UNIVERSITA` POLITECNICA DELLE MARCHE

Facoltà di Ingegneria

Validazione e confronto di due algoritmi per il riconoscimento delle discinesie nella Malattia di Parkinson

Validation and comparison of two algorithms for dyskinesia detection in Parkinson's disease

Relatore:

Prof.ssa Marianna Capecci

Studentessa:

Anita Broshka

Correlatore:

Prof. Luca Spalazzi

Correlatore:

Prof.ssa Maria Gabriella Ceravolo

A.S. 2018-2019

Contenuti

1. Introduzione 5

1.1 Sistemi di monitoraggio domiciliare e tecnologia indossabile per l'assistenza sanitaria…….... 5

1.2 Obbiettivi della tesi ...……..… 6

2. La Malattia di Parkinson, la terapia e le complicanze motorie 8

2.1. Malattia di Parkinson……..……. 8

2.2. La Levodopa e le Discinesie …….……..……10

2.3. Valutazione clinica delle discinesie indotte dalla Levodopa.....12

2.4. Il Machine Learning per la valutazione delle discinesie: stato dell'arte …….14

3. Materiali e Metodi di acquisizione 17

3.1. Sistema di acquisizione…….…… 17

3.2. Popolazione presa in esame …….. 18

3.3. Protocollo sperimentale…….. 19

3.4 Pre-processamento dei dati acquisiti..... 22

3.5 Feature extraction…….....22

3.6 Modelli di classificazione per la valutazione delle discinesie indotte dalla Levodopa……..... 24

4. Machine Learning **26**

4.1. Introduzione al Machine Learning…….....26

4.2. SVM: Support Vector Machine……..27

4.2.1 K-fold cross-validation, train, test……. .29

4.3. Neural Network Pattern Recognition……31

4.3.1 Fase di validazione, train e test…….33

5. Risultati **34**

5.1. SVM lineare…….....34

5.1.1 Arti superiori…….34

5.1.2 Arti inferiori…….....35

5.1.3 Tronco…….....36

5.2. Neural Network Pattern Recognition…….....37

5.2.1 Arti superiori…… …….37

5.2.2 Arti inferiori……39

5.2.3 Tronco……41

6. Discussione **44**

7. Conclusione e sviluppi futuri **46**

8. Bibliografia **47**

CAPITOLO 1

Introduzione

1.1 Sistemi di monitoraggio domiciliare e tecnologia indossabile per l'assistenza sanitaria

La gestione clinica di una considerevole quantità di condizioni mediche richiede un ampio monitoraggio dello stato di salute di una persona, ed il monitoraggio ospedaliero intermittente potrebbe non captare alcune tendenze evolutive che porterebbero all'individuazione precoce di un problema. In quest'ottica il prossimo obiettivo è quello di monitorare i parametri fisiologici o biochimici del paziente in modo continuo, in condizioni fisiologiche naturali e in qualsiasi ambiente. [1]

Nel corso degli ultimi anni si è registrato un significativo aumento del numero e della varietà di dispositivi di monitoraggio della salute indossabili, che vanno da semplici monitor da polso a sofisticati e costosi sensori impiantabili. [Figura 1]

In questo contesto lo sviluppo di dispositivi biomedicali indossabili e il monitoraggio domestico stanno emergendo come opzioni a basso costo utilizzate per la creazione di un sistema di monitoraggio sanitario personalizzato, continuo ed oggettivo con lo scopo di registrare gli eventi cronici e acuti di una vasta gamma di pazienti, in particolare se affetti da patologie croniche, multidimensionali evolutive come possono essere quelli affetti dalla malattia del Parkinson.

Tali sistemi possono essere utilizzati nel monitoraggio e tracciamento delle condizioni dei pazienti sia nelle città che nelle zone rurali, contribuendo a migliorare il comfort dei pazienti e al contempo a ridurre il carico di lavoro degli operatori sanitari, aumentare l'efficienza e ridurre i costi dei servizi sanitari. [2]

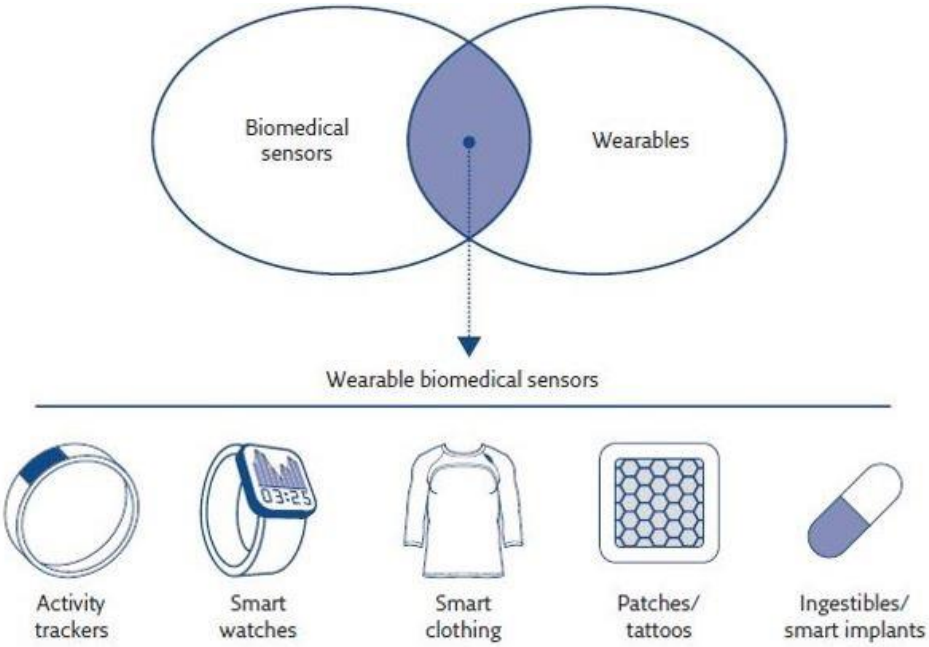


Figura 1: Sensori Biomedicali Indossabili

1.2 Obiettivi della tesi

Questo studio si è sviluppato attorno all'importante questione del monitoraggio continuo e non invasivo dei pazienti affetti dalla Malattia di Parkinson i quali, nella fase avanzata della malattia, sperimentano delle complicanze motorie, come le discinesie, indotte dall'assunzione a lungo termine del farmaco chiamato Levodopa.

L'obiettivo primario di questa tesi è confrontare la sensibilità e la specificità di due diversi algoritmi per il rilevamento e la classificazione delle discinesie di picco della terapia farmacologica in soggetti affetti da Malattia di Parkinson. Le acquisizioni sono state effettuate mediante l'utilizzo di sensori giroscopici ed accelerometrici contenuti in sistemi di ampio consumo a basso costo: smartphone e smartwatch.

L'obiettivo secondario è valutare l'accuratezza di tali algoritmi rispetto alla posizione dei sensori nel corpo del paziente.

I vantaggi di questo studio si possono vedere in primo luogo nel fatto che lo sviluppo di un sistema di rilevazione della discinesia fattibile e commercializzabile rappresenta un importante contributo per la cura della malattia, migliorando l'assistenza sanitaria attraverso la rilevazione continua e a distanza. In secondo luogo, i pazienti avranno un beneficio dal punto di vista psicologico poiché tali dispositivi sono utilizzati da un numero sempre più crescente di persone

in diversi contesti per cui i pazienti indossandoli si sentiranno a loro agio non vedendosi etichettati come patologici quando li indossano.

Infine, il monitoraggio continuo permetterebbe di osservare e registrare l'evoluzione della malattia, di monitorare la risposta alla terapia e la tolleranza ad essa facilitando il clinico nella regolazione di una più giusta terapia adatta alle esigenze di ogni singolo paziente.

CAPITOLO 2

La Malattia di Parkinson e le conseguenti complicazioni motorie

2.1 La Malattia di Parkinson

La malattia di Parkinson è un disturbo neurodegenerativo di lenta ma costante progressione, facente parte del gruppo di patologie definite "Disordine del movimento".

Nel 1817 il medico inglese James Parkinson pubblicò il suo "***Saggio sulla paralisi agitante***" in cui descrive per la prima volta come entità nosografica la malattia che da lui prese il nome con le seguenti parole:

"*…moto tremolante involontario, con forza muscolare ridotta, di parti non in azione, anche quando vengono sorrette; con propensione a piegare il tronco in avanti e a passare da un'andatura al passo alla corsa; assenza di alterazioni sensitive e dell'intelletto".* [3]

Tra i disturbi neurologici esaminati dal **Global Health Data Exchange and Institute for Health Metrics and Evaluation (Seattle, WA, USA),** la malattia di Parkinson è stata quella con il tasso più rapido in quanto a crescita, disabilità e decessi.
Si stima che la popolazione mondiale colpita nel 2016 fosse di 6.1 milioni, 47.5 % donne e 52.5% uomini, rispetto ai 2.5 milioni registrati nel 1990. Tale incremento è dovuto principalmente all'aumento dell'età; difatti la presenza di tale patologia è molto ridotta in persone di età inferiore ai 50 anni, esordendo perlopiù verso i 58/60 anni mentre vede il suo picco in un range d'età compresa tra 85-89 anni, per poi decrescere gradualmente. [4]

La malattia di Parkinson si manifesta sia attraverso sintomi motori che non motori.

I sintomi patognomonici motori sono:

- il tremore a riposo, che si attenua o scompare nell'atto di eseguire un movimento finalizzato ad uno scopo;
- bradicinesia, ossia un rallentamento nei movimenti;
- ipocinesia, ossia difficoltà ad iniziare dei movimenti spontanei;
- rigidità muscolare, che si può presentare agli arti, al tronco e al collo ed è dovuta all'aumento del tono muscolare;
- instabilità posturale, che si presenta dopo i primi stadi della malattia.

I prevalenti sintomi cognitivi, **alcuni dei quali** possono comparire anche prima dei disturbi motori, sono:

- disturbo dell'attenzione e disesecutivo
- demenza
- disturbi **emotivi**-comportamentali
- disturbi del **sonno**
- eccessiva salivazione
- disturbi autonomici
- iperidrosi
- **stipsi**
- **anosmia**
- disturbi del controllo sfinterico. [5]

Sebbene le cause della Malattia di Parkinson siano tutt'ora ignote, la sua patogenesi deriva da un declino della dopamina striatale causata della degenerazione dei neuroni derivanti dalla pars compacta della substantia nigra del mesencefalo. [Figura 2]

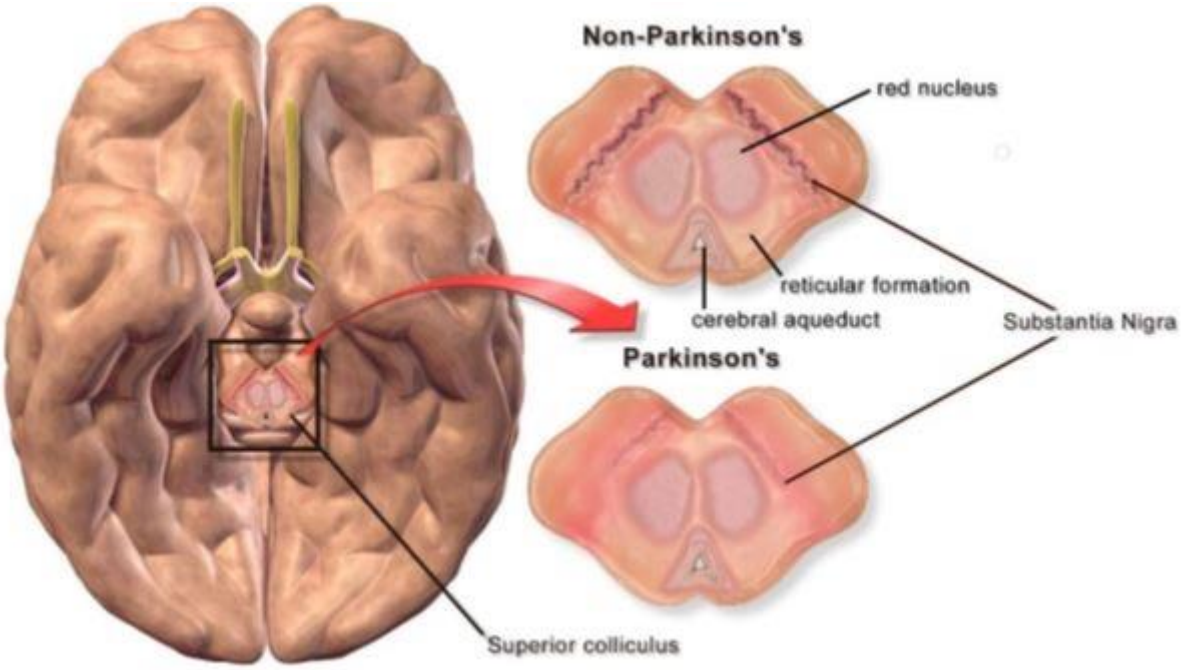


Figura 2: *Degenerazione dei neuroni dopaminergici nella Substantia Nigra Pars Compacta*

La gestione del soggetto con Malattia di Parkinson è multidisciplinare: terapia farmacologica, riabilitazione e terapia chirurgica sono le risorse fondamentali per il trattamento delle conseguenze cliniche e funzionali del processo di neurodegenerazione. I farmaci dopaminergici

sono il caposaldo della terapia nella Malattia di Parkinson e mirano a ripristinare il deficit di dopamina mediante la levodopa, un precursore della dopamina stessa, o farmaci dopaminoagonisti, ovvero che somigliano alla dopamina legandosi agli stessi recettori. Esistono altre classi di farmaci a supporto alla terapia antiparkinsoniana che agiscono su altre vie neurotrasmettitoriali, come i farmaci anticolinergici, o che permettono di migliorare la biodisponibilità della dopamina endogena o esogena inibendo due delle sue vie di catabolismo, gli inibitori delle MAO e delle COMT. Tuttavia, ad oggi, la levodopa rimane il farmaco più efficae ed utilizzato ed è stato introdotto nel 1960 dal farmacologo viennese Oleh Hornykiewicz.

