

**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE
CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA**

**”TELEMONITORAGGIO PER LA RILEVAZIONE DEI
SEGNALI PRODROMICI DEL PARKINSON TRAMITE
DISPOSITIVI INDOSSABILI”**

Relatrice: Prof.ssa Chiara Dalla Man

Laureanda: Roberta Piana

ANNO ACCADEMICO 2023-2024

Data di laurea 23/09/2024

Indice

1	Introduzione	1
1.1	Contenuti	2
1.2	Obiettivi	2
2	Morbo di Parkinson	3
2.1	Clinica e diagnosi	3
2.2	Fase prodromica	5
3	Sensori per dispositivi indossabili	13
3.1	Sensori IMU	13
3.1.1	Accelerometro	14
3.1.2	Giroscopio	15
3.1.3	Magnetometro	16
3.2	Microfono	17
3.3	Ossimetro	18
4	Elaborazione e analisi dei segnali acquisiti	21
4.1	Accelerazione al polso	21
4.2	Tremori	25
4.3	Analisi vocale	27
4.4	Ciclo sonno-veglia	29
5	Risultati	33
6	Conclusioni	35
	Bibliografia	37

1 Introduzione

Il Morbo di Parkinson è il disturbo neurologico con il più alto tasso di aumento nel mondo. I progressi terapeutici, nonostante i recenti investimenti, sono stati scarsi nell'ultimo secolo, soprattutto per quanto riguarda la fase precoce e iniziale. Il problema principale è dato dalla poca oggettività della malattia e dalla variabilità di essa tra osservatori, pur utilizzando scale di valutazione standardizzate. Gli strumenti digitali, invece, possono fornire misure oggettive e sensibili in contesti di vita quotidiana dei pazienti.

Diversi studi hanno mostrato che il monitoraggio multicentrico, tramite dispositivi indossabili, può rivelare segnali non evidenti agli osservatori e successivamente, combinando i dati rilevati con algoritmi di machine learning, è possibile ottenere una visione completa e valutazioni oggettive della patologia. Inoltre, l'integrazione di molteplici parametri nel machine learning, ha dimostrato di essere efficace anche nella classificazione degli individui affetti da Parkinson e nella valutazione del rischio di insorgenza della malattia.

In questo scenario, la telemedicina emerge come un alleato cruciale. Negli ultimi anni, specialmente in seguito alla pandemia di Covid-19, la telemedicina ha incontrato un rapido sviluppo, poiché ha mostrato la sua efficacia permettendo il monitoraggio dei pazienti cronici presso le proprie abitazioni, migliorando la comunicazione e collaborazione tra medici anche a distanza. La telemedicina non deve essere considerata solo come un semplice supporto, ma come una riorganizzazione nella cura e nella gestione delle malattie croniche, che potenzia la capacità di monitoraggio e offre opportunità per un'assistenza orientata al paziente. Le aziende si sono adeguate a questo nuovo contesto, allargando le applicazioni di dispositivi biomedicali con qualcosa di profondamente attuale.

Durante il tirocinio presso l'azienda *Eumaco*, ho avuto l'opportunità di lavorare nel settore della ricerca e sviluppo, concentrandomi su nuove applicazioni nel campo della neuro-telemedicina. Il Morbo di Parkinson si è rivelato particolarmente adatto agli scopi del progetto grazie alle recenti ricerche orientate allo studio dell'individuo nella quotidianità, che favoriscono l'uso di dispositivi indossabili per il monitoraggio continuo. A tale scopo si è approfondita la fase prodromica della malattia e i parametri da monitorare, cruciali per l'identificazione precoce e la comprensione del suo sviluppo. Questo approfondimento è stato di particolare importanza, poiché dato il crescente interesse nello studio della fase precoce del Morbo di Parkinson, si vuole incentivare l'adozione di strumenti avanzati per il monitoraggio e la diagnosi precoce.

1.1 Contenuti

La tesi introduce il Morbo di Parkinson, esaminando i suoi sintomi e analizzando i parametri rilevanti ai fini della diagnosi precoce. Verranno esplorati i metodi per il monitoraggio e la quantificazione dei sintomi precoci mediante dispositivi indossabili. Si introdurrà il ruolo dei sensori nella raccolta dei dati con i loro principi di funzionamento e si proporrà un'analisi multi-parametrica per la rilevazione anticipata della malattia mediante dispositivi indossabili da polso, idonei agli scopi per la poca invasività e l'elevata accessibilità.

Infine, si discuterà la pre-elaborazione dei segnali acquisiti precedentemente per l'invio ad algoritmi di classificazione basati su machine learning.

1.2 Obiettivi

L'obiettivo di questa tesi è esplorare il potenziale dei dispositivi indossabili per il monitoraggio dei segni prodromici del Morbo di Parkinson. In particolare, la tesi si propone di dimostrare la facilità con cui è possibile acquisire determinati parametri tramite sensori indossabili su ampi campioni di popolazione, di analizzarne l'elaborazione e di valutare la loro efficacia nella rilevazione della fase prodromica della malattia.

Inoltre, si intende sottolineare l'utilità dell'intelligenza artificiale e del machine learning nell'identificazione di correlazioni che possono sfuggire all'osservazione umana. Questo approccio non solo migliorerà la comprensione dello sviluppo del Parkinson, ma contribuirà anche allo studio di farmaci neuroprotettori che possano ritardare l'insorgenza della malattia. Infine, la tesi promuove l'idea di uno screening quotidiano, accessibile a tutti, che potrebbe rivoluzionare la diagnosi precoce e la gestione della malattia.

2 Morbo di Parkinson

Il morbo di Parkinson è una malattia neuro degenerativa a progressione lenta che colpisce i neuroni del sistema nervoso centrale. In particolare, la degenerazione delle cellule in determinate regioni del cervello, porta a una significativa diminuzione dei livelli di dopamina, neurotrasmettitore essenziale per il controllo dei movimenti, la cui carenza è direttamente responsabile delle principali manifestazioni motorie del morbo di Parkinson (Mdp). La progressiva perdita di questi neuroni, non solo altera la funzione motoria, ma provoca anche cambiamenti in altre regioni cerebrali che influenzano funzioni non motorie.

La sua insorgenza viene attualmente considerata influenzata, oltre che dai meccanismi neuro degenerativi dovuti all'età, da fattori di rischio legati alle abitudini quotidiane associate alla dieta, all'attività fisica, da fattori di rischio ambientali, come esposizione a tossine quali monossido di carbonio, pesticidi, metalli pesanti o inquinamento atmosferico, e influenzata inoltre, da una combinazione complessa dei fattori genetici, tra cui si citano le mutazioni LRRK2 e GBA, i due più comuni determinanti genetici del Mdp.

Il trattamento del Mdp è attualmente orientato alla gestione dei sintomi poiché non esiste una cura definitiva. Esso viene scelto basandosi sulla gravità della malattia e sulla risposta farmacologica del paziente. Il farmaco più comunemente impiegato è la *Levodopa*, che viene convertita in dopamina nel cervello per compensarne la carenza.

Lo studio della malattia è ancora ad oggi complesso poiché essa si presenta con un'ampia varietà di sintomi, a progressione molto lenta e notevolmente differente tra pazienti, il che rende difficile standardizzare il trattamento, monitorare la progressione e valutare l'efficacia dell'approccio. Inoltre l'eziologia della malattia non è ancora completamente compresa, sebbene si sappia che è associata alla degenerazione neuronale, i fattori sono molteplici e non completamente chiariti.

2.1 Clinica e diagnosi

Il morbo di Parkinson si manifesta attraverso una varietà di sintomi eterogenei e un'ampia gamma di manifestazioni cliniche, la cui apparizione e decorso variano notevolmente tra pazienti. La sintomatologia del Mdp è quindi complessa e diversificata. Tuttavia, ai fini della diagnosi, si definiscono quattro sintomi caratteristici noti come segni motori cardinali:

- tremore a riposo;
- rigidità muscolare;

- bradicinesia;
- alterazione dei riflessi posturali.

I deficit non motori, sebbene anche essi significativi, sono meno determinanti ai fini della diagnosi a causa della loro variabilità tra pazienti. Essi comprendono una serie di sintomi, che pur influenzando la qualità della vita, non sono sempre presenti o riconoscibili. Tra questi si annoverano:

- disturbi del sonno;
- disturbi autonomici: ipotensione ortostatica, costipazione e sudorazione;
- disturbi cognitivi: perdita di concentrazione e memoria o bradifrenia;
- disturbi dell'umore: depressione e ansia;
- disturbi della voce e del linguaggio: ipofonia (voce debole e monotona) e disiaatria (difficoltà nella produzione della parola).

Ai fini della trattazione riguardo il metodo di diagnosi nel MdP, risulta necessario introdurre il concetto di parkinsonismo e dei sintomi atipici.

Il termine parkinsonismo indica un gruppo di disturbi caratterizzati da sintomi comuni al MdP, ma che, a differenza di quest'ultimo, non portano a una successiva degenerazione neurologica, o nel caso del parkinsonismo atipico, portano degenerazione in regioni differenti del cervello con conseguenti sintomi atipici del parkinson.

Tra i sintomi atipici figurano l'insorgenza precoce di: difficoltà evidenti nel movimento, allucinazioni, problemi visuo-spaziali e una marcata perdita di memoria. Questi sintomi sono accompagnati da altri segni distintivi, come la comparsa dei sintomi solo da un lato del corpo, ipotensione arteriosa, difficoltà nella deglutizione, anomalie nel movimento oculare, paralisi dello sguardo, incapacità di esprimere e capire il linguaggio e incapacità nell'esecuzione di azioni semplici. Inoltre, la risposta ai farmaci dopaminergici, comunemente utilizzati nel trattamento del MdP, risultano inefficaci.

La diagnosi del Parkinson[1], a livello nazionale, si fonda su una combinazione di manifestazioni cliniche al fine di identificare differenti livelli di diagnosi:

- Diagnosi possibile:
 - Presenza di almeno due segni cardinali, di cui uno tra tremore e bradicinesia;
 - Assenza di sintomi atipici;
 - Risposta documentata alla levodopa o a farmaci dopaminoagonisti.
- Diagnosi probabile:
 - Presenza di almeno tre segni cardinali;
 - Assenza, per almeno "tre" anni, di sintomi atipici;

- Risposta documentata alla levodopa o a farmaci dopaminoagonisti.
- Diagnosi definitiva:
 - Presenza di tutti i criteri per la diagnosi possibile;
 - Conferma autoptica.

Esistono inoltre scale internazionali che permettono la valutazione complessiva e globale della gravità del MdP e della sua progressione. La scala comunemente utilizzata è la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Essa è suddivisa in quattro sezioni, le prime due raccolgono informazioni su esperienze quotidiane, rispettivamente, non motorie e motorie. La terza sezione misura la gravità dei sintomi motori tramite test specifici come la valutazione del cammino, dei movimenti degli arti e della postura. L'ultima sezione invece esamina le complicazioni derivanti dalla terapia.

2.2 Fase prodromica

Nel momento in cui insorgono i deficit motori necessari per la diagnosi, i pazienti presentano già una degenerazione dei neuroni dopaminergici del 50%-70%[2]. L'identificazione della fase prodromica del MdP risulta quindi essenziale per rilevare precocemente i cambiamenti patologici e monitorare l'insorgenza e la progressione dei vari sintomi.

La fase prodromica è caratterizzata da diversi deficit motori e non motori la cui manifestazione avviene fino a 10 anni prima della diagnosi ufficiale. L'innovazione digitale e tecnologica sta facilitando l'identificazione in modo accessibile, lo studio e la quantificazione anticipata di determinati parametri e biomarcatori.

I sintomi prodromici del MdP influenzano diversi aspetti della vita quotidiana dell'uomo e comprendono funzioni motorie, involontarie e disturbi neuropsicologici. Gli autori dell'articolo "*Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study*"[3] hanno condotto una ricerca su un campione di circa 50.000 persone focalizzato sullo studio di alcuni sintomi precoci:

- Funzioni motorie:
 - Tremore;
 - Rigidità;
 - Problemi di equilibrio;
 - Dolore e rigidità del collo;
 - Dolore e rigidità delle spalle.
- Funzioni involontarie:
 - Costipazione;

- Ipotensione ortostatica;
- Disfunzione erettile;
- Disfunzione urinaria;
- Vertigini.
- Disturbi neuropsicologici:
 - Problemi di memoria;
 - Manifestazioni tardive di ansia e depressione;
 - Declino cognitivo;
 - Apatia.
- Disturbi addizionali:
 - Fatica;
 - Insonnia;
 - Perdita dell'olfatto(anosmia);
 - Ipersalivazione;
 - Disturbo comportamentale del sonno REM (RBD).

