



UNIVERSITÀ
POLITECNICA
DELLE MARCHE

FACOLTÀ DI INGEGNERIA

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA INFORMATICA E DELL'AUTOMAZIONE

Classificazione del livello di discinesia nella malattia di Parkinson tramite tecniche di machine learning

Classification of the level of dyskinesia in Parkinson's disease using machine learning techniques

Candidato:
Francesco Campese

Relatore:
Prof. Luca Spalazzi

Correlatore:
Dott. Lucia Pepa

Anno Accademico 2022-2023

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI INGEGNERIA
CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA INFORMATICA E DELL'AUTOMAZIONE
Via Brecce Bianche – 60131 Ancona (AN), Italia

A mio padre e a mia madre, che mi sono stati vicini in ogni momento.

Indice

1	Introduzione	1
1.1	Sistemi di monitoraggio domestico per la sanità	1
1.2	Scopo della tesi	2
2	Malattia di Parkinson e le sue complicanze motorie	3
2.1	Malattia di Parkinson	3
2.2	Discinesie indotte dalla Levodopa	4
2.3	Valutazione clinica delle discinesie	4
2.4	Algoritmi di Machine Learning	5
2.5	Reti neurali e Multilayer Perceptron	6
2.6	Classificazione delle discinesie tramite machine learning in letteratura	8
3	Materiali e metodi	11
3.1	Popolazione presa in esame	11
3.2	Setup sperimentale	11
3.3	Pre-processamento	14
3.4	Estrazione delle feature	14
3.5	Algoritmi di classificazione	16
4	Risultati	19
4.1	K-fold cross validation	19
4.2	Test singolo dei modelli	21
5	Conclusioni	23
5.1	Discussione	23
5.2	Conclusioni e sviluppi futuri	24

Elenco delle figure

2.1	Modello matematico di un neurone	7
2.2	Grafo di un multilayer perceptron costituito da due strati nascosti.	7
3.1	Orientamento degli assi X,Y e Z dello smartwatch utilizzato.	12
3.2	Orientamento degli assi X,Y e Z dello smartphone.	13
3.3	Diagramma dell'algoritmo relativo agli arti superiori.	17
3.4	Diagramma dell'algoritmo relativo agli arti inferiori.	17
3.5	Diagramma dell'algoritmo relativo al tronco.	18
3.6	Normalizzazione dei dati tramite standardizzazione	18
3.7	Classificatore dei dati relativi al tronco	18

Elenco delle tabelle

3.1	Punteggi assegnati in base alla scala UPDRS; LEDD: Levodopa Equivalent Daily Dose; LEMD: Levodopa Equivalent Morning Dose.	11
4.1	Accuratezze medie del modello k-fold cross validation con 20 neuroni per strato nascosto	20
4.2	Accuratezze medie del modello k-fold cross validation con 30 neuroni per strato nascosto	20
4.3	Accuratezze medie del modello k-fold cross validation con 40 neuroni per strato nascosto	20
4.4	Accuratezze medie del modello k-fold cross validation con 50 neuroni per strato nascosto	20
4.5	Accuratezze medie del modello con 20 neuroni per strato nascosto .	21
4.6	Accuratezze medie del modello con 30 neuroni per strato nascosto .	21
4.7	Accuratezze medie del modello con 40 neuroni per strato nascosto .	22
4.8	Accuratezze medie del modello con 50 neuroni per strato nascosto .	22

Capitolo 1

Introduzione

1.1 Sistemi di monitoraggio domestico per la sanità

Diverse condizioni cliniche, che spaziano dalle malattie cardiovascolari ai disturbi motori, necessitano di un monitoraggio di lunga durata e continuo, in quanto i sintomi relativi ad esse potrebbero manifestarsi in maniera limitata o addirittura non manifestarsi durante le brevi visite mediche effettuate in ospedale. Tutto questo può portare, dunque, ad escludere la possibilità di ottenere subito una diagnosi o di applicare una terapia che sia ottimale e adatta alla condizione considerata. Il monitoraggio dei pazienti svolto negli ambienti domestici può essere un'ottima soluzione per migliorare gli standard di assistenza sanitaria rendendola un processo più efficiente ed economico al tempo stesso [1].

Negli ultimi anni i dispositivi elettronici indossabili hanno attirato l'attenzione della comunità scientifica e delle industrie in quanto adatti a monitorare i parametri fisiologici dei pazienti ininterrottamente e in qualunque luogo. Inoltre, se questi sensori sono integrati in un sistema di telemedicina, questi possono avvisare il personale medico qualora dovessero presentarsi anomalie potenzialmente pericolose nei dati acquisiti [2].

Tuttavia, ci sono diverse difficoltà da superare nell'ambito del monitoraggio domestico. Questi sistemi vengono solitamente utilizzati dai medici unicamente per raccogliere informazioni. L'analisi e l'elaborazione dei dati vengono effettuate offline, rendendo dunque tali dispositivi inutilizzabili per il controllo continuo dei pazienti. Questo è dovuto in gran parte alle risorse limitate dei sensori, come le memorie, la larghezza di banda, la capacità della batteria e la potenza del processore [1].

Al giorno d'oggi c'è stato un aumento significativo, in termini di numero e di tipologie, dei dispositivi indossabili. Inoltre il campo dei sistemi di monitoraggio per la salute si sta sempre di più spostando verso la progettazione di device di dimensioni ridotte che, nonostante ciò, riescono a misurare più parametri vitali e a trasmettere i dati in maniera più sicura e accurata attraverso la tecnologia degli smartphone. Questo assicura la creazione di nuove opportunità per promuovere uno stile di vita più sano tra le diverse classi di pazienti [3].

1.2 Scopo della tesi

Questo progetto si concentra principalmente sulla questione del monitoraggio continuo e non invasivo di pazienti affetti dalla malattia di Parkinson (Parkinson's disease, PD) che manifestano, nella fase avanzata della sindrome, complicanze motorie come le discinesie. Il monitoraggio dei cambiamenti delle discinesie, in termini di frequenza di movimenti e di gravità, potrebbe facilitare la scelta del dosaggio dei farmaci, che rappresenta un aspetto molto complesso nella gestione clinica dei pazienti colpiti da questa condizione. [4].

Lo scopo della tesi presentata è quello di progettare e sviluppare degli algoritmi in grado di rilevare e classificare le discinesie nel tronco, negli arti superiori e negli arti inferiori in pazienti affetti dalla malattia di Parkinson, utilizzando dati di accelerometro e giroscopio acquisiti da dispositivi elettronici indossabili, come ad esempio uno smartwatch.

A partire da questi dati sono state calcolate diverse feature, che verranno poi utilizzate come input per gli algoritmi di classificazione di machine learning. La soluzione ottimale è quella che meglio generalizza il rilevamento delle discinesie, cercando di distinguere da una parte le discinesie da altre tipologie di movimenti e dall'altra la presenza lieve di discinesia da una presenza severa.

