

**ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA**

---

SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA

DIPARTIMENTO di  
INGEGNERIA DELL'ENERGIA ELETTRICA E DELL'INFORMAZIONE  
"Guglielmo Marconi" – DEI

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN INGEGNERIA ELETTRONICA**

**TESI DI LAUREA**

**in**

*Elaborazione di dati e segnali biomedici*

**METODI DI MACHINE LEARNING PER LA VALUTAZIONE DEL  
DOLORE TRAMITE L'ELABORAZIONE DI SEGNALI FISIOLGICI**

CANDIDATO

*Ilaria Raimondi*

RELATORE

*Chiar.mo Prof. Lorenzo Chiari*

CORRELATORI

*Ing. Serena Moscato*

*Chiar.ma Prof.ssa Silvia Orlandi*

*Chiar.mo Prof. Fabio La Porta*

Sessione IV

Anno Accademico [2021/2022]



# Ringraziamenti

*Desidero ringraziare il professor Chiari per l'opportunità che mi ha offerto e per avermi fornito gli strumenti per affrontare questo lavoro di tesi.*

*Ringrazio Serena per avermi seguito in questo percorso, per avermi mostrato il mondo della ricerca e soprattutto per avermi supportato ed aiutato.*

*Vorrei, inoltre, rivolgere un ringraziamento al gruppo di ricerca dello studio PAINLESS per avermi accolto e, in particolare, alla dott.ssa Pozzi e al dott. Venturi per avermi mostrato il lato umano del loro lavoro, l'empatia verso i pazienti e il modo di riuscire a lavorare con il sorriso e curiosità.*

*Ringrazio infine tutti coloro che ci sono sempre stati in questi anni, per avermi strappato un sorriso anche nei momenti bui e per aver fatto spiccare ognuno un lato diverso di me.*



# Indice

1	Introduzione .....	9
1.1	Panoramica di progetto e obiettivi della tesi .....	9
1.2	Organizzazione della tesi.....	10
2	Sclerosi multipla: caratterizzazione e diagnosi .....	11
2.1	Sclerosi multipla.....	11
2.2	Conduzione nervosa e sclerosi multipla.....	11
2.3	Ereditarietà e tassi di incidenza .....	12
2.3.1	Nel mondo .....	13
2.3.2	In Europa .....	14
2.3.3	In Italia .....	14
2.4	Diagnosi e descrizione medica della malattia .....	15
2.5	Tipologie di SM.....	16
2.5.1	Sclerosi multipla a decorso recidivante-remittente (SM-RR).....	16
2.5.2	Sclerosi multipla secondariamente progressiva (SM-SP) .....	17
2.5.3	Sclerosi multipla primariamente progressiva (SM-PP).....	17
2.5.4	Sclerosi multipla progressiva recidivante (SM-PR).....	18
2.6	Expanded Disability Status Scale.....	18
2.7	Sintomi .....	20
3	Strumenti e metodi per la valutazione del dolore.....	22
3.1	Neurofisiologia del dolore.....	22
3.1.1	Sistema nervoso autonomo.....	24
3.1.1.1	Sistema nervoso simpatico.....	25
3.1.1.2	Sistema nervoso parasimpatico.....	26
3.2	Definizione del dolore .....	27

3.3	Classificazione del dolore .....	27
3.4	Dolore nella SM .....	28
3.5	Metodi di valutazione del dolore.....	29
3.5.1	Metodi di valutazione soggettivi.....	29
3.5.2	Metodi di valutazione oggettivi.....	29
3.5.3	Limitazioni degli attuali metodi di valutazione del dolore .....	30
3.6	Valutazione del dolore mediante segnali fisiologici.....	31
3.6.1	Fotopletismografia .....	31
3.6.2	Attività Elettrodermica .....	35
3.6.3	Segnale accelerometrico.....	36
3.6.4	Elettrocardiogramma.....	36
3.6.5	Temperatura superficiale .....	38
3.6.6	Intelligenza artificiale e segnali fisiologici per valutazione del dolore.....	38
4	Materiali e metodi .....	40
4.1	Obiettivi dello studio.....	40
4.2	Strumenti utilizzati .....	40
4.2.1	Dispositivo indossabile Empatica E4.....	40
4.2.2	Questionari digitali e smartphone .....	41
4.3	Protocollo di studio .....	44
4.3.1	Tempo $t_0$ .....	44
4.3.2	Fase $t_0 - t_{1a}$ .....	45
4.3.3	Fase $t_{1a} - t_{1b}$ .....	45
4.3.4	Tempo $t_{1b}$ .....	45
4.3.5	Fase $t_{1b} - t_2$ .....	45
4.3.6	Tempo $t_2$ .....	45
4.3.7	Fase $t_2 - t_3$ .....	46
4.3.8	Tempo $t_3$ .....	46

4.4	Criteri di inclusione ed esclusione .....	46
4.5	Struttura di dati e codice.....	47
4.5.1	Flusso per l'analisi dei dati E4 e dei questionari.....	47
4.5.2	Divisione dei segnali in finestre e calcolo delle features .....	49
4.5.3	Analisi qualitativa .....	53
4.5.4	Classificazione .....	55
5	Risultati .....	57
5.1	Dataset.....	57
5.2	Dati disponibili.....	59
5.3	Analisi qualitativa CRF4.....	60
5.3.1	Finestra 5 minuti.....	60
5.3.2	Finestra 10 minuti.....	63
5.3.3	Finestra 15 minuti.....	66
5.4	Classificazione .....	68
5.4.1	5-fold cross validation.....	68
5.4.2	Classificazione con divisione in train e test .....	69
5.4.2.1	5 fold cross-validation con features selection con base randomica .....	69
5.4.2.1.1	Finestra 5 minuti (70%-30%) .....	69
5.4.2.1.2	Finestra 10 minuti (70%-30%) .....	71
5.4.2.1.3	Finestra 15 minuti (70%-30%) .....	73
5.4.2.1.4	Finestra 5 minuti (80%-20%) .....	75
5.4.2.1.5	Finestra 10 minuti (80%-20%) .....	79
5.4.2.1.6	Finestra 15 minuti (80%-20%) .....	81
5.4.2.2	5 fold cross-validation con features selection su base di permutation test .	83
5.4.2.2.1	Finestra 5 minuti (70%-30%) .....	83
5.4.2.2.2	Finestra 10 minuti (70%-30%) .....	85
5.4.2.2.3	Finestra 15 minuti (70%-30%) .....	87

5.4.2.2.4	Finestra 5 minuti (80%-20%) .....	90
5.4.2.2.5	Finestra 10 minuti (80%-20%) .....	93
5.4.2.2.6	Finestra 15 minuti (80%-20%) .....	96
6	Discussioni e conclusioni .....	98
6.1	Discussioni .....	98
6.2	Conclusioni.....	101

# 1 Introduzione

La sclerosi multipla (SM) è una malattia cronica del sistema nervoso centrale che colpisce milioni di persone in tutto il mondo, provocando una serie di problematiche fisiche e cognitive che variano in base al soggetto. Tra i sintomi provati dai pazienti con SM, il dolore risulta essere uno di quelli che maggiormente influenza la qualità della vita e il benessere, anche psicologico, del paziente.

Il dolore è una sensazione che può manifestarsi in molte forme e intensità. Può essere di tipo fisico o emotivo, acuto o cronico, può manifestarsi in varie parti del corpo, può essere bruciante, pulsante o sordo e può essere causato da una serie di fattori tra cui lesioni, malattie, infiammazioni o condizioni croniche. È una condizione debilitante per il soggetto in quanto può limitare la capacità di movimento e lo svolgimento delle normali azioni quotidiane.

Solitamente tale sensazione viene valutata in modo soggettivo dai pazienti che, però, anche a causa delle problematiche psicologiche che il dolore può comportare, non sempre riportano il dolore in modo obiettivo e preciso. È per questo motivo che risulta utile andare a valutare il dolore non solo in modo soggettivo ma anche in modo oggettivo a partire, ad esempio, dallo studio di segnali fisiologici.

## 1.1 Panoramica di progetto e obiettivi della tesi

Questo lavoro di tesi si focalizza sulla valutazione del dolore in pazienti con SM, sottoposti a terapia fisioterapica, attraverso sensori indossabili. Lo studio (PAINLESS) prevede il monitoraggio di ogni partecipante allo studio per 48 ore. Dopo le prime 24 ore, ogni paziente è stato sottoposto ad una seduta di riabilitazione di circa un'ora. Durante il monitoraggio, sono stati registrati alcuni segnali fisiologici tramite sensore indossabile Empatica E4 posto ed è stato chiesto al paziente di compilare un questionario digitale tramite smartphone ogni ora per la valutazione soggettiva del dolore.

Al momento della stesura di questo lavoro di tesi i pazienti arruolati nello studio sono stati sei, a fronte dei quindici previsti dal protocollo di studio.

A partire dalla sincronizzazione dei segnali fisiologici con i questionari compilati dai pazienti, a cui è seguita un'elaborazione degli stessi, la tesi si pone come primo obiettivo quello di condurre un'analisi qualitativa delle caratteristiche (features) calcolate sui segnali, in modo tale

da rintracciare eventuali andamenti simili tra pazienti che risultano avere lo stesso tipo di dolore (nocicettivo o neuropatico) e/o la stessa intensità (in base a quattro classi di dolore ricavate dalla valutazione soggettiva su una scala da 0 a 10). .

Il secondo obiettivo della tesi è relativo alla possibilità di addestrare algoritmi di classificazione automatica mediante tecniche di machine learning per riconoscere in maniera oggettiva pazienti che hanno provato diversi livelli di dolore: “dolore lieve” (su una scala da 0 a 10, minore o uguale a 3) e “dolore moderato” (su una scala da 0 a 10, maggiore o uguale a 4).

## 1.2 Organizzazione della tesi

La tesi è divisa in sei capitoli. Il primo capitolo introduce le motivazioni, la panoramica del progetto, e gli obiettivi del lavoro di tesi. Nel capitolo 2 viene introdotta la sclerosi multipla, fornendo una panoramica sulla malattia, la fisiopatologia, la sua ereditarietà e i tassi di incidenza in termini geografici. Sono state poi esaminate nello stesso capitolo le tipologie della malattia, i metodi di diagnosi e i sintomi caratteristici della stessa. Il capitolo 3 si concentra sulla valutazione del dolore mediante segnali fisiologici, descrivendo in primo luogo la neurofisiologia del dolore, successivamente si definisce cosa si intende per dolore, come lo si può classificare, quali sono i tipi di dolore provati dai pazienti con sclerosi multipla e quali sono i metodi di valutazione dello stesso. In conclusione, in questo capitolo, si pone l’attenzione sulla valutazione del dolore a partire dall’analisi dei segnali fisiologici, per poi arrivare ai metodi di intelligenza artificiale. Nel capitolo 4 viene presentato il protocollo dello studio, i dispositivi utilizzati per l’indagine e la struttura di dati e codice. Nel capitolo 5 sono stati descritti nel dettaglio dataset, dati a disposizione e dati validi dopo i primi step di elaborazione. Nello stesso capitolo è stata poi descritta l’analisi qualitativa dei dati e la classificazione del dolore in “lieve” o “moderato”. Nel capitolo 6, infine, sono stati discussi i risultati ottenuti e sono state tratte le relative conclusioni.

# 2 Sclerosi multipla: caratterizzazione e diagnosi

## 2.1 Sclerosi multipla

La sclerosi multipla (SM) è una malattia autoimmune cronica del sistema nervoso centrale (SNC), ossia una malattia di tipo infiammatorio del cervello e del midollo spinale in cui l'infiltrazione linfocitaria focale porta al danneggiamento della mielina e degli assoni. La SM inizialmente presenta infiammazioni di tipo transitorio ed episodi di rimielinizzazione. Tuttavia, questa prima fase, caratterizzata da episodi di disfunzione neurologica che si risolvono, non è durevole. La malattia, dopo questa prima fase, diventa solitamente recidivante e remittente [1]. I cambiamenti fisiologici diventano però poi dominati da una diffusa neuro-degenerazione estesa e cronica con progressivo accumulo di disabilità, portando quindi spesso la malattia a diventare secondaria progressiva. Il decorso della malattia può essere estremamente variabile tra i singoli pazienti. Rimane inoltre una delle cause più frequenti di disabilità neurologica tra i giovani [2,3].

## 2.2 Conduzione nervosa e sclerosi multipla

Le unità funzionali del sistema nervoso sono i neuroni, ossia cellule specializzate nel ricevere, condurre e trasmettere il segnale [4]. Sono costituiti dai dendriti (ricevitore), dall'assone (stelo conduttore), da un corpo cellulare (osoma) e da un polo finale di trasmissione. L'assone genera degli impulsi nervosi e li conduce dai dendriti alla parte di trasmissione. Ogni assone è elettricamente isolato da uno strato di mielina a strati concentrici interrotto, in alcuni punti, dai nodi di Ranvier [5].

Lo strato di mielina facilita la conduzione degli impulsi nervosi da un nodo di Ranvier ad un altro. L'assottigliamento o la completa perdita della guaina mielinica, processo noto come demielinizzazione, comporta il rallentamento della trasmissione neurale, come si può osservare in Figura 2.1. Ne consegue che il segnale elettrico, viaggiando più lentamente, si possa disperdere (oppure bloccarsi), provocando così un rapido affaticamento dei nervi con

conseguente infiammazione. L'infiammazione dei nervi e la demielinizzazione selettiva sono i due fattori che caratterizzano maggiormente la SM [5].

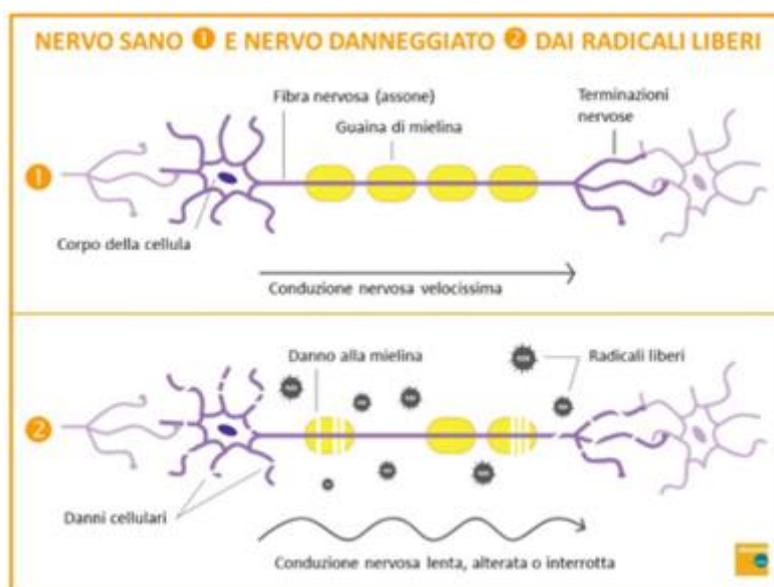


Figura 2.1 Confronto della conduzione nervosa fra nervo sano e danneggiato [6]

Nei pazienti con SM la demielinizzazione avviene ad opera di una reazione anomala del sistema immunitario, in quanto la risposta immunitaria innesca l'attivazione delle cellule immunitarie che attraversano la barriera ematoencefalica [5]. A loro volta, queste cellule attivano gli autoantigeni (molecole che vengono riconosciute dal sistema immunitario come estranee), producendo effetti citotossici autoimmuni all'interno del SNC, che vanno a compromettere il funzionamento dei neuroni (demielinizzando gli assoni) e la conduzione attraverso questi [4].