2.2 La Levodopa e le Discinesie

L'eziologia della Malattia di Parkinson è multifattoriale e non esiste un trattamento che arresti la progressione della malattia; il trattamento a base di farmaci dopaminergici come quello mediante la somministrazione di Levodopa è di tipo sintomatico e mira a correggere i disturbi motori. [6]

La Levodopa è un precursore della dopamina. Assunta attraverso l'intestino nel sangue è in grado di oltrepassare la barriera emato-encefalica e raggiungere il terminale presinaptico dei neuroni dopaminergici dove verrà internalizzata, convertita in dopamina e conservata nelle vescicole sinaptiche. Una volta che il neurone è eccitato, tali vescicole rilasciano la dopamina nello spazio sinaptico tramite esocitosi, allora essa si lega al suo specifico recettore, l'acido gamma-amminobutirrico (GABA), presente a livello della membrana neuronale postsinaptica. [Figura 3]

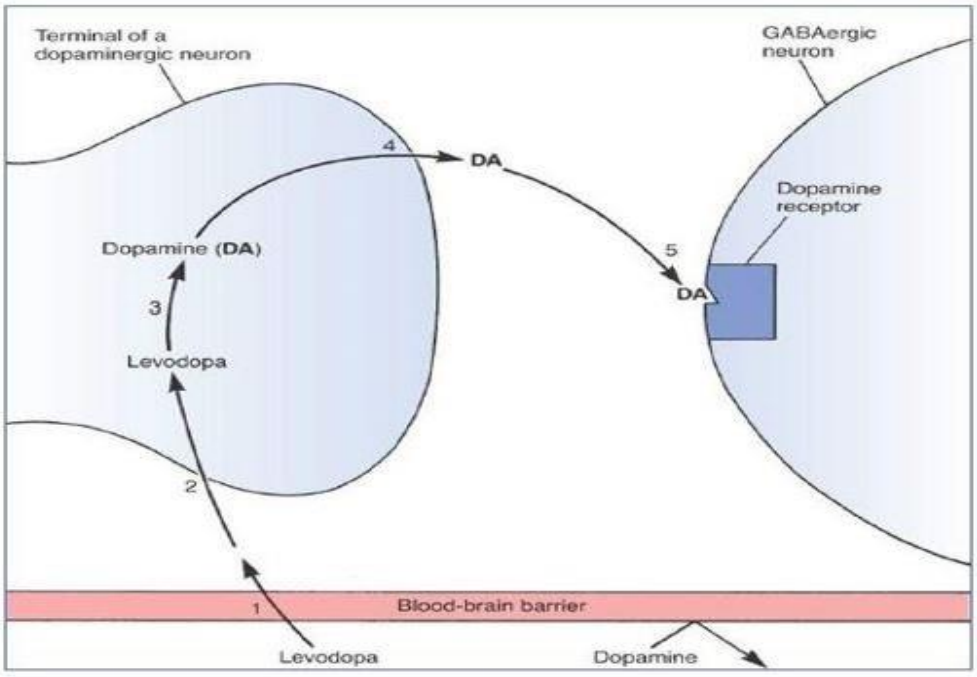


Figura 3: Schema di conversione della Levodopa in dopamina

L’uso della terapia a base di Levodopa ha consistenti effetti positivi come il controllo dei sintomi della bradicinesia e della rigidità superiore del 30%, un buon controllo del tremore e miglioramento di alcuni sintomi non motori.

Tuttavia, indipendentemente dalla sua efficacia, l'uso a lungo termine della levodopa causa, in combinazione con la progressione della malattia, lo sviluppo di complicanze motorie chiamate *discinesie indotte dalla Levodopa*. Tali complicanze motorie sono il risultato di profonde modifiche nell'organizzazione funzionale dei circuiti dei gangli della base, legate alla stimolazione cronica e pulsatile dei recettori striatali dopaminergici da parte della levodopa e si manifestano tramite movimenti anomali ed involontari che interessano i muscoli facciali ma anche il collo, gli arti superiori e inferiori, e l'asse corporeo. Tali discinesie compromettono l’efficienza del movimento creando disagio sociale e favorendo le cadute aumentando le disabilità preesistenti. [7]

Fahn et al. (2004) osservano che le prime forme di discinesia indotte dalla levodopa si possono osservare nel 17% dei pazienti dopo appena 40 settimane di trattamento, mentre Holloway et al. (2004) hanno stimato che il 74% dei pazienti ha sviluppato l'insorgenza di sintomi motori entro 4 anni dall'inizio del trattamento con levodopa. [9]

In base al tipo di gesto motorio, le forme più comuni di discinesia sono:

- Corea: solitamente si verifica sul lato del corpo dove i sintomi della Malattia di Parkinson si sono manifestati per la prima volta. Si presentano come movimenti involontari, rapidi, irregolari, senza scopo che sembrano fluire da una parte del corpo all'altra. La loro gravità può variare da movimenti anormali occasionali, assenti a riposo e provocati solo durante il movimento attivo a movimenti violenti di grande ampiezza degli arti.
- Distonia: si verifica più spesso agli arti inferiori rispetto agli arti superiori presentandosi come contrazione muscolare sostenuta e rappresentando una disabilità maggiore rispetto alla corea. La distonia si verifica sia in forma pura che in combinazione con la corea, in quest'ultimo caso per mezzo della torsione della gamba mentre si cammina. [8]

In base al momento in cui ricorrono le discinesie, rispetto all’assunzione della singola dose di levodopa, le manifestazioni cliniche possono essere suddivise in tre categorie [Figura 4]:

1. discinesie da “picco della dose”: si manifestano attraverso movimenti coreici e sono le forme più comuni di discinesie indotte dalla levodopa correlate ai picchi plasmatici di essa;
2. discinesie “bifasiche ON/OFF”: si manifestano sia attraverso movimenti coreici che distonici passando da completa mobilità a difficoltà nel muoversi.
   Si sviluppano quando i livelli plasmatici di levodopa stanno aumentando o diminuendo, ma non con i livelli di picco;
3. discinesie da” fase off”: si verificano quando i livelli di levodopa nel plasma sono bassi per esempio al mattino. Solitamente si presentano sottoforma di distonia pura con spasmi dolorosi in un piede ed una grande difficoltà di movimento. [8]

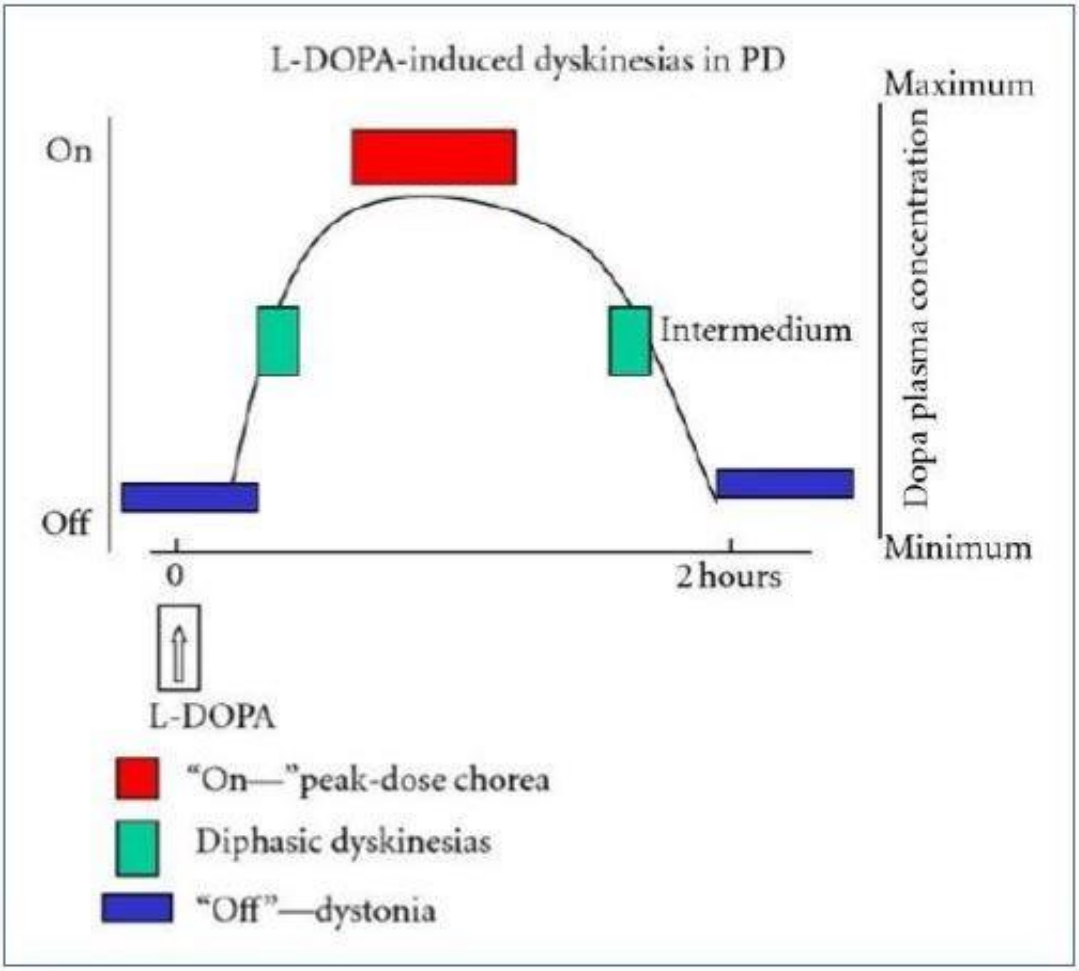


Figura 4: Fasi discinetiche correlate alla concentrazione di Levodopa nel plasma

2.3 Valutazione clinica delle discinesie indotte dalla Levodopa

Tutt’oggi non esiste uno strumento universalmente riconosciuto atto a riconoscere e valutare le discinesie in modo accurato e affidabile. Ciò può spiegare la variabilità dei risultati di vari studi sull'incidenza e sui tassi di prevalenza delle discinesie. Data la loro natura intermittente, i

sintomi primari e gli effetti collaterali della terapia nella Malattia di Parkinson possono non essere presenti durante un incontro clinico con il paziente e se presenti possono essere difficili da valutare in modo oggettivo nell'ambiente ambulatoriale in quanto la loro intensità cambia a seconda di fattori come lo stato d'ansia del paziente sottoposto al test, l'attenzione che il paziente pone al compito richiesto oppure a causa della risposta alla terapia farmacologica che causa fluttuazioni motorie.

Per poter valutare al meglio la progressione della malattia di Parkinson e più nello specifico le discinesie, i clinici tengono in considerazione vari fattori della malattia e dei sui sintomi come la distribuzione anatomica, la fenomenologia, la durata, l'intensità, le disabilità che comportano al paziente e non in ultimo le percezioni del paziente stesso.