Capitolo 2

Malattia di Parkinson e le sue complicanze motorie

2.1 Malattia di Parkinson

La malattia di Parkinson è riconosciuta come la seconda malattia neurodegenerativa più comune dopo la malattia di Alzheimer e colpisce circa il 3% della popolazione mondiale dopo i 60 anni [5]. Le principali caratteristiche motorie che si manifestano al sopraggiungere della malattia sono tremore, brandicinesia, perdita dei movimenti automatici, rigidità e compromissione della stabilità posturale. I sintomi non motori più frequenti, invece, sono la chiusura forzata delle palpebre, ipotensione ortostatica, depressione, disturbi del sonno, perdita di peso, difficoltà a respirare e a parlare con eccesso di salivazione, incurvamento delle spalle, gonfiore dei piedi, aumento della sudorazione [4]. I sintomi caratteristici di questa sindrome vengono generalmente trattati attraverso la somministrazione della Levodopa, un precursore della dopamina che attualmente rappresenta l'agente antiparkinsoniano più efficace. Tuttavia, l'utilizzo a lungo termine della Levodopa è spesso caratterizzato da effetti collaterali significativamente debilitanti, che nella maggior parte dei casi sono movimenti ipercinetici e involontari noti come discinesie indotte da Levodopa (Levodopa-Induced Dyskinesia, LID) [6]. La LID rappresenta un serio problema negli stadi avanzati della malattia, che si manifestano nella gran parte dei pazienti dopo 5-10 anni di trattamento. La riduzione del dosaggio di Levodopa può aiutare a ridurre tali effetti collaterali, ma sempre a discapito degli effetti antiparkinsoniani. Trovare il giusto compromesso nella somministrazione di tale farmaco rappresenta, dunque, un obiettivo importante da raggiungere per il trattamento della malattia di Parkinson. La risposta del soggetto alla Levodopa è generalmente suddivisa in tre intervalli: l'"inizio della dose", quando il paziente inizia a notare un miglioramento dei sintomi; la "dose di picco", quando si ha il massimo miglioramento dei sintomi; la "fine della dose" quando i sintomi parkinsoniani iniziano a riemergere. Gli effetti collaterali possono comparire in specifici intervalli di tempo legati alla somministrazione di una dose di Levodopa, per cui un riscontro dettagliato sui sintomi del paziente in relazione a ogni singola dose assunta è fondamentale per una corretta diagnosi e gestione dei movimenti involontari [6].

2.2 Discinesie indotte dalla Levodopa

Il termine "discinesia" viene utilizzato per indicare diversi tipi di disturbi motori che causano movimenti ipercinetici. Può essere coinvolta qualsiasi parte del corpo, ma in particolare sopraggiungono problemi di equilibrio e deambulazione quando vengono colpiti principalmente gambe e tronco [7].

Corea e distonia sono le forme più frequenti di LID, ma possono presentarsene altre, come l'emiballismo e il mioclono. La corea è caratterizzata da movimenti involontari aritmici e rapidi che coinvolgono soprattutto la muscolatura distale e facciale; la distonia indica la presenza di contrazioni muscolari che provocano torsioni, movimenti ripetitivi e posture anormali. Emiballismo e mioclono sono simili alla corea, il secondo però è una breve e fulminea contrazione di uno o più muscoli, mentre l'emiballismo è descritto da movimenti più ampi che risultano più evidenti in prossimità degli arti [8].

Le discinesie sono più comuni ai livelli di picco dell'azione della Levodopa. Queste possono essere una combinazione delle tipologie descritte in precedenza, con misura minore per quanto riguarda il mioclono, e colpiscono prevalentemente arti, testa e tronco [6].

Nella sua forma più lieve, la discinesia può non rappresentare un problema rilevante per il paziente. Tuttavia, con il peggioramento della LID, si presentano diverse limitazioni significative. Il paziente inizia sempre più spesso ad accusare spossatezza e affaticamento e il rischio di lesioni e cadute diventa costante. Spesso chi ne soffre limita la sua vita sociale, arrivando all'isolamento e, in molti casi, alla depressione. Sono stati segnalati alcuni decessi (probabilmente correlati ad aritmie cardiache), anche se rari. All'aumento della dose di Levodopa è associato un peggioramento delle discinesie, mentre una riduzione della dose può portare ad uno scarso controllo della malattia [9].

2.3 Valutazione clinica delle discinesie

Nonostante la LID rappresenti una delle complicazioni più problematiche per un paziente affetto dalla malattia di Parkinson che si sottopone ad un trattamento basato sulla Levodopa, in letteratura non esiste un'unica scala che tenga conto di tutti gli attributi chiave che descrivono la natura delle discinesie, ma ne esistono diverse, ciascuna focalizzata su uno o diversi di questi attributi: distribuzione anatomica, fenomenologia, durata, intensità e percezione da parte del paziente. [10]

La Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) è la scala più comunemente utilizzata negli studi clinici della malattia di Parkinson. In essa è presente una sezione dedicata alle complicazioni della terapia in cui i pazienti danno informazioni relative alla durata della discinesia e al dolore ad essa associato. [11]

L'Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) è stata inizialmente ideata per la valutazione della discinesia tardiva (TD) e per seguire l'evoluzione di questa

discinesia di un paziente, in termini di gravità, nel tempo. Permette di effettuare una valutazione topografica di questi movimenti; tuttavia, data l'estrema complessità di alcuni di questi ultimi, non sempre questa scala è in grado di descriverli accuratamente e di classificarli in maniera opportuna. [12, 13].

Effettuare una valutazione accurata della discinesia è particolarmente impegnativo per diversi motivi. Anzitutto, la validità delle scale presenti in letteratura dipende molto dall'esperienza del valutatore. Inoltre occorre tenere in considerazione che una singola valutazione effettuata durante una visita medica potrebbe non essere sufficiente, poichè verrebbe esclusa dalla valutazione la LID manifestatasi nel resto della giornata nel contesto delle attività di routine, portando dunque ad un'analisi incompleta.

Solitamente i pazienti notano che la gravità della discinesia cambia nel corso della giornata, tendendo a peggiorare ulteriormente durante lo svolgimento di alcune attività quotidiane, come il vestirsi o mangiare. Portare il paziente a sottoporsi ad un lungo periodo di degenza in ospedale per raccogliere i dati necessari può tuttavia influire negativamente sia sul punto di vista psicologico sia economico. I medici effettuano le valutazioni, in parte, basandosi su informazioni fornite direttamente dai pazienti circa la frequenza con cui questi movimenti involontari si sono manifestati nei periodi precedenti alla visita medica. Tuttavia, tali informazioni sono influenzate dalla percezione del paziente, che tende a sovrastimare o a sottostimare la gravità della discinesia, o può addirittura essere completamente inconsapevole della sua presenza [9].

Per i motivi sopra citati, un metodo affidabile per rilevare e monitorare la LID anche in un luogo e momento diverso da quelli di una visita ospedaliera potrebbe essere molto utile per avere un'analisi accurata del fenomeno.

2.4 Algoritmi di Machine Learning

Esistono tre tecniche di apprendimento automatico:

- **Apprendimento supervisionato (supervised learning):** l'algoritmo sviluppato osserva delle coppie di input-output di esempio e, sulla base di queste coppie, cerca di elaborare una funzione di ipotesi che può essere utilizzata per prevedere dati futuri.
- **Apprendimento non supervisionato (unsupervised learning):** l'algoritmo cerca di sviluppare un modello predittivo senza che ad esso venga fornito un feedback esplicito, come invece accade nell'apprendimento supervisionato con le coppie input-output.
- **Apprendimento per rinforzo (reinforcement learning):** l'algoritmo apprende da una serie di rinforzi, che possono essere ricompense o punizioni, elaborando dunque una propria funzione di rinforzo.

Considerando un algoritmo elaborato seguendo l'approccio dell'apprendimento supervisionato, dato un dataset di apprendimento (training set) con N esempi di coppie input-output

$$(x_1, y_1), (x_2, y_2), \dots, (x_N, y_N) \quad (3.1)$$

dove y_j è il risultato di una funzione $y = f(x)$, l'obiettivo dell'algoritmo è quello di determinare una funzione h , detta *di ipotesi*, che approssimi il più possibile la funzione f . Se l'output y fa parte di un insieme finito di valori, il problema di apprendimento prende il nome di **classificazione**, altrimenti si parla di **regressione**. La funzione di ipotesi è della forma:

$$h_w(x) = w^T x + b \quad (3.2)$$

dove w è un vettore di pesi e b è il *bias* o *soglia*, ossia un valore costante che non dipende dall'input [14]. Per questo studio sono stati sviluppati degli algoritmi basati sulle reti neurali Multilayer Perceptron (MLP), in quanto hanno presentato un buon livello di accuratezza di classificazione in diversi lavori presenti in letteratura [2, 15, 16].