## 2.3 Ereditarietà e tassi di incidenza

Come afferma l'Associazione Italiana della Sclerosi Multipla (AISM), pur non essendo una malattia ereditaria, gli studi epidemiologici hanno riscontrato una maggiore frequenza all'interno dello stesso nucleo familiare. In particolare, figli e fratelli o sorelle di persone con SM hanno un rischio di sviluppare la malattia che è del 3-5% più alto rispetto a chi non ha casi in famiglia. [7,8]

La SM viene comunemente diagnosticata in giovani adulti di età compresa tra i 20 e i 40 anni e la sua prevalenza differisce sostanzialmente in base al sesso; come si può evincere dalla Figura 2.2, intorno ai 60 anni il rapporto diventa di 2:1 a favore delle donne.

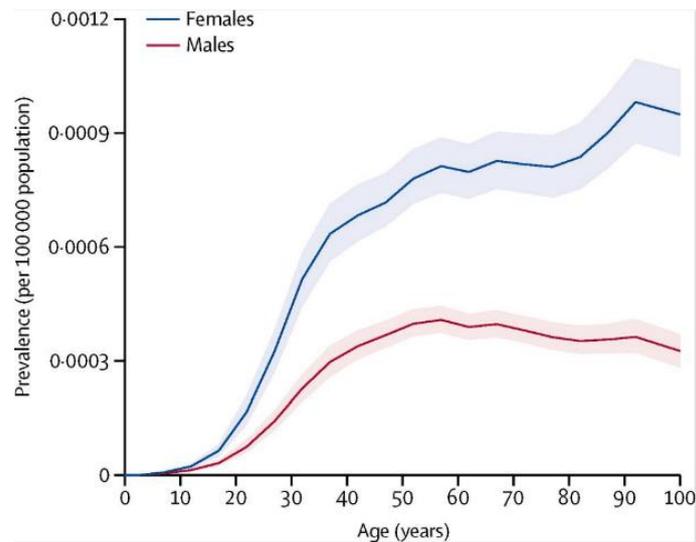


Figura 2.2 Incidenza SM uomini e donne [8]

Oltre alle significative differenze tra uomini e donne, anche la distribuzione geografica della SM non è uniforme.

Di seguito si riportano i dati dello studio Atlas of Multiple Sclerosis (MS), il più completo studio mondiale sull'epidemiologia della SM e sulla disponibilità globale e l'accessibilità delle risorse per le persone con SM [9].

### 2.3.1 Nel mondo

La SM è diffusa principalmente in Nord Europa, Canada, Stati Uniti, Nuova Zelanda e Australia, con una prevalenza di 100-190 su 100.000 abitanti; quest'ultimo dato cala spostandoci in Asia, Africa e Sud America, dove ha un'incidenza di 2-25 su 100.000 [10]. La distribuzione mondiale può essere osservata in Figura 2.3.

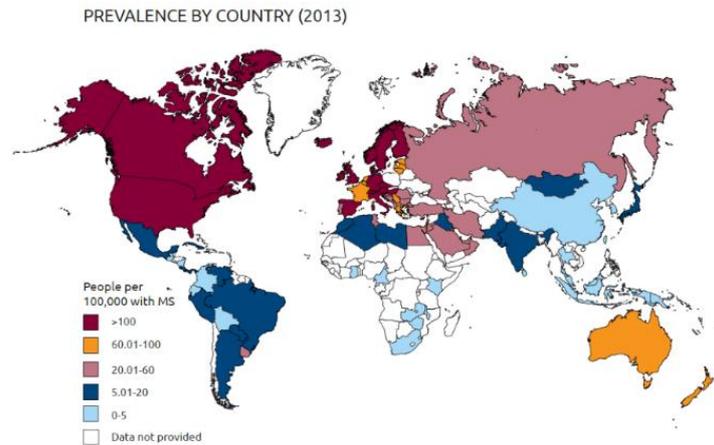


Figura 2.3 Prevalenza nel mondo della SM [8]

### 2.3.2 In Europa

I dati dell'Atlas of MS ci permettono di affermare che i paesi europei che presentano una maggiore diffusione della malattia sono Danimarca (227 casi ogni 100 mila abitanti), Svezia (189) Ungheria (176) e Regno Unito (164), al contrario dei Paesi dell'Europa dell'est, Francia, Spagna e Portogallo dove i dati risultano essere inferiori rispetto alla media (20-60 casi) [10]. La distribuzione europea può essere osservata in Figura 2.4.

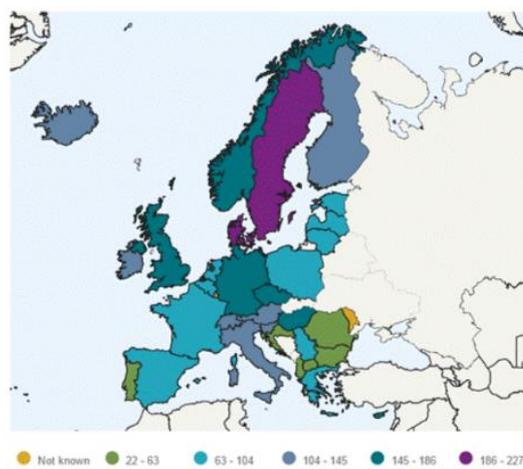


Figura 2.4 Prevalenza in Europa della SM [8]

### 2.3.3 In Italia

Secondo un recente studio dell'AIMS, il numero totale di persone con SM in Italia è superiore a 118.000, con una prevalenza di 176 casi ogni 100 mila abitanti nell'Italia continentale e in Sicilia e di 299 casi ogni 100 mila abitanti in Sardegna. Tali dati ci portano quindi a definire l'Italia un paese ad alto rischio [10].

## 2.4 Diagnosi e descrizione medica della malattia

La diagnosi di SM viene formulata dal medico sulla base di:

- sintomi riferiti dal paziente
- esame neurologico
- analisi strumentali quali risonanza magnetica e potenziali evocati
- analisi biologiche quali puntura lombare (LP) con analisi del liquido cerebrospinale (CSF) e analisi del sangue.

Per supportare l'ipotesi di SM in un paziente, i danni alla guaina mielinica devono essere rilevati in momenti diversi e zone diverse. In particolare, per avere una diagnosi di SM, il paziente deve presentare placche (lesioni, si veda Figura 2.5) in almeno due aree separate del SNC, e tali lesioni devono presentarsi ad almeno un mese di distanza le une dalle altre. Quindi, caratteristica fondamentale per la diagnosi di SM è quella di avere danni al SNC disseminati nello spazio e nel tempo. [11]

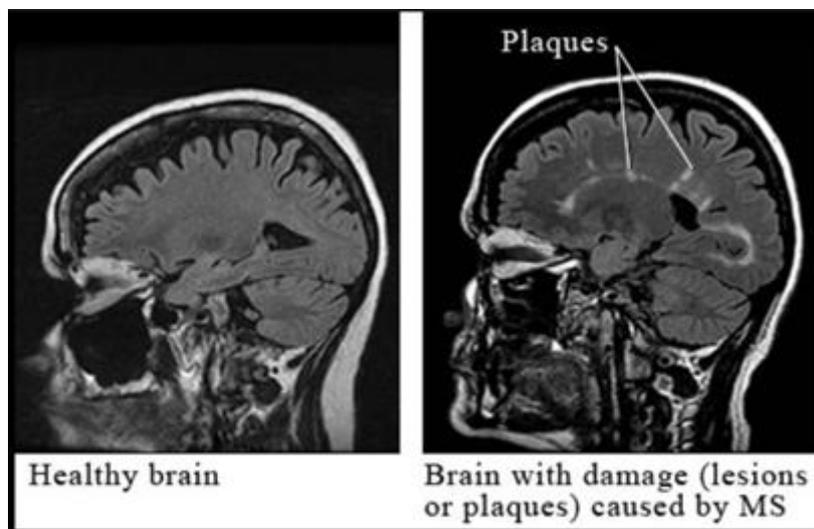


Figura 2.5 Esempio di danno dovuto a SM rilevato in una MRI [12]

## 2.5 Tipologie di SM

### 2.5.1 Sclerosi multipla a decorso recidivante-remittente (SM-RR)

L'85% delle persone che riceve diagnosi di SM ha la forma a decorso recidivante-remittente (SM-RR). Questa forma risulta essere infatti la più diffusa. È caratterizzata da episodi acuti (ricadute) alternati a periodi di parziale o completo benessere (remissioni), che possono alternarsi per settimane o mesi. In particolare, i periodi tra le ricadute sono caratterizzati da una mancata progressione della malattia.

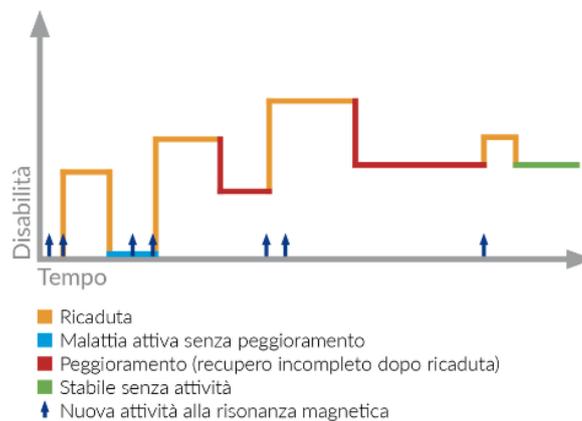


Figura 2.6 Evoluzione nel tempo della SM-RR [7]

Come si può vedere nella Figura 2.6, che illustra l'evoluzione nel tempo della forma SM-RR, nel momento in cui si presentano nuove attività nella risonanza magnetica si ha una ricaduta (freccie verso l'alto), con un conseguente peggioramento (tratti rossi) rispetto al livello di disabilità raggiunto con la ricaduta precedente.

I pazienti stabili che presentano questa forma di SM possono avere attività infiammatoria che è clinicamente silente.

La SM-RR può anche essere distinta in:

- Attiva: presenza di ricadute e/o evidenza di attività di malattia alla risonanza
- Non attiva: incremento confermato della disabilità per un periodo di tempo determinato dopo una ricaduta

## 2.5.2 Sclerosi multipla secondariamente progressiva (SM-SP)

Molte persone che presentano la forma SM-RR possono passare ad una forma secondariamente progressiva (SM-SP), come si può notare dalla Figura 2.7.

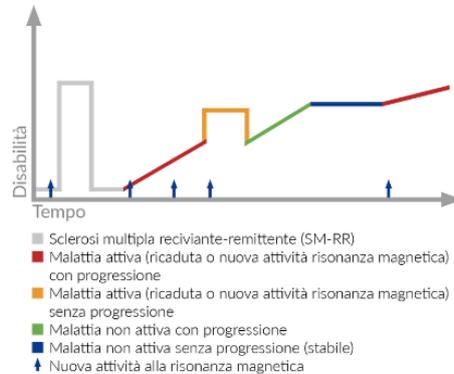


Figura 2.7 Evoluzione della SM-SP[7]

A partire dall'osservazione di tale immagine, si deduce che questa forma di SM non comporta necessariamente la presenza di nuove lesioni, ma può essere il risultato di progressive perdite anossiche (insufficiente ossigeno) caratterizzata da una disabilità persistente che progredisce nel tempo. Anche la forma SM-SP può essere distinta in [7]:

- Attiva: presenza di ricadute e/o evidenza di attività di malattia alla risonanza
- Non attiva: evidenza oggettiva di peggioramento nel tempo della malattia, con o senza ricaduta o segni di attività di malattia alla risonanza

## 2.5.3 Sclerosi multipla primariamente progressiva (SM-PP)

La SM primariamente progressiva (SM-PP) colpisce il 15% di persone con SM, con una media di età intorno ai 40 anni e presentando una distribuzione equa tra uomini e donne. È caratterizzata da un peggioramento delle funzioni neurologiche fin dalla comparsa dei primi sintomi, in assenza di ricadute o remissioni, come si può osservare dalla Figura 2.8 [7].

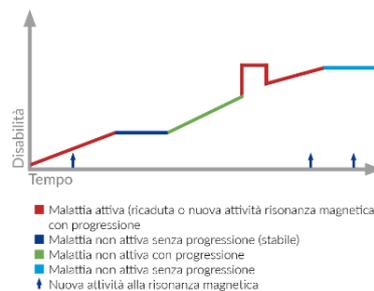


Figura 2.8 Evoluzione della SM-PP [7]

Anche questa forma può essere distinta in [7]:

- Attiva: presenza di occasionali ricadute e/o evidenza di attività di malattia alla risonanza
- Non attiva: evidenza oggettiva di peggioramento nel tempo della malattia, con o senza ricaduta o segni di attività di malattia alla risonanza

#### 2.5.4 Sclerosi multipla progressiva recidivante (SM-PR)

La SM progressiva recidivante (SM-PR) colpisce il 5% dei pazienti con SM ed è caratterizzata da un costante deterioramento della malattia dall'esordio, ma, rispetto alla SM-PP, presenta degli attacchi occasionali acuti. Inoltre, gli intervalli tra gli attacchi sono caratterizzati da una continua progressione della malattia [7].

## 2.6 Expanded Disability Status Scale

Il grado di impatto della sclerosi multipla sulla qualità della vita dei pazienti può essere descritto, secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), in termini di deficit neurologici prodotti dalla malattia, limitazioni del paziente nelle attività della vita quotidiana nelle attività sociali e lavorative [12].

L' Expanded Disability Status Scale (EDSS), riportata in Tabella 1, è una delle scale di disabilità usata per i pazienti affetti da SM e definisce il livello di disabilità neurologica degli stessi basandosi sui segni rilevati in ogni sistema funzionale [12].

Tabella 2.1 Scala EDSS

Valore EDSS	Numero livelli FS che presentano segni	Disabilità	Deambulazione
<b>0</b>	Esami neurologici normali	Nessuna	Piena
<b>1</b>	Segni minimi in 1 FS	Nessuna	Piena
<b>1.5</b>	Segni minimi in più di 1 FS	Nessuna	Piena
<b>2</b>	1 FS	Minima	Piena
<b>2.5</b>	2 FS	Minima	Piena
<b>3</b>	3 FS o 4 FS o 1 FS	Media Moderata	Piena
<b>3.5</b>	1 FS 1 o 2 FS 2 FS 5 FS	Moderata Minima Moderata Grado 2	Piena
<b>4</b>	1 FS	Grado 4 (relativamente grave)	Piena Autosufficiente +/- 12 ore al giorno Camminata senza aiuto o riposo per 500 mt
<b>4.5</b>	1 FS	Grado 4 (relativamente grave)	Piena senza aiuti Limitazione per qualche attività e assistenza minima Camminare senza aiuto o riposo per 300 mt
<b>5</b>		Forte	Attività giornaliere compromesse Camminare senza aiuto o riposo per 200 mt
<b>5.5</b>		Forte	Attività giornaliere precluse Camminare senza aiuto o riposo per 100 mt
<b>6</b>		Forte	Assistenza unilaterale o intermittente per camminare per 100 mt
<b>6.5</b>		Forte	assistenza costante bilaterale per camminare per 20 mt senza fermarsi
<b>7</b>		Forte	Non cammina più di 5 mt Costretto sulla sedia ma riesce a guidarla
<b>7.5</b>		Forte	Qualche passo e aiuto per trasferirsi su di essa
<b>8</b>			Costretto a letto Uso efficiente arti superiori
<b>8.5</b>			Costretto a letto Autoassistenza e uso discreto arti superiori
<b>9</b>			Costretto a letto e dipendente; alimentato ma comunica
<b>9.5</b>			Costretto a letto e completamente dipendente
<b>10</b>			Morte per SM

## 2.7 Sintomi

La SM si presenta in modi diversi per ogni individuo e anche le sue manifestazioni successive sono soggettive. Tuttavia, si possono suddividere i sintomi provati dal paziente nelle seguenti categorie [12]:

- **Disturbi delle sensibilità:** ipoestesia (riduzione parziale o totale della sensibilità), intorpidimento, parestesie (alterata percezione della sensibilità) in particolare sensibilità ridotta al tatto, al caldo e al freddo e al dolore;
- **Disturbi della coordinazione e motori:** paresi, fatica, spasticità, atassia, tremore posturale, sbilanciamento e instabilità della marcia, alterata fluidità dei movimenti a livelli di arco e tronco;
- **Disturbi vescicali:** urgenza minzionale, incontinenza urinaria e ritenzione urinaria;
- **Disturbi intestinali:** stitichezza o diarrea;
- **Disturbi cognitivi:** diminuzione dell'attenzione, della concentrazione, delle funzioni esecutive, dell'elaborazione delle informazioni e delle capacità visuo-spaziali, deficit di memoria a breve termine, sensazione di avere la mente annebbiata, confusa;
- **Disturbi visivi:** visione doppia o offuscata, perdita della vista, scotoma, nistagmo, paralisi laterale dello sguardo;
- **Fatica:** mancanza di energia fisica e mentale, diversa dalla stanchezza perché si presenta anche in assenza di sforzi o attività fisica e non migliora con il riposo;
- **Spasticità;**
- **Depressione;**
- **Disturbi del linguaggio:** debolezza e mancanza di coordinazione della lingua e della muscolatura orale e facciale coinvolta nella produzione di suoni e parole;
- **Dolore.**

Poniamo la nostra attenzione su quest'ultimo, in quanto oggetto dello studio che delineeremo nei prossimi capitoli.