Affinché la valutazione sia il più oggettiva possibile si usano vari questionari e scale di giudizio. Le due scale di giudizio utilizzate nel presente studio sono state:

1- Scala unificata di valutazione della malattia di Parkinson (UPDRS), originariamente sviluppata negli anni '80, è la scala più comunemente utilizzata per valutare la disabilità nella malattia di Parkinson comprendente una sezione sulla discinesia in cui vengono registrati la durata della discinesia e la disabilità e il dolore associati. [8]
2- Scala del Movimento Involontario Anormale Involontario (AIMS), non consente una differenziazione tra le diverse forme di discinesia ma valuta la distribuzione anatomica e l'intensità delle *discinesie tardive.* Data la sua semplicità d'uso essa è utilizzata sia in ambito clinico che di ricerca. [10]

Bisogna sempre tenere presente che la validità di tali scale di valutazione è limitata in quanto la valutazione varia a seconda dell'esperienza acquisita dal clinico. Inoltre, una singola valutazione in un contesto clinico non può riflettere la vasta gamma di discinesie che il paziente sperimentata nel corso della giornata nel contesto dello svolgimento delle sue attività quotidiane. Spesso risulta difficile ricreare tali situazioni di routine in un ambiente clinico per consentire una maggiore precisione e obiettività di valutazione, ma anche sottoporre i pazienti a periodi prolungati di ricovero ospedaliero può avere effetti dannosi sia in termini di stress psicologico che economici.

Risulta evidente quindi la necessità di trovare un metodo affidabile per l'individuazione ed il monitoraggio delle discinesie indotte dall'uso della Levodopa in un ambiente domestico. Le informazioni sul reale proseguo della malattia di Parkinson risulterebbero molto utili al team di clinici per ottimizzare i regimi farmacologici a cui ogni singolo paziente è sottoposto.

A tal fine, in questa tesi si propone l'uso di un'architettura per la rilevazione della discinesia composta da strumentazione a basso costo e basata su requisiti di alta usabilità ed accettabilità in modo da poter essere adottati nella vita quotidiana senza alcun impedimento per il paziente. Tale architettura è stata sottoposta a prove di laboratorio per valutare l'affidabilità del sistema nella rilevazione delle discinesie in un ambiente controllato per poi essere applicato in un futuro in un contesto domestico.

2.4 Il Machine Learning per la valutazione delle discinesie: stato dell'arte

In letteratura, diversi sistemi automatici ed algoritmi di apprendimento automatico sono stati sviluppati per il rilevamento e la classificazione della discinesia indotta dalla levodopa [20], [21]. In questo capitolo viene data una breve panoramica di alcuni studi riguardanti la valutazione della discinesia che fanno riferimento a criteri di accettazione per i sensori usati.

Keijers et al. (2003) hanno monitorato in maniera costante 13 pazienti affetti dalla Malattia di Parkinson in un ambiente simile a quello domestico in modo da sviluppare una procedura oggettiva e automatica per valutare la gravità delle discinesie indotte dalla levodopa. La registrazione è stata effettuata in un arco temporale di circa 2,5 ore in cui i pazienti hanno svolto circa 35 attività funzionali di vita quotidiana. Per acquisire i dati derivanti dal comportamento dei pazienti sono stati utilizzati 6 accelerometri triassiali, posizionati su entrambe le braccia, al polso del lato più colpito, al tronco e su entrambe le gambe. Sia ogni minuto che ogni 15 minuti, sono state estratte diverse caratteristiche nel dominio del tempo ed anche nel dominio della frequenza, per addestrare una rete neurale chiamata Multi Layer Perceptron (MLP) composto da uno strato di ingresso, uno strato nascosto e uno strato di uscita. Le prestazioni della rete sono state valutate attraverso l'addestramento della rete con l'80% del set di dati e la successiva fase di test con il restante 20% dei dati. Questa procedura è stata eseguita 50 volte per diversi set di training e set di test selezionati a random. La performance della rete è stata valutata utilizzando l'errore medio quadrato (MSE) tra l'uscita della rete neurale e il punteggio dato dai medici, che hanno valutato il comportamento dei pazienti offline continuamente videoregistrati. Nelle acquisizioni dei dati avvenute in intervalli di 1 minuto è stato classificato correttamente l'80% dei dati quando si usa la validazione incrociata tra i compiti, mentre per gli intervalli da 15 minuti l'accuratezza è aumentata di oltre il 90%. [11]

Patel et al. (2009) hanno svolto uno studio per valutare l'uso dell'accelerometro per stimare la gravità dei sintomi e complicanze motorie in pazienti con Malattia di Parkinson. Per fare ciò è stato usato l'algoritmo di classificazione detto Support Vector Machine (SVM) e più precisamente il suo uso è stato applicato per stimare la gravità di tremore, bradicinesia e

discinesia in base ai dati raccolti dagli accelerometri posizionati su12 pazienti. Infatti, 9 sensori accelerometrici monoassiali sono stati posizionati sugli arti superiori ed inferiori per raccogliere i dati sui movimenti dei pazienti durante l'esecuzione di una serie standardizzata di attività motorie. I dati sono stati raccolti nel corso di sette prove effettuate a intervalli di tempo di 30 min. mentre l'analisi delle registrazioni video è stata eseguita da medici addestrati nell'uso di scale per la valutazione della gravità dei sintomi parkinsoniani. È stato stabilito che una finestra di 5 sec, utilizzata per ricavare segmenti di dati ed estrarre caratteristiche dalle serie temporali dell'accelerometro, è ottimale per ottenere un errore di stima minimo, consentendo l'utilizzo di registrazioni di soli 30 secondi raggiungendo valori medi di errore di stima del 3,4% per tremore, 2,2% per la bradicinesia e 3,2% per la discinesia. [12]

Tsipouras et al. (2012) hanno monitorato 16 pazienti affetti dalla Malattia di Parkinson per lo studio dei sintomi di discinesia, tremore, bradicinesia e congelamento dell'andatura. Il metodo usato per l'acquisizione dei dati si basa sull'uso di accelerometri, giroscopi ed un registratore di dati portatile. Sono state usate sei serie di tre accelerometri ortogonali e due serie di tre giroscopi ortogonali. Questi sono stati collocati nel polso destro e sinistro, gamba destra e sinistra, petto e vita; la posizione dei sensori sul corpo del paziente e il loro orientamento era sempre fisso e l'acquisizione avveniva tramite tre segnali, uno per ogni asse (asse x, y e z). Tutto ciò avveniva mentre i pazienti svolgevano compiti di vita reale come alzarsi dal letto, camminare, aprire la porta, ecc...

La valutazione clinica è stata fornita da neurologi esperti durante la registrazione e poi attraverso l'ispezione visiva del nastro video. In questo studio sono stati usati due diversi algoritmi di machine learning, il Decision Tree e le reti neurali Multi Layer Perceptron. I risultati sono stati confrontati con l'annotazione clinica dei segnali, fornita da due neurologi esperti. L'uso di diverse tecniche di classificazione ha influito notevolmente portando ad avere un'accuratezza che varia dall'84% al 93%. [13]

Dyshel el al. (2015) hanno presentato un nuovo metodo per rilevare e valutare la gravità della discinesia indotta dalla Levodopa nei pazienti affetti dalla Malattia di Parkinson. Il sistema di acquisizione usato si basa sull'uso della Microsoft Kinect TM sviluppato come accessorio per il rilevamento del movimento sulla console di gioco Xbox includendo una camera RGB, un emettitore e sensore IR e un array di microfoni. Il sistema Kinect produce cosi un'immagine di profondità utilizzando la tecnologia della luce strutturata per estrarre uno scheletro virtuale tridimensionale costituito dalla posizione di 20 punti di riferimento anatomici del corpo di umano.

Il metodo è stato testato su un totale di 24 sessioni di registrazioni di 9 pazienti sottoposti ai task di “stand” e di “sit” durante i quali dovevano battere il pollice con il dito indice ed aprire e chiudere il palmo della mano ininterrottamente per 15 secondi. Le caratteristiche cinematiche sono state quindi estratte dai video e classificate utilizzando l’algoritmo di machine learning Support Vector Machine (SVM) confrontate poi con i punteggi dati da una squadra di clinici in base alla classificazione AIMS. L'algoritmo ha raggiunto una sensibilità di classificazione binaria del tasso d’errore pari a 0,82. [14]

CAPITOLO 3

Materiali e Metodi di acquisizione

3.1 Sistema di acquisizione

Il sistema di acquisizione per gli arti superiori è composto da:

- Uno smartwatch (Microsoft® Band), integrato con sensori accelerometrici e giroscopici, acquisisce segnali di accelerazione lineare e segnali di velocità angolare in tutte e tre le direzioni X, Y e Z dello spazio con una frequenza di campionamento di 32 Hz. Questo smartwatch, posizionato nel braccio più colpito dalle discinesie, è collegato ad uno smartphone con il quale comunica utilizzando la tecnologia Bluetooth. [Figura 5]
- Un'applicazione per smartphone, appositamente progettata per l'acquisizione dei dati che deve essere attivata dall'utente all'inizio di ogni sessione di acquisizione. L'applicazione è composta da un cronometro e da un menu a tendina che permette la selezione del compito specifico da far svolgere al paziente discinetico.

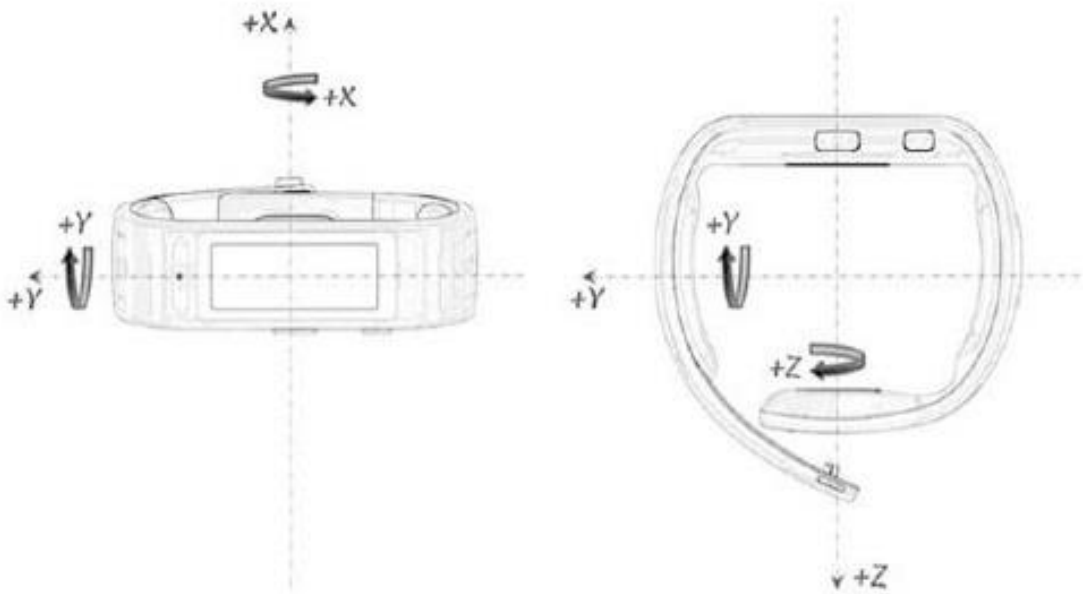


Figura 5: Orientamento degli assi dell'accelerometro e del giroscopio contenuti nello smartwatch

Il sistema di acquisizione per gli arti inferiori ed il tronco è composto da:

- Uno smartphone, iPhone 5 o iPhone 6s, posizionati nel tronco e nel bacino dalla parte del corpo più colpita dalle discinesie, attraverso delle fasce elastiche. Un'applicazione

installata sullo smartphone ha permesso la raccolta dei dati di accelerazione e velocità angolare dai sensori siti negli smartphone, ad una frequenza di 100 Hz. [Figura 6]

Figura 6: Orientamento degli assi dell'accelerometro e del giroscopio contenuti nello smartphone

3.2 Popolazione presa in esame

La popolazione presa in esame durante questo studio è stata composta da 59 soggetti affetti da Malattia di Parkinson, secondo i ***criteri diagnostici di Gelb '99***, complicata da discinesie, in terapia farmacologica cronica con Levodopa. I criteri di esclusione dallo studio sono stati: demenza severa, terapia con neurolettici e patologie ortopediche o reumatiche disabilitanti.