2.5 Reti neurali e Multilayer Perceptron

Alcuni tra i primi studi sull'intelligenza artificiale avevano lo scopo di sviluppare delle reti neurali artificiali, ossia degli insiemi di unità collegate fra loro, le cui proprietà dipendevano dalla topologia degli insiemi stessi e dalle caratteristiche di queste unità, i "neuroni". Dai primi anni '40 fino ad oggi sono stati sviluppati modelli molto dettagliati e realistici, e questo ha permesso ai ricercatori di incentrarsi su alcune proprietà delle reti neurali quali la possibilità di effettuare calcoli distribuiti e la loro grande capacità nell'apprendimento automatico [14]. Nella Figura 2.1 viene rappresentato un modello matematico di un neurone.

Le reti neurali sono composte da unità o nodi, connessi tra loro tramite collegamenti diretti. Un collegamento dal nodo i al nodo j permette all'attivazione a_i di propagarsi da i a j . Inoltre ad ogni collegamento è associato un valore di peso $w_{i,j}$. Ogni unità j calcola prima una somma pesata di tutti i suoi input:

$$in_j = \sum_{i=0}^n w_{i,j} \quad (3.3)$$

Si applica poi la funzione di attivazione g a questa sommatoria per ricavarne l'output:

$$a_j = g(in_j) = g\left(\sum_{i=0}^n w_{i,j}\right) \quad (3.4)$$

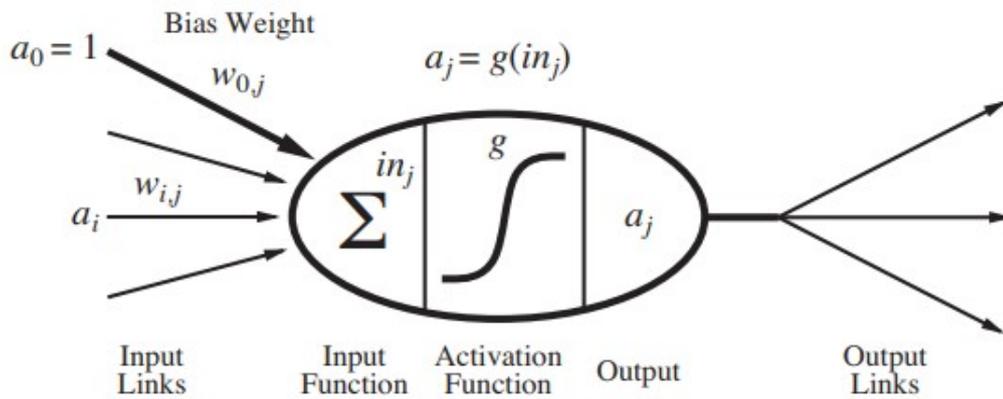


Figura 2.1: Modello matematico di un neurone

Se la funzione di attivazione g è una funzione gradino di Heaviside, allora l'unità è chiamata **percettrone** [14].

Il Multilayer Perceptron (Percettrone multistrato) è una classe di reti neurali feedforward, in cui l'informazione scorre in un'unica direzione, andando dall'input verso l'output effettivo.

È costituito da tre livelli adiacenti: lo strato di input (Input Layer, IL); lo strato nascosto (Hidden Layer, HI); lo strato di output (Output Layer, OL). Ognuno di questi livelli può essere costituito da un certo numero di nodi, formando una rete neurale [17].

La MLP possiede un elevato grado di connettività, la cui estensione è determinata dai pesi attribuiti alle varie connessioni della rete [18]. Nella Figura 2.2 è rappresentato un grafo di un esempio di rete MLP.

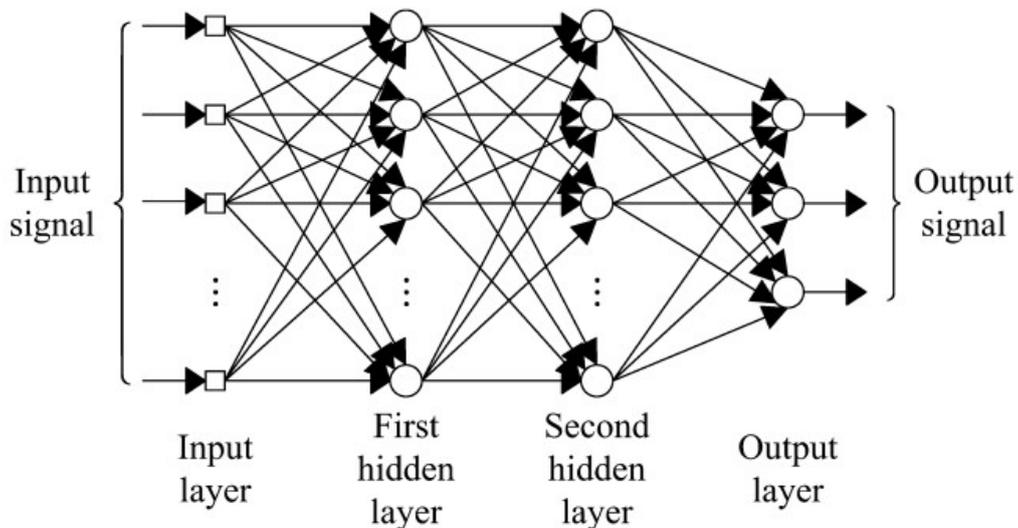


Figura 2.2: Grafo di un multilayer perceptron costituito da due strati nascosti.

2.6 Classificazione delle discinesie tramite machine learning in letteratura

In letteratura sono stati progettati diversi algoritmi di machine learning e altri sistemi automatici per il rilevamento e la classificazione della discinesia indotta dalla Levodopa.

Nei loro lavori, Keijsers et al. [15, 17] hanno dimostrato come le reti neurali (Neural Networks, NN) possano essere molto efficaci nel distinguere le discinesie dai comuni movimenti volontari, grazie ad alcune caratteristiche specifiche visibili a partire da segnali provenienti da un accelerometro triassiale. Sono stati utilizzati, dunque, sei di questi accelerometri in sensori posizionati in diverse parti del corpo di tredici pazienti, mentre eseguivano circa 35 attività di routine per un periodo di circa 2 ore e 30 minuti. La rete neurale progettata è riuscita a distinguere la presenza dall'assenza di discinesia in intervalli di 15 minuti negli arti inferiori, nel tronco e negli arti superiori, con una percentuale di accuratezza rispettivamente del 97, 99.7 e 93.7%. Il tipo di rete neurale utilizzata da Keijsers et al. è un multilayer perceptron (MLP), composto da un'input (che corrisponde alle feature derivanti dai dati raccolti dagli accelerometri), uno strato nascosto e un'output per ogni parte del corpo, che stabilisce la gravità della LID in quella determinata parte. Il dataset a disposizione per l'esperimento è stato organizzato utilizzando l'80% di esso come training set, mentre il restante 20% come test set.

Nel lavoro di Patel et al. [19] viene utilizzato un algoritmo Support Vector Machine (SVM) al fine di stimare la gravità dei tremori, della bradicinesia e della discinesia a partire da feature calcolate da dati di 9 accelerometri monoassiali, applicati su dodici pazienti. In questo caso, gli accelerometri sono stati posizionati sugli arti inferiori e superiori, e vengono raccolti dati basati su una serie di determinate attività motorie. Inoltre, così come nello studio precedentemente riportato, alcuni medici hanno visualizzato delle registrazioni video delle attività dei pazienti in modo da analizzare la gravità della loro condizione. I risultati ottenuti da Patel et al. hanno evidenziato che l'utilizzo di cinque tipologie di feature (grado di ampiezza, valore efficace di ogni segnale, due feature basate sulla correlazione incrociata, due feature basate sulla frequenza, entropia) e una finestra temporale di 5 secondi permette di ottenere un errore di stima pari al 3.4% per il tremore, al 2.2% per la bradicinesia e al 3.2% per la discinesia.