	Within 0 to <2 years		≥2 years to <5 years		≥5 years to <10 years	
	Parkinson's disease (n=7232)	Controls (n=40 541)	Parkinson's disease (n=4769)	Controls (n=25 544)	Parkinson's disease (n=1680)	Controls (n=8305)
Tremor	2946 (41%)	184 (<1%)	311 (7%)	118 (<1%)	29 (2%)	41 (<1%)
Constipation	2326 (32%)	7598 (19%)	1196 (25%)	3890 (15%)	335 (20%)	1202 (14%)
Fatigue	761 (11%)	2129 (5%)	430 (9%)	1472 (6%)	180 (11%)	618 (7%)
Dizziness	725 (10%)	2411 (6%)	486 (10%)	1629 (6%)	206 (12%)	723 (9%)
Depression	696 (10%)	1724 (4%)	312 (7%)	1035 (4%)	94 (6%)	409 (5%)
Shoulder pain or stiffness	528 (7%)	2263 (6%)	407 (9%)	1729 (7%)	175 (10%)	803 (10%)
Anxiety	624 (9%)	1505 (4%)	333 (7%)	1039 (4%)	136 (8%)	504 (6%)
Neck pain or stiffness	301 (4%)	1613 (4%)	224 (5%)	1301 (5%)	128 (8%)	667 (8%)
Urinary dysfunction	338 (5%)	815 (2%)	167 (4%)	459 (2%)	53 (3%)	170 (2%)
Erectile dysfunction	293/4323 (7%)	1434/24 076 (6%)	242/2885 (8%)	1072/15 330 (7%)	116/1024 (11%)	416/5017 (8%)
Insomnia	314 (4%)	1286 (3%)	190 (4%)	850 (3%)	85 (5%)	386 (5%)
Balance impairments	300 (4%)	379 (1%)	78 (2%)	196 (1%)	21 (1%)	62 (1%)
Hypotension	153 (2%)	346 (1%)	80 (2%)	204 (1%)	27 (2%)	61 (1%)
Memory problems	197 (3%)	520 (1%)	61 (1%)	187 (1%)	8 (<1%)	47 (1%)
Rigidity	201 (3%)	52 (<1%)	11 (<1%)	36 (<1%)	3 (<1%)	16 (<1%)

Data are number of patients (%). Symptoms listed according to frequency in the 0-2 year column. Only individuals who had follow-up for the complete time period were included (ie, at least 2, 5, and 10 years, respectively).

Tabella 2.1: Percentuali e incidenza di ciascun sintomo analizzato. Tabella adattata da [3].

Si osserva che, nel periodo compreso tra 5 e 10 anni prima della diagnosi, iniziano a manifestarsi, seppur con bassa incidenza, disturbi come tremore e costipazione. Nell'intervallo tra 2 e 5 anni precedenti alla diagnosi, si aggiungono sintomi come problemi di equilibrio, disfunzione erettile e urinaria, vertigini, fatica, depressione e ansia. Infine, nel periodo tra 0 e

2 anni antecedenti alla diagnosi, quasi tutti i sintomi esaminati, eccetto la rigidità o dolore al collo, si manifestano con maggiore incidenza rispetto al gruppo di controllo.

Il sintomo prodromico più comune a 2 anni dalla diagnosi è il tremore, che si presenta nel 41% dei casi, contro il <1% del gruppo di controllo.

È necessario distinguere il tremore essenziale, disturbo neurologico che causa tremori involontari, soprattutto agli arti superiori, e non indicativo di Mdp, dal tremore parkinsoniano. In particolare, il tremore parkinsoniano, a differenza di quello essenziale, tende ad aumentare a riposo quando i muscoli sono rilassati, da cui il nome "tremore a riposo". Questo tremore diminuisce durante il movimento volontario e si manifesta in modo asimmetrico. Inoltre la frequenza del tremore parkinsoniano è più bassa e ha un range di frequenze ristretto rispetto a quello del tremore essenziale.

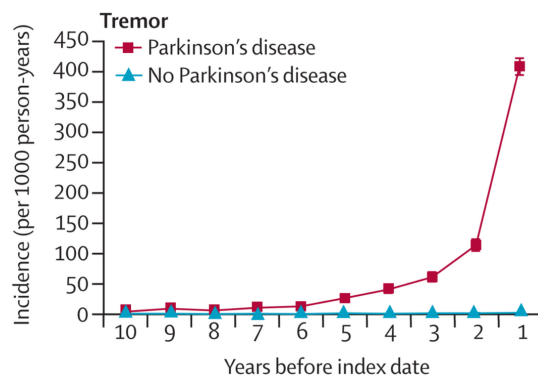


Figura 2.1: Incidenza del tremore nella fase prodromica del Morbo di Parkinson. Sull'asse delle ascisse sono indicati gli anni precedenti alla diagnosi. In rosso sono evidenziati gli individui diagnosticati con Parkinson nell'anno 0. Figura adattata da [3].

Caratteristiche principali	Tremore parkinsoniano	Tremore essenziale
Frequenza	4–6 Hz	4–8 Hz
Ampiezza	Regolare	Regolare
Simmetria	Asimmetrico	Simmetrico
Topografia	Mani > altre	Mani > testa > voce > altre
Segni associati	Bradichinesia, rigidità	Disturbo durante la camminata in linea retta
Condizione di attivazione	Riposo > posturale/cinetico	Posturale > cinetico > riposo
Oscillazione ridotta del braccio	Sì	No

Tabella 2.2: Confronto tra tremore parkinsoniano e tremore essenziale. I dati sono tratti da [4].

Il tremore è un parametro semplice da monitorare e acquisire mediante accelerometro, sebbene nelle fasi precoci l'insorgenza possa variare tra arto sinistro e destro, può essere considerato un indicatore importante al fine dell'identificazione della fase prodromica.

È stato inoltre esaminato lo studio di revisione *"Identifying Subtle Motor Deficits Before Parkinson's Disease is Diagnosed: What to Look for?"*[5], il quale, analizzando ricerche precedenti, evidenzia come il disturbo RBD sia raro ma altamente specifico, in quanto indice di deterioramento e degenerazione neuronale.

Il disturbo comportamentale e motorio RBD che si manifesta durante la fase notturna, privando l'individuo dell'inibizione del tono muscolare durante la fase REM, diventa quindi un parametro importante da osservare nelle patologie neurodegenerative, in quanto il suo esordio può riflettere alterazioni nelle reti neurali. Tuttavia, nonostante sia un disturbo molto specifico, viene raramente monitorato poiché richiede l'utilizzo della polisonnografia, esame complesso in ambiente di laboratorio.

In alternativa, lo studio *"Ambulatory Detection of Isolated Rapid-Eye-Movement Sleep Behavior Disorder Combining Actigraphy and Questionnaire"*[6] propone un metodo di rilevamento multi-modale che combina l'actigrafia ad alta frequenza, con dati acquisiti per almeno quattordici notti, e il questionario Innsbruck RBD Inventory, permettendo di studiare il disturbo e identificarlo con più selettività. L'actigrafia e la polisonnografia sono esami che permettono lo studio della fase notturna in modi differenti: la polisonnografia ha la necessità di essere eseguita in un ambiente controllato e dell'uso di diversi dispositivi biomedici, invece l'actigrafia, sebbene registra generalmente solo i movimenti, è una metodica di indagine non invasiva che può essere eseguita autonomamente mediante il posizionamento di un apposito actigrafo dotato di accelerometro al polso. L'actigrafo può essere dotato inoltre di sensori di temperatura, acustici e luminosi per monitorare il contesto in cui si dorme.

Lo studio citato precedentemente [5] riporta inoltre che i primi sintomi della fase prodromica del MdP, iniziano a manifestarsi 9 anni precedentemente alla diagnosi, e includono acinesia vocale e facciale. Essi sono seguiti da deficit nel finger-tapping e nella mobilità, rispettivamente 8 e 6 anni antecedentemente alla diagnosi, e successivamente da rigidità e bradicinesia degli arti 4 anni antecedentemente.

Problemi di linguaggio come principi di disartria¹ e disfonia², sono molto comuni e si manifestano nelle fasi iniziali nel 90% dei pazienti con MdP[7]. Sebbene non semplici da valutare poiché richiedono l'utilizzo di machine learning (ML) per essere analizzati, ricadono all'interno del gruppo di parametri monitorabili mediante telemedicina. Inoltre è possibile estrarre i parametri di interesse anche da registrazioni di conversazioni spontanee, rendendo il processo meno invasivo.

Il finger-tapping è un metodo altamente sensitivo per monitorare velocità e regolarità del movimento delle dita, utile per rilevare i problemi di mobilità delle mani in modo non

¹La disartria è la perdita della capacità di articolare le parole in maniera normale.

²La disfonia è l'alterazione qualitativa e/o quantitativa della voce.

invasivo. La digitografia quantitativa, tecnica avanzata per il monitoraggio delle prestazioni motorie, utilizza tasti tensionati simili a quelli del pianoforte. Essa offre maggiore precisione poiché dotata di tasti sensibili ad ampiezza dello spostamento e tempo di azionamento, ad esempio il tempo di sollevamento del dito[8]. In alternativa, i test digitali eseguiti mediante smartphone offrono maggiore accessibilità e comodità, permettendo ai pazienti di eseguire i test autonomamente. Tuttavia i limiti di questo test includono una minore accuratezza delle informazioni raccolte e l'incapacità di misurare l'ampiezza del movimento e dei tempi di reazione.

Tra i deficit motori, anche la camminata è un parametro facilmente analizzabile mediante uno o più accelerometri. Nella fase precoce del MDP, la camminata inizia a presentarsi con ritmo minore, variabilità maggiore e asimmetria. Come ci si aspetta, nell'analisi in frequenza si evidenzia una frequenza dominante d'intensità minore, la camminata è alterata e asimmetrica, e un'entropia altrettanto crescente[9].

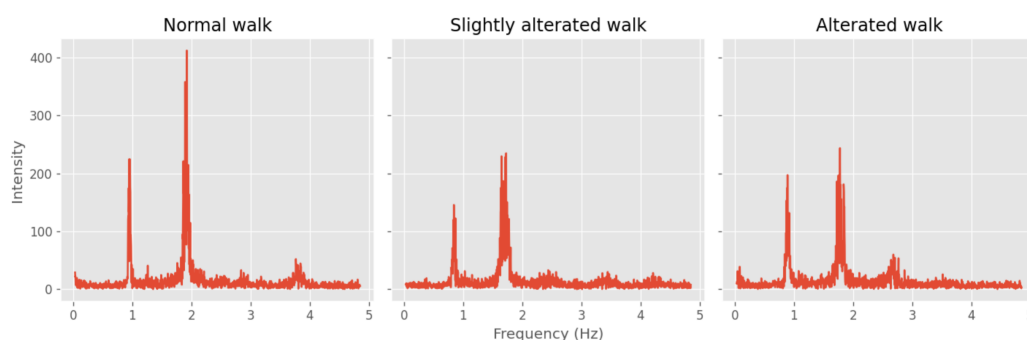


Figura 2.2: Analisi in frequenza della camminata normale, lievemente alterata e alterata. Figura adattata da [9].

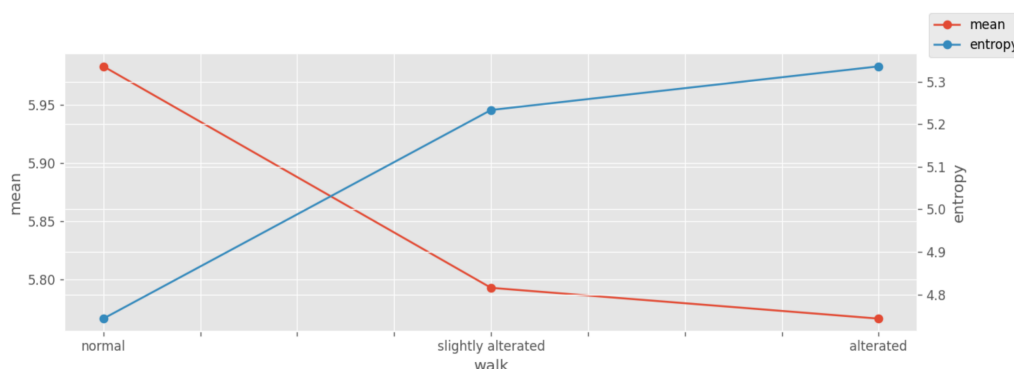


Figura 2.3: Media(rosso) ed entropia(blu) della camminata normale, lievemente alterata e alterata. Figura adattata da [9].

