come artefatto.
- Un arousal di durata maggiore di 15 s comporta che l'intera epoca sia classificata come Wake.
- Durante la fase REM, insieme alla variazione EEG, deve essere presente un contemporaneo aumento in ampiezza dell'attività EMG sottomentoniera di durata > 0.5 s.

È necessario specificare che tali regole sono pensate per eseguire una classificazione il più possibile affidabile in condizioni *normali*, ovvero nel caso di soggetti sani; in condizioni quali privazione del sonno, lesioni cerebrali, presenza di disturbi del sonno, medici, neurologici, psichiatrici, o ingestione di sostanze psicoattive, lo scoring risulta molto più complicato, data l'ambiguità delle epoche da analizzare [11].

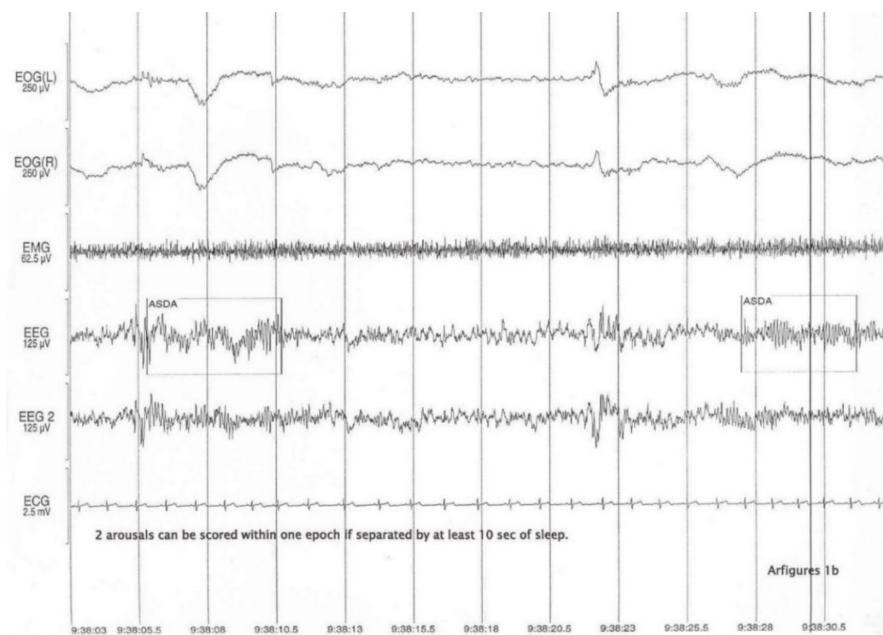


Figura 1.7: Esempio di individuazione di due arousals nella stessa epoca di sonno, secondo i criteri AASM [4]. Si noti come i due arousals successivi debbano essere separati da almeno 10 secondi di sonno.

1.7 Metodi automatici per l'analisi della profondità del sonno e margini per ulteriori sviluppi

Quando si parla di “sonno profondo” ci si riferisce generalmente ai periodi passati nella fase N3 del sonno, costituita principalmente e individuata nell'EEG da onde lente (delta). In realtà, si è recentemente dimostrato che non vi è un unico pattern EEG che riesca a caratterizzare in maniera inequivocabile un sonno profondo; in tale condizione, l'EEG può assumere forme anche molto diverse. Ad esempio, la progressione da un sonno più leggero ad un sonno di maggiore profondità non è sempre caratterizzata da un aumento di attività delta e progressiva diminuzione di attività alpha/beta. Infatti, non è necessario che si abbia una riduzione in potenza nelle alte frequenze per avanzare verso un sonno più profondo, come è anche vero che durante tale progressione si possa rilevare un aumento delle frequenze theta piuttosto che delle frequenze delta. Inoltre, un aumento del ritmo delta può effettivamente essere correlato ad una bassa probabilità che si verifichino arousals, e quindi relazionato nel complesso ad un sonno di profondità maggiore, ma allo stesso tempo tale probabilità può risultare bassa anche quando la potenza in frequenza delta è bassa. I pattern EEG associati ad un sonno profondo sono difficili da distinguere da quelli relativi ad un sonno leggero attraverso la sola ispezione visiva; infatti, le differenze visivamente percettibili possono essere molto sottili, ma determinanti per quantificare l'effettiva profondità di un periodo di sonno [14]. Per questo motivo, eseguire uno sleep staging nel modo “tradizionale” non consente di una chiara determinazione della profondità del sonno, oltre a costituire una semplificazione di ciò che davvero avviene durante le transizioni tra diverse fasi del sonno, di certo più articolato di una netta successione tra stadi.

Inoltre, nonostante l'AASM fornisca delle linee guida indispensabili per l'individuazione degli stadi del sonno e di tutti gli eventi di interesse, l'analisi degli stadi del sonno è affetta da un certo grado di arbitrarietà. Questo è dovuto al fatto che tale analisi viene fatta in maniera manuale. Pertanto, non è difficile che diversi specialisti abbiano opinioni divergenti riguardo il risultato dello sleep staging. In altre parole, il riconoscimento degli eventi che avvengono durante il sonno risulta lento e in parte arbitrario.

È necessario, quindi, che si sviluppino metodi automatici, non interamente basati sullo sleep staging manuale, per risolvere queste problematiche e permettere una quantificazione più

oggettiva della profondità di un periodo di sonno, non necessariamente basata sulla definizione degli stadi del sonno secondo l'AASM.

A tale fine, in letteratura Younes e colleghi hanno proposto l'indice Odds Ratio Product, definito come "probabilità di veglia" e calcolato su mini-epoche EEG della durata di 3 s, tenendo conto delle caratteristiche in frequenza del segnale EEG. È stato dimostrato che tale indice automatico è un metodo valido per analizzare la profondità del sonno e per identificare automaticamente arousals e wakefulness [14].

L'analisi spettrale, molto ricorrente nello studio dell'EEG, assume che il segnale sia effettivamente il risultato della combinazione lineare di componenti a diverse frequenze; si è visto come l'EEG possa in effetti essere decomposto in questo modo, individuando al suo interno le diverse bande di frequenza, ma tale suddivisione costituisce una semplificazione. Il segnale EEG è intrinsecamente non-lineare, perché l'attività elettrica che esso riflette è non-additiva; si pensi, infatti, alla combinazione dei potenziali post-sinaptici eccitatori e inibitori che avviene nei dendriti apicali dei neuroni piramidali situati negli strati superficiali della corteccia cerebrale. In più, il segnale EEG non rispetta l'assunzione di stazionarietà dell'analisi spettrale: infatti, le componenti in frequenza possono variare in forma e ampiezza con l'evolvere del tempo [15].

È quindi comprensibile come l'analisi con metodi non-lineari possa permettere una maggiore comprensione delle complesse dinamiche sottostanti l'EEG, fornendo informazioni contenute nel segnale ma ignorate sia dallo sleep staging che da un'analisi lineare.

1.8 Scopo della tesi e sua organizzazione

L'obiettivo di questa tesi è quello di investigare se misure non lineari applicate all'EEG possano essere utili per quantificare la profondità del sonno e confrontarne tale capacità rispetto a quella dell'ORP.

Nel Capitolo 2 si presenta il database di segnali EEG, adeguatamente pre-processati, di 70 soggetti provenienti dal database del Cleveland Family Study. Nel Capitolo 3 si presentano le metodologie a confronto, ORP e indici non lineari noti come empirical Permutation Entropy, dimensione frattale di Higuchi, e Detrended Fluctuation Analysis (α DFA). Nel Capitolo 4 si illustrano i risultati dell'analisi. Si sono calcolati i valori degli indici e di ORP su mini-epoche di 3 secondi, di cui si è indagata la distribuzione rispetto ai 4 stadi del sonno, veglia o in presenza di arousals. Poi, è stata effettuata un'analisi statistica per verificare che gli indici fornissero differenze significative tra i gruppi di interesse. È stata valutata la potenzialità degli indici non-lineari nel consentire la classificazione in epoche di veglia o sonno e, successivamente, è stato calcolato un indice cumulativo con lo scopo di quantificare la profondità del sonno. I risultati mostreranno che l'indice cumulativo calcolato grazie a α DFA risulta avere correlazione maggiore con parametri che misurano la quantità di arousals e risvegli in un periodo di sonno, direttamente prelevati dal database, rispetto alle correlazioni di CSI con i medesimi parametri, suggerendo che α DFA fornisce una misura per la profondità del sonno migliore di ORP. Il Capitolo 5 riporta le conclusioni del lavoro ed una lista di possibili sviluppi futuri.

Capitolo 2

IL DATABASE

2.1 Il Cleveland Family Study

Il dataset utilizzato in questo lavoro proviene dal Cleveland family Study (CFS), il più grande studio familiare al mondo sulle apnee notturne, finanziato dal National Institutes of Health (NIH). Il CFS prende parte al sistema National Sleep Research Resource (NSRR), creato per fornire un singolo punto di accesso e condivisione di dati polisomnografici e clinici provenienti dagli studi epidemiologici di coorte finanziati dal NIH [16], [17].

Nel suo complesso, lo studio ha coinvolto 2284 individui di età compresa tra 6 e 88 anni, provenienti da 361 famiglie, il cui sonno è stato studiato in 4 diverse occasioni nell'arco di 16 anni (1990-2006). L'ultima *visita* (*Visit 5*) è stata eseguita nel febbraio 2006; di tale visita si hanno a disposizione i risultati della PSG durante un'intera notte di sonno. Le registrazioni sono state poi trasmesse ad un centro di lettura del Brigham and Women's Hospital (Boston, Massachusetts) e i dati sono stati valutati e interpretati da tecnici qualificati utilizzando le linee guida attuali. A disposizione vi sono manuali in cui sono contenute informazioni relative alla preparazione del paziente e della strumentazione, i questionari somministrati ai soggetti, il posizionamento degli elettrodi, delle bande per i segnali respiratori, del sensore di posizione, dell'ossimetro e di tutto il resto dell'apparecchiatura necessaria.

Il dataset *Visit 5* contiene le polisomnografie effettuate su 735 soggetti (406 donne e 329 uomini). Ogni registrazione è dotata di un file in formato .EDF (*European Data Format*) contenente i segnali e due diverse versioni dello sleep staging e le relative annotazioni (file *annotations*, formato .XML).

La polisomnografia è a 16 canali, tra cui EEG, EOG, EMG, ECG, flusso oronasale, movimento toracico e addominale, e saturazione di ossigeno nel sangue. A tutti i segnali è stato applicato un filtro passa-banda con frequenze di taglio di 0,16 Hz e 105 Hz. La frequenza di campionamento del segnale ECG è variabile da 128 a 256 Hz; l'EEG invece è stato prelevato a 128 Hz. Ogni registrazione comprende 4 canali EEG (C3, C4, M1, M2). La Tabella 2.1

fornisce per ognuno dei canali EEG, EOG, ECG, EMG il label con cui compaiono nei file e la rispettiva frequenza di campionamento.

<i>Channel</i>	<i>EDF label</i>	<i>Sampling rate [Hz]</i>
Left Central EEG	C3	128
Right Central EEG	C4	128
Left Mastoid EEG	M1	128
Right Mastoid EEG	M2	128
Left EOG	ROC	128
Right EOG	LOC	128
ECG1	ECG1	128 / 256
ECG2	ECG2	128 / 256
Center Chin EMG	EMG1	256
Left Submentalis EMG	EMG2	256
Right Submentalis EMG	EMG3	256
Left Leg EMG	L Leg	64
Right Leg EMG	R Leg	64

Tabella 2.1: I segnali EEG, EOG, ECG, EMG presenti nelle registrazioni polisonnografiche, insieme alla loro denominazione nei file .EDF del database e la relativa frequenza di campionamento.

Le registrazioni sono analizzate dal Sleep Reading Center (SRC), composto da un team di esperti. In particolare, lo *Chief Polysomnologist* (CP) risulta avere più di 5 anni di esperienza nell'ambito dello scoring, in più dimostra una completa comprensione delle regole e fornisce accuratamente le motivazioni dell'assegnazione di uno stage o di un evento ad una certa epoca di sonno. Inoltre, è presente un determinato livello di concordanza (10% per lo sleep staging e l'individuazione di apnee/ipopnee, 15% per gli arousals) con un secondo esperto; infine, dimostra una concordanza rispetto alle sue stesse scelte nello scoring (almeno al 5%), se gli vengono sottoposte 10 stesse registrazioni a distanza di una settimana [4].

Il risultato di tali letture e interpretazioni è inserito nel file *annotations*; esso comprende, per ogni soggetto, le informazioni relative allo sleep staging eseguito e tutti gli eventi individuati, tra cui sleep stages (secondo i criteri di Rechtschaffen e Kales [9]), arousals, apnee e ipopnee ostruttive, apnee centrali, desaturazioni associate agli eventi respiratori.

2.2 Selezione dei soggetti: training set e test set

Ai fini di questo lavoro, è stata effettuata una selezione di 140 tra i 735 soggetti contenuti nel database; 70 di questi soggetti costituiscono il training set, i restanti 70 il test set. I due set di soggetti saranno utilizzati per eseguire l'addestramento e la validazione di un modello di apprendimento.

