



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA



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

**“La Polisonnografia per lo studio del sonno:  
conversione ed armonizzazione del Cleveland Family Study  
per l’analisi dell’elettroencefalogramma”**

**Relatore: Dott. Marco Castellaro**

**Laureando/a: Cecilia Rossi**

**Correlatore: Prof. Giovanni Sparacino**

**ANNO ACCADEMICO 2021– 2022**

**Data di laurea: 19/09/2022**

## Indice:

### Capitolo 1: La Polisonnografia

1a. Introduzione e Storia .....	2
1b. Segnali e Strumentazione .....	2
1c. Applicazioni Diagnostiche .....	8
1d. Tracciato Polisonnografico e Metodi di Interpretazione .....	10

### Capitolo 2: Sleep Staging

2a. Il Sonno .....	13
2b. Larghezze di Banda, Forme d'Onda dell'Attività Cerebrale durante il sonno ....	13
2c. Stadi del Sonno e Criteri di Scoring .....	15
2d. Ipnogramma .....	20
2e. Interpretazione ed Applicazione Diagnostica dello Sleep Scoring .....	21

### Capitolo 3: Arousals e la loro Identificazione

3a. Definizione .....	23
3b. Criteri di Identificazione .....	23
3c. Significato Fisiologico degli Arousals ed Utilità Diagnostica .....	25
3d. Metodi per la Detection Automatica degli Arousals .....	26

### Capitolo 4: Il Cleveland Family Study

4a. Il Database .....	29
4b. Strutturazione dei File .....	29

### Capitolo 5: Metodi

5a. Estrazione Eventi dagli Structure Array .....	38
I) Detection Arousals .....	40
II) Scoring delle Fasi del Sonno ed estrazione Ipnogramma .....	41
5b. Pre-processing dei Segnali .....	42
I) Determinazione delle Derivazioni .....	42

<b>5c. Filtraggio e Rappresentazione in Frequenza dei Segnali .....</b>	<b>43</b>
<b>I) Filtri di Butterworth .....</b>	<b>43</b>
<b>II) Filtraggio .....</b>	<b>46</b>
<b>III) Rappresentazione in Frequenza con Periodogramma .....</b>	<b>49</b>
<b>Capitolo 6: Risultati .....</b>	<b>51</b>
<b>Capitolo 7: Conclusioni e Prospettive Future .....</b>	<b>66</b>
<b>Bibliografia .....</b>	<b>68</b>
<b>Ringraziamenti .....</b>	<b>69</b>

# Capitolo 1: La Polisonnografia

## 1a. Introduzione e Storia

La Polisonnografia (PSG) è una tecnica diagnostica composta, la quale si basa sulla simultanea registrazione, durante il sonno, di parametri fisiologici di differente natura, convertiti in serie temporali multidimensionali. Tale procedura viene principalmente utilizzata per analizzare e monitorare la qualità del sonno, distinguendone le varie fasi e tentando di carpire eventuali disturbi, manifestatisi in andamenti anomali di uno o più dei tracciati registrati.

Le radici della moderna PSG risalgono al lavoro di Richard Caton (1875), il primo scienziato a scoprire la presenza di attività elettrica da parte del cervello animale. Ciò risultò fondamentale per la successiva distinzione tra veglia e sonno presentata da Hans Berger (1929) e, inoltre, contribuì alla prima completa registrazione notturna del tracciato elettroencefalografico ad opera di Alfred Lee Loomis ed altri colleghi, nel 1937. In seguito, grazie al lavoro di Aserinsky, Kleitman, Dement e Houvet negli anni '50, si riscontrò l'utilità dell'integrare la sola analisi dell'elettroencefalogramma (EEG) con l'acquisizione dell'elettrocardiogramma (ECG), dell'elettromiogramma (EMG) e dell'elettro-oculogramma (EOG), nel determinare i vari stati tra cui suddividere il sonno, in particolare la fase REM (rapid-eye movement sleep, Aserinsky e Kleitman, 1953; Dement e Kleitman, 1957; Jouviet e al. 1959). Gastaut e al. (1956), infine, pubblicarono una serie di informazioni riguardo alle perturbazioni respiratorie durante il sonno.

L'insieme di queste scoperte venne unificato dal primo manuale, finalizzato a fornire una standardizzazione riguardo alla terminologia, alla strumentazione ed ai criteri utilizzati per la suddivisione in fasi e il riconoscimento di eventi respiratori dai tracciati PSG, pubblicato nel 1968 da Kales e Rechtschaffen e, perciò, noto come R and K.

Il suddetto manuale venne considerato come riferimento fino al 2007, quando l'American Academy of Sleep Medicine (AASM) pubblicò, a sua volta, il proprio manuale, attualmente considerato come standard dai principali centri di ricerca e laboratori accreditati. In particolare, essendo soggetto ad una continua revisione, se ne considera la versione più aggiornata (versione 2.4) [1].

## 1b. Segnali e Strumentazione

Per un completo esame del sonno, la PSG deve analizzare l'andamento di molti segnali di natura differente, tra cui attività cerebrale, movimenti oculari, tono muscolare, posizione del corpo e ritmo cardio-respiratorio.

Ciò richiede una strumentazione complessa, in grado di registrare in modo simultaneo e privo di interferenze distruttive i vari tracciati, i quali saranno poi combinati tra loro per estrarre il maggior numero di informazioni utili ad eventuali diagnosi o al monitoraggio del paziente.

I segnali generalmente acquisiti durante la PSG sono i seguenti:

### **1) Elettroencefalogramma (EEG):**

Ovviamente, il controllo sistematico dell'attività elettrica del cervello durante il sonno è fondamentale e costituisce la pietra miliare della PSG. Infatti, come vedremo in seguito, le varie fasi del sonno sono caratterizzate da un andamento differente delle onde che compongono il tracciato EEG e micro-eventi notturni possono essere facilmente individuati tramite perturbazioni dello stesso.

La suddivisione nei diversi stati del sonno, anche nota come stadiazione del sonno o *sleep staging*, ed il rilevamento di arousals – cioè micro-risvegli conseguenti ad una condizione di eccitazione temporanea del sistema nervoso- risultano, perciò, le funzioni primarie rivestite dall'EEG all'interno della Polisonnografia.

A tali fini, risulta di interesse per la procedura la ricezione dell'attività elettrica delle regioni frontale, centrale ed occipitale del cervello.

Gli elettrodi vengono posizionati in accordo con il Sistema Internazionale 10-20, in F4, C4, O2 e M1(mastoide controlaterale), per ottenere le derivazioni EEG F4-M1, C4-M1, O2-M1 (Figure 1).

Ulteriori elettrodi di backup vengono predisposti nei punti corrispondenti dell'emisfero sinistro, per fornire le derivazioni controlaterali EEG F3-M2, C3-M2 e O1-M2, in caso di malfunzionamento degli elettrodi principali durante il rilevamento[4].

### **2) Elettro-oculogramma (EOG):**

La registrazione dei movimenti degli occhi risulta utile durante la stadiazione del sonno per distinguere la fase REM dalle precedenti fasi di sonno profondo, essendo quest'ultima caratterizzata da una rapida oscillazione delle pupille.

Tale acquisizione si basa sulla differenza di potenziale presente tra cornea (dotata di carica positiva) e retina (carica negativa), e viene effettuata attraverso il posizionamento di due elettrodi E1 ed E2 sul canto esterno dell'occhio destro (ROC) e sinistro (LOC), rispettivamente 1 cm al di sopra ed 1 cm al di sotto dell'ideale linea orizzontale passante per l'occhio (Figure 2). Le derivazioni referenziali si ottengono facendo riferimento alla mastoide controlaterale nel punto M2 (E1-M2 e E2-M2), ma è previsto l'utilizzo dell'elettrodo in M1 come back-up.

A causa degli elettrodi utilizzati, spesso il tracciato EOG risulta parzialmente sovrapposto all'attività elettroencefalografica frontale.

### 3) *Elettromiogramma (EMG):*

La PSG richiede il monitoraggio sia del tracciato elettromiografico submentale che tibiale anteriore, il primo con finalità legate principalmente alla stadiazione del sonno, al rilevamento degli arousals durante la fase REM ed alla diagnosi di un eventuale disturbo comportamentale del sonno REM, mentre il secondo viene utilizzato per l'individuazione di movimenti periodici degli arti.

Nel caso dell'EMG submentale, misurato per distinguere il sonno REM, caratterizzato da una tipica atonia muscolare, dalla veglia o dalle altre fasi del sonno, vengono utilizzati tre elettrodi. Il primo è posto lungo la linea mediana, 1 cm al di sopra del margine inferiore della mandibola, ed i rimanenti due elettrodi, 2 cm al di sotto del margine mandibolare e 2 cm a destra e a sinistra, rispettivamente, della linea mediana (Figure 4). In questo modo, si ottengono le derivazioni dell'EMG submentale, anche detto Chin-EMG, la cui attività elettrica è riconducibile ai muscoli miloioideo e digastrico. Talvolta, dal Chin-EMG è possibile rilevare bruxismo, cioè una condizione in cui si digrignano i denti, russamento a bocca spalancata o sonniloquio.

Invece, per quanto riguarda il così detto Limb-EMG, si ottengono derivazioni bipolari ponendo due elettrodi sul muscolo tibiale anteriore, per rilevare eventuali movimenti delle gambe (Figure 5). I movimenti degli arti vengono considerati tali se superano di almeno  $8 \mu V$  l'ampiezza dell'EMG a riposo, con una durata compresa tra 0.5-10 s [2].

Inoltre, per individuare una serie di movimenti periodici degli arti (PLG), è richiesto che si succedano un minimo di 4 movimenti degli arti, in cui ciascuno di essi si discosta di 5-90s dai movimenti adiacenti della serie [4].

### 4) *Elettrocardiogramma (ECG):*

Il ritmo cardiaco varia durante il sonno e, in particolare, può fornire tracce indicanti la presenza di arousals o di disturbi cardiologici.

Viene misurato unicamente attraverso 2 elettrodi, corrispondenti alla seconda derivazione principale di Einthoven (Figure 3).

A causa della minima apparecchiatura utilizzata, aritmie complesse non vengono sempre percepite ed è possibile interpretare unicamente la frequenza cardiaca ed il ritmo registrati [1][2].

### 5) *Airflow:*

Il flusso d'aria in uscita dalle narici viene rilevato tramite due principali sensori quantitativi. I rilevatori oronasali di flusso, costituiti da termistori o termocoppie, in grado di registrare

cambiamenti di temperatura tra l'inspirazione e l'espiazione, sono maggiormente utilizzati per identificare le apnee (riduzione del flusso aereo  $\geq 90\%$ ). Mentre, i trasduttori di pressione oronasale, i quali percepiscono le variazioni di pressione durante il ciclo respiratorio, risultano utili al monitoraggio del flusso ed identificare le ipopnee (riduzione del flusso aereo  $\geq 30\%$ ). [1].

Tramite tali sensori vengono registrati gli schemi respiratori ricorrenti ed identificate le variazioni rispetto allo standard, riconoscendovi apnee, ipopnee e RERA (Respiratory Effort Related Arousal), cioè limitazioni del flusso aereo con progressivo aumento dello sforzo respiratorio, seguito da un rapido sblocco e con ricadute visibili nell'EEG (arousals) [3]. Permette, inoltre, di visualizzare le turbolenze verificatesi durante il russamento, come segnali ad alte frequenze sovrapposti allo schema respiratorio di base, a bassa frequenza.

#### **6) Sforzo Respiratorio:**

Perturbazioni nel ritmo ed aumenti improvvisi della fatica respiratoria possono essere indice di RERA o un segno di apnea ostruttiva legata al sonno. Pertanto, l'attento monitoraggio, durante la PSG, della frequenza, il pattern e lo sforzo del respiro risulta fondamentale per ottenere una diagnosi, nel caso in cui siano sospettate delle patologie legate al sistema polmonare.

Per misurare tale parametro, si fa uso di cinture torco-addominali per la pletismografia respiratoria ad induttanza (RIP: Respiratory Inductance Plethysmography). Esse fanno uso di cristalli piezoelettrici, i quali convertono i movimenti meccanici del torace e dell'addome, avvenuti durante la respirazione, nell'emissione di un segnale elettrico. Ulteriormente, è possibile applicare un manometro esofageo, in grado di recepire variazioni nella pressione intratoracica durante le fasi di inspirazione ed espiazione. Quest'ultima misura, prevedendo l'inserimento di un catetere per studiare la contrazione dei muscoli e la funzionalità degli sfinteri esofagei, costituisce una procedura maggiormente invasiva e, pertanto, viene applicata a discrezione dei medici e dei tecnici sanitari.

Nel caso in cui sia presente un'ostruzione delle vie respiratorie, si noterà un aumento dello sforzo respiratorio, accompagnato da una diminuzione incrementale della pressione toracica durante l'inspirazione.

#### **7) Saturazione dell'Ossigeno:**

Una quantizzazione della saturazione dell'ossigeno è ottenuta tramite un semplice pulsossimetro, che registra i segnali fotoplethysmografici dati dall'irraggiamento di onde nella banda dell'infrarosso attraverso i tessuti, insieme a una misura del battito cardiaco.

E' stato analizzato come eventi respiratori e patologie provochino una diminuzione della saturazione dell'ossigeno, di conseguenza tale parametro risulta efficace nel riconoscere ipopnee (caratterizzate da una desaturazione pari ad almeno il 3-4%, a seconda dei criteri di scoring utilizzati), iperpnee (aumento della saturazione), arousals autonomi o coadiuvare la difficile interpretazione dei segnali respiratori (ad esempio, movimenti e arousals potrebbero essere associati a iperpnee e, dunque, essere accompagnati da un aumento della saturazione).

#### **8) *Posizione del Corpo:***

La posizione del corpo viene documentata tramite un solo sensore (sono disponibili diverse tecnologie) e può essere confermata tramite le registrazioni video. Essa può essere identificata come: lato destro (right side), lato sinistro (left side), prona, supina, in posizione eretta (upright).

La rilevazione della posizione del corpo risulta particolarmente importante in neurologia del sonno, in quanto un gran numero di disturbi sono accompagnati da movimenti e/o comportamenti specifici durante il sonno.

Tuttavia, bisogna prestare attenzione a distinguere tali movimenti patologici da fenomeni fisiologici, legati alle contrazioni muscolari che avvengono negli istanti iniziali del sonno, al passaggio da veglia ad incoscienza.

In particolare, tale parametro risulta fondamentale in pazienti con apnea ostruttiva notturna (OSA: obstructive sleep apnea), dato che gli eventi respiratori tendono a divenire maggiormente frequenti quando il paziente si trova in posizione supina, e permette di identificare altri disturbi respiratori, di russamento e desaturazione legati alla posizione del corpo.

E' importante verificare l'accuratezza del segnale tramite la registrazione video, in quanto i sensori potrebbero strisciare ed alterare il segnale durante l'acquisizione.

I segnali appena elencati costituiscono l'insieme dei parametri, la cui acquisizione viene identificata come raccomandabile dal manuale AASM. Altre misurazioni opzionali, che potrebbero essere incluse per finalità particolari o su richiesta medica, sono la valutazione del livello di diossido di carbonio nel respiro, ulteriori canali EEG per analizzare la presenza di possibili convulsioni legate al sonno, EMG dei muscoli del braccio, registrazioni audio o video della notte di ricovero.



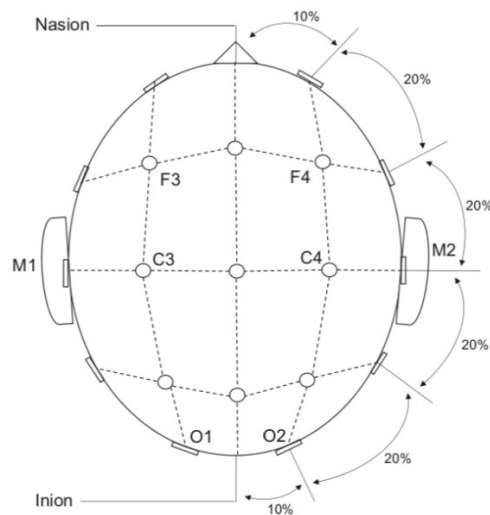


Figure 1: Illustrazione del posizionamento degli elettrodi per le derivazioni raccomandate dell'EEG, durante la PSG. F3, F4 corrispondono alla regione frontale del cranio; C3 e C4 alla regione centrale; mentre O1, O2 alla regione occipitale. M1, M2 sono posizionati rispettivamente sulla mastoide sinistra e destra, e vengono utilizzati come riferimento per il calcolo delle derivazioni EEG. [1]

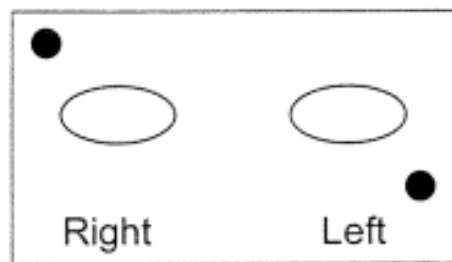


Figure 2: Illustrazione del posizionamento degli elettrodi per le derivazioni raccomandate dell'EOG, durante la PSG [4], dal manuale AASM.

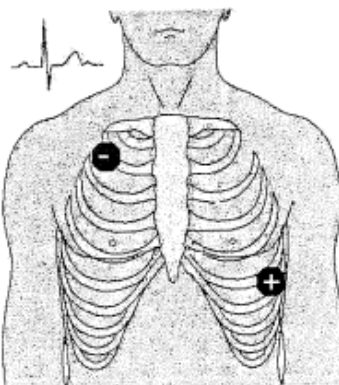


Figure 3: Illustrazione del posizionamento degli elettrodi per le derivazioni raccomandate dell'ECG, durante la PSG, dettate dal manuale AASM. Generalmente, viene utilizzata un'unica derivazione ECG, spesso la Lead II di Einthoven [4].

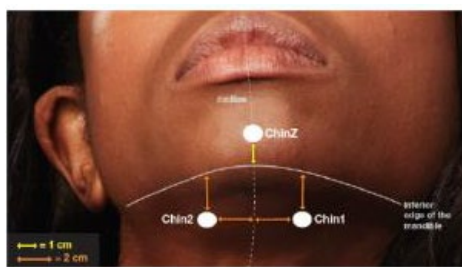


Figure 4: Illustrazione del posizionamento dei tre elettrodi richiesti per le derivazioni dell'EMG submentale. Uno di essi (ChinZ) viene posto lungo la linea mediana, 1 cm al di sopra del margine inferiore della mandibola. I restanti due, invece, sono posti entrambi 2 cm al di sotto del margine inferiore mandibolare, uno 2 cm a sinistra (Chin2) e l'altro 2 cm a destra (Chin1) della linea mediana. [Matteo Cesari, PM4 Neuroscience, WS 2021].



Figure 5: Guida al posizionamento degli elettrodi per catturare il Limb-EMG generato dai muscoli della gamba destra. Le derivazioni bipolari si ottengono ponendo due elettrodi sul muscolo tibiale anteriore.

### 1c. Applicazioni Diagnostiche

La Polisonnografia viene considerata come gold standard per la rilevazione della maggior parte dei disturbi respiratori legati al sonno, in particolare dell'apnea ostruttiva, apnea centrale e ipoventilazione legate al sonno.

La PSG può, inoltre, essere utilizzata per diagnosticare ulteriori patologie relative al periodo di riposo, come convulsioni notturne, narcolessia, disturbi del movimento periodico degli arti ed il disturbo comportamentale del sonno REM (RBD: Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder).

In termini generali, la PSG può essere applicata per aumentare la confidenza della diagnosi nel caso di sospette patologie del sonno, eventualmente dedotte dalla storia clinica o familiare del paziente e da ulteriori analisi di laboratorio, o per la revisione di una diagnosi passata, nel caso in cui la terapia messa in atto risulti inefficace.

Le informazioni fornite dai vari segnali registrati vengono combinate tra loro, fornendo un quadro completo ed integrandosi a vicenda, in modo da ottenere risultati migliori possibili ed un esaudiente monitoraggio della qualità del sonno del paziente.

Alcune tra le patologie che possono essere captate ed analizzate tramite una scrupolosa osservazione del tracciato Polisonnografico, figurano:

- a) *Disturbi legati a pattern del movimento*: identificabili principalmente integrando le informazioni dedotte dall'EEG, trattandosi in gran parte di disturbi neurologici, con i segnali elettromiografici. Tra essi vi sono:
- i. ***Il Disturbo del Movimento Periodico degli Arti (PLMs: Periodic Limb Movements in Sleep)***: precedentemente noto come mioclono o mioclono notturno, indica una condizione patologica che si manifesta in movimenti ripetitivi degli arti, i quali potrebbero condurre ad una frammentazione ed interruzione del sonno [9].
  - ii. ***Attivazione Alternata dei Muscoli della Gamba (ALMA: Alternating Leg Muscle Activation)***: disturbo neuromuscolare legato a una rapida alternanza di pattern correlati all'attivazione del muscolo tibiale anteriore, generata da un transiente effuso dai centri spinali del movimento. [8]
  - iii. ***Tremore del Piede Ipnagogico (HFT: Hypnagogic Foot Tremor)***: in tale patologia, si verificano movimenti ritmici ogni secondo o quasi, per diversi minuti, di un solo o entrambi i piedi. Ciò avviene nel momento esattamente antecedente al sonno oppure durante gli stadi più leggeri dello stesso. L'HFT viene talvolta considerata come una variante dell'RMD [10].
  - iv. ***Excessive Fragmentary Myoclonus (EFM)***: qualora i movimenti legati al sonno siano piuttosto lievi, ad esempio si tratti di minori guizzi delle dita oppure contrazioni degli angoli della bocca [10].
  - v. ***Bruxismo Notturmo***: termine medico indicante il digrignamento dentale. Si riscontra qualora l'aumento di tono registrato dall'EMG riguardi principalmente la mandibola ed il volto [10].
  - vi. ***Disturbo Comportamentale del Sonno REM (RBD: REM Sleep Behaviour Disorder)***: viene diagnosticato nel caso in cui vi sia presenza di sonno REM, privo della sua fisiologica atonia muscolare. In particolare, viene individuato nel caso in cui, durante il sonno REM, si registri una prolungata e/o eccessiva attività della muscolatura fasica sia nel Limb-EMG che nel Chin-EMG [2].
  - vii. ***Disturbo del Movimento Ritmico (RMD: Rhythmic Movement Disorder)***: può manifestarsi in modo molto vario, con rotolamento del corpo od oscillazioni della testa, fino a mormorii e vocalizzi.
- b) *Malattie Cardiologiche*: il sonno può essere modificato dalla presenza di disturbi di natura cardiologica e cardiaca nel paziente, i quali saranno in grado di influenzare il tracciato PSG.

Per rilevarli, ci si concentra tipicamente sul segnale ECG e sulla misura della Saturazione dell'Ossigeno.

c) *Eventi Respiratori di Natura Patologica*: il manuale AASM fornisce ampi e diffusi criteri per l'identificazione di patologie ed eventi respiratori. Esse vengono dedotte, in particolare, facendo riferimento ai sensori di pressione di flusso, al rilevatore termostatico di flusso, alla pletismografia respiratoria ad induttanza, al misuratore della saturazione di ossigeno ed ai tracciati EEG. (Figure 6) Le principali patologie diagnosticabili risultano:

- i. *Apnea Ostruttiva (Obstructive Apnoea);*
- ii. *Apnea Centrale (Central Apnoea);*
- iii. *Apnea Mista (Mixed Apnoea);*
- iv. *Ipopnea (Hypopnea);*
- v. *Arousals legati alla Respirazione (Respiratory-related arousals);*
- vi. *Russamento;*

d) *Altre patologie neurologiche*: quali convulsioni, narcolessia etc...