L'obiettivo di Cole et al. [20], nel lavoro citato, è quello di rilevare la presenza di tremore e discinesia e determinarne la gravità, utilizzando sensori ibridi, contenenti accelerometri 3D e sensori per elettromiografia, e tre differenti algoritmi di machine learning: reti neurali dinamiche (Dynamic Neural Networks, DNNs), Dynamic Support Vector Machines (DSVMs), Hidden Markov Models (HMMs). Sono stati posizionati otto sensori sugli arti superiori, su quelli inferiori e sullo sterno di otto pazienti. Tutti i soggetti hanno svolto attività di routine per un periodo di test di 3-4 ore, e anche qui degli specialisti hanno analizzato le attività dei pazienti tramite

2.6 *Classificazione delle discinesie tramite machine learning in letteratura*

registrazioni video. Le percentuali di errore di stima per il rilevamento della presenza di discinesia erano dell'8.8% per i DNN, del 9.1% per il DSVM e del 12.3% per HMM.

Nello studio di Tsipouras et al. [16] sono stati coinvolti 16 soggetti a cui è stato chiesto di indossare dei sensori con accelerometro sui polsi e sulle caviglie e altri sensori con accelerometro e giroscopio sul petto e sulla vita. Successivamente è stato chiesto loro di svolgere una specifica serie di attività quotidiane. I risultati di questo studio sono stati confrontati con l'analisi clinica dei segnali effettuata da due neurologi esperti. In questo caso sono state utilizzate diverse tecniche di classificazione, ma, tra queste, la Multilayer Perceptron (MLP), la Random Forest (RF) e l'albero decisionale C4.5 si sono dimostrati i più efficaci utilizzando una 10-fold cross validation, con un'accuratezza complessiva che spazia da una percentuale dell'84% ad una del 93%. Nello studio è stata testata anche la tecnica di validazione incrociata leave-one-subject-out con l'algoritmo C4.5, ottenendo un valore predittivo positivo (Positive Predictive Value, PPV) pari al 76.8%.

Capitolo 3

Materiali e metodi

3.1 Popolazione presa in esame

La popolazione presa in esame per questo studio è stata composta da 65 pazienti affetti da malattia di Parkinson complicata da discinesia indotta da cura farmacologica a base di Levodopa da diversi anni. Sono stati esclusi dallo studio soggetti che manifestavano demenza severa e pazienti sottoposti a terapia con neurolettici che potessero procurare delle discinesie non dovute alla Levodopa.

Le acquisizioni sono state effettuate nella Clinica di Neuroriabilitazione dell’Azienda Ospedaliero Universitaria Torrette di Ancona. L’età dei pazienti è compresa tra 50 e 86 anni, con una media del $69,95 \pm 8,59$. La durata media della malattia equivale a $17,14 \pm 8,80$, considerando un range compreso tra i 2 e i 55 anni. Il modo in cui la malattia si è manifestata non è stato uguale per tutti: 44 di loro hanno avuto un esordio denotato da tremore a riposo, mentre 21 denotato da instabilità posturale/disturbo dell’andatura.

Nella Tabella 3.1 vengono riassunte le informazioni cliniche relative ai pazienti coinvolti nello studio.

Tabella 3.1: Punteggi assegnati in base alla scala UPDRS; LEDD: Levodopa Equivalent Daily Dose; LEMD: Levodopa Equivalent Morning Dose.

	Media	Deviazione standard
UPDRS I	3,45	2,17
UPDRS II	16,71	7,68
UPDRS III	22,58	12,93
UPDRS IV	6,29	2,50
LEDD	788,35	341,71
LEMD	190,94	101,16

3.2 Setup sperimentale

Come evidenziato negli studi citati nel capitolo precedente, l’utilizzo di accelerometri e sensori giroscopici per rilevare questa categoria di movimenti involontari

rappresenta la soluzione più efficiente, pertanto in questo lavoro sono stati utilizzati uno smartwatch (Microsoft® Band) e uno smartphone, il primo per rilevare la discinesia negli arti superiori e il secondo per rilevarla nel tronco e negli arti inferiori. Sia lo smartwatch che lo smartphone sono dotati di accelerometri e sensori giroscopici integrati.

Per quanto riguarda lo smartwatch, l'accelerometro e il giroscopio forniscono rispettivamente l'accelerazione X, Y e Z (in unità g) e la velocità angolare (in gradi al secondo), e la frequenza di campionamento è di 32 Hz. L'orientamento degli assi viene mostrato nella Figura 3.1.

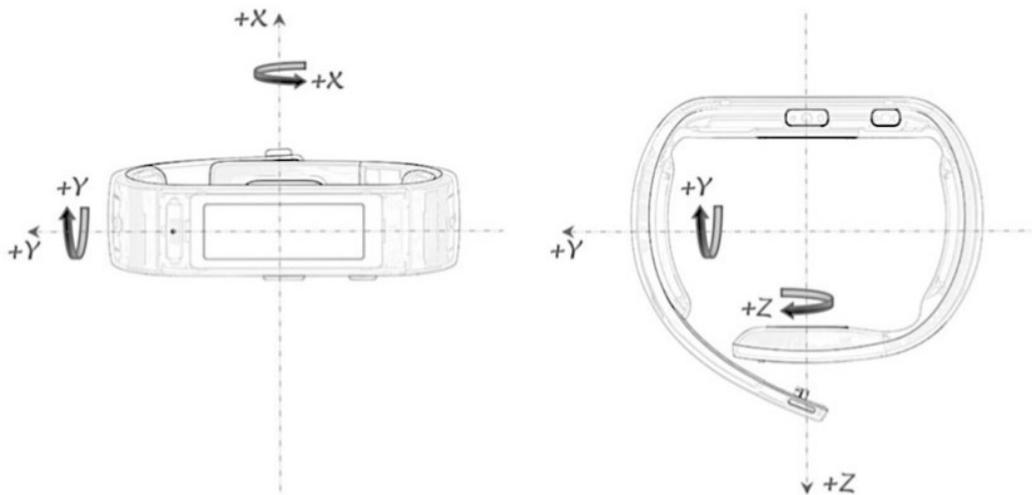


Figura 3.1: Orientamento degli assi X,Y e Z dello smartwatch utilizzato.

Nello smartphone, invece, è stata installata un'applicazione che ha permesso di rilevare l'accelerazione e la velocità angolare tramite i sensori integrati ad una frequenza di 100 Hz. Nella figura 3.2 viene mostrato l'orientamento degli assi nel caso dello smartphone.

Infine, è stata utilizzata un'applicazione, sempre installata nello smartphone, utilizzata appositamente per l'acquisizione dei dati. L'app fornisce un cronometro e un menù a tendina dal quale è possibile selezionare l'attività specifica di interesse che il paziente dovrà svolgere.

Il lavoro su cui si basa questa tesi ha seguito le linee guida di Helsinki [21] per gli studi clinici, organizzato quindi come studio sperimentale, osservazionale e trasversale.

La procedura ha inizio con l'arrivo del paziente nella clinica di neuroriabilitazione dell'Ospedale Riuniti di Torrette (AN), il quale ha firmato un consenso sulla partecipazione allo studio e a cui viene chiesto di indossare i sensori.