La camminata è il parametro più comunemente e largamente studiato, sia in ambiente di laboratorio, sia in ambienti esterni durante le attività di vita quotidiana.

Si cita l'articolo "*Wearable movement-tracking data identify Parkinson's disease years before clinical diagnosis*" [2], il più rilevante e promettente per l'identificazione della fase prodromica. Esso investiga l'accelerazione registrata al polso in un periodo di 7 giorni con l'obiettivo di farne uno strumento di screening accessibile e low-cost.

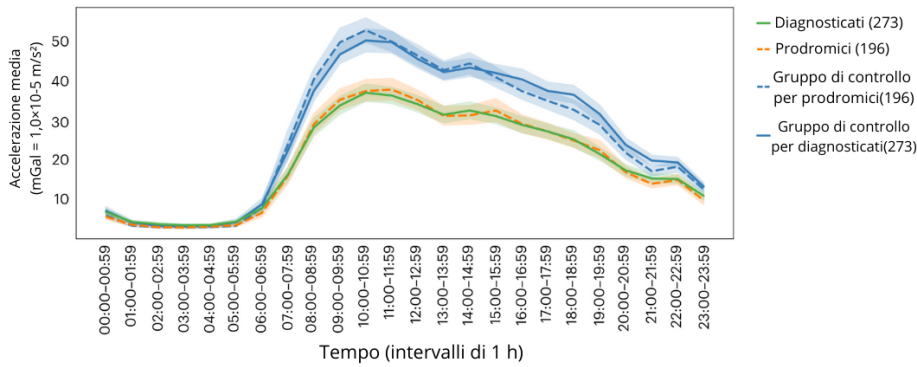


Figura 2.4: Accelerazione al polso durante le 24 ore. Figura adattata da [2].

I dati raccolti mostrano che l'accelerazione al polso acquisita nei partecipanti con MdP già diagnosticato e quella dei partecipanti in fase prodromica sono indistinguibili, con corrispondenza per età e sesso, anni precedentemente alla diagnosi clinica. L'accelerazione risulta infatti minore, rispetto al gruppo di controllo sano, nelle ore comprese tra le 7 a.m. e le 12 p.m., invece nelle ore notturne non si evidenzia alcuna differenza [2.4]. La rilevanza di questo parametro risiede nel fatto che nessun altro disturbo mostra una riduzione simile antecedentemente alla diagnosi. Solo il disturbo depressivo, presente molto spesso come sintomo del MdP, mostra una tendenza simile solo successivamente alla diagnosi.

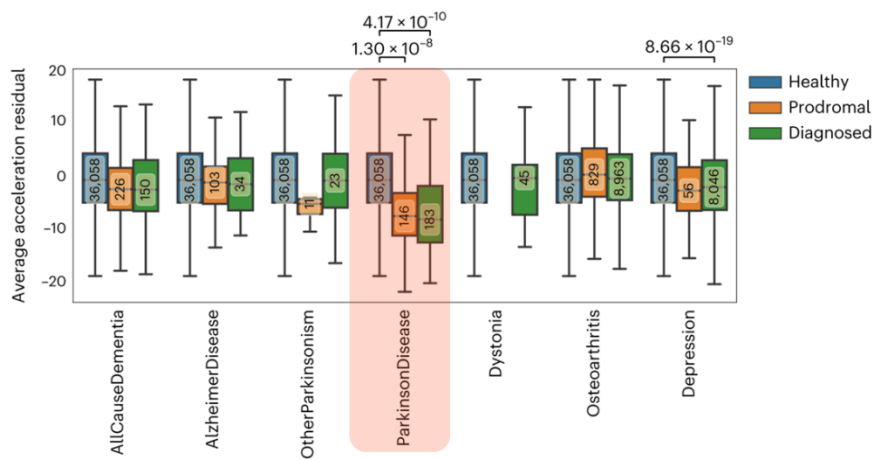


Figura 2.5: Comparazione dell'accelerazione al polso con altre patologie. Figura adattata da [2].

Questi sottili sintomi spesso passano inosservati all'occhio umano e i dispositivi dotati di accelerometro, utili per raccogliere le informazioni necessarie, sono utilizzati già da milioni di persone. A tal proposito è stato effettuato uno studio utilizzando dispositivi off-the-shelf, prodotti già pronti all'uso e disponibili sul mercato, come l'Apple Watch e l'iPhone [10], che non richiedono personalizzazione o sviluppo specifico per essere utilizzati in studi di ricerca.

Lo studio dell'accelerazione durante le ore notturne ha comunque mostrato un'altra tendenza interessante tra i soggetti affetti da Mdp e quelli in fase prodromica. Entrambi i gruppi presentano una qualità complessiva del sonno ridotta, caratterizzata da frequenti risvegli notturni e pisolini diurni. Rispetto al gruppo di controllo, i pazienti affetti da Mdp, presentano durata del sonno complessiva inferiore, mentre coloro in fase prodromica tendono a dormire di più. Tuttavia, non si osservano differenze significative nella frequenza dei risvegli notturni tra il gruppo prodromico e il gruppo diagnosticato.

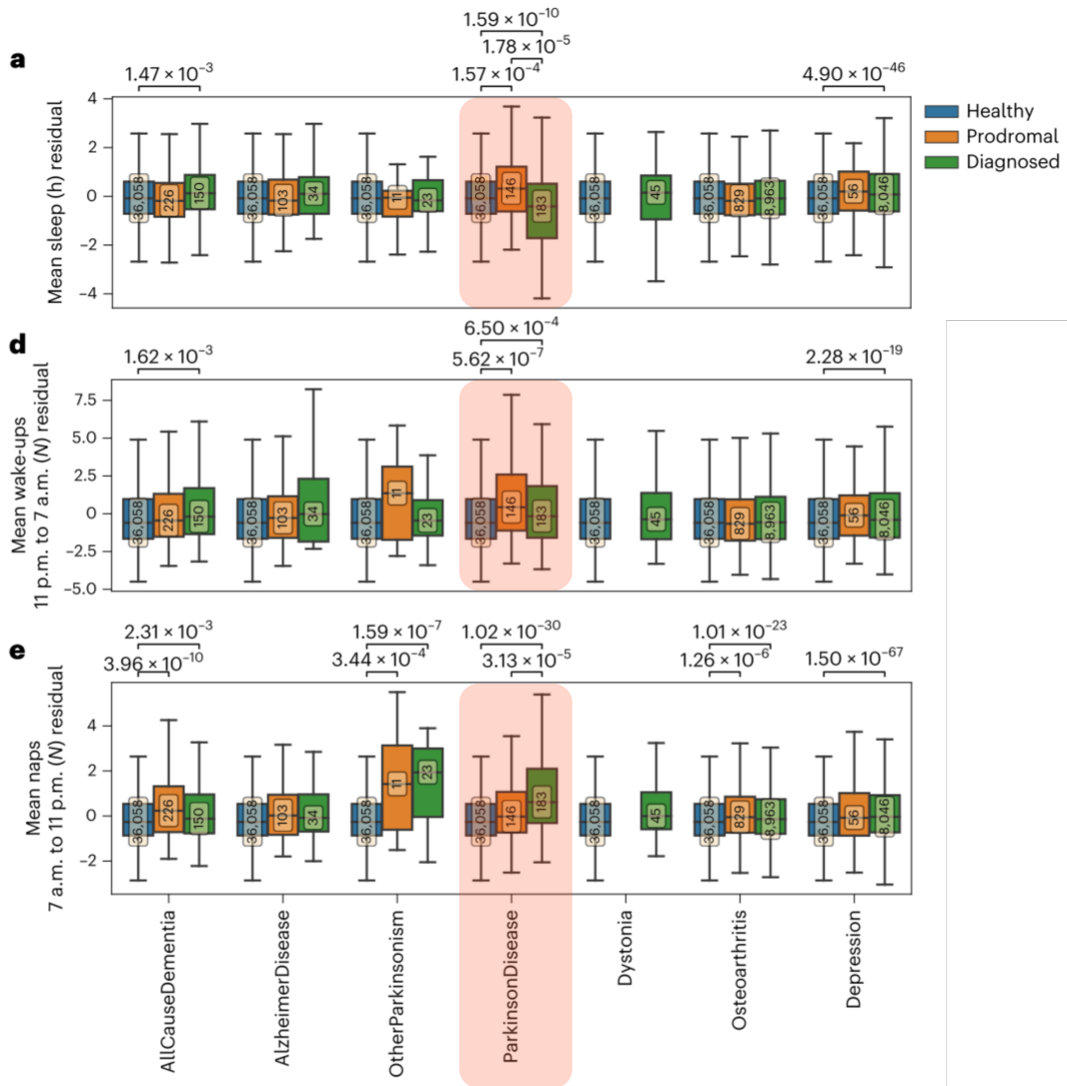


Figura 2.6: (a) Media delle ore di sonno, (d) media del numero di risvegli notturni, (e) media dei pisolini diurni in confronto ad altre patologie. Figura adattata da [2].

Inoltre confrontando la durata del sonno ininterrotto tra vari disturbi esaminati, emerge che, successivamente alla diagnosi, anche condizioni come demenza, osteoartrite e depressione mostrano tendenza simile, ciò nonostante, nessuno dei gruppi diagnostici presenta una riduzione della durata del sonno ininterrotto durante la fase prodromica. Osservando i grafici singolarmente, non si evidenziano particolari distinzioni tra le patologie, ma analizzandoli congiuntamente, solo il Morbo di Parkinson mostra questo particolare pattern.

È fondamentale sottolineare che i sintomi e parametri descritti devono essere comparati su scale diagnostiche standardizzate, come quella UPDRS, per avere una effettiva valenza medica e scientifica, in modo da essere di riferimento per i medici e garantire che le ricerche producano comparazioni qualitativamente eque. Questo è particolarmente rilevante nel contesto di ricerca della fase prodromica del MDP, che si sta concentrando sempre più sul monitoraggio e l'analisi mediante machine learning, di comportamenti che variano spontaneamente nei contesti naturali, come l'analisi vocale, o lo studio della variata accelerazione al polso.

3 Sensori per dispositivi indossabili

Il monitoraggio tradizionale, in ambienti di laboratorio, risulta spesso limitante nella valutazione effettiva della malattia, poiché i pazienti, chiamati a svolgere un particolare compito, tendono a compensare eccessivamente i sintomi in maniera involontaria, alterando così i risultati delle osservazioni cliniche. Al contrario, il telemonitoraggio, ossia il monitoraggio a distanza, si presenta come una soluzione innovativa e meno invasiva, offrendo la possibilità di monitorare i pazienti in un ambiente naturale e durante la loro vita quotidiana.

Il telemonitoraggio consente di raccogliere dati in tempo reale, in modo continuo e per periodi prolungati, in modo da catturare anche gli eventi rari, fornendo un quadro più realistico e completo dei sintomi e della loro effettiva gravità. Questa modalità di osservazione e analisi fornisce un quadro più completo della patologia, facilitandone lo studio della sua progressione e permettendo l'identificazione di correlazioni non precedentemente esaminate, offrendo un monitoraggio più accurato, dinamico e orientato verso il paziente.

Questo tipo di monitoraggio è possibile grazie a dispositivi indossabili, dotati di sensori avanzati di minime dimensioni, che consentono di tacciare parametri fisiologici e comportamentali. Durante il tirocinio svolto nell'azienda Eumaco si è avuta la possibilità di combinare l'osservazione di più aspetti mediante un'analisi multi-parametrica attraverso un dispositivo indossabile da polso smartwatch che offrirebbe comodità, non invasività e svariate utilità al paziente.

I parametri di nostro interesse includono acinesia vocale, finger-tapping, accelerazione al polso, tremori, ciclo sonno-veglia e frequenza cardiaca. I sensori rilevanti per la loro acquisizione sono i sensori inerziali IMU (Inertial Measurement Unit), il microfono, l'ossimetro e il display multi-touch.

3.1 Sensori IMU

I sensori inerziali IMU sono utili al monitoraggio del movimento, dell'orientamento e della posizione del corpo attraverso semplici leggi e principi fisici. Generalmente, i sensori IMU, possono variare nella configurazione poiché combinano accelerometro, giroscopio e magnetometro. In alcuni casi è infatti possibile trovare solamente l'utilizzo dell'accelerometro, come nel caso del AX3(Axivity), sensore molto comune nelle ricerche sperimentali, o in altri casi si utilizza la combinazione dei tre sensori come nel dispositivo OPAL(APDM Wearable Technologies).