Event	Airflow pressure sensor	Airflow thermal sensor	Respiratory inductance plethysmography	Oxygen saturation	EEG
Obstructive apnoea	<i>(Alternative sensor)</i> ≥90% drop peak signal during ≥10 seconds	≥90% drop peak signal during ≥10 seconds	Continued or increased inspiratory effort (entire period of absent airflow)		
Central apnoea	<i>Alternative sensor</i> ≥90% drop peak signal during ≥10 seconds	≥90% drop peak signal during ≥10 seconds	Absent inspiratory effort (entire period of absent airflow)		
Mixed apnoea	<i>Alternative sensor</i> ≥90% drop peak signal during ≥10 seconds	≥90% drop peak signal during ≥10 seconds	Initial part: (duration is not important) absent inspiratory effort Second part: resumption of inspiratory effort		
Hypopnoea	≥30% drop peak signal during ≥10 seconds ≥30% drop peak signal during ≥10 seconds	<i>Cannot be used to score hypopnoeas</i> <i>Cannot be used to score hypopnoeas</i>		≥3% desaturation	Arousal
Respiratory-related arousal	Flattening of the signal ≥10 seconds (not reaching criteria of hypopnoea or apnoea) No change or change but not reaching criteria of hypopnoea or apnoea		Increasing respiratory effort		Arousal

Figure 6: Criteri AASM per lo scoring di eventi e patologie respiratorie [2][4]

## 1d. Tracciato Polisonnografico e Metodi di Interpretazione

I dati derivati da un esame di Polisonnografia possono essere esaminati basandosi su due principali approcci.

Il primo di essi, detto *Signal Analysis*, consiste nella semplice rappresentazione grafica dei differenti segnali biologici registrati dalla strumentazione, tentando di attribuire alle loro variazioni un significato, da cui trarre informazioni riguardo ai processi fisiologici e patologici che le hanno generate ed individuare particolari eventi manifestatesi [2]. Tuttavia, si deve tener conto di artefatti e segnali indesiderati, che si potrebbero sovrapporre al tracciato utile e dovranno essere eliminati. I segnali possono poi essere sottoposti a diverse modalità di campionamento e filtraggio (Figure 7).

Con *Trend Analysis*, invece, ci riferiamo ad un attento studio dei dati registrati, una volta identificati gli eventi associati, estendendo la scala temporale a diversi minuti o, all'estremo, all'intera nottata, con la finalità di individuare rilevanti raggruppamenti di eventi e trarre informazioni riguardo al loro specifico alternarsi e alla loro evoluzione (Figure 8).

In entrambi i casi, risulta spesso utile plottare i diversi segnali in un'unica finestra grafica. In tal modo, si possono individuare schemi ricorrenti e comprendere come determinate patologie o fenomeni fisiologici siano in grado di influenzare apparati anatomici diversi, seguendo però determinati pattern. Alcuni comuni esempi di tali possibili associazioni includono: la realizzazione che le apnee generalmente si verificano quando il paziente è in posizione supina, oppure durante il sonno REM; l'aumento del battito cardiaco in risposta a PLMs oppure il costante, basso livello di saturazione dell'ossigeno dovuto all'ipoventilazione [2].

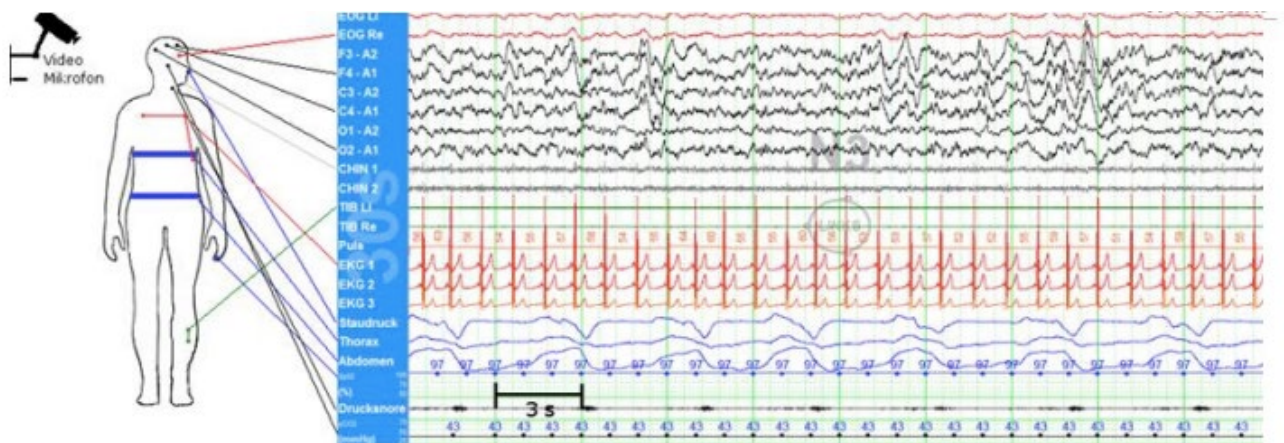


Figure 7: Esempio di Tracciato di Polisonnografia (Matteo Cesari, PM4 Neuroscience, WS 2021), con particolare riferimento al posizionamento degli elettrodi ed ai diversi canali di acquisizione.

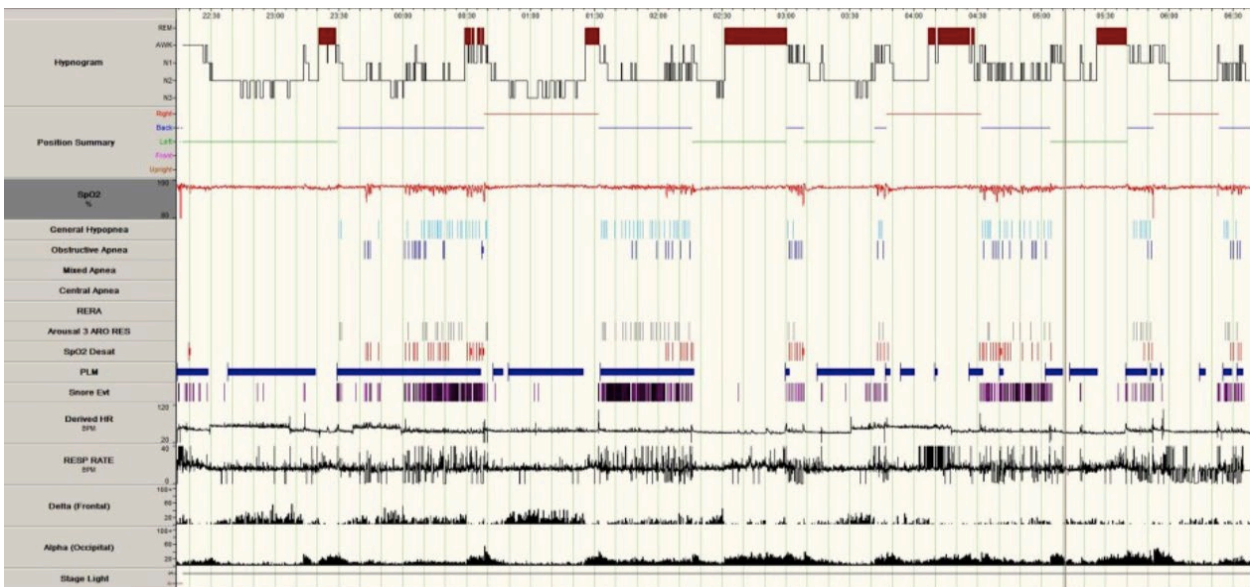


Figure 8: Trend Analysis di apnea ostruttiva dipendente dalla posizione. Si nota che, quasi tutti gli eventi respiratori avvengono in posizione supina, incluso il russamento [2].

Sia la Signal che la Trend Analysis ci forniscono considerevoli ragguagli rispetto alla fisiologia e fisiopatologia del sonno.

Tuttavia, la sola PSG non costituisce uno strumento di completa diagnosi. Infatti, essa, pur fornendo importanti considerazioni riguardo la qualità del sonno anche senza una chiara definizione del substrato patologico del paziente, deve essere limitata ad incorporare le informazioni cliniche già ottenute dai medici che l'hanno ordinata.

Per le finalità del lavoro di tesi, tuttavia, in seguito ignoreremo le proprietà diagnostiche della PSG concentrandoci maggiormente sulla distinzione, a partire dal tracciato polisonnografico, delle differenti fasi del sonno e sull'individuazione di micro-arousals.

## Capitolo 2: Sleep Staging

### 2a. Il Sonno

Il sonno è un'esperienza che si trova alla base della nostra esistenza ed influenza la nostra vita, il nostro benessere psico-fisico in modi che esulano dalla nostra completa comprensione. In particolare, un'analisi dettagliata della profondità e della qualità del sonno, oltre a possibili risvolti economici e pratici in termini di nuove terapie sviluppabili per curare patologie largamente diffuse, ci potrà fornire una chiave di decifrazione in grado di penetrare l'insidioso mistero che è la comprensione della coscienza umana, della cognizione e dei sogni.

Non conosciamo ancora esattamente le cause biologiche o le specifiche ragioni alla base del sonno. Tuttavia, sappiamo che a livello cerebrale esso risulta coordinato da più centri, situati in larga parte nella regione del tronco encefalico, i quali tendono ad attivarsi ed inibirsi tra loro, scambiandosi informazioni sotto forma di neurotrasmettitori. Il fatto che il sonno sia regolato dalla parte bassa del cervello, ci suggerisce che esso appartenga alle funzioni vitali fondamentali dell'organismo umano. Esso risulta, inoltre, guidato da due processi: il processo S, il quale ci fornisce lo stimolo iniziale a dormire, ed il processo C, o ritmo circadiano, una sorta di orologio biologico insito in ogni cellula, che gestisce il nostro bisogno di riposo.

Il sonno è ulteriormente influenzato sia a livello sociale che individuale, ed incide profondamente sulla salute generale, ed in particolare in ambito cardiovascolare. Infatti, molti studi hanno evidenziato come una riduzione (o un eccessivo aumento) del sonno possa condurre all'insorgenza di disturbi debilitativi, quali diabete, maggiori probabilità di infarto, etc.... A loro volta, in una sorta di ciclo senza fine, tali malattie possono influenzare la qualità e entità del sonno.

La PSG, nella sua forma più elementare (cioè considerando unicamente EEG, EOG e EMG), permette di estrarre le informazioni basilari necessarie alla classificazione degli stadi del sonno e all'analisi dei processi, che si verificano durante lo stesso.

### 2b. Larghezze di Banda, Forme d'Onda dell'Attività Cerebrale durante il sonno

Quando furono elaborate le prime tecniche di analisi quantitativa del sonno, in grado di affiancare ed integrarne la mera osservazione esterna, si notò subito come l'elettroencefalogramma sembrasse rivelare un complesso insieme di onde cerebrali ed eventi, raggruppati in modo da suggerire la presenza di differenti processi relativi al sonno [11].

Un primo approccio per diversificare il tracciato EEG consiste nel discriminare l'attività cerebrale sulla base delle bande di frequenza dominanti all'interno della stessa.

Come conseguenza di tale operazione, nell'analizzare l'attività elettrica del cervello durante il sonno, si adotta la seguente nomenclatura:

- **Delta Activity:** include le onde cerebrali con frequenza inferiore ai 4 Hz. In particolare, le onde delta situate al limite inferiore dello spettro di frequenza, cioè aventi generalmente basse frequenze (inferiori a 2 Hz), ma elevate ampiezze (anche superiori ai 75 mV), vengono indicate generalmente come *slow waves*;
- **Theta Activity:** contiene le onde cerebrali con frequenze comprese tra i 5-7 Hz, preponderanti nelle regioni centrale e temporale;
- **Alpha Activity:** con tale termine, invece, vengono indicate la banda di frequenza compressa tra gli 8 e i 13 Hz, tipicamente rintracciabili dai segnali derivati dalle terminazioni occipitali;
- **Beta Activity:** include onde cerebrali a bassa intensità ed elevate frequenze (pari a circa 25 Hz);

Inoltre, sovrapposte alla costante attività EEG di fondo, oscillante da una all'altra banda di frequenza, si possono distinguere alcune specifiche forme d'onda transienti [11].

Tra di esse figurano:

- **Vertex Sharp Waves:** si tratta di forme d'onda negative (cioè caratterizzate da una deflessione verso l'alto, in accordo con la convenzione sulla polarità del segnale EEG), nettamente sagomate rispetto al segnale di fondo. Appaiono prevalentemente nei segnali EEG derivati dagli elettrodi posti in prossimità della sommità del capo. [11]
- **K-Complexes:** molto simili, almeno inizialmente, alle Vertex Sharp Waves, cominciando con una sottile deflessione negativa, immediatamente seguita da una più larga, lenta componente positiva (dunque diretta verso il basso). Generalmente, si registrano con maggiore chiarezza a partire dalle regioni centrale e frontale ed hanno una durata minima di 0.5 secondi. [11].



- ***Sleep Spindles***: è un guizzo di attività generata dal Talamo e inviata lungo i canali talamocorticali fino alla corteccia, di durata pari a circa 0.5 secondi (o appena più) e caratterizzata da una frequenza di 12-14 Hz. [11]
- ***Sawtooth Waves***: si tratta di una variazione dell'attività Theta, in cui ciascuna onda è accompagnata da un inciso, rendendone la forma dentata.

Non si conosce l'esatto significato fisiologico di tali eventi, ne sussiste un'interpretazione univoca riguardo la loro funzione a livello del sistema nervoso. Tuttavia, molti studiosi concordano nel ritenere che essi siano legati al consolidamento della memoria e degli stimoli incontrati durante la giornata, oltre che alla cognizione [11]. Alcuni, inoltre, ritengono che i K-complexes possano svolgere funzioni di accertamento analoghe a quelle degli arousal, ovvero che siano una sorta di sistemi di controllo messi in atto dal cervello per verificare la sua piena funzionalità.

## **2c. Stadi del Sonno e Criteri di Scoring**

Nel 1937, quando Loomis e i suoi colleghi pubblicarono i loro primi studi riguardo al tracciato elettroencefalografico ricavato durante il sonno, si trovarono a fronteggiare il pressante problema di come descrivere il sonno e illustrarne i pattern ricorrenti. Tale sfida sancì la nascita di ciò che viene chiamato ***Sleep Scoring***, ovvero la suddivisione del sonno nei suoi stadi.

Per essere eseguito, lo Scoring implica la suddivisione dell'intero segnale di PSG, acquisito durante la notte, in intervalli temporali canonicamente scelti di ampiezza pari a 30 secondi, detti epoche.

Inizialmente, quando ancora non erano disponibili tecnologie digitali, la scelta della lunghezza delle epoche pari a 30 s rispecchiava una necessità più pragmatica. Infatti, i singoli fogli di carta utilizzati un tempo dalla macchina poligrafica per registrare i segnali, alla velocità di rotazione impiegata, erano in grado di registrare esattamente 30 secondi del tracciato.

Con il passare del tempo, tale convenzione rimase invariata, in quanto ci si rese conto che un dominio temporale di mezzo minuto era sufficiente a restituire abbastanza dettagli per scorgere le distinte forme d'onda ed effettuare una classificazione efficiente.

Ciascuna epoca, sulla base dei criteri che verranno in seguito esposti, integrando informazioni provenienti da più canali di PSG, viene assegnata ad una tra le possibili fasi del sonno.

Una prima suddivisione viene effettuata a livello di:

- ***Veglia (W: Wakefulness)***:

si tratta di una condizione di rilassamento, ad occhi chiusi, distinta dal sonno grazie alla presenza di onde Alpha nel tracciato EEG ed EOG nel 50% o più dell'epoca considerata [11].

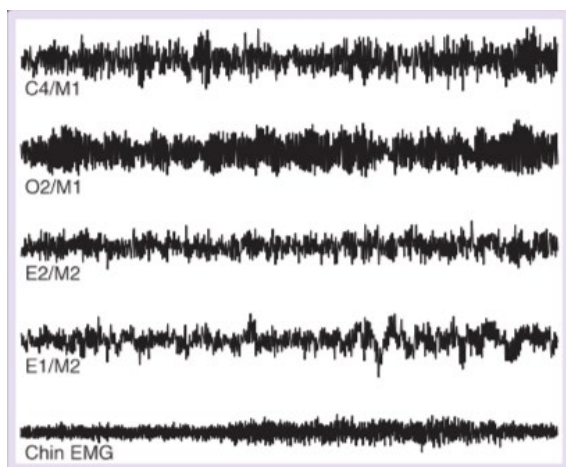


Figure 9: Epoca assegnata allo stadio W (Wakefulness) ad occhi chiusi. Si noti il classico pattern tipico della veglia, con attività Alpha di fondo (particolarmente evidente nel canale occipitale O2/M1), mentre il Chin-EMG evidenzia il normale tono muscolare, generalmente associato ad una condizione di veglia rilassata. Inoltre, da notare come, in questo esempio, i due tracciati EEG (canale occipitale O2 e canale centrale C4) facciano entrambi riferimento alla mastoide sinistra M1, a differenza dei due canali EOG (E1 ed E2), con riferimento alla mastoide destra M2.

(da Butkov N. *Atlas of clinical polysomnography*, 2<sup>nd</sup> ed. Medford [Ore]: Synapse Media; 2010)

- **Sonno Non-Rem (nREM Sleep):** a sua volta soggetto ad una sotto-classificazione in:
  1. **Fase N1 (AASM)**, anche detta Stage 1 del sonno non-REM (R&K):

generalmente viene definita per esclusione. Appare caratterizzata da un tracciato EEG a frequenza mista (anche se cominciano a diventare preponderanti le onde a frequenza più bassa, come le onde theta), basso voltaggio e privo di sleep spindles o K-complexes. L'attività cerebrale risulta minima, assenza di movimenti oculari saccadici ed onde Alpha presenti in meno del 50 % dell'epoca (dunque, non sufficienti a classificare l'intervallo come veglia). Vi si possono riscontrare, ma non sono necessari, sharp waves, movimenti lenti degli occhi (slow eye movement) ed onde lente di background [11].

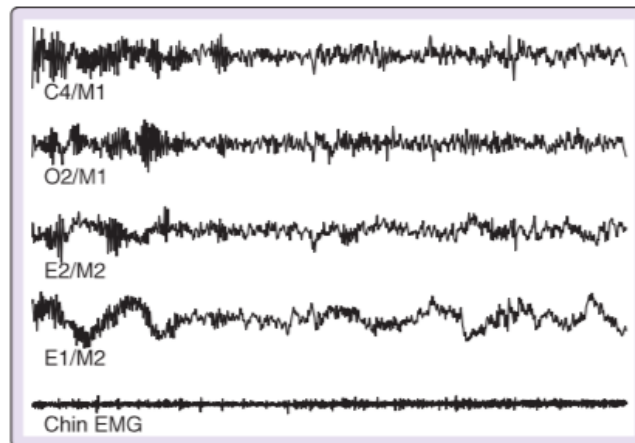


Figure 10: Epoca assegnata allo stadio N1 di sonno Non-REM. La scelta di N1 è giustificata dall'osservazione della scomparsa di onde Alpha, sostituite da un EEG a frequenza mista ed intensità relativamente bassa, con una particolare prominenza di attività Theta tra i 5-7 Hz.

L'EMG submentale mantiene il suo tono, anche se esso risulta lievemente attenuato dalla graduale immersione nel sonno.

(da Butkov N. *Atlas of clinical polysomnography*, 2<sup>nd</sup> ed. Medford [Ore]: Synapse Media; 2010)

2. **Fase N2 (AASM)**, anche detta Stage 2 del sonno non-REM (R&K):

le sue connotazioni tipiche includono Sleep Spindles e K-complexes, sovrapposte a un EEG di fondo a basso voltaggio e frequenze miste, con minima (inferiore al 20 % dell'epoca) presenza di onde lente (0.5 – 2 Hz, 75  $\mu V$  ).

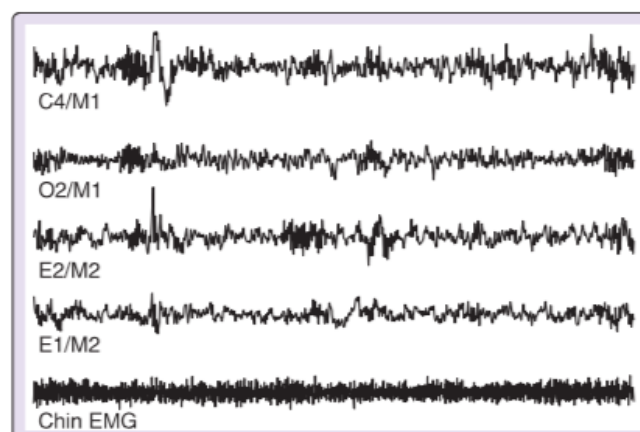


Figure 11: epoca identificata come stadio N2. Si noti la presenza di Sleep Spindles e K-complexes, sovrapposti ad un EEG di frequenze medie. Il Chin-EMG rivela un tono muscolare normale, come ci si potrebbe aspettare durante il sonno non-REM.

(da Butkov N. *Atlas of clinical polysomnography*, 2<sup>nd</sup> ed. Medford [Ore]: Synapse Media; 2010).

3. **Fase N3** (AASM), che racchiude gli Stage 3 e 4 del sonno non-REM (R&K) ed è anche detto Slow Wave Sleep:

contiene attività Delta (registrata da una delle derivazioni monopolarie centrali), avente ampiezza pari ad almeno  $75 \mu V$  o superiore, vigente per il 20% o più dell'intera epoca. Si tratta di una Fase di Sonno profondo.

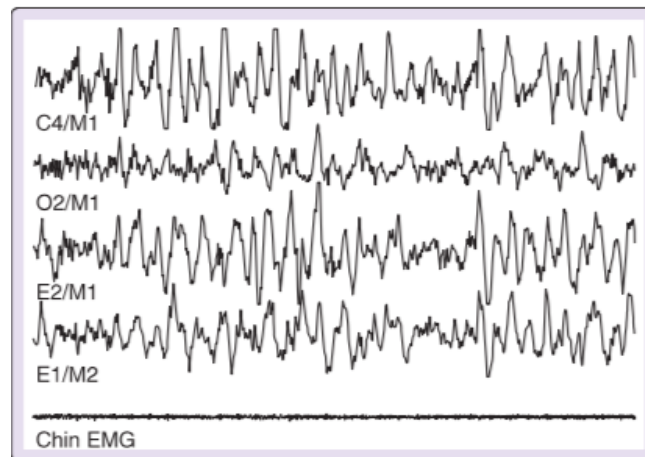


Figura 12: Epoca assegnata alla fase N3 del sonno Non-REM. In questo esempio, si distingue subito una drastica mutazione dell'attività cerebrale, ma anche del tracciato EOG.

Nell'EEG scompaiono le componenti ondulatorie a maggiore frequenza, lasciando il posto a onde lente ed a maggiore ampiezza, le quali, in questo caso, compaiono per più del 50 % del tracciato.

Si noti anche una netta diminuzione del tono muscolare, registrata dall'EMG submentale.

(da Butkov N. *Atlas of clinical polysomnography*, 2<sup>nd</sup> ed. Medford [Ore]: Synapse Media; 2010).

▪ **Sonno REM (REM da Rapid Eye Movement):**

Un'epoca viene assegnata a tale stadio quando vi si registra la presenza di movimenti oculari saccadici (oscillazioni molto rapide delle pupille), onde EEG a bassa intensità, miste frequenze ed una sostanziale atonia registrata dall'EMG submentale. Tale minima attività muscolare durante il sonno REM induce una paralisi tipica di tale stadio, che risulta funzionale all'impedire all'individuo di mettere in atto le azioni che intraprenderebbe durante i propri sogni.

Infatti, diversi studi, a partire dalle scoperte di W. Dement negli anni '50, dimostrano come la maggior parte dei sogni si verificano durante la fase REM.

Inoltre, sussistono dei criteri, detti *smoothing rules*, i quali sorvolano su transizioni minoritarie. Epoche con caratteristiche tipiche della fase REM nell'EEG, ma prive di movimenti oculari rapidi, che cadano tra intervalli classificati come sonno REM, vengono etichettate allo stesso modo. Il medesimo destino è riservato ad epoche che seguano o precedano, con continuità di proprietà ad eccezione del movimento oculare, intervalli chiaramente associati a sonno REM, questo fino a che non si scorgano arousals, aumenti di tono nell'EMG, k-complexes o sleep spindles.

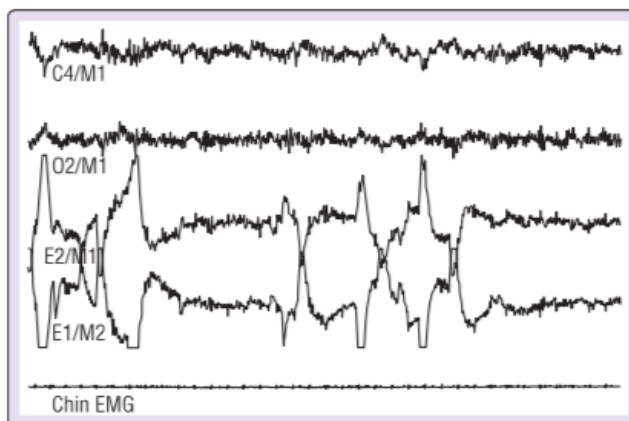


Figura 13: Durante il sonno REM si registra un drastico appiattimento del tono dei muscoli submentali. Inoltre, notiamo la presenza di movimenti degli occhi molto rapidi, associati ad attività a basso voltaggio e frequenza mista nei canali EEG.