Il dolore comporta una serie di sensazioni fisiche lancinanti, passeggero o croniche come bruciori, fitte acute, sofferenza muscoloscheletrica, sensazione di tensione alla schiena, petto o stomaco. [12]

Scendendo più nel dettaglio, troviamo sintomi come dolore parossistico agli arti, iperpatia, dolore neuropatico cronico e segno di Lhermitte. Quest'ultimo è una sensazione breve, lancinante, simile a una scossa elettrica che corre dalla parte posteriore della testa lungo la colonna vertebrale e spesso nelle braccia o nelle gambe, provocata dalla flessione del collo in avanti [12].

I sintomi della SM aumentano, in genere, con la gravità e la durata della malattia anche se non sempre sono presenti delle chiare correlazioni; per il trattamento di questi è fondamentale una terapia di tipo farmacologico e un percorso di riabilitazione [12].

# 3 Strumenti e metodi per la valutazione del dolore

## 3.1 Neurofisiologia del dolore

La sensazione dolorosa viene mediata dai nocicettori, ossia delle terminazioni di neuroni sensoriali che segnalano un reale o potenziale danno ai tessuti.

Dopo la ricezione dello stimolo da parte dei nocicettori periferici, questo stimolo viene trasmesso lungo le fibre A $\delta$  e C (fibre nervose a mielinizzazione sottile e non mielinizzate di piccolo diametro) [13]. Il segnale nocicettivo arriva poi alla sostanza grigia del midollo spinale (in particolare viene integrato dalle corna dorsali, vedi Figura 3.1) a livello degli interneuroni (neurone non sensitivo e non motorio) inibitori della nocicezione. Da qui il segnale viene convogliato verso la corteccia cerebrale (in particolare al neurone di terzo ordine della via del dolore situato a livello talamico) tramite i due tratti spino-talamici laterali.

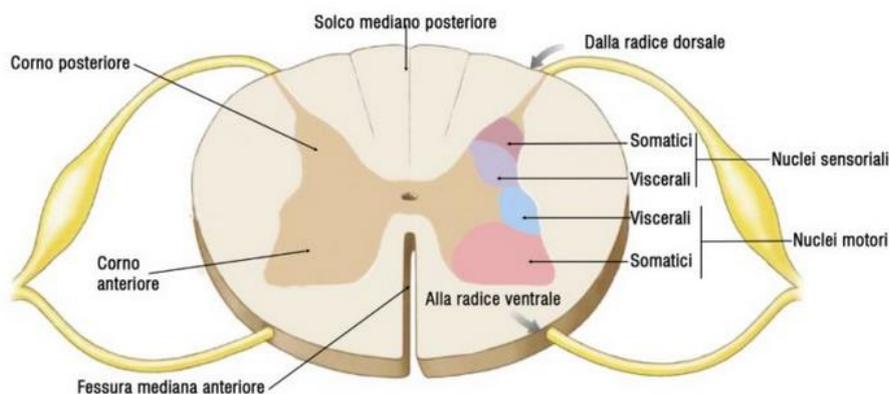
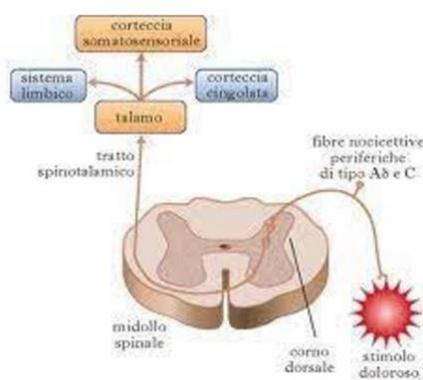


Figura 3.1 Midollo spinale [14]

Le informazioni trasportate dalla via anterolaterale, convertite in potenziali d'azione dai nocicettori, sono di tipo termico, meccanico, chimico e/o dormiente. I potenziali d'azione procedono verso il midollo spinale seguendo percorsi differenti.

Tra i fasci ascendenti che percorrono la via dal midollo spinale alla corteccia cerebrale c'è il tratto spino-talamico che si divide in:

- via neospinotalamica, ossia quella del talamo laterale, permette la trasmissione di dolore localizzato e rapido e la localizzazione precisa dello stimolo, quindi, rappresenta la componente epicritica (nome che rimanda alla capacità di localizzare la provenienza dello stimolo nell'esatto punto in cui avviene la stimolazione) del dolore. Dal midollo spinale con poche sinapsi va al talamo controlaterale e da qui alla corteccia, si veda Figura 3.2) [4];
- via paleospinotalamica, rappresenta la componente protopatica (sensibilità grossolana) del dolore, ossia genera una percezione del dolore meno localizzata in quanto arriva alla corteccia attraverso numerose sinapsi intermedie nella sostanza reticolare, portando così lo stimolo a subire numerose modulazioni [4].



*Figura 3.2 Percorso del segnale doloroso attraverso le fibre nocicettive periferiche, il midollo spinale, talamo e corteccia somatosensoriale [15]*

Per la modulazione del dolore, oltre alle vie ascendenti sopra illustrate, sono presenti anche le vie discendenti, che usano un'azione post-sinaptica sulle proiezioni dei neuroni e sulle corna dorsali del midollo spinale [4,5].

Il sistema di vie discendenti, mostrato in Figura 3.3, che partono da alcuni nuclei del tronco cerebrale e raggiungono i neuroni spinali, può determinare due effetti opposti sulla trasmissione del dolore, ossia effetto eccitatorio o inibitorio.

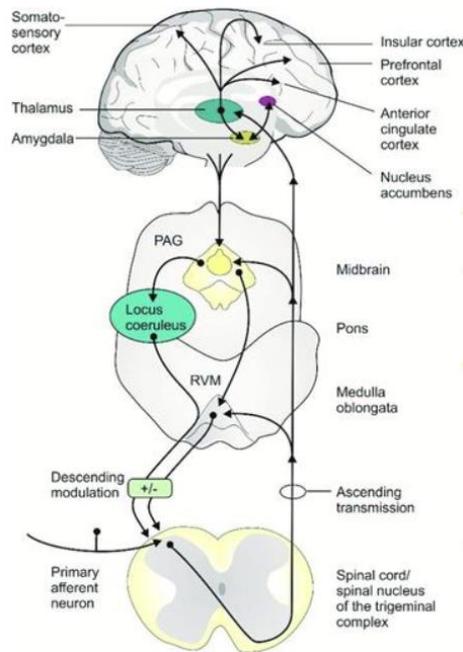


Figura 3.3 Via discendente del dolore [15]

La prima delle vie discendenti è quella che riduce la percezione del dolore, nasce dal locus coeruleus e manda gli assoni fino al corno dorsale, dove viene liberata noradrenalina (neurotrasmettitore) che, inibendo la liberazione della sostanza P, porta alla riduzione del dolore [4].

La seconda via è quella analgesica discendente, prende origine dal mesencefalo e dal midollo allungato e porta gli assoni al midollo spinale, dove viene liberata serotonina [4].

### 3.1.1 Sistema nervoso autonomo

Il sistema nervoso autonomo (SNA), illustrato in Figura 3.4, è quella parte di sistema nervoso periferico che controlla le funzioni degli organi interni e di alcuni muscoli; controlla le funzioni dell'organismo a riposo e le reazioni riflesse [17]. Si compone di due parti, il sistema nervoso simpatico (SNS) e il sistema nervoso parasimpatico (SNP). L'SNA è anche responsabile della risposta del corpo a dolore [17]; difatti, il dolore viene percepito attraverso i nocicettori che, una volta attivati, inviano segnali al sistema nervoso centrale per segnalare la presenza di dolore. Questi segnali vengono poi a loro volta elaborati attraverso il SNA.

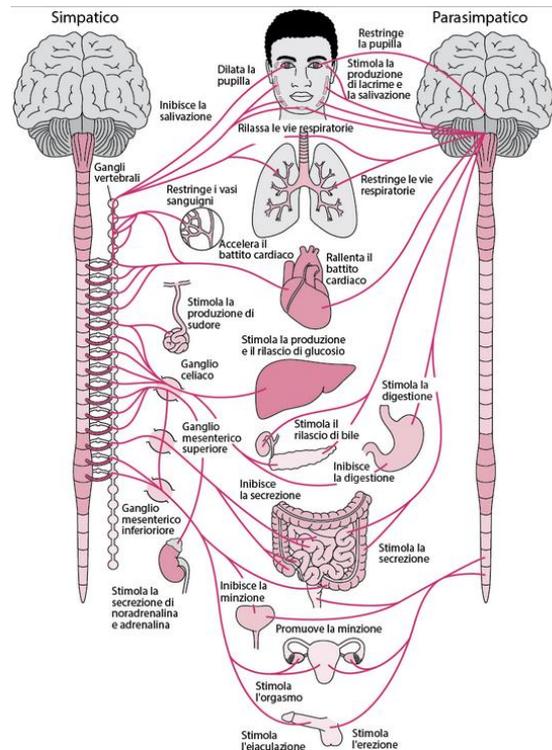


Figura 3.4 Schema organi e funzioni vitali comandati da sistema nervoso simpatico e parasimpatico [18]

### 3.1.1.1 Sistema nervoso simpatico

Questa parte del sistema nervoso autonomo, mostrata in Figura 3.5, origina dal midollo spinale a livello delle zone toraciche e lombari. Le fibre delle cellule nervose del SNS decorrono dai gangli simpatici (adiacenti alla colonna vertebrale) a organi affettori quali: muscolatura liscia dei vasi sanguigni, dei polmoni, del cuoio capelluto e delle pupille, il cuore e le ghiandole. [17] Le reazioni del sistema nervoso simpatico sono diffuse [18].

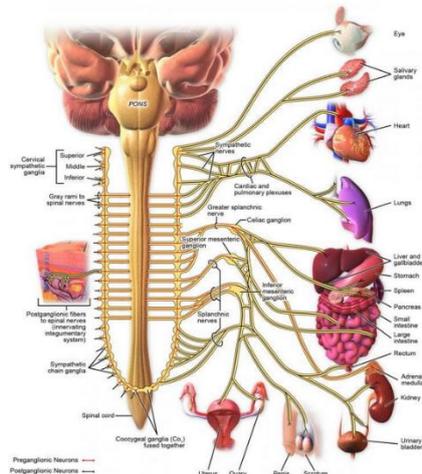


Figura 3.5 Sistema nervoso simpatico [17]

### 3.1.1.2 Sistema nervoso parasimpatico

I corpi dei neuroni del SNP, mostrato in Figura 3.6, si trovano nella regione sacrale del midollo spinale e nel midollo allungato del tronco encefalico. Tale sistema può produrre risposte specifiche, localizzate negli organi effettori tra cui: vasi sanguigni della testa, del collo e delle viscere toraco-addominali, ghiandole lacrimale e salivare, muscolo levigato delle ghiandole e delle viscere (ad es., stomaco, milza, colon, reni, vescica, genitali) e muscoli della pupilla [17]. Le reazioni del sistema nervoso parasimpatico sono localizzate, al contrario di quelle del sistema nervoso simpatico [18].

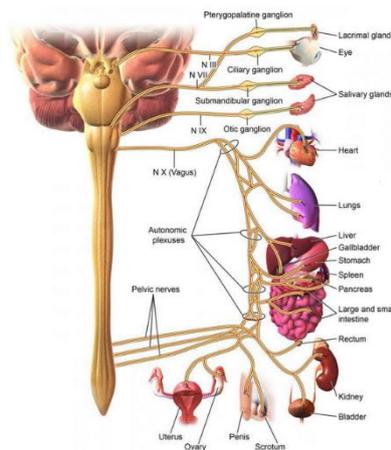


Figura 3.6 Sistema nervoso parasimpatico [17]

## 3.2 Definizione del dolore

Il dolore è stato definito dall'Associazione internazionale per lo studio del dolore (IASP) come “esperienza sensoriale ed emotiva spiacevole associata a danno tissutale reale o potenziale, o descritta in termini di tale danno” .

Pur essendo un'esperienza la cui percezione è soggettiva ed influenzata da molti fattori, e non quindi diretta conseguenza di un evento sensoriale quanto di una complessa elaborazione da parte del cervello di una varietà di segnali neurali, il dolore svolge un'importante funzione protettiva che permette di essere consapevoli di minacce come, ad esempio, lesioni a cui dobbiamo adeguatamente reagire [19].

## 3.3 Classificazione del dolore

Poiché il dolore è un'esperienza estremamente complessa, la IASP ha divulgato delle linee guida per la classificazione del dolore stesso. Un sistema di classificazione in questo campo è fondamentale per giungere ad una corretta valutazione del dolore e, di conseguenza, ad un trattamento efficace.

Il dolore può essere classificato in base a quattro diverse caratteristiche:

- 1) meccanismi fisiopatologici;
- 2) durata;
- 3) eziologia (maligno vs non maligno);
- 4) localizzazione anatomica.

Per quanto riguarda i meccanismi fisiopatologici, le due categorie di maggiore interesse riguardano il dolore nocicettivo e neuropatico.

Il dolore nocicettivo avviene in risposta ad uno stimolo lesivo percepito dai nocicettori e poi trasmesso al sistema nervoso per essere processato; segnala, quindi, un imminente danno ai tessuti non nervosi. È un dolore che può essere provato, ad esempio, a causa di un taglio, una bruciatura o una frattura; viene descritto come doloroso, acuto o palpitante e viene amplificato da qualunque movimento relativo alla parte lesa [11].

Il dolore neuropatico è invece causato da danni o disfunzioni del sistema nervoso centrale o periferico (come, ad esempio, infiammazione) piuttosto che dalla stimolazione dei recettori per il dolore. Alcune condizioni possono generare dolore senza alcun input nocicettivo, altre

sembrano mediate da stimoli nocicettivi periferici amplificati. È possibile, quindi, descrivere il dolore neuropatico come una sindrome causata da diversi disagi e lesioni che possono essere provocati da meccanismi sconosciuti. Questo tipo di dolore viene descritto dai pazienti come sensazione di bruciore, formicolio o intorpidimento e può essere accentuato anche dallo sfioramento della pelle [11].