Le acquisizioni sono state eseguite nella Clinica di Neuroriabilitazione dell'Azienda Ospedaliero Universitaria "Ospedali Riuniti di Ancona", dove i pazienti erano consecutivamente afferiti per i controlli clinici di routine e dove venivano selezionati per lo studio secondi i criteri descritti. L'età media dei pazienti è di 70 ± 8,57, compresa in un range che varia tra i 50 e gli 86 anni, con una durata media della malattia di 17,27 ± 9,03 anni, con un range compreso tra i 2 e i 55 anni. Il tipo di esordio della Malattia di Parkinson non è stato uguale per tutti, infatti, 39 di loro hanno avuto un esordio denotato da *tremore a riposo*, mentre 20 denotato da *instabilità posturale / disturbo dell'andatura.*

I pazienti presi in esame sono stati sottoposti al test per l'acquisizione dei dati in periodi diversi (nell'arco di circa 3 anni) e le zone di monitoraggio non sono state uguali per tutti, difatti:

- 28 pazienti monitorati in contemporanea negli arti superiori ed arti inferiori;
- 6 pazienti monitorati in contemporanea negli arti superiori e tronco;
- 25 pazienti monitorati in contemporanea negli arti superiori, negli arti inferiori e nel tronco.

Di seguito troviamo una tabella riassuntiva delle informazioni elencate ed i valori medi dei punteggi assegnati dai clinici in base alla scala UPDRS:

Posizione sensore/ Numero pazienti	Arti superiori/ 59	Arti inferiori/ 53	Tronco/ 31
Età (media ± d.s)	70± 8,57	70± 8,97	71± 8
Femmine (N (%))	51%	53%	45%
Maschi (N (%))	49%	47%	55%
Durata malattia (media ± d.s)	17,27±9,03	17,32±9,24	16,64±9,65
UPDRS I	3,53±2,13	3,57±2,18	3,32±1,96
UPDRS II	16,61±7,73	16,75±7,98	14,65±6,74
UPDRS III	22,31±11,92	22,26±12	20,52±11,11
UPDRS IV	6,58±2,50	6,62±2,50	5,87±2,08
LEDD	783,29±340,64	799,13±346,14	722,9±237,91
LEMD	177,34±78,01	182,13±79,9	131,77±47,66

3.3 Protocollo sperimentale

La procedura di acquisizione dei dati inizia con l'arrivo in c0linica del paziente, che firma il consenso informato redatto secondo le linee guida della ***Dichiarazione di Helsinki '64.*** [19]

Sono stati poi posizionati i vari strumenti sul corpo del paziente seguendo la convenzione secondo cui: per l'acquisizione degli arti superiori, lo smartwatch (collegata tramite Bluetooth ad un app presente in un primo smartphone) viene posizionato sul braccio più compromesso con lo schermo sul lato interno del polso e i pulsanti diametralmente opposti alla mano; per

l’acquisizione degli arti inferiori, un secondo smartphone è stato posizionato sul lato laterale dell'anca in corrispondenza allo smartwatch; per le acquisizioni riferite al tronco , un terzo smartphone è stato posizionate sulla schiena all'incirca al livello della vertebra T10.

A questo punto si è chiesto ai soggetti sperimentali valutati sotto l’effetto della terapia cronica dopaminergica di eseguire i seguenti 8 Tasks in ordine randomizzato:

1- “Sit”, che consiste nel sedersi su una sedia in modo rilassato per 30 secondi. Generalmente durante questo compito il clinico presente ha parlato con il paziente senza fare riferimento a movimenti anomali;
2- “Straight” che consiste nel mantenere l'arto superiore dritto nel piano trasversale per 30 secondi;
3- “Flex” che consiste nel piegare gli arti superiori sul piano trasversale in modo che la punta delle dita di una mano quasi si tocchi con quelle dell'altra; posizione mantenuta per 30 secondi;
4- “Stand” posizione eretta con le braccia riversate lungo i lati per 30 secondi;
5- “Cognitive” che consiste nell’esecuzione di un compito cognitivo per 30 secondi, come ad es. dire ad alta voce l’alfabeto all’incontrario, oppure dire tutte le parole che iniziano con una lettera specifica;
6- “Write-homo” che consiste in un'attività di scrittura eseguita utilizzando l'arto con lo smartwatch senza che ci sia un limite temporale;
7- “Write-contro” che consiste in un'attività di scrittura eseguita utilizzando l'arto contrario a quello dove è posizionato lo smartwatch, senza che ci sia un limite temporale;
8- “Walking” che consiste nel camminare per 30 secondi lungo una traiettoria.

L'applicazione smartphone per il rilevamento delle discinesie negli arti superiori viene avviata in contemporanea al momento in cui il paziente inizia ad eseguire la task, acquisendo dati in ogni compito per poi essere fermata ed avviata nuovamente all’esecuzione di un secondo task e così via fino ad arrivare all’ultima. Per avere il segnale il più pulito possibile, l'applicazione smartphone viene fermata prima di chiedere al paziente di concludere il compito. L'applicazione smartphone per il rilevamento delle discinesie negli arti inferiori e per il tronco viene invece avviata subito dopo l'inserimento di ogni iPhone sulla propria cintura, acquisendo dei dati antecedenti e successivi allo svolgimento dei tasks; il segnale cosi acquisito verrà poi pulito in base al segnale acquisito dagli arti superiori.

Durante tutte le sessioni di svolgimento dei tasks, il clinico presente compila una tabella relativa ai gradi di discinesia rilevata rispetto al tronco, agli arti superiori ed inferiori basandosi sulla

Scala del Movimento Anormale Involontario (AIMS) composta da valori che vanno da 1 a 5 ad indicare diversi gradi di discinesia:

- 1 = assenza di discinesie
- 2= lievi discinesie
- 3= medie discinesie
- 4= moderate discinesie
- 5= gravi discinesie

Inoltre, tutte le sessioni sperimentali sono state continuamente videoregistrate e poi memorizzate per poter essere visionate successivamente all'occorrenza, con il consenso volontario scritto e informato ottenuto da ogni partecipante. Un importante fattore da sottolineare è che i pazienti, durante lo svolgevano dei vari tasks, non avevano vincoli per parlare, gesticolare e fare qualsiasi movimento volontario, così, molti movimenti casuali e spontanei spesso si sono verificati e registrati.

In [Figura 7] è rappresentato un diagramma che riassume tutto il procedimento di acquisizione dei dati negli arti superiori:

Figura 7: Diagramma acquisizione dati: smartwatch indossato dal paziente nell'arto superiore collegato via Bluetooth allo smartphone acquisisce i dati dell'accelerometro e del giroscopio attraverso un'APP. dedicata. I punteggi del clinico e i dati acquisiti dallo smartphone sono in seguito trasferiti sul computer portatile del ricercatore per l'elaborazione dei dati off-line.

3.4 Pre-processamento dei dati acquisiti

I segnali così ottenuti dalle due unità di sensori, accelerometrici e giroscopici, devono essere debitamente puliti e manipolati in modo che venga analizzata solo la parte di segnale effettivamente corrispondente ai periodi di osservazione, ovvero all'esecuzione degli 8 compiti motori. Dopo la manipolazione dei dati si passa a dividerli in due serie in base agli arti superiori, inferiori e tronco in modo da avere una certa quantità di dati per l'addestramento dell'algoritmo e la restante parte per la fase di test dell'algoritmo stesso.

Per fare tutto questo procedimento in questo studio si è seguito i passi della tesi di laurea di Debora Rossetti. [18]

In letteratura, studi precedenti hanno dimostrato che, per la rilevazione della discinesia, non esiste una banda di frequenza ben definita, a causa delle diverse forme in cui questo tipo di movimenti si può manifestare. Alcuni lavori hanno considerato una banda di frequenza stretta tra 1 e 3 Hz [12], altri hanno esteso questa banda a 8 Hz [11].

Tuttavia, a differenza degli studi sul tremore, in questo studio non è stato applicato nessun filtro di quelli sopra descritti a causa dell'assenza di una specifica larghezza di banda per rilevare la discinesia e a causa delle limitate frequenze di campionamento dei dispositivi indossabili. Successivamente, poiché ogni compito presenta la propria durata e la gravità della discinesia può cambiare nel tempo durante una singola attività, ogni segnale è stato segmentato in finestre temporali di 4 s, con una sovrapposizione del 50% tra le finestre adiacenti.

Le ragioni per la scelta di questa finestra sono le seguenti [16]:

- è stato dimostrato che una finestra di 1 secondo non è sufficiente per una discinesia completa. (Cole et al, 2014; Roy et al, 2013);
- si è riscontrato che portava a migliori prestazioni dell'algoritmo;
- per evitare ritardi e complessità computazionale.

3.5 Feature extraction

Questa fase segue quella del pre-processamento dei dati acquisiti durante l'esecuzione dei tasks da parte dei pazienti affetti da discinesie indotte dalla Levodopa, in modo da trasformarli in informazioni adatte ad essere processate dagli algoritmi di apprendimento automatico. Tale procedimento elimina la ridondanza presente in molti tipi di dati misurati, facilitando la generalizzazione durante la fase di apprendimento fondamentale per evitare di sovrapporre il modello ad esempi specifici.

Seguendo il filo dei precedenti lavori di tesi [16], [18] sono state calcolate 69 features sia per gli arti superiori, sia per gli arti inferiori che per il tronco, così suddivise tra il dominio del tempo e il dominio della frequenza relative sia ai dati accelerometrici che giroscopici:

1- Feature nel dominio del tempo:

- Mean value (mean);
- Peak to peak value (ptp);
- Root Mean Square (rms);
- Standard Deviation (std);
- Skewness (skw);
- Kurtosis (kur);
- Peak value (pv);
- Square Mean Root (smr);
- Crest Factor (cf);
- Clearance Factor (clf);
- Shape Factor (sf);
- Impulse Factor (if);
- Kurtosis factor (kurfact);

2- Feature nel dominio della frequenza:

- Frequency Center (fc);
- RMS frequency (rmsf);
- Root Variance Frequency (rvf);
- Energy of the total spectrum (en);
- Energy of the spectrum in the frequency band below 1 Hz (en1);
- Energy of the spectrum in the frequency band 1-5 Hz (en15);
- Energy of the spectrum in the frequency band 1-5Hz diviso per il numero di campioni della trasformata di Fourier;
- Energy of the spectrum in the frequency band 5-8 Hz (en58);
- Energy of the spectrum in the frequency band 5-8 Hz diviso per il numero di campioni della trasformata di Fourier;
- Energy of the spectrum in the frequency band 8-16 Hz (en8);
- Energy of the spectrum in the frequency band 8-16 Hz diviso per il numero di campioni della trasformata di Fourier;

- Maximum value of power spectrum (mp);
- Frequency associated to MP or dominant frequency (df);
- Total power (tp);
- The ratio between MP and TP;
- Entropy;
- Median Frequency (med_freq) ossia la frequenza al di sotto della quale è compresa la metà della potenza dello spettro;
- Energy associated to DF (edf);
- Ratio between EDF and the total energy (enratio).

Infine, è stata calcolata la normalizzazione z-score per ogni feature presente.

Una volta finita la fase di feature extraction si procede a costruire una matrice contenente tutti i dati delle features precedentemente ottenuti associate ad una colonna contente tutti i punteggi dati dal clinico relativi alla gravità delle discinesie durante la fase di acquisizione dei dati grezzi dai singoli pazienti.

3.6 Modelli di classificazione per la valutazione delle discinesie indotte dalla Levodopa

Un ultimo importante processo per poi procedere alla definitiva elaborazione dei dati consiste nel creare dei modelli di classificazione per la valutazione delle discinesie indotte dalla Levodopa. Questo processo consiste nell'individuare le classi da riconoscere e nell'assegnare un appropriato *label*, ossia un'etichetta, a tutti i punteggi dati dal clinico (che vanno secondo la scala AIMS da 1 a 5) in base alla classe di appartenenza. Infine, le osservazioni appartenenti alle classi individuate vanno bilanciate in modo da avere più o meno la stessa numerosità e di conseguenza ottimizzare la fase di addestramento degli algoritmi di riconoscimento delle discinesie. In questo studio, due classificazioni binarie si sono prese in considerazione:

- Classificazione C1: permette di discriminare tra discinesie assenti/lievi e discinesie medie/moderate/gravi. Pertanto, quando il punteggio clinico era uguale a 1 o 2 (discinesie assenti/lievi), il label assegnato dall'algoritmo era 0, mentre quando il punteggio clinico era 3/4/5(discinesie medie, moderate, gravi), il label assegnato era 1.
- Classificazione C2: permette di discriminare tra presenza ed assenza di discinesia, indipendentemente dalla gravità. Pertanto, quando il punteggio clinico era uguale a 1

(discinesie assenti), il label assegnato dall'algoritmo era 0, mentre quando il punteggio clinico era 2/3/4/5 (discinesie lieve, medie, moderate e gravi), il label assegnato era 1.