(da Butkov N. *Atlas of clinical polysomnography*, 2<sup>nd</sup> ed. Medford [Ore]: Synapse Media; 2010).

## 2d. Ipnogramma

Una volta ottenuto lo Sleep Scoring, soggetto ad una certa, insita variabilità individuale essendo eseguito manualmente da un tecnico umano (o più di uno), è possibile fondere le informazioni ricavate ricostruendo l'Ipnogramma: l'evoluzione dei diversi stadi del sonno e la loro alternanza durante l'intero arco notturno (Figure 14).

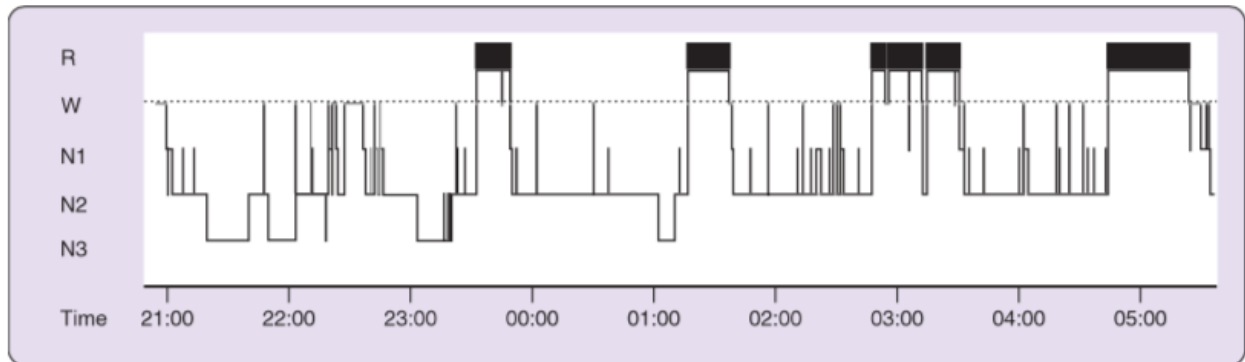


Figure 14: esempio di Ipnogramma di un individuo adulto, giovane e sano, illustrante le macrostrutture del sonno (le fasi). N1, N2, N3 indicano le corrispondenti fasi del sonno Non-REM, R si riferisce alla fase REM, mentre W allo stadio di veglia. Sull'asse x vengono riportate le ore durante le quali è stata eseguita l'acquisizione del tracciato PSG [11].

Il riferimento ad un individuo adulto e giovane non è casuale. Infatti, si è notato che l'evoluzione delle macrostrutture del sonno tende a mutare con l'avanzare dell'età. In individui giovani, generalmente, troviamo numerose fasi N1, N2 e N3 all'inizio della notte con una frequenza di comparsa di sonno REM che aumenta man mano che procede il sonno e ci avviciniamo al risveglio. Questa è una delle ragioni per cui tendiamo a ricordarci dei sogni, una volta interrotto il sonno. Con il passare del tempo, le fasi di sonno profondo (N3 e REM) tendono a diminuire in frequenza e gli adulti anziani trascorrono una maggiore porzione della notte in fasi di sonno più leggere.

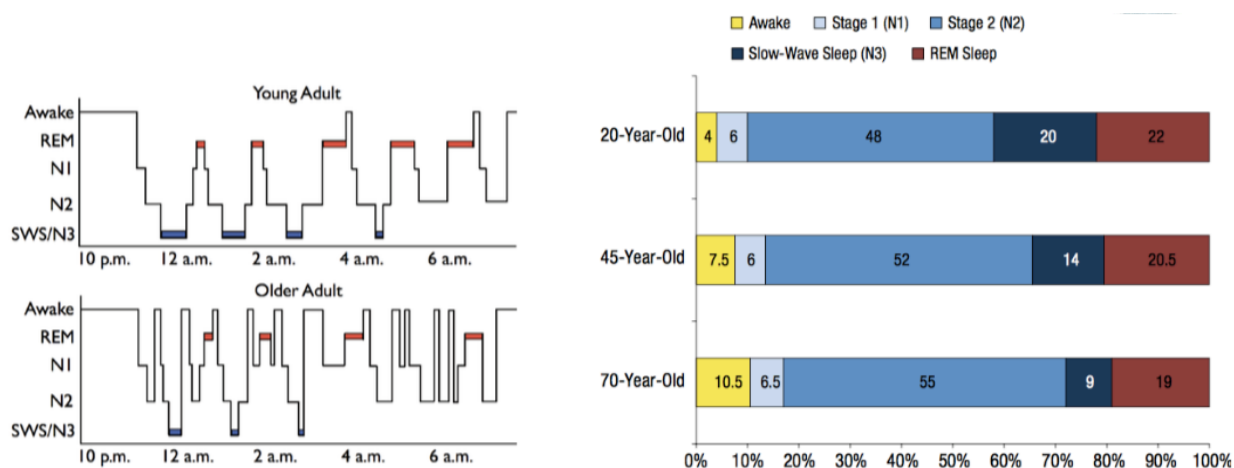


Figure 15: Tipico Ipnotogramma e Distribuzione delle Fasi del Sonno in adulti giovani e più anziani. I dati nell'esempio sono tratti da Bliwise (1993), Ohayon, Carskadon, Guilleminault e Vitiello (2004). (Sculin et al., Perspectives on Psychological Science 2015, Vol. 10(1), pp. 97-137).

## 2e. Interpretazione ed Applicazione Diagnostica dello Sleep Staging

Lo Sleep Staging è stato sviluppato appositamente per tentare di unificare le informazioni derivanti dai differenti canali della PSG, in particolare dai canali EEG, EOG ed EMG, e fornire una definizione oggettiva di ciò che si intende per normali condizioni di sonno.

Tuttavia, nel caso siano presenti particolari patologie mediche, psichiatriche o neurologiche oppure a causa di ripercussioni dovute a deprivazione del sonno, lesioni cerebrali o assunzione di sostanze psicoattive, si possono notare modificazioni, traslazioni e migrazioni delle specifiche attività EEG, EOG e/o EMG caratteristiche di una certa fase del sonno in uno stadio differente. Ciò genera epoche ambigue, le quali potrebbero risultare ardue da contrassegnare, basandosi sui criteri di classificazione standard. Tale deviazione dai normali processi del sonno può fornirci un'importante chiave di lettura, utile a individuare una sottostante disfunzione del sonno [11].

Le più comuni ambiguità possono essere dovute a:

- Farmacoterapia:

ad esempio, gli agonisti della serotonina, sostanze inibitrici che possono trovarsi negli antidepressivi, possono determinare un incremento dei movimenti oculari già nelle fasi N2 e N3 rendendo, di conseguenza, lo scoring del sonno REM particolarmente arduo. Inoltre, le medesime sostanze possono indurre elevata attività muscolare durante il sonno rem, conducendo ad un RBD (disturbo comportamentale del sonno REM) iatrogeno, ovvero dovuto ad una terapia.

- Malattie Neurodegenerative o lesioni cerebrali:

alterazioni del sonno REM, simili a quelle descritte nel caso degli agonisti della serotonina, possono verificarsi in presenza di RBD legate a disturbi post-traumatici o al morbo di Parkinson.

Inoltre, pazienti che soffrano di malattie degenerative potrebbero manifestare una complessiva scomparsa dei processi del sonno registrati dall'EEG, corrispondente in una riduzione dell'attività delle slow waves e una diminuzione della presenza di sleep spindles e K-COMPLEXES.

- Apnee del Sonno, Scompensi Cardiaci e Disturbi del Metabolismo:

A causa del sonno altamente frammentato, tipico di tali condizioni patologiche e caratterizzato da un continuo ciclo di addormentarsi, collasso delle vie aeree, difficoltà respiratorie, risveglio e nuovo addormentamento, i pazienti rimangono in uno stato transitorio, che non risulta compatibile con nessuna categoria dello sleep staging e comporta notevoli difficoltà di classificazione.



## **Capitolo 3: Arousals e la loro Identificazione**

### **3a. Definizione**

Gli Arousals sono delle microstrutture del sonno, che si manifestano in corrispondenza di brevi momenti di risveglio e possono essere registrati sia durante il sonno non REM che durante la fase REM. Sono associati a repentine attivazioni di Sistema Nervoso Centrale e, come tali, comportano un'interruzione del sonno, con forti ripercussioni sulla sua qualità. Per tale ragione, il loro scoring e l'analisi dei loro andamenti durante la notte può fornire importanti informazioni riguardo alla qualità ed alla frammentazione del sonno di un individuo.

Tali fenomeni possono avere un'origine sia fisiologica che patologica. Inoltre, alcuni studiosi ipotizzano che possano essere correlati ad una funzione di controllo, messa in atto dal cervello stesso per verificare la piena funzionalità cerebrale e dell'intero organismo.

### **3b. Criteri di Identificazione**

Gli Arousals sono caratterizzati da una specifica attività cerebrale, individuabile a partire dal tracciato PSG. In particolare, essi sono accompagnati dall'improvvisa apparizione, nel tracciato EEG occipitale, di onde Alpha, come abbiamo visto tipiche della condizione di veglia rilassata.

Secondo i dettami del manuale AASM, i Microarousals possono essere identificati a partire da bruschi incrementi in frequenza delle onde cerebrali registrate combinando le informazioni provenienti dalle derivazioni sia centrali che occipitali, fino a frequenze superiori ai 16 Hz, ma escludendo la banda di frequenza tipica degli sleep spindles. Tali variazioni di frequenza, per essere effettivamente classificati come un evento di arousal, devono durare almeno 3 secondi ed essere preceduti da un minimo di 10 secondi di sonno. Nel caso in cui tali micro-risvegli si verificano durante lo stadio di sonno REM, essi devono essere accompagnati da un concomitante aumento dell'attività muscolare nell'EMG submentale, protratto per almeno 1 secondo [4].

Inoltre, la manifestazione di un Arousal può riflettersi anche in altri segnali acquisiti dalla PSG, in particolare nei canali relativi ai fenomeni respiratori, nell'ECG e in ulteriori canali EEG. Tali informazioni possono essere, eventualmente, sfruttate per migliorare lo scoring degli arousals, il quale, tuttavia, non può essere basato unicamente su tali dati addizionali.

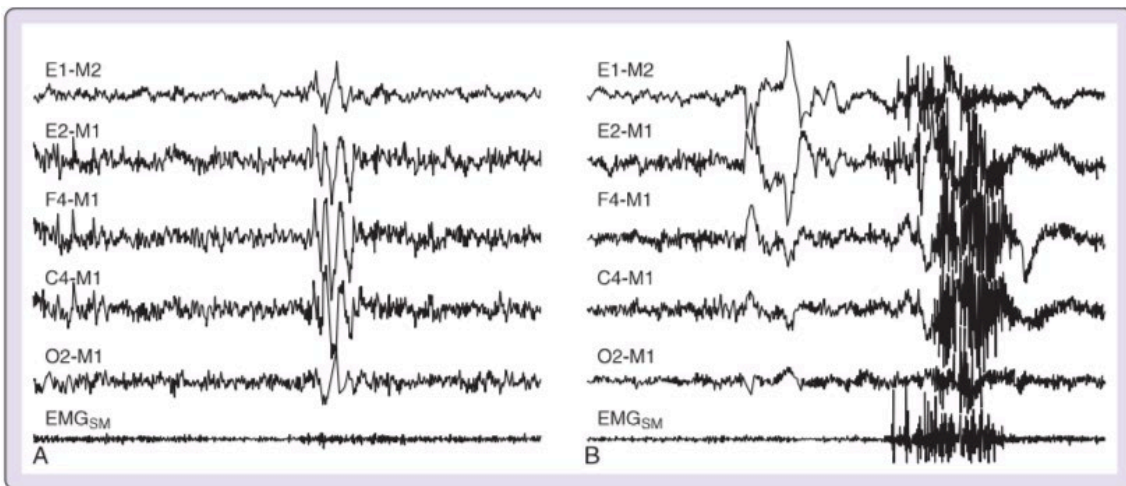


Figure 16: Arousals comparsi durante sonno nREM (A) e REM (B). (Max Hirshkowitz, PhD, DABSM).

A: Un parossistico guizzo di onde lente ad elevata ampiezza appare circa a metà dell'epoca. La distribuzione delle variazioni nei potenziali elettrici si riflette in tutti i canali EEG, anche se il segnale acquisito a partire dalle derivazioni occipitali presenta intensità inferiore rispetto alle derivazioni centrali e frontali. Scarsi o nulli cambiamenti vengono registrati nell'EMG submentale (EMG<sub>SM</sub>), in associazione con tale fenomeno. E' comune notare anche K-complexes evocati da parte di stimoli uditivi [11].

B: Si noti un aumento dell'attività registrata dall'EMG submentale e, quasi contemporaneamente, del segnale proveniente dalla derivazione E2-M1 (elettro-oculogramma dell'occhio destro con riferimento alla mastoide sinistra). Ciò è seguito da un generale manifestazione di artefatti dovuti all'EMG nei canali EEG ed EOG.

Prima dell'insorgenza dell'arousal, le caratteristiche dei vari tracciati denotavano la presenza di sonno REM: attività ondulatoria EEG a frequenza mista e basso voltaggio, rapidi movimenti oculari e atonia muscolare.

In seguito all'evento, l'EMG rivela un incremento di tono muscolare e i canali EEG evidenziano un'attività di background ad elevata frequenza e bassa ampiezza.

I dati, ed in particolar modo il guizzo di attività Alpha registrato dal canale O2-M1 (EEG registrato dal lobo occipitale destro con riferimento alla mastoide sinistra), risultano coerenti con una transizione dallo stato di sonno REM ad una condizione di veglia W [11].

### **3c. Significato Fisiologico degli Arousals ed Utilità Diagnostica**

L'apparizione di micro-arousals riflette una condizione di interruzione e frammentazione del sonno e, pertanto, viene considerata come parametro fondamentale nell'analisi della sua profondità e stabilità.

Gli arousals del sonno possono, da un lato, costituire un indice della presenza di patologie del sonno e, dall'altro, insorgere in modo spontaneo come conseguenza di digrignamento dei denti, ostruzione parziale delle vie aeree o russamento [15]. Una quantità modesta di arousals spontanei sembra essere una caratteristica intrinseca del sonno fisiologico, tuttavia un loro eccesso può condurre a disturbi del sonno, comportando pesanti conseguenze negative nel benessere psico-fisico dell'individuo durante il giorno [14][16].

Un numero crescente di dati, inoltre, sembra suggerire che eccessivi micro-arousals avvengano in concomitanza con altre patologie, tra cui obesità, depressione, malattie cardiologiche e diabete. Perciò, perfezionare le nostre conoscenze riguardo a tale fenomeno e la sua neurofisiologia costituisce non solo una sfida nell'ambito della ricerca scientifica, ma anche una reale esigenza dal punto di vista della salute pubblica [12].

Purtroppo, non esiste ancora, ad oggi, un'univoca ed inconfutabile interpretazione del significato fisiologico dei Micro-arousal, per quanto ne sia riconosciuta l'indiscussa utilità per finalità diagnostiche e terapeutiche.

Una possibile interpretazione avanzata [13], ne propone come finalità la verifica della condizione di reversibilità del sonno che, altrimenti, apparirebbe del tutto identica al coma. Fornendo stimoli provenienti dal mondo esterno all'organismo, gli arousal permetterebbero al cervello di mettere in atto un meccanismo di controllo della sua attività, assicurandosi che esso possa ricevere ed elaborare le informazioni, ma che, inoltre, gli permetta di adattarsi ai possibili pericoli e necessità dell'ambiente circostante. Secondo tale prospettiva estremamente dinamica, i responsabili dell'insorgenza degli arousal sarebbero i continui eventi fasici i quali, oltre a influenzare l'apparizione di tali micro-risvegli, sarebbero incaricati del trasporto degli stimoli da processare.

Una seconda funzione rivestita dagli arousals consisterebbe nella calibrazione, a seconda delle necessità, dei processi endogeni del sonno, generati da agenti chimici in accordo con necessità esterne od interne all'organismo. Alla luce di tale attività, gli arousal sarebbero in grado di modellare il corso del sonno notturno dell'individuo, attuando, secondo le sue specifiche esigenze, variazioni del programma circadiano [13].

### 3d. Metodi per la Detection Automatica degli Arousals

Un'efficiente ed affidabile individuazione degli Arousals a partire dal tracciato PSG, dunque, rappresenta uno dei requisiti essenziali per la diagnosi ed il trattamento non solo di numerosi disturbi associati al sonno, ma anche di malattie neurodegenerative e cardio-respiratorie.

Ancor oggi, nella maggior parte dei laboratori e centri di ricerca (incluso il Dipartimento di Neurologia della Medical University di Innsbruck), il riconoscimento degli arousals viene eseguito manualmente da tecnici competenti. Pur essendo considerata come 'gold standard', tale procedura risulta dispendiosa dal punto di vista temporale ed economicamente onerosa. Per di più, essa appare soggetta ad un'intrinseca variabilità, determinata dalla sensibilità e dalle scelte individuali dell'operatore.

Metodi di riconoscimento automatico potrebbero supportare i medici nell'identificazione dei micro-arousals a partire dai segnali ottenuti tramite i canali PSG ed il loro spettro in frequenza, rendendo tale operazione più rapida ed efficiente. Ciò risulterebbe utile anche al fine di realizzare una maggiore uniformità nella detection, alleggerendo i tecnici di attività ripetitive e tediose, incrementandone la produttività.

Recentemente, numerosi progetti di ricerca si sono concentrati sulla risoluzione di tale problema. Sono state testate sia tecniche più tradizionali di Machine Learning, sia metodi più avanzati, applicando strategie di Deep Learning.

I differenti studi si sono basati su data set molto diversi tra loro, suddivisi secondo varie proporzioni tra Validation Set, Training Set e Test Set. I primi due insiemi di dati, generalmente ma non necessariamente etichettati, finalizzati rispettivamente alla taratura degli iperparametri (caratteristiche tipiche del metodo di apprendimento automatico scelto) e per l'addestramento dell'algoritmo. L'ultimo, invece, fondamentale alla finale valutazione delle prestazioni del metodo.

Tuttavia, nella scelta di un particolare data set di riferimento si è dovuto tener conto della possibilità che la distribuzione dei dati possa essere sbilanciata, cioè che i casi positivi (o negativi) possano essere presenti in quantità nettamente superiore ai casi negativi (o positivi), alterando la valutazione delle prestazioni del metodo applicato. Per risolvere tale problema possono essere praticati due possibili approcci: la *riduzione della dimensionalità*, ovvero la diminuzione sulla base di particolari criteri dei pattern appartenenti al data set, oppure il *data augmentation*, cioè la creazione di dati 'fittizi' che possano accrescere le dimensioni del data set e migliorare le prestazioni del metodo (ad esempio, tramite SMOTE: Synthetic Minority Over-sampling Technique).

I tradizionali metodi di Machine Learning testati per l'analisi degli sleep arousals si basano sull'uso di semplici indici, calcolati a partire dal contenuto in frequenza delle forme d'onda nel tracciato EEG. Ciò richiede che i data scientists incaricati della loro gestione e applicazione possiedano alcune conoscenze riguardo i segnali fisiologici. Inoltre, le tecniche di Machine Learning devono necessariamente essere precedute da operazioni di Estrazione delle Features (cioè delle proprietà dei segnali, sulla base delle quali effettuare la classificazione binaria arousals/non-arousals) dai dati grezzi, le quali sono generalmente processi complessi e computazionalmente onerosi. In seguito all'estrazione e combinazione delle features dei segnali fisiologici analizzati, esse sono fornite in ingresso ai diversi metodi di Machine Learning come **SVM (Support Vector Machine)** [Cho et al. 2005; Ugur et al. 2019], **alberi di decisione** [Espirito et al. 2015], **KNN (K-Nearest Neighbour)** [Shahrbabaki et al., 2015], **MLP (Rete Neurale a Percettioni Multistrato)** [Huupponen et al., 1996] o altri classificatori, ottenendo i risultati finali. Talvolta, alcuni scienziati hanno ulteriormente definito un set di regole generali e dei valori di soglia, in accordo con i criteri AASM, applicandole poi ad algoritmi statistici [Gouveia et al. 2003; Agarwal et al. 2006; Wallant et al. 2016].

Altri ricercatori, al contrario, hanno optato per l'applicazione di modelli più avanzati di Deep Learning, tra cui:

- **FFNNs (Feed Forward Neural Networks)**

[Alvarez-Estevél et al. 2010; Behera et al. 2014; Liang et al. 2015; Macias Toro et al. 2018; Olsen et al. 2018; Chazal et al. 2020];

- **CNNs (Reti Neurali Convolutionali)**

[Dongya et al. 2018; Varga et al. 2018; Patane et al. 2018; Miller et al. 2018; Zabihi et al. 2018; Olesen et al. 2020; Zhou et al. 2020, Jia et al. 2020];

- **RNN combinata con LSTM (Rete Neurale Ricorrente e Long-Short Term Memory)**

[Warrick et al. 2018; Mar Prainsson et al. 2018; Kim et al. 2019];

- **CNN combinata con LSTM**

[Li et al. 2018, Sridhar et al 2018; Howe- Patterson et al. 2018; Warrick et al. 2019; Achut et al. 2019];

Confrontando i differenti indici di precisione, comunemente in uso per la valutazione delle prestazioni di algoritmi di Intelligenza Artificiale, si può facilmente realizzare come i modelli di Deep Learning siano in grado di realizzare compiti anche molto complessi e, nel fare ciò, superino in efficienza le classiche tecniche di Machine Learning. Inoltre, tali metodi presentano la vantaggiosa capacità di estrarre automaticamente le features a partire dai dati grezzi, apprendendo variazioni e trend senza che siano fornite alcune indicazioni manualmente. In aggiunta, poiché in diversi parametri fisiologici le variazioni che accompagnano l'apparizione di un arousals tendono a comparire già alcuni istanti prima dell'evento vero e proprio, RNN e LSTM possono apprendere le relazioni temporali nei tracciati PSG. Questi vantaggi hanno condotto ad un uso sempre più sistematico di tecniche di Deep Learning, a discapito dei tradizionali algoritmi di Machine Learning.

## Capitolo 4: Il Cleveland Family Study

### 4a. Il Database

I metodi elaborati sono stati testati sul dataset Cleveland Family Study (CFS) [5][6] disponibile gratuitamente per scopi di ricerca, dopo la valutazione della richiesta da un comitato scientifico, presso la piattaforma 'sleepdata.org' [7]. Tale raccolta dati è stata scelta espressamente in quanto costituisce una delle maggiori collezioni di segnali di Polisonnografia che potesse contare, oltre a uno scoring delle diverse fasi del sonno, anche un'attenta individuazione dei micro-arousal nei tracciati EEG, EMG ed EOG, eseguita manualmente da esperti.

Il Cleveland Family Study è un progetto di ricerca avviato nel 1990, con l'iniziale scopo di quantificare l'aggregazione familiare dell'apnea del sonno, il quale ha coinvolto 2,284 individui appartenenti a 361 famiglie. Per ciascun paziente sono state eseguite 4 acquisizioni nell'arco di 16 anni ed una quinta visita, svolta in seguito al rinnovo del progetto approvato dall'NIH (National Institute of Health) nel febbraio 2006. In ciascuna occasione, la Polisonnografia a 14 canali è stata praticata durante la notte, usando il Compumedics E-Series System (Abbotsford, Australia) ed include il monitoraggio di: elettroencefalogramma, elettro-oculogramma, elettromiogramma, flusso d'aria oronasale registrato tramite termocoppie e sensori di pressione nasale, movimenti addominali e toracici facendo uso di un pletismografo ad induttanza e saturazione dell'ossiemoglobina attraverso pulsossimetria.