Oltre a questa suddivisione, è possibile caratterizzare il dolore in base alla durata dello stesso, ossia in base a quanto tempo durano i sintomi, in particolare [11]:

- Dolore acuto: è un segnale di breve durata che funge da segnale di avvertimento del corpo che spesso si riferisce ai danni dei tessuti. Dura meno di sei mesi e scompare nel momento in cui la lesione o la malattia sono guarite;
- Dolore cronico: è un dolore di lunga durata che presenta un meccanismo complicato; di solito dura più di sei mesi [11], anche dopo che la ferita finale è stata guarita. A causa di queste sue caratteristiche può accentuare i sintomi di ansia o depressione nel paziente.

### 3.4 Dolore nella SM

Nei pazienti con SM, il dolore neuropatico si manifesta come segno di Lhermitte e nevralgia del trigemino (TN), mentre il dolore di tipo nocicettivo come mal di schiena e spasmi dolorosi, ovvero come diretta conseguenza di una lesione o di una patologia che colpisce il sistema somato-sensoriale [20,21].

Il dolore neuropatico si presenta nei pazienti con SM con un'incidenza che va dal 13 all'80%. Almeno il 50% dei pazienti soffre di dolore disestetico cronico, riferito dai pazienti come sensazione di bruciore, dolore o pulsazione, che coinvolge le estremità inferiori, in particolare i piedi. [22]

Altri sintomi riportati spesso dai pazienti con SM sono mal di schiena dovuto ad una postura non corretta, debolezza e spasticità. Gli spasmi alle gambe riportati dagli stessi pazienti, inoltre, sono descritti come crampi, dolori tiranti e tendono a manifestarsi maggiormente di notte e durante i periodi di ricaduta della malattia [22].

## 3.5 Metodi di valutazione del dolore

Gli strumenti maggiormente utilizzati per la valutazione del dolore sono scale e questionari, ma presuppongono l'assenza di problemi cognitivi del paziente; oltre a questi strumenti risulta utile, ai fini di creare una terapia adatta al dolore provato e migliorare la qualità di vita del paziente, trovare dei metodi che riescano a fornire una valutazione più precisa del dolore.

### 3.5.1 Metodi di valutazione soggettivi

I metodi di valutazione soggettivi sono rappresentati da scale e questionari che vengono somministrati al paziente nel momento in cui questo non presenta compromissioni cognitive e risulta sufficientemente cooperativo. Nella normale pratica clinica sono disponibili diverse misure di self report per la valutazione dell'intensità del dolore.

Le scale più comuni che vengono utilizzate per valutare il dolore sono le seguenti [23]:

- La Numerical Rating Scale (NRS) è la più utilizzata ed è costituita da 11 punti dove 0 indica l'assenza di dolore e 10 il peggior dolore immaginabile;
- la Pain Severity Subscale of the Multidimensional Pain Inventory (MPI) che consiste in tre item relativi alla severità del dolore e la sofferenza ad esso correlata;
- la Neuropathic Pain Scale Inventory che include valutazioni sull'intensità e la qualità del dolore.

Per quanto riguarda i questionari, vengono principalmente utilizzati per la valutazione del dolore neuropatico. Quelli maggiormente utilizzati nella pratica clinica sono [23]:

- la Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI), utile per la valutazione del dolore in diverse popolazioni di neurotraumatizzati;
- painDETECT (PD-Q), sviluppato per misurare le componenti neuropatiche del dolore;
- questionario Dolore Neuropatico 4 domande (DN4).

Esistono poi questionari in cui sono presenti alcuni item riferiti al dolore. Uno di questi è l'EuroQol 5-dimension 3-level (EQ-5D-3L), che dà informazioni circa la qualità di vita del paziente [24].

### 3.5.2 Metodi di valutazione oggettivi

Per metodi oggettivi di valutazione si intendono quei metodi che non si basano sull'esperienza riportata dal paziente ma su metodiche standard utili ad oggettivare l'esperienza dolorosa. Fra

i più utilizzati c'è il Quantitative Sensory Testing (QST), metodo per l'individuazione della soglia del dolore e la quantificazione in termini di crescita o decrescita della funzione sensoriale [25].

Dato l'impatto del dolore su una rete complessa di regioni corticali cerebrali, in termini di attività elettrica e metabolica, risulta utile valutare l'elettroencefalogramma (EEG) per la prima e la risonanza magnetica funzionale (fMRI) e la spettroscopia funzionale nel vicino infrarosso (fNIRS) per la seconda [25,26]. In particolare, l'EEG consente la rilevazione di cambiamenti nell'attività elettrica nella corteccia cerebrale, mentre fMRI e fNIRS consentono la rilevazione di cambiamenti emodinamici cerebrali in risposta all'aumento della domanda metabolica [26].

Anche l'esame elettromiografico (EMG), che consente di valutare l'attività dei muscoli durante la loro attivazione volontaria o a riposo, può coadiuvare la rilevazione di dolore [25]. Quando, infatti, un paziente prova dolore esegue movimenti diversi da quelli fisiologici per compiere azioni quotidiane, come riflessi di tipo protettivo, movimenti di contorsione, sfregamento della parte lesa oppure, ad esempio nel caso di dolore cronico alla schiena, rigidità, riflessi bruschi o cammino zoppicante [25,26].

### 3.5.3 Limitazioni degli attuali metodi di valutazione del dolore

Le scale e i questionari basati sull'esperienza soggettiva dei pazienti sono la forma più semplice, diffusa ed economica di monitoraggio del dolore. Tuttavia, essendo delle valutazioni "esplicite", date mediante la comunicazione verbale con il paziente, si può incorrere in problematiche ed errori di valutazione dovuti, ad esempio, a stati di ansia, stress o depressione del paziente che solitamente tendono ad aumentare il livello di dolore segnalato. In più, tali strumenti vengono generalmente utilizzati solo in contesti clinici, non quando e dove il dolore viene esperito, inserendo quindi un ulteriore bias alla valutazione.

Per superare alcune delle limitazioni imposte da scale e questionari, sarebbe utile affiancare a questo tipo di strumenti delle valutazioni di tipo oggettivo. Ciononostante, anche i metodi oggettivi sopra riportati presentano delle criticità, come l'elevato costo e la complessità degli strumenti da adottare, che tra l'altro non si prestano ad essere utilizzate in caso di dolore cronico del paziente a causa della lunga durata che caratterizza tale tipo di dolore.

Per questi motivi, la ricerca scientifica si sta muovendo al fine di individuare delle associazioni fra segnali fisiologici registrati mediante dispositivi indossabili e dolore, in modo tale da avere

un monitoraggio a basso costo e continuo del paziente, con la possibilità di analizzare la risposta fisiologica dove e quando il dolore viene effettivamente esperito.

## 3.6 Valutazione del dolore mediante segnali fisiologici

Stabilito quindi che il dolore influenza le normali funzioni di diversi meccanismi fisiologici, per assolvere all'obiettivo prefissato (rilevazione oggettiva del dolore) si procede con la definizione dei diversi segnali fisiologici che possono essere utilizzati.

La percezione del dolore porta ad un cambiamento dell'attivazione del SNS e PNS, evidenziabile mediante la misurazione dei seguenti segnali fisiologici.

### 3.6.1 Fotopletismografia

La fotopletismografia (Photoplethysmography, PPG) viene utilizzata per rilevare le variazioni di volume del sangue nella circolazione periferica, ossia le variazioni nel volume sanguigno che possono essere rilevate ad ogni battito cardiaco, insieme anche all'ossigenazione del sangue in particolari configurazioni. Un tipico dispositivo per la rilevazione del PPG è costituito da una sorgente luminosa e da un fotorilevatore (Figura 3.7); la prima illumina il tessuto, mentre il secondo misura le piccole variazioni di intensità luminosa associata ai cambiamenti di volume

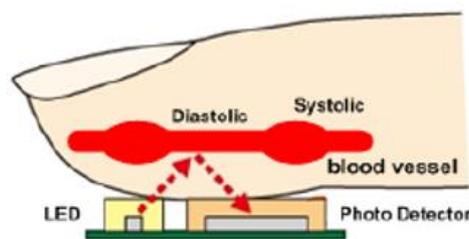


Figura 3.7 Funzionamento sensore PPG [13]

dei vasi sanguigni [13,27].

La luce, che viaggia attraverso i tessuti biologici come ad esempio ossa, pigmenti della pelle, viene assorbita maggiormente dal sangue rispetto ai tessuti circostanti. Sulla base di questo principio è possibile rilevare i cambiamenti del flusso sanguigno attraverso i fotorilevatori (Figura 3.7), che rilevano i cambiamenti nell'intensità della luce. La luce riflessa risulta, dunque, essere proporzionale alle variazioni di volume nel sangue; un decremento dell'intensità della luce indica un aumento del volume dei vasi sanguigni e viceversa [13].

I tre tipi di luce maggiormente utilizzati sono infrarosso, rosso e verde (Figura 3.8). Le sorgenti rosse e infrarosse sono usate in particolare per la misurazione del flusso di sangue nei muscoli e per la stima della saturazione di ossigeno, mentre la luce verde viene più comunemente utilizzata nei dispositivi indossabili per il suo ottimo rapporto segnale rumore, rispetto a luce rossa e infrarossa, e viene generalmente sfruttato per stimare il battito cardiaco [13].

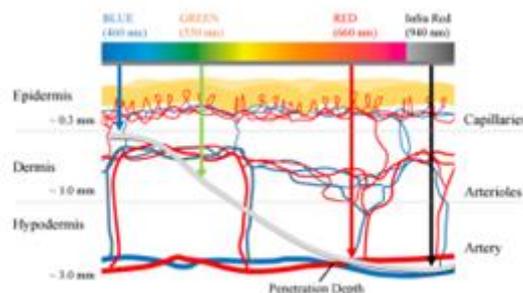


Figura 3.8 Passaggio della luce attraverso la pelle e i tessuti sottostanti [28]

Il segnale PPG è costituito da due componenti [13]:

- Componente AC, che descrive i cambiamenti nel volume del sangue che sono causati dall'attività cardiaca e dipendono dalla fase sistolica e diastolica del ciclo cardiaco;
- Componente DC, che è modellata dalla respirazione, dall'attività del sistema nervoso simpatico e dalla termoregolazione.

Il segnale PPG è un segnale quasi-periodico costituito dalla ripetizione di una forma elementare, chiamata generalmente "pulse". Un esempio è riportato in Figura 3.9.

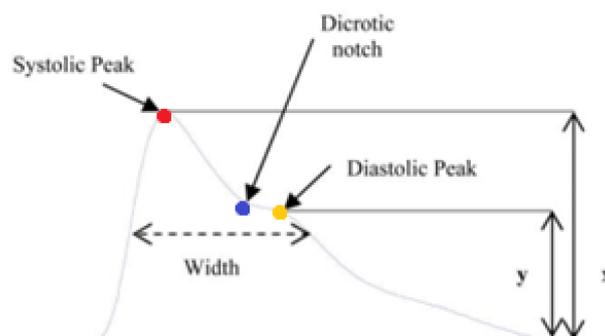


Figura 3.9 Pulse segnale PPG [29]

La prima fase del pulse (anacrotica), coincidente con la fase sistolica del ciclo cardiaco, inizia con una valle e termina con il systolic peak (in rosso in figura); la seconda fase (catocrotica),

che parte dalla seconda valle (dicrotic notch) e arriva alla fine di questa, coincide invece con la diastole il cui picco è il diastolic peak (in giallo in figura) [29] e dipende anche dalla riflessione dell'onda con i vasi sanguigni più periferici: più rigida è la periferia dell'albero vascolare, più alto sarà il diastolic peak.

Elenchiamo di seguito le features calcolate a partire dal segnale PPG e dalla sua derivata prima.

A partire dal segnale appena descritto possono essere ricavate delle particolari caratteristiche [13,31,32]:

- ampiezza sistolica: indica le variazioni di pulsazione del volume sanguigno causate dal flusso sanguigno arterioso attorno al sito di misurazione. È il modo più indicato di stimare la pressione sanguigna;
- larghezza del pulse: ampiezza dell'impulso a metà altezza del picco sistolico;
- area del pulse: area sotto la curva PPG. Il rapporto delle aree (prima del dicrotic notch e dopo il dicrotic notch) può essere usato come indicatore della resistenza periferica totale. Questo rapporto è chiamato IPA ed è pari a  $A1/A2$  (vedi Figura 3.10);
- intervallo picco-picco: è la distanza tra due picchi sistolici successivi e rappresenta il completo ciclo cardiaco (vedi Figura 3.11);
- intervallo tra i pulse: distanza tra la fine di un impulso di PPG e l'inizio del successivo, viene usato al posto dell'intervallo picco-picco quando i picchi sistolici sono più facili da definire rispetto a quelli sistolici;
- Augumentation Index:  $AI = (\text{altezza del picco diastolico})/(\text{altezza del picco sistolico})$ .

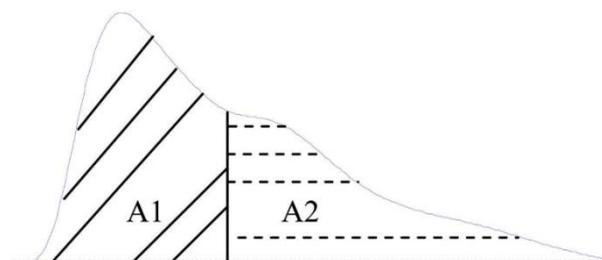


Figura 3.10 Aree di divisione di un pulse del PPG [29]

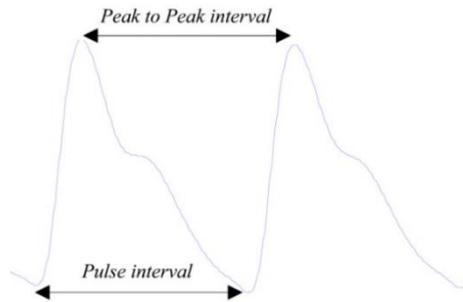


Figura 3.11 Intervallo picco-picco intervallo pulse del PPG [29]

Le features della derivata prima del segnale PPG che sono state calcolate sono (Figura 3.12):

- punto diastolico: punto in cui la derivata prima del segnale PPG è più vicina allo zero;
- $\Delta T$ : tempo tra la corrispondenza del picco sistolico e del picco diastolico nella derivata prima, ossia il tempo che impiega l'impulso a propagarsi dal cuore alla periferia e viceversa;
- Crest Time (CT): tempo dal punto più basso della derivata prima del PPG al picco; questo picco è utile per la rilevazione di problematiche cardiache [30,31].