La selezione è stata effettuata in modo da introdurre un numero di soggetti che riproducesse caratteristiche simili a quelle dell'intero gruppo di soggetti che hanno partecipato allo studio. In particolare, si è presa particolare considerazione dell'età dei soggetti, inserendo un numero di soggetti, uguale per training set e test set, rappresentativo di ogni fascia di età (11 soggetti nella fascia 20-29 anni, 11 soggetti nella fascia 30-39 anni, 12 soggetti nella fascia 40-49 anni, 12 soggetti nella fascia 50-59 anni, 11 soggetti nella fascia 60-69 anni, 13 soggetti nella fascia 70-89 anni). Nelle Tabelle 2.2 e 2.3, rispettivamente per training e test set, si riportano i valori massimo (MAX), minimo (MIN), mediana, media e standard deviation (SD) di età, indice di massa corporea (BMI), indice di apnea/ipopnea (AHI) e *arousal index* (AI), definito come il numero di arousals individuati per ora di sonno.

<i>Training set</i>	<i>ETÀ</i>	<i>BMI</i>	<i>AHI</i>	<i>AI</i>
<i>MAX</i>	83.70	58.86	83.83	54.70
<i>MIN</i>	21.24	19.92	0.17	4.47
<i>MEDIANA</i>	51.62	31.37	15.08	16.89
<i>MEDIA</i>	51.02	33.59	21.46	19.75
<i>SD</i>	18.10	8.15	20.19	11.21

Tabella 2.2: Dati demografici relativi ai soggetti compresi nel training set.

<i>Test set</i>	<i>ETÀ</i>	<i>BMI</i>	<i>AHI</i>	<i>AI</i>
<i>MAX</i>	88.53	55.81	97.89	75.67
<i>MIN</i>	20.91	18.22	0.42	5.27
<i>MEDIANA</i>	50.94	32.77	16.51	16.80
<i>MEDIA</i>	50.96	34.17	21.77	19.29
<i>SD</i>	17.92	8.81	20.99	12.34

Tabella 2.3: Dati demografici relativi ai soggetti compresi nel test set.

In maniera simile, i soggetti sono stati selezionati in modo da includere tutte le possibili categorie di severità dei casi di apnee notturne, secondo l’AHI (Tabella 2.4) [7].

<i>TRAIN. SET</i>	<i>N° soggetti</i>	<i>%</i>	<i>TEST SET</i>	<i>N° soggetti</i>	<i>%</i>
<i>AHI<5</i>	14	20	<i>AHI<5</i>	15	21.43
<i>5<AHI<15</i>	21	30	<i>5<AHI<15</i>	18	25.71
<i>15<AHI<30</i>	17	24.29	<i>15<AHI<30</i>	19	27.14
<i>AHI>30</i>	18	25.71	<i>AHI>30</i>	18	25.71
<i>TOTALE</i>	70	100	<i>TOTALE</i>	70	100

Tabella 2.4: Percentuale dei soggetti classificati per severità della condizione di apnea notturna, secondo l’AHI, in training e test set.

Particolare attenzione è stata posta nella costruzione del training set, per il quale si è ritenuto necessaria l’assenza di soggetti presentanti diagnosi di patologie neurologiche e neurodegenerative, in particolare ictus, attacco ischemico transitorio (TIA), malattia di Parkinson e demenza. Il motivo di tale scelta si trova nel fatto che il segnale elettroencefalografico può risultare molto alterato nel caso di pazienti con questo genere di condizioni, e ciò potrebbe falsare la costruzione del modello utilizzando il training set.

Inoltre, si è tenuta traccia, per ognuno dei 140 soggetti, di eventuali diagnosi di disturbi psichiatrici e di disturbi del sonno (insonnia, narcolessia, sindrome delle gambe senza riposo o presenta di movimenti periodici degli arti), oltre che dell’assunzione, negli ultimi 3 giorni precedenti la visita, di psicofarmaci (antidepressivi e/o ansiolitici) e farmaci beta-bloccanti, che hanno un’azione inibitoria sul sistema nervoso simpatico (Tabella 2.5).

%	Patologia psichiatrica	Depressione	Utilizzo di psicofarmaci	Beta-bloccanti
Training set	0	8.571	7.143	8.571
Test set	7.149	22.86	18.57	14.29

% diagnosi	Insonnia	Narcolessia	Gambe senza riposo/PLM	Ictus	TIA	Parkinson	Demenza
Training set	1.429	0	2.857	0	0	0	0
Test set	4.286	0	5.714	4.286	0	1.429	0

Tabella 2.5: Presenza, in percentuali, di soggetti con patologie psichiatriche, neurologiche e disturbi del sonno. È indicata la percentuale di soggetti che risultano fare uso di psicofarmaci e beta-bloccanti.

Il Cleveland Family Study è uno studio su base familiare, di conseguenza è possibile che siano presenti molteplici soggetti provenienti dalla stessa famiglia, soprattutto se si preleva un gruppo con fasce di età molto eterogenee. Nel complesso, considerando tutti i 140 soggetti prelevati ed eliminando tutte le ripetizioni, le famiglie coinvolte sono 85. In Tabella 2.6 si riporta invece il numero di famiglie a cui appartengono rispettivamente i soggetti del training e del test set.

	<i>N° famiglie (no ripetizioni)</i>
<i>Training set</i>	46
<i>Test set</i>	53

Tabella 2.6: Numero univoco di famiglie di appartenenza dei soggetti selezionati.

2.3 Preparazione e pre-processing dei dati

Prima di essere utilizzati, i segnali contenuti nei file .EDF devono essere preparati correttamente, secondo le specifiche indicazioni riportate sui manuali forniti dal NSRR riguardanti il Cleveland Family Study [4] e seguendo le istruzioni suggerite dall'AASM [18].

2.3.1 Preparazione delle derivazioni

- EEG: I segnali disponibili (da elettrodi centrali C3 e C4) devono essere riferiti alle mastoidi controlaterali (M1 e M2).
- EOG: Come il segnale EEG, anche i due segnali ROC e LOC devono essere referenziati rispetto alla stessa mastoide M2, ottenendo ROC-M2 e LOC-M2.
- ECG: il segnale ECG differenziale viene calcolato come ECG1-ECG2.

2.3.2 Filtraggio

Il filtraggio a cui i segnali sono stati sottoposti si compone di diverse fasi. Ai segnali EEG, (entrambe le derivazioni C3-M2 e C4-M1), ECG, EOG (entrambe i segnali destro ROC e sinistro LOC) sono applicati:

- **Filtro notch;** necessario per eliminare da tutti i segnali l'interferenza dell'alimentazione di rete (frequenza 60 Hz per i dati utilizzati in questo studio).
- **Filtro passa-banda;** per EEG e EOG si usa una banda di frequenze 0.3-35 Hz, secondo le specifiche AASM [2] mentre l'ECG viene filtrato tra le frequenze 1-60 Hz.

Successivamente, dai due segnali EOG è stato rimosso il possibile artefatto dovuto all'ECG. A tale scopo, è stato applicato un filtro adattativo RLS (*Recursive Least Squares*), già utilizzato precedentemente in [19] e descritto nel dettaglio in [20]. Particolare attenzione è stata posta alle diverse frequenze di campionamento del segnale da filtrare e dei segnali da rimuovere; infatti, la funzione che applica il filtro RLS impone che tutti i segnali abbiano lo stesso numero di campioni.

L'ultima fase prevede il filtraggio del solo segnale EEG, dal quale deve essere rimosso l'artefatto dovuto ad ECG e ai movimenti oculari, registrati nell'EOG. Questo è stato fatto usando lo stesso filtro RLS descritto precedentemente.

Si rende noto che durante le successive analisi si è utilizzata la derivazione EEG C3-M2; la derivazione C4-M1 è stata tenuta come back-up.

Capitolo 3

METODOLOGIE DI ANALISI

3.1 L'Odds Ratio Product (ORP)

Lo *sleep staging* consente di effettuare una classificazione di epoche della durata di 30 secondi in 4 diverse fasi del sonno e veglia, fornendo, quindi, una brusca ripartizione tra le epoche in fase di veglia e quelle in fase di sonno. In realtà, tale suddivisione risulta poco efficace nell'identificare caratteristiche che potrebbero essere clinicamente rilevanti; ad esempio, all'interno di un'epoca complessivamente classificata come "Wake" potrebbero avvenire brevi episodi (< 15 s) di sonno, oppure, al contrario, durante il sonno può verificarsi la presenza di un determinato numero di *arousals*, senza che ciò impedisca che l'epoca sia identificata come un'epoca di sonno durante lo *sleep staging*. Di conseguenza, soggetti che all'apparenza mostrano una struttura del sonno simile, ad esempio un sonno profondo della medesima durata, potrebbero sperimentare un sonno di qualità molto diversa, ovvero la presenza o meno di sintomi e disturbi del sonno.

L'Odds Ratio Product (ORP) si propone come indice continuo per la valutazione della effettiva profondità del sonno, basandosi sul contenuto in frequenza di mini-epoche EEG della durata di 3 secondi [14].

Si tratta di un indice che non richiede assunzioni riguardo a ciò che può o non può essere considerato un pattern EEG di veglia o di sonno; nonostante ciò, in [14] si dimostra come esso risulti comunque efficace nel predire quando il soggetto si trova in fase di veglia/sonno, nel mostrare variazioni che avvengono tra pazienti diversi e all'interno di una stessa epoca di sonno e nel fornire una quantificazione della probabilità che si verifichi un arousal.

Il metodo per il calcolo dell'ORP, descritto in [14], prevede la creazione di una *look-up table*; una volta costruita, consente di ottenere il valore dell'indice associato a nuove mini-epoche EEG, di cui non si conosce il risultato dello *sleep staging*. In questo studio, la *look-up table* è stata ricreata utilizzando mini-epoche EEG dei soggetti prelevati come training set.

Di seguito, gli step adoperati in questo studio per la costruzione di una *look-up table*:

1. Sono state utilizzate tutte le 839800 mini-epoche contenute nel training set. Una mini-epoca è considerata di tipo *Awake* se durante lo sleep staging si è stabilito che si trova in una epoca di veglia oppure se si trova in un intervallo di tempo in cui è stato indentificato un arousal di qualsiasi tipo; tutte le altre mini-epoche, sono complessivamente classificate come *Asleep*.
2. Di ogni mini-epoca è stato calcolato lo spettro di potenza nell'intervallo [0.33 60.0] Hz, con il metodo del periodogramma. Si è poi calcolata la potenza contenuta in 4 specifici intervalli di frequenza: 0.3–2.3 Hz (delta); 2.7–6.3 Hz (theta, escludendo 6.7 e 7.0 Hz), 7.3–14.0 Hz (alpha-sigma), and 14.3–35.0 Hz (beta).
3. I valori sono stati posti in ordine crescente e divisi in 10 ranges di uguale lunghezza; in questo modo, ad ogni valore di potenza può essere associato un valore da 0 (valori di potenza più bassi) e 9 (valori di potenza più alti).
4. Ad ogni mini-epoca è stato quindi assegnato un *bin* composto dalla sequenza di 4 valori (da 0000 a 9999), che riflettono la composizione del suo spettro di potenza. In teoria, il numero di bins possibili è 10000; il nostro training set ha permesso di ottenere 8908 differenti combinazioni. Si conclude quindi che 1092 combinazioni di spettro di potenza non si verificano in nessuna delle mini-epoche del training set.
5. La probabilità che una mini-epoca sia considerata *Awake* è calcolata, per ognuno dei bin, come:

$$\frac{\text{n}^\circ \text{ totale di mini - epoche classificate come awake}}{\text{n}^\circ \text{ di mini - epoche con lo stesso Bin}} * 100$$

6. Queste probabilità sono poi divise per 40, producendo un range di valori tra 0 (sempre *Asleep*) e 2.5 (sempre *Awake*); il motivo dietro tale scelta è nel training set circa il 40% delle mini-epoche risultano classificate come *Awake*. Il valore che si ottiene è l'Odds Ratio Product (ORP), ovvero la probabilità che una mini-epoca sia *Awake*.

Nella *look-up table* ottenuta ad ogni bin è associato un ORP, in modo che si possa trovare l'ORP di una nuova mini-epoca di 3 s semplicemente calcolando il suo bin, ovvero la composizione del suo spettro di potenza.

Per capire la correlazione tra ORP e profondità del sonno, si consideri che ogni pattern di spettro di potenza assume una certa probabilità di esistere all'interno di un'epoca da 30 s,

quantificata proprio dall'ORP. Se un pattern di 3 s si individua in un'epoca classificata come "Wake" nel 90% dei casi ($ORP = 2.25$), molto probabilmente è una mini-epoca di tipo *Awake*, ma significa anche che se in tale epoca sono comparsi dei pattern di sonno, questi non sono stati abbastanza duraturi da permettere di classificare l'epoca con uno degli stadi del sonno, ovvero si tratta di brevi periodi di sonno presumibilmente molto leggero, perché dentro un'epoca di veglia. Allo stesso modo, un pattern di 3 s che si trova solo il 10% delle volte durante epoche di veglia ($ORP = 0.25$), indica sia che il pattern è molto probabilmente di sonno, quindi il soggetto sta dormendo, sia che è molto improbabile che l'epoca in cui tale pattern compare possa contenere periodi di tipo *Awake* di lunghezza tale da permettere la classificazione dell'epoca come di veglia. Il fatto che sia più difficile che il soggetto sperimenti un risveglio durante un'epoca di questo tipo è indice di un sonno più profondo [14].

In aggiunta all'informazione data dall'Odds Ratio Product, si può definire e calcolare la riduzione cumulativa del valore dell'indice sull'intera durata del sonno del soggetto come Cumulative Sleep Index (CSI):

$$CSI = [(2.5 - ORP_{TRT}) * TRT]$$

In cui TRT = Total Recording Time, ovvero il tempo totale di durata della registrazione EEG, mentre ORP_{TRT} è il valore medio di ORP di tutte epoche comprese nell'intervallo TRT . In altri termini, il CSI rappresenta l'area della curva dei valori di ORP, compresa tra la completa veglia ($ORP=2.5$) e la media dei valori su tutto il TRT [21]. Si può quindi associare, per un intero periodo di sonno, un singolo valore CSI, che quantifica l'aumento/riduzione delle mini-epoche *Awake*; in particolare, una loro riduzione, ovvero un sonno di profondità maggiore, comporta un CSI più elevato (Figura 3.1).