### 4b. Strutturazione dei File

I dati grezzi di Polisonnografia sono disponibili solo per 735 partecipanti al Cleveland Family Study. Ciascuna acquisizione, eseguita su un particolare paziente in una delle cinque sedute, presenta:

- un file EDF: contenente le registrazioni dei vari segnali nell'European Data Format
  - XML (Profusion)
  - XML (NSRR)
- } Due versioni dello scoring degli eventi del sonno e della  
suddivisione nei diversi stadi delle epoche, con le relative  
annotazioni

#### File EDF:

Per lavorare sui segnali, utilizzando il software Matlab, si è resa necessaria la conversione del formato EDF tramite la funzione **edfread**, disponibile in Matlab a partire dalla versione 2020b. Il risultato ottenuto è una matrice in formato *timetable*, ovvero in cui i dati presenti in ogni riga sono associati ad un intervallo temporale pari a 1 secondo. In ogni colonna, invece, sono contenuti i dati derivati dall'acquisizione di uno dei canali di PSG, presenti sotto forma di vettori di valori in double. Di

conseguenza, il numero di campioni contenuti in ciascuna finestra temporale della matrice è pari alla frequenza di campionamento utilizzata per registrare il segnale.

Consideriamo il file ‘cfs-visit5-800002.edf’, tratto dal database CFS, associato al paziente identificato dal codice 800002 e contenente le registrazioni risalenti alla quinta visita del suddetto. Una volta convertito il file in versione EDF, otteniamo la matrice timetable ‘cfs-visit5-800002.mat’ (Figure 17).

37710x26 timetable												
	RecordTime	1 C3	2 C4	3 M1	4 M2	5 LOC	6 ROC	7 ECG2	8 ECG1	9 EMG1	10 EMG2	11 EMG3
2	1 sec	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...
3	2 sec	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...
4	3 sec	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...
5	4 sec	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...
6	5 sec	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...
7	6 sec	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...
8	7 sec	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...
9	8 sec	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...
10	9 sec	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...
11	10 sec	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...
12	11 sec	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...
13	12 sec	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...
14	13 sec	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...
15	14 sec	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...
16	15 sec	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...
17	16 sec	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...
18	17 sec	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...
19	18 sec	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...
20	19 sec	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...
21	20 sec	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...
22	21 sec	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...
23	22 sec	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...
24	23 sec	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	128x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...	256x1 do...

12 LLeg	13 RLeg	14 AIRFLOW	15 THOREFFORT	16 ABDOEFFORT	17 SNORE	18 SUM	19 POSITION	20 OXSTATUS	21 PULSE	22 SpO2	23 NASALPRES	24 PlethWV	25 Light	26 HRate
64x1 dou...	64x1 dou...	32x1 double	32x1 double	32x1 double	256x1 do...	32x1 dou...	0	0	66.2150	97.1664	64x1 double	128x1 do...	512x1 do...	512x1 do...
64x1 dou...	64x1 dou...	32x1 double	32x1 double	32x1 double	256x1 do...	32x1 dou...	0	0	66.2150	97.1664	64x1 double	128x1 do...	512x1 do...	512x1 do...
64x1 dou...	64x1 dou...	32x1 double	32x1 double	32x1 double	256x1 do...	32x1 dou...	0	0	66.2150	97.1664	64x1 double	128x1 do...	512x1 do...	512x1 do...
64x1 dou...	64x1 dou...	32x1 double	32x1 double	32x1 double	256x1 do...	32x1 dou...	0	0	66.2150	97.1664	64x1 double	128x1 do...	512x1 do...	512x1 do...
64x1 dou...	64x1 dou...	32x1 double	32x1 double	32x1 double	256x1 do...	32x1 dou...	0	0	67.1916	96.0922	64x1 double	128x1 do...	512x1 do...	512x1 do...
64x1 dou...	64x1 dou...	32x1 double	32x1 double	32x1 double	256x1 do...	32x1 dou...	0	0	68.3635	96.0922	64x1 double	128x1 do...	512x1 do...	512x1 do...
64x1 dou...	64x1 dou...	32x1 double	32x1 double	32x1 double	256x1 do...	32x1 dou...	0	0	69.3400	96.0922	64x1 double	128x1 do...	512x1 do...	512x1 do...
64x1 dou...	64x1 dou...	32x1 double	32x1 double	32x1 double	256x1 do...	32x1 dou...	0	0	70.3166	96.0922	64x1 double	128x1 do...	512x1 do...	512x1 do...
64x1 dou...	64x1 dou...	32x1 double	32x1 double	32x1 double	256x1 do...	32x1 dou...	0	0	72.2698	96.0922	64x1 double	128x1 do...	512x1 do...	512x1 do...
64x1 dou...	64x1 dou...	32x1 double	32x1 double	32x1 double	256x1 do...	32x1 dou...	0	0	73.2464	96.0922	64x1 double	128x1 do...	512x1 do...	512x1 do...
64x1 dou...	64x1 dou...	32x1 double	32x1 double	32x1 double	256x1 do...	32x1 dou...	0	0	73.2464	96.0922	64x1 double	128x1 do...	512x1 do...	512x1 do...
64x1 dou...	64x1 dou...	32x1 double	32x1 double	32x1 double	256x1 do...	32x1 dou...	0	0	73.2464	96.0922	64x1 double	128x1 do...	512x1 do...	512x1 do...
64x1 dou...	64x1 dou...	32x1 double	32x1 double	32x1 double	256x1 do...	32x1 dou...	0	0	73.2464	96.0922	64x1 double	128x1 do...	512x1 do...	512x1 do...
64x1 dou...	64x1 dou...	32x1 double	32x1 double	32x1 double	256x1 do...	32x1 dou...	0	0	72.2698	96.0922	64x1 double	128x1 do...	512x1 do...	512x1 do...
64x1 dou...	64x1 dou...	32x1 double	32x1 double	32x1 double	256x1 do...	32x1 dou...	0	0	70.3166	96.0922	64x1 double	128x1 do...	512x1 do...	512x1 do...
64x1 dou...	64x1 dou...	32x1 double	32x1 double	32x1 double	256x1 do...	32x1 dou...	0	0	69.3400	96.0922	64x1 double	128x1 do...	512x1 do...	512x1 do...
64x1 dou...	64x1 dou...	32x1 double	32x1 double	32x1 double	256x1 do...	32x1 dou...	0	0	67.1916	96.0922	64x1 double	128x1 do...	512x1 do...	512x1 do...
64x1 dou...	64x1 dou...	32x1 double	32x1 double	32x1 double	256x1 do...	32x1 dou...	0	0	66.2150	96.0922	64x1 double	128x1 do...	512x1 do...	512x1 do...
64x1 dou...	64x1 dou...	32x1 double	32x1 double	32x1 double	256x1 do...	32x1 dou...	0	0	65.2384	97.1664	64x1 double	128x1 do...	512x1 do...	512x1 do...
64x1 dou...	64x1 dou...	32x1 double	32x1 double	32x1 double	256x1 do...	32x1 dou...	0	0	65.2384	97.1664	64x1 double	128x1 do...	512x1 do...	512x1 do...
64x1 dou...	64x1 dou...	32x1 double	32x1 double	32x1 double	256x1 do...	32x1 dou...	0	0	66.2150	97.1664	64x1 double	128x1 do...	512x1 do...	512x1 do...
64x1 dou...	64x1 dou...	32x1 double	32x1 double	32x1 double	256x1 do...	32x1 dou...	0	0	67.1916	97.1664	64x1 double	128x1 do...	512x1 do...	512x1 do...
64x1 dou...	64x1 dou...	32x1 double	32x1 double	32x1 double	256x1 do...	32x1 dou...	0	0	70.3166	97.1664	64x1 double	128x1 do...	512x1 do...	512x1 do...

Figure 17: Matrice contenuta in ‘cfs-visit5-800002.mat’.

Notiamo come, durante la quinta seduta del paziente 800002, siano stati registrati diversi segnali utilizzando frequenze di campionamento differenti, per 37710 secondi [Per questioni di ingombro ne rappresentiamo solo i primi 24 secondi].

La matrice presenta 26 colonne, ciascuna associata ad una particolare acquisizione:

- I colonna = C3: contiene il segnale EEG proveniente dalla derivazione centrale sinistra;



- II colonna = C4: contiene il segnale EEG proveniente dalla derivazione centrale destra;
- III colonna = M1: contiene il segnale EEG proveniente dalla mastoide sinistra, a cui viene fatto riferimento per calcolare il segnale  $A1 = C4 - M1$ ;
- IV colonna = M2: contiene il segnale EEG proveniente dalla mastoide destra, a cui viene fatto riferimento per calcolare il segnale  $A2 = C3 - M2$ ;
- V colonna e VI colonna = LOC e ROS: contengono i segnali provenienti dai canali EOG, registrati da elettrodi posizionati, rispettivamente, nei pressi dell'occhio sinistro e destro;
- VII colonna e VIII colonna = ECG1 e ECG2: canali dell'elettrocardiogramma, misurato rispetto alla seconda derivazione di Einthoven;
- IX colonna, X colonna e XI colonna = EMG1, EMG2, EMG3: segnali EMG misurati, rispettivamente, dagli elettrodi Chin EMG, EMG Submentale Sinistro ed EMG Submentale Destro;
- XII colonna e XIII colonna = LLeg, RLeg: canali EMG associati rispettivamente alla gamba sinistra e destra;
- XIV colonna = AIRFLOW: registrazione dell'Airflow;
- XV colonna e XVI = THOREFFORT, ABDOEFFORT: registrazione dello sforzo respiratorio misurato, rispettivamente, con riferimento al torace (Thoreffort) ed all'addome (Abdoeffort);
- XVII colonna = SNORE: misura del Russamento;
- XVIII colonna = SUM;
- XIX colonna = POSITION: misura della posizione del paziente. In questo caso, sono presenti solo valori nulli. Ciò potrebbe lasciar intendere che non è stata eseguita alcuna registrazione in merito al monitoraggio della posizione del paziente;
- XX colonna = OXSTATUS: stato dell'ossimetro registrante la saturazione dell'ossiemoglobina nel sangue;
- XXI colonna = PULSE: Pulsimetro;
- XXII colonna = SpO2: pressione parziale dell'Ossigeno;
- XXIII colonna = NASALPRES: pressione nasale del flusso d'aria;
- XXIV colonna = PlethWV: misurazioni tratte dal Pletismografo;
- XXV colonna = Light: misurazioni riguardo al livello di illuminazione dell'ambiente;
- XXVI colonna = HRate: ritmo cardiaco;

Inoltre, osserviamo come i canali EEG, EOG e PlethWV siano stati registrati utilizzando una frequenza di campionamento pari a 128 Hz.

I segnali EMG, ECG e SNORE sono, invece, stati discretizzati a 256 Hz.

Lleg, RLeg e NASALPRES sono stati acquisiti con frequenza di campionamento pari a 64 Hz, mentre l'Airflow, SUM e le due differenti misure dello sforzo respiratorio con 32 Hz.

Ancora, per i canali POSITION, OXSTATUS, PULS e SpO2 è stato riportato un singolo valore per secondo, mentre nel caso di Light e HRate è stata usata una frequenza di discretizzazione pari a 512 Hz.

### File NSRR:

Nelle nostre analisi, ci siamo soffermati prevalentemente sui file NSRR dei pazienti, i quali contenevano le annotazioni, raccolte durante l'intera estensione della notte, relative alle fasi del sonno (Figure 18) ed alla comparsa di arousals (Figure 19) durante le stesse, ovvero degli eventi che più ci interessavano ai fini della ricerca. Dunque, i tracciati PSG sono già stati analizzati da esperti e la registrazione e catalogazione degli eventi, compreso lo sleep scoring, eseguiti precedentemente.

Considerando il file 'cfs-visit5-800002-nsrr.xml', contenente gli scoring degli eventi e delle fasi del sonno relative alla quinta acquisizione del paziente 800002:

```
▼<ScoredEvent>
  <EventType>Stages|Stages</EventType>
  <EventConcept>Stage 3 sleep|3</EventConcept>
  <Start>28560.0</Start>
  <Duration>780.0</Duration>
</ScoredEvent>
▼<ScoredEvent>
  <EventType>Stages|Stages</EventType>
  <EventConcept>Stage 2 sleep|2</EventConcept>
  <Start>29340.0</Start>
  <Duration>180.0</Duration>
</ScoredEvent>
▼<ScoredEvent>
  <EventType>Stages|Stages</EventType>
  <EventConcept>Stage 3 sleep|3</EventConcept>
  <Start>29520.0</Start>
  <Duration>930.0</Duration>
</ScoredEvent>
▼<ScoredEvent>
  <EventType>Stages|Stages</EventType>
  <EventConcept>Wake|0</EventConcept>
  <Start>30450.0</Start>
  <Duration>60.0</Duration>
```

Figure 18: Esempio di Sleep Scoring, a partire dall'acquisizione del paziente '80002'. Generalmente, nei file NSRR del database CFS, le annotazioni relative allo scoring delle fasi del sonno sono situate al termine del file, in seguito all'elenco di tutti gli eventi del sonno ed i processi respiratori individuati. La descrizione di una fase del sonno, nel formato NSRR, è accompagnata dalla seguente dicitura:

<EventType>: è il campo associato alla tipologia dell'evento riportato. Se esso risulta contrassegnato dall'etichetta 'Stages | Stages', ciò significa che ci si sta riferendo allo scoring di una fase del sonno.

<EventConcept>: indica la specifica Fase del Sonno a cui si fa riferimento:

- Wake| 0 : Veglia
- Stage 1 sleep| 1 : N1

- Stage 2 sleep| 2: N2
- Stage 3 sleep| 3 : N3
- REM sleep| 5 : sonno REM

<Start>: indica l'istante di inizio della Fase del Sonno riportata, espresso in secondi.

<Duration>: esprime, invece, la durata della Fase del Sonno riportata, espressa in secondi. In particolare, notiamo come le durate siano multipli interi di 30 secondi, a conferma de fatto che le fasi non possano assumere valori di durata generica, ma siano effettivamente riferite ad epoche discrete, nelle quali è stato precedentemente suddiviso il periodo complessivo di acquisizione.

```

▼<ScoredEvent>
  <EventType>Arousals|Arousals</EventType>
  <EventConcept>ASDA arousal|Arousal (ASDA)</EventConcept>
  <Start>14687.9</Start>
  <Duration>13.7</Duration>
  <SignalLocation>C3</SignalLocation>
</ScoredEvent>
▼<ScoredEvent>
  <EventType>Limb Movement|Limb Movement</EventType>
  <EventConcept>Limb movement - left|Limb Movement (Left)</EventConcept>
  <Start>14691.5</Start>
  <Duration>1.9</Duration>
  <SignalLocation>L Leg</SignalLocation>
</ScoredEvent>
▼<ScoredEvent>
  <EventType>Respiratory|Respiratory</EventType>
  <EventConcept>Hypopnea|Hypopnea</EventConcept>
  <Start>14810.1</Start>
  <Duration>22</Duration>
  <SignalLocation>AIRFLOW</SignalLocation>

```

Figure 19: Porzione del file NSRR relativa alla detection dei vari processi del Sonno: movimenti degli arti, eventi respiratori, arousal, etc. Essi, a differenza delle fasi del sonno, non vengono individuati a partire da una discretizzazione della scala temporale in epoche, ma vengono identificati osservando l'intero tracciato di PSG nel suo complesso e, di conseguenza, possono assumere durate generiche. Inoltre, tali eventi potrebbero non essere necessariamente in continuità temporale gli uni con gli altri. Anche in questo caso, ciascun evento risulta contrassegnato da una serie di campi:

<EventType>: indica la categoria a cui appartiene il processo del sonno identificato (arousals, movimento degli arti, evento respiratorio, ...);

<EventConcept>: può riportare una sottocategoria, a cui appartiene l'evento. Ad esempio, nel caso di un evento respiratorio, esso può corrispondere a: Ipopnea, russamento, artefatto SpO2, desaturazione SpO2, etc...;

<Start>: indica l'inizio dell'evento riportato, espresso in secondi;

<Duration>: precisa la durata complessiva dell'evento riportato, in millisecondi. Ciò poiché generalmente gli eventi del sonno coincidono con dei transienti di durata molto ridotta;

<SignalLocation>: riporta il canale di PSG nel quale si può evidenziare la presenza dell'evento a cui ci si riferisce;

Per praticità, si è ritenuto utile convertire i file NSRR, sfruttando la funzione **parseXML** (presente tra i metodi), ottenendo come risultato uno *structure array*, ovvero un formato dati che raggruppa le informazioni, di qualunque tipo, associandovi dei campi. Tali campi possono, a loro volta, contenere ulteriori *structure array*, creando in tal modo una struttura concatenata in profondità.

Considerando il file 'cfs-visit5-800002-nsrr.xml', già analizzato in precedenza, una volta convertito tramite **parseXML**, otteniamo una *structure array* 1x1 con un solo elemento, associato a quattro campi denominata, a nostra scelta, XML:

- Name (PSGAnnotation),
- Attributes (vuoto),
- Data (vuoto),
- Children (1x7 struct, ovvero uno *structure array* con 7 elementi).

In XML.Children, ovvero lo *structure array* di 7 elementi associato al quarto campo (Children) di XML. Ciascuno degli elementi presenta i 4 campi già visti associati: Name, Attributes, Data, Children. Gli elementi realmente importanti, in realtà, sono situati in corrispondenza degli indici pari e risultano:

-elemento 2:

- Name: SoftwareVersion
- Attributes: vuoto
- Data: vuoto
- Children: una struct 1x1 → contiene solo l'informazione relativa al nome del software utilizzato per le acquisizioni:
  - Name: '#text' (ovvero indica la presenza di un testo)
  - Attributes: vuoto
  - Data: 'Compumedics'
  - Children: vuoto

-elemento 4:

- Name: EpochLength
- Attributes: vuoto
- Data: vuoto
- Children: 1x1 struct → contiene unicamente la durata scelta per le epoche in cui è stata suddivisa la scala temporale: 30 secondi:
  - Name: '#text'
  - Attributes: vuoto
  - Data: '30'
  - Children: vuoto

-elemento 6:

- Name: ScoredEvents
- Attributes: vuoto
- Data: vuoto
- Children: 1 x 553 struct → contenente, in corrispondenza dei soli indici pari, tutti gli eventi e le fasi del sonno registrate ed etichettate.

Considerando XML.Children(6).Children, ovvero il structure array 1 x 553 associato al campo Children dell'elemento 6 dello structure array XML.Children precedentemente analizzato, otteniamo una sequenza di 553 eventi registrati. In realtà, gli eventi risultano intervallati da elementi vuoti e, di conseguenza, possono essere rintracciati in corrispondenza dei soli indici pari.

Ciascuno ScoredEvent presenta gli usuali 4 campi:

- Name: sempre pari a ScoredEvent
- Attributes: vuoto
- Data: vuoto
- Children: in questo caso si possono trovare structure array
  - 1 x 11 in corrispondenza di eventi del sonno (oppure 1x15 nel caso di eventi respiratori associati alla desaturazione della pressione parziale di ossigeno, accompagnati da ulteriori attributi).
  - 1 x 9 in corrispondenza di Fasi del Sonno

Ciascuno degli array dati dagli elementi di XML.Children(6).Children costituisce uno degli elementi visti inizialmente nel file NSRR.

Ad esempio, considerando l'array XML.Children(6).Children(114).Children, cioè lo structure array 1x11 presente nel campo Children dell'elemento 114 dello structure array genitore, otteniamo:

-elemento 2:

- Name: EventType
- Attributes: vuoto
- Data: vuoto
- Children: 1x1 struct →
  - Name: '#text'
  - Attributes: vuoto
  - Data: 'Respiratory|Respiratory'
  - Children: vuoto

- elemento 4:

- Name: EventConcept
- Attributes: vuoto
- Data: vuoto
- Children: 1x1 struct →
  - Name: '#text'
  - Attributes: vuoto
  - Data: 'Hypopnea|Hypopnea'
  - Children: vuoto

-elemento 6:

- Name: Start
- Attributes: vuoto
- Data: vuoto
- Children: 1x1 struct →
  - Name: #text
  - Attributes: vuoto
  - Data: '17635.2'
  - Children: vuoto

-elemento 8:

- Name: Duration
- Attributes: vuoto
- Data: vuoto
- Children: 1x1 struct →
  - Name: '#text'
  - Attributes: vuoto
  - Data: '20.6'
  - Children: vuoto

-elemento 10:

- Name: SignalLocation
- Attributes: vuoto
- Data: vuoto
- Children: 1x1 struct →
  - Name: '#text'
  - Attributes: vuoto
  - Data: 'AIRFLOW'
  - Children: vuoto

Gli indici dispari sono associati ad elementi contrassegnati da campi completamente nulli.

## Capitolo 5: Metodi

### 5a. PARTE I: Estrazione Eventi dagli Structure Array

Data la complessità di strutture costituite da un continuo concatenarsi di array di dati, come visto nel capitolo precedente, si rivelava necessario per successive operazioni progettare delle funzioni in grado di estrarre in modo automatico ed immediato le informazioni da trattare.

Per prima cosa, come già accennato nel capitolo 4, per elaborare i dati contenuti nei file XML, ed in particolare nella versione NSRR, si richiedeva di convertirlo in uno structure array attraverso la funzione **parseXML** (e le sue funzioni locali **parseChildNodes**, **makeStructFromNode** e **parseAttributes**). Tali funzioni operano ricorsivamente, trasformando via via i nodi figli in strutture.

```
function theStruct = parseXML(filename)
% PARSEXML Convert XML file to a MATLAB structure.
try
    tree = xmlread(filename);
catch
    error('Failed to read XML file %s.',filename);
end

% Recurse over child nodes. This could run into problems
% with very deeply nested trees.
try
    theStruct = parseChildNodes(tree);
catch
    error('Unable to parse XML file %s.',filename);
end

% ----- Local function PARSECHILDNODES -----
function children = parseChildNodes(theNode)
% Recurse over node children.
children = [];
if theNode.hasChildNodes
    childNodes = theNode.getChildNodes;
    numChildNodes = childNodes.getLength;
    allocCell = cell(1, numChildNodes);

    children = struct(
        ...
        'Name', allocCell, 'Attributes', allocCell, ...
        'Data', allocCell, 'Children', allocCell);
end
```



```

for count = 1:numChildNodes
    theChild = childNodes.item(count-1);
    children(count) = makeStructFromNode(theChild);
end
end

% ----- Local function MAKESTRUCTFROMNODE -----
function nodeStruct = makeStructFromNode(theNode)
% Create structure of node info.

nodeStruct = struct(
    'Name', char(theNode.getNodeName), ...
    'Attributes', parseAttributes(theNode), ...
    'Data', "", ...
    'Children', parseChildNodes(theNode));

if any(strcmp(methods(theNode), 'getData'))
    nodeStruct.Data = char(theNode.getData);
else
    nodeStruct.Data = "";
end

% ----- Local function PARSEATTRIBUTES -----
function attributes = parseAttributes(theNode)
% Create attributes structure.

attributes = [];
if theNode.hasAttributes
    theAttributes = theNode.getAttributes;
    numAttributes = theAttributes.getLength;
    allocCell = cell(1, numAttributes);
    attributes = struct('Name', allocCell, 'Value', ...
        allocCell);

    for count = 1:numAttributes
        attrib = theAttributes.item(count-1);
        attributes(count).Name = char(attrib.getName);
        attributes(count).Value = char(attrib.getValue);
    end
end
end

```

Una volta ottenuto lo structure array dei dati relativi a tutti gli eventi del sonno identificati dai tecnici, essi sono stati utilizzati per due principali applicazioni:

## I) Detection Arousals:

In particolare, per le finalità del progetto di cui si veda al capitolo 7, particolare focus doveva essere rivolto alla detection degli Arousals. Fornite le informazioni contenute nei file NSRR, ricavate tramite individuazione manuale da parte di tecnici esperti e, di conseguenza, considerate come valori gold standard, risultava utile generare una funzione in grado di restituire, a partire dallo structure array contenente la totalità degli eventi del sonno registrati, un vettore che racchiuda le sole occorrenze degli arousals, associato al corrispondente vettore dei tempi: la funzione **findArousals**. Il vettore dei tempi viene calcolato dalla funzione sulla base del valore della frequenza di campionamento fornito in input.

```
function [t, arousals] = findArousals(XML,fc)
% FIND AROUNALS, dati lo structure array XML dei dati del paziente e la frequenza di
campionamento fc, estrae:
% t: il vettore dei tempi (compatibile con fc)
% arousals: il vettore contenente la lista di tutti i micro-arousals individuati

tc = 10000*(1/fc); %in decimi di ms
N = length(XML.Children(6).Children);
arousals = [];t = [];

if mod(N,2) == 0
    M = N;
else
    M = N-1;
end %if/else

for i = 1:(M/2)
    m = 2*i;
    if isfield(XML.Children(6).Children(m).Children(2).Children,'Data')
        type_event = XML.Children(6).Children(m).Children(2).Children.Data;
        if strcmpi(type_event,'Arousals|Arousals')
            %moltiplico per eliminare la parte decimale (per passare in
            %decine di millisecondi
            % 10000 start --> perchè start è in secondi
            % 10 duration --> perchè duration è in ms

            start_date = 10000 * str2double(XML.Children(6).Children(m).Children(6).Children.Data);
            start_date = round(start_date); %passo da float ad int
```

```

duration = 10 * str2double(XML.Children(6).Children(2*i).Children(8).Children.Data);
duration = round(duration); %passo da float a int
if isempty(t) %MC - in questo modo controllo che sia vuoto
    t1 = 0:tc:(start_date - tc);
else
    if t(length(t)) ~= start_date
        t1 = t(length(t)):tc:(start_date - tc);
    else
        t1 = [];
    end %if
end %if/else
t = [t t1];
no_arousals = zeros(1,length(t1));
arousals = [arousals no_arousals];
t2 = [start_date : tc : (start_date + duration)];
t = [t t2];
yes_arousals = ones(1,length(t2));
arousals = [arousals yes_arousals];
end %if
end %if
end %for
t = t/10000; %in s
end %function

```

## II) Scoring delle Fasi del Sonno ed estrazione Ipnogramma

In modo analogo, per poter trarre qualunque conclusione riguardo ai dati estratti dai tracciati PSG era necessario ottenere un quadro preciso dell'andamento del sonno, della sua profondità e della durata ed alternanza delle sue fasi nel corso dell'intera acquisizione.