Per convenzione, lo smartwatch viene posizionato sul braccio più compromesso, con lo schermo posto nella parte interna del polso. La discinesia degli arti inferiori e quella del tronco sono state studiate in due momenti differenti. Lo smartphone è stato posizionato sulla parte laterale dell'anca per gli arti inferiori, mentre per

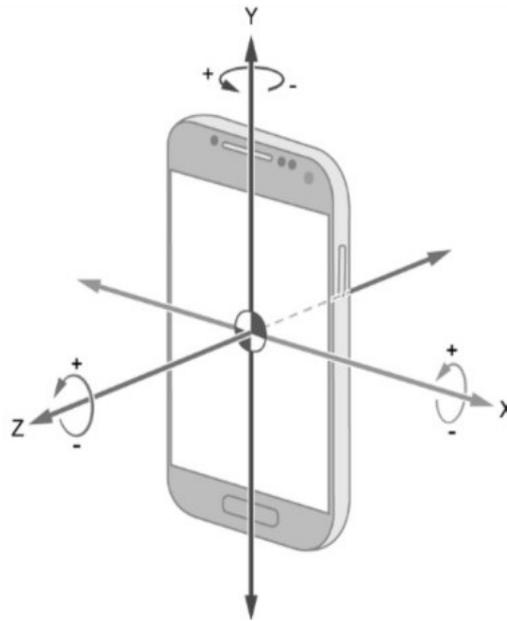


Figura 3.2: Orientamento degli assi X,Y e Z dello smartphone.

quanto riguarda il tronco è stato posizionato approssimativamente all'altezza della vertebra T10. Le acquisizioni sono iniziate circa 90 minuti dopo che il paziente ha assunto la prima dose mattutina del farmaco antiparkinsoniano. Successivamente, al paziente viene chiesto di eseguire 8 attività differenti:

- "Sit", che consiste nel sedersi su una sedia; generalmente durante quest'attività il medico parla con il paziente senza fare nessun riferimento a movimenti anomali (durata dell'attività di circa 30 secondi);
- "Straight", che consiste nel mantenere l'arto superiore dritto sul piano trasverso (durata dell'attività di circa 30 secondi);
- "Flex", che consiste nel flettere gli arti superiori sul piano trasversale in modo tale che i polpastrelli di una mano arrivino quasi a toccare i polpastrelli dell'altra (durata dell'attività di circa 30 secondi);
- "Stand", un'attività che prevede di rimanere in posizione eretta con le braccia lungo i fianchi (durata di circa 30 secondi);
- "Cognitive", ovvero lo svolgimento di un compito di natura cognitiva, che non coinvolge dunque l'uso degli arti (come ad esempio dire l'alfabeto al contrario o un certo numero di parole che iniziano con una determinata lettera);
- "Write-homo", un'attività di scrittura svolta usando l'arto su cui è stato posizionato il sensore (non ha una durata stabilita);
- "Write-contro", identica alla precedente ma svolta sfruttando l'arto su cui non è presente il sensore;

- "Walking", al paziente viene chiesto di camminare per circa 30 secondi;

Queste ultime sono state svolte in maniera casuale, senza un ordine stabilito. L'acquisizione dei dati relativi agli arti superiori comincia immediatamente dopo che il paziente ha iniziato a svolgere l'attività richiesta. La stessa procedura è stata utilizzata alla fine di ogni compito: l'acquisizione termina appena prima che al paziente venga chiesto di concludere l'attività. L'acquisizione dei dati per gli arti inferiori e per il tronco, invece, ha inizio appena il paziente indossa la cintura su cui è stato posto lo smartphone, indipendentemente dal compito che dovesse svolgere.

Alla fine di ogni test, un medico ha compilato una tabella su cui sono riportati i gradi di valutazione della discinesia relativa agli arti superiori, agli arti inferiori e al tronco facendo riferimento alla Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS). In base alle osservazioni effettuate, il medico ha indicato il grado di severità della discinesia per ogni finestra temporale di ogni attività effettuata (0 = discinesia assente, 1 = discinesia minima, 2 = discinesia blanda, 3 = discinesia moderata, 4 = discinesia severa). Da questa valutazione clinica è stato possibile fornire la base su cui addestrare gli algoritmi di classificazione.

I vari svolgimenti delle attività sono state videoregistrate per eventuali annotazioni successive, in accordo con il consenso firmato dai pazienti. 2 15 17 19

3.3 Pre-processamento

In letteratura diversi studi hanno dimostrato che, per il rilevamento della discinesia, non esiste una banda di frequenza specifica, data l'esistenza di diverse tipologie di questi movimenti involontari (corea, distonia, emiballismo e mioclono). Alcuni di questi studi prendono in considerazione una banda di frequenza compresa da 1 e 3 Hz [19], altri la estendono fino a 8 Hz [15, 17], alcuni si estendono anche oltre [2].

In questo studio, tuttavia, non è stato applicato alcun filtro, data l'assenza di una specifica larghezza di banda per il rilevamento delle discinesie, e anche a causa delle frequenze di campionamento limitate dei device utilizzati durante i test effettuati. Inoltre, poichè ogni attività è caratterizzata da una propria durata e la gravità della discinesia può variare nel tempo durante lo svolgimento di un singolo compito, ciascun segnale è stato segmentato in finestre temporali consecutive della durata di 4 secondi, con una sovrapposizione del 50% delle finestre adiacenti. In particolare, si è scelta questa lunghezza della finestra temporale poichè è stato dimostrato che può migliorare le prestazioni degli algoritmi di classificazione [8, 3].

3.4 Estrazione delle feature

I dati acquisiti dai sensori sono stati riorganizzati in modo tale da agevolare il calcolo delle feature, e dunque la creazione del database di input, quest'ultimo necessario per gli algoritmi progettati per questo studio.

Tramite un programma scritto in Python, è stata definita una classe di nome Paziente. Ogni istanza di questa classe identifica ogni singolo paziente e presenta come attributi diverse strutture dati multidimensionali, una per ogni tipologia di dato che segue:

- Dati dell'accelerometro relativi agli arti superiori
- Dati dell'accelerometro relativi agli arti inferiori
- Dati dell'accelerometro relativi al tronco
- Dati del sensore giroscopico relativi agli arti superiori
- Dati del sensore giroscopico relativi agli arti inferiori
- Dati del sensore giroscopico relativi al tronco
- Valori della scala AIMS per gli arti superiori
- Valori della scala AIMS per gli arti inferiori
- Valori della scala AIMS per il tronco

Successivamente, a partire da queste strutture dati sono state calcolate le feature per ogni paziente e per ogni attività svolta, utilizzando i metodi definiti in NumPy e Pandas, ossia delle librerie di Python adatte per il calcolo scientifico e per l'analisi dei dati. Infine, inserendo in 3 tabelle distinte le diverse feature calcolate (una per ogni parte del corpo coinvolta nello studio), è stato creato il dataset di input.

Partendo dai risultati ottenuti in alcuni studi presenti in letteratura [2, 20, 19, 1, 22, 23] sono state calcolate 50 feature per ogni parte del corpo coinvolta, suddivise tra il dominio del tempo e il dominio della frequenza e calcolate a partire dai dati provenienti dagli accelerometri e dai sensori giroscopici.

Le feature nel dominio del tempo sono:

- Mean value
- Standard Deviation
- Root Mean Square
- Peak to Peak value
- Skewness
- kurtosis
- Entropy
- Modulation

- Cross-correlation peak-lag
- Cross-correlation peak-height
- Cross-correlation mean

Le feature nel dominio della frequenza sono:

- Maximum value of power spectrum
- Dominant frequency
- Total power
- Power ratio
- Energy of the spectrum in the frequency band below 1 Hz
- Energy of the spectrum in the frequency band 1-3 Hz
- Energy of the spectrum in the frequency band 3-8 Hz
- Energy of the spectrum in the frequency band 8-16 Hz
- Low band RMS
- High band RMS
- Low band peak
- High band peak
- Median frequency
- Entropy

3.5 Algoritmi di classificazione

Per questo studio sono stati progettati 3 algoritmi di classificazione basati sul multilayer perceptron, uno per ogni parte del corpo a cui sono stati applicati i sensori. Gli algoritmi relativi agli arti superiori e inferiori sono costituiti da due classificatori in cascata. Nel caso degli arti superiori, viene fatta inizialmente una classificazione che distingue i soggetti che presentano discinesia (gradi 1,2,3,4 e della scala AIMS) dai soggetti con assenza di discinesia (grado 0 della scala AIMS); successivamente, il secondo classificatore tenta di distinguere, tra i soggetti ritenuti discinetici dal primo classificatore, chi presenta discinesia severa da chi presenta discinesia di lieve entità. L'algoritmo relativo agli arti inferiori presenta una struttura simile, ma cambiano i ruoli dei due classificatori in cascata: il primo distingue i soggetti con presenza lieve di discinesia (gradi 0,1 della scala AIMS) dai soggetti con discinesia severa

(gradi 2,3,4 della scala AIMS); il secondo distingue, tra i soggetti con discinesia lieve, chi non ha discinesia da chi presenta una LID di grado minimo (grado 1 della scala AIMS). L'algoritmo per il dataset relativo al tronco è costituito da un unico classificatore a 3 livelli: si tenta di effettuare una distinzione tra soggetti con assenza di discinesia (grado 0 della scala AIMS), con presenza lieve (grado 1 della scala AIMS) e con presenza (gradi 2,3,4 della scala AIMS). Nelle Figure 3.3, 3.4 e 3.5 sono riportati i diagrammi di flusso che ne descrivono il funzionamento.