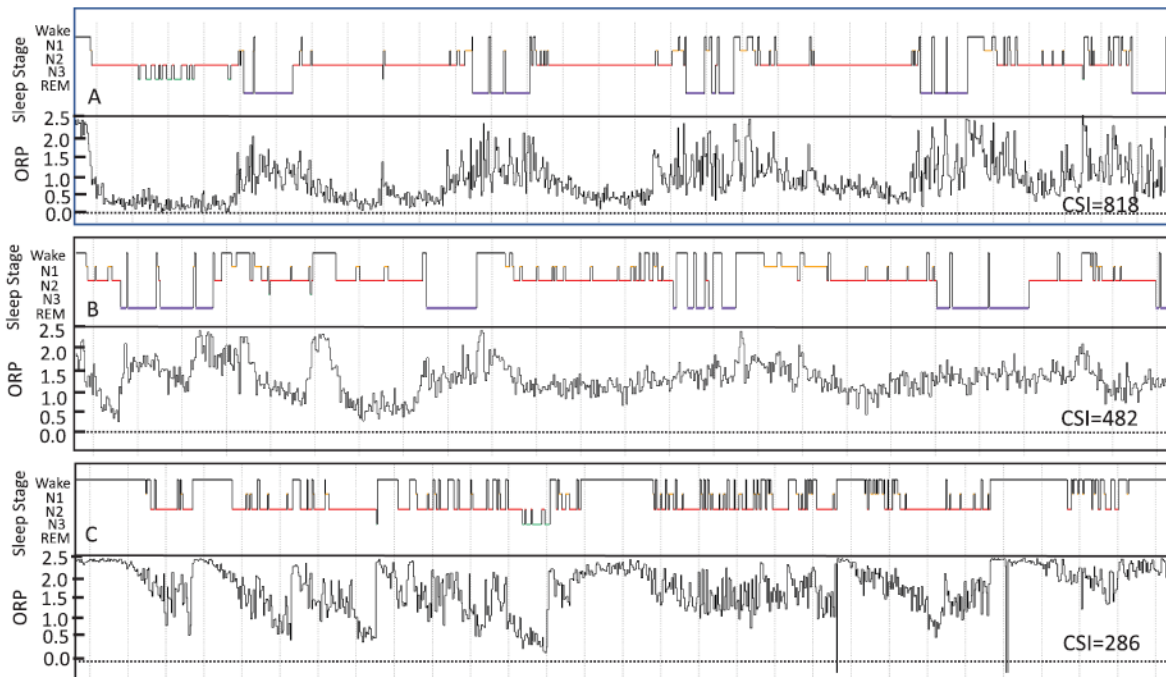


Figura 3.1: Gli ipnogrammi relativi a tre diversi periodi di sonno e la rispettiva curva che rappresenta la variazione del valore di ORP sul TRT. In basso a destra il valore del CSI: si nota come all'aumentare del numero di mini-epoche di veglia e/o al diminuire del numero di mini-epoche di sonno più profondo (N3), il valore CSI si riduce [21].

3.2 Tecniche di analisi non-lineare

Il termine “non-lineare” si riferisce a sistemi le cui componenti interagiscono in maniera “non additiva”; un esempio di tale non linearità si può trovare proprio nell’attività elettrica cerebrale, rappresentata dal segnale EEG.

Si deduce che i metodi non-lineari risultino più adeguati all’analisi delle complesse dinamiche sottostanti l’EEG, e di conseguenza più interessanti per l’esplorazione dei meccanismi fisiologici alla base dell’attività cerebrale durante il sonno [15].

In questo capitolo si introducono tre diversi indici: empirical Permutation Entropy, dimensione frattale di Higuchi e Detrended Fluctuation Analysis. La finalità di questa tipologia di indice è quella di quantificare essi si propongono di quantificare la complessità di una serie temporale.

3.2.1 Empirical Permutation Entropy (ePE)

L'entropia di permutazione (PE) ha ricevuto notevole attenzione nell'ambito dell'analisi di complessità di un segnale EEG, soprattutto quando sono utilizzati dataset di dimensioni rilevanti; in particolare, l'algoritmo di *empirical permutation entropy* (ePE) fornisce l'entropia di permutazione con un costo computazionale particolarmente basso e grande robustezza rispetto al rumore e agli artefatti comuni, come il battito delle ciglia e il movimento oculare [22]. Inoltre, l'ePE consente di comparare valori di complessità di serie temporali di lunghezza finita, in maniera standard e ben interpretabile [22]. Per questi motivi, l'indice di ePE si è rivelato spesso utile per l'analisi di EEG; in particolare per l'individuazione di crisi epilettiche [23], per la valutazione delle conseguenze dell'anestesia [24], per la comprensione della coscienza [25] e per la caratterizzazione di segnali prelevati durante il sonno [26].

Utilizzando la ricorrenza di pattern ordinali (*ordinal patterns*), tale indice rappresenta la causalità temporale tra diversi valori di una serie temporale e riflette le caratteristiche delle dinamiche sottostanti. Di seguito, sono illustrati gli step che compongono l'algoritmo per il calcolo dell'ePE.

Data la serie temporale x_t , questa può essere partizionata in sotto-sequenze di valori consecutivi ($x_t, x_t + \tau \dots$). Il numero di valori che compongono ogni sotto-sequenza è denominato d , ovvero ordine o dimensione di *embedding*, mentre τ è detto ritardo di *embedding*. Ad ogni sotto-sequenza può essere associato un pattern di permutazione, equivalentemente detto pattern ordinale; tale associazione si realizza sostituendo i valori originali della sotto-sequenza secondo un determinato ranking (Figura 3.2). Ciò viene eseguito per tutte le sotto-sequenze; successivamente, è possibile calcolare, utilizzando la distribuzione di probabilità dei pattern di permutazione, alcune statistiche, tra cui l'entropia.

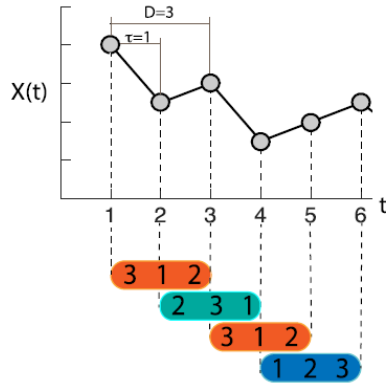


Figura 3.2. Si mostra un esempio di patterns ordinali su cui è mappata una serie temporale. In questo caso si ha ordine $d=3$ e ritardo $\tau = 1$. In ogni pattern, il valore vero della serie temporale è sostituito dal ranking dato dal rispettivo pattern a cui il valore è associato [27].

Si può quindi calcolare l'ePE di ordine d di una serie temporale x_t con la seguente formulazione:

$$ePE(d, \tau, (x_t)_{t=0}^{N-1}) = -\frac{1}{d} \sum_{\pi \in \Pi_d} p_{\pi}^{\tau} \ln(p_{\pi}^{\tau})$$

In cui p_{π}^{τ} è la frequenza relativa di ogni pattern ordinale π all'interno della serie temporale:

$$p_{\pi}^{\tau} = \frac{\#\{t \in \{d\tau, d\tau + 1, \dots, N - 1\} | (x_t, x_{t-\tau}, \dots, x_{t-d\tau}) \text{ di pattern ordinale } \pi\}}{N - d\tau - 1}$$

L'entropia di permutazione è una misura di complessità abbastanza semplice da interpretare: maggiore è la diversità tra i pattern ordinali di ordine d contenuti nella serie temporale x_t maggiore è il valore di ePE e quindi maggiore la *complessità* della serie x_t [28].

La scelta dell'ordine d e del ritardo τ è di fondamentale importanza, dato che da entrambi dipende il numero di possibili pattern individuabili nella serie temporale, e di conseguenza l'entropia di permutazione. d rappresenta la lunghezza di ogni pattern, τ è la distanza tra due punti successivi nel pattern ordinale.

Di seguito si presenta la scelta dell'ordine d . In generale, maggiore è d , migliore è la stima della complessità della serie temporale [29]. D'altra parte, però, un valore di d eccessivamente alto potrebbe portare a sottovalutare la complessità, perché in una serie temporale di lunghezza limitata può accadere che i possibili pattern ordinali (che sono di numero maggiore

se d è maggiore) non si presentino tutti al suo interno. In [29] si raccomanda di scegliere d in modo tale che soddisfi la seguente condizione, in cui N è il numero di campioni della serie:

$$5(d + 1)! < N$$

Nello caso di questo lavoro, ognuna delle mini-epoche di 3 secondi per cui l'indice è calcolato ha una lunghezza di 384 campioni; il valore massimo che permette di soddisfare la condizione è $d = 4$.

La scelta del ritardo τ è più complicata, essendo dipendente da molteplici fattori, tra cui lo specifico ambito di applicazione [30]. Per effettuare una scelta, è stato calcolato l'ePE per tutte le mini-epoche di 3 s di un singolo soggetto appartenente al training set (soggetto identificato nel dataset come `nsrrid = '800010'`); poi, è stata calcolata la funzione densità di probabilità dell'indice considerando l'appartenenza di ogni mini-epoca ad un'epoca di 30 s identificata con uno dei 4 stadi del sonno e veglia (Wake, N1, N2, N3, REM) oppure durante la quale è stato identificato un arousal. La categoria "arousals", quindi, è disgiunta rispetto alle altre, ovvero le mini-epoche in cui compaiono arousals non sono considerate nell'insieme relativo allo stadio del sonno a cui appartengono. In Figura 3.3 si mostrano le distribuzioni di ePE, secondo la divisione appena descritta, per $\tau = 1, 2, 3, 4$.

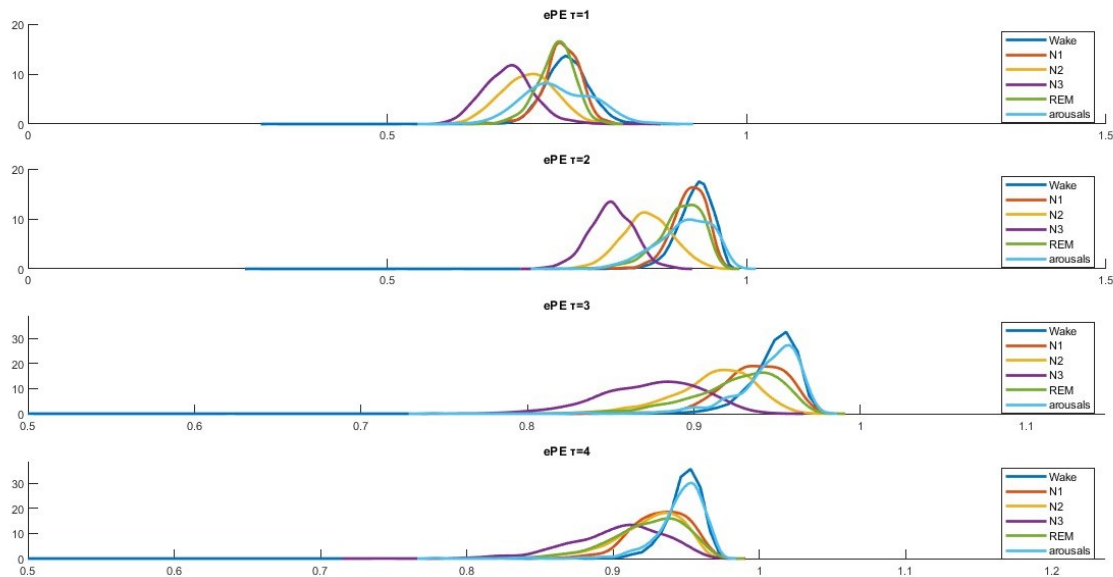


Figura 3.3: Funzioni densità di probabilità dell'indice ePE negli stadi del sonno e durante arousals, calcolati per valori di $\tau = 1, 2, 3, 4$ (l'ordine d è fissato a $d = 4$).

Si è supposto che una maggiore sovrapposizione tra le curve comporti una minore capacità di differenziare i diversi stadi del sonno dato il valore dell'indice.

Per quantificare le sovrapposizioni tra le diverse curve, è stata calcolata, per ogni combinazione di stadi del sonno, l'area sottesa all'intersezione delle curve; poi, si è valutata la media delle aree relative a tutte le combinazioni tra i due gruppi N1/N2/N3/REM e Wake/Arousals, perché è di nostro interesse che l'indice differenzi in particolar modo mini-epoche considerate "asleep" da mini-epoche considerate "awake". Le Tabelle 3.1, 3.2, 3.3, 3.4 chiariscono che la media minore si ottiene quando si sceglie $\tau = 3$.

$\tau = 1$	N1	N2	N3	REM	Arousals
Wake	0.8880	0.4308	0.2090	0.7835	0.7036
N1		0.4456	0.2177	0.8756	0.6279
N2			0.6924	0.5288	0.6581
N3				0.2694	0.4095
REM					0.6574

Media = 0.5830

Tabella 3.1: Area dell'intersezione fra le funzioni densità di probabilità per ogni possibile combinazione degli stadi del sonno, per $\tau = 1$. In basso, è indicata la media tra i valori di area evidenziati.