Per tale ragione è stata progettata la funzione `findSleepPhases`, la quale, a partire dallo structure array ottenuto convertendo il file NSRR con le informazioni del paziente e dalla frequenza di campionamento, restituisce il vettore dei tempi compatibile ed il vettore contenente l'evoluzione delle fasi del sonno. In tal modo, è possibile, eventualmente, visualizzare graficamente i risultati, plottando una sorta di Ipnogramma.

```

function [t,stage] = findSleepPhases(XML,fc)
tc = 1/fc; %in s (è tutto in secondi, e le fasi sono individuate per intervalli discreti di 30 s, dunque le loro
durate sono sempre multipli di 30 sec)
N = length(XML.Children(6).Children);
t = []; stage = [];

if mod(N,2) == 0
    M = N;
else
    M = N-1;
end %if/else

```

```

for i = 1: (M/2)
    m = i*2;
    if isfield(XML.Children(6).Children(m).Children(2).Children,'Data')
        type_event = XML.Children(6).Children(m).Children(2).Children.Data;
        if strcmpi(type_event, 'Stages|Stages')
            if isfield(XML.Children(6).Children(m).Children(4).Children,'Data')
                stage_event = XML.Children(6).Children(m).Children(4).Children.Data;

                if strcmpi(stage_event,'Wake|0')
                    sleep_stage = 0;
                elseif strcmpi(stage_event,'Stage 1 sleep|1')
                    sleep_stage = 1;
                elseif strcmpi(stage_event,'Stage 2 sleep|2')
                    sleep_stage = 2;
                elseif strcmpi(stage_event,'Stage 3 sleep|3')
                    sleep_stage = 3;
                elseif strcmpi(stage_event,'REM sleep|5')
                    sleep_stage = 4;
                end %if/elseif

                start_date = str2double(XML.Children(6).Children(2*i).Children(6).Children.Data);
                duration = str2double(XML.Children(6).Children(2*i).Children(8).Children.Data);
                t1 = [start_date : tc : start_date+duration];
                t = [t t1];
                stage1 = sleep_stage*ones(1,length(t1));
                stage = [stage stage1];
            end %if isfield2
        end %strcmpi(stages)
    end %if isfield1
end %for
end %function

```

## 5b. PARTE II: Pre-processing dei Segnali

Una seconda operazione, fondamentale ad una successiva elaborazione dei dati contenuti nel database CFS, consiste nel pre-processing dei segnali EEG del tracciato Polisonnografico, riportati all'interno della matrice ricavata tramite conversione del file EDF.

### Determinazione delle Derivazioni:

Il progetto, di cui al capitolo 7, richiedeva uno specifico trattamento dei segnali, a partire dal ricavare le derivazioni. Infatti, nel lavorare con i dati elettroencefalografici registrati durante il sonno e contenuti nei file EDF, per prima cosa era importante accertarsi che fossero stati correttamente riferiti alla mastoide controlaterale. Analizzando le matrici timetable ottenute convertendo tali file, è immediato rendersi conto di come i dati riportati corrispondano semplicemente ai segnali elettrici recepiti dai singoli sensori, separatamente registrati, ma privi di riferimento.

Il primo passo da compiere, dunque, è stato quello di derivare i tipici segnali EEG, sottraendo agli stimoli cerebrali rilevati dagli elettrodi posizionati nelle regioni frontale, centrale ed occipitale, le registrazioni effettuate dai sensori di riferimento posti sulla mastoide controlaterale.

Una volta convertito il file EDF in una matrice timetable denominata 'edf', attraverso la funzione `edfread`:

```
Fc = 128; %Frequenza di Campionamento (si capisce poiché tra un secondo e l'altro ci sono 128
campioni di segnale)
tc = 1/Fc;
N = height(edf)*Fc; %numero dei campioni (height(edf) = 37710)
T = (N-1)*tc;
t = [0:tc:T]; %asse dei tempi

%A2 = C3 - M2; --> I segnale EEG : derivazione centrale
%A2 = [];
A2 = zeros(1,N);
for k = 1:height(edf)
    A2(1+(k-1)*Fc : Fc*k) = edf.C3{k,1} - edf.M2{k,1};
end %for

% A1 = C4 - M1; --> Il segnale EEG : derivazione centrale
A1 = zeros(1,N);
for K = 1:height(edf)
    A1(1+(k-1)*Fc : Fc*k) = edf.C4{k,1} - edf.M1{k,1};
end %for
```

Di conseguenza, abbiamo ottenuto i segnali:

- $A1 = C3 - M2$  : dato dalla differenza tra gli stimoli registrati dall'elettrodo C3 della regione centrale sinistra e l'elettrodo di riferimento M2 posto sulla mastoide controlaterale destra;
- $A2 = C4 - M1$  : dato dalla differenza tra gli stimoli registrati dall'elettrodo C4 della regione centrale destra e l'elettrodo di riferimento M1, posto sulla mastoide controlaterale sinistra;

## 5c. PARTE III: Filtraggio e Rappresentazione in Frequenza dei Segnali

### Filtri di Butterworth:

I filtri, applicati in seguito all'interno del codice, si basano sulla funzione *butter*, disponibile nella libreria di Matlab ed atta ad implementare digitalmente un filtro di Butterworth.

I Filtri di Butterworth appartengono ad una particolare classe di filtri, che può essere realizzata sia in forma analogica che digitale, progettata con l'intento di ottenere una risposta in frequenza il più piatta possibile nella Banda Passante e rapidamente degradante verso lo zero nel caso di filtri Notch.

La loro attuazione analogica è stata ideata nel 1930 dall'ingegnere e fisico britannico Stephen Butterworth nella pubblicazione intitolata *'On the Theory of Filter Amplifiers'*. Essi fanno uso unicamente di condensatori, il cui numero all'interno della circuiteria elettronica dipende dall'ordine del filtro, uno dei parametri fondamentali di costruzione [17].

Infatti, i filtri appartenenti a questa categoria sono definiti a partire da due parametri fondamentali:

- L'ordine del filtro N: dipende dal numero di condensatori presenti all'interno del circuito analogico. Incrementando l'ordine del filtro, la transizione dalla Banda Passante alla Banda Filtrata diventa sempre più netta.
- La frequenza di taglio (cutoff)  $\omega_n$ : cioè la frequenza per cui il modulo della risposta in frequenza del filtro è pari a  $1/\sqrt{2}$ .

Inoltre, filtri di questo tipo presentano una risposta in frequenza monotona, la cui forma e pendenza nella transizione da Banda Passante a Banda Filtrata dipende dall'ordine del filtro. Una volta noti i due fattori di ingresso N e  $\omega_n$ , è possibile risalire in modo immediato alla funzione di trasferimento, calcolandone zeri e poli. Per i filtri di Butterworth a tempo continuo, i poli associati al quadrato del modulo della risposta in frequenza sono distribuiti equamente sul cerchio di raggio pari alla frequenza di taglio, nello spazio di Laplace [18].

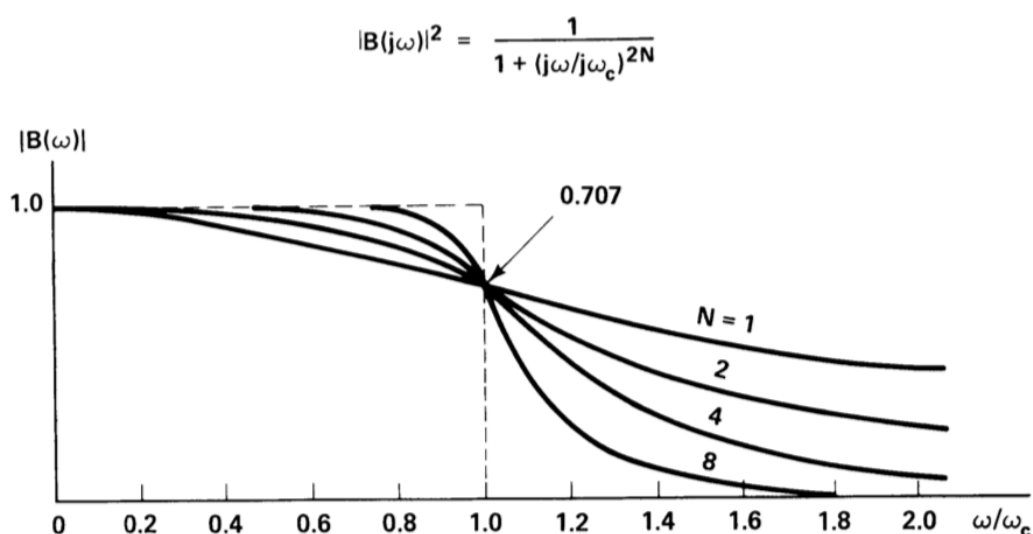


Figure 20: Equazione e grafico del quadrato del Modulo della Risposta in frequenza per i filtri della classe Butterworth, al variare dell'ordine del filtro N. Ci è utile per comprendere l'entità

dell'attenuazione delle componenti alle varie frequenze del segnale, fornita dal filtro. Si noti come, all'aumentare di N, la transizione tra banda passante e filtrante diventi sempre più netta.

$$|B(j\omega)|^2 = \frac{1}{1 + (j\omega/j\omega_c)^{2N}}$$

$$B(j\omega) B(-j\omega) \rightarrow B(s) B(-s)$$

$$B(s) B(-s) = \frac{1}{1 + (s/j\omega_c)^{2N}}$$

poles of  $B(s) B(-s)$  at

$$s = (-1)^{1/2N} j\omega_c$$

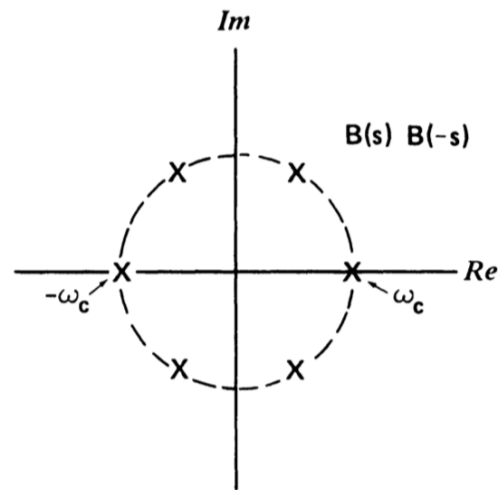


Figure 21-22: Calcolo dei Poli del quadrato del modulo della Risposta in Frequenza di un filtro Butterworth e la loro rappresentazione nello spazio complesso di Laplace. I poli risultano equidistanziati tra loro e posizionati sulla circonferenza di raggio pari alla frequenza di taglio.

La funzione butter ( [b, a] = butter(n, Wn, ftype) [19] ), disponibile su Matlab, permette di implementare digitalmente un filtro Butterworth richiedendo in ingresso:

- L'ordine del filtro N: specificato come uno scalare intero (valore double). Per i filtri Passa-banda e Notch, N rappresenta solo metà dell'ordine complessivo del filtro. In particolare, utilizzeremo filtri Passa-banda e Notch con  $N = 4$ , e perciò ordine complessivo 8 che, in riferimento al grafico della figura 20, presentano una transizione sufficientemente netta da banda passante a banda filtrata;
- La frequenza di taglio Wn: specificata attraverso uno scalare (nel caso di filtri Passa-basso o Passa-alto) o un vettore di due elementi [w1, w2] con  $w1 < w2$  (nel caso di filtri Notch e Passa-banda, in cui w1 corrisponde alla frequenza inferiore di taglio e w2 alla frequenza superiore di taglio);
- Tipologia di Filtro ftype: stringa che specifica la tipologia del filtro implementato: 'low' corrisponde a un filtro Passa-basso di ordine N, 'high' a un Passa-alto di ordine N, mentre 'bandpass' e 'stop' rispettivamente a un filtro Passa-banda e Notch di ordine 2N.

Essa, inoltre, restituisce in uscita i vettori riga (di lunghezza  $N + 1$  per filtri Passa-alto e Passa-basso, mentre di lunghezza  $2N + 1$  per i filtri Passa-banda e Notch) a, b corrispondenti ai coefficienti dei

polinomi, rispettivamente, al denominatore e al numeratore della funzione di trasferimento del filtro, espressa secondo l'espressione:

- Per i filtri digitali:

$$H(z) = \frac{B(z)}{A(z)} = \frac{b(1) + b(2)z^{-1} + \dots + b(n+1)z^{-n}}{a(1) + a(2)z^{-1} + \dots + a(n+1)z^{-n}}$$

- Per i filtri analogici:

$$H(s) = \frac{B(s)}{A(s)} = \frac{b(1)s^n + b(2)s^{n-1} + \dots + b(n+1)}{a(1)s^n + a(2)s^{n-1} + \dots + a(n+1)}$$

### Filtraggio:

Dopo aver preparato i segnali, l'atto successivo consiste in un filtraggio in frequenza degli stessi, facendo uso di:

- Un **filtro Notch a 60Hz**: ovvero di un filtro digitale in grado di eliminare in modo quasi totalmente specifico una particolare frequenza, lasciando pressoché inalterato il restante contenuto spettrale del segnale. Viene applicato precisamente con l'intento di rimuovere le interferenze dovute all'alimentazione della strumentazione necessaria all'acquisizione della PSG. Infatti, è stato studiato che il rumore generato dall'apparecchiatura tende a disturbare il segnale unicamente in corrispondenza di frequenze precise. Nel caso della rete elettrica statunitense, luogo in cui si sono svolte le registrazioni del dataset CFS, tale frequenza coincide con 60 Hz.

*%con Fc: frequenza di campionamento del segnale (128 Hz)*

```
[bNotch2,aNotch2] = butter(4,[58 62]/(Fc/2),'stop');
```

```
EEG_n2 = filtfilt(bNotch2,aNotch2,A2);
```

```
[bNotch1,aNotch1] = butter(4,[58 62]/(Fc/2),'stop');
```

```
EEG_n1 = filtfilt(bNotch1,aNotch1,A1);
```

In cui: EEG\_n2 ed EEG\_n1 sono i segnali ottenuti filtrando, rispettivamente, i segnali A2 ed A1 attraverso il Filtro Notch a 60 Hz.



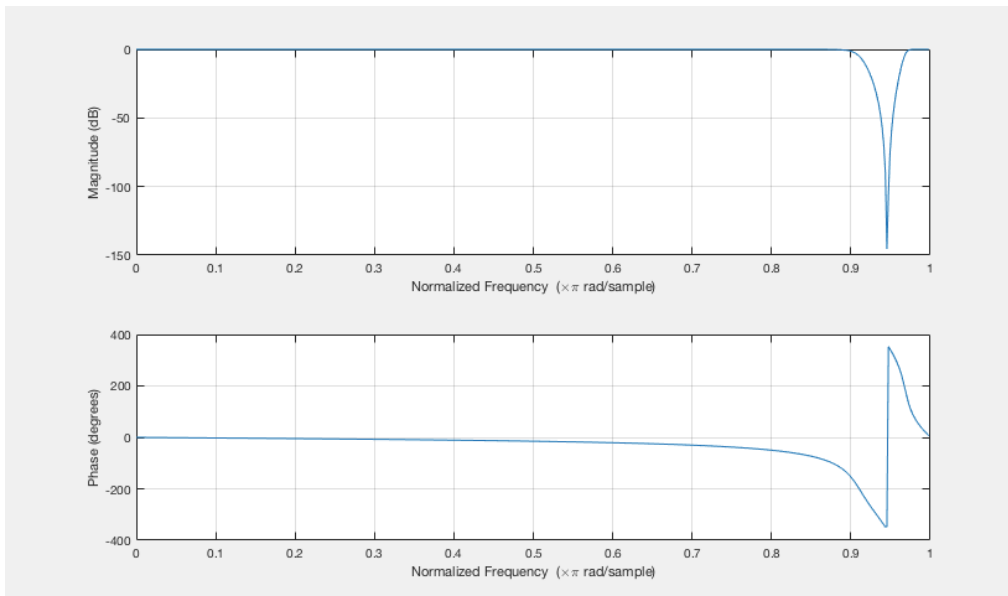


Figure 23: Modulo e Fase della Funzione di Trasferimento del filtro Notch a 60 Hz implementato attraverso il metodo Butterworth.

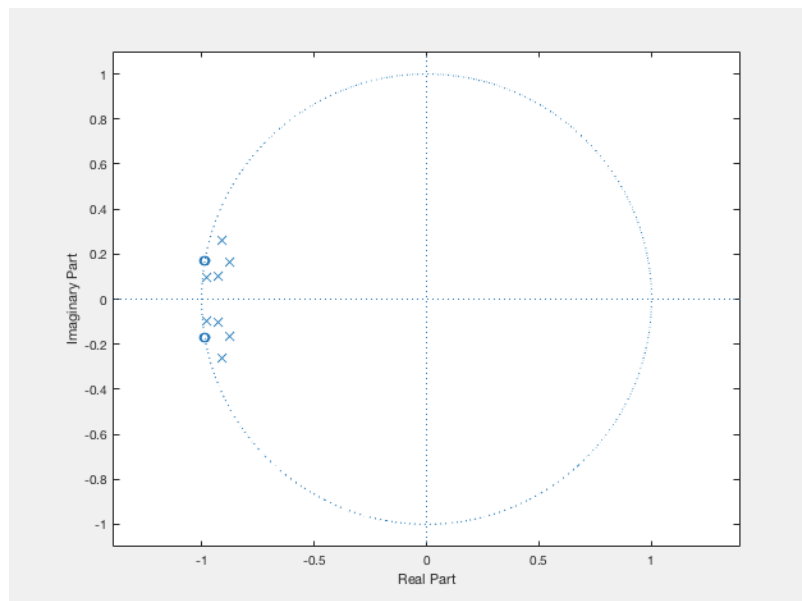


Figure 24: Posizionamento di Poli e Zeri della Funzione di Trasferimento del filtro Notch a 60 Hz implementato, nel piano complesso. Da notare l'addensamento di zeri e poli attorno alla frequenza da rimuovere.

- Un **filtro Passabanda tra 0.3 e i 35 Hz**: cioè di un filtro digitale in grado di attenuare ogni frequenza, ad esclusione del contenuto spettrale appartenente ad uno specifico intervallo. Sapendo che le onde cerebrali emesse fisiologicamente durante il sonno presentano uno spettro in frequenza compreso tra i 0.3 (limite inferiore del dominio di onde Delta) ed i 35 Hz (valore che potrebbe essere atteso, ad esempio, avendo a che fare con degli arousals), possiamo considerare il contenuto in frequenza al di fuori di tale

intervallo come frutto di generici disturbi. Per rimuovere tale errore, sia a frequenze bassissime che ad alte frequenze, viene messo in atto un filtraggio di tipo passa banda, in modo da mantenere unicamente il contenuto informativo utile.

```
[bBP2,aBP2] = butter(4,[0.3 35]/(Fc/2),'bandpass');  
EEG_f2 = filtfilt(bBP2,aBP2,EEG_n2);
```

```
[bBP1,aBP1] = butter(4,[0.3 35]/(Fc/2),'bandpass');  
EEG_f1 = filtfilt(bBP1,aBP1,EEG_n1);
```

EEG\_f2 e EEG\_f1 risulteranno, di conseguenza, i segnali ottenuti per filtraggio complessivo (sia in seguito al passaggio attraverso il filtro Notch, che dopo il filtraggio tramite Passabanda), rispettivamente, dei segnali EEG iniziali A2 ed A1.

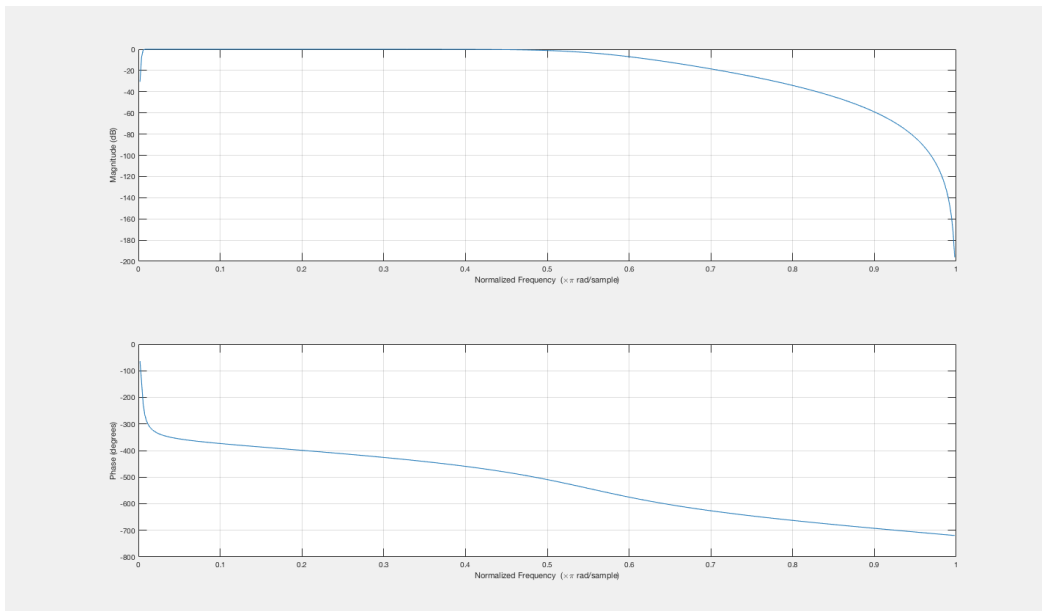


Figure 25: Modulo e Fase della Funzione di Trasferimento del Filtro Passabanda – con banda passante compresa tra i 0.3 e i 35 Hz - implementato attraverso gli algoritmi di Butterworth.

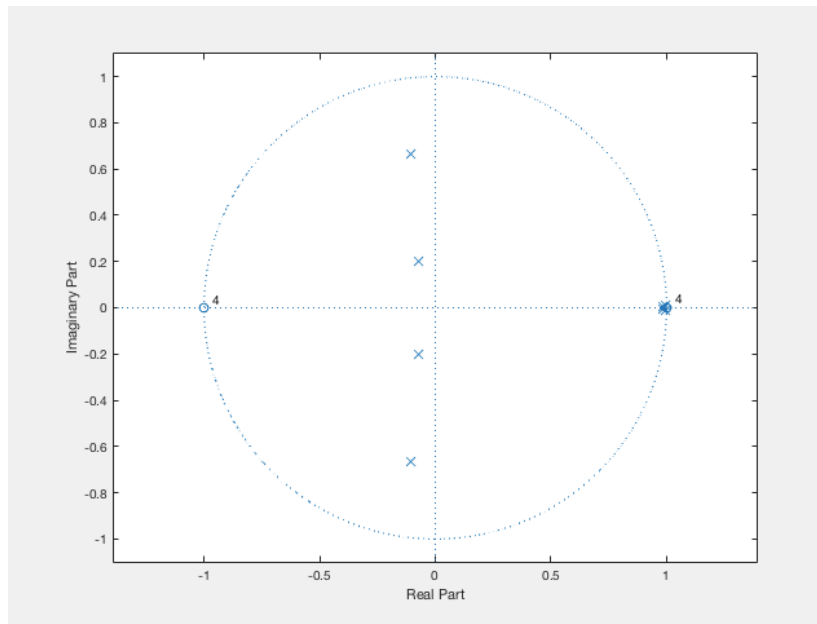


Figure 26: Posizionamento di Poli e Zeri della Funzione di Trasferimento del filtro Passabanda – con banda passante compresa tra i 0.3 – 35 Hz - implementato, nel piano complesso.