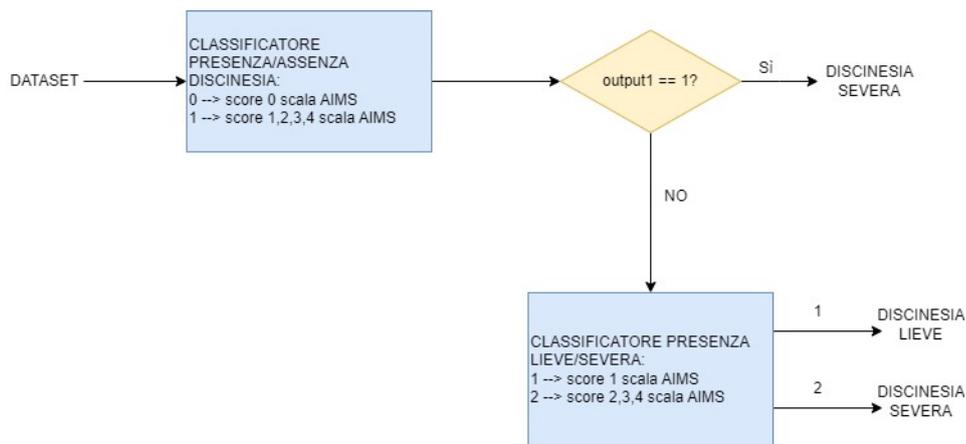


Figura 3.3: Diagramma dell'algoritmo relativo agli arti superiori.

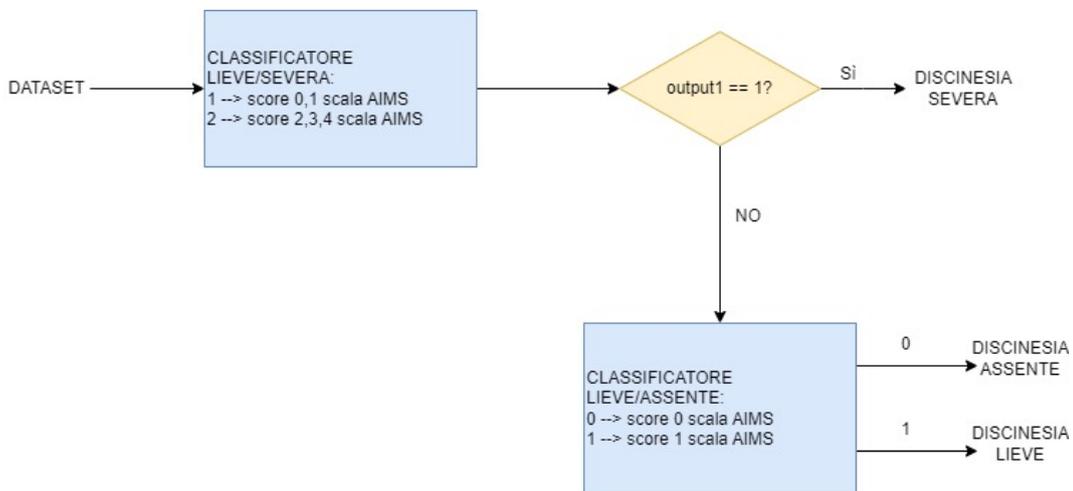


Figura 3.4: Diagramma dell'algoritmo relativo agli arti inferiori.

Per la scrittura di questi classificatori è stata utilizzata la libreria di Python Scikit-learn. Sempre sfruttando questa libreria, in particolare la classe `StandardScaler`, i dati di input sono stati normalizzati utilizzando la tecnica della standardizzazione, in maniera tale da renderli più comparabili tra loro portando la media a zero e la deviazione standard pari a uno (Figura 3.6).



Figura 3.5: Diagramma dell'algoritmo relativo al tronco.

```
# DATASET NORMALIZATION
dataset_numbers = absolute_dataset.iloc[:, 4:]
scaler = StandardScaler()
scaled_data = scaler.fit_transform(dataset_numbers)
scaled_dataset = pd.DataFrame(data=scaled_data, columns=dataset_numbers.columns)
```

Figura 3.6: Normalizzazione dei dati tramite standardizzazione

Il dataset di input è stato suddiviso in training set e test set secondo la proporzione 80%-20%. Successivamente, utilizzando la classe `MLPClassifier`, sono stati definiti i diversi classificatori con i parametri associati (Figura 3.7).

```
mlp1 = MLPClassifier(hidden_layer_sizes=(30,30), max_iter=1000, random_state=42)
mlp1.fit(X_train, y_train)
y_pred = mlp1.predict(X_test)
y_pred = pd.Series(y_pred, index=y_test.index)
accuracy = accuracy_score(y_test, y_pred)
print("Accuracy: ", accuracy)
```

Figura 3.7: Classificatore dei dati relativi al tronco

In particolare:

- Il parametro `hidden_layer_sizes` indica quanti strati nascosti sono stati utilizzati e da quanti neuroni è formato ciascuno strato;
- il parametro `max_iter` specifica il numero massimo di iterazioni che il modello di rete neurale effettuerà durante l'addestramento;
- `random_state` rappresenta l'indicatore di randomizzazione del modello.

I metodi `fit()` e `predict()` vengono utilizzati rispettivamente per l'addestramento del classificatore, passando come parametri i dati del training set, e per le previsioni, passando come parametri i dati relativi al test set.

Per ogni configurazione degli algoritmi è stata calcolata l'accuratezza degli stessi, che permette di fornire un giudizio sul grado di affidabilità delle previsioni effettuate.

Capitolo 4

Risultati

In questa sezione vengono riportati i risultati dei test effettuati per ogni parte del corpo presa in esame. Inizialmente il modello è stato sottoposto ad una *k-fold cross validation*, per poi testare il modello secondo la configurazione del dataset citata nel capitolo precedente.

4.1 K-fold cross validation

La *k-fold cross validation* è una tecnica di validazione incrociata che viene utilizzata per dataset di piccole/medie dimensioni, come nel caso di questo studio, per mitigare il rischio di overfitting, ossia un fenomeno che porterebbe ad un'accuratezza maggiore di quella effettiva e, di conseguenza, a falsare i risultati. Il parametro k-fold indica il numero di gruppi in cui viene suddiviso il dataset di input e per ogni configurazione viene effettuato il test delle prestazioni del modello. Alla fine di ogni test, si calcola l'accuratezza media a partire dalle singole calcolate per ogni iterazione. Per questo studio è stato scelto $k = 5$ come numero sufficiente di fold.

Il numero di strati nascosti e dei neuroni di ogni strato delle reti MLP sono stati scelti in base alle dimensioni del dataset, che in questo caso sono ridotte. Anche questa accortezza è utile per ridurre il rischio di overfitting.

Di seguito sono riportati i risultati dei test effettuati utilizzando la k-fold cross validation, variando il numero di strati nascosti da 1 a 3 e il numero di neuroni per strato in 20, 30, 40 e 50.

Da questi risultati iniziali emerge che le accuratze relative agli arti superiori tendono ad aumentare leggermente all'aumentare del numero di neuroni utilizzati; per il tronco e gli arti inferiori, invece, le accuratze rimangono stabili. Considerando il numero di strati, i livelli di accuratezza tendono ad essere stabili e allo stesso livello per tutti i settaggi del parametro.