$\tau = 2$	N1	N2	N3	REM	Arousals
Wake	0.8553	0.2693	0.0472	0.7186	0.7402
N1		0.3291	0.0665	0.8307	0.7542
N2			0.4533	0.4766	0.4779
N3				0.1448	0.1676
REM					0.8348

Media = 0.5156

Tabella 3.2: Area dell'intersezione fra le funzioni densità di probabilità per ogni possibile combinazione degli stadi del sonno, per $\tau = 2$. In basso, è indicata la media tra i valori di area evidenziati.

$\tau = 3$	N1	N2	N3	REM	Arousals
Wake	0.7028	0.3308	0.1004	0.5818	0.8857
N1		0.5952	0.2226	0.8334	0.7615
N2			0.4999	0.7464	0.4006
N3				0.3808	0.1648
REM					0.6531

Media = 0.4620

Tabella 3.3: Area dell'intersezione fra le funzioni densità di probabilità per ogni possibile combinazione degli stadi del sonno, per $\tau = 3$. In basso, è indicata la media tra i valori di area evidenziati.

$\tau = 4$	N1	N2	N3	REM	Arousals
Wake	0.5926	0.5038	0.2886	0.5037	0.8893
N1		0.8879	0.5829	0.8591	0.6532
N2			0.6945	0.9388	0.5674
N3				0.7237	0.3525
REM					0.5688

Media = 0.5038

Tabella 3.4: Area dell'intersezione fra le funzioni densità di probabilità per ogni possibile combinazione degli stadi del sonno, per $\tau = 4$. In basso, è indicata la media tra i valori di area evidenziati.

3.2.2 Dimensione frattale di Higuchi (HFD)

Un frattale è una forma geometrica che può essere suddivisa in componenti più piccole, ognuna delle quali rappresenta una copia in scala ridotta della forma originale. Un segnale EEG può essere considerato una curva frattale, in cui ogni segmento di breve durata presenta, su minore scala, un pattern di fluttuazioni simili alle fluttuazioni osservabili su larga scala. La dimensione frattale (FD) di un segnale EEG quantifica quanto è complesso il pattern di tali fluttuazioni; fornisce quindi un indice di complessità calcolato nel dominio del tempo, che

descrive in che modo la lunghezza di una curva $L(k)$ cambia in base alla scala k , utilizzata come unità di misura.

La scelta di applicare proprio l'algoritmo di Higuchi è giustificata dal fatto che, in medesime condizioni sperimentali, si osserva un calcolo dell'indice più affidabile rispetto ad altri algoritmi [28]. Inoltre, tra le varie tecniche per la stima della dimensione frattale, l'algoritmo di Higuchi è spesso utilizzato nell'analisi del segnale EEG. In particolare, si può riscontrare il suo utilizzo per la rilevazione di *K-complexes* [31], per analizzare la funzione cognitiva dopo un ictus cerebrale [32], e per individuare l'ipoglicemia in casi di soggetti con diabete di tipo 1 [28].

L'algoritmo prevede che per ogni campione i della serie temporale s di lunghezza N si calcolino le differenze assolute tra i valori $s(i)$ e $s(i-k)$, considerando $k = 1, \dots, k_{\max}$ (k è la distanza tra due campioni). Poi, ognuna di queste differenze è moltiplicata per un coefficiente di normalizzazione, che contiene il termine $q = \frac{N-m}{k}$. Il valore $m = 1, \dots, k$ è uno *starting point* e varia in base al valore di k , mentre N è il numero totale di campioni. Si può quindi calcolare $L_m(k)$ per ogni m :

$$L_m(k) = \frac{1}{k} \cdot \left[\sum_{i=1}^q |s(m+i \cdot k) - s(m+(i-1) \cdot k)| \right] \cdot \frac{N-1}{q \cdot k}$$

Sommando tutti i valori ottenuti e dividendo per k , otteniamo $L(k)$, la lunghezza in dipendenza della scala k :

$$L(k) = \frac{1}{k} \cdot \sum_{m=1}^k L_m(k)$$

È possibile derivare la curva che rappresenta la relazione tra $\log(L(k))$ e $\log(1/k)$. Per definizione, se $L(k)$ risulta proporzionale a k^{-D} per $k = 1, \dots, k_{lin}$, la curva è frattale, con dimensione D . Il valore k_{lin} definisce la zona lineare della curva; per $k > k_{lin}$, la curva presenta una regione non-lineare, con un comportamento oscillatorio che dipende dalla periodicità della serie temporale. Tali oscillazioni possono essere quantificate stabilendo un estremo superiore alla regione non-lineare $k_{\max} \geq k_{lin}$ ed estraendo ulteriori misure, quali residui e tortuosità [28]. In questo lavoro, è stata calcolata la dimensione frattale. La pendenza della retta che meglio approssima, secondo il metodo dei minimi quadrati, la curva tra $\log(L(k))$ e $\log(1/k)$, nella regione lineare, è la dimensione frattale di Higuchi D [33]. Tale valore aumenta con l'aumentare dell'irregolarità del segnale [28], [34].

La scelta del parametro $k_{lin} = 6$ è basata sui suggerimenti provenienti dalla letteratura [28], [32], [35]. La Figura 3.4 mostra la curva $\log(L(k)) - \log(1/k)$ per una singola mini-epoca EEG, scelta in modo randomico, per $k = 1, \dots, 30$. Si può verificare come entro $k = 6$ la relazione non mostra oscillazioni visibili, come invece si riscontra per valori $k > 6$.

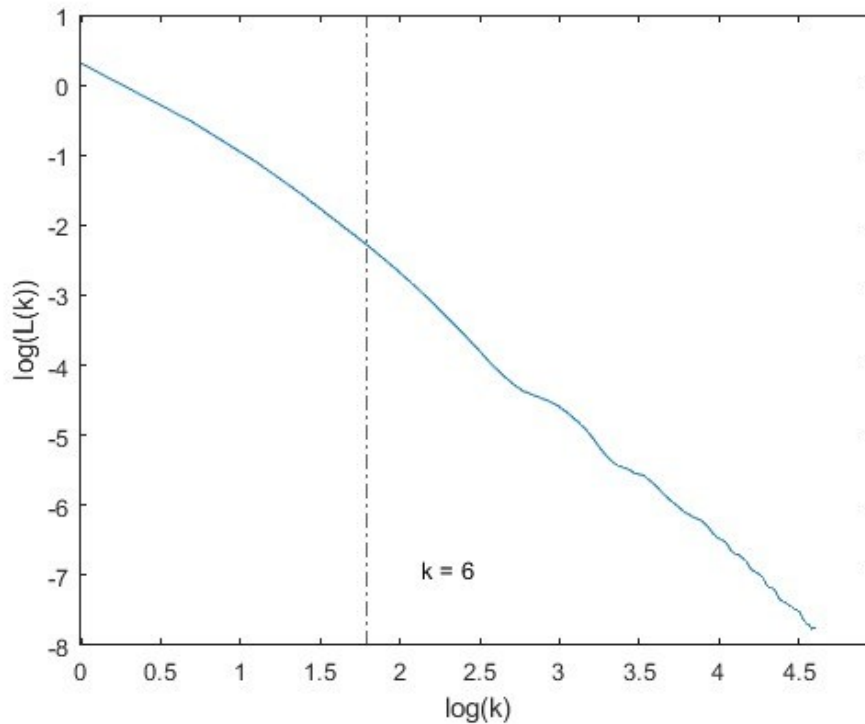


Figura 3.4: Curva $\log(L(k)) - \log(1/k)$ per una singola mini-epoca EEG (da soggetto nsrrid = '800010'), scelta in modo randomico, per $k = 1, \dots, 30$.

3.2.3 Detrended Fluctuation Analysis (DFA)

La *Detrended Fluctuation Analysis* (DFA) è un approccio ampiamente utilizzato per quantificare la correlazione ad ampio raggio in serie temporali non-stazionarie. Tale metodo risulta applicato nella valutazione di alterazioni nel segnale EEG in soggetti affetti da disturbo depressivo [36], nella rilevazione di apnee del sonno in epoche EEG della durata di 30 secondi [37] e dell'individuazione di variazioni nella complessità del segnale EEG in diversi stati del sonno e in pazienti affetti da apnee notturne [38].

Le correlazioni ad ampio raggio fanno riferimento alla rapidità con cui la funzione di autocorrelazione di un processo va a zero; più velocemente si riduce la funzione di autocorrelazione, più blando è il legame tra i valori del segnale che distano un determinato intervallo di tempo, quindi il segnale risulta più irregolare. Per serie temporali contenenti correlazioni ad ampio raggio, il decadimento della autocorrelazione risulta più lento.

Quando le proprietà statistiche di una serie temporale $x(t)$ rimangono invariate se confrontate con sue sotto-sequenze sottoposte a scalatura, la serie si dice self-similare:

$$x(t) \stackrel{d}{\equiv} a^\alpha x\left(\frac{t}{a}\right)$$

L'esponente di scala α è ciò che si deriva da questa analisi; detto anche parametro di self-similarità, α_{DFA} quantifica le proprietà di eventuali correlazioni presenti all'interno della serie temporale. Un $\alpha = 0.5$ indica assenza di correlazioni, quindi un segnale completamente randomico e incorrelato (rumore bianco); se $\alpha < 0.5$ si ha un processo anti-correlato. $0.5 < \alpha < 1$ indica la presenza di correlazioni ad ampio raggio nella serie temporale, mentre $\alpha = 1$ indica un rumore di tipo $1/f$ (pink noise, "rumore rosa", con densità spettrale di potenza inversamente proporzionale alla frequenza f). Quando $\alpha > 1$ e tende al valore 1.5, siamo in presenza di un rumore browniano, ossia caratterizzato da uno spettro di potenza maggiore alle basse frequenze [39].

L'algoritmo si sviluppa nel modo seguente.

1. La serie di lunghezza finita $x(t)$ di N campioni viene integrata in modo da generare una nuova serie temporale $y(k)$.

$$y(k) = \sum_{i=1}^k [x(i) - \langle x \rangle] \quad k = 1, 2, \dots, N$$

$\langle x \rangle$ è la media di tutti gli N campioni della serie $x(t)$:

$$\langle x \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x(i)$$

2. La serie temporale integrata $y(k)$ è divisa in sotto-sequenze di uguale lunghezza n . Per ognuna delle sotto-sequenze si genera un fit lineare $y_n(k)$ (quindi di ordine 1) con l'approccio dei minimi quadrati. Per ogni box di lunghezza n , otteniamo il *trend* che rappresenta i dati contenuti nel box.

3. Ognuno dei $y_n(k)$ viene sottratta alla serie integrata $y(k)$ (operazione di “detrending”). Si ottiene la “*detrended fluctuation*” $F(n)$ eseguendo la media sul numero di campioni N e inserendo sotto radice quadrata:

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N [y(k) - y_n(k)]^2}$$

Si ripete questa serie di passaggi per diverse lunghezze n (*box sizes*), in modo da stabilire una relazione tra la *detrended fluctuation* $F(n)$ e la lunghezza n . Quando la relazione tra $F(n)$ e n è esponenziale, si può ricavare l’esponente α di interesse, che quindi è la pendenza della curva data dal logaritmo di $F(n)$ rispetto a $\log(n)$.

$$F(n) \sim n^\alpha$$

La scelta del range di *box sizes* n rispetto al quale stabilire la relazione con $F(n)$ non è semplice. Infatti, la letteratura mostra l’utilizzo di range caratterizzati da diversi estremi e diverse ampiezze: per $N=7500$ si è utilizzato un range da 10 a 1000 [38]; in [39] si è scelto $4 \leq n \leq N/4$, mentre in [40] si propone $n_{\max} = N/9$, ma si suggerisce anche $n_{\max} = N/9$, con n_{\min} dipendente dal valore assunto dal coefficiente α . In ogni caso, la relazione tra $\log(F(n))$ e $\log(n)$ dovrebbe risultare lineare per poter stimare l’esponente α , ma quando l’ampiezza del range è molto piccola o molto grande tale linearità può subire delle deviazioni; sarebbe dunque preferibile scegliere un range nel quale la relazione lineare risulta più stabile [40].

La scelta dei due parametri n_{\min} e n_{\max} è stata effettuata calcolando la relazione $F(n)$ e n (su tutte le mini-epoche del singolo soggetto, `nsrrid = ‘800010’`), per $n_{\min} = [3 \ 10]$ e $n_{\max} = [30 \ 100]$, ovvero per 568 diverse combinazioni di n_{\min} e n_{\max} . Si è calcolato il coefficiente R^2 , che quantifica la capacità predittiva del modello di regressione lineare utilizzato in questo algoritmo per calcolare l’indice α_{DFA} come coefficiente angolare della retta di regressione. Si ottiene quindi un valore di R^2 per ogni combinazione di mini-epoca, n_{\min} e n_{\max} . Si è infine eseguita la media rispetto a tutte le mini-epoche, visualizzata in Figura 3.5. Il valore massimo si ottiene in corrispondenza di $[n_{\min} \ n_{\max}] = [4 \ 30]$, che quindi è il range di parametri scelto.