3.1.1 Accelerometro

L'accelerometro è un sensore capace di misurare l'accelerazione agente su un oggetto quando questo subisce uno spostamento. Il valore di accelerazione viene restituito in unità di accelerazione gravitazionale \vec{g} . Esso sfrutta i principi della legge di Newton e della legge di Hooke mediante una massa di prova collegata ad una molla e soggetta ad una forza di spostamento lungo l'asse. Conoscendo la massa del corpo m e misurando la deformazione della molla $x(t)$ si ricava l'accelerazione $a(t)$.

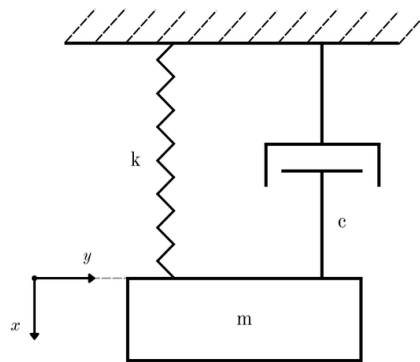


Figura 3.1: Modello massa-molla-smorzatore.

Si consideri il caso più semplice, un accelerometro a singolo asse può essere approssimato utilizzando un modello massa-molla-smorzatore. Applicando una forza parallela all'asse di spostamento della massa di prova si causa uno spostamento del dispositivo. La massa di prova è soggetta ad un'accelerazione con uguale modulo e direzione di quella esterna, ma con verso opposto. Inoltre il moto è frenato da forze elastiche e viscosi, ad esempio l'aria, paragonabili ad uno smorzatore. Definendo a l'accelerazione esterna, k la costante elastica e c il coefficiente di attrito viscoso, l'equazione differenziale che descrive il sistema è la seguente:

$$\begin{aligned} m \frac{\partial^2 x(t)}{\partial t^2} + c \frac{\partial x(t)}{\partial t} + kx(t) &= ma \\ \frac{\partial^2 x(t)}{\partial t^2} + \frac{c}{m} \frac{\partial x(t)}{\partial t} + \frac{k}{m} x(t) &= a . \end{aligned} \tag{3.1}$$

In dispositivi moderni, la molla tradizionale è stata sostituita da materiali piezoresistivi, piezoelettrici e capacitivi. Quando un'accelerazione esterna agisce sulla massa di prova, questa subisce uno spostamento convertito in un segnale di tensione tramite specifici trasduttori. Il tipo di trasduttore utilizzato determina il tipo di accelerometro e le sue applicazioni.

Gli accelerometri piezoresistivi utilizzano estensimetri che, legati alla massa di prova, variano

la propria resistività a seguito di una deformazione, generando una variazione di tensione proporzionale.

Gli accelerometri piezoelettrici, sono invece composti da un materiale piezoelettrico che, mantenendo sospesa la massa di prova, varia la sua distribuzione di carica a seguito di uno spostamento di essa. Questo cambiamento causa la formazione di un potenziale elettrico proporzionale alla deformazione.

Gli accelerometri capacitivi, infine, sono formati da una capacità composta da due armature conduttive di cui una funge da massa di prova. L'accelerazione esterna influisce sulla distanza tra le armature, alterando la capacità.

In campo medico sono utilizzati attualmente i dispositivi MEMS ¹, che nel caso degli accelerometri possono essere piezoresistivi o capacitivi e con dimensioni inferiori al millimetro. Essi inoltre misurano lungo i tre assi, e sono chiamati triassiali; questo è possibile montando tre strutture di misurazione perpendicolarmente tra loro.

3.1.2 Giroscopio

Il giroscopio è un dispositivo che misura la velocità angolare di un oggetto attorno a uno o più assi sfruttando le leggi della conservazione del momento angolare. Un oggetto in rotazione genera delle forze centrifughe che risultano essere perfettamente equilibrate fra di loro, e che mantengono invariato l'asse di rotazione, fino a quando questo non viene sollecitato da forze esterne.

I giroscopi tradizionali sfruttano una massa in rotazione, ma attualmente, per applicazioni i dispositivi indossabili, sono comunemente utilizzati i giroscopi MEMS. Essi sono basati sull'effetto Coriolis: una massa vibrante soggetta a una velocità angolare ω , subisce una forza apparente chiamata forza di Coriolis, la quale è proporzionale alla velocità angolare applicata e alla velocità di vibrazione della massa.

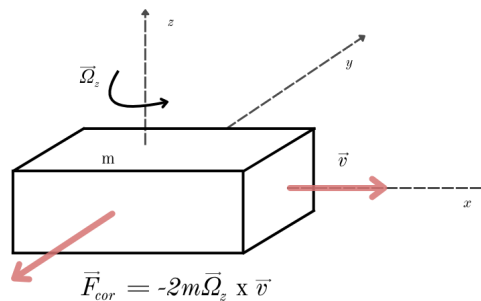


Figura 3.2: Effetto Coriolis.

¹Un dispositivo MEMS (Micro-Electro-Mechanical Systems) è un componente miniaturizzato che integra elementi meccanici, elettrici e sensori su un singolo chip di silicio. Questi permettono misurazioni precise e azioni controllate in uno spazio molto ridotto.

La forza di Coriolis è descritta da:

$$\vec{F}_{\text{cor}} = m\vec{a}_{\text{cor}} = -2m\vec{\omega} \times \vec{v}' \quad (3.2)$$

dove m è la massa, \vec{v} è la velocità della vibrazione e ω è la velocità angolare.

I giroscopi MEMS sono composti da una massa vibrante sospesa, capace di vibrare in uno o più piani, e delle molle che mantengono la massa in posizione e ne permettono la vibrazione. Quando il dispositivo ruota, la massa si sposta perpendicolarmente rispetto alla direzione della vibrazione a causa della forza di Coriolis. La deformazione viene poi rilevata tramite sensori capacitivi o piezoelettrici.

I giroscopi MEMS, hanno svariate applicazioni nel campo dei dispositivi indossabili poiché possiedono dei vantaggi rispetto a quelli tradizionali. Essi combinano precisione, compattezza, affidabilità e basso consumo energetico.

3.1.3 Magnetometro

Il magnetometro è il dispositivo deputato alla misurazione di intensità e direzione dei campi magnetici. In particolare, i magnetometri MEMS, sfruttano la forza di Lorentz e sono formati da una massa conduttiva sospesa, legata a quattro molle ancorate in modo tale da impedirne la rotazione. Se questi dispositivi sono attraversati da un campo magnetico, si genera una forza ortogonale alla direzione della corrente e al campo magnetico stesso.

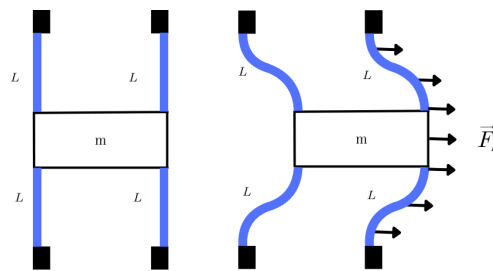


Figura 3.3: Schema funzionale del magnetometro.

La forza di Lorentz, che si forma su ogni molla attraversata da una corrente i , viene descritta da:

$$\vec{F}_L = L\vec{i} \times \vec{B} \quad (3.3)$$

Le molle percorse da corrente, in presenza di un campo magnetico perpendicolare ad esse, sono soggette a un movimento dovuto alla forza di Lorentz, che viene misurato mediante sensori capacitivi legati alla massa mobile.

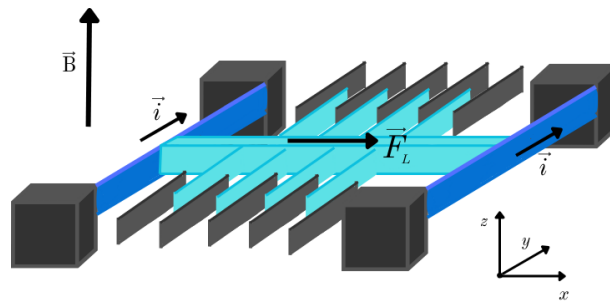


Figura 3.4: Schema del magnetometro dotato di sensori capacitivi.

Se il campo magnetico presenta componenti lungo y , il prodotto vettoriale risulta nullo, invece quando presenta componenti lungo x il prodotto vettoriale genera una componente lungo z , asse in cui è impedito il movimento delle molle, per cui la struttura non è sensibile alla forza. Si è così costruito un magnetometro uniassiale e sensibile solamente sull'asse x . Per rilevare il campo magnetico lungo i tre assi è possibile posizionare tre sensori di questo tipo perpendicolarmente tra loro.

3.2 Microfono

Il microfono è un trasduttore che trasforma le onde sonore in segnali elettrici sfruttando il movimento del diaframma² in risposta alla pressione sonora. Il movimento del diaframma viene poi convertito in un segnale elettrico sfruttando principi differenti a seconda del tipo di microfono.

Le tipologie più comuni sono i microfoni MEMS a condensatore. Essi sfruttano il principio della capacità, simile a quelli dei microfono a condensatore tradizionali, con una delle due armature composta dal diaframma. Le armature sono poste ad una distanza d , mentre l'aria che le separa funge da dielettrico. In condizioni di equilibrio, la capacità è data da:

$$C_0 = \frac{\epsilon_0 A}{d(P_0)} \quad (3.4)$$

dove $d(P_0)$ è la distanza tra le armature a pressione atmosferica, A è la superficie dell'armatura e ϵ_0 è la permittività elettrica dell'aria. Le vibrazioni indotte sul diaframma dalla pressione acustica, corrisponderanno a una variazione di capacità proporzionale al segnale di tensione generato.

²Il diaframma è una membrana sottile che vibra in risposta alle onde sonore.

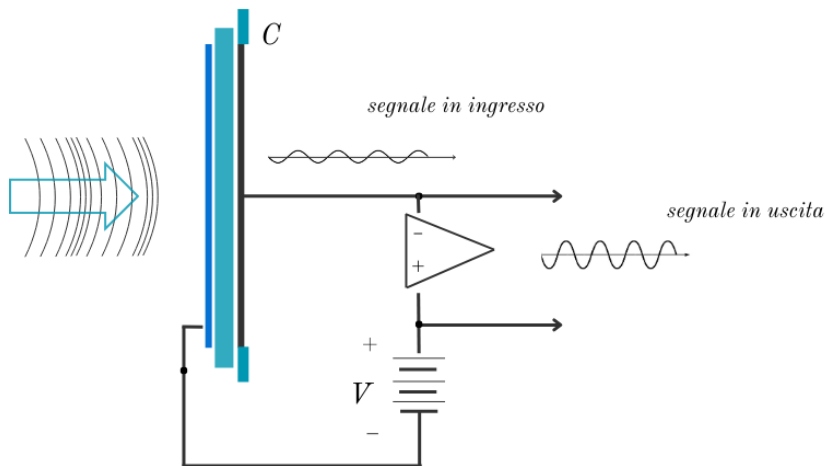


Figura 3.5: Schema di un microfono a condensatore tradizionale.

In genere, i microfoni MEMS, sono costruiti su una struttura di supporto semiconduttrice e includono un preamplificatore audio, realizzato con semiconduttori, che converte la capacità variabile in un segnale elettrico.

Nel caso di microfoni digitali MEMS, è necessario aggiungere un convertitore ADC (Analog-to-Digital Converter) che trasforma il segnale analogico in digitale. Il segnale può essere convertito in singoli bit attraverso la modulazione PDM(Pulse Density Modulation).

3.3 Ossimetro

L'ossimetro, comunemente utilizzato all'interno dei pulsimetri, è un sensore deputato alla misurazione di ossigeno nel sangue, indicata come la proporzione di ossiemoglobina (HbO_2) rispetto alla deossiemoglobina (Hb). La tecnica di misurazione si basa sulla fotopletismografia (PPG), tecnica che sfrutta la variazione dell'assorbimento della luce attraverso i tessuti per rilevare la quantità di ossigeno nel sangue e il volume di esso presente nei tessuti. Il principio alla base della saturimetria si fonda sulla legge di Beer che descrive come varia l'intensità della luce assorbita quando questa attraversa una soluzione. Assumendo un raggio monocromatico di intensità I_0 che attraversa una soluzione, esso sarà riflesso, assorbito e trasmesso. L'intensità della luce che attraversa il mezzo viene quindi a diminuire esponenzialmente con l'aumentare della distanza secondo la legge di Beer:

$$I = I_0 e^{-\varepsilon(\lambda)cd} \quad (3.5)$$

dove $\varepsilon(\lambda)$ è il coefficiente di estinzione del mezzo alla lunghezza d'onda λ , c è la concentrazione della sostanza e d è la distanza di percorsa dalla raggio luminoso.