Il settaggio che permette di avere un'accuratezza migliore per gli arti superiori è quello costituito da 2 strati nascosti da 50 neuroni ciascuno, per gli arti inferiori quello con un solo strato nascosto da 30 neuroni e per il tronco quello da 3 strati nascosti da 20 neuroni ciascuno.

Parte del corpo	1 strato nascosto	2 strati nascosti	3 strati nascosti
Arti superiori	74%	73.93%	73,28%
Arti inferiori	60.43%	60.35%	60.38%
Tronco	65.82%	65.55%	65.91%

Tabella 4.1: Accuratezze medie del modello k-fold cross validation con 20 neuroni per strato nascosto

Parte del corpo	1 strato nascosto	2 strati nascosti	3 strati nascosti
Arti superiori	75.30%	74.77%	74.12%
Arti inferiori	60.72%	59.89%	59.60%
Tronco	66.25%	66.00%	65.65%

Tabella 4.2: Accuratezze medie del modello k-fold cross validation con 30 neuroni per strato nascosto

Parte del corpo	1 strato nascosto	2 strati nascosti	3 strati nascosti
Arti superiori	75.59%	75.35%	75.47%
Arti inferiori	60.07%	58.07%	57.96%
Tronco	65.53%	65.27%	65.40%

Tabella 4.3: Accuratezze medie del modello k-fold cross validation con 40 neuroni per strato nascosto

Parte del corpo	1 strato nascosto	2 strati nascosti	3 strati nascosti
Arti superiori	75.86%	76.96%	76.72%
Arti inferiori	60.02%	58.40%	58.27%
Tronco	66.18%	64.66%	64.78%

Tabella 4.4: Accuratezze medie del modello k-fold cross validation con 50 neuroni per strato nascosto

4.2 Test singolo dei modelli

Di seguito vengono riportati i risultati delle esecuzioni degli algoritmi effettuati utilizzando il dataset secondo le proporzioni di training set e test set 80%-20%. In generale, i risultati ottenuti confermano quelli ottenuti tramite la k-fold cross validation. L'algoritmo per gli arti superiori, dunque, risulta più efficiente degli altri due.

Parte del corpo	1 strato nascosto	2 strati nascosti	3 strati nascosti
Arti superiori	74.05%	73.1%	72.82%
Arti inferiori	59.2%	59.45%	61.58%
Tronco	64.02%	65.64%	65.73%

Tabella 4.5: Accuratezze medie del modello con 20 neuroni per strato nascosto

Parte del corpo	1 strato nascosto	2 strati nascosti	3 strati nascosti
Arti superiori	75.61%	75.89%	74.44%
Arti inferiori	60.62%	59.3%	58.05%
Tronco	65.06%	64.34%	64.02%

Tabella 4.6: Accuratezze medie del modello con 30 neuroni per strato nascosto

Parte del corpo	1 strato nascosto	2 strati nascosti	3 strati nascosti
Arti superiori	74.83%	75.66%	76.11%
Arti inferiori	60.02%	57.79%	59.08%
Tronco	64.29%	62.67%	64.02%

Tabella 4.7: Accuratezze medie del modello con 40 neuroni per strato nascosto

Parte del corpo	1 strato nascosto	2 strati nascosti	3 strati nascosti
Arti superiori	76.06%	76.50%	77.17%
Arti inferiori	58.2%	59.28%	58.10%
Tronco	65.01%	62.67%	62.89%

Tabella 4.8: Accuratezze medie del modello con 50 neuroni per strato nascosto

Capitolo 5

Conclusioni

5.1 Discussione

Ciò che è stato valutato in questo lavoro riguarda l'accuratezza dei risultati ottenuti considerando tre fattori principali:

1. L'algoritmo utilizzato;
2. Posizione del sensore nel corpo del paziente durante l'acquisizione dei dati grezzi;
3. Numero di neuroni e di strati nascosti;

I risultati dello studio presentato ha dimostrato che gli algoritmi di classificazione basati su MLP rappresentano un metodo affidabile per valutare la presenza di discinesia e valutarne eventualmente il livello di gravità.

In particolare, analizzando nel dettaglio quanto ottenuto dai tre algoritmi sviluppati, le accuratze migliori sono state ottenute utilizzando le seguenti configurazioni:

- Per gli arti superiori, con 3 strati nascosti da 50 neuroni ciascuno, avendo un'accuratezza pari al 76,11%;
- Per gli arti inferiori, con 3 strati nascosti da 20 neuroni ciascuno, con un'accuratezza del 61,58%;
- Per il tronco, con 3 strati nascosti da 20 neuroni ciascuno, avendo un'accuratezza pari al 65,73%;

Da ciò viene messo in evidenza che gli algoritmi MLP possono essere degli strumenti validi per la rilevazione di discinesia, in particolar modo osservando le accuratze relative agli arti superiori, la cui media supera il 70%. Per i risultati relativi a tronco e arti inferiori, la media delle accuratze non eguaglia quella degli arti superiori, arrivando a valori che scendono sotto il 60%.

5.2 Conclusioni e sviluppi futuri

In questo studio è stato presentato un nuovo metodo per la rilevazione di discinesia indotta dalla Levodopa, un metodo che permette di acquisire dati importanti per le valutazioni cliniche del caso eliminando limiti logistici, economici e dovuti al benessere del paziente.

L'utilizzo di dispositivi indossabili (completi di accelerometri e sensori giroscopici) permettono tutto ciò, in quanto si sta parlando di device adatti all'uso quotidiano, di dimensioni ridotte e che, di conseguenza, garantiscono un'acquisizione continua dei dati anche quando il paziente non si trova fisicamente in un ambiente clinico/ospedaliero. In questo modo, l'acquisizione dei dati non è influenzata dalla condizione psicologica del paziente dovute alla consapevolezza di essere osservati direttamente da un medico.

Sia gli smartphone che gli smartwatch al giorno d'oggi vengono ampiamente utilizzati, anche dagli anziani, per cui effettuare delle valutazioni cliniche su malattie come quella di Parkinson (che necessita di un monitoraggio continuo nell'arco della giornata, possibilmente in real-time) risulta più semplice.

Nel corso di questo lavoro, tuttavia, sono emersi diversi limiti che tendono a ridurre l'efficienza del metodo mostrato. Uno di questi risiede nella potenza di calcolo e nell'efficienza nel raccogliere i dati per quanto riguarda i dispositivi utilizzati. Sempre più rapidamente il progresso tecnologico raggiunge importanti risultati in termini di prestazioni dei calcolatori, efficienza e precisione dei risultati. È importante che questo progresso coinvolga anche l'acquisizione di dati tramite i sensori integrati, in modo da limitare l'insorgere di errori di varia natura.

Altri limiti che sono stati individuati nel corso del presente studio riguardano il numero limitato di attività eseguite dai pazienti e la ridotta finestra temporale di acquisizione del segnale. Aumentare il numero di attività esaminabili e l'ampiezza della finestra temporale potrebbe essere un modo per incrementare ulteriormente l'accuratezza dei modelli presentati in questo studio e dei modelli futuri.

Tuttavia, i risultati promettenti ottenuti in questo lavoro aprono la strada a sviluppi futuri. Uno di questi potrebbe essere l'implementazione di modelli applicabili in real-time, in quanto si tratta di applicazioni caratterizzate da un basso peso computazionale e da un insieme ridotto di caratteristiche selezionate. Questo potrebbe portare l'utilizzo di modelli di questo tipo per altre patologie caratterizzate da discinesia causata dalla somministrazione di altri farmaci o da lesioni cerebrali. Più in generale, algoritmi di questo tipo potrebbero essere utilizzati per la valutazione clinica di altre patologie di natura motoria diverse da quella del Parkinson.