### Rappresentazione in Frequenza:

Il metodo del Periodogramma fornisce un'efficace modalità di rappresentazione dei segnali in frequenza. Supponendo di disporre di dati raccolti in  $n$  istanti temporali distinti e, per convenienza, considerare  $n$  come un numero pari, allora possiamo scomporre i segnali tra le varie componenti in frequenza, considerandoli come somma di funzioni coseno caratterizzate da ampiezze e periodi differenti. Di conseguenza, la serie temporale può essere espressa nel seguente modo:

$$x_t = \sum_{j=1}^{n/2} \left[ \beta_1 \left( \frac{j}{n} \right) \cos(2\pi\omega_j t) + \beta_2 \left( \frac{j}{n} \right) \sin(2\pi\omega_j t) \right].$$

in cui le frequenze possibili, dette frequenze armoniche, sono  $\omega_j = \frac{j}{n}$  con  $j = 1, 2, \dots, n/2$ .

Una volta stimati i valori assunti dai parametri  $\beta_1 \left( \frac{j}{n} \right)$  e  $\beta_2 \left( \frac{j}{n} \right)$ , considerandoli come gli  $n$  parametri di un problema di regressione ad  $n$  dati oppure applicando la Fast Fourier Transform (FFT), definiamo:

$$P \left( \frac{j}{n} \right) = \widehat{\beta}_1^2 \left( \frac{j}{n} \right) + \widehat{\beta}_2^2 \left( \frac{j}{n} \right)$$

come il valore assunto da Periodogramma ad una certa frequenza  $\omega_j = \frac{j}{n}$  (talvolta definito come valore scalato del Periodogramma) [20].

Il valore di  $P(j/n)$  rappresenta una stima della Densità Spettrale di Potenza (PSD) del segnale, atta a fornire indicazioni riguardo all'importanza rivestita dalle diverse frequenze all'interno dello spettro del segnale ed alle oscillazioni della serie temporale registrata.

La funzione di Matlab [21], applicata all'interno del codice:

$$[P_{xx}, W] = \text{periodogram}(X, \text{WINDOW}, \text{NFFT}, F_s)$$

a partire dai parametri:

- $X$  : corrispondente al Segnale da analizzare;
- $\text{WINDOW}$ : vettore di identica lunghezza rispetto a  $X$ , il quale specifica la finestra temporale, generalmente rettangolare, da applicare al segnale;
- $\text{NFFT}$ : parametro che specifica il numero di punti della Fast Fourier Transform (FFT) da utilizzare per calcolare la stima della PSD;
- $F_s$  : frequenza di campionamento del segnale;

restituisce:

- $P_{xx}$ : una stima della Densità Spettrale di Potenza (PSD), ovvero della distribuzione della potenza per unità di frequenza;
- $W$ : vettore contenente le frequenze normalizzate, relativamente alle quali sono stati stimati i valori della PSD;

## Capitolo 6: Risultati

Riportiamo in seguito un esempio dei risultati ottenuti a partire dall'elaborazione dei dati contenuti nei file 'cfs-visit5-800002-nsrr.xml' e 'cfs-visit5-800002.edf', tratti dal database CFS, associati al paziente identificato dal codice 800002 e contenenti le registrazioni risalenti alla quinta visita del suddetto.

### I. Conversione File

Come visto in precedenza, per prima cosa, per una più efficiente gestione dei dati, si rende necessario convertire i file dal formato NSRR e EDF, rispettivamente, in uno *structure array* (utilizzando la funzione `parseXML`, appositamente implementata) ed in una *matrice timetable* (sfruttando la funzione già a disposizione degli utenti, `edfread`).

```
%% MAIN
clc, close all

dir_subject='800002';

%Conversione File

xml_file = fullfile(dir_subject,'cfs-visit5-800002-nsrr.xml');
XML=parseXML(xml_file);

edf_file = fullfile(dir_subject,'cfs-visit5-800002.edf');
edf=edfread(edf_file);
```

### II. Estrazione dei vettori contenenti gli Arousals e le Fasi del Sonno

Una volta ottenuti lo *structure array XML* e la *matrice timetable edf*, possiamo proseguire le nostre analisi applicandovi le due funzioni: **findArousals** e **findSleepPhases**.

```
%Applicazione Funzioni

fc = 128;
[t1,arousals] = findArousals(XML,fc);
[t2,stage] = findSleepPhases(XML,fc);
```

Plottiamo i risultati ottenuti, attraverso le seguenti righe di codice:

```
%Plotto i Risultati
xmin = t1(1);
xmax = t1(end);
```

```

figure(1)
subplot(211)
plot(t2,stage);title(['Sleep Stages for patient:',dir_subject]);
xlabel('Time (sec)'); ylabel('Sleep Stages');
axis([xmin xmax 0 4.25])
subplot(212)
plot(t1,arousals); title(['Arousals for patient:',dir_subject]);
xlabel('Time (sec)'); ylabel('Arousals');
axis([xmin xmax 0 1.25])

```

L'output ricavato sarà:

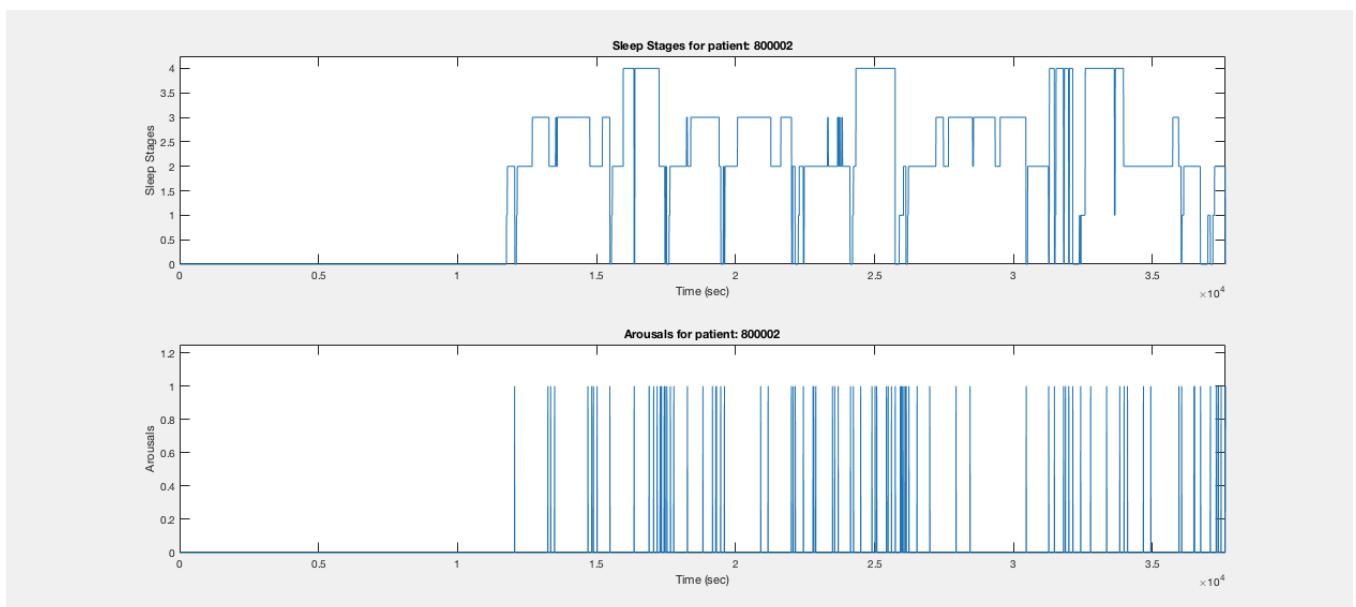


Figure 27:

- Nella prima figura, rappresentiamo l'evoluzione delle Fasi del Sonno come successione di segnali rect, di differente ampiezza a seconda dello stadio:
  - Ampiezza 0 per la Fase di Veglia
  - Ampiezza 1 per la Fase N1 del Sonno non-REM
  - Ampiezza 2 per la Fase N2 del Sonno non-REM
  - Ampiezza 3 per la Fase N3 del Sonno non-REM
  - Ampiezza 4 per la Fase REM
  
- Nella seconda figura, invece, vengono indicate le occorrenze di Arousals durante l'acquisizione. Estendendo la scala temporale, si può apprezzare come in realtà essi non siano rappresentati tramite impulsi unitari, bensì tramite rect ampi alcuni

millisecondi e perciò troppo brevi per essere colti ispezionando l'intera durata della nottata lungo l'asse delle ascisse.

L'insorgenza di Arousal sembra manifestarsi con frequenza crescente nel passaggio da stadi di sonno più leggero, a fasi di sonno gradualmente più profonde. In particolare, a condizioni di sonno profondo sembra corrispondere un numero nettamente maggiore di eventi di micro-arousal. Questo ben si accorda con le ipotesi avanzate sul funzionamento degli arousals quali meccanismi di controllo messi in atto dal nostro Sistema Nervoso.

### III. Filtraggio dei Canali EEG

Procediamo occupandoci del Pre-Processing dei segnali di elettroencefalogramma, presenti all'interno della matrice timetable edf.

Per prima cosa, ricaviamo le derivazioni e plottiamo i segnali non filtrati A2 ed A1:

```
%% Trovo le Derivazioni
Fc = 128; %Frequenza di Campionamento (si capisce poiché tra un secondo e l'altro ci sono
128 campioni di segnale)
tc = 1/Fc;
N = height(edf)*Fc; %numero dei campioni (height(edf) = 37710)
T = (N-1)*tc;
t = [0:tc:T]'; %asse dei tempi

%A2 = C3 - M2; --> I segnale EEG : derivazione centrale
%A2 = [];
A2 = zeros(1,N);
for k = 1:height(edf)
    A2(1+(k-1)*Fc : Fc*k) = edf.C3{k,1} - edf.M2{k,1};
end %for

% A1 = C4 - M1; --> II segnale EEG : derivazione centrale
A1 = zeros(1,N);
for k = 1:height(edf)
    A1(1+(k-1)*Fc : Fc*k) = edf.C4{k,1} - edf.M1{k,1};
end %for

%% Plotto i Segnali non Filtrati
figure(2)
subplot(211)
plot(t,A2); title('Segnale EEG A2 = C3 - M2 non filtrato'); xlabel('Time (sec)'); ylabel('Signal
(mV)');
subplot(212)
plot(t,A1); title('Segnale EEG A1 = C4 - M1 non filtrato');
```

```
xlabel('Time (sec)'); ylabel('Signal (mV)');
```

L'output del codice appena riportato risulta (Figure 28):

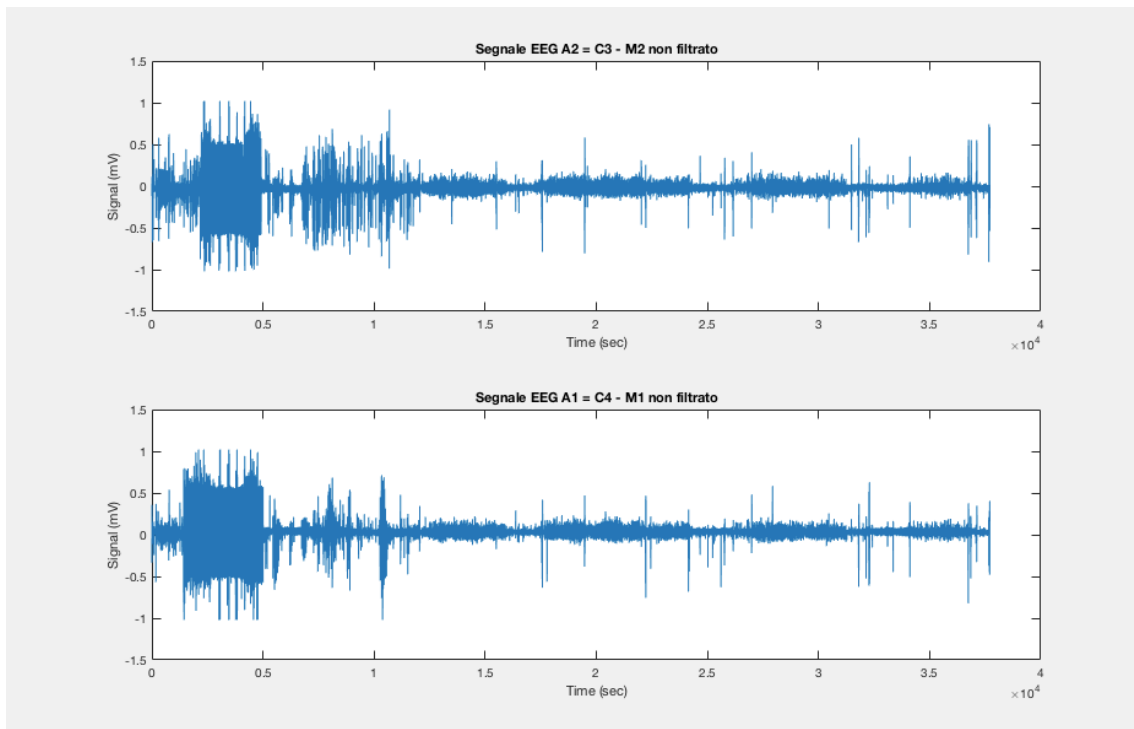


Figure 28

Per meglio apprezzare i dettagli del segnale, analizziamo due porzioni dello stesso, ricavate entrambe in un intervallo temporale di 10 epoche.



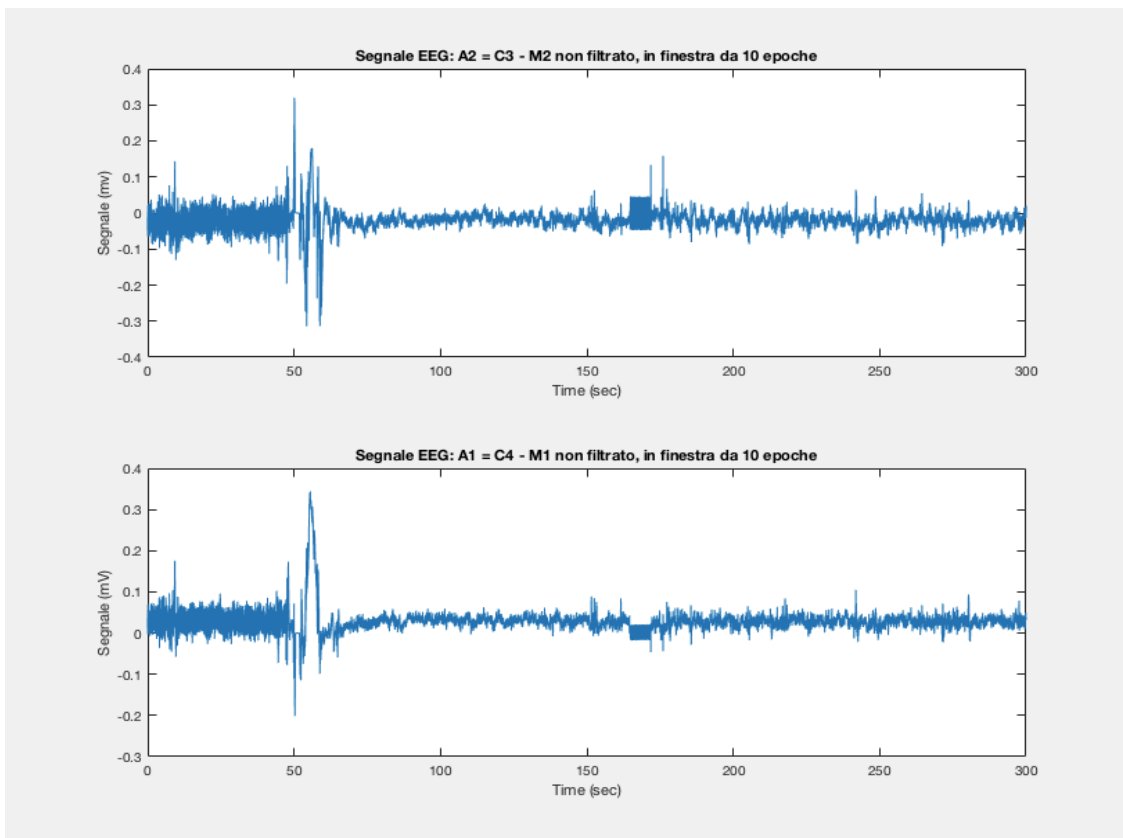


Figure 29: Segnali EEG A2 ed A1 in una finestra temporale di 10 epoche da 30 secondi ciascuna (per un totale di 300 secondi e, perciò, 38400 campioni), dal secondo 12000 del vettore dei tempi, cioè molto vicino all'istante in cui, presumibilmente, il paziente si è addormentato.

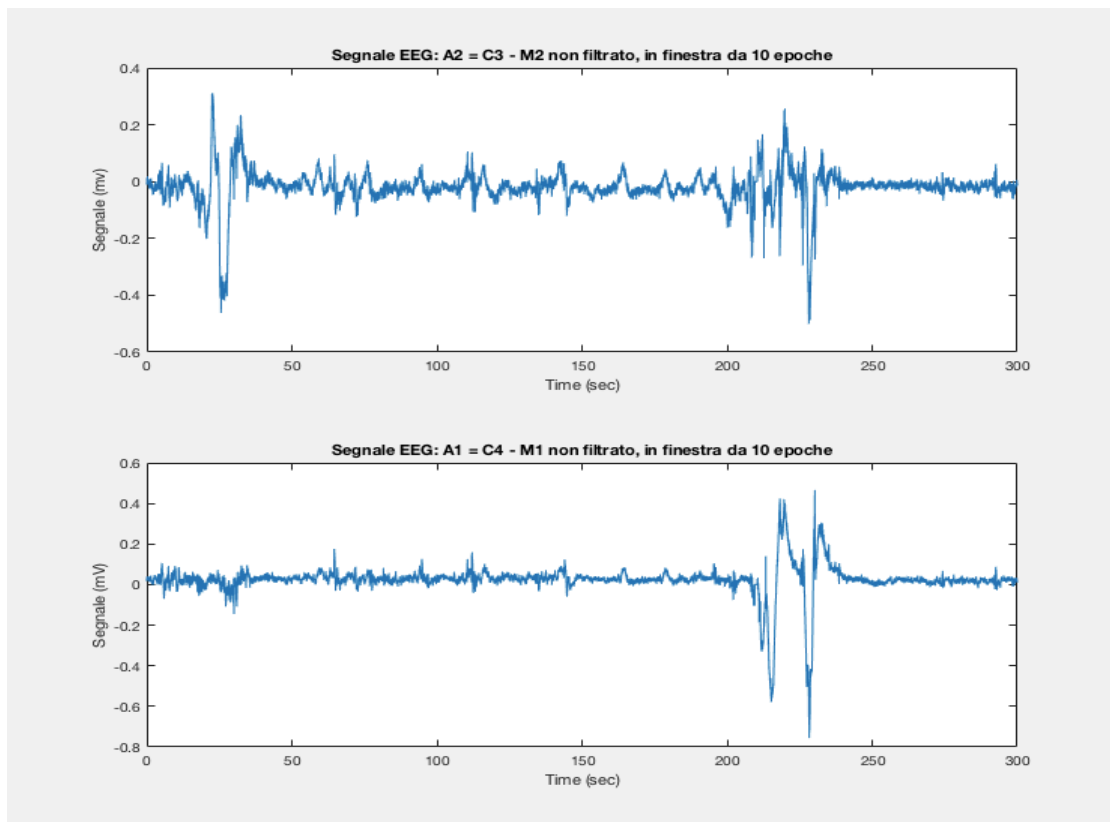


Figure 30: Segnali EEG A2 ed A1 in una finestra temporale di 10 epoche da 30 secondi ciascuna (per un totale di 300 secondi e, perciò, 38400 campioni), dal secondo 22000 del vettore dei tempi.

Proseguiamo applicando ai due canali EEG il setting prestabilito di filtri: il filtro Notch a 60 Hz (implementato come un filtro passabanda, con banda passante limitata ad una sola frequenza) e filtro Passabanda tra i 0.3 e i 35 Hz. Inoltre, utilizziamo il metodo del Periodogramma, disponibile nella libreria di Matlab, per analizzare la densità di potenza espressa in Decibel (dB) dei segnali alle diverse frequenze e studiarne le variazioni, in seguito all'applicazione dei filtri.

```
%% FILTRAGGIO

%Segnale A2

%Filtro Notch
[bNotch2,aNotch2] = butter(4,[58 62]/(Fc/2),'stop');
EEG_n2 = filtfilt(bNotch2,aNotch2,A2);

%Filtro PassaBanda
[bBP2,aBP2] = butter(4,[0.3 35]/(Fc/2),'bandpass');
EEG_f2 = filtfilt(bBP2,aBP2,EEG_n2);

%Segnale A1

%Filtro Notch
[bNotch1,aNotch1] = butter(4,[58 62]/(Fc/2),'stop');
EEG_n1 = filtfilt(bNotch1,aNotch1,A1);

%Filtro Passabanda
[bBP1,aBP1] = butter(4,[0.3 35]/(Fc/2),'bandpass');
EEG_f1 = filtfilt(bBP1,aBP1,EEG_n1);

%% Plotto i Segnali Filtrati con Periodogrammi

%Segnale A2
figure(2)
subplot(321);plot(t,A2); title('Segnale EEG: A2 = C3 - M2 non filtrato'); xlabel('Time (sec)');
ylabel('Signal (mV)');
subplot(323);plot(t,EEG_n2); title('Segnale EEG: A2 = C3 - M2 filtrato notch'); xlabel('Time
(sec)'); ylabel('Signal (mV)');
```

```

subplot(325); plot(t,EEG_f2, '-r'); title('Segnale EEG: A2 = C3 - M2 filtrato notch + bandpass');
xlabel('Time (sec)'); ylabel('Signal (mV)');

[pxx2,w2] = periodogram(A2,rectwin(length(A2)),length(A2),Fc);
subplot(322);plot(w2,10*log10(pxx2)); title('Spettro Segnale EEG A2 = C3 - M2 non filtrato');
ylabel('Densità di Potenza (dB)'); xlabel('Frequency (Hz)');

[pxx2,w2] = periodogram(EEG_n2,rectwin(length(A2)),length(A2),Fc);
subplot(324);plot(w2,10*log10(pxx2)); title('Spettro Segnale EEG A2 = C3 - M2 filtrato notch');
ylabel('Densità di Potenza (dB)'); xlabel('Frequency (Hz)');

[pxx2,w2] = periodogram(EEG_f2,rectwin(length(A2)),length(A2),Fc);
subplot(326); plot(w2,10*log10(pxx2)); title('Spettro Segnale EEG A2 = C3 - M2 filtrato notch +
bandpass'); ylabel('Densità di Potenza (dB)'); xlabel('Frequency (Hz)');

%Segnale A1
figure(3)
subplot(231); plot(t,A1); title('Segnale EEG: A1 = C4 - M1 non filtrato'); xlabel('Time (sec)');
ylabel('Signal (mV)');
subplot(232);plot(t,EEG_n1); title('Segnale EEG: A1 = C4 - M1 filtrato notch'); xlabel('Time
(sec)'); ylabel('Signal (mV)');
subplot(233); plot(t,EEG_f1, '-r'); title('Segnale EEG: A1 = C4 - M1 filtrato notch + bandpass');
xlabel('Time (sec)'); ylabel('Signal (mV)');

[pxx1,w1] = periodogram(A1,rectwin(length(A1)),length(A1),Fc);
subplot(234);plot(w1,10*log10(pxx1)); title('Spettro Segnale EEG A1 = C4 - M1 non filtrato');
ylabel('Densità di Potenza (dB)'); xlabel('Frequency (Hz)');

[pxx1,w1] = periodogram(EEG_n1,rectwin(length(A1)),length(A1),Fc);
subplot(235);plot(w1,10*log10(pxx1)); title('Spettro Segnale EEG A1 = C4 - M1 filtrato notch');
ylabel('Densità di Potenza (dB)'); xlabel('Frequency (Hz)');

[pxx1,w1] = periodogram(EEG_f1,rectwin(length(A1)),length(A1),Fc);
subplot(236); plot(w1,10*log10(pxx1)); title('Spettro Segnale EEG A1 = C4 - M1 filtrato notch +
bandpass'); ylabel('Densità di Potenza (dB)'); xlabel('Frequency (Hz)');