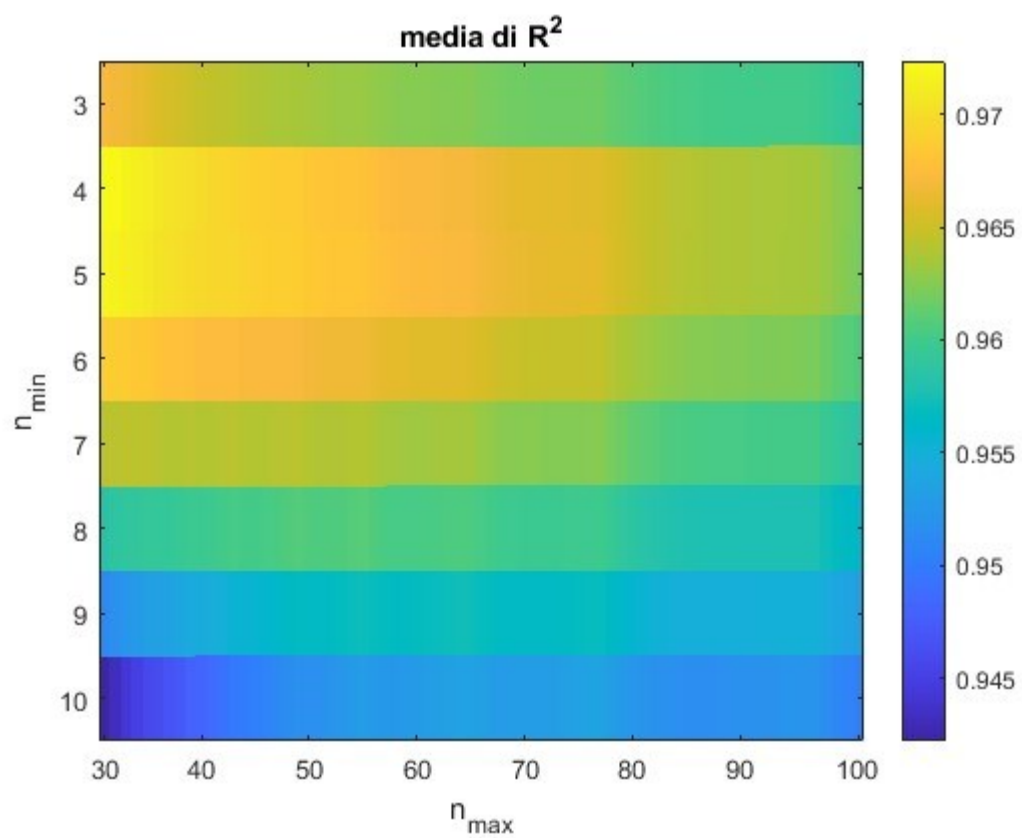


Figura 3.5: Media dei coefficienti R^2 rispetto alle mini-epoche del singolo soggetto, per ogni range considerato $[n_{min} n_{max}]$.

Capitolo 4

RISULTATI

Nei successivi paragrafi si presenta una valutazione delle distribuzioni di probabilità dei valori degli indici non-lineari e ORP negli stadi del sonno, veglia, e in presenza di arousals, seguita da un'analisi statistica sugli indici non-lineari (analisi della varianza e t-test con effect-size). Successivamente, l'addestramento di modelli SVM per classificare epoche EEG di sonno o veglia, da cui il calcolo di un indice cumulativo per la quantificazione della profondità del sonno. Infine, la valutazione delle correlazioni tra indice cumulativo con parametri che misurano la quantità di veglia (arousals e risvegli), da cui il confronto con l'indice CSI calcolato da ORP.

4.1 Calcolo degli indici e distribuzioni di probabilità

L'indice ORP e gli indici non-lineari sono stati calcolati su ognuna delle mini-epoche EEG (derivazione C3-M2) prelevate dai soggetti del training set. Il numero totale di mini-epoche su cui è stato effettuato il calcolo è 839800, ognuna della lunghezza di 384 samples. Di conseguenza, è stato possibile ottenere 839800 valori per ognuno degli indici.

Una volta ottenuti i valori degli indici per ognuna delle mini-epoche, si è deciso di analizzarne la distribuzione di probabilità, considerando in maniera disgiunta le mini-epoche incluse nei diversi stadi del sonno e le mini-epoche in cui sono stati individuati arousal di qualsiasi tipologia. In Figura 4.1 si può osservare come tutti gli indici mostrati risultino avere distribuzioni coerenti con le aspettative sulle le caratteristiche EEG nei diversi stadi del sonno: si può notare la similarità tra le fasi di veglia (Wake) e i valori corrispondenti alle mini-epoche con arousals, essendo questi ultimi “risvegli” del sistema nervoso centrale rappresentati da un tracciato EEG dalle caratteristiche simili alle fasi di veglia. In entrambe le condizioni Wake e arousals i valori degli indici mostrano una complessità, ognuno secondo la propria definizione, maggiore rispetto a tutti gli altri stati del sonno. Inoltre, si rileva la progressiva diminuzione della complessità man mano che il sonno evolve verso le fasi più profonde: HFD e ePE diminuiscono da N1, passando per N2, verso N3, mentre il valore di α_{DFA} tende a valori

maggiori di 1, suggerendo che la dinamica EEG nelle fasi di sonno più profonde è più simile ad un rumore di tipo browniano.

Anche l'ORP esprime abbastanza correttamente la categoria a cui le mini-epoche appartengono: un valore più alto, tendente a 2.5, suggerisce un mini-epoca di veglia, oppure contenente un arousal; un valore più basso, tendente a 0, si riferisce a mini-epoche di sonno. Anche in questo caso si osserva la progressiva diminuzione del valore ORP all'aumentare della profondità delle fasi del sonno.

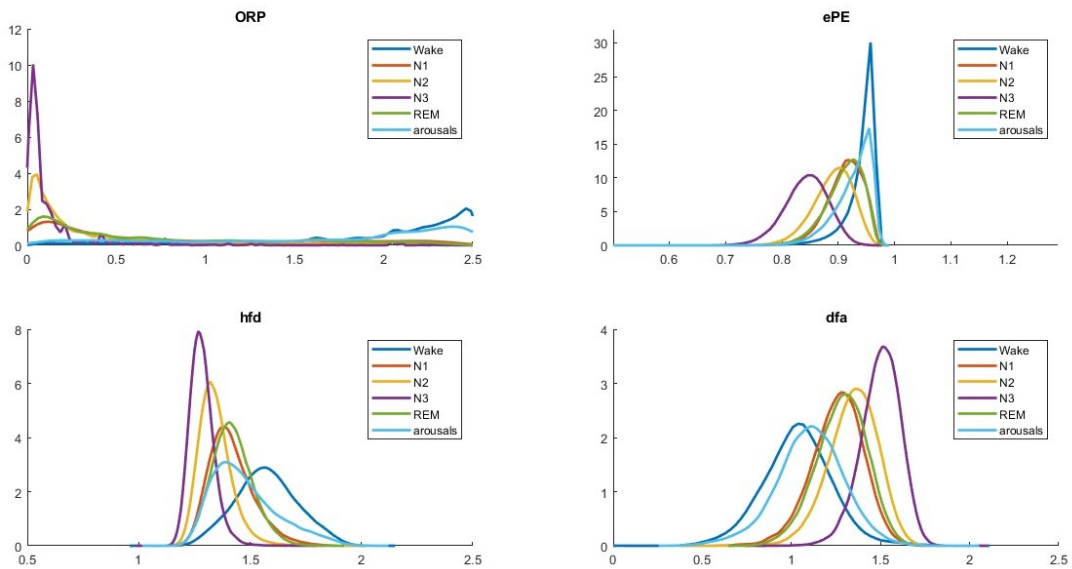


Figura 4.1: Funzioni di distribuzione di probabilità per l'indice ORP e le misure non lineari indagate, per gli stadi del sonno Wake, N1, N2, N3 e REM. Le mini-epoche in cui risulta individuato un arousal sono considerate separatamente.

Lo stesso risultato si può leggere nell'andamento dei valori medi di tutte le mini-epoche analizzate, per ognuno degli indici (Tabella 4.1).

	Wake		N1		N2		N3		REM		arousals		Wake +	
	(senza arousals)		(senza arousals)		(senza arousals)		(senza arousals)		(senza arousals)				arousals	
	media	sd	media	sd	media	sd	media	sd	media	sd	media	sd	media	sd
ORP	1.9455	0.6118	0.7843	0.7316	0.4158	0.5508	0.1693	0.3450	0.7161	0.6884	1.6538	0.7671	1.9165	0.6350
ePE	0.9404	0.0333	0.9119	0.0317	0.8903	0.0355	0.8432	0.0387	0.9104	0.0332	0.9261	0.0356	0.9390	0.0338
HFD	1.5745	0.1406	1.4179	0.1012	1.3441	0.0748	1.2840	0.0555	1.4207	0.0908	1.4756	0.1468	1.5646	0.1443
αDFA	1.0354	0.1961	1.2577	0.1456	1.3454	0.1386	1.5000	0.1107	1.2818	0.1419	1.1037	0.1914	1.0421	0.1967

Tabella 4.1: Media e standard deviation dei valori degli indici per ognuno degli stadi del sonno e veglia + arousals.

4.2 Analisi della varianza e t-test con effect size

Il metodo one-way ANOVA (Analysis of Variance) permette di testare la presenza di differenze statisticamente significative tra le medie di tre o più gruppi, restituendo il valore p-value: se tale valore risulta minore di un certo livello di significatività, solitamente $\alpha = 0.05$, almeno uno dei gruppi ha media significativamente diversa rispetto a tutti gli altri. Tale analisi però non fornisce l'informazione relativa a qual è il gruppo o i gruppi in questione, né quanto grande è la differenza significativa individuata. Lo scopo delle seguenti analisi è di capire se gli indici non-lineari consentono di differenziare in maniera significativa mini-epoche appartenenti a gruppi diversi e di conseguenza se possono essere utilizzati per una successiva fase di classificazione. Questa informazione non è di interesse nel caso dell'ORP, quindi l'analisi coinvolgerà i tre indici non-lineari ePE, HFD e α DFA.

Per ottenere l'informazione sull'intensità delle differenze, si è utilizzata la misura di effect size *eta-squared* (η^2), spesso utilizzata nei modelli ANOVA. η^2 è ottenuto dividendo la varianza tra i gruppi per la varianza totale. È un valore che va da 0 ad 1, che può essere interpretato nel modo seguente [41]:

$\eta^2 = 0.01$: Small effect size

$\eta^2 = 0.06$: Medium effect size

$\eta^2 = 0.14$ o maggiore: Large effect size

In Tabella 4.2 sono riportati gli eta-squared per ognuno dei tre indici non-lineari, considerando i 6 gruppi di mini-epoche distinte in Wakefulness, N1, N2, N3, REM e arousals. I valori di η^2 suggeriscono la presenza di un effect-size intenso per tutti e tre gli indici.

	η^2
<i>HFD</i>	0.5144
<i>ePE</i>	0.4430
<i>αDFA</i>	0.5056

Tabella 4.2: Eta-squared calcolato sui valori degli indici non-lineari, sulle mini-epoche divise nei 6 gruppi analizzati.

Si è poi eseguito il t-test, da cui il calcolo della misura *Hedges'g* per valutare l'effect size tra ognuna delle possibili combinazioni tra due gruppi diversi. La misura *Hedges'g* è definita come il rapporto tra le differenze tra i valori medi dei due gruppi selezionati, per la media delle deviazioni standard pesata al numero di campioni (Pooled Standard Deviation).

$$\text{Hedges'g} = \frac{M1 - M2}{SD_{pooled}}$$

L'interpretazione di *Hedges'g* è molto simile a quella di Cohen's *g*, un'altra misura per effect size comunemente utilizzata; infatti, le due misure risultano in sostanza equivalenti, soprattutto quando i gruppi contengono un numero molto elevato di campioni (almeno più di 20). In linea di massima, si preferisce *Hedges'g* quando i gruppi contengono un numero diverso di valori, perché nel calcolo di Cohen's *g* si tiene conto del numero di elementi di ciascun gruppo. Si possono quindi interpretare i valori di *Hedges'g* nel modo seguente [41]:

- H = 0.2: Small effect size
- H = 0.5: Medium Effect size
- H = 0.8: Large Effect size

Di seguito i valori di *Hedges'g* per ogni coppia di gruppi, utilizzando i valori di *HFD* (Tabella 4.3), *ePE* (Tabella 4.4) e *α DFA* (Tabella 4.5).

<i>HFD</i>	<i>N1</i>	<i>N2</i>	<i>N3</i>	<i>REM</i>	<i>Arousals</i>
<i>Wake</i>	1.1346	2.0007	2.2741	1.1660	0.7003
<i>N1</i>		0.9528	1.9347	0.0304	0.4460
<i>N2</i>			0.8493	0.9722	1.5260
<i>N3</i>				1.8174	2.0708
<i>REM</i>					0.4966

Tabella 4.3: valori di Hedges'g per ogni coppia di gruppi, calcolati sui valori di HFD.

<i>ePE</i>	<i>N1</i>	<i>N2</i>	<i>N3</i>	<i>REM</i>	<i>Arousals</i>
<i>Wake</i>	0.8585	1.4585	2.8188	0.9000	0.4250
<i>N1</i>		0.6134	1.8517	0.0447	0.4193
<i>N2</i>			1.3002	0.5749	1.0089
<i>N3</i>				1.8655	2.1969
<i>REM</i>					0.4629

Tabella 4.4: valori di Hedges'g per ogni coppia di gruppi, calcolati sui valori di ePE.

<i>αDFA</i>	<i>N1</i>	<i>N2</i>	<i>N3</i>	<i>REM</i>	<i>Arousals</i>
<i>Wake</i>	1.1535	1.8012	2.5564	1.3235	0.3495
<i>N1</i>		0.6297	2.0193	0.1688	0.8881
<i>N2</i>			1.1663	0.4561	1.6591
<i>N3</i>				1.7146	2.8383
<i>REM</i>					1.1253

Tabella 4.5: valori di Hedges'g per ogni coppia di gruppi, calcolati sui valori di α DFA.