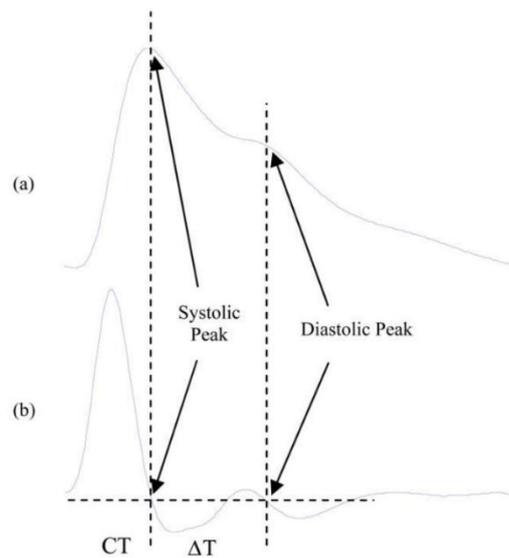


Figura 3.12 Derivata prima del segnale PPG [29]

### 3.6.2 Attività Elettrodermica

L'Attività Elettrodermica (EDA) è una misura degli effetti del sistema nervoso autonomo sulla permeabilità delle ghiandole sudoripare. I neuroni afferenti dell'asse di tale sistema innervano le ghiandole sudomotorie e la loro attività modula la conduttanza della pelle. Viene osservata in termini di resistenza della pelle ad una piccola corrente elettrica, o come differenza di potenziale elettrico tra due parti diverse della pelle [33]. L'EDA, il cui andamento è osservabile in Figura 3.13, è un indicatore utile per la valutazione dello stress e del dolore in quanto in uno scenario in cui un soggetto è sottoposto a stress ci si aspetta che il corpo inizi a sudare e che, di conseguenza, questo porti ad un aumento della conduttanza cutanea [11].

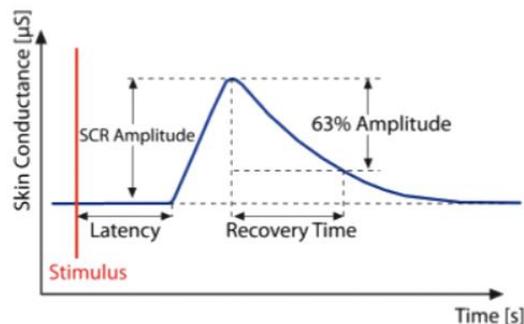


Figura 3.13 Andamento tipico segnale EDA [35]

È tipicamente suddivisa in due componenti, la componente tonica e fasica [34] (Figura 3.14):

- 1) componente tonica (Skin Conductance Level, SCL): livello di conduttanza cutanea; componente basale o tonica che varia gradualmente e rappresenta le condizioni ambientali che contribuiscono al livello basale di riempimento delle ghiandole ed è la componente più lenta;
- 2) componente fasica (Skin Conductance Response, SCR): risposta di conduttanza cutanea, questa componente si sovrappone a quella tonica e corrisponde al rilascio di sudore. È la componente più veloce. La componente fasica può presentarsi come due diversi eventi:
  - a. SCR non specifica (NS-SCRs): SCR presente anche se non ci sono stimoli eccitabili identificabili;
  - b. SCR event-related: SCR che può essere attribuito ad un determinato stimolo.

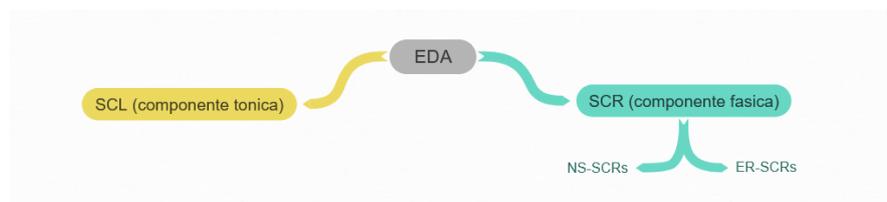


Figura 3.14 Componenti segnale EDA

### 3.6.3 Segnale accelerometrico

Il segnale di accelerazione viene rilevato dall'accelerometro, ossia un sensore inerziale che misura le accelerazioni lineari degli oggetti (o, nel caso dei dispositivi indossabili, del segmento corporeo su cui è posizionato) [27].

Un accelerometro viene definito monoassiale quando la massa può muoversi solo nella direzione della molla; viene, invece, definito triassiale quando riescono a misurare le variazioni di velocità nelle tre direzioni dello spazio.

Gli accelerometri possono essere di vari tipi; quelli piezoelettrici si basano sulle proprietà del cristallo presente al loro interno che, in presenza di accelerazioni, viene compresso da una massa generando, così, un segnale elettrico (proporzionale alla forza applicata su di esso) che può essere misurato dall'elettronica integrata nel sensore. Il fenomeno fisico alla base degli accelerometri capacitivi è la variazione di capacità elettrica di un condensatore al variare della distanza tra le sue armature di cui una è una massa realizzata con materiale conduttivo; il segnale elettrico che viene generato è proporzionale alla posizione della massa. Infine, gli accelerometri estensimetrici sfruttano la variazione della lunghezza di un estensimetro, ossia uno strumento che permette di rilevare piccole variazioni di un corpo quando su questo vengono applicate delle sollecitazioni di tipo meccanico o termico.

A partire dal segnale registrato dall'accelerometro possiamo avere informazioni riguardo le attività che il soggetto sta compiendo in quel momento, in base al punto del corpo in cui sono posizionati. Ad esempio, posizionando il sensore sul polso possiamo rilevare azioni quali il cammino, la guida di un'auto, la salita o la discesa dalle scale o dei movimenti effettuati durante una seduta di riabilitazione.

Lo studio del segnale accelerometrico può aiutare la rilevazione oggettiva di dolore nel paziente in quanto quando un paziente prova dolore esegue dei movimenti volti alla minimizzazione dello stesso e alla protezione da ulteriori danni [26].

### 3.6.4 Elettrocardiogramma

Per elettrocardiogramma (ECG) si intende la riproduzione grafica dell'attività elettrica del cuore; la sua rilevazione è possibile in quanto sulla superficie del corpo umano sono presenti dei campi elettrici di bassa intensità dovuti in primo luogo alle depolarizzazioni e ripolarizzazioni del cuore. Gli impulsi del miocardio portano alla generazione di differenze di

potenziale che variano nello spazio e nel tempo e di conseguenza possono essere acquisite tramite degli elettrodi.

La registrazione della differenza di potenziale da parte di elettrodi posti sulla superficie corporea avviene grazie alla conducibilità dei liquidi interstiziali del corpo umano. Il segnale acquisito dagli stessi viene trasformato nel tracciato elettrocardiografico comprendente un susseguirsi di cinque onde e avvallamenti, come è possibile osservare in Figura 3.15, dettagliati di seguito.

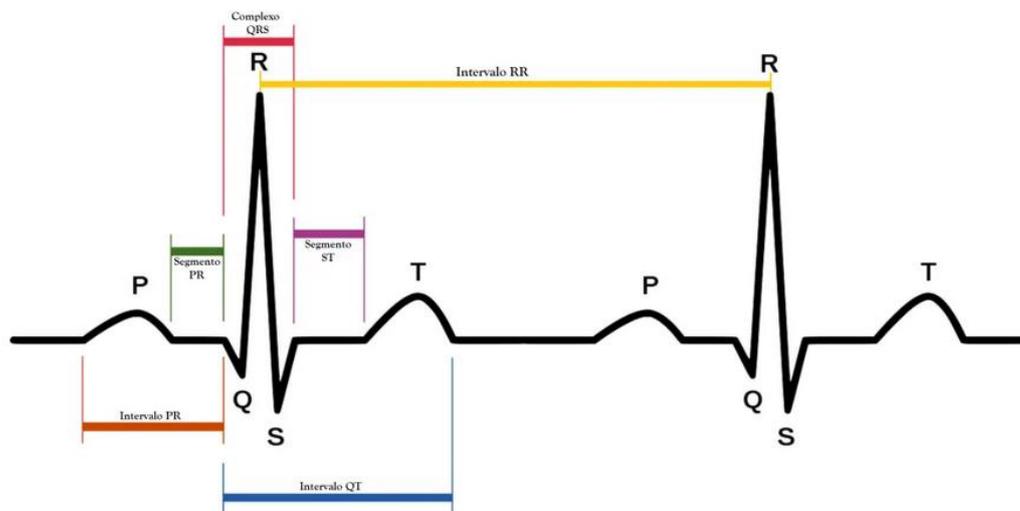


Figura 3.15 Forma d'onda ECG [38]

L'onda P è la prima del ciclo; corrisponde alla depolarizzazione (contrazione) degli atri e ha origine nel nodo senoatriale. Subito dopo l'onda P c'è un tratto rettilineo (PR) che termina in corrispondenza delle onde Q, R e S e riflette il tempo che l'impulso elettrico impiega per propagarsi dal nodo senoatriale al nodo atrioventricolare. Il complesso QRS rappresenta la depolarizzazione dei ventricoli e di conseguenza il rilassamento degli atri che si erano contratti precedentemente. L'ultima onda, ossia l'onda T, coincide con il rilassamento dei ventricoli, quindi la loro ripolarizzazione. Successivamente avremo un tratto piatto e una nuova onda P che rappresenta l'inizio di un nuovo ciclo. Nel linguaggio medico è l'intervallo R-R, corrispondente ad un ciclo cardiaco, che viene utilizzato per misurarne la durata. Lo studio del ritmo cardiaco e di conseguenza la rilevazione dell'ECG è fondamentale per diagnosticare delle malattie cardiache come ad esempio fibrillazione atriale, angina, arteriosclerosi, problemi alle arterie coronarie o tachicardia. L'ECG ci consente di misurare la frequenza cardiaca (HR) ossia quanti battiti cardiaci avvengono in un minuto, mentre la variabilità della frequenza cardiaca (HRV) ovvero il cambiamento della lunghezza di intervalli di tempo tra battiti cardiaci adiacenti

### 3.6.5 Temperatura superficiale

La temperatura superficiale (anche nota come Skin Temperature) viene rilevata a partire da sensori che rilevano le variazioni di temperatura, ossia dei trasduttori (sensori che ci permettono di trasformare una grandezza in grandezza elettrica). La temperatura superficiale risponde di variazioni sia delle condizioni ambientali sia di aumenti legati all'attività di produzione di calore metabolico dovuto a problematiche fisiologiche quali, ad esempio, infiammazioni. La regolazione della temperatura si basa su un'appropriata comunicazione delle afferenze termiche al sistema nervoso centrale. Alterazioni strutturali o funzionali del sistema di termoregolazione del corpo umano dovute, ad esempio, a malattie o lesioni, possono alterare il controllo della temperatura. [39]

### 3.6.6 Intelligenza artificiale e segnali fisiologici per valutazione del dolore

Analizzando lo stato dell'arte per lo studio del dolore si può dedurre come i segnali più utilizzati siano PPG, EDA ed ECG.

Huang et al. [40] hanno proposto un algoritmo per lo studio dell'HR tramite l'uso del segnale PPG e dell'accelerometro; in particolare questo metodo, definito con il termine TAPIR, unisce tecniche quali l'uso di un filtro adattivo, la rilevazione di picchi e il monitoraggio del battito cardiaco. I dati sono stati raccolti tramite l'ausilio del bracciale Empatica E4 con l'aggiunta di un segnale ECG. Rispetto ai metodi già presenti, il metodo TAPIR è riuscito ad abbassare significativamente l'errore, tuttavia, trova delle difficoltà nella rilevazione di alcuni disturbi cardiaci dal momento che si affida in primo luogo alla periodicità dei battiti cardiaci. Risulterebbe utile determinare se siano presenti, ad esempio, aritmie diagnosticate, in modo tale da rimuovere il battito cardiaco se risulta essere troppo irregolare. Un'altra soluzione proposta dallo stesso gruppo di ricerca è quella di coadiuvare le informazioni di PPG e ECG con le registrazioni di un accelerometro.

Un punto a favore di questo studio è risultato essere l'analisi nel tempo del segnale PPG, che ha consentito la stima dell'HR escludendo le epoche rumorose.

Sulla stessa lunghezza d'onda del precedente si collocano due studi di Chu et al. [41], il primo si pone come obiettivo quello di aumentare l'accuratezza per la rilevazione del dolore usando un insieme di segnali (BVP, ECG e SCL) anziché uno solo. Il secondo studio, invece, usando

segnali quali ECG, EEG, EMG, EDA, BVP, Skin Temperature ed inducendo dolore al paziente si propone di trovare una correlazione tra dolore e stress provato dallo stesso.

A partire dai segnali fisiologici registrati mediante sensori indossabili vari studi hanno cercato di valutare il dolore provato dai pazienti. Nello studio di Johnson et al. [42] sono stati arruolati 27 pazienti con dolore acuto, dovuto ad anemia falciforme (skin cell disease - SCD). Sono stati registrati i segnali fisiologici (HR, intervallo R-R, temperatura della pelle, accelerazione, velocità angolare, cammino e risposta galvanica della pelle) per circa 4 ore durante il day hospital, tramite il dispositivo Microsoft Band 2. Le features calcolate sono state: media, deviazione standard, media della derivata, distanza picco-picco, distanza picco-rms, numero di picchi e potenza. Sulla base delle 107 valutazioni raccolte hanno realizzato degli stimatori del dolore basati su regressione e classificazione. La correlazione dei valori veri con quelli stimati è stata di 0.7.

Baura et al. [43] hanno invece considerato un dataset composto da 34 soggetti (23 femmine e 11 maschi di età compresa tra i 29 e i 59 anni) sottoposti a sedute di fisioterapia miofasciale (per il sistema muscolare e fasciale). I segnali, registrati mediante tramite RespiBan, Empatica e K-force (EDA, EMG, respirazione e pressione sanguigna) sono stati suddivisi in segmenti di 30 secondi e hanno permesso la classificazione binaria (assenza/presenza di dolore) e multiclasse (4 classi di dolore ad intensità crescente) del dolore provato durante le sedute.

# 4 Materiali e metodi

Definiamo in questo capitolo il protocollo dello studio PAINLESS.

I partecipanti coinvolti nello studio sono pazienti che effettuano il trattamento neuroriabilitativo di tipo motorio (fisioterapia) presso l'Unità operativa Semplice d'Istituto Riabilitazione Sclerosi Multipla dell'IRCCS Istituto Scienze Neurologiche di Bologna.

## 4.1 Obiettivi dello studio

Lo studio si pone come obiettivo lo sviluppo di un sistema oggettivo di misura del dolore usando segnali fisiologici registrati tramite dispositivo indossabile. Tale sistema dovrà essere in grado di valutare la presenza o l'assenza di dolore nel paziente, valutare l'intensità del dolore e differenziare la tipologia di dolore provata dal paziente (dolore nocicettivo/dolore neuropatico). In questa tesi ci concentriamo sull'analisi dei dati dei primi 6 individui arruolati nello studio.

## 4.2 Strumenti utilizzati

### 4.2.1 Dispositivo indossabile Empatica E4

Ai fini della rilevazione dei segnali vitali spiegati nel capitolo precedente è stato utilizzato il dispositivo E4 wristband di Empatica che permette di registrare segnali fisiologici in modo continuo per più di 36 ore consentendoci dunque di assolvere all'obiettivo di registrazione definito nel protocollo.

Il dispositivo indossabile utilizzato per la rilevazione dei segnali fisiologici è stato il bracciale Empatica E4, certificato per uso medico nel contesto dell'Unione Europea (Classe IIa, CE Cert. No. 1876/MDD).

Il bracciale ha 4 sensori [44]:

- sensore fotoplethysmografico per la rilevazione del segnale PPG; è costituito da due sorgenti luminose verdi e due sorgenti luminose rosse e due fotorecettori, ha una frequenza di campionamento di 64 Hz e due fotodiodi per un totale di  $14 \text{ mm}^2$  di area sensibile.

Fornisce in uscita la differenza di luce tra i picchi ossigenati e non ossigenati;

- elettrodi per la rilevazione dell'EDA che sono posti nella parte centrale del polso; frequenza di campionamento di 4Hz;
- accelerometro triassiale con frequenza di campionamento di 32 Hz;
- pila termica con frequenza di campionamento di 4 Hz per la rilevazione della temperatura superficiale con un range per la temperatura corporea tra -40°C e 115°C.