La nuova matrice così ottenuta è molto importante dato che rappresenta i dati definitivi che saranno analizzati tramite le Applicazioni Machine Learning di Matlab, per l'SVM prima e per le Reti Neurali poi, per arrivare a capire quale dei due abbia un'accuratezza maggiore nel riconoscimento delle discinesie indotte dalla Levodopa.

CAPITOLO 4

Machine Learning

4.1 Introduzione al Machine Learning

Il Machine Learning è un settore dell'intelligenza artificiale che comprende dei metodi matematici che cercano di mimare ciò che negli esseri umani e animali avviene naturalmente: imparare dall'esperienza. Gli algoritmi di apprendimento automatico utilizzano metodi computazionali per assimilare le informazioni direttamente dai dati acquisiti senza basarsi su un'equazione predeterminata come modello. Tali algoritmi infatti migliorano in modo adattivo le loro prestazioni man mano che aumenta il numero di campioni disponibili per l'apprendimento permettendo quindi alle applicazioni software di aumentare l'accuratezza nella previsione dei risultati senza essere esplicitamente programmate.

In [Figura 8] è rappresentato un diagramma che riassume i passi fondamentali del Machine Learning. Si parte con l'acquisizione dei dati, nel nostro caso dai pazienti, per poi proseguire con la pulizia e preparazione di questi dati. A seguire è la fase di addestramento ("train") durante la quale si addestra il modello dell'algoritmo di machine learning a predire dei dati in base al dataset datogli in input. Molto importante è la fase che segue detta di test in cui si danno in input dei dati nuovi per vedere la capacità del modello addestrato di predire i risultati desiderati. Una volta ottenuta questa informazione si procede al miglioramento di tale modello per far si che la sua capacità di predizione aumenti.

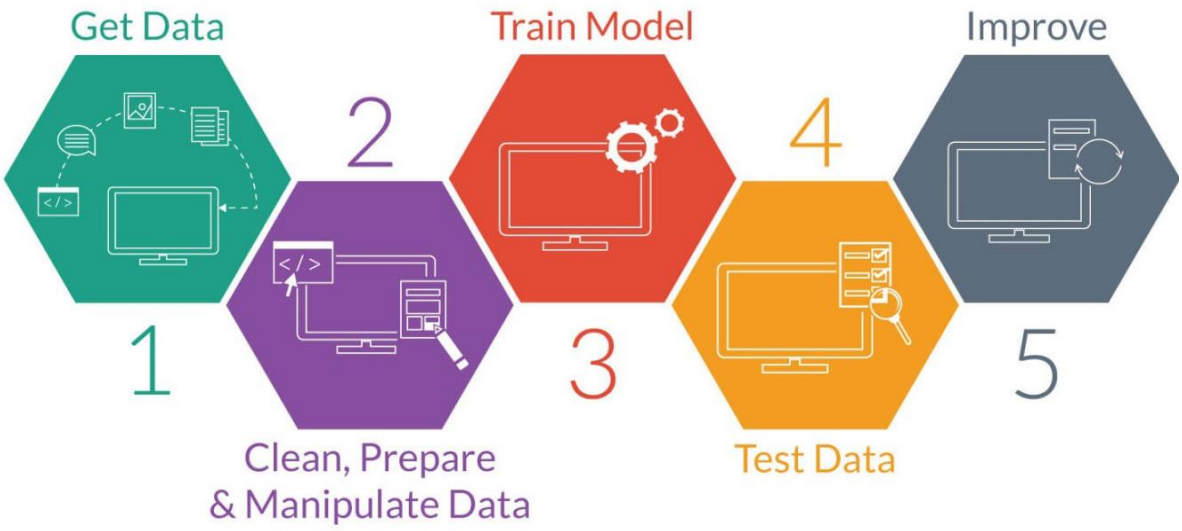


Figura 8: Workflow di funzionamento del processo di Machine Learning

Il Machine Learning è diventato particolarmente importante per la soluzione dei problemi in vaste aree, infatti, sono usati ogni giorno per prendere decisioni critiche in diagnosi mediche, nella finanza computazionale, nella produzione di energia, nel settore automobilistico, aerospaziale e della produzione, nell'elaborazione delle immagini, ecc...

L'apprendimento automatico utilizza due tipi di tecniche:

- l'apprendimento supervisionato, che forma un modello basato su dei dati di input e output noti in modo da allenare tale modello a generare previsioni ottimali per la risposta a nuovi dati di input. Si suddividono in algoritmi basati sulla tecnica di *classificazione* che classifica i dati inseriti in categorie e la tecnica di *regressione* in cui l'output e il modello utilizzati sono continui
- l'apprendimento non supervisionato, che trova modelli non noti o strutture intrinseche nei dati di input. Il *clustering* è la tecnica di apprendimento non supervisionato più comune e viene utilizzata per l'analisi esplorativa dei dati per trovare modelli nascosti o raggruppamenti di dati.

Viene quindi spontaneo chiedersi quale sia l'algoritmo ottimale da usare per riuscire ad avere dei risultati ottimali e per poter fare la scelta migliore bisogna porsi quindi queste semplici domande:

- Con che tipo di dati sto lavorando?
- Quali risultati voglio ricavarne?
- Come e dove verranno applicati questi risultati?

La selezione dell'algoritmo migliore infatti dipende molto dalla dimensione e dal tipo di dati con cui si sta lavorando, le intuizioni che si desidera ottenere da tali dati e le modalità di utilizzo di tali informazioni. [15]

4.2 SVM: Support Vector Machine

Il Support Vector Machine (SVM) è un algoritmo di apprendimento supervisionato di classificazione introdotto nel 1992 da Bernhard Boser, Isabelle Guyon e Vladimir Vapnik. L'SVM è un classificatore a due classi definito formalmente da un *iperpiano* separatore ossia un confine lineare che separa tutti i punti dati di una classe da quelli dell'altra. L'iperpiano migliore è quello con il più grande *margine* tra le due classi ossia la larghezza massima della

lastra parallela all'iperpiano stesso che non contiene punti di dati interni che sono invece sul confine della lastra. [Figura 9]

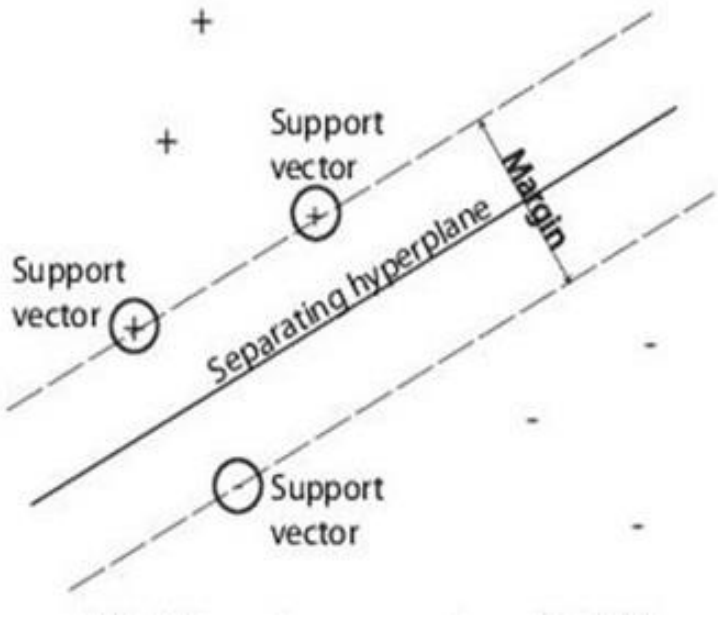


Figura 9: Iperpiano e margine nell' SVM

L'equazione dell'iperpiano è: $w*x + b = 0$

Tutti i vettori che si trovano su un lato dell'iperpiano sono etichettati come -1, mentre tutti i vettori che si trovano sull'altro lato sono etichettati invece come 1. Così il problema di ottimizzazione limitata di SVM diventa: $\min_{w,b} ||w||^2$ con soggetto vincolato: $y_i(w^T \cdot x_i + b) \geq 1$

I vincoli di questa formulazione assicurano che il margine massimo classifichi correttamente ogni dato che spesso non sono separabili linearmente e, anche se lo fossero, si può ottenere un margine maggiore permettendo al classificatore di classificare in modo errato alcuni punti. Per consentire agli errori la diseguaglianza, i vincoli diventano cosi: $y_i(w^T x_i + b) \geq 1 - \xi_i$

ed ξi rappresentano delle variabili che permettono ai dati di essere presenti sul margine detto d'errore $1 \geq \xi i \geq 0$, oppure di essere erroneamente classificato $\xi i \geq 1$. La massimizzazione del margine avviene attraverso l'incrementato di un termine $C \sum_{i=1}^{n} \xi_i$ to che penalizza gli errori di classificazione e gli errori di margine per cui il problema di ottimizzazione diventa ora

$$\min_{w,b,\,\xi_i} ||w||^2 + C \sum_{i=1}^{n} \xi_i$$

soggetto a: $y_i(\omega^T \phi(x_i) + b) \geq 1 - \xi_i$, for all $i = 1 \ldots n$

$$\xi_i \geq 0, \quad \text{for all } i = 1 \ldots n$$

dove $\phi(x_i)$ indica la trasformazione delle caratteristiche spaziali fisse.
Utilizzando il metodo dei moltiplicatori di Lagrange, possiamo ottenere la doppia formulazione, che è espressa in termini della variabile α_i :

$$\underset{\alpha}{arg\ max}\ W(\alpha) = \sum_{i=1}^{n} \alpha_i - \frac{1}{2}\sum_{i,j=1}^{n} y^{(i)}\ y^{(i)}\alpha_i\alpha_j(x^{(i)} * x^{(j)})$$

soggetta a: $\sum_{i=1}^{n} y_i\,\alpha_i = 0, \quad 0 \le \alpha_i \le C \quad$ for all $i=1...n$
Tale doppia formulazione porta ad avere un'espansione del vettore di peso in termini dei dati di input: $w = \sum_{i=1}^{n} y_i\,\alpha_i \boldsymbol{x}_i$

avremo quindi che i dati per i quali $\alpha_i > 0$ sono quei punti che si trovano sul margine.
La metodologia SVM apprende la funzione non lineare della forma:

$$f(x) = sgn(\sum_{i=1}^{n} \alpha_i y_i K(x, x_i) + b)$$

Generalmente l'algoritmo SVM proietta i dati originali della formazione da uno spazio X su uno spazio F con caratteristiche dimensionali superiori tramite l'operatore del kernel K.
L'iperpiano è quindi definito dal tipo di funzione del kernel utilizzato. Data una mappatura non lineare Φ: X → F, la definizione del kernel polinomiale è:

$$K(x, z) = \langle \Phi(x) \cdot \Phi(z) \rangle = (\boldsymbol{x}^T \boldsymbol{x}' + 1)^d$$

Il toolbox di Matlab per l'SVM permette di selezionare la funzione del kernel utilizzata e quella usata durante lo svolgimento di questo studio è stato il kernel di tipo lineare: $K = (\boldsymbol{x}^T \boldsymbol{x}')$ [16]
Un notevole aspetto dell'algoritmo di machine learning Support Vector Machine è che la loro elevata precisione di classificazione per piccoli set di formazione e le loro prestazioni di generalizzazione su dati altamente variabili lo rendono particolarmente adatto ad un approccio in tempo reale. [17]

4.2.1 K-fold cross-validation, train, test

Dopo la fase di feature extraction e di classificazione dei dati nelle classi C1 e C2, si procede ad analizzare i dati con l'APP. di Matlab per il Support Vector Machine. Questo processo consiste nell'immettere la matrice di dati sottoponendoli ad una prima fase detta *K-fold cross-validation* ossia di validazione incrociata raccomandata per data-set di basse/medie dimensioni

come il nostro perché massimizza la quantità di dati utilizzati per la seguente fase di train dei modelli.