Inoltre, si è eseguito un t-test con calcolo del medesimo effect-size (Hedges'g) in modo da quantificare le differenze fra le medie dei due macro-gruppi *Awake* (Wake + Arousals) e *Asleep* (N1 + N2 + N3 + REM). I valori ottenuti suggeriscono la presenza di un forte effect size per tutti e tre gli indici non-lineari, in particolare per α DFA (Tabella 4.6).

	<i>Hedges'g</i>
<i>HFD</i>	1.8400
<i>ePE</i>	1.3581
<i>αDFA</i>	1.8134

Tabella 4.6: I valori di Hedges 'g per la coppia di gruppi Awake/Asleep, per ognuno dei 3 indici.

4.3 Classificazione e correlazioni

4.3.1 Training di modelli SVM

Al fine di quantificare la capacità di ognuno degli indici non lineari di stabilire se un'epoca EEG di 30 secondi è un'epoca di sonno (*label* = 0) o di veglia (*label* = 1), è stato addestrato un classificatore SVM (Support Vector Machine). La scelta di classificare epoche della durata di 30 s è motivata dal procedimento seguito nel recente lavoro di Younes et al. [21], nel quale il calcolo del CSI per ogni soggetto è eseguito sulla media su epoche di 30 s dell'indice ORP, preventivamente computato su mini-epoche della durata di 3 s. Pertanto, in questo lavoro è stata calcolata la media degli indici α DFA, ePE e HFD calcolati su mini-epoche di 3 s, e associata ad ogni epoca di 30 s.

Il training set completo, costituito da 70 soggetti e prelevato dal dataset, è stato utilizzato per eseguire una 10-fold cross validation: per ogni fold, contenente 7 soggetti, si è eseguito il training del modello utilizzando 9 fold (*training set* nella k-fold cross validation), mentre la validazione è stata eseguita sul fold rimanente (*validation set*).

Per ogni k-fold, sono state calcolate le seguenti misure di performance:

$$\text{accuratezza} = \frac{TP+TN}{TP+TN+FP+FN}$$

$$\text{sensibilità} = \frac{TP}{TP+FN}$$

$$\text{specificità} = \frac{TN}{TN+FP}$$

$$\text{punteggio F1} = 2 \times \frac{\text{precisione} \times \text{sensibilità}}{\text{precisione} + \text{sensibilità}}, \text{ in cui } \text{precisione} = \frac{TP}{TP+FP}$$

Nelle tabelle di seguito, sono riportate le *training performances*, calcolate valutando le predizioni sul training set per ogni soggetto (63 soggetti) e computandone la media e la deviazione standard rispetto a tutti i soggetti (Tabelle 4.7, 4.8, 4.9).

<i>αDFA</i>	<i>Fold 1</i>	<i>Fold 2</i>	<i>Fold 3</i>	<i>Fold 4</i>	<i>Fold 5</i>	<i>Fold 6</i>	<i>Fold 7</i>	<i>Fold 8</i>	<i>Fold 9</i>	<i>Fold 10</i>
<i>accuracy</i>	0.8826	0.8854	0.8803	0.8834	0.8879	0.8820	0.8837	0.8800	0.8829	0.8849
	±0.0877	±0.0851	±0.0882	±0.0866	±0.0775	±0.0841	±0.0796	±0.0904	±0.0889	±0.0881
<i>sensitivity</i>	0.8760	0.8677	0.8711	0.8753	0.8748	0.8713	0.8696	0.8724	0.8794	0.8787
	±0.1458	±0.1540	±0.1517	±0.1493	±0.1413	±0.1461	±0.1471	±0.1437	±0.1388	±0.1402
<i>specificity</i>	0.8758	0.8829	0.8732	0.8763	0.8789	0.8789	0.8770	0.8739	0.8755	0.8819
	±0.1433	±0.1392	±0.1481	±0.1430	±0.1468	±0.1362	±0.1405	±0.1528	±0.1496	±0.1338
<i>f1_score</i>	0.8474	0.8483	0.8451	0.8469	0.8526	0.8442	0.8468	0.8444	0.8468	0.8493
	±0.1082	±0.1073	±0.1089	±0.1068	±0.1025	±0.1048	±0.1022	±0.1077	±0.1033	±0.1067

Tabella 4.7: *αDFA*; media e standard deviation delle training performances, ovvero calcolate sui soggetti del training set.

<i>ePE</i>	<i>Fold 1</i>	<i>Fold 2</i>	<i>Fold 3</i>	<i>Fold 4</i>	<i>Fold 5</i>	<i>Fold 6</i>	<i>Fold 7</i>	<i>Fold 8</i>	<i>Fold 9</i>	<i>Fold 10</i>
<i>accuracy</i>	0.8607	0.8660	0.8618	0.8668	0.8670	0.8640	0.8641	0.8652	0.8665	0.8713
	±0.0871	±0.0810	±0.0870	±0.0851	±0.0843	±0.0844	±0.0863	±0.0877	±0.0853	±0.0827
<i>sensitivity</i>	0.8224	0.8247	0.8260	0.8371	0.8259	0.8229	0.8221	0.8312	0.8278	0.8405
	±0.1955	±0.1855	±0.1961	±0.1772	±0.1955	±0.1909	±0.1933	±0.1858	±0.1904	±0.1744
<i>specificity</i>	0.8812	0.8853	0.8798	0.8808	0.8878	0.8881	0.8836	0.8832	0.8874	0.8843
	±0.1294	±0.1231	±0.1319	±0.1287	±0.1271	±0.1158	±0.1325	±0.1318	±0.1275	±0.1297
<i>f1_score</i>	0.8077	0.8148	0.8111	0.8195	0.8156	0.8097	0.8118	0.8145	0.8129	0.8227
	±0.1465	±0.1382	±0.1456	±0.1275	±0.1470	±0.1429	±0.1442	±0.1438	±0.1400	±0.1363

Tabella 4.8: *ePE*; media e standard deviation delle training performances, ovvero calcolate sui soggetti del training set.

<i>HFD</i>	<i>Fold 1</i>	<i>Fold 2</i>	<i>Fold 3</i>	<i>Fold 4</i>	<i>Fold 5</i>	<i>Fold 6</i>	<i>Fold 7</i>	<i>Fold 8</i>	<i>Fold 9</i>	<i>Fold 10</i>
<i>accuracy</i>	0.8648	0.8682	0.8705	0.8685	0.8676	0.8685	0.8671	0.8673	0.8727	0.8791
	±0.0866	±0.0854	±0.0779	±0.0861	±0.0868	±0.0861	±0.0895	±0.0861	±0.0863	±0.0790
<i>sensitivity</i>	0.8272	0.8363	0.8392	0.8417	0.8321	0.8354	0.8365	0.8438	0.8415	0.8637
	±0.1901	±0.1766	±0.1852	±0.1795	±0.1893	±0.1811	±0.1859	±0.1791	±0.1839	±0.1514
<i>specificity</i>	0.8889	0.8870	0.8895	0.8859	0.8922	0.8918	0.8855	0.8815	0.8925	0.8869
	±0.1217	±0.1242	±0.1102	±0.1252	±0.1204	±0.1170	±0.1290	±0.1272	±0.1203	±0.1195
<i>f1_score</i>	0.8156	0.8232	0.8248	0.8232	0.8218	0.8209	0.8212	0.8219	0.8245	0.8395
	±0.1303	±0.1235	±0.1245	±0.1249	±0.1287	±0.1260	±0.1301	±0.1272	±0.1258	±0.1119

Tabella 4.9: *HFD*; media e standard deviation delle training performances, ovvero calcolate sui soggetti del training set.

Le *validation performances* sono state calcolate per ogni soggetto del validation set (7 soggetti) e riportandone la media e la deviazione standard rispetto ai soggetti (Tabelle 4.10, 4.11, 4.12).

<i>αDFA</i>	<i>Fold 1</i>	<i>Fold 2</i>	<i>Fold 3</i>	<i>Fold 4</i>	<i>Fold 5</i>	<i>Fold 6</i>	<i>Fold 7</i>	<i>Fold 8</i>	<i>Fold 9</i>	<i>Fold 10</i>
<i>accuracy</i>	0.6440	0.8632	0.8983	0.8816	0.8306	0.8734	0.8654	0.8943	0.8589	0.8583
	± 0.0791	± 0.0816	± 0.0423	± 0.0726	± 0.1334	± 0.1007	± 0.1287	± 0.0456	± 0.0717	± 0.0498
<i>sensitivity</i>	0.4631	0.8076	0.8362	0.7462	0.7372	0.9114	0.9136	0.9241	0.9004	0.7866
	± 0.1576	± 0.1529	± 0.0865	± 0.1663	± 0.1853	± 0.0793	± 0.0488	± 0.0595	0.1197	± 0.1869
<i>specificity</i>	0.9509	0.9072	0.9307	0.9677	0.9180	0.8126	0.8472	0.8425	0.7934	0.8519
	± 0.0690	± 0.1389	± 0.0676	± 0.0303	± 0.0608	± 0.2279	± 0.2010	± 0.1035	± 0.1422	± 0.2158
<i>f1_score</i>	0.6100	0.8116	0.8507	0.8241	0.7725	0.8674	0.8518	0.8786	0.8542	0.8177
	± 0.1448	± 0.1132	± 0.0648	± 0.1282	± 0.1266	± 0.0911	± 0.1183	± 0.0549	± 0.1123	± 0.0994

Tabella 4.10: α DFA; media e standard deviation delle validation performances, ovvero calcolate sui soggetti del validation set.

<i>ePE</i>	<i>Fold 1</i>	<i>Fold 2</i>	<i>Fold 3</i>	<i>Fold 4</i>	<i>Fold 5</i>	<i>Fold 6</i>	<i>Fold 7</i>	<i>Fold 8</i>	<i>Fold 9</i>	<i>Fold 10</i>
<i>accuracy</i>	0.9111	0.8618	0.8919	0.8615	0.8582	0.8638	0.8657	0.8603	0.8492	0.8198
	± 0.0432	± 0.1246	± 0.0683	± 0.0889	± 0.0966	± 0.1024	± 0.0843	± 0.0659	± 0.0911	± 0.0966
<i>sensitivity</i>	0.8555	0.8350	0.8627	0.6993	0.8042	0.9316	0.9289	0.8339	0.8445	0.6731
	± 0.1313	± 0.2407	± 0.0875	± 0.2699	± 0.1456	± 0.0925	± 0.0579	± 0.2170	± 0.1779	± 0.2704
<i>specificity</i>	0.9345	0.8942	0.9032	0.9631	0.8955	0.7845	0.8381	0.8571	0.8356	0.9269
	± 0.0859	± 0.1668	± 0.1048	± 0.0269	± 0.1134	± 0.2236	± 0.1193	± 0.1209	± 0.1411	± 0.0650
<i>f1_score</i>	0.8687	0.8027	0.8400	0.7611	0.7970	0.8543	0.8356	0.8117	0.8233	0.7328
	± 0.0790	± 0.1859	± 0.0900	± 0.2510	± 0.1026	± 0.0990	± 0.1012	0.1167	± 0.1595	± 0.1836

Tabella 4.11: ePE; media e standard deviation delle validation performances, ovvero calcolate sui soggetti del validation set.

<i>HFD</i>	<i>Fold 1</i>	<i>Fold 2</i>	<i>Fold 3</i>	<i>Fold 4</i>	<i>Fold 5</i>	<i>Fold 6</i>	<i>Fold 7</i>	<i>Fold 8</i>	<i>Fold 9</i>	<i>Fold 10</i>
<i>accuracy</i>	0.7086	0.8685	0.8466	0.8696	0.8735	0.8539	0.8659	0.8655	0.8243	0.7673
	± 0.0390	± 0.0876	± 0.1269	± 0.0866	± 0.0588	± 0.0755	± 0.0401	± 0.0891	± 0.0701	± 0.0896
<i>sensitivity</i>	0.5696	0.8626	0.8304	0.7859	0.8114	0.9055	0.8452	0.7808	0.7585	0.5280
	± 0.1042	± 0.2021	± 0.1322	± 0.2134	± 0.1055	± 0.1068	± 0.1120	± 0.1996	± 0.1743	± 0.2355
<i>specificity</i>	0.9248	0.8824	0.8558	0.9246	0.8826	0.7949	0.8871	0.9315	0.8799	0.9582
	± 0.0962	± 0.1178	± 0.2137	± 0.0681	± 0.1184	± 0.1692	± 0.0559	± 0.0625	± 0.1207	± 0.0813
<i>f1_score</i>	0.7018	0.8222	0.8064	0.8161	0.8181	0.8425	0.8292	0.8218	0.7964	0.6494
	± 0.0740	± 0.1422	± 0.1119	± 0.1538	± 0.1009	± 0.0873	± 0.0698	± 0.1152	± 0.1385	± 0.1676

Tabella 4.12: HFD; media e standard deviation delle validation performances, ovvero calcolate sui soggetti del validation set.

4.3.2 Predizione su test set e calcolo della probabilità di veglia

Una volta calcolati i valori degli indici non lineari per le mini-epoche EEG di 3 s dei 70 soggetti del test set, è stata computata la media, in modo da avere un valore rappresentativo di ogni epoca di 30 s.

Per ognuno degli indici, e per ognuno dei 10 modelli SVM creati, sono state calcolate le predizioni, come epoca di sonno ($label = 0$) o di veglia ($label = 1$). È stata quindi calcolata la probabilità media che un'epoca sia di veglia, rispetto ai 10 modelli SVM. In questo modo, è stato possibile avere un andamento della probabilità per le epoche di ognuno dei soggetti del test set (Figura 4.2).