Figura 4.1 Sensori Empatica E4

## 4.2.2 Questionari digitali e smartphone

Per la compilazione dei questionari vengono usati i due smartphone:

- Smartphone<sub>partecipante</sub>: smartphone che viene consegnato al paziente per la compilazione giornaliera del questionario;
- Smartphone<sub>monitoraggio</sub>: smartphone usato per la compilazione del questionario, da parte dell'operatore, durante la seduta riabilitativa.

Di seguito si riporta un elenco dei questionari utilizzati per lo svolgimento dello studio:

- Questionario arruolamento CRF1: per l'arruolamento, con le caratteristiche generali del paziente quali età, altezza, peso, EDSS, data della diagnosi, farmaci in corso e presenza di ausili/ortesi;
- Questionario sonno-veglia CRF2: per l'impostazione delle sveglie, onde evitare di disturbare il paziente durante i momenti di riposo;
- Questionario stratificazione CRF3 (Figura 4.2) valutazione soggettiva del dolore, ha scopo un'iniziale stratificazione dei soggetti arruolati nelle categorie:
  1. assenza di dolore;
  2. dolore nocicettivo;
  3. dolore neuropatico.

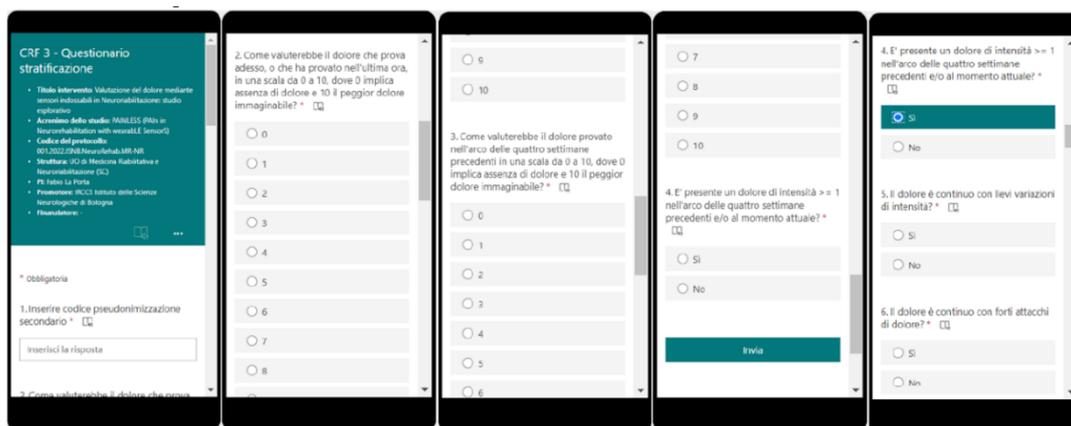


Figura 4.2 Questionario CRF3

Le domande presenti in questo questionario sono:

a) Domande di screening per la presenza di dolore:

(1) **PainScreen1**: “Come valuterrebbe il dolore che prova adesso o che ha provato nell’ultima ora, in una scala da 0 a 10, dove 0 implica assenza di dolore e 10 il peggior dolore immaginabile?”;

(2) **PainScreen2**: “Come valuterrebbe il suo dolore nell’arco delle quattro settimane precedenti in una scala da 0 a 10, dove 0 implica assenza di dolore e 10 il peggior dolore immaginabile?”.

b) PainScreensummary:

(1) 0 = assenza di dolore in entrambe le domande di screening;

(2) 1 = presenza di un punteggio > 0 in almeno una delle due domande di screening.

c) Qualora il PainScreensummary sia pari ad 1, saranno somministrati:

(1) I restanti item del questionario painDETECT modificato partendo dalla letteratura;

(2) Il questionario DN4.

d) Euro Qol 5-dimension 3-level (EQ-5D-3L). La compilazione di questo questionario non è finalizzata alla stratificazione, ma viene effettuata comunque in questa sede per la valutazione di eventuali cambiamenti nella qualità della vita salute correlata (HRQoL) in relazione ad eventuali variazioni della percezione del dolore.

Il questionario di cui al punto d è composto da due parti il sistema descrittivo (EQ-5D) e la scala visiva analogica (EQ VAS). Il sistema descrittivo 3L comprende domande su mobilità, cura di sé, attività, dolore/disagio e ansia/depressione. Ogni dimensione ha 3 livelli ossia nessun problema, qualche problema o problemi estremi.

La seconda parte (EQ VAS) registra la salute autovalutata del paziente su una scala analogica visiva i cui estremi sono “miglior stato di salute possibile” e “peggior stato di salute immaginabile” [45].

- Questionario monitoraggio CRF4 (Figura 4.3): fornisce un monitoraggio del dolore durante le attività quotidiane del paziente;
- Questionario monitoraggio-intervento CRF5 (Figura 4.4): viene usato durante la seduta di riabilitazione, è una versione ridotta del CRF4.

Figura 4.3 Questionario CRF4

Figura 4.4 Questionario CRF5

## 4.3 Protocollo di studio

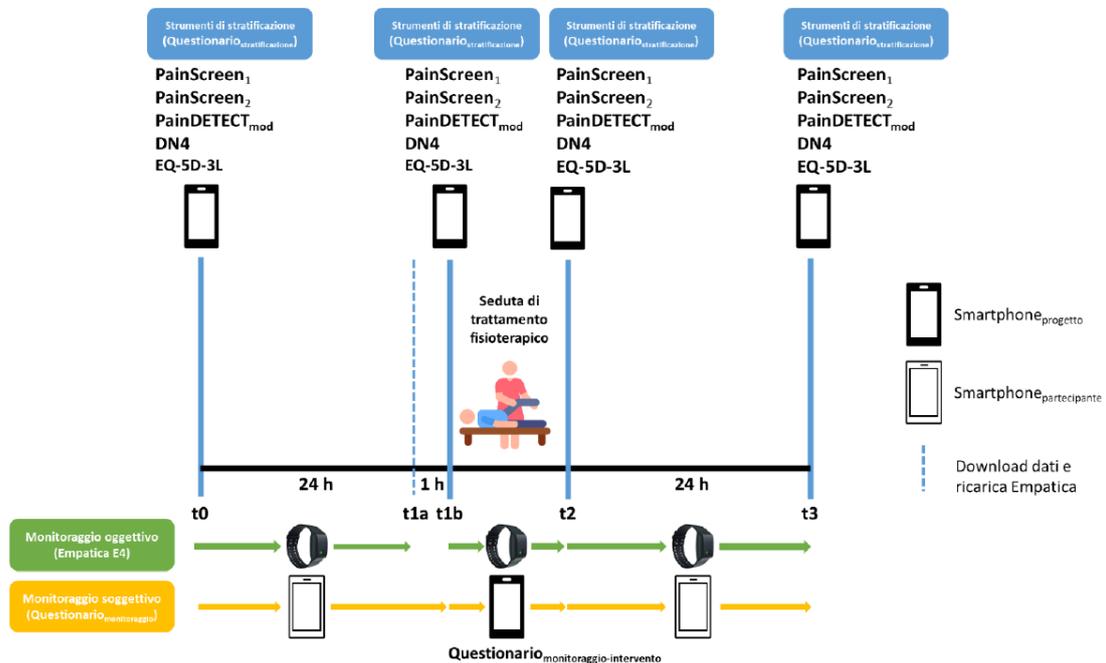


Figura 4.5 Protocollo di studio per ogni partecipante

I partecipanti, dopo essere stati arruolati, sono stati sottoposti tutti allo stesso intervento, ossia al monitoraggio dei parametri fisiologici registrati per 48 ore in modo continuo dal dispositivo indossabile Empatica E4. Nel secondo giorno di monitoraggio sono stati monitorati anche durante una seduta di trattamento fisioterapico.

L'intervento, come si può osservare dalla Figura 4.5 si può suddividere in quattro fasi:

1.  $t_0 - t_{1a}$  : monitoraggio baseline (24 ore);
2.  $t_{1a} - t_{1b}$  : ricarica del dispositivo e scarico dati (1 ora);
3.  $t_{1b} - t_2$  : monitoraggio in corso di una seduta di trattamento fisioterapico (durata: un'ora);
4.  $t_2 - t_3$  : monitoraggio post-trattamento fisioterapico (durata: 23 ore).

### 4.3.1 Tempo $t_0$

Il paziente arriva in struttura nell'istante  $t_0$  e indossa il bracciale Empatica E4, successivamente si somministrano i questionari CRF1, CRF2 e CRF3.

Viene poi somministrato il primo questionario CRF4 che verrà compilato nelle ore successive in autonomia dal paziente. Si affiancano in questo modo alle fasi di monitoraggio oggettivo,

ossia al monitoraggio tramite dispositivo indossabile, il monitoraggio soggettivo, ossia la compilazione del questionario in questione tramite smartphone consegnato al tempo  $t_0$  al paziente.

Gli orari per la compilazione delle sveglie durante la giornata sono scelti sulla base della compilazione del questionario CRF2.

Dopo la compilazione dei questionari il paziente viene congedato.

#### 4.3.2 Fase $t_0 - t_{1a}$

Durante questa fase, il partecipante indosserà continuamente il dispositivo Empatica E4 e compilerà la CRF4 sullo smartphone<sub>partecipante</sub>, che gli è stato consegnato a  $t_0$ , agli orari di notifica concordati e programmati.

#### 4.3.3 Fase $t_{1a} - t_{1b}$

Allo scadere delle 24 ore, circa un'ora prima dell'inizio del trattamento fisioterapico, verranno ritirati sia lo smartphone<sub>partecipante</sub> che il dispositivo Empatica E4, in modo tale da consentirne la ricarica e lo scarico dei dati.

#### 4.3.4 Tempo $t_{1b}$

Al partecipante verrà fatto indossare nuovamente il dispositivo indossabile Empatica E4 e somministrata nuovamente la CRF3, come descritto al tempo  $t_0$ .

#### 4.3.5 Fase $t_{1b} - t_2$

In questa fase, il partecipante effettuerà la seduta di trattamento fisioterapico prevista dal suo progetto riabilitativo individuale, senza l'ausilio di altri dispositivi (come previsto da protocollo).

Nel corso del trattamento gli verrà somministrato ad intervalli di 10 minuti, la CRF5.

#### 4.3.6 Tempo $t_2$

Al termine della seduta di trattamento fisioterapico, viene richiesto al paziente di compilare la CRF3. Gli verrà quindi riconsegnato lo smartphone<sub>partecipante</sub>, con il programma di notifiche attivate secondo quanto descritto al tempo  $t_0$ .

### 4.3.7 Fase $t_2 - t_3$

Durante questa fase, il partecipante indosserà continuamente il dispositivo Empatica E4 e compilerà la CRF4 agli orari di notifica programmati, secondo quanto già descritto per la fase  $t_0-t_1$ .

### 4.3.8 Tempo $t_3$

Allo scadere delle 24 ore, verranno ritirati sia lo smartphone<sub>partecipante</sub> che il dispositivo Empatica E4 e il partecipante verrà congedato.

## 4.4 Criteri di inclusione ed esclusione

1. Età compresa tra i 18 e i 75 anni;
2. Diagnosi di certezza di Sclerosi Multipla da almeno tre mesi;
3. Coinvolgimento in un programma di riabilitazione motoria basato su fisioterapia;
4. Firma del consenso informato alla partecipazione allo studio.

Per questo studio esplorativo, si prevede di procedere con l'arruolamento dei partecipanti fino a quando non si saranno ottenuti dati da almeno 5 partecipanti per gruppo, cioè fino al raggiungimento della saturazione per gruppo, come esplicitato di seguito:

- 5 partecipanti con patologia senza dolore;
- 5 partecipanti con dolore nocicettivo;
- 5 partecipanti con dolore neuropatico.

## 4.5 Struttura di dati e codice

### 4.5.1 Flusso per l'analisi dei dati E4 e dei questionari



Figura 4.6 Schema generale dati e codice

Il codice, come è possibile osservare in Figura 4.6, è stato diviso in due macroblocchi: il primo, Code\_Questionnaires (Figura 4.7), per l'analisi dei questionari CRF3, CRF4 e CRF5, il secondo, Code\_E4 (Figura 4.9), per l'elaborazione dei dati provenienti dal dispositivo E4.

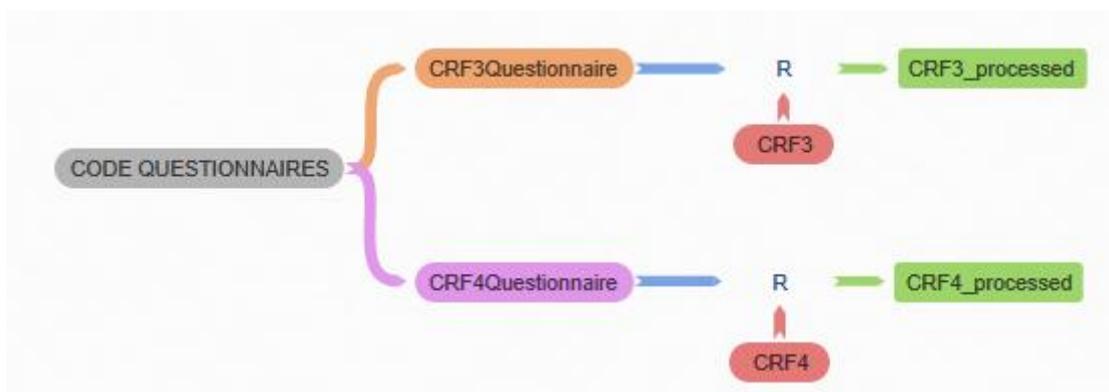


Figura 4.7 Flusso di codice per questionari

In particolare, come possiamo notare in Figura 4.8 in primo luogo i dati vengono elaborati attraverso i file EDA\_quality e PPG\_quality. Dal primo, attraverso un codice Python, si ricava il file “quality” che indica, dopo aver diviso il segnale in finestre di 5 secondi, quali sono le finestre del segnale EDA in cui sono presenti artefatti e quelle in cui il segnale è pulito. A partire dal file quality generato e dal file matlab “cleanEDA” si va a ricreare il segnale EDA ripulito nei punti indicati dal file “quality”.