```

Da cui deriviamo il seguente output:

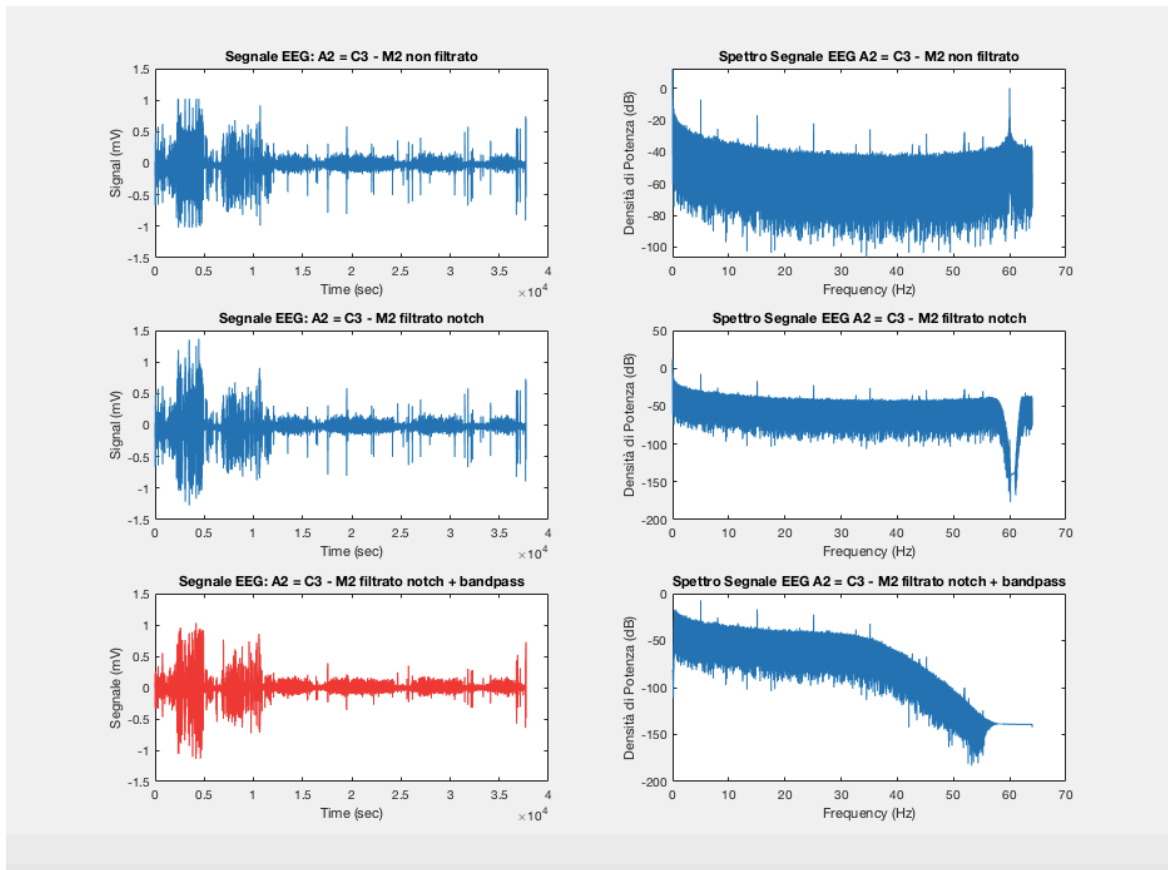


Figure 31

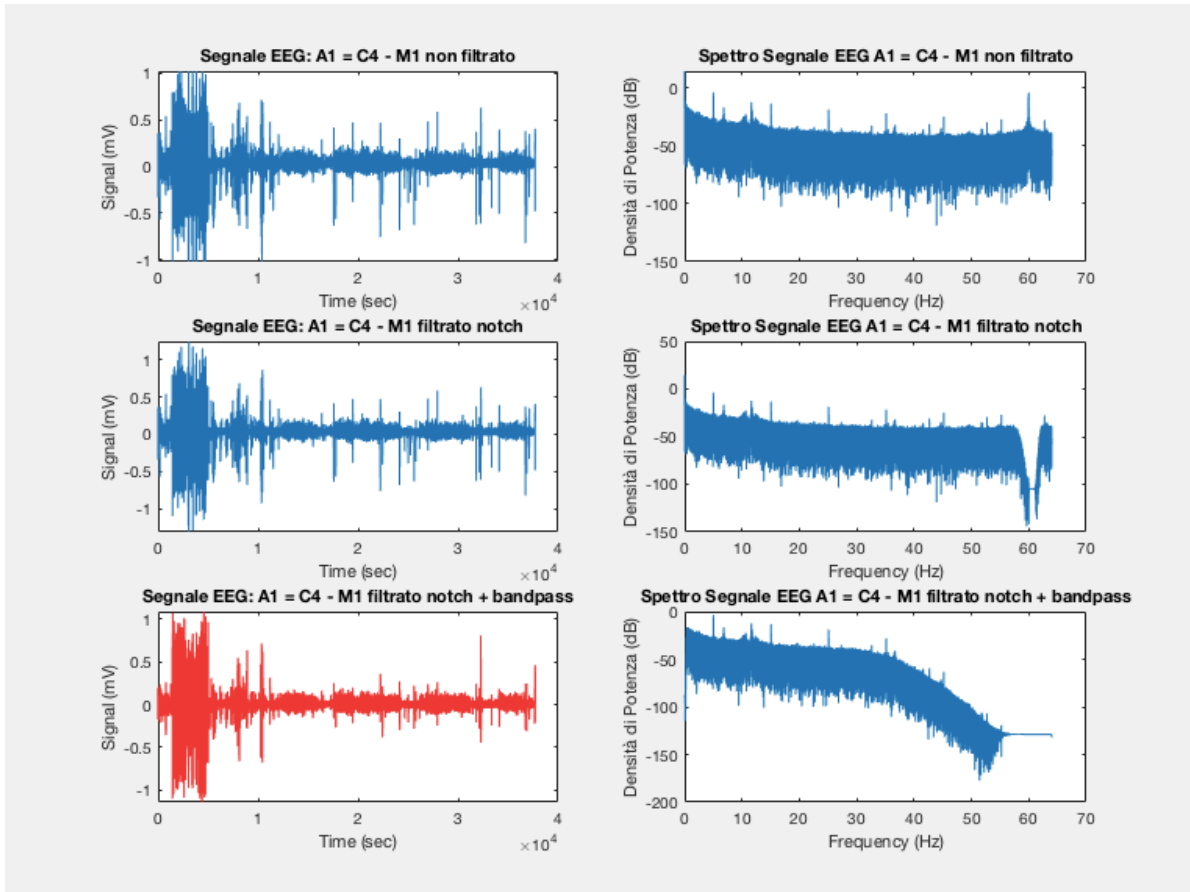


Figure 32

E' possibile apprezzare, negli andamenti in frequenza dei segnali, il drastico pozzo creato dal filtro Notch, in corrispondenza dei 60Hz, il cui contributo viene rimosso dallo spettro dei segnali. Infine, come conseguenza della successiva applicazione del filtro Passa-Banda, si noti l'attenuazione delle frequenze superiori ai 35 Hz, la quale, come ovvia conseguenza della non idealità del filtro applicato, avviene gradualmente.

Considerando unicamente il segnale A2, focalizziamoci su una finestra temporale di 10 epoche, a partire dal secondo 22000 del vettore dei tempi ed ottenendo i seguenti grafici:

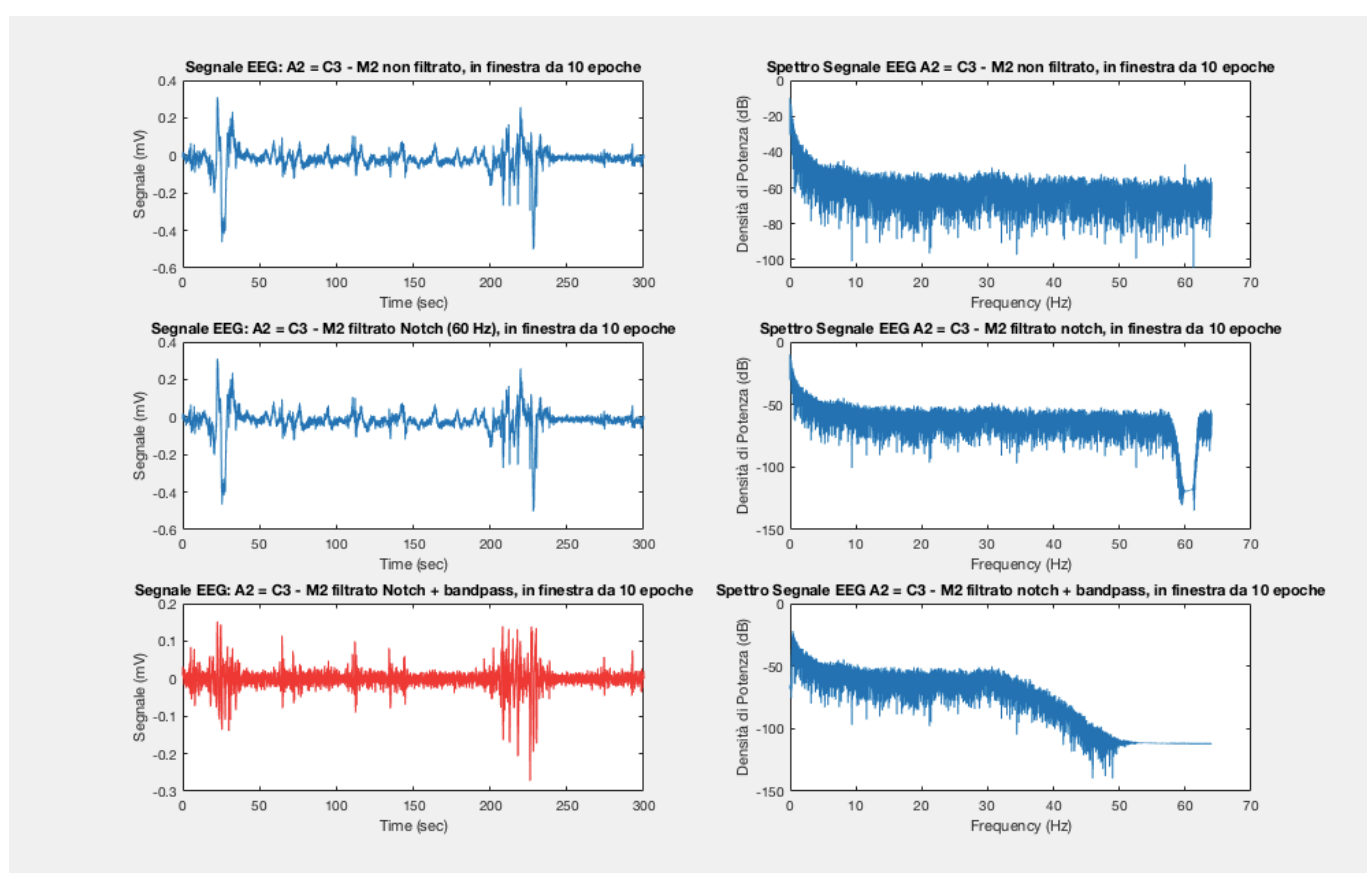


Figure 33

Confrontando poi l'andamento del segnale filtrato, limitato all'intervallo di 10 epoche appena considerato, con l'Ipnogramma ed il vettore degli arousals, ottenuti dall'applicazione delle funzioni findSleepPhases e findArousals (Figure 34) otteniamo un quadro completo delle informazioni contenute nel segnale.

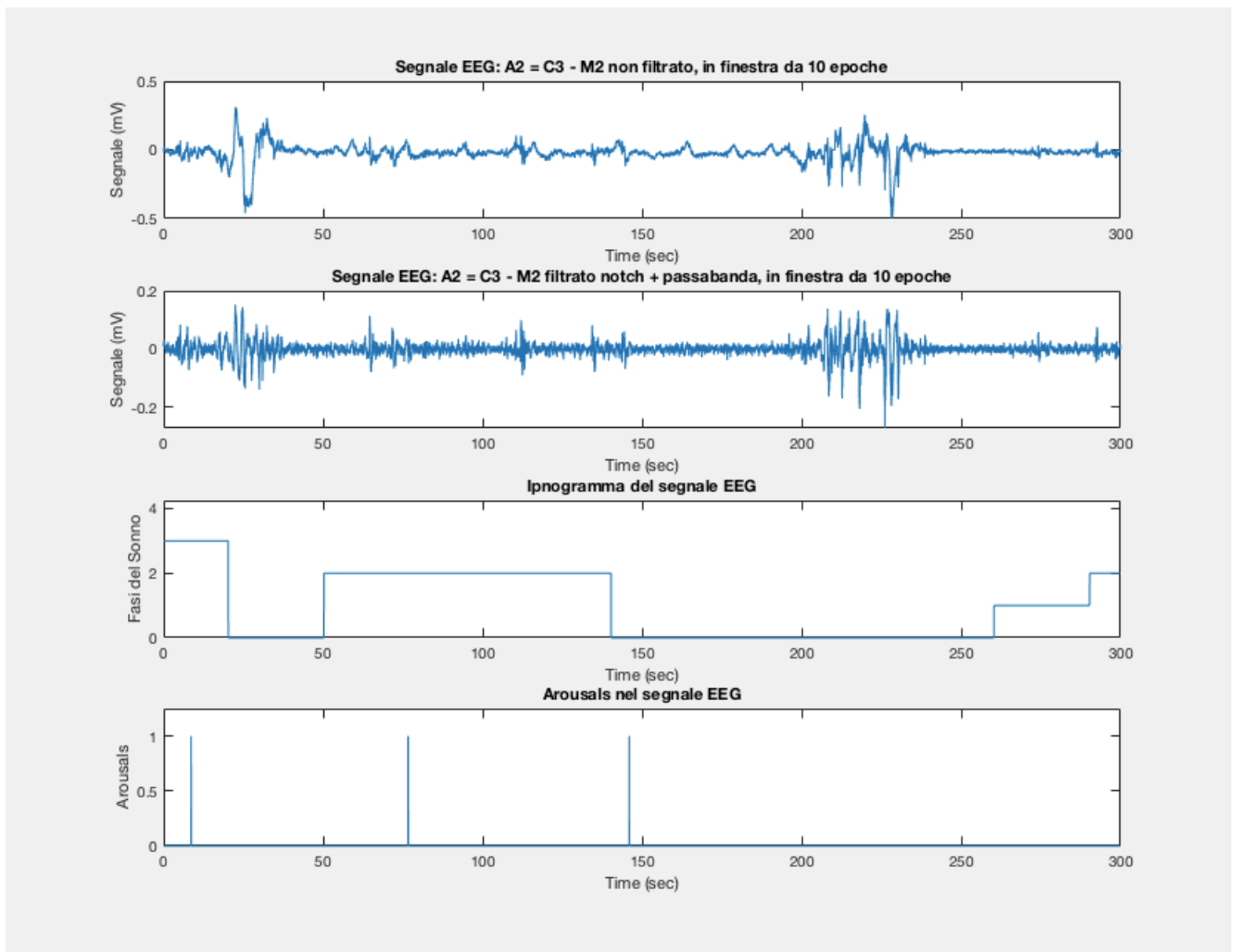


Figure 34

Notiamo come tratti di segnale corrispondenti a frequenze ed intensità più elevate siano associati allo Stadio di Veglia, mentre intervalli caratterizzati da onde lente ed una complessiva riduzione del voltaggio siano classificati come stadi di sonno via via più profondo. In particolare, guizzi di attività durante il sonno corrispondono all'insorgenza di eventi di Arousal, i quali, tuttavia, si protraggono per un periodo talmente breve da essere rappresentati in modo simile a degli impulsi nell'ultima finestra.

Inoltre, per accertarsi ancor più della praticità dei metodi di filtraggio messi in atto, al fine della classificazione delle fasi del sonno e dell'identificazione degli arousals da parte degli operatori a cui saranno inviati i segnali, focalizziamoci sull'andamento del segnale nel tempo ed in frequenza in corrispondenza di singole epoche associate a:

- **Stadio di Wake:**

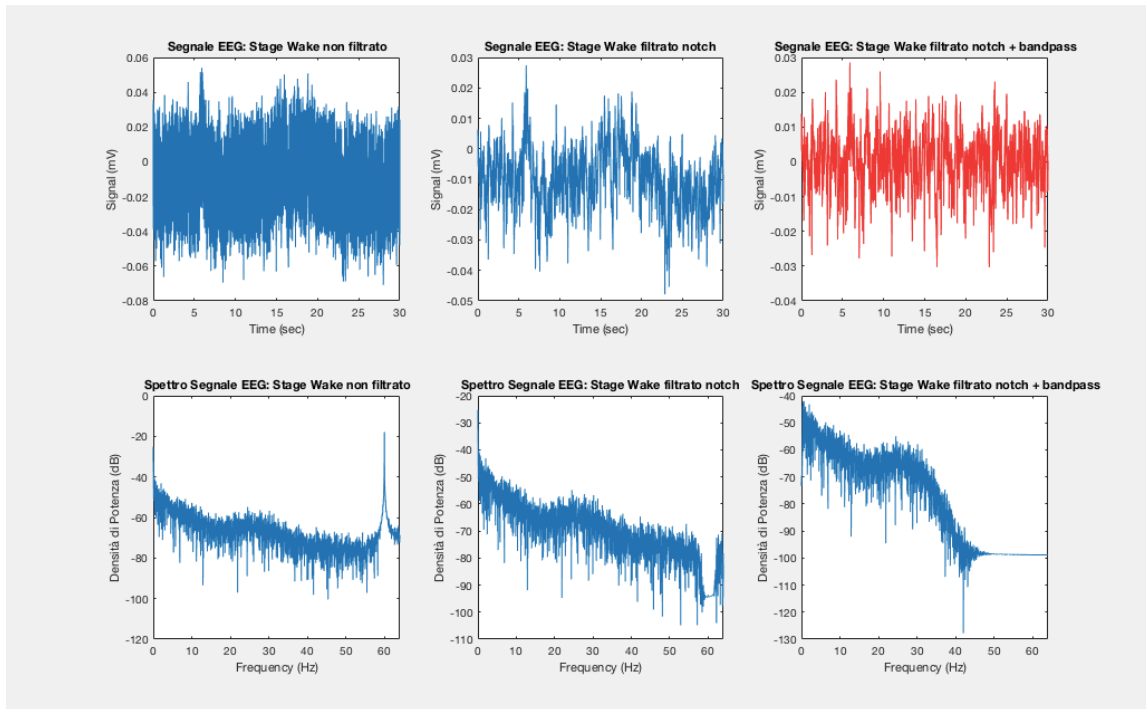


Figure 35: Epoca di 30 s assegnata allo Stadio di Veglia (Wakefulness), iniziante al secondo 11670 del vettore dei tempi, al termine della fase iniziale in cui il paziente risulta ancora sveglio. Si noti come sia inizialmente presente un picco alla frequenza di 60 Hz, probabilmente dovuto ad un'interferenza generata dai cavi di alimentazione, che viene eliminato in seguito al filtraggio Notch. Sono chiaramente presenti onde Alpha (tra gli 8Hz e i 13 Hz).

- **Stadio di Sonno N1:**

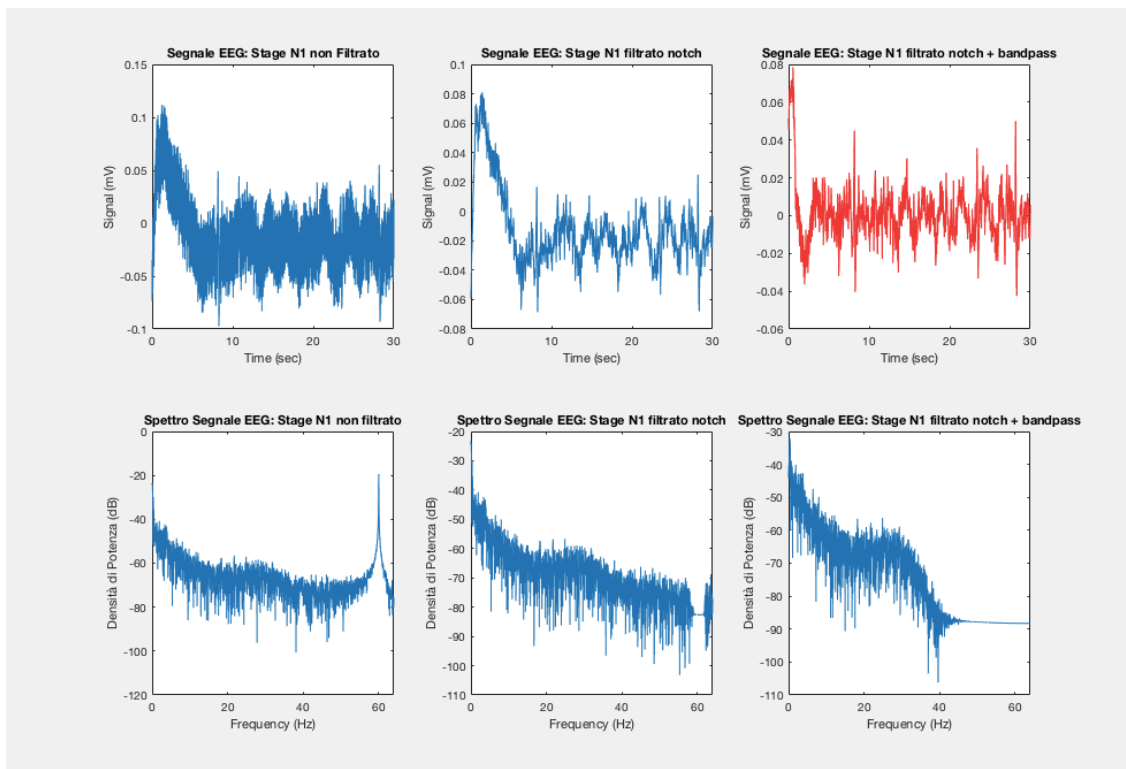


Figure 36: Epoca di 30 secondi, assegnata allo Stadio N1 di Sonno nREM, iniziante al secondo 11760 del vettore dei tempi (molto vicina al termine della veglia: ne è indice la presenza di onde più intense all'inizio dell'epoca). Si noti una complessiva diminuzione del voltaggio del segnale, rispetto alla condizione di veglia, accompagnato da una diminuzione di onde Alpha e progressivo spostamento delle frequenze verso valori ancora più bassi.