Ai fini della trattazione è possibile definire due grandezze fisiche, la trasmittanza T e

l'assorbanza A :

$$T = \frac{I}{I_0} = e^{-\varepsilon(\lambda)cd} \quad ; \quad A = -\ln\left(\frac{I}{I_0}\right) = \varepsilon(\lambda)cd \quad . \quad (3.6)$$

La trasmittanza viene definita come la capacità di un materiale di lasciarsi attraversare da una parte della luce incidente, invece l'assorbanza come l'intensità di radiazione elettromagnetica che viene assorbita da un corpo. Queste due quantità sono strettamente legate tra loro: quando la trasmittanza aumenta, l'assorbanza diminuisce, e viceversa.

Il sangue viene assunto come una soluzione composta da due tipi di emoglobina, ossiemoglobina HbO_2 e deossiemoglobina Hb , ciascuna con differenti coefficienti di estinzione a diverse lunghezze d'onda del raggio incidente.

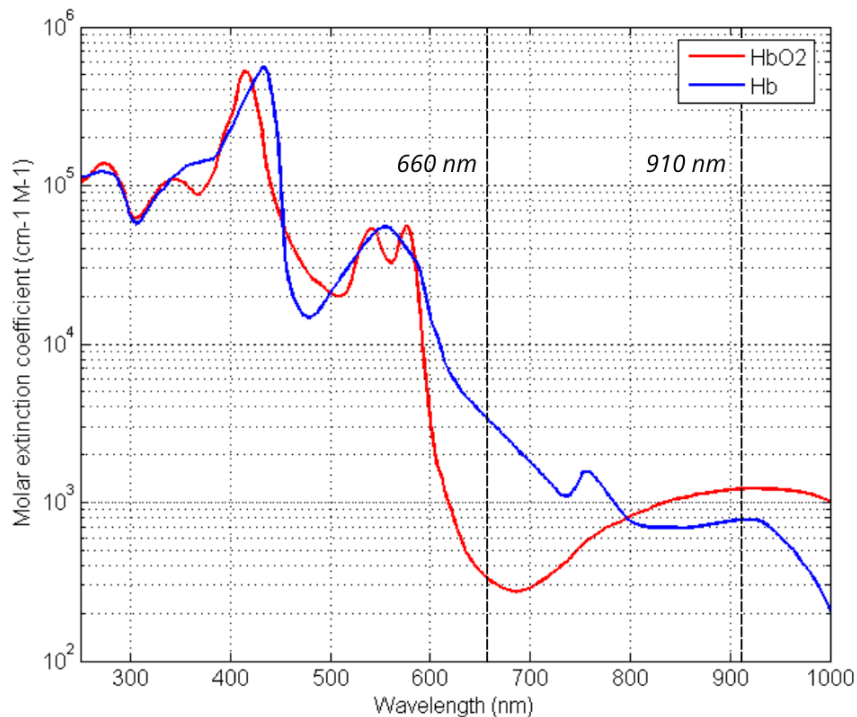


Figura 3.6: Coefficiente di estinzione di HbO_2 e Hb . Figura adattata da [11].

Tipicamente, l'ossimetro utilizza due lunghezze d'onda: una nella banda del rosso(660 nm) e una nella banda del vicino infrarosso(910-940 nm), selezionate per massimizzare la differenza di assorbimento tra HbO_2 e Hb . Tuttavia queste variano leggermente a seconda delle specifiche applicazioni.

Conoscendo i vari coefficienti di estinzione a queste lunghezze d'onda si è in grado di calcolare la percentuale di saturazione di ossiemoglobina SpO_2 nel sangue. La tecnica fotopleletismografica è inoltre utile alle misurazione della frequenza cardiaca e dei battiti in tempo reale, poiché capace di rilevare le variazioni di volume del sangue nei tessuti causate appunto dal battito cardiaco.

4 Elaborazione e analisi dei segnali acquisiti

L'elaborazione dei segnali acquisiti è una fase essenziale ai fini dell'estrazione dei parametri e della successiva classificazione mediante algoritmi di machine learning. Prima di poter applicare questi algoritmi, è necessario eseguire una serie di operazioni di pre-elaborazione sui segnali, come filtrazione e modulazione.

Nel capitolo precedente sono stati descritti i sensori utili all'acquisizione dei segnali di cui si analizzerà l'elaborazione nel presente capitolo. Vengono presi in esame vari metodi di elaborazione applicati a segnali acquisiti mediante dispositivi indossabili da polso. In particolare, analizzeremo tecniche di pre-elaborazione come la rimozione del rumore mediante filtri adeguati e il ricampionamento.

Uno degli studi di riferimento più pertinente al tipo di analisi proposta è Watch-PD study, descritto nel relativo articolo *"Using a smartwatch and smartphone to assess early Parkinson's disease in the WATCH-PD study"*[10]. Gli autori hanno utilizzato dispositivi off-the-shelf, in particolare un'Apple Watch, un Iphone e il sensore IMU OPAL, citato precedentemente, per il monitoraggio di vari parametri tra cui la camminata, le funzioni psicomotorie mediante finger-tapping, i tremori, lo stato cognitivo e il linguaggio. La combinazione di questi parametri si è dimostrata efficace per il riconoscimento di caratteristiche motorie e non motorie distintive del MDP nelle fasi precoci. Tuttavia, lo studio ha evidenziato delle limitazioni, come la perdita di dati dovuta a restrizioni nei permessi del dispositivo o problemi tecnici, all'utilizzo non standardizzato dei dispositivi, spesso indossati su lati differenti dai partecipanti, e la popolazione di studio poco diversificata, costituita in gran parte da individui della stessa etnia.

Inoltre, si sono presi in esame anche altri studi, poiché la fase di elaborazione viene descritta in modo più chiaro e accessibile o, come nel caso dell'analisi vocale, più attinente ad un'acquisizione passiva dei dati di interesse.

4.1 Accelerazione al polso

L'analisi dell'accelerazione proveniente da dispositivi indossabili da polso sta emergendo come una possibilità per identificare il rischio di sviluppare il MDP anni precedentemente alla diagnosi. Nello studio Watch-PD[10] è stata svolta un'analisi della camminata, in cui è stata rilevata dai pazienti con Parkinson, una ridotta ampiezza di oscillazione e movimento del braccio, e tempi di supporto maggiori rispetto al gruppo di controllo. Le misurazioni sono però state rilevate dalla

combinazione di smartwatch e smartphone.

Recentemente lo studio condotto da Schalkamp et al. [2], ha analizzato i dati raccolti da accelerometro Axivity AX3 indossato al polso per un periodo di 7 giorni. Per garantire che i dati ricavati fornissero delle informazioni qualitativamente simili, i dispositivi utilizzati per l'acquisizione sono stati calibrati con la gravità locale; sono stati identificati periodi di stazionarietà, in finestre di 10 secondi, in cui i tre assi fornivano una deviazione standard inferiore di 13mg. I periodi di stazionarietà sono stati utilizzati per ottimizzare il guadagno e l'offset per ciascun asse. I dati non attendibili a causa del superamento del range dinamico¹ del sensore o a causa di errori di registrazione sono stati eliminati [12].

I dati validi sono stati ricampionati a 100 Hz mediante interpolazione lineare, metodo facile da implementare che permette di stimare i valori mancanti tra due campioni di un segnale discreto. Successivamente si è calcolata la norma di ciascun campione, in modo da rendere il segnale una misura di intensità del movimento senza indicarne la direzione, e si è rimosso il rumore di fondo dovuto al dispositivo, utilizzando un filtro passa basso Butterworth di quarto ordine² con una frequenza di taglio di 20 Hz. Infine, con lo scopo di isolare la componente di accelerazione si è rimossa l'unità gravitazionale g .

I dati pre-processati sono stati successivamente suddivisi in epoche di 30 secondi classificate in base allo stato di attività fisica, utilizzando un algoritmo basato sul modello del Balanced Random Forest, sviluppato dal gruppo Oxford Wearables. Le categorie di classificazione sono riposo (*sleep*), sedentarietà (*sedentary*) e attività fisica leggera (*light*), moderata (*moderate*) o vigorosa (*vigorous*) secondo la classificazione Moderate-to-Vigorous Physical Activity (MVPA).

Il Random Forest Classifier è un algoritmo supervisionato applicabile sia a regressione e sia a classificazione. Esso si compone di una foresta di alberi decisionali, tutti con la stessa importanza, costruiti durante la fase di addestramento e che rappresentano la maggioranza decisionale che poi produce la classe.

Il modello di machine learning restituisce le epoche di 30 secondi etichettate, da cui si derivano, per ciascuna categoria di attività fisica, le misure di:

- Durata di attività ininterrotta;
- Media del movimento;
- Numero di interruzioni;

Inoltre per le epoche di sonno si è svolta un'analisi da cui sono stati estratti i parametri principali tra cui frequenza di risvegli notturni e frequenza di pisolini diurni.

¹Il range dinamico è l'intervallo massimo di valori in cui il sensore opera correttamente.

²Un filtro passa basso Butterworth attenua il rumore ad alte frequenze mantenendo una risposta piatta nella banda passante evitando distorsioni indesiderate del segnale. L'ordine del filtro aumenta il numero di poli, rendendo il filtro più complesso, ma garantendo una transizione più ripida tra banda passante e banda oscura

Si osserva inoltre che i parametri per l'individuazione della fase prodromica vengono spesso esaminati in modo isolato e su campioni limitati rispetto alla popolazione generale. Lo studio, pertanto, esamina la correlazione tra genetica, stile di vita, biochimica del sangue e segni distintivi del MdP prodromico. A tale scopo, è stato addestrato un modello basato sulla Regressione Logistica Lasso³.

Per valutare le performance del modello si utilizzano due parametri: l'AUCPR (Area Under the Precision-Recall Curve)⁴ e valore AUROC (Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve)⁵.

Le analisi sono state condotte su tre gruppi di controllo differenti: il gruppo di controllo di non affetti con parametri di controllo simili (Matched Unaffected Controls) per evidenziare la comparabilità e l'isolamento della condizione del MdP; il gruppo di soggetti non affetti (All Unaffected Controls), che comprende tutti gli individui privi della condizione di interesse, indistintamente da età, sesso o altre variabili; e il gruppo di controllo della popolazione generale (General Population).

Comparando i valori AUCPR del modello che utilizza esclusivamente i dati accelerometrici con quelli dai modelli che utilizzano tutti i rimanenti parametri precedentemente menzionati, si osserva un significativo miglioramento nella classificazione e nel rilevamento della fase prodromica quando il gruppo di controllo è la popolazione generale. Inoltre, la combinazione di tutti i parametri mostra un ulteriore miglioramento.

I valori AUPRC nelle tre figure presentano scale differenti sulle ordinate. Quando il gruppo di controllo è composto da individui simili (Matched Unaffected Controls), il valore AUPRC è molto elevato, a discapito del valore AUROC; si verifica il contrario quando il gruppo di controllo è costituito dalla popolazione generale (General Population). Questo comportamento è giustificato dalla natura del campione di popolazione, poiché il valore AUPRC è particolarmente sensibile ai dataset sbilanciati, dove i casi positivi sono pochi rispetto al totale. In questi casi, valori bassi di AUPRC sono comuni e indicano una maggiore difficoltà nel riconoscere correttamente i casi positivi. Al contrario, il valore AUROC è meno sensibile a tali sbilanciamenti, poiché valuta il trade-off tra sensibilità e specificità, includendo anche la capacità di identificare correttamente i veri negativi.

³La Regressione Logistica Lasso combina la regressione logistica, modello statistico utilizzata per predire la probabilità d un evento binario e la tecnica Lasso che tende a ridurre dei coefficienti di alcune variabili per migliorare l'interpretabilità e prevedere l'overfitting.

⁴L'AUPRC misura l'area sotto la curva Precision-Recall, che mostra la relazione tra la precisione (la percentuale di predizioni corrette tra i risultati positivi) e il recall (la percentuale di veri positivi identificati), per valutare l'efficacia di un modello nel distinguere tra casi positivi e negativi.

⁵L'AUROC misura l'area sotto la curva ROC, che mostra la relazione tra il tasso di veri positivi e tasso di falsi positivi, con lo scopo di quantificare il comportamento complessivo del modello.