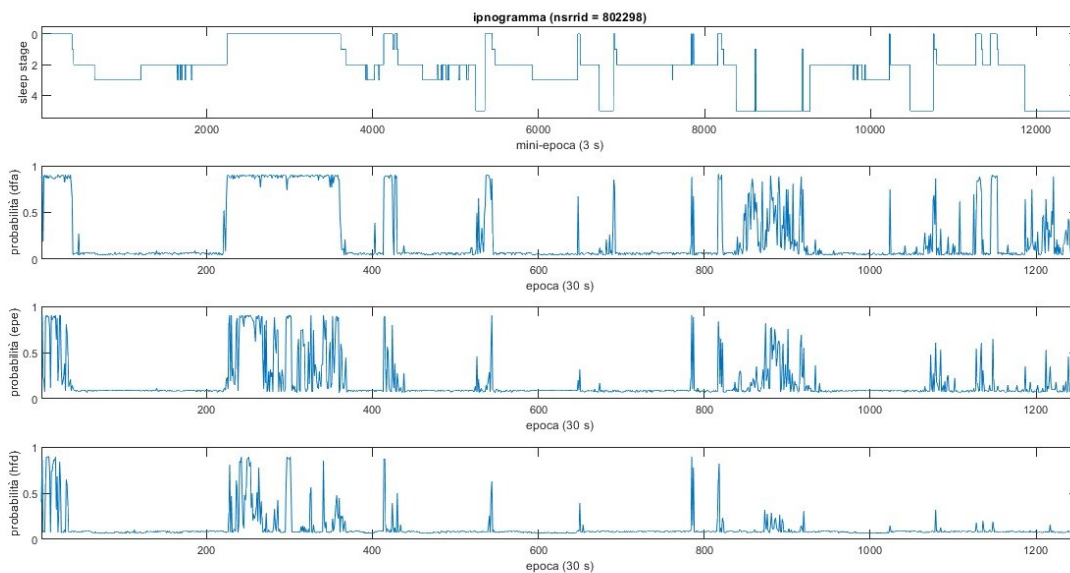


Figura 4.2: Ipnogramma e andamento della probabilità di veglia stimata dalle predizioni, per un singolo soggetto del test set ($nsrrid = '802298'$).

Nelle Tabelle 4.13, 4.14, 4.15 sono riportate le performance medie sui soggetti del test set di ognuno dei 10 modelli addestrati.

<i>aDFA</i>	<i>Fold 1</i>	<i>Fold 2</i>	<i>Fold 3</i>	<i>Fold 4</i>	<i>Fold 5</i>	<i>Fold 6</i>	<i>Fold 7</i>	<i>Fold 8</i>	<i>Fold 9</i>	<i>Fold 10</i>
<i>accuracy</i>	0.8377	0.8377	0.8378	0.8377	0.8377	0.8374	0.8373	0.8371	0.8370	0.8378
	±0.1151	±0.1152	±0.1151	±0.1148	±0.1153	±0.1155	±0.1156	±0.1159	±0.1159	±0.1152
<i>sensitivity</i>	0.7718	0.7719	0.7785	0.7701	0.7735	0.7860	0.7863	0.7879	0.7874	0.7798
	±0.1951	±0.1950	±0.1918	±0.1954	±0.1942	±0.1890	±0.1889	±0.1884	±0.1886	±0.1912
<i>specificity</i>	0.8869	0.8868	0.8820	0.8881	0.8856	0.8754	0.8750	0.8736	0.8738	0.8809
	±0.1439	±0.1441	±0.1475	±0.1430	±0.1453	±0.1522	±0.1525	±0.1540	±0.1539	±0.1482
<i>f1_score</i>	0.7891	0.7892	0.7915	0.7887	0.7898	0.7933	0.7933	0.7936	0.7934	0.7918
	±0.1501	±0.1501	±0.1478	±0.1501	±0.1496	±0.1467	±0.1468	±0.1466	±0.1467	±0.1477

Tabella 4.13: *aDFA*; media e standard deviation delle performances calcolate sulle predizioni dei soggetti del test set.

<i>ePE</i>	<i>Fold 1</i>	<i>Fold 2</i>	<i>Fold 3</i>	<i>Fold 4</i>	<i>Fold 5</i>	<i>Fold 6</i>	<i>Fold 7</i>	<i>Fold 8</i>	<i>Fold 9</i>	<i>Fold 10</i>
<i>accuracy</i>	0.8192	0.8191	0.8192	0.8193	0.8189	0.8191	0.8191	0.8192	0.8190	0.8191
	±0.1124	±0.1125	±0.1126	±0.1122	±0.1123	±0.1125	±0.1126	±0.1126	±0.1125	±0.1123
<i>sensitivity</i>	0.7383	0.7394	0.7441	0.7338	0.7361	0.7486	0.7482	0.7441	0.7420	0.7330
	±0.2256	±0.2252	±0.2237	±0.2268	±0.2263	±0.2229	±0.2230	±0.2237	±0.2241	±0.2271
<i>specificity</i>	0.8837	0.8827	0.8798	0.8871	0.8847	0.8765	0.8767	0.8798	0.8808	0.8874
	±0.1428	±0.1434	±0.1455	±0.1400	±0.1419	±0.1480	±0.1478	±0.1455	±0.1446	±0.1400
<i>f1_score</i>	0.7583	0.7585	0.7603	0.7568	0.7572	0.7616	0.7615	0.7603	0.7594	0.7563
	±0.1675	±0.1671	±0.1656	±0.1685	±0.1680	±0.1646	±0.1647	±0.1656	±0.1662	±0.1688

Tabella 4.14: *ePE*; media e standard deviation delle performances calcolate sulle predizioni dei soggetti del test set.

<i>HFD</i>	<i>Fold 1</i>	<i>Fold 2</i>	<i>Fold 3</i>	<i>Fold 4</i>	<i>Fold 5</i>	<i>Fold 6</i>	<i>Fold 7</i>	<i>Fold 8</i>	<i>Fold 9</i>	<i>Fold 10</i>
<i>accuracy</i>	0.8192	0.8195	0.8192	0.8192	0.8191	0.8192	0.8194	0.8192	0.8193	0.8188
	±0.1126	±0.1118	±0.1118	±0.1123	±0.1124	±0.1117	±0.1117	±0.1121	±0.1121	±0.1129
<i>sensitivity</i>	0.7603	0.7689	0.7702	0.7627	0.7632	0.7737	0.7691	0.7655	0.7590	0.7538
	±0.2140	±0.2124	±0.2119	±0.2136	±0.2135	±0.2114	±0.2122	±0.2131	±0.2145	±0.2150
<i>specificity</i>	0.8760	0.8699	0.8685	0.8744	0.8739	0.8657	0.8696	0.8721	0.8771	0.8806
	±0.1155	±0.1187	±0.1191	±0.1161	±0.1163	±0.1208	±0.1188	±0.1175	±0.1139	±0.1125
<i>f1_score</i>	0.7661	0.7684	0.7686	0.7666	0.7667	0.7693	0.7684	0.7674	0.7657	0.7641
	±0.1649	±0.1621	±0.1618	±0.1640	±0.1639	±0.1613	±0.1619	±0.1630	±0.1651	±0.1665

Tabella 4.15: *HFD*; media e standard deviation delle performances calcolate sulle predizioni dei soggetti del test set.

È stata poi calcolata, in riferimento allo studio di Younes [21], l'area compresa tra la probabilità massima (= 1) e la probabilità media sull'intero TRT (= Total Recording Time) di ogni soggetto, ottenendo un "indice cumulativo" per soggetto, che risulta una misura della riduzione della "quantità di veglia" nell'intero periodo di sonno:

$$\text{indice cumulativo} = [(1 - \text{probabilità}_{TRT}) * TRT]$$

4.3.3 Correlazione tra profondità del sonno secondo CSI e misure della quantità di veglia

Lo scopo di questo lavoro è quello di capire se gli indici non-lineari analizzati sono utili a fornire una quantificazione della profondità del sonno. Per verificare questo, è utile analizzare quanto le diverse misure calcolate sono correlate fra loro.

Per il periodo di sonno di tutti i soggetti del *test set* è stata calcolata la misura CSI; a tale scopo, si è calcolata la media dell'indice ORP associato alle 10 mini-epoche di 3 s contenute in ogni epoca di 30 s.

Inoltre, dal dataset del CFS sono stati prelevati, per ognuno dei 70 soggetti del *test set*, i seguenti parametri che quantificano arousals e periodi di veglia durante il periodo di sonno:

- AI (Arousal Index)
- Arousal + Awakening (A/AW) Index = AI + numero di shift da sonno a veglia per ora di sonno
- WASO (Wake After Sleep Onset) = tempo di veglia notturna dopo l'addormentamento

La quantificazione della profondità del sonno fornita dalla misura CSI risulta correlata a tali parametri; ciò è stato verificato calcolando il coefficiente di correlazione di Pearson per ogni parametro insieme al CSI. Di ogni correlazione, si riporta anche il *p_value*, il quale quantifica la significatività della correlazione (Tabella 4.16).

		<i>p_value</i>
$\rho(CSI, AI)$	-0.2181	0.0697
$\rho(CSI, A/AW)$	-0.2818	0.0181
$\rho(CSI, WASO)$	-0.2615	0.0288

Tabella 4.16: Coefficienti di correlazione di Pearson per CSI vs AI, A/AW, WASO, calcolati sul test set.

La correlazione negativa è giustificata dal fatto che il CSI aumenta al diminuire della quantità di periodi di veglia, ovvero aumenta all'aumentare della profondità del sonno, mentre i parametri AI, A/AW, WASO assumono valori più alti all'aumentare dei periodi di veglia e/o arousals.

È stata poi calcolata la correlazione tra CSI e indice cumulativo, calcolato precedentemente, per ogni indice non-lineare (Tabella 4.17).

		<i>p_value</i>
$\rho(CSI, indice_αDFA)$	0.8442	4.382e-20
$\rho(CSI, indice_ePE)$	0.7509	7.081e-14
$\rho(CSI, indice_HFD)$	0.7477	1.040e-13

Tabella 4.17: Coefficienti di correlazione di Pearson per CSI vs gli indici cumulativi indice_HFD, indice_ePE, indice_αDFA, calcolati sul test set.

In Tabella 4.18 sono riportate le correlazioni tra gli indici cumulativi e i parametri AI, A/AW, WASO. Si osserva che le correlazioni tra i parametri e indice cumulativo derivante da αDFA risultano maggiori rispetto alle rispettive correlazioni tra il CSI e i parametri. Questo vuol dire che αDFA consente di ottenere una misura maggiormente correlata a parametri che quantificano il numero di arousals e risvegli durante il sonno rispetto al CSI.

	<i>AI</i>	<i>p_value</i>	<i>A/AW</i>	<i>p_value</i>	<i>WASO</i>	<i>p_value</i>
<i>indice_αDFA</i>	-0.2962	0.0128	-0.3502	0.0030	-0.2945	0.0133
<i>indice_ePE</i>	-0.1819	0.1317	-0.2257	0.0603	-0.2501	0.0368
<i>indice_HFD</i>	-0.1406	0.2456	-0.1406	0.2456	-0.2442	0.0416

Tabella 4.18: Coefficienti di correlazione di Pearson per AI, A/AW, WASO vs gli indici cumulativi indice_HFD, indice_ePE, indice_αDFA, calcolati sul test set.

Capitolo 5

CONCLUSIONI

5.1 Sommario dei principali risultati

Lo scopo di questa tesi era quello di investigare se misure non lineari applicate all'EEG possano risultare utili per quantificare la profondità del sonno. Di seguito i punti principali dell'analisi condotta e i risultati emersi:

- Con l'ausilio della letteratura, è stata fatta una valutazione dei valori ottimali dei parametri degli indici non-lineari HFD, ePE e α DFA. Questi sono stati poi calcolati su mini-epoche EEG di 3 s.
- Per ogni mini-epoca è stato calcolato l'indice ORP, di cui si è costruita una look-up table.
- Gli indici non-lineari mostrano valori che soddisfano le differenze attese tra le fasi del sonno, o veglia, o presenza di arousals; la complessità del segnale EEG quantificata dagli indici diminuisce all'avanzare degli stadi più profondi N1, N2, N3, mentre tende ad essere maggiore per mini-epoche di veglia, con presenza di arousals e REM.
- Gli indici non-lineari HFD, ePE e α DFA risultano in grado di differenziare in maniera significativa mini-epoche di 3 secondi appartenenti alle 4 diverse fasi del sonno, o veglia, o con presenza di arousals. La presenza di differenze statisticamente rilevanti è stata dimostrata grazie ad un'analisi della varianza con calcolo della misura *eta_squared* per effect size, che mostra l'intensità della differenza tra le medie per i 6 gruppi considerati; inoltre, è stato eseguito un t-test con misura di effect-size Hedges'g, che quantifica la differenza tra ognuna delle combinazioni tra i gruppi di mini-epoche.

Un risultato altrettanto significativo si osserva se si separano le mini-epoche in due gruppi, Asleep (N1, N2, N3, REM) e Awake (Wake, arousals) e si esegue un t-test valutando la misura Hedges'g.

- Utilizzando epoche EEG di 30 secondi provenienti da polisonnografie di 70 soggetti, sono stati addestrati 10 modelli SVM per ogni indice, adoperando una 10-fold cross-

validation, allo scopo di classificare le epoche in epoche di sonno (N1, N2, N3, REM) o di veglia.