Il parametro k-fold indica il numero di gruppi in cui deve essere suddiviso il data-set campione, in questo studio **k= 10** perché sperimentalmente dà una bassa distorsione. L'obiettivo è limitare il più possibile l'overfitting, un fenomeno che, durante la fase di test, mi porterebbe ad un'accuratezza maggiore di quella reale dandomi cosi dei risultati non veritieri.
Finita la procedura di k-fold cross-validation si prosegue con la *fase di train* in cui l'algoritmo viene addestrato sulla base del data-set dato in input per poi essere in grado di predire dei risultati derivanti dall'immissione nel modello addestrato di un nuovo data-set che l'algoritmo appunto non conosce.
Per cui riassumendo avremo, l'algoritmo SVM di Machine Learning addestrato che viene sottoposto alla fase di test in cui si dà in input un nuovo data-set per ottenere in output **l'*accuratezza***, ossia l'indicatore della capacità dell'algoritmo di predire i risultati desiderati.

L 'accuratezza deriva dalla ***matrice di confusione,*** nota anche come matrice di errore, ed è una specifica tabella di layout che permette la visualizzazione delle prestazioni di un algoritmo di Machine Learning riportando il numero di falsi positivi, falsi negativi, veri positivi e veri negativi come mostrato in [Figura 10]. Ogni colonna della matrice rappresenta le istanze in una classe prevista data dal label previsto dall'algoritmo mentre, ogni riga rappresenta le istanze in una classe reale data dal label clinico ed infine le celle diagonali mostrano dove la vera classe e la classe prevista corrispondono. Il nome della matrice di confusione deriva dal fatto che rende facile vedere se il sistema sta confondendo due classi cioè, comunemente, etichettando erroneamente una classe come l'altra.

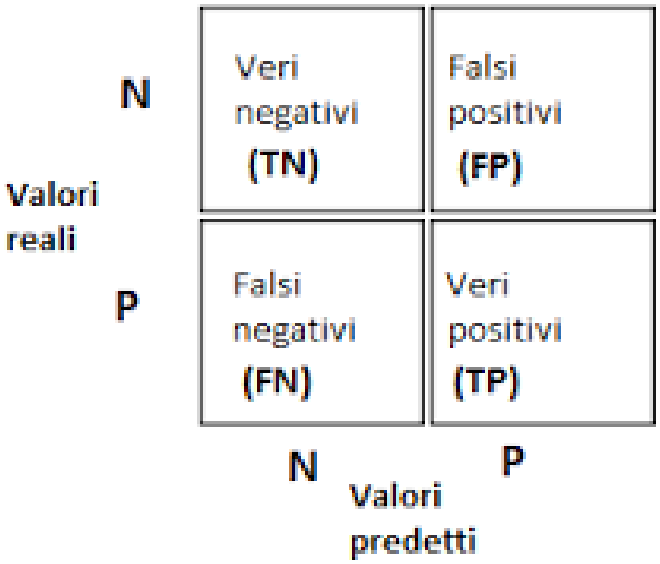


Figura 10: Matrice di confusione usata nel Machine Learning

L’accuratezza tramite la matrice di confusione è stata calcolata sia per l’algoritmo SVM che per l’algoritmo delle Reti Neurali.

4.3 Neural Network Pattern Recognition

Le Reti Neurali sono state sviluppate nei primi anni '40 diventando popolari solo alla fine degli anni '80 e sono composte da semplici elementi che operano in parallelo ispirati ai sistemi nervosi biologici. Il nome infatti si deve al fatto che il meccanismo di funzionamento è stato ispirato da quello del cervello umano, essendo le reti neurali costituite da reti di neuroni altamente connessi tra di loro che generalmente mettono in relazione gli ingressi con dei target aspecifici. Tra le varie aree in cui è possibile applicare le reti neurali troviamo:

- Industria aerospaziale: simulazione della traiettoria di volo, autopilota per aerei ad alte prestazioni;
- Settore automobilistico: sistema di guida automatica dell'automobile e analisi dell'attività di garanzia;
- Settore Bancario: lettura di assegni ed altri documenti, valutazione delle richieste di credito;
- Difesa: inseguimento dei bersagli, riconoscimento facciale, identificazione del segnale/immagine.
- Medicina: analisi delle cellule tumorali del seno, analisi EEG ed ECG;

Le reti neurali sono composte da tre strati, ed ognuno di loro è formato da un certo numero di nodi, noti anche come *neuroni* collegati insieme in una rete neurale. [11], [Figura 11]

- Input Layer (strato in ingresso)
- Hidden Layer (strato nascosto)
- Output Layer (strato in uscita)

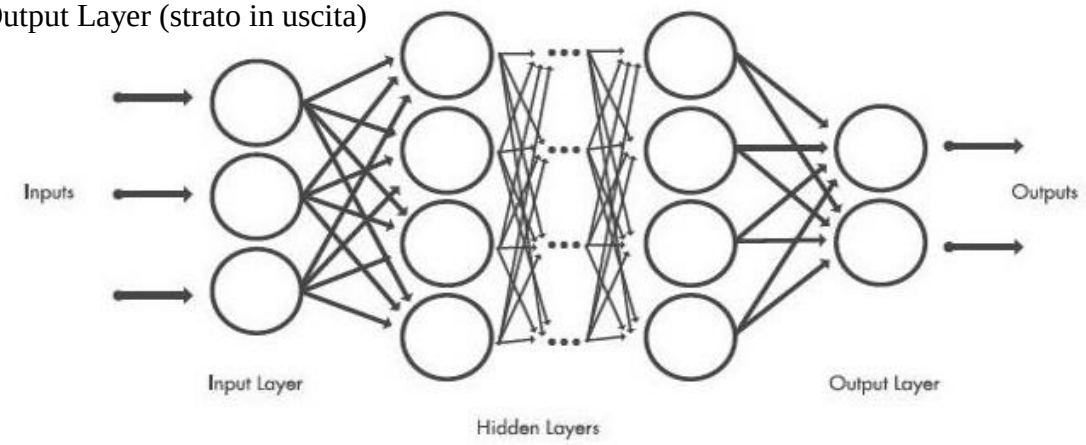


Figura 11: Schema organizzativo delle Reti Neurali

Ogni neurone dello strato nascosto e dello strato di uscita funziona solitamente come una semplice unità di elaborazione che prende uno o più ingressi e produce un'uscita. Ad ogni nodo, ogni ingresso ha un dato peso a lui associato che modifica la robustezza di ogni ingresso. Il neurone quindi somma tutti gli input, considerando anche il contributo del bias cioè di una sorta di errore sistematico per poi utilizzare una specifica funzione di attivazione per calcolare il proprio output.

Nel presente studio, le variabili di input sono rappresentate da una matrice 198-dimensionale e il vettore contenente i punteggi dati dal clinico durante i task compiuti dal paziente per le discinesie del tronco, degli arti superiori ed inferiori.

Il numero di unità nello strato nascosto è cruciale per la capacità della rete di generalizzare e, in questo lavoro, sono stati testati 10, 20 e 30 neuroni dello strato nascosto.

L'uscita delle unità nello strato nascosto è stata data da una funzione di trasferimento sigmoide tangente iperbolica che dà un valore compreso tra -1 e +1. Al contrario, l'uscita dell'unità nello strato di uscita era data da una funzione lineare softmax che, a seconda del tipo di classificazione, aveva un valore compreso tra 1 e 4 che rifletteva il punteggio AIMS del clinico.

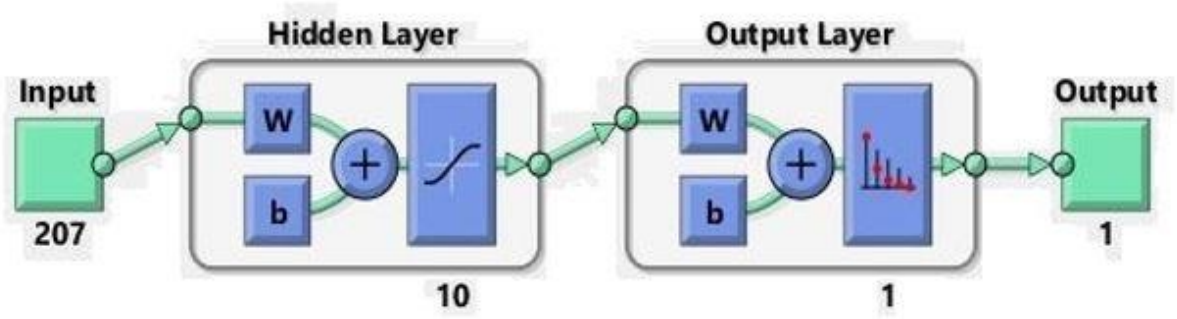


Figura 12: Esempio di implementazione di un'architettura di Rete Neurale a 10 neuroni HL con in input una matrice di 207 osservazioni

Si può presupporre quindi che una rete neurale funzioni come una sorta di scatola nera, all'interno della quale si suddividono casualmente l'intero set di dati di ingresso in tre componenti principali, qui descritti in quantità standard (che possono essere cambiate in base alle necessità):

- Il set di addestramento (70% dei campioni in ingresso) viene dato alla rete per l'apprendimento;
- Il set di validazione (15% dei campioni in ingresso) viene utilizzato per misurare la generalizzazione della rete e per fermare la fase di addestramento, quando la macchina raggiunge la migliore performance di validazione.

- Il set di test (15% dei campioni in ingresso) fornisce una misura indipendente sulle prestazioni di classificazione della rete durante e dopo l'addestramento.

Le reti neurali utilizzano una tecnica di addestramento supervisionata durante la fase di apprendimento, dove sia l'input che il target, quest'ultimo rappresentante il punteggio AIMS del clinico, sono forniti alla macchina. Questo metodo, noto anche come 'back-propagation', calcola un errore di classificazione come differenza tra l'output effettivo e quello desiderato dell'algoritmo per ogni ciclo di addestramento. Il bias viene quindi alimentato attraverso la rete, per regolare i pesi di ogni connessione, in modo che l'errore diminuisca.

Infine, grazie ad un algoritmo detto gradiente discendente, una volta regolato il valore dei pesi in modo ottimale, viene calcolata la derivata della funzione di errore rispetto ai pesi di rete per trovare i suoi minimi locali. [18]

4.3.1 Fase di validazione, train e test

Come per l'algoritmo SVM, dopo la fase di feature extraction e di classificazione dei dati nelle classi C1 e C2, si procede ad analizzare i dati con l'APP. di Matlab chiamata Neural Network Pattern Recognition.

In primo luogo, si attua la divisione del dataset in modo da accantonare una data quantità di pazienti da poter usare durante la fase di test del modello addestrato durante la fase di train delle reti neurali.

Si procede quindi col dare separatamente in input i dati contenuti nella matrice delle feature e il vettore contente i label assegnati; l'APP. di machine learning richiede quindi di inserire il numero dei neuroni, ossia gli stati nascosti in base ai quali si vogliono processare i dati. Nel presente studio sono stati scelti 10, 20 e 30 neuroni per il processamento dei dati degli arti superiori, inferiori e del tronco.

A differenza dell'algoritmo SVM, per le Reti Neurali non è possibile distinguere tra la fase di validazione/train e test, perciò le percentuali del dataset date in input sono state suddivise in 80% validazione, 15% train e 5% test (la minor percentuale permessa). La parte del dataset contenente i pazienti tolti dal dataset totale di pazienti acquisiti, è stata quindi usata sul modello così addestrato per poter eseguire una nuova fase di test mirata a valutare l'accuratezza di predizione dell'algoritmo su nuovi soggetti mai visti durante la fase di addestramento. Tale processo è stato ripetuto 5 volte come avvenuto per l'SVM per poter fare un confronto il più oggettivo possibile tra i due algoritmi di machine learning.

CAPITOLO 5

Risultati

Nella sezione seguente vengono presentati i risultati ottenuti dal seguente studio per entrambi i modelli di classificazione precedentemente descritti ossia C1 e C2, tramite l'utilizzo dapprima dell'algoritmo di Machine Learning SVM lineare ed in seguito l'algoritmo di Reti Neurali pattern recognition; il tutto è presentato inoltre rispetto agli arti superiori, inferiori e tronco.