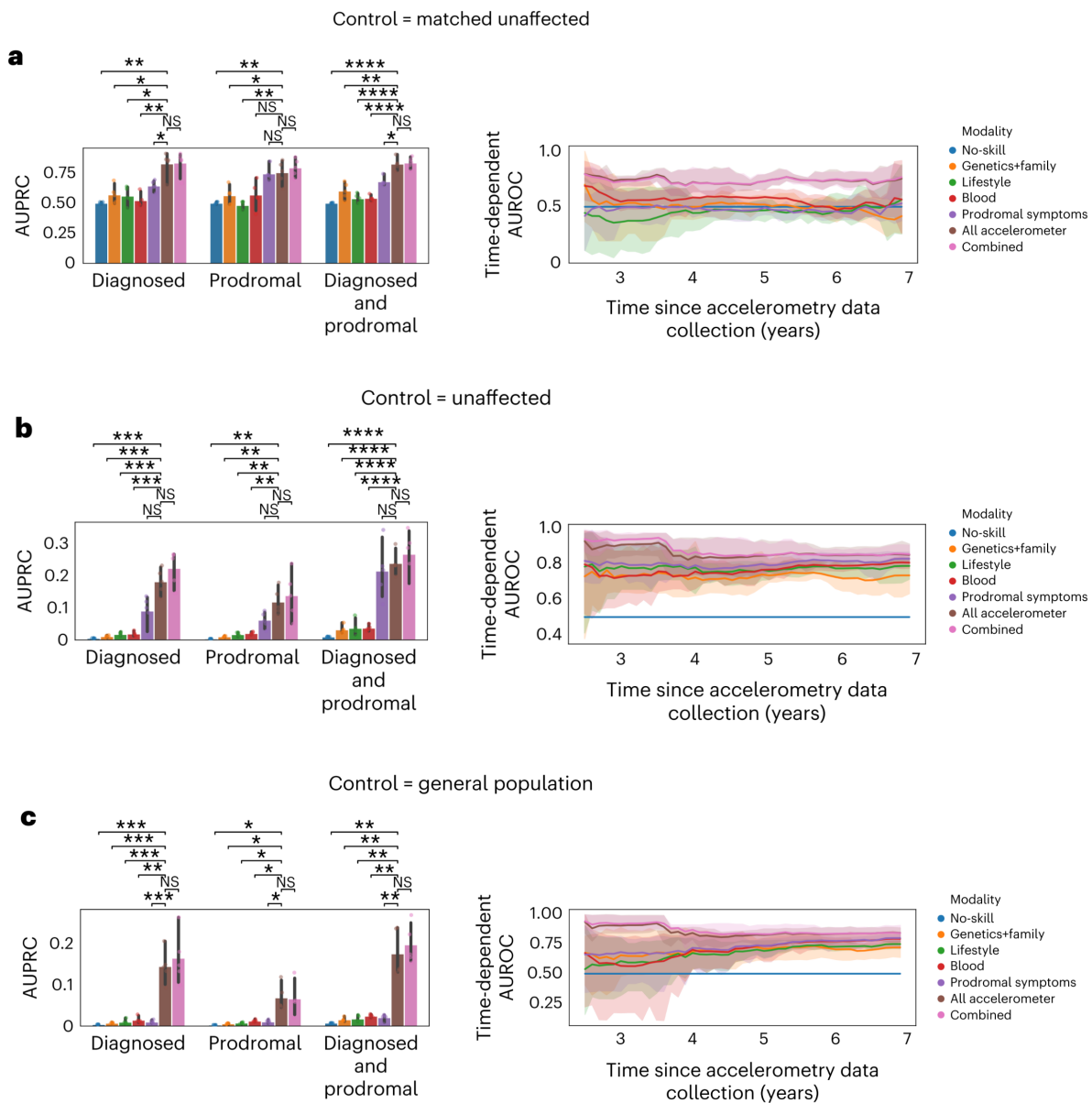


Figura 4.1: Valore AUCPR per persone con diagnosi, in fase prodromica ed entrambi e valori AUROC in funzione del tempo. Il gruppo di controllo è composto da: (a) individui non affetti abbinati per caratteristiche simili (Matched Unaffected), (b) tutti gli individui non affetti (All Unaffected) e (c) la popolazione generale (General Population). Figura adattata da [2].

4.2 Tremori

Il tremore parkinsoniano che si insorge nelle fasi iniziali è frequentemente associato a una riduzione dell'oscillazione delle braccia. Questo tremore tende a comparire in modo asimmetrico e non necessariamente prima nel braccio dominante.

Lo studio Watch-PD[10], condotto da Adams et al., si è proposto di monitorare il tremore passivo per la sua classificazione e la comparazione mediante regressione lineare, con la scala MDS-UPDRS⁶, al fine di individuare i parametri che permettono di rilevare il MdP nelle fasi iniziali. L'analisi, in questo caso, viene condotta su dati acquisiti mediante smartwatch in cui si rilevano momenti di tremore passivo per una durata complessiva di almeno 24 ore. I dati raccolti vengono successivamente elaborati utilizzando il software API Movement Disorders, il quale assegna a ogni minuto di registrazione, un punteggio di classificazione del tremore in una delle seguenti categorie: nessuno, lieve, forte o sconosciuto.

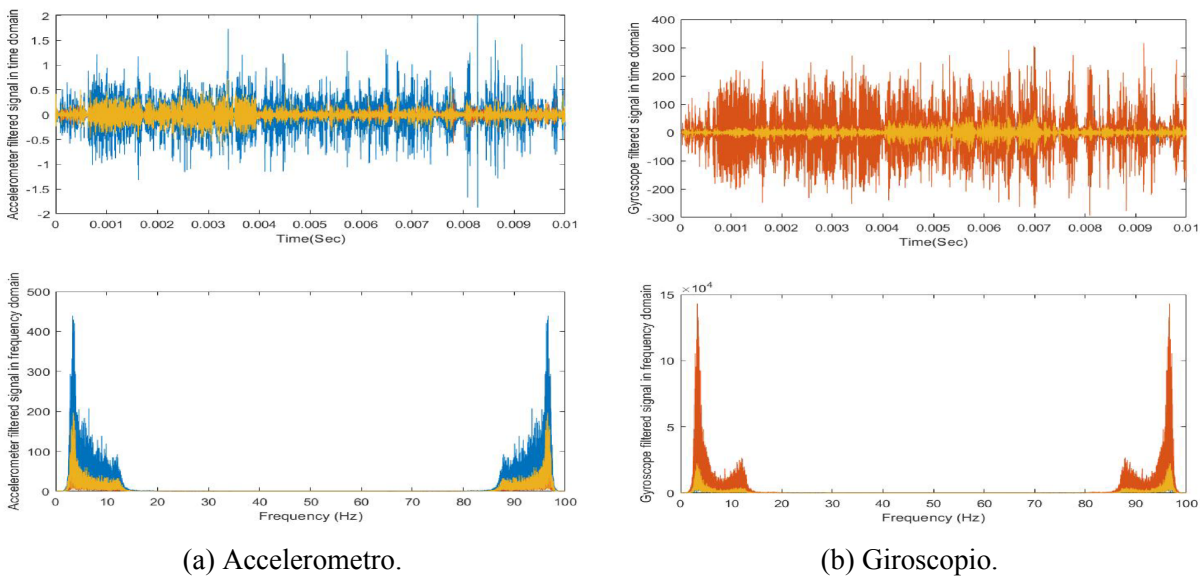
Lo studio condotto da Channa et al.[4] ha invece proposto un dispositivo chiamato A-WEAR, composto da un giroscopio e un accelerometro, entrambi triassiali, con lo scopo di assistere i neurologi nella loro diagnosi e classificare lo stadio del tremore.

L'acquisizione avviene in un ambiente domestico ma in presenza di un neurologo. I tipi di tremore che ci si prefissa di analizzare sono: il tremore a riposo durante il riposo degli avambracci, il tremore posturale durante il mantenimento del braccio flesso e teso, e il tremore d'azione quando si sta eseguendo un'attività.

La frequenza del tremore degli arti è sempre inferiore a 13 Hz, per cui, per garantire un'acquisizione coerente e accurata, il segnale viene acquisito con una frequenza di campionamento di 100 Hz, valore ampiamente superiore alla frequenza minima richiesta dal teorema di Nyquist. Successivamente il segnale viene filtrato mediante un filtro passabanda Butterworth IIR di 10° ordine con frequenze di cut-off di 2-20 Hz, che corrisponde all'intervallo in cui si trovano le frequenze del tremore.

Il segnale visualizzato nel tempo e in frequenza, mediante FFT, successivamente al filtraggio appare privo di rumore e frequenze indesiderate. È importante notare che le frequenze tra 90 e 100 Hz visibili nello spettro in 4.2a e 4.2b, sono il risultato di artefatti di campionamento e non influiscono sull'analisi delle frequenze del tremore, che si concentrano nell'intervallo inferiore a 20 Hz.

⁶La scala MDS-UPDRS, versione modificata dell'UPDRS, è più completa poiché migliora la rilevazione di sintomi non motori e motori e la precisione nella valutazione delle complicazioni motorie e cliniche



(a) Accelerometro.

(b) Giroscopio.

Figura 4.2: Visualizzazione dei segnali nel tempo e in frequenza prima e dopo al filtraggio. Figura adattata da [4].

Le caratteristiche estratte nel dominio del tempo si dividono in lineari e non lineari. Tra le caratteristiche lineari si calcolano media, deviazione standard (STD), radice quadrata della media dei quadrati (RMS), utili a verificare la regolarità del segnale, e successivamente valore di picco, asimmetria di distribuzione e curtosi (allontanamento dalla normalità distributiva) utili all'analisi del comportamento dei segnali. Le caratteristiche non lineari sono invece l'entropia e la dimensione di correlazione, misura che quantifica la complessità e l'auto somiglianza di un segnale.

Nel dominio della frequenza successivamente alla visualizzazione nella finestra di Hamming si calcolano ampiezza, frequenza di picco e potenza della banda di interesse.

La classificazione avviene poi automaticamente mediante algoritmi di machine learning supervisionati, come il KNN (K-Nearest Neighbors), dove le previsioni si basano sulla maggioranza delle etichette dei suoi K vicini più prossimi, e non supervisionati come l'NN Clustering (Neural Network Clustering), che utilizza le reti neurali per identificare gruppi naturali in dati non etichettati essendo capace di creare cluster di dati simili.

Per l'identificazione del tremore, vengono selezionati i parametri discriminanti più affidabili, tra cui figurano l'entropia approssimata, la dimensione di correlazione, l'ampiezza di picco e le energie di banda di ciascun asse del giroscopio e del accelerometro. Questi parametri vengono utilizzati per addestrare le reti neurali, consentendo di ottenere modelli con dimensioni e complessità inferiori rispetto a quelli standard. In questo modo il braccialetto A-WEAR proposto è capace di fornire le caratteristiche rilevanti e più significative, che sono classificate utilizzando i metodi KNN e NN clustering, i quali hanno un'accuratezza del 91,7% e una diagnosi corretta di 34 su 40 soggetti.

4.3 Analisi vocale

L'analisi vocale e del linguaggio è stata esplorata con segnali acquisiti da smartphone dotati di microfoni con modalità differenti. Alcuni studi infatti prediligono l'analisi di fonazioni di vocali e sillabazioni sostenute, invece è possibile anche estrarre le informazioni necessarie da conversazioni spontanee.

Lo studio Watch-PD[10], condotto da Adams et al., acquisisce i segnali durante attività di lettura ad alta voce e di fonazione, con un microfono con frequenza di campionamento pari a 32 KHz e analizzati mediante codice Python personalizzato. In particolare le caratteristiche di interesse come jitter⁷, shimmer⁸, statistiche della frequenza fondamentale e Mel Frequency Cepstral Coefficients (MFCC)⁹ sono state individuate e calcolate utilizzando l'interfaccia Parslmouth che permette l'utilizzo del Praat, software per l'analisi audio della voce e del parlato, e la libreria Librosa, disponibile su Python per l'analisi audio.

Lo studio condotto da Kovac et al.[13] si focalizza invece sull'analisi di segnali passivi registrati ad esempio durante le chiamate, senza richiedere un'interazione attiva con il dispositivo. I segnali sono stati acquisiti, in una stanza non insonorizzata, con un microfono a condensatore, e su ciascun segnale, sono stati introdotti tre tipi di rumore ambientale: rumore dell'auto durante la guida, rumore in città, quindi dovuto a persone e macchine, e rumore dovuto alla televisione. Per aggiungere il rumore sono state effettuate le operazioni di ricampionamento del segnale di rumore con frequenza di 16 kHz, esso è stato successivamente regolato in durata e normalizzato, in modo da avere valore massimo 1 e si è normalizzato anche il segnale originale. Infine si è calcolata la potenza di entrambi i segnali da cui si ricava il parametro SNR (signal-noise-ratio) e si è sommato il segnale originale al rumore attenuato di un coefficiente C :

$$C = \sqrt{10 \frac{(SNR - SNR_M)}{10}} \quad (4.1)$$

L'estrazione dei parametri di interesse è stata effettuata direttamente dal segnale con rumore, riconoscendo effettivamente i periodi di attività vocale. Il segnale viene analizzato dal VAD (Voice Activity Detector) con lo scopo di rilevare le finestre in cui si ha attività dell'individuo nella conversazione, che poi subiscono Voice Check per valutare effettivamente la presenza di una conversazione. Le analisi per identificare le attività vocali sono state eseguite sfruttando i PRAAT tools, utili all'analisi audio della voce e del parlato e sviluppati dall'università di Amsterdam.