Sui 70 soggetti selezionati come *test set* è stata eseguita la predizione delle classi di appartenenza delle epoche di 30 s. Da tale risultato è stata prelevata, per ogni soggetto, la probabilità media di veglia di ogni epoca. Si evidenzia, in particolar modo nel caso di α DFA, che la probabilità risulta quasi sempre unitaria per le epoche di veglia, e quasi sempre nulla per epoche di sonno. Ciò potrebbe costituire una limitazione nel momento in cui si vogliono individuare, all'interno di periodi sonno, pattern simili a quelli di epoche di veglia, come avviene in presenza di arousals. In questi casi, vi è la possibilità che tali eventi non vengano rilevati, perché considerati con bassa probabilità. È possibile che ciò sia dovuto all'utilizzo del modello di apprendimento di tipo SVM.

- A partire dalla probabilità di veglia si è calcolato un indice cumulativo che consente di valutare, per ogni soggetto, la riduzione della veglia in un periodo di sonno. È stata calcolata la correlazione tra tale indice cumulativo e i parametri CSI, che misura la profondità del sonno ed è calcolato da ORP, e AI, A/AW e WASO, che rilevano la presenza di arousals e risvegli durante il sonno, prelevati dal dataset.

La correlazione tra i parametri AI, A/AW e WASO e l'indice cumulativo calcolato con α DFA risulta maggiore rispetto alla correlazione tra gli stessi parametri e CSI (Tabella 5.1):

	<i>AI</i>	<i>p_value</i>	<i>A/AW</i>	<i>p_value</i>	<i>WASO</i>	<i>p_value</i>
<i>indice_αDFA</i>	-0.2962	0.0128	-0.3502	0.0030	-0.2945	0.0133
<i>CSI</i>	-0.2181	0.0697	-0.2818	0.0181	-0.2615	0.0288

Tabella 5.1: Confronto tra correlazione di Pearson calcolate per indice cumulativo di α DFA e CSI rispetto ai parametri AI, A/AW e WASO.

Ciò dimostra che α DFA, calcolato su mini-epoche di 3 s e mediato in epoche di 30 s, è in grado di fornire un indice che quantifica la profondità del sonno, come riduzione complessiva della veglia, in misura maggiore rispetto al CSI ottenuto dall'indice ORP. Questo suggerisce che α DFA, e l'indice cumulativo da esso calcolato, ha il potenziale per essere utilizzato come misura automatica, basata esclusivamente sulle caratteristiche non-lineari dell'EEG, che non necessita di alcuna conoscenza riguardo gli stadi del sonno derivante da sleep staging.

5.2 Sviluppi futuri

In questo studio si è visto come indici non-lineari riescano a fornire una quantificazione della profondità del sonno, e che quindi possano avere le potenzialità per costituire un'alternativa alle misure correntemente utilizzate. Nell'ambito di studi futuri, si potranno indagare questi punti:

- Il ruolo che ha il particolare modello di apprendimento utilizzato per la classificazione nella valutazione della probabilità di veglia, e di conseguenza dell'indice cumulativo utile a quantificare la profondità del sonno.
- La classificazione di mini-epoche di 3 s, invece che di epoche di 30 s. Questo potrebbe permettere di misurare quanto la presenza di arousals influenzi la profondità del sonno di un soggetto, dato che si è osservato che i valori degli indici non lineari su mini-epoche permettono in una certa misura di distinguere l'arousal dall'epoca di sonno in cui è contenuto.
- Il ruolo degli indici non-lineari, e quindi la correlazione con un potenziale indice per la misura della profondità del sonno in condizioni patologiche, in particolar modo in presenza di disturbi del sonno come OSA o insonnia.

BIBLIOGRAFIA

- [1] L. Xie *et al.*, “Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain,” *Science* (1979), vol. 342, no. 6156, pp. 373–377, Oct. 2013, doi: 10.1126/science.1241224.
- [2] Berry RB, Brooks R, and Gamaldo CE, “The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications: Version 2.6,” *American Academy of Sleep Medicine*, 2020.
- [3] H. R. Colten and B. M. Altevogt, *Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem*. Washington, D.C.: National Academies Press, 2006. doi: 10.17226/11617.
- [4] “<https://sleepdata.org/datasets/cfs>.”
- [5] C. B. Saper, P. M. Fuller, N. P. Pedersen, J. Lu, and T. E. Scammell, “Sleep State Switching,” *Neuron*, vol. 68, no. 6, pp. 1023–1042, Dec. 2010, doi: 10.1016/j.neuron.2010.11.032.
- [6] M. Cesari, “Data-driven classification algorithms for identification and characterization of early neurodegeneration,” 2019.
- [7] V. K. Kapur *et al.*, “Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline,” *Journal of Clinical Sleep Medicine*, vol. 13, no. 03, pp. 479–504, Mar. 2017, doi: 10.5664/jcsm.6506.
- [8] “<https://my.clevelandclinic.org/health>.”
- [9] A. Rechtschaffen and A. Kales, *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. US Government Printing Office, Washington DC: Public Health Service, 1968.
- [10] J. Malmivuo and R. Plonsey, *Bioelectromagnetism. Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*. 1995. [Online]. Available: www.biolabor.hu
- [11] J. S. Ebersole and T. A. Pedley, *Current Practice of clinical electroencephalography*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2003.
- [12] M. Younes, “Role of Arousals in the Pathogenesis of Obstructive Sleep Apnea,” *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 169, no. 5, pp. 623–633, Mar. 2004, doi: 10.1164/rccm.200307-1023OC.
- [13] P. Halasz, M. Terzano, L. Parrino, and R. Bodizs, “The nature of arousal in sleep,” *J Sleep Res*, vol. 13, no. 1, pp. 1–23, Mar. 2004, doi: 10.1111/j.1365-2869.2004.00388.x.
- [14] M. Younes *et al.*, “Odds ratio product of sleep EEG as a continuous measure of sleep state,” *Sleep*, vol. 38, no. 4, pp. 641–654, Apr. 2015, doi: 10.5665/sleep.4588.

- [15] Y. Ma, W. Shi, C. K. Peng, and A. C. Yang, “Nonlinear dynamical analysis of sleep electroencephalography using fractal and entropy approaches,” *Sleep Medicine Reviews*, vol. 37. W.B. Saunders Ltd, pp. 85–93, Feb. 01, 2018. doi: 10.1016/j.smrv.2017.01.003.
- [16] G.-Q. Zhang *et al.*, “The National Sleep Research Resource: towards a sleep data commons,” *Journal of the American Medical Informatics Association*, vol. 25, no. 10, pp. 1351–1358, Oct. 2018, doi: 10.1093/jamia/ocy064.
- [17] S. Redline *et al.*, “The Familial Aggregation of Obstructive Sleep Apnea,” *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 151, no. 3_pt_1, pp. 682–687, Mar. 1995, doi: 10.1164/ajrccm/151.3_Pt_1.682.
- [18] R. B. Berry *et al.*, “The AASM manual for the scoring of sleep and associated events, Rules, Terminology and Technical Specifications,” 2015. [Online]. Available: www.aasmnet.org.
- [19] A. Brink-Kjaer *et al.*, “Automatic detection of cortical arousals in sleep and their contribution to daytime sleepiness,” *Clinical Neurophysiology*, vol. 131, no. 6, pp. 1187–1203, Jun. 2020, doi: 10.1016/j.clinph.2020.02.027.
- [20] P. He, G. Wilson, and C. Russell, “Removal of ocular artifacts from electroencephalogram by adaptive filtering,” *Med Biol Eng Comput*, vol. 42, no. 3, pp. 407–412, May 2004, doi: 10.1007/BF02344717.
- [21] M. Younes, B. Gerardy, A. I. Pack, S. T. Kuna, C. Castro-Diehl, and S. Redline, “Sleep architecture based on sleep depth and propensity: patterns in different demographics and sleep disorders and association with health outcomes,” *Sleep*, vol. 45, no. 6, Jun. 2022, doi: 10.1093/sleep/zsac059.
- [22] V. A. Unakafova and K. Keller, “Efficiently Measuring Complexity on the Basis of Real-World Data,” *Entropy*, vol. 15, no. 10, pp. 4392–4415, Oct. 2013, doi: 10.3390/e15104392.
- [23] Y. Cao, W. Tung, J. B. Gao, V. A. Protopopescu, and L. M. Hively, “Detecting dynamical changes in time series using the permutation entropy,” *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, vol. 70, no. 4, p. 046217, Oct. 2004, doi: 10.1103/PhysRevE.70.046217.
- [24] E. Olofsen, J. W. Sleigh, and A. Dahan, “Permutation entropy of the electroencephalogram: a measure of anaesthetic drug effect,” *Br J Anaesth*, vol. 101, no. 6, pp. 810–821, Dec. 2008, doi: 10.1093/bja/aen290.
- [25] A. Thul *et al.*, “EEG entropy measures indicate decrease of cortical information processing in Disorders of Consciousness,” *Clinical Neurophysiology*, vol. 127, no. 2, pp. 1419–1427, Feb. 2016, doi: 10.1016/j.clinph.2015.07.039.
- [26] F. Hou, L. Zhang, B. Qin, G. Gaggioni, X. Liu, and G. Vandewalle, “Changes in EEG permutation entropy in the evening and in the transition from wake to sleep,” *Sleep*, vol. 44, no. 4, Apr. 2021, doi: 10.1093/sleep/zsaa226.

- [27] M. Zanin and F. Olivares, “Ordinal patterns-based methodologies for distinguishing chaos from noise in discrete time series,” *Commun Phys*, vol. 4, no. 1, p. 190, Dec. 2021, doi: 10.1038/s42005-021-00696-z.
- [28] M. Rubega, F. Scarpa, D. Teodori, A. S. Sejling, C. S. Frandsen, and G. Sparacino, “Detection of hypoglycemia using measures of EEG complexity in type 1 diabetes patients,” *Entropy*, vol. 22, no. 1, p. 81, Jan. 2020, doi: 10.3390/e22010081.
- [29] K. Keller, A. Unakafov, and V. Unakafova, “Ordinal Patterns, Entropy, and EEG,” *Entropy*, vol. 16, no. 12, pp. 6212–6239, Nov. 2014, doi: 10.3390/e16126212.
- [30] M. Riedl, A. Müller, and N. Wessel, “Practical considerations of permutation entropy: A tutorial review,” *European Physical Journal: Special Topics*, vol. 222, no. 2, pp. 249–262, Jun. 2013. doi: 10.1140/epjst/e2013-01862-7.
- [31] W. AL-Salman, Y. Li, and P. Wen, “K-complexes Detection in EEG Signals using Fractal and Frequency Features Coupled with an Ensemble Classification Model,” *Neuroscience*, vol. 422, pp. 119–133, Dec. 2019, doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.10.034.
- [32] M. Rubega *et al.*, “EEG Fractal Analysis Reflects Brain Impairment after Stroke,” *Entropy*, vol. 23, no. 5, p. 592, May 2021, doi: 10.3390/e23050592.
- [33] S. Kumar, A. Kumar, S. Gombar, A. Trikha, and S. Anand, “Fractal dimension of Electroencephalogram for assessment of hypnosis state of patient during anaesthesia,” *Int J Biomed Eng Technol*, vol. 10, no. 1, pp. 30–37, 2012, doi: 10.1504/IJBET.2012.049323.
- [34] A. J. Ibáñez-Molina and S. Iglesias-Parro, “Fractal characterization of internally and externally generated conscious experiences,” *Brain Cogn*, vol. 87, pp. 69–75, Jun. 2014, doi: 10.1016/j.bandc.2014.03.002.
- [35] M. Affinito, M. Carrozzi, A. Accardo, and F. Bouquet, “Use of the fractal dimension for the analysis of electroencephalographic time series,” *Biol Cybern*, vol. 77, no. 5, pp. 339–350, Nov. 1997, doi: 10.1007/s004220050394.
- [36] E. Avots, K. Jermakovs, M. Bachmann, L. Päeske, C. Ozcinar, and G. Anbarjafari, “Ensemble Approach for Detection of Depression Using EEG Features,” *Entropy*, vol. 24, no. 2, p. 211, Jan. 2022, doi: 10.3390/e24020211.
- [37] J. Zhou, X. Wu, and W. Zeng, “Automatic detection of sleep apnea based on EEG detrended fluctuation analysis and support vector machine,” *J Clin Monit Comput*, vol. 29, no. 6, pp. 767–772, Dec. 2015, doi: 10.1007/s10877-015-9664-0.
- [38] J.-M. Lee, D.-J. Kim, I.-Y. Kim, K. Suk Park, and S. I. Kim, “Nonlinear-analysis of human sleep EEG using detrended fluctuation analysis,” *Med Eng Phys*, vol. 26, no. 9, pp. 773–776, Nov. 2004, doi: 10.1016/j.medengphy.2004.07.002.
- [39] V. B. Mesquita, F. M. Oliveira Filho, and P. C. Rodrigues, “Detection of crossover points in detrended fluctuation analysis: an application to EEG signals of patients with epilepsy,” *Bioinformatics*, vol. 37, no. 9, pp. 1278–1284, Jun. 2021, doi: 10.1093/bioinformatics/btaa955.

- [40] S. Damouras, M. D. Chang, E. Sejdić, and T. Chau, “An empirical examination of detrended fluctuation analysis for gait data,” *Gait Posture*, vol. 31, no. 3, pp. 336–340, Mar. 2010, doi: 10.1016/j.gaitpost.2009.12.002.
- [41] T. Schäfer and M. A. Schwarz, “The Meaningfulness of Effect Sizes in Psychological Research: Differences Between Sub-Disciplines and the Impact of Potential Biases,” *Front Psychol*, vol. 10, Apr. 2019, doi: 10.3389/fpsyg.2019.00813.