▪ **Stadio di Sonno N2:**

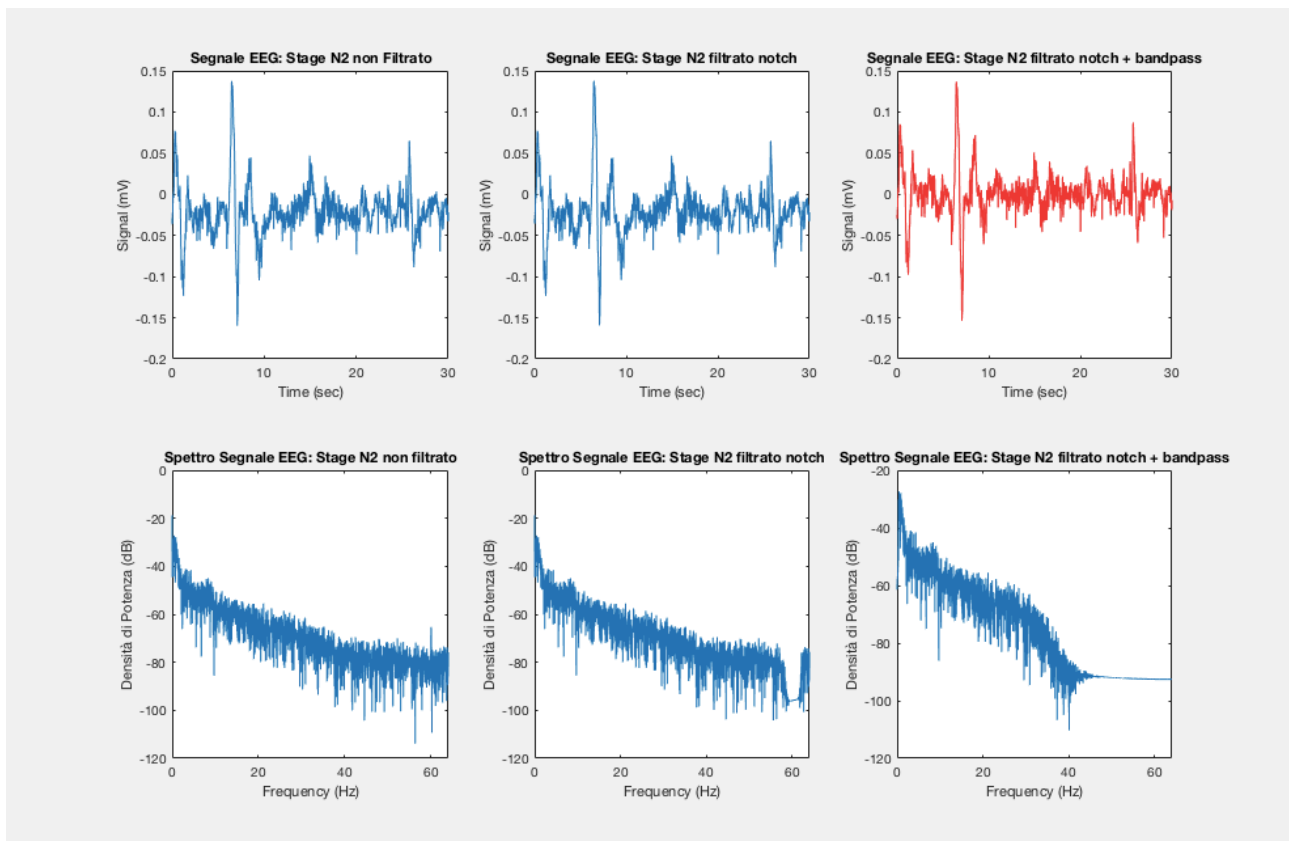


Figure 37: Epoca di 30 secondi, assegnata allo Stadio N2 di Sonno nREM, iniziante al secondo 3549 del vettore dei tempi. Si noti l'ulteriore riduzione dell'intensità dei segnali, ad eccezione dei picchi riconducibili a Sleep Spindles e K-Complexes, oltre che la presenza di una minima percentuale di onde lente nel background.



- **Stadio di Sonno N3:**

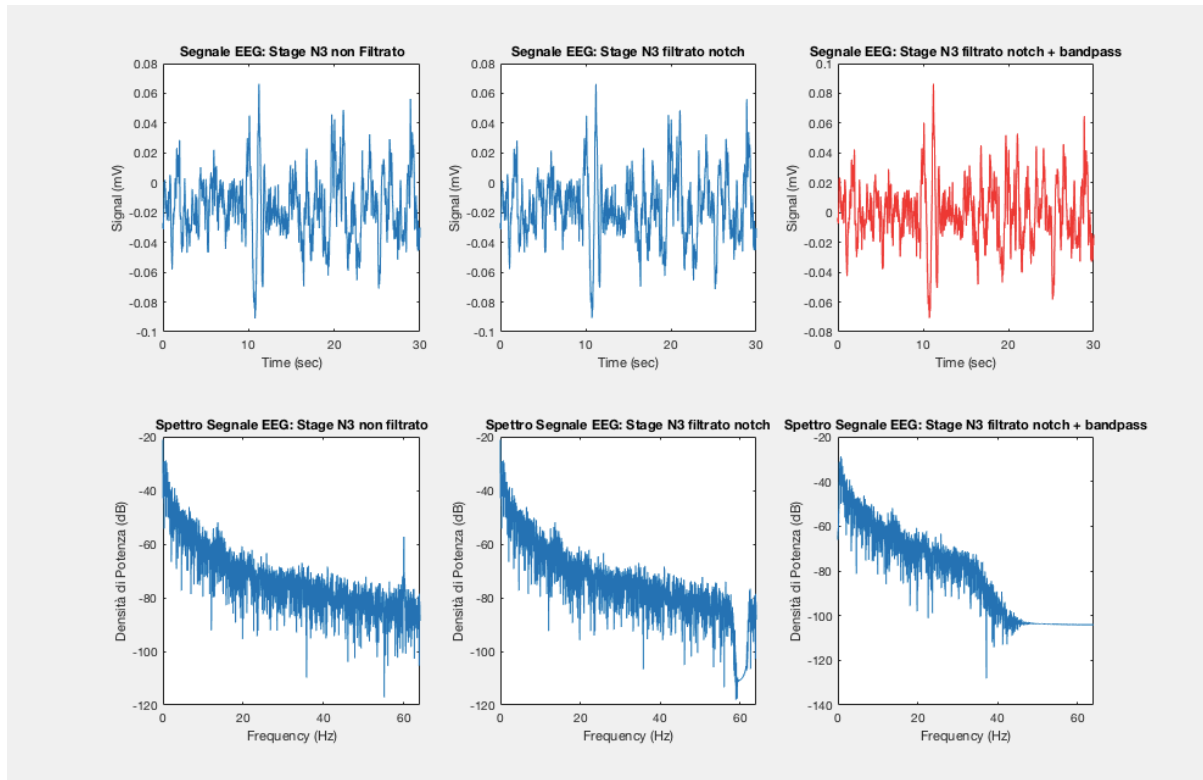


Figure 38: Epoca di 30 secondi, assegnata allo stadio N3 del sonno nREM, iniziante al secondo 27210 del vettore dei tempi. Ne è rivelatrice la presenza di onde più lente, ora preponderanti nel segnale, tra cui onde Delta (frequenza < 2 Hz e intensità elevata).

- **Stadio di Sonno REM:**

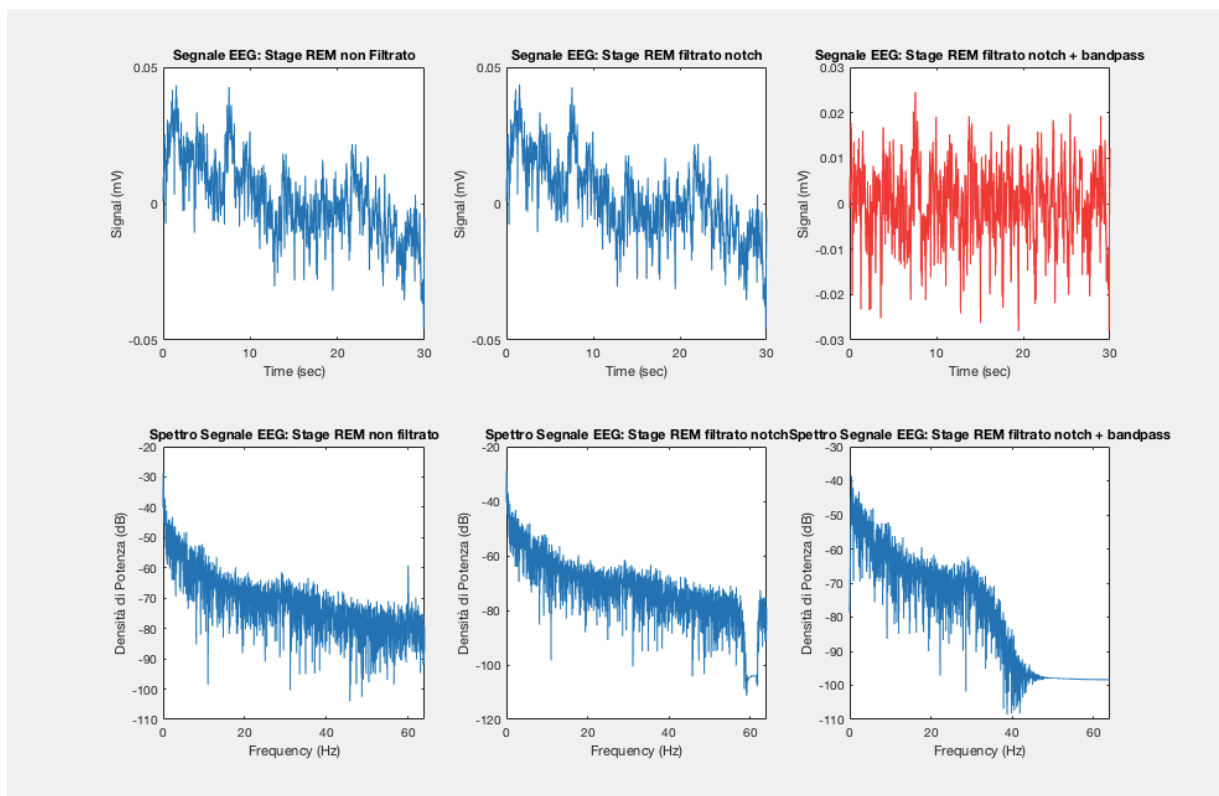


Figure 39: Epoca di 30 secondi, assegnata allo stadio di Sonno REM, iniziante al secondo 31830 del vettore dei tempi. Si noti un ritorno ad onde con frequenze miste e basso voltaggio. Per una corretta classificazione, in questo caso, risulterebbe essenziale confrontare il tracciato EEG con il corrispondente segnale EMG ed EOG, in modo da ricercare la presenza dell'atonìa muscolare e dei rapidi movimenti oculari caratterizzanti la fase REM.

- **Evento di Micro-Arousal:**

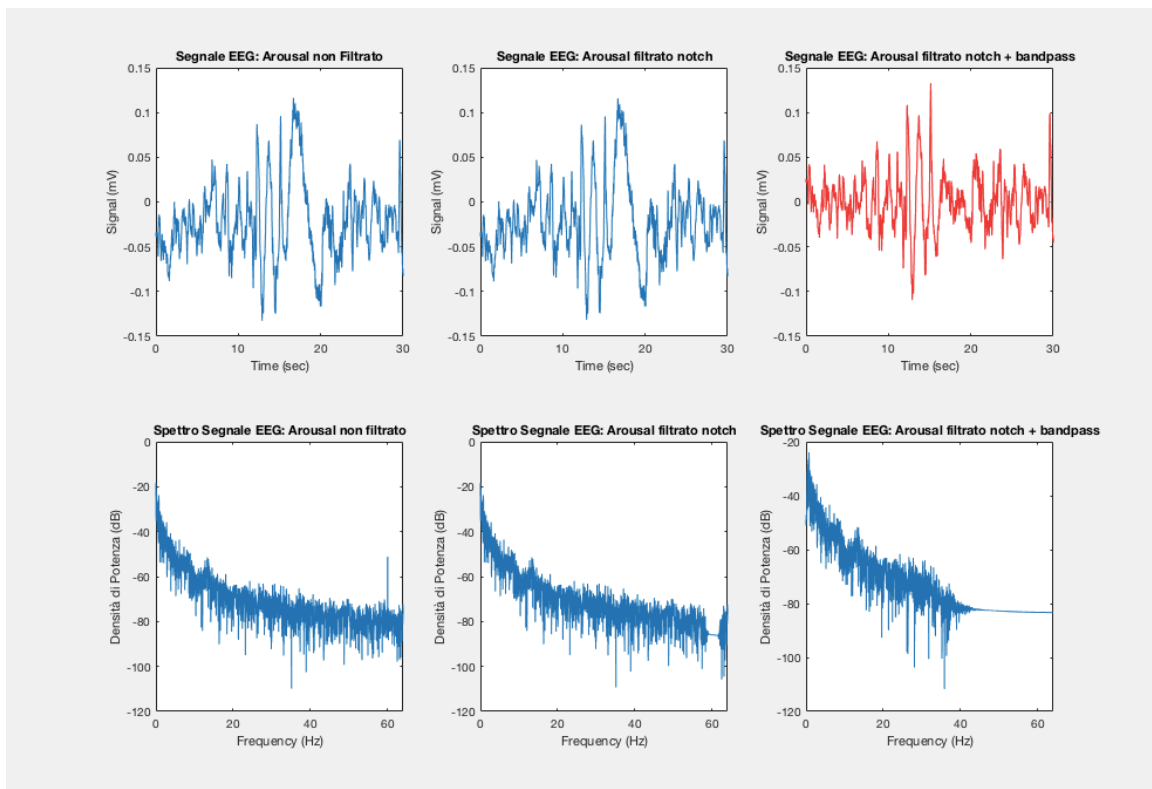


Figure 40: Finestra temporale di 30 secondi, iniziante al secondo 21155 del vettore dei tempi. Si noti la presenza di un Micro-Arousal, in un background ragionevolmente attribuibile ad una fase N3 di sonno nREM (ipotesi verificata dall'Ipnogramma ricavato attraverso findSleepPhases), tabulato al secondo 21170.4 e di durata pari a 7.7 ms. Si noti, infatti, un lieve picco alle frequenze tra i 10 e i 20 Hz, corrispondente al repentino guizzo di onde lente ad elevata ampiezza: tipico indice dell'apparizione di un Arousal durante il sonno nREM.

In tutti gli esempi, precedentemente classificati ed individuati a partire dagli output ricavati attraverso l'applicazione delle funzioni findArousals e findSleepPhases, il filtraggio si rivela fondamentale non solo all'eliminazione delle interferenze di rete ai 60 Hz – si noti, infatti, nello spettro di tutti i segnali non filtrati la presenza di un picco di diversa intensità a tale frequenza-, ma anche per rimuovere le bande di frequenza non fisiologiche, cioè non proprie di alcuna onda cerebrale emessa naturalmente dall'organismo. Si comprende chiaramente

quanto tale pulizia del segnale risulti, infine, decisiva nella classificazione delle fasi del sonno e nell'individuazione degli Arousals a partire dai dati grezzi, da parte degli esperti.

## Capitolo 7: Conclusioni e Prospettive Future

La Polisonnografia costituisce l'apparato di riferimento per la registrazione ed il monitoraggio del sonno, dalle sue fasi più lievi a quelle più profonde. Secondo le attuali linee guida internazionali, dettate dai principi dello standard R & K successivamente modificati dall'AASM, l'intera notte viene suddivisa in epoche della durata di 30 secondi, le quali vengono successivamente e manualmente classificate in Veglia, Stadi N1, N2 e N3 di sonno nREM e sonno REM.

Questa modalità di suddivisione del sonno presenta importanti limitazioni dovute principalmente all'artificialità della distinzione tra le diverse fasi, basata su una descrizione macroscopica delle caratteristiche dei segnali, che non fornisce alcuna indicazione più approfondita riguardo alle variazioni a livello di micro-sonno. Essa risulta, inoltre, dispendiosa dal punto di vista temporale e soggetta ad un'intrinseca variabilità a causa dell'interpretazione soggettiva degli esperti incaricati.

Pur riconoscendone i limiti, dal 1968 tali linee guida, formulate quando i segnali venivano registrati su carta ed un esame dettagliato degli stessi risultava impensabile, non sono più state modificate, nemmeno in seguito all'avvento di strategie digitali e di più sofisticate tecniche di analisi dei segnali.

Negli ultimi anni sono stati messi in atto diversi tentativi (Pardey et al. (1996); Asyali et al. (2007)) di generare un indice continuo della profondità del sonno, in grado di sostituire la suddivisione in fasi e valutare le transizioni veglia/sonno a partire dai segnali di Polisonnografia clinica. Citiamo, in particolare, l'indice ORP (Odd Ratio Product) proposto nel 2015 come misura continua della profondità e stabilità del sonno [22]. Esso è ottenuto calcolando lo spettro di potenza in mini- epoche da 3 secondi, ed assegnando di conseguenza ad ognuna di essere un punteggio tra 0 e 2.5, in cui 0 rappresenta la condizione di 0% probabilità di svegliarsi e 2.5 il 100% di probabilità di svegliarsi (di conseguenza tutte le fasi di Wake presenteranno un valore ORP pari a 2.5).

Quest'indice si è rivelato particolarmente utile in molte applicazioni, tuttavia non risulta a libero accesso ed appare incorporato a software commerciali, non utilizzabili nel campo della ricerca.

Inoltre, recentemente si è notato un aumento di interesse verso l'applicazione di metodi non lineari per esaminare i tracciati EEG. Alcuni studi hanno dimostrato come le misurazioni restituite applicando tali criteri cambino al variare dei diversi stadi del sonno (Ma et al., Sleep Med Rev 2018), ma tuttavia non si è mai investigato riguardo alla possibilità di utilizzare tali metodi in alternativa alla classica analisi in frequenza quale indice della profondità del sonno.

I risultati ottenuti da tale tesi triennale verranno applicati all'interno di un progetto, avviato dal Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione dell'Università di Padova in collaborazione con la Medical University di Innsbruck ed oggetto di altre tesi magistrali, finalizzato a proporre un

indicatore della profondità del sonno simile all'indice ORP, ma basato su misurazioni non lineari dei segnali EEG, che possano essere applicate per sottoclassificare le fasi del sonno a livello microscopico ed analizzarne l'andamento in luce maggiormente quantitativa.

L'idea alla base del progetto consiste nel testare i nuovi indici su dei database open-source, disponibili a scopo di ricerca previa valutazione ed autorizzazione da parte di un comitato scientifico. Sono stati selezionati i database MrOs e Cleveland Family Study (CFS), in quanto i dati in essi contenuti presentavano registrazioni annotate di eventi di Arousal, utili per comprendere la sensibilità del nuovo indice proposto a variazioni repentine dell'EEG.

Per tale ragione, è stato necessario progettare funzioni che potessero convertire i dataset, permettendo di estrarre dai file catalogati le informazioni utili allo scopo della ricerca, rendendole prontamente ed intuitivamente fruibili.

Oltre a ciò, mi sono occupata dell'armonizzazione e del pre-processing dei tracciati di Polisonnografia archiviati all'interno del CFS, seguendo i dettami e le necessità imposte dalla successiva gestione dei segnali, per facilitarne la detection degli arousals, l'analisi in frequenza, con corrispondente suddivisione in stadi, e, infine, il calcolo degli indici oggetto del progetto.

## Bibliografia:

- [1] Jessica Vensel Rundo, Ralph Downey, Chapter 25 - Polysomnography, Editor(s): Kerry H. Levin, Patrick Chauvel, Handbook of Clinical Neurology, Elsevier, Volume 160, 2019, Pages 381-392.
- [2] Simons, Pieter Jan, and Sebastiaan Overeem. "Polysomnography." *Sleep Disorders in Neurology*, John Wiley & Sons, Ltd, 2018, pp. 13–29, doi:10.1002/9781118777251.ch2.
- [3] Ministero della Salute, Sistema Informativo Regionale Regione Abruzzo, 'Sindrome da Apnee Ostruttive del Sonno',  
[https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiKubfCv6\\_5AhUY57sIHQ3ODncQFnoECAkQAw&url=https%3A%2F%2Fsanita.regione.abruzzo.it%2Fproblem-del-corpo-partendo-dal-corpo%2Fsindrome-da-apnee-ostruttive-del-sonno-apnee-notturne&usg=AOvVaw1wegiNTxiI1wiSG6aeAekp](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiKubfCv6_5AhUY57sIHQ3ODncQFnoECAkQAw&url=https%3A%2F%2Fsanita.regione.abruzzo.it%2Fproblem-del-corpo-partendo-dal-corpo%2Fsindrome-da-apnee-ostruttive-del-sonno-apnee-notturne&usg=AOvVaw1wegiNTxiI1wiSG6aeAekp)
- [4] Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, et al, for the American Academy of Sleep Medicine.,The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specification, Version 2.2, Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2015.
- [5] Zhang GQ, Cui L, Mueller R, Tao S, Kim M, Rueschman M, Mariani S, Mobley D, Redline S. The National Sleep Research Resource: towards a sleep data commons. *J Am Med Inform Assoc.* 2018 Oct 1;25(10):1351-1358. doi: 10.1093/jamia/ocy064. PMID: 29860441; PMCID: PMC6188513.
- [6] Redline S, Tishler PV, Tosteson TD, Williamson J, Kump K, Browner I, Ferrette V, Krejci P. The familial aggregation of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Mar;151(3 Pt 1):682-7. doi: 10.1164/ajrccm/151.3\_Pt\_1.682. PMID: 7881656.
- [7] National Sleep Research Resource, Cleveland Family Study, <https://doi.org/10.25822/jmyx-mz90>, <https://sleepdata.org/datasets/cfs>
- [8] Filomena I.I. Cosentino, Ivan Iero, Bartolo Lanuzza, Mariangela Tripodi, Raffaele Ferri, The neurophysiology of the alternating leg muscle activation (ALMA) during sleep: Study of one patient before and after treatment with pramipexole, *Sleep Medicine*, Volume 7, Issue 1, 2006, Pages 63-71.
- [9] Cleveland Clinic Website, 'Periodic Limb Movement Disorder (PLMD) in Adults' , <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/14177-periodic-limb-movement-disorder-plmd-in-adults>
- [10] Arthur S. Walters, Clinical Identification of the Simple Sleep-Related Movement Disorders, *Chest*, Volume 131, Issue 4, 2007, Pages 1260-1266, ISSN 0012-3692, <https://doi.org/10.1378/chest.06-1602>.
- [11] Keenan, S.A., & Hirshkowitz, M. (2017). Chapter 161 – Sleep Stage Scoring
- [12] Qian, X., Qiu, Y., He, Q., Lu, Y., Lin, H., Xu, F., Zhu, F., Liu, Z., Li, X., Cao, Y., & Shuai, J. (2021). A Review of Methods for Sleep Arousal Detection Using Polysomnographic Signals. *Brain sciences*, 11(10), 1274.

- [13] Halász, P., Terzano, M., Parrino, L. and Bódizs, R. (2004), The nature of arousal in sleep. *Journal of Sleep Research*, 13: 1-23. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2004.00388.x>
- [14] Anonymous. EEG arousals: Scoring rules and examples: A preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep* 1992, 15, 173. [CrossRef]
- [15] Ghassemi, M.; Moody, B.; Lenham, L.-W.; Song, C.; Li, Q. ; Sun, H.; Westover, B.; Clifford, G. You Snooze, You Win: The PhysioNet/Computing in Cardiology Challenge 2018. In *Proceedings of the 2018 Computing in Cardiology Conference (CinC)*, Maastricht, The Netherlands, 23-26 September 2018;
- [16] Marthur, R.; Douglas, N.J.S. Frequency of EEG arousals from nocturnal sleep in normal subjects. *Sleep* 1995, 18, 330-333.
- [17] Electrical4U, 2021, 'Butterworth Filter: What is it? (Design & Applications)', <https://www.electrical4u.com/butterworth-filter/>
- [18] Alan V. Oppenheim, Signal and Systems MIT OpenCourseWare, 'Butterworth Filters', [https://ocw.mit.edu/courses/res-6-007-signals-and-systems-spring-2011/12cab215afbbe6694402d8d6458ce76f\\_MITRES\\_6\\_007S11\\_lec24.pdf](https://ocw.mit.edu/courses/res-6-007-signals-and-systems-spring-2011/12cab215afbbe6694402d8d6458ce76f_MITRES_6_007S11_lec24.pdf)
- [19] MathWorks, 'butter: Butterworth filter design' , <https://it.mathworks.com/help/signal/ref/butter.html>
- [20] PennState Eberly College of Science Website, STAT 510 Applied Time Series Analysis, 'The Periodogram', <https://online.stat.psu.edu/stat510/lesson/6/6.1>
- [21] MathWorks, 'periodogram: Periodogram power spectral density estimate', <https://it.mathworks.com/help/signal/ref/periodogram.html>
- [22] Younes, M., Ostrowski, M., Soiferman, M., Younes, H., Younes, M., Raneri, J., & Hanly, P. (2015). Odds ratio product of sleep EEG as a continuous measure of sleep state. *Sleep*, 38(4), 641-654.

### **Ringraziamenti:**

The Cleveland Family Study (CFS) was supported by grants from the National Institutes of Health (HL46380, M01 RR00080-39, T32-HL07567, RO1-46380). The National Sleep Research Resource was supported by the National Heart, Lung, and Blood Institute (R24 HL114473, 75N92019R002).