⁷Il parametro jitter misura la variazione di frequenza tra cicli vocali.

⁸Il parametro shimmer misura la variazione di ampiezza tra cicli vocali.

⁹Gli MFCC sono la rappresentazione numerica delle caratteristiche spettrali di un segnale audio sulla scala Mel, scala non lineare che riflette la risposta del nostro udito alle frequenze.

Successivamente per l'estrazione dei parametri di interesse fonetici e parametri riferiti alle pause, sono stati sfruttati su MATLAB, rispettivamente, le toolbox Troparion [<https://github.com/Mak-Sim/Troparion>] e Covarep [<http://covarep.github.io/covarep>].

Le caratteristiche fonatorie, come shimmer e jitter, devono essere in durata maggiori di 100 ms, altrimenti non si hanno abbastanza cicli vocali. Si consideri che la frequenza fondamentale di una persona può essere inferiore a 10 Hz, corrispondente a 10 ms, per cui sono necessari almeno cinque cicli per ottenere un segnale di durata di 100 ms.

Le caratteristiche che misurano le pause di articolazione sono SPIR¹⁰, DurMED¹¹ e DurMAD¹² richiedono pause con durata maggiore di 50 ms ma minori di 2s [basati sulle pause silenziose della lingua inglese nordamericana].

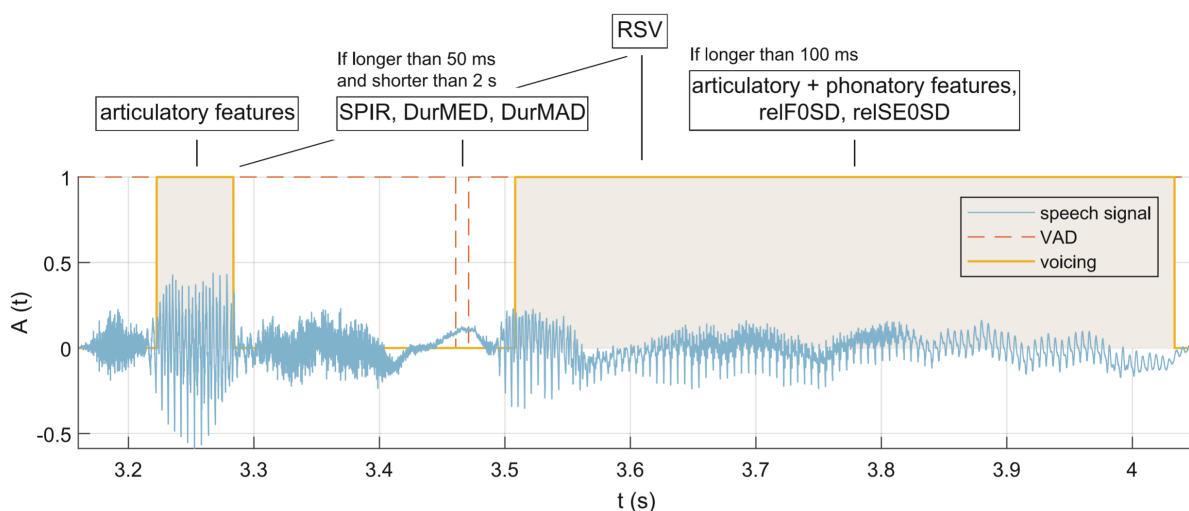


Figura 4.3: Parametrizzazione di un segnale vocale mediante Voice Activity Detector VAD. Sulle ordinate l'ampiezza del segnale in funzione del tempo. Il segnale in cui viene rilevata attività fonatoria (in giallo) se maggiore di 100 ms è utile all'estrazione di parametri d'articolazione e di fonazione, altrimenti solo dei parametri d'articolazione. Invece i parametri SPIR, DurMED e DurMAD si riferiscono all'analisi delle pause. Figura adattata da [13].

Successivamente, le caratteristiche estratte sono state analizzate da algoritmi di machine learning, basati su Extreme Gradient Boosting (XGBoost), per prevedere i punteggi clinici. L'algoritmo XGBoost combina più modelli deboli per la formazione di un modello complessivo più potente, con l'idea di costruzione di sequenze di modelli che correggono gli errori dei precedenti (Boosting).

I risultati della classificazione sono illustrati nella classificazione AUROC in Figura 4.4.

¹⁰Il parametro SPIR fornisce il numero delle pause maggiori di 50 ms e minori di 2 s rispetto al tempo totale della conversazione.

¹¹Il parametro DurMED misura la durata mediana dei silenzi maggiori di 50 ms e minori di 2 s.

¹²Il parametro DurMAD misura la deviazione assoluta mediana dei silenzi maggiori di 50 ms e minori di 2 s.

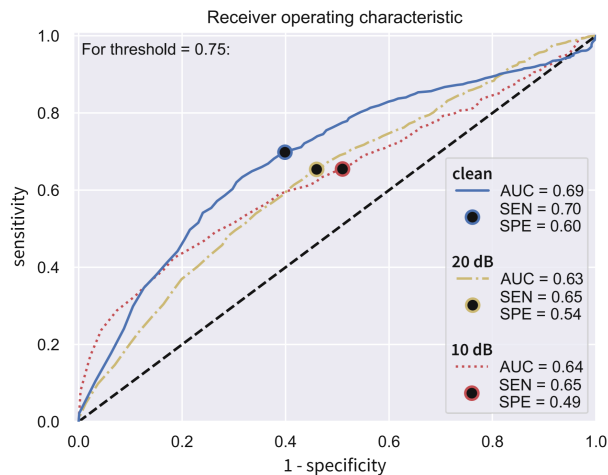


Figura 4.4: Curva ROC per ogni differente scenario con rumore di 20 dB, 10 dB e nessuno. Figura adattata da [13].

Inoltre i risultati dell'analisi di correlazione lineare mostrano una forte relazione tra le caratteristiche ottenute e i punteggi di alcune scale cliniche, che diminuisce con l'aumento del rumore nei segnali. Tuttavia anche in presenza di rumore caratteristiche come shimmer e jitter garantiscono selettività rendendo il modello più robusto.

4.4 Ciclo sonno-veglia

L'analisi del ciclo sonno-veglia è stata trattata nella ricerca discussa nella sezione 4.1. L'acquisizione avviene mediante accelerometro, e l'elaborazione segue le modalità discusse nel paragrafo. Il segnale, suddiviso in epoche di 30 secondi, viene etichettato con lo stato di sonno, e da esso vengono estratti parametri che includono frequenza di risvegli notturni e frequenza di pisolini diurni.

Tuttavia, la combinazione di un sensore IMU e dell'ossimetro consente una classificazione più sensibile delle fasi del sonno, basandosi sull'attività cardiaca e sui movimenti del corpo. Poiché viene analizzato il segnale in modo cooperativo, è fondamentale che i clock¹³ di ciascun dispositivo siano sincronizzati.

La rete neurale costruita e addestrata nello studio condotto da Fonseca et al. [14] permette una classificazione selettiva delle fasi di sonno in epoche di 30 secondi. I segnali in ingresso, provenienti da accelerometro e fotopleletismografia (PPG), sono elaborati in modo differente.

I dati dell'accelerometro sono utilizzati per identificare le finestre in cui l'individuo non fosse fisicamente attivo o in movimento. Questi dati vengono dapprima filtrati mediante un filtro

¹³Il clock è un componente che fornisce una temporizzazione alle operazioni di acquisizione dei dati. Funziona come un timer che regola l'inizio di ogni intervallo di campionamento e la frequenza con cui i dati vengono acquisiti.

Butterworth passa basso di terzo ordine con frequenza di cut-off 1 Hz, e successivamente analizzati per ciascun secondo, quantificando l'accelerazione verticale, la cadenza del movimento e la periodicità.

Le attività che coinvolgono il movimento di tutto il corpo sono analizzate in finestre di 30 secondi da cui si calcola media, deviazione standard e valore massimo. Infine, è stato utilizzato un algoritmo di classificazione lineare Bayesiano¹⁴ per stimare la probabilità che l'individuo si trovasse in fase di riposo. Sono stati scartati gli intervalli con probabilità inferiore al 30%.

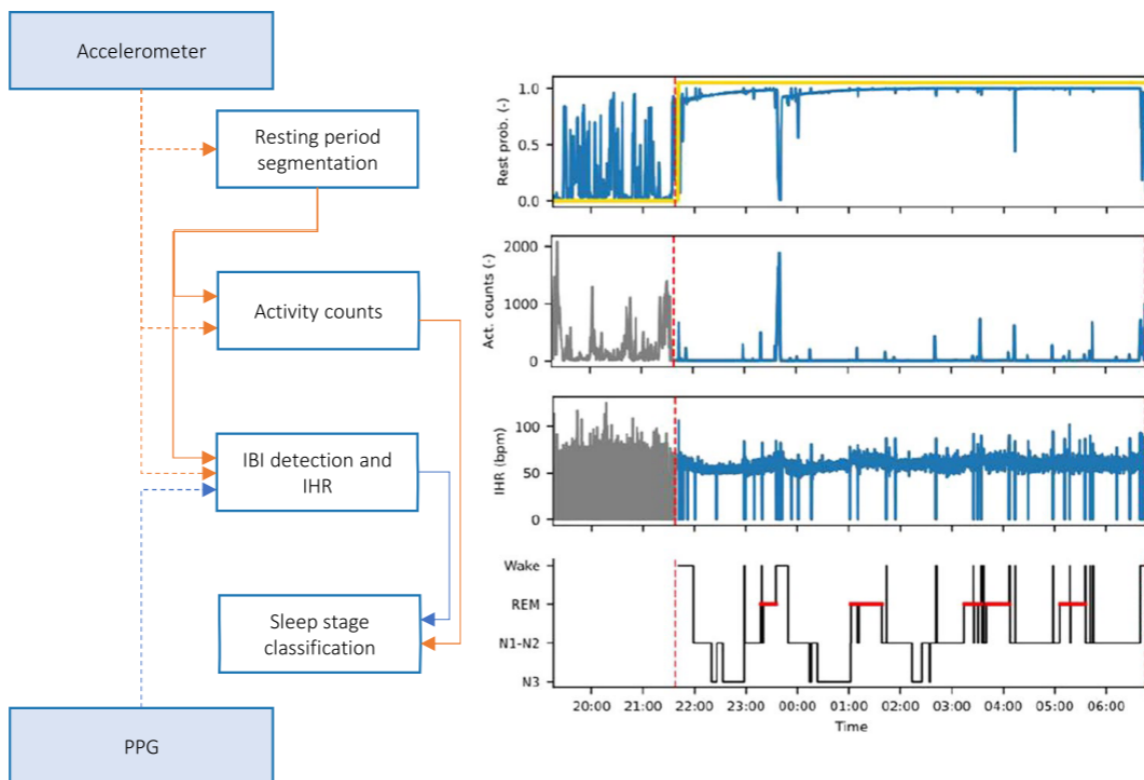


Figura 4.5: Fasi di elaborazione per la classificazione delle fasi del sonno. Dall'alto verso il basso essi rappresentano: la probabilità dei partecipanti di trovarsi nella fase di riposo, la quantificazione del movimento e delle attività, il rilevamento della frequenza cardiaca e infine la classificazione delle fasi del sonno. Figura adattata da [14].

Il segnale proveniente da fotopleletismografia permette di rilevare la frequenza cardiaca istantanea (IHR) identificando i punti caratteristici nella forma d'onda, in cui la derivata prima vale zero e quelle successive si spostano verso un valore positivo. Si cercano quindi i minimi locali della forma d'onda. I minimi locali registrati contemporaneamente a valori accelerometrici maggiori

¹⁴Il modello lineare Bayesiano utilizza il teorema di Bayes per decidere a quale categoria appartiene un dato, basandosi su variabili indipendenti. Calcola le probabilità di diverse categorie e seleziona quella con la probabilità più alta.

ai 0,1 g sono scartati poiché probabilmente rilevati e causati durante artefatti di movimento.

L'intervallo di tempo tra minimi consecutivi della fotopletiografia è stato utilizzato inoltre per rappresentare la serie degli intervalli interbattito (IBI). Dati successivamente ricampionati a 10 Hz, invertiti e moltiplicati per 60 per ottenere una rappresentazione di battiti per minuto (bpm).