5.1 SVM lineare

I risultati ottenuti tramite l'uso dell'algoritmo SVM lineare in riferimento agli arti superiori, inferiori e tronco sono stati valutati tramite la matrice di confusione, precedentemente descritta, dalla quale si è arrivati alla misura dell'accuratezza di predizione di tale algoritmo di machine learning tramite la seguente formula:

accuracy (ACC)

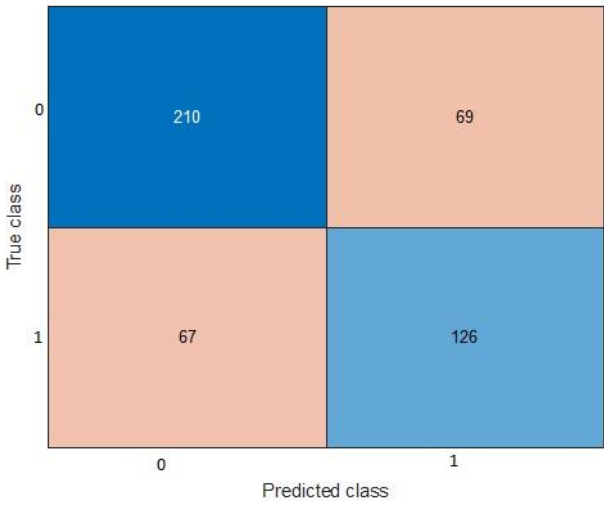
$$\mathrm{ACC} = \frac{\mathrm{TP} + \mathrm{TN}}{P + N} = \frac{\mathrm{TP} + \mathrm{TN}}{\mathrm{TP} + \mathrm{TN} + \mathrm{FP} + \mathrm{FN}}$$

5.1.1 Arti superiori

Come esplicitato nel capitolo *3.2 Popolazione presa in esame*, i pazienti presi in esame per gli arti superiori sono stati in totale 59 suddivisi in 92% per la fase di validazione/train e 8% per la fase di test. Tale 8% è stato ricavato togliendo i dati di 5 pazienti dal dataset totale di 59 pazienti per poi usarli durante la fase di test. Tale processo è stato reiterato per 5 volte, togliendo sempre 5 pazienti diversi dal dataset originale, per fare in modo che il modello di classificazione sia il più oggettivo possibile evitando che i miei risultati dipendano eccessivamente dall'acquisizione dei dati di alcuni paziente rispetto ad altri. Nell'eseguire tale processo non è stato usato nessun particolare criterio nella scelta dei pazienti da usare nella fase di test se non quello che fossero presi ogni volta pazienti differenti.

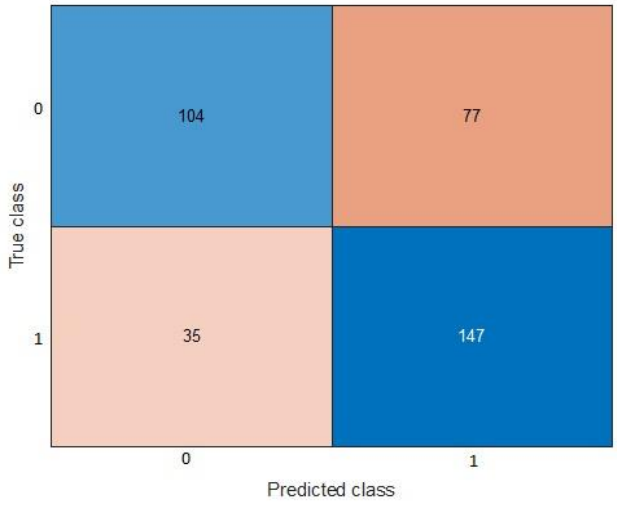
Di seguito sono mostrate le matrici di confusione che più si avvicinano al valore di accuratezza media ottenuto dalle 5 diverse iterazioni eseguite durante la fase di test, in base alla classificazione C1 ed alla classificazione C2.

Classificazione C1



Accuratezza media = 70,9%

Classificazione C2



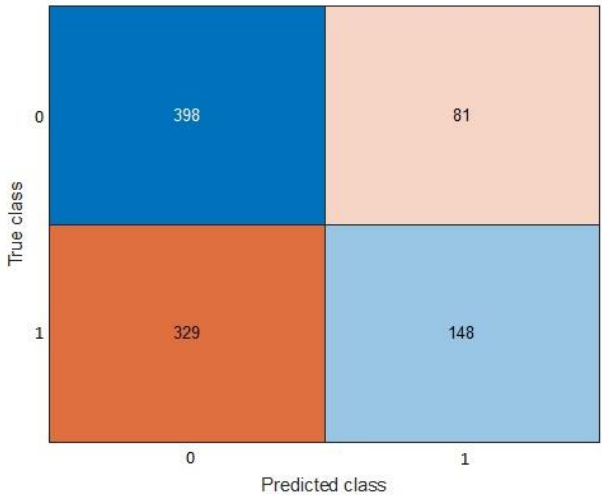
Accuratezza media = 72,5%

5.1.2 Arti inferiori

Per quanto riguarda gli arti inferiori, i pazienti presi in esame sono stati in totale 53 suddivisi in 90% per la fase di validazione/train e 10% per la fase di test. Come per gli arti superiori tale 10% è stato ricavato togliendo i dati di 5 pazienti dal dataset totale di 53 pazienti per poi usarli durante la fase di test. Tale processo è stato sempre reiterato per 5 volte, togliendo 5 pazienti diversi dal dataset originale ad ogni iterazione, per fare in modo che il modello di classificazione sia il più oggettivo possibile evitando che i miei risultati dipendano eccessivamente dall'acquisizione dei dati di alcuni paziente rispetto ad altri. Come per gli arti superiori, anche per gli arti inferiori non è stato usato nessun particolare criterio nella scelta dei pazienti da usare nella fase di test se non quello che fossero presi ogni volta pazienti differenti.

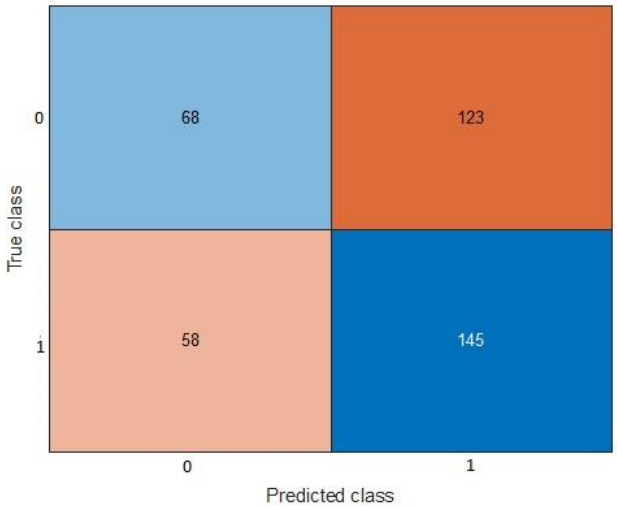
Di seguito sono mostrate le matrici di confusione che più si avvicinano al valore di accuratezza media ottenuto dalle 5 diverse iterazioni eseguite durante la fase di test, in base alla classificazione C1 ed alla classificazione C2.

Classificazione C1



Accuratezza media = 70,9%

Classificazione C2



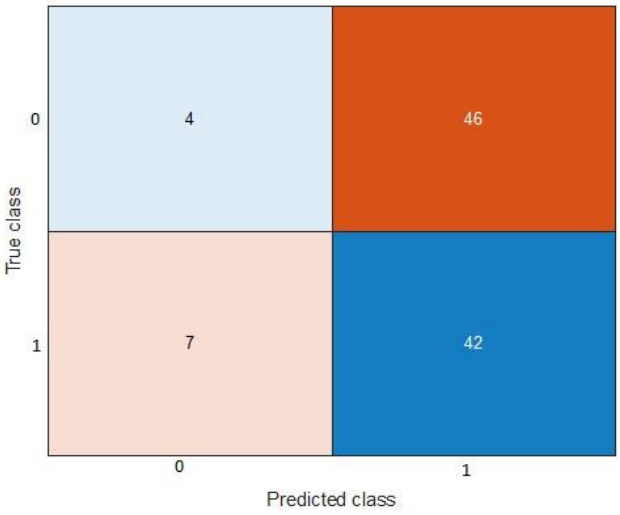
Accuratezza media = 72,5%

5.1.3 Tronco

Infine, i pazienti presi in esame per l'acquisizione dei dati delle discinesie indotte dalla levodopa sono stati in totale 31 suddivisi in 85% per la fase di validazione/train e 15% per la fase di test. A differenza degli arti superiori ed inferiori tale 15% è stato ricavato togliendo i dati di 4 pazienti dal dataset totale di 31 pazienti da poter usare durante la fase di test. Tale processo è stato sempre reiterato per 5 volte, togliendo 4 pazienti diversi dal dataset originale ad ogni iterazione, per fare in modo che il modello di classificazione sia il più oggettivo possibile evitando che i miei risultati dipendano eccessivamente dall'acquisizione dei dati di alcuni paziente rispetto ad altri. Anche per il tronco come avvenuto per gli arti superiori ed arti inferiori non è stato usato nessun particolare criterio nella scelta dei pazienti da usare nella fase di test se non quello che fossero presi ogni volta pazienti differenti.

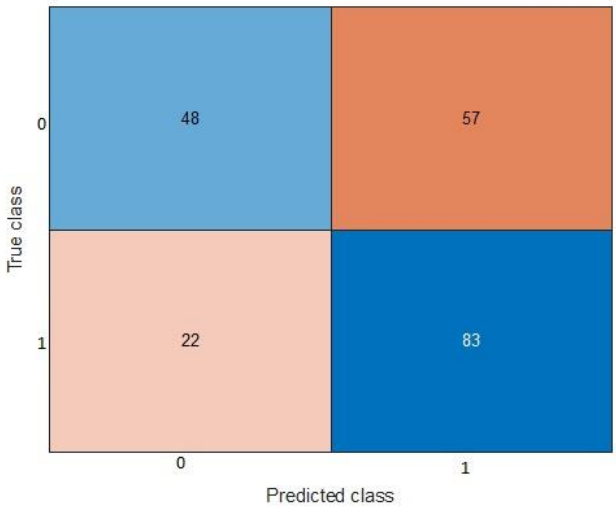
Di seguito sono mostrate le matrici di confusione che più si avvicinano al valore di accuratezza media ottenuto dalle 5 diverse iterazioni eseguite durante la fase di test, in base alla classificazione C1 ed alla classificazione C2.

Classificazione C1



Accuratezza media = 53,7%

Classificazione C2



Accuratezza media = 59,3%

5.2 Neural Network Pattern Recognition

I risultati ottenuti tramite l'uso dell'algoritmo Neural Network Pattern Recognition in riferimento agli arti superiori, inferiori e tronco sono stati valutati tramite la matrice di confusione, precedentemente descritta, ottenuta direttamente dall'APP. di Matlab Neural Network Pattern Recognition ed indicano l'accuratezza media ottenuta da tutti i processi a cui è stato sottoposto il dataset.

5.2.1 Arti superiori

Come esplicitato nel capitolo *3.2 Popolazione presa in esame*, i pazienti presi in esame per gli arti superiori sono stati in totale 59 con la suddivisione uguale a quella apportata durante l'uso del SVM lineare, ossia: 92% per la fase di validazione/train/test e 8% per una successiva fase di test. Tale 8% è stato ricavato togliendo i dati di 5 pazienti dal dataset totale di 59 pazienti per poi usarli durante la fase di test. Tale processo è stato reiterato per 5 volte, togliendo sempre 5 pazienti diversi dal dataset originale, per fare in modo che il modello di classificazione sia il più oggettivo possibile evitando che i risultati dipendano eccessivamente dall'acquisizione dei dati di alcuni paziente rispetto ad altri. Nell'eseguire tale processo non è stato usato nessun particolare criterio nella scelta dei pazienti da usare nella fase di test se non quello che fossero presi ogni volta pazienti differenti.

Nella tabella seguente è mostrato una panoramica dei migliori risultati ottenuti usando impostando il modello di machine learning addestrato a 10, 20 e 30 neuroni dello strato nascosto (Hidden Layer), in base alle due classificazioni C1 e C2 in riferimento agli arti superiori.

Classificazione	10 neuroni HL	20 neuroni HL	30 neuroni HL
C1	71,9%	73,7%	72,9%
C2	78,4%	82,5%	77,7%

Di seguito invece sono riportate le matrici di confusione che più si avvicinano al valore di accuratezza media calcolata in base a tutti i risultati:

Classificazione C1 a 10 neuroni HL

Accuratezza media = 70,3%

Classificazione C2 a 10 neuroni HL

Accuratezza media = 70%

Classificazione C1 a 20 neuroni HL

Accuratezza media = 67,9%

Classificazione C2 a 20 neuroni HL

Accuratezza media = 72,1%

Classificazione C1 a 30 neuroni HL

Accuratezza media = 70,3%

Classificazione C2 a 30 neuroni HL

Accuratezza media = 70%

5.2.2 Arti inferiori

Come esplicitato nel capitolo *3.2 Popolazione presa in esame*, i pazienti presi in esame per gli arti superiori sono stati in totale 53 con la suddivisione uguale a quella apportata durante l'uso del SVM lineare, ossia: 90% per la fase di validazione/train/test e 10% per una successiva fase

di test. Tale 10% è stato ricavato togliendo i dati di 5 pazienti dal dataset totale di 53 pazienti per poi usarli durante la fase di test. Tale processo è stato reiterato per 5 volte, togliendo sempre 5 pazienti diversi dal dataset originale, per fare in modo che il modello di classificazione sia il più oggettivo possibile evitando che i risultati dipendano eccessivamente dall'acquisizione dei dati di alcuni paziente rispetto ad altri. Nell'eseguire tale processo non è stato usato nessun particolare criterio nella scelta dei pazienti da usare nella fase di test se non quello che fossero presi ogni volta pazienti differenti.