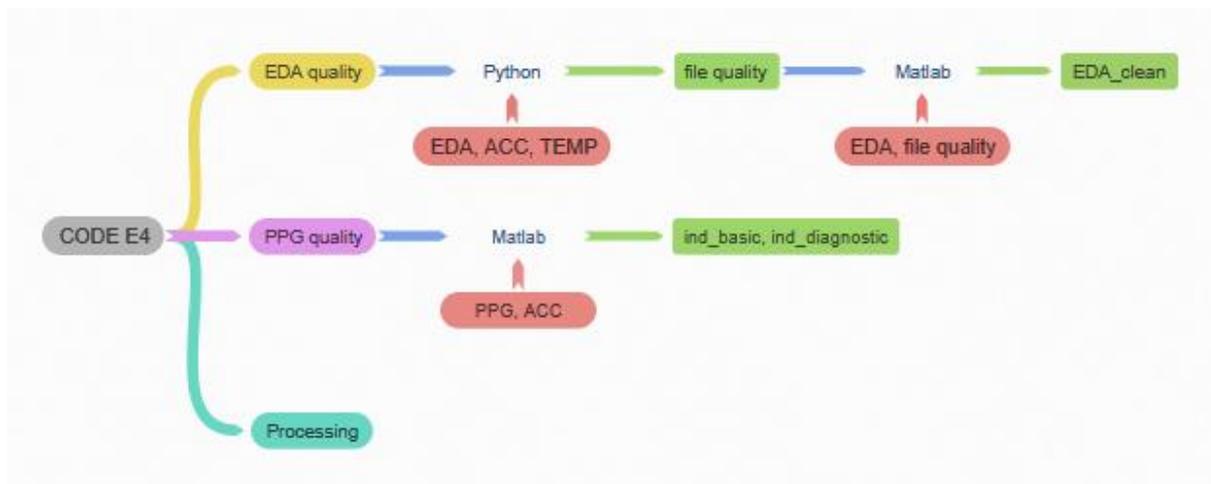


Figura 4.9 Flusso di codice per dati provenienti dal dispositivo Empatica E4

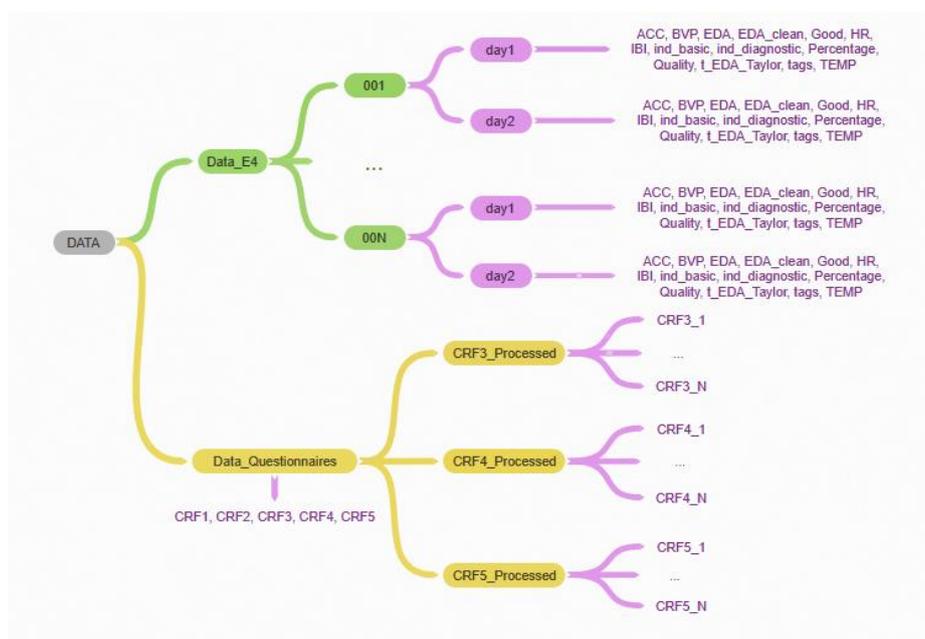


Figura 4.8 Struttura dei dati

Per quanto concerne il segnale PPG vengono invece ricavati, a partire dai segnali “PPG” ed “ACC” dell’E4, gli indici “ind\_basic” ed “ind\_diagnostic” che vengono usati rispettivamente per indicare quando un pulse del segnale PPG può essere usato per la stimare l’HR e una analisi morfologica base (ind\_basic) e per determinare quali sono i pulse utili per una più approfondita analisi morfologica (ind\_diagnostic). L’HR e l’HRV vengono stimati se sono presenti almeno 10 pulse di buona qualità (presenti in ind\_basic).

In Figura 4.8 e 4.9 possiamo osservare la creazione dei file utili per l'analisi successiva dei dati. In particolare, a partire dei dati in rosso attraverso programmi quali Matlab, R, Python si sono ottenuti i file indicati in verde sempre nelle stesse immagini.

Per quanto concerne invece il processing dei segnali si elencano di seguito i file utilizzati in ambiente Matlab:

- `Process_Signals_CRF4.m` (`Process_Signals_CRF5.m`): all'interno di questo main sono state calcolate, suddividendole in due tabelle relative ai due giorni di monitoraggio, tutte le features necessarie alla classificazione successiva dei soggetti;
- `Process_Features_CRF4.m` (`Process_Features_CRF5.m`): all'interno di questo file sono stati suddivisi i soggetti in base a quattro classi di dolore.
  - Classe 0 (no pain): valore riportato nel questionario 0
  - Classe 1 (low pain): valori riportati nel questionario da 1 a 3
  - Classe 2 (medium pain): valori riportati nel questionario da 4 a 5
  - Classe 3 (high pain) valori riportati nel questionario da 6 a 10Per poi andare a plottare i grafici in termini di media e deviazione standard ai fini di individuare dei pattern simili tra le varie features (discorso che verrà approfondito nel capitolo successivo).
- Function per l'estrazione delle features: `EDA_features`, `PPG_features_HR`, `PPG_features_morf_Basic`, `PPG_features_morf_Diagnostic`, `TEMP_AI_features`

#### 4.5.2 Divisione dei segnali in finestre e calcolo delle features

Dopo aver effettuato un'operazione di time-matching fra l'orario delle valutazioni del dolore raccolte dai questionari e i segnali fisiologici, questi ultimi sono stati suddivisi in finestre di diverse dimensioni. Per quanto concerne i dati ottenuti dal monitoraggio giornaliero (collegati quindi alla compilazione del questionario CRF4) sono state usate finestre di lunghezza 5 minuti, 10 minuti e 15 minuti. I segnali registrati, invece, durante l'intervento riabilitativo (collegati quindi ai questionari CRF5) sono stati divisi in finestre di 1 minuto, 5 minuti e 10 minuti.

La divisione in finestre dei segnali si pone come obiettivo quello di riuscire a trovare la dimensione della finestra che permetta di ottenere risultati migliori in base agli obiettivi posti nello studio (classificazione/regressione del dolore).

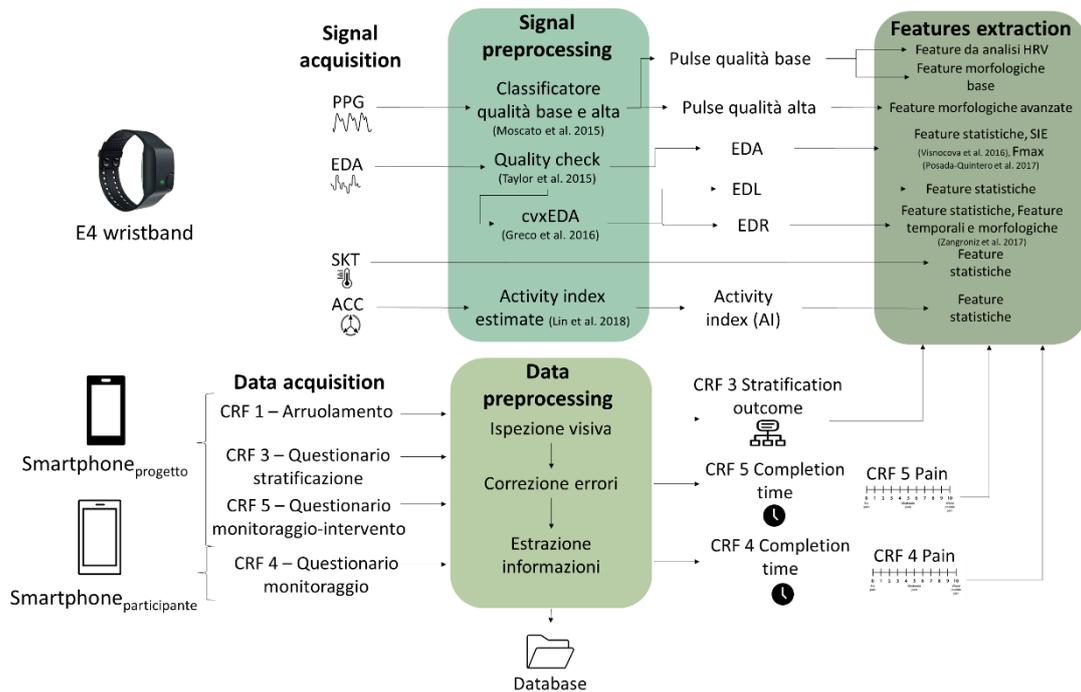


Figura 4.10 Pipeline unione dati E4 e questionari

In particolare, le features calcolate sono state 69 e sono riportate in Tabella 4.1.

Tabella 4.1 Tabella delle features calcolate

Segnale	Componente	Acronimo	Significato	Unità di misura
PPG	Heart Rate Variability	meanHR	Media del battuto cardiaco	[bpm]
		SDNN	Deviazione standard di tutti gli intervalli RR	[ms]
		RMSSD	Radice quadrata media delle differenze tra intervalli RR adiacenti	[ms]
		SDSD	Deviazione standard delle differenze tra intervalli RR adiacenti	[]
		NN50	differenze di intervalli RR maggiori di 50 ms	[]
		pNN50	Percentuale di differenze di intervalli RR maggiori di 50 ms	%

		NN20	differenze di intervalli RR maggiori di 20 ms	[]
		pNN20	Percentuale di differenze di intervalli RR maggiori di 20 ms	%
		SD1	Misura di variabilità cardiaca a breve termine	[ms]
		SD2	Misura di variabilità cardiaca a lungo termine	[ms]
		SD1/SD2	Rapporto tra misure di variabilità a breve e lungo termine	[]
		aLF	Potenza degli intervalli RR nel range [0.04-0.15] Hz	[ms <sup>2</sup> ]
		aHF	Potenza degli intervalli RR nel range [0.15-0.4] Hz	[ms <sup>2</sup> ]
		TP	Potenza degli intervalli RR nel range [0.04-0.4] Hz	[ms <sup>2</sup> ]
		LF/HF	Rapporto tra potenza in banda LF e HF	[]
		ApEn	Approximate Entropy	[]
	Analisi morfologica	PulseAmpl	Ampiezza dell'impulso	[]
		A1	Area fra systolic foot e il successivo systolic peak	[a.u.]
		A2	Area fra systolic peak e il successivo systolic foot	[a.u.]
		A	Area del pulse	[a.u.]
		T1	Posizione nel tempo del systolic peak	[]
		T2	Posizione nel tempo del diastolic peak	[]
		A1_dic	Area fra systolic foot e il successivo systolic peak	[a.u.]
		A2_dic	Area fra systolic peak e il successivo systolic foot	[a.u.]
		IPA	Inflection Point Area, rapporto tra A2 e A1	[]

		Aug_Ix	Augmentation Index, rapporto tra altezza diastolic peak e systolic peak	%
		RI	Rapporto tra il valore del diastolic peak e del systolic peak	[]
		DiaAmpl		[]
		deltaT	Intervallo di tempo fra systolic peak e il successivo diastolic peak	[ms]
EDA	Segnale EDA completo	Fmax	Frequenza massima della componente fasica	[Hz]
		SIE	Symbolic Information Entropy del segnale EDA	[]
		stdEDA	Deviazione standard del segnale EDA	[ $\mu$ S]
		slopeEDA	Pendenza del segnale EDA	[ $\mu$ S/s]
		ShEnEDA	Shannon Entropy segnale EDA	[]
		LogEnEDA	Log Entropy segnale EDA	[]
		p2rmsEDA	Peak to rms EDA	[a.u.]
		numpeaksEDA	Numero picchi segnale EDA	[]
		meanslopeEDA	Pendenza della derivata prima del segnale EDA	[a.u.]
		rmsallEDA	Root mean square AI	[a.u.]
		P2pEDA	Distanza picchi segnale EDA	
	Componente tonica (EDL)	meanEDL	Media della componente tonica del segnale EDA	[ $\mu$ S]
		stdEDL	Deviazione standard della componente tonica del segnale EDA	[ $\mu$ S]
		slopeEDL	Pendenza della componente tonica del segnale EDA	[ $\mu$ S/s]
	Componente fasica (EDR)	meanampEDR	Massimo delle ampiezze dei picchi EDR	[ $\mu$ S]
		stdampEDR	Deviazione standard delle ampiezze dei picchi EDR	[ $\mu$ S]

		freqEDR	Frequenza dei picchi EDR	[#/min]
SKT	Segnale	meanTEMP	Media del segnale SKT	[°C]
		stdTEMP	Deviazione standard del segnale SKT	[°C]
		SlopeTEMP	Pendenza del segnale SKT	[°C/s]
		ShEnTEMP	Shannon Entropy del segnale SKT	[]
		LogEnTEMP	Log Entropy del segnale SKT	[]
		P2rmsTEMP	Peak to rms SKT	[]
		numpeaksTEMP	Numero di picchi del segnale SKT	[]
		meanslopeTEMP	Media della derivata prima della SKT	[]
		rmsallTEMP	Root mean square SKT	[]
		P2pTEMP	Distanza picco-picco del segnale SKT	[]
ACC	Activity Index (AI)	meanAI	Media dell'AI	[g]
		stdAI	Deviazione standard dell'AI	[g]
		ShEnAI	Shannon Entropy dell'AI	[]
		LogEnAI	Log Energy entropy dell'AI	[]
		P2rmsAI	Peak to rms AI	[]
		numpeaksAI	Numero di picchi dell'AI	[]
		meanslopeSI	Media della derivata prima dell'AI	[g]
		rmsallAI	Root mean square AI	[]
P2pAI	Distanza picco-picco dell'AI	[]		

Successivamente alla divisione del segnale in finestre e al calcolo delle features su queste, si procede con un'analisi di tipo qualitativo, per ogni finestra, per verificare quali sono i cambiamenti nell'andamento nelle features in relazione alla classe di dolore o al tipo di dolore che il paziente prova.

### 4.5.3 Analisi qualitativa

L'analisi qualitativa dei segnali è stata fatta a partire dai plot errorbar di tutte le features elencate in Tabella 4.1, considerando le quattro classi di dolore: no dolore (no pain, NP), dolore basso (low pain, LP), dolore medio (mild pain, MP) e dolore estremo (high pain, HP).

Tali classi sono state definite a partire dalla scala NRS, in particolare la classe di dolore NP corrisponde al livello 0, in LP sono uniti i livelli da 1 a 3, con MP si indicano i livelli da 4 a 5 e con HP i livelli da 6 a 10. Considerato il numero esiguo di soggetti, invece di procedere con una classificazione a 4 classi (no dolore, dolore basso, dolore moderato, dolore estremo), i pazienti sono stati classificati esclusivamente in base a due classi di dolore ossia dolore lieve, unione delle classi NP e LP, e dolore moderato, unione delle classi MP e HP.

L'analisi qualitativa è stata effettuata solo per le features dei segnali PPG ed EDA perché sono i due maggiormente sensibili ai cambiamenti del sistema nervoso autonomo e, di conseguenza, quelli che dovrebbero essere più suscettibili al dolore.

Di seguito si descrivono i passaggi eseguiti al fine di comprendere le tabelle riportate nei risultati, considerando a titolo di esempio la caratteristica ApEn per il soggetto 001 (in blu in Figura 4.11) calcolata con finestre di 15 minuti.

Come è possibile osservare in Figura 4.11, le classi di dolore identificano 3 intervalli: da NP a LP, da LP a MP e da MP ad HP; sono questi gli intervalli che si valutano e che vengono riportati nel file Excel "errorbar\_CRF4". Per "errorbar" si intende un tipo di grafico come quello in Figura 4.11 che rappresenta, per ogni valore sull'asse x, il valore medio e la deviazione standard della caratteristica che stiamo rappresentando.