Il modello sviluppato, PPG-NN ha mostrato prestazioni di classificazione superiore e tempo di esecuzione inferiore ai modelli basati sulla variabilità della frequenza cardiaca(HRV). Tuttavia l'algoritmo presenta un'elevata sensibilità all'età e al movimento. In particolare, ha avuto prestazioni migliori negli adolescenti e ha mostrato accuratezza inferiore nei pazienti affetti da disturbi del movimento.

5 Risultati

La ricerca sulla fase prodromica del Parkinson si sta spostando verso l'utilizzo di monitoraggi passivi, in cui i segnali vengono registrati senza richiedere un'interazione attiva del paziente con il dispositivo. I dati acquisiti in queste modalità hanno la caratteristica di coprire un lungo periodo di tempo, e se da una parte ciò è positivo perché permette di monitorare eventi rari, rende difficile analizzare l'enorme quantità di informazioni. Di conseguenza, è necessario utilizzare algoritmi di machine learning per identificare correlazioni specifiche all'interno di tali dati. Tuttavia, il monitoraggio tramite dispositivi indossabili può essere soggetto a errori di acquisizione, rumore e interferenze legate al movimento del dispositivo, rendendo cruciale una fase di pre-elaborazione dei dati per correggere questi artefatti prima di procedere con l'analisi tramite machine learning.

L'analisi di un singolo parametro, spesso non risulta sufficiente per un rilevamento efficace e completo della malattia, per cui si vuole proporre un'analisi combinata che tenga conto anche di fattori esterni come età, sesso o indice di massa corporea (BMI). L'integrazione di più parametri aumenta significativamente la capacità di classificazione, migliorando così l'accuratezza diagnostica.

Un dispositivo indossabile da polso, compatto e leggero, dotato di accelerometro, giroscopio, microfono e ossimetro, è in grado di acquisire dati che, analizzati individualmente, possono già essere discriminanti, ma quando correlati tra loro, potrebbero rappresentare un indicatore significativo del rischio di sviluppare la malattia.

L'acquisizione di segnali accelerometrici per un periodo di 7 giorni ha dimostrato di poter discriminare i soggetti affetti da Parkinson e quelli in fase prodromica, permettendo di condurre uno screening su larga scala nella popolazione generale. Questo approccio potrebbe facilitare l'identificazione precoce delle persone a rischio, fornendo un'indicazione sulla probabilità di sviluppare la malattia.

L'analisi dei tremori, basata sulla combinazione di accelerometro e giroscopio, ha mostrato di fornire dati sufficientemente accurati per una diagnosi robusta di tremore e bradicinesia. Inoltre, per quanto riguarda la diagnosi, questi dispositivi riescono a identificare i sintomi cardinali con un'elevata accuratezza.

Stimolando il paziente a interagire con il dispositivo tramite comandi vocali o registrazioni audio, è possibile effettuare un monitoraggio continuo della malattia e valutarne la progressione nel tempo. L'analisi passiva del parlato rappresenta una tecnica promettente per valutare la gravità della disartria e di altri disturbi vocali. Sebbene l'algoritmo non sia stato ancora testato su larga scala in contesti reali, offre una base promettente per la quantificazione dei disturbi

nell'articolazione e nella prosodia.

L'identificazione e l'analisi delle fasi del sonno sono essenziali per valutarne la qualità e per approfondire le correlazioni con il Parkinson. Come evidenziato dalla letteratura, il Parkinson è una delle poche patologie che, nella fase prodromica, si manifesta con una tendenza a frequenti risvegli notturni e pisolini diurni. Inoltre, i pazienti in fase prodromica mostrano una durata complessiva del sonno superiore rispetto al gruppo di controllo sano.

6 Conclusioni

In questa tesi si è esplorato l'utilizzo di dispositivi indossabili per il monitoraggio dei segnali prodromici del Morbo di Parkinson. L'utilizzo combinato di accelerometri, giroscopi, microfoni e ossimetri posizionati al polso, si è dimostrato efficace nell'acquisire dati fisiologici utili per la diagnosi precoce della malattia.

L'analisi accelerometrica e dei tremori ha mostrato una buona capacità di discriminazione con valori di accuratezza e AUC che supportano l'utilità di questi strumenti per uno screening a lungo termine. L'analisi vocale passiva è una tecnica di esame promettente per monitorare i cambiamenti fonatori, anche se gli algoritmi devono essere ulteriormente ottimizzati. Infine anche il monitoraggio del ciclo sonno-veglia potrebbe fornire un indicatore precoce della progressione del Parkinson.

Il principale vantaggio degli approcci impiegati risiede nell'interpretazione dei risultati collegata all'utilizzo di un braccialetto indossabile a basso costo, facile da usare e che non richiede assistenza, permettendo un utilizzo continuo e diffuso. Questa caratteristica lo rende adatto per essere utilizzato in contesti in cui le risorse mediche sono limitate, ampliando così l'accesso al monitoraggio e alla possibile diagnosi. Tuttavia, è importante considerare la necessità di validare tali dispositivi su diverse popolazioni e in condizioni reali, per garantirne l'affidabilità e l'efficacia in tutti i contesti.

L'analisi potrebbe essere ulteriormente arricchita con l'inclusione di altri parametri promettenti per la discriminazione della fase prodromica. Un esempio significativo è il finger-tapping, un parametro altamente preciso, idealmente rilevato anche interagendo con lo smartwatch tramite swipe o doppio tocco, permettendo l'estrazione di misure come l'intervallo tra tap consecutivi (Intra-tap interval), la velocità di tapping (Tapping speed) e la regolarità del tapping (Tapping regularity). Il parametro non è stato approfondito nel presente elaborato poiché non si sono trovate applicazioni in riferimento alla fase prodromica e rilevazioni mediante smartwatch. Piuttosto è stato molto più semplice studiare il parametro mediante smartphone [15].

Un'altra possibile integrazione riguarda l'ECG a 12 derivazioni, parametro ancora in fase di studio, ma potenzialmente utile. Se analizzato tramite la tecnica di Probabilistic Symbolic Pattern Recognition (PSPR), che analizza i pattern di segmentazioni dell'ECG, è possibile rilevare differenze tra il gruppo di controllo e i casi di Parkinson in fase prodromica [16].

Le potenzialità del telemonitoraggio mediante dispositivi indossabili appaiono adesso chiare e con ampie possibilità di miglioramento. In questo modo è possibile rivoluzionare la

diagnosi precoce del Parkinson, permettendo un intervento tempestivo, migliorando la qualità della vita dei pazienti e permettendone una possibile previsione, per consentire agli individui di attenzionare i propri stili di vita o sottoporsi a studi di terapie neuroprotettive. La malattia verrebbe in questo modo gestita in modo continuo e dinamico, piuttosto della tradizionale gestione episodica, e ciò consentirebbe una personalizzazione della terapia e un monitoraggio orientato al paziente.

Inoltre, gli algoritmi di machine learning rappresentano un valido supporto per la diagnosi precoce, e la loro ottimizzazione potrebbe migliorare la generalizzazione delle analisi, garantendo al contempo una maggiore affidabilità.

Bibliografia

- [1] E. Fumagalli, *Parkinson: riconoscere segni e sintomi della sindrome parkinsoniana, informazioni pratiche di carattere diagnostico e cenni di terapia per il Medico di Medicina Generale*, Materiale corso ECM per sito FAD della rivista Doctor, Area Neurologica SIMG, 2024. indirizzo: [online]https://www.simg.it/documenti/aree_cliniche/Neurologica/materiale_didattico/n.%203%20PARKINSON.pdf.
- [2] A. K. Schalkamp, K. J. Peall, N. A. Harrison e C. Sandor, «Wearable movement-tracking data identify Parkinson's disease years before clinical diagnosis,» *Nature Medicine*, vol. 29, n. 8, pp. 2048–2056, 2023. DOI: 10.1038/s41591-023-02440-2. indirizzo: <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02440-2>.
- [3] A. Schrag, L. Horsfall, K. Walters, A. Noyce e I. Petersen, «Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study,» *The Lancet Neurology*, vol. 14, n. 1, pp. 57–64, 2015. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70287-X.
- [4] A. Channa, R.-C. Ifrim, D. Popescu e N. Popescu, «A-WEAR Bracelet for Detection of Hand Tremor and Bradykinesia in Parkinson's Patients,» *Sensors*, vol. 21, n. 3, p. 981, 2021. DOI: 10.3390/s21030981. indirizzo: <https://doi.org/10.3390/s21030981>.
- [5] W. Maetzler, A. Mirelman, A. Pilotto e R. Bhidayasiri, «Identifying Subtle Motor Deficits Before Parkinson's Disease is Diagnosed: What to Look for?» *Journal of Parkinson's Disease*, 2024, Advance online publication. DOI: 10.3233/JPD-230350. indirizzo: <https://doi.org/10.3233/JPD-230350>.
- [6] A. Brink-Kjaer, N. Gupta, E. Marin et al., «Ambulatory Detection of Isolated Rapid-Eye-Movement Sleep Behavior Disorder Combining Actigraphy and Questionnaire,» *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, vol. 38, n. 1, pp. 82–91, 2023. DOI: 10.1002/mds.29249. indirizzo: <https://doi.org/10.1002/mds.29249>.
- [7] A. Govindu e S. Palwe, «Early detection of Parkinson's disease using machine learning,» *Procedia Computer Science*, vol. 218, pp. 249–261, 2023, International Conference on Machine Learning and Data Engineering, ISSN: 1877-0509. DOI: 10.1016/j.procs.2023.01.007.
- [8] K. B. Wilkins, M. N. Petrucci, Y. Kehnemouyi et al., «Quantitative Digitography Measures Motor Symptoms and Disease Progression in Parkinson's Disease,» *Journal of Parkinson's Disease*, vol. 12, n. 6, pp. 1979–1990, 2022. DOI: 10.3233/JPD-223264. indirizzo: <https://doi.org/10.3233/JPD-223264>.

- [9] M. Canonico, F. Desimoni, A. Ferrero et al., «Gait Monitoring and Analysis: A Mathematical Approach,» *Sensors*, vol. 23, n. 18, p. 7743, 2023. DOI: 10.3390/s23187743. indirizzo: <https://doi.org/10.3390/s23187743>.
- [10] J. L. Adams, T. Kangarloo, B. Tracey et al., «Using a smartwatch and smartphone to assess early Parkinson's disease in the WATCH-PD study,» *npj Parkinson's Disease*, vol. 9, p. 64, 2023. DOI: 10.1038/s41531-023-00497-x. indirizzo: <https://doi.org/10.1038/s41531-023-00497-x>.
- [11] W. C. contributors, *Fig 1 - The molar extinction coefficient of HbO2 and Hb*, https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Fig_1_-_The_molar_extinction_coefficient_of_HbO2_and_Hb.png, Accessed: [date you accessed the image], 2020.
- [12] A. Doherty, D. Jackson, N. Hammerla et al., «Large Scale Population Assessment of Physical Activity Using Wrist Worn Accelerometers: The UK Biobank Study,» *PLoS One*, vol. 12, n. 2, e0169649, 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0169649. indirizzo: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169649>.
- [13] D. Kovac, J. Mekyska, L. Brabenec, M. Kostalova e I. Rektorova, «Research on Passive Assessment of Parkinson's Disease Utilising Speech Biomarkers,» in *Pervasive Computing Technologies for Healthcare*, ser. Lecture Notes of the Institute for Computer Sciences, Social Informatics and Telecommunications Engineering, A. Tsanas e A. Triantafyllidis, cur., vol. 488, Springer, 2023, pp. 259–273. DOI: 10.1007/978-3-031-34586-9_18. indirizzo: https://doi.org/10.1007/978-3-031-34586-9_18.
- [14] P. Fonseca, M. Ross, A. Cerny et al., «A computationally efficient algorithm for wearable sleep staging in clinical populations,» *Scientific Reports*, vol. 13, n. 1, p. 9182, 2023. DOI: 10.1038/s41598-023-36444-2. indirizzo: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-36444-2>.
- [15] N. Gaw, J. Li e H. Yoon, «A novel semi-supervised learning model for smartphone-based health telemonitoring,» *IEEE Transactions on Automation Science and Engineering*, vol. 21, n. 1, pp. 428–441, 2022.
- [16] O. Akbilgic, R. Kamaleswaran, A. Mohammed et al., «Electrocardiographic changes predate Parkinson's disease onset,» *Scientific Reports*, vol. 10, n. 1, p. 11319, 2020. DOI: 10.1038/s41598-020-68241-6.