Bibliografia

- [1] S Patel, Bor rong Chen, T Buckley, R Rednic, D McClure, D Tarsy, L Shih, J Dy, M Welsh, and P Bonato. Home monitoring of patients with parkinson's disease via wearable technology and a web-based application. In *2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology*. IEEE, 2010.
- [2] Bryan T. Cole, Serge H. Roy, Carlo J. De Luca, and S. Hamid Nawab. Dynamic neural network detection of tremor and dyskinesia from wearable sensor data. In *2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology*. IEEE, 2010.
- [3] G. Belgiovine, M. Capecci, L. Ciabattoni, M. C. Fiorentino, G. Foresi, A. Monteriu, and L. Pepa. Design and implementation of a real-time upper limbs dyskinesia detection system. In *2019 IEEE International Conference on Consumer Electronics (ICCE)*. IEEE, jan 2019.
- [4] Bor-Rong Chen, S Patel, T Buckley, R Rednic, D J McClure, L Shih, D Tarsy, M Welsh, and Paolo Bonato. A web-based system for home monitoring of patients with parkinson's disease using wearable sensors. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 58(3):831–836, mar 2011.
- [5] Sigurlaug Sveinbjornsdottir. The clinical symptoms of parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*, 139:318–324, jul 2016.
- [6] Camila Catherine Aquino and Susan H. Fox. Clinical spectrum of levodopa-induced complications. *Movement Disorders*, 30(1):80–89, dec 2014.
- [7] Robert Ramsperger, Stefan Meckler, Tanja Heger, Janet van Uem, Svenja Hucker, Ulrike Braatz, Holm Graessner, Daniela Berg, Yiannos Manoli, J. Artur Serrano, Joaquim J. Ferreira, Markus A. Hobert, and Walter Maetzler. Continuous leg dyskinesia assessment in parkinson's disease –clinical validity and ecological effect. *Parkinsonism & Related Disorders*, 26:41–46, may 2016.
- [8] G. Belgiovine, M. Capecci, L. Ciabattoni, M. C. Fiorentino, A. Moncrie, L. Pepa, and L. Romeo. Upper limbs dyskinesia detection and classification for patients with parkinson's disease based on consumer electronics devices. In *2018 Zooming Innovation in Consumer Technologies Conference (ZINC)*. IEEE, may 2018.

Bibliografia

- [9] Bhomraj Thanvi, Nelson Lo, and Tom Robinson. Levodopa-induced dyskinesia in parkinson's disease: clinical features, pathogenesis, prevention and treatment. *Postgraduate Medical Journal*, 83(980):384–388, jun 2007.
- [10] Christopher G. Goetz, John G. Nutt, and Glenn T. Stebbins. The unified dyskinesia rating scale: Presentation and clinimetric profile. *Movement Disorders*, 23(16):2398–2403, nov 2008.
- [11] Christopher G. Goetz, Barbara C. Tilley, Stephanie R. Shaftman, Glenn T. Stebbins, Stanley Fahn, Pablo Martinez-Martin, Werner Poewe, Cristina Sampaio, Matthew B. Stern, Richard Dodel, Bruno Dubois, Robert Holloway, Joseph Jankovic, Jaime Kulisevsky, Anthony E. Lang, Andrew Lees, Sue Leurgans, Peter A. LeWitt, David Nyenhuis, C. Warren Olanow, Olivier Rascol, Anette Schrag, Jeanne A. Teresi, Jacobus J. van Hilten, and Nancy LaPelle. Movement disorder society-sponsored revision of the unified parkinson's disease rating scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders*, 23(15):2129–2170, nov 2008.
- [12] RICHARD D. LANE, WILLIAM M. GLAZER, THOMAS E. HANSEN, WILLIAM H. BERMAN, and STEPHEN I. KRAMER. Assessment of tardive dyskinesia using the abnormal involuntary movement scale. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 173(6):353–357, jun 1985.
- [13] G. M. Simpson, J. H. Lee, B. Zoubok, and G. Gardos. A rating scale for tardive dyskinesia. *Psychopharmacology*, 64(2):171–179, 1979.
- [14] Stuart Russell and Peter Norvig. *Artificial Intelligence: A Modern Approach*. Prentice Hall, 3 edition, 2010.
- [15] Noël L.W Keijsers, Martin W.I.M Horstink, and Stan C.A.M Gielen. Movement parameters that distinguish between voluntary movements and levodopa-induced dyskinesia in parkinson's disease. *Human Movement Science*, 22(1):67–89, feb 2003.
- [16] Markos G. Tsipouras, Alexandros T. Tzallas, George Rigas, Sofia Tsouli, Dimitrios I. Fotiadis, and Spiros Konitsiotis. An automated methodology for levodopa-induced dyskinesia: Assessment based on gyroscope and accelerometer signals. *Artificial Intelligence in Medicine*, 55(2):127–135, jun 2012.
- [17] Noël L.W. Keijsers, Martin W.I.M. Horstink, and Stan C.A.M. Gielen. Automatic assessment of levodopa-induced dyskinesias in daily life by neural networks. *Movement Disorders*, 18(1):70–80, jan 2003.
- [18] James M. Keller, Derong Liu, and David B. Fogel. *Multilayer Neural Networks and Backpropagation*, pages 35–60. 2016.

- [19] S. Patel, K. Lorincz, R. Hughes, N. Huggins, J. Growdon, D. Standaert, M. Akay, J. Dy, M. Welsh, and P. Bonato. Monitoring motor fluctuations in patients with parkinson's disease using wearable sensors. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, 13(6):864–873, nov 2009.
- [20] Bryan T. Cole, Serge H. Roy, Carlo J. De Luca, and S. Hamid Nawab. Dynamical learning and tracking of tremor and dyskinesia from wearable sensors. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 22(5):982–991, sep 2014.
- [21] World medical association declaration of helsinki. *JAMA*, 310(20):2191, nov 2013.
- [22] Murtadha D. Hssayeni, Joochi Jimenez-Shahed, Michelle A. Burack, and Behnaz Ghoraani. Dyskinesia severity estimation in patients with parkinson's disease using wearable sensors and a deep lstm network. In *2020 42nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine Biology Society (EMBC)*, pages 6001–6004, 2020.
- [23] Thomas O. Mera, Michelle A. Burack, and Joseph P. Giuffrida. Quantitative assessment of levodopa-induced dyskinesia using automated motion sensing technology. In *2012 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pages 154–157, 2012.

Ringraziamenti

Vorrei riservare questo spazio finale per fare un doveroso ringraziamento verso tutti coloro che mi hanno accompagnato e guidato, direttamente o indirettamente, fino al termine di questo percorso.

Desidero in primo luogo ringraziare il mio relatore Prof. Luca Spalazzi per l'opportunità offertami. La stesura di questo lavoro è stata senza ombra di dubbio determinante nella scelta dei miei progetti futuri.

Ringrazio la mia correlatrice Dott. Lucia Pepa, che ha saputo seguirmi e guidarmi con validi consigli nella realizzazione di questo progetto.

Ringrazio mia madre Tiziana e i miei fratelli Davide e Claudio. Sono stati il sostegno più importante nei momenti di difficoltà, e lo saranno sempre in tutto ciò che il futuro mi riserverà.

Grazie anche a mia nonna Rita e ai miei zii, che hanno rappresentato sempre un grande supporto per me, come ogni famiglia dovrebbe essere.

Ringrazio tutti gli amici che ho conosciuto durante tutto il mio percorso qui ad Ancona, per me persone fondamentali nell'affrontare i problemi che la vita universitaria ci pone davanti ogni giorno.

Ringrazio Silvia e Benedetta, la cui presenza in tante occasioni è stata sinonimo di spensieratezza, ma anche di conforto.

Ringrazio gli amici di sempre, Emanuele, Marco, Vitaliano, Giorgia e Dalila, con cui ho condiviso momenti unici e scolpiti nella mia memoria.

Infine, ringrazio Alessandra, senza la quale non sarei riuscito a trovare il coraggio e la forza di superare ostacoli all'apparenza insormontabili.

Ancona, Ottobre 2023

Francesco Camplese