Nella tabella seguente è mostrato una panoramica dei migliori risultati ottenuti usando impostando il modello di machine learning addestrato a 10, 20 e 30 neuroni dello strato nascosto (Hidden Layer), in base alle due classificazioni C1 e C2 in riferimento agli arti inferiori.

Classificazione	10 neuroni HL	20 neuroni HL	30 neuroni HL
C1	64,5%	66,5%	68,1%
C2	60,3%	60,7%	60,9%

Di seguito invece sono riportate le matrici di confusione che più si avvicinano al valore di accuratezza media calcolata in base a tutti i risultati:

Classificazione C1 a 10 neuroni

Accuratezza media = 57,9%

Classificazione C2 a 10 neuroni

Accuratezza media = 49,6%

Classificazione C1 a 20 neuroni

Accuratezza media = 60,6%

Classificazione C2 a 20 neuroni

Accuratezza media = 48,2%

Classificazione C1 a 30 neuroni

Accuratezza media = 59,1%

Classificazione C2 a 30 neuroni

Accuratezza media = 48,6%

5.2.3 Tronco

I pazienti presi in esame in riferimento al tronco sono stati in totale 31 con la suddivisione uguale a quella apportata durante l'uso del SVM lineare, ossia: 85% per la fase di validazione/train/test e 15% per una successiva fase di test. Tale 15% è stato ricavato togliendo

i dati di 4 pazienti dal dataset totale di 31 pazienti per poi usarli durante la fase di test. Tale processo è stato reiterato per 5 volte, togliendo sempre 5 pazienti diversi dal dataset originale, per fare in modo che il modello di classificazione sia il più oggettivo possibile evitando che i risultati dipendano eccessivamente dall'acquisizione dei dati di alcuni paziente rispetto ad altri. Nell'eseguire tale processo non è stato usato nessun particolare criterio nella scelta dei pazienti da usare nella fase di test se non quello che fossero presi ogni volta pazienti differenti.

Nella tabella seguente è mostrato una panoramica dei migliori risultati ottenuti usando impostando il modello di machine learning addestrato a 10, 20 e 30 neuroni dello strato nascosto (Hidden Layer), in base alle due classificazioni C1 e C2 in riferimento al tronco.

Classificazione	10 neuroni HL	20 neuroni HL	30 neuroni HL
C1	68,1%	66,1%	67,3%
C2	71,8%	72,9%	71,5%

Di seguito invece sono riportate le matrici di confusione che più si avvicinano al valore di accuratezza media calcolata in base a tutti i risultati:

Classificazione C1 a 10 neuroni

Accuratezza media = 53,8%

Classificazione C2 a 10 neuroni

Accuratezza media = 67,7%

Classificazione C1 a 20 neuroni

Accuratezza media = 53%

Classificazione C2 a 20 neuroni

Accuratezza media = 65%

Classificazione C1 a 30 neuroni

Accuratezza media = 53,3%

Classificazione C2 a 30 neuroni

Accuratezza media = 64,1%

CAPITOLO 6

Discussione

Ciò che si è valutato in questo lavoro è l'accuratezza dei risultati ottenuti rispetto a tre fattori fondamentali:

1. L'algoritmo usato;
2. Posizione del sensore nel corpo del paziente durante l'acquisizione dei dati grezzi;
3. Classificazioni C1 e C2;

I risultati del presente studio di tesi hanno dimostrato che sia l'algoritmo di classificazione binaria SVM lineare che l'algoritmo delle Neural Network Pattern Recognition sono metodi affidabili per valutare la presenza di discinesia e per distinguere tra discinesia moderata e discinesia grave.

Per quanto riguarda l'algoritmo di classificazione binaria **SVM** i risultati mostrano che le percentuali di accuratezza media migliori si sono verificate selle seguenti locazioni:

- arti superiori per la classificazione C1 con un risultato di 70,9%
- arti superiori per la classificazione C2 con un risultato di 72,5%

Mentre i risultati di accuratezza media peggiori si sono verificate nelle seguenti locazioni:

- tronco per la classificazione C1 con un risultato di 53,7%
- arti inferiori per la classificazione C2 con un risultato di 46,8%

Per quanto riguarda l'algoritmo di Machine Learning **Neural Network Pattern Recognition** abbiamo potuto constatare che le percentuali di accuratezza media migliori si sono verificate nelle seguenti locazioni:

- arti superiori per la classificazione C1 sia a 10 neuroni HL che a 30 Neuroni HL riportando lo stesso risultato del 70,3%
- arti superiori per la classificazione C2 a 20 neuroni HL con un risultato di 72,1%

Mentre i risultati di accuratezza media peggiori si sono verificate nelle seguenti locazioni:

- tronco per la classificazione C1 a 20 neuroni HL con un risultato del 53%
- arti inferiori per la classificazione C2 a 20 neuroni HL con un risultato del 48,2%

tutti i risultati delle Neural Network rimango in generale relativamente stabili per l'analisi a 10, 20 e 30 neuroni HL riferiti allo stesso arto sia per le classificazioni C1 che C2.

Pertanto, entrambi gli algoritmi sono dei validi strumenti nella rilevazione e riconoscimento delle discinesie indotte dalla Levodopa in particolar modo quando valutano gli arti superiori, dove entrambi hanno una accuratezza media superiore al 70%; mentre per quanto riguarda gli arti inferiori ed il tronco essi non sono consigliati in quanto l'accuratezza media scende in modo significante arrivando anche al di sotto del 50%.

Capitolo 7

Conclusioni e futuri sviluppi

In questo lavoro è stato presentato un nuovo metodo per la rilevazione della discinesia indotta dalla Levodopa basato sull'acquisizione di segnali provenienti dall'accelerometro e dal giroscopio contenuti in dei dispositivi elettronici di consumo come gli smartphone e smartwatch che oltre ad essere non intrusivi sono anche economici in confronto ad altri sistemi di rilevazione delle discinesie nei pazienti affetti dalla Malattia di Parkinson.

Inoltre, gli smartphone e gli smartwatch sono ampiamente diffusi tra le persone, anche anziane, per cui per il paziente che li indossa essi non procurano ulteriore disagio facilitando così il monitoraggio di patologie croniche come la Malattia di Parkinson che necessitano di un monitoraggio continuo nell'arco della giornata, possibilmente in real-time, per una migliore gestione terapeutica e di conseguenza le condizioni di vita del paziente facilitando anche il compito dei caregiver.

Nel corso del presente lavoro sono stati individuati due importanti limiti ossia il numero limitato dei task a cui i pazienti sono stati sottoposti nel presente studio e la ridotta finestra temporale di acquisizione del segnale. Essi andrebbero infatti ampliati in modo da garantire una maggiore robustezza all'algoritmo nel discernimento ottimale dei movimenti discinetici da quelli volontari.

Tuttavia, i risultati promettenti ottenuti nel presente studio aprono la strada a sviluppi futuri. Uno di questi potrebbe essere indirizzato, come prima citato, alla progettazione di un'implementazione in real-time degli algoritmi presentati, che potrebbe essere facilmente raggiungibile dato il suo modesto peso computazionale e all'insieme ridotto di caratteristiche selezionate. Sarebbe inoltre utile porre le basi per una validazione degli algoritmi di machine learning SVM e Neural Network in altre patologie caratterizzate da discinesie non indotte dall'uso di Levodopa come ad esempio le discinesie all'uso di farmaci neurolettici o a lesioni cerebrali oppure per una validazione sulle malattie caratterizzate da movimenti involontari idiopatici come possono essere la Corea di Huntington.

CAPITOLO 8

Bibliografia

[1] PATEL, Shyamal, et al. Home monitoring of patients with Parkinson's disease via wearable technology and a web-based application. In: *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2010 Annual International Conference of the IEEE*. IEEE, 2010. p. 4411-4414.

[2] ALIVERTI, Andrea. Wearable technology: role in respiratory health and disease. *Breathe*, 2017, 13.2: e27.

[3] https://www.neuroscienze.net/il-morbo-di-parkinson-patogenesi-diagnosi-e-clinica/

[4] DORSEY E.Ray , ELBAZ Alexis , et al. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology , Volume 17, Issue 11, November 2018, Pages 939-953.*

[5] JANKOVIC, Joseph. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of neurology, neurosurgery & psychiatry*, 2008, 79.4: 368-376.

[6] SVEINBJORNSDOTTIR, Sigurlaug. The clinical symptoms of Parkinson's disease. Journal of neurochemistry, 2016, 139: 318-324.

[7] PANAGIOTIS Bargiotas, SPYRIDON Konitsiotis. Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: emerging treatments. Neuropsychiatric Disease and Treatment, 21 October 2013.

[8] THANVI, Bhomraj; LO, Nelson; ROBINSON, Tom. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: clinical features, pathogenesis, prevention and treatment. Postgraduate medical journal, 2007, 83.980: 384-388.

[9] TAI N. Tran, TRANG N. N. Vo, FREI Karen, TRUONG Daniel D. Levodopa-induced dyskinesia: clinical features, incidence, and risk factors. *NEUROLOGY AND PRECLINICAL NEUROLOGICAL STUDIES - REVIEW ARTICLE.*

[10] KANE JM, CORRELL CU, NIERENBERG AA, et al. Revisiting the Abnormal Involuntary Movement Scale: proceedings from the Tardive Dyskinesia Assessment Workshop. J Clin Psychiatry. 2018;79(3):17cs11959.

[11] KEIJSERS, Noël LW; HORSTINK, Martin WIM; GIELEN, Stan CAM. Automatic assessment of levodopa-induced dyskinesias in daily life by neural networks. Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society, 2003, 18.1: 70-80.

[12] PATEL, Shyamal, et al. Monitoring motor fluctuations in patients with Parkinson's disease using wearable sensors. IEEE transactions on information technology in biomedicine, 2009, 13.6: 864-873.

[13] TSIPOURAS, Markos G., et al. An automated methodology for levodopa-induced dyskinesia: assessment based on gyroscope and accelerometer signals. Artificial intelligence in medicine, 2012, 55.2: 127 135.

[14] DYSHEL Maria, ARKADIR David, BERGMAN Hagai , WEINSHALL Daphna. Quantifying Levodopa-Induced Dyskinesia Using Depth Camera. 2015 IEEE International Conference on Computer Vision Workshops.

[15] https://it.mathworks.com/campaigns/offers/machine-learning-with-matlab.html.

[16] FIORENTINO M.C., CIABATTONI L., PEPA L., MONTERIU' A., Design and implementation of a dyskinesia detection system for patients with Parkinson's disease based on consumer electronics devices. Master of Science course in Biomedical Engineering università politecnica delle marche 2017/2018

[17] MICHEL, Philipp; EL KALIOUBY, Rana. Real time facial expression recognition in video using support vector machines. In: Proceedings of the 5th international conference on Multimodal interfaces. ACM, 2003. p. 258-264.

[18] ROSSETTI D., CAPECCI M., MONTERIU' A., PEPA L. Study and development of a levodopa-induced-dyskinesia classification system for Parkinsonian patients. Master of Science course in Biomedical Engineering università politecnica delle marche 2017/2018.

[19] WORLD MEDICAL ASSOCIATION, et al. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. Jama, 2013, 310.20:2191.

[20] SAMA A., PEREZ-LOPEZ C. et al. Dyskinesia and motor state detection in Parkinson's Disease patients with a single movement sensor. 34th Annual International Conference of the IEEE EMBS San Diego, California USA, 28 August - 1 September, 2012

[21] PATEL Shyamal, CHEN Bor-rong et al. Home Monitoring of Patients with Parkinson's Disease via Wearable Technology and a Web-based Application. 32nd Annual International Conference of the IEEE EMBS Buenos Aires, Argentina, August 31 - September 4, 2010.