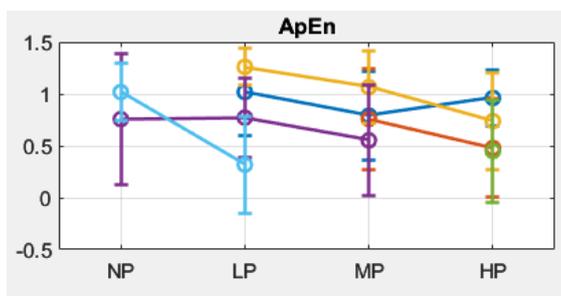


Figura 4.11 Grafico ApEn a titolo di esempio – finestra 15 minuti

Nel primo intervallo il tratto del soggetto 001 non è presente dunque, nella tabella Excel, si inserisce “\_”. Nel secondo intervallo (da LP a MP) il tratto cala (il valore su LP è maggiore rispetto a quello su MP) quindi in tabella si inserirà “↓”; nel terzo intervallo il valore su HP è maggiore di quello su MP, dunque, il tratto cala e in tabella si inserirà “↑”. La sequenza da riportare nel file excel sarà “\_↓↑”, come è possibile notare in Tabella 4.2.

Tabella 4.2 Tabella excel a titolo di esempio ApEn

	SD1	SD2	SD1\SD2	LF	HF	TP	LF/HF	ApEn
1	- ↓ ↓	- ↑ ↑	- ↓ ↓	- ↑ ↑	- ↑ ↓	- ↑ ↓	- ↓ ↑	- ↓ ↑
2	↑	↓	↑	↑	↓	↑	↑	↓

Completate le tabelle per ogni finestra di diversa lunghezza, si ricercano degli andamenti simili osservando, in primo luogo, quali andamenti risultano coerenti analizzando tutti i soggetti e successivamente tra pazienti che hanno lo stesso tipo di dolore.

La legenda usata è stata:

- Tipi di dolore
  - mixed: arancione;
  - neuropatico: verde;
  - nocicettivo: rosa;
  - no dolore: azzurro.
- Andamento delle features:
  - Features che crescono per tutti gli intervalli: grigio;
  - Features che decrescono per tutti gli intervalli: rosa;
  - Features che non presentano un unico andamento ma che hanno tra loro andamenti simili: giallo.

#### 4.5.4 Classificazione

Conclusa l'analisi di tipo qualitativo, sono stati testati dei classificatori per discernere dolore lieve dal dolore moderato.

Sono stati usati due diversi metodi di classificazione.

Nel primo metodo di classificazione si procede con l'implementazione della features selection, ossia la scelta delle features che rispecchiano nel modo migliore le due classi di dolore. A tale scopo è stato usato il metodo "Minimum Redundancy Maximum Relevance" (MRMR) attraverso la funzione Matlab `fscmr` [46]. Fornendo in ingresso a tale funzione la tabella composta dalle 69 features e le label per la classificazione, questa restituisce in uscita lo stesso numero di features ma in ordine di importanza (a partire da quella che ha maggiore rilevanza per la classificazione binaria). Quindi, dopo aver ottenuto la tabella completa di features in ordine di rilevanza, si selezionano le più rilevanti e queste vengono fornite al Classification Learner (applicazione in ambiente Matlab per l'addestramento di modelli di classificazione).

Il training è stato effettuato tramite una 5 fold cross-validation [47] con l'uso delle prime 5 features in uscita dalla features selection. Alla fine di questo passaggio si ottiene in uscita il

classificatore migliore in termini di accuratezza, matrice di confusione (a partire dalla quale si ricavano i valori di specificità e sensibilità) e curva ROC dello stesso.

Nel secondo metodo, invece, dopo aver effettuato la divisione in training set e test set (70% e 30%, 80% e 20%), sono state usate due strategie diverse di features selection. In particolare, seguendo la prima strategia, è stato applicato l'algoritmo di feature selection MRMR una sola volta conducendo una 5-fold cross-validation: le istanze sono state posizionate in modo random, poi suddivise in 5 cartelle e, all'interno di queste 5 cartelle è stato applicato l'algoritmo MRMR di features selection. I pesi delle features sono stati ordinati e sommati così da arrivare alla scelta finale delle 5 features più rilevanti ai fini della classificazione per tutte e 5 le cartelle. Il training set è stato poi fornito al Classification Learner, che ha allenato i modelli sulla base dei dati ricevuti. Una volta terminata la parte di training, si è passati all'inserimento nel Classification Learner del test set, ottenendo le performance sul test set dei modelli precedentemente allenati.

La seconda strategia di features selection utilizzata si può presentare come una generalizzazione del caso precedente, in quanto il metodo seguito è il medesimo ma le features finali sono state scelte sulla base di un permutation test. Sono state infatti eseguite dieci prove random dividendo le istanze in modo random in 5 cartelle e, sommando i pesi da ogni prova, sono state quindi selezionate le 4 features con il peso maggiore. Dopo aver effettuato la features selection, si è proceduto con una 5 fold cross-validation sul set di training in modo tale da ottimizzare gli iperparametri dei modelli di machine learning. Allenati i modelli, si è poi proceduto con il test delle features presenti nel test set.

I classificatori utilizzati sono stati il Tree (Alberi di decisione), Discriminant Analysis, Naïve Bayes, Support Vector Machine (SVM), K-nearest neighbors (KNN) ed Ensemble [48].

# 5 Risultati

## 5.1 Dataset

I partecipanti arruolati nella prima parte dello studio sono stati 6. Di seguito si riporta la Tabella 5.1 in cui sono inserite le informazioni principali di ogni paziente, ricavate dal questionario CRF1.

*Tabella 5.1 Informazioni ottenute da CRF1*

<b>Codice di pseudonimizzazione secondario</b>	<b>Sesso</b>	<b>Età</b>	<b>Altezza</b>	<b>Peso</b>	<b>Ausili/ortesi</b>
001	F	60	160	74	Si
002	F	53	164	60	Si
003	F	60	165	66	No
004	F	59	163	67	No
005	F	52	155	43	Si
006	F	47	174	75	No

Indichiamo nella Tabella 5.2 il numero di istanze disponibili per ogni paziente, per ogni questionario e nell'ultima colonna presentiamo i risultati, ottenuti dal questionario CRF3, relativi al tipo di dolore provato dal paziente.

*Tabella 5.2 Numero di istanze disponibili per i questionari CRF3, CRF4 e CRF5*

<b>Codice di pseudonimizzazione primario</b>	<b># istanze CRF3</b>	<b># istanze CRF4</b>	<b># istanze CRF5</b>	<b>Tipo di dolore</b>
001	4	20	4	Mixed
002	4	20	4	Neuropatico
003	4	24	4	Nocicettivo
004	4	24	4	Neuropatico
005	4	21	4	Neuropatico
006	4	28	4	No dolore
TOT	24	137	24	

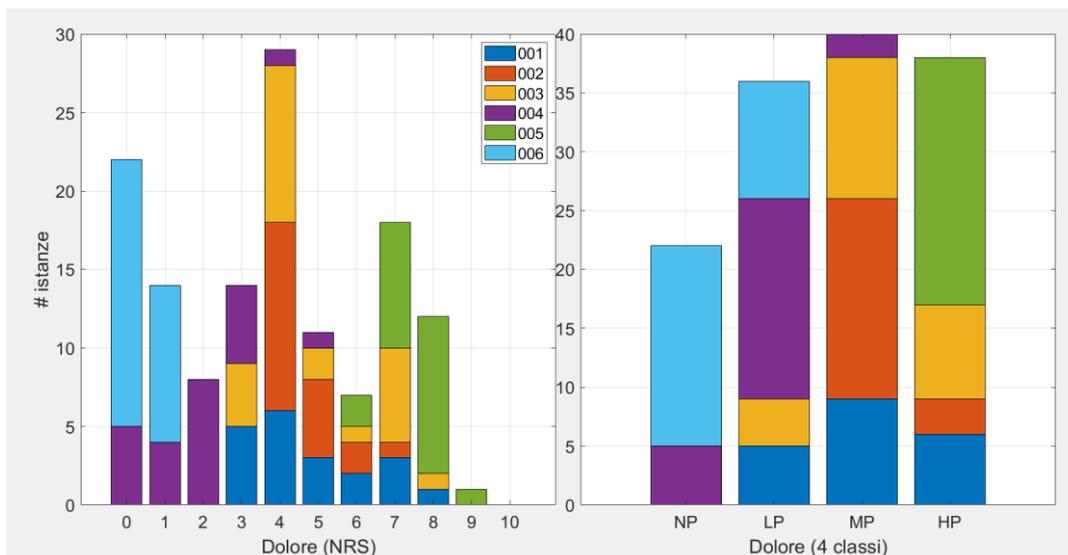


Figura 5.1 (sinistra) Numero di istanze per ogni soggetto in base al livello di dolore da 0 a 10 (destra) numero di istanze per soggetto in base al livello di dolore - 4 classi

In Figura 5.1 sono presentate le istanze dei soggetti nel livello di dolore provato (da 0 a 10 (sinistra) e nelle 4 classi di dolore (destra). Le due classi finali “dolore lieve” e “dolore moderato” sono state ricavate rispettivamente dall’unione della prima (NP) con la seconda (LP) e della terza (MP) con la quarta (HP) in modo tale da bilanciare il numero di istanze; sono stati, dunque, sommati i valori delle istanze di NP (22) con quelle di LP (37) per ottenere il numero di istanze relative a “dolore lieve” (59) e quelli di MP (40) e HP (38) per ottenere quelle relative a “dolore moderato” (78).

## 5.2 Dati disponibili

I segnali sono stati divisi in finestre da 5, 10 e 15 minuti per lo studio relativo ai questionari CRF4; i segnali invece analizzati per la seduta di riabilitazione sono stati suddivisi in finestre da 1, 5, 10 minuti. La dimensione della finestra è stata scelta variabile, non essendo presente uno standard in letteratura, così da riuscire a determinare quella ottimale per stimare l'intensità del dolore. Le istanze disponibili per ogni finestra, ovvero le istanze per cui abbiamo dei pulse PPG validi derivati dal processo di controllo della qualità, sono riportati in Tabella 5.3.

*Tabella 5.3 Numero di istanze per le varie lunghezze delle finestre (HR: Heart Rate, Basic: Basic quality, Diagnostic: Diagnostic quality; TOTINST: numero di istanze totali)*

Codice di pseudonimizzazione secondario	5 minuti			10 minuti			15 minuti		
	HR	Basic	Diagnostic	HR	Basic	Diagnostic	HR	Basic	Diagnostic
001	16	16	7	17	20	11	19	20	11
002	13	18	8	14	19	12	16	19	15
003	22	23	11	22	23	17	23	23	20
004	18	21	2	20	21	4	21	22	8
005	16	21	17	21	21	21	21	21	21
006	21	26	17	26	28	22	26	27	24
<b>TOTINST</b>	106	125	62	120	132	67	126	132	99

Codice di pseudonimizzazione secondario	1 minuto			5 minuti			10 minuti		
	HR	Basic	Diagnostic	HR	Basic	Diagnostic	HR	Basic	Diagnostic
001	4	4	0	4	4	0	4	4	1
002	0	2	0	0	1	1	1	4	1
003	0	0	0	0	0	0	0	2	0
004	0	0	0	0	0	0	0	2	0
005	2	4	2	4	4	4	4	4	4
006	3	4	1	3	4	2	3	4	2
<b>TOTINST</b>	9	14	3	11	13	7	12	20	8

## 5.3 Analisi qualitativa CRF4

### 5.3.1 Finestra 5 minuti

Tabella 5.4 Features PPG 5 minuti

	meanHR	SDNN	RMSSD	SDSD	NN50	pNN50	NN20	pNN20
1	- ↑↑	- ↑↑	- ↓↓	- ↑↑	- ↓↓	- ↑↑	- ↓↓	- ↑↑
2	- ↓↑	- ↓↑	- ↓↓	- ↓↑	- ↓↓	- ↓↓	- ↓↓	- ↓↓
3	- ↑↑	- ↓↑	- ↓↓	- ↓↓	- ↓↓	- ↓↓	- ↓↓	- ↓↓
4	↑↑ -	↑↓ -	↓↓ -	↑↓ -	↓↓ -	↓↓ -	↓↓ -	↓↓ -
6	↑ -	↑ -	↑ -	↑ -	↓ -	↑ -	↓ -	↑ -
	SD1	SD2	SD1/SD2	LF	HF	TP	LF/HF	ApEn
1	- ↓↓	- ↑↑	- ↓↓	- ↑↑	- ↓↑	- ↑↓	- ↑↑	- ↓↑
2	- ↓↑	- ↓↑	- ↓↑	- ↑↑	- ↓↓	- ↓↓	- ↑↑	- ↓↓
3	- ↓↑	- ↓↑	- ↑↑	- ↑↑	- ↓↓	- ↓↓	- ↑↑	- ↓↓
4	↑↑ -	↑↑ -	↓↓ -	↑↓ -	↑↓ -	↑↓ -	↑↓ -	↓↓ -
6	↑ -	↓ -	↑ -	↑ -	↓ -	↑ -	↑ -	↓ -
	pulseAmpl	A1	A2	A	T1	T2		
1	- ↑↓	- ↓↓	- ↓↑	- ↓↓	- ↓↓	- ↓↓		
2	- ↓↑	- ↓↑	- ↓↓	- ↓↓	- ↓↑	- ↓↓		
3	- ↓↓	- ↓↑	- ↓↓	- ↓↓	- ↓↑	- ↓↓		
4	↑↑ -	↓↑ -	↑↑ -	↑↓ -	↓↑ -	↑↓ -		
6	↑ -	↓ -	↓ -	↓ -	↑ -	↓ -		
	A1-dic	A2-dic	IPA	AugIx	RI	DiaAmpl	deltaT	
1	- ↑↑	- ↑↑	- ↓↓	- ↑↑	- ↑↑	- ↑↑	- ↑↑	
2	- ↓↑	- ↓↓	- ↓↓	- ↓↑	- ↓↓	- ↓↓	- ↓↑	
3	- ↑↑	- ↑↑	- ↓↓	- ↓↑	- ↑↑	- ↑↑	- ↑↑	
4	↑↑ -	↑↑ -	- ↓↓	- ↓↑	- ↓↓	- ↓↓	- ↓↑	
6	↑ -	↑ -	↑ -	↓ -	↑ -	↑ -	↑ -	

Come è possibile osservare in Tabella 5.4, le features relative al segnale PPG, suddiviso in finestre di lunghezza 5 minuti, che hanno un andamento crescente sono “meanHR”, “LF”, “LF/HF” e “deltaT”; i grafici corrispondenti sono riportati in Figura 5.2.

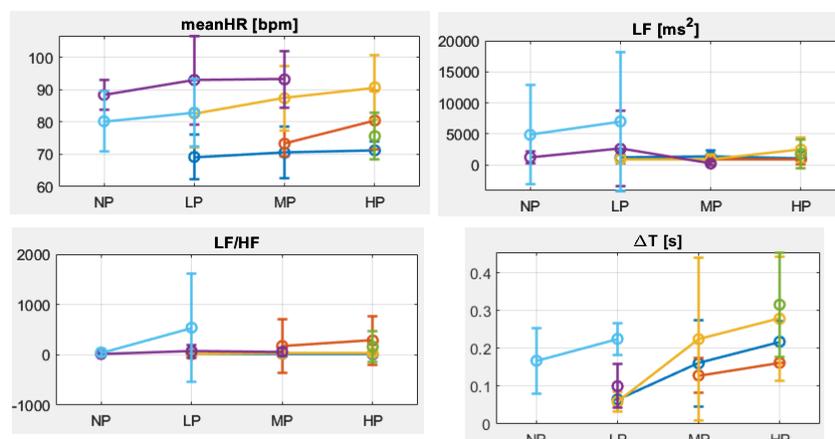


Figura 5.2 Grafici features crescenti PPG - 5 min

Come è possibile osservare in Tabella 5.4, le features che hanno un andamento decrescente sono “RMSSD”, “NN50”, “NN20”, “ApEn”, “A” e “T2”; i grafici corrispondenti sono riportati in Figura 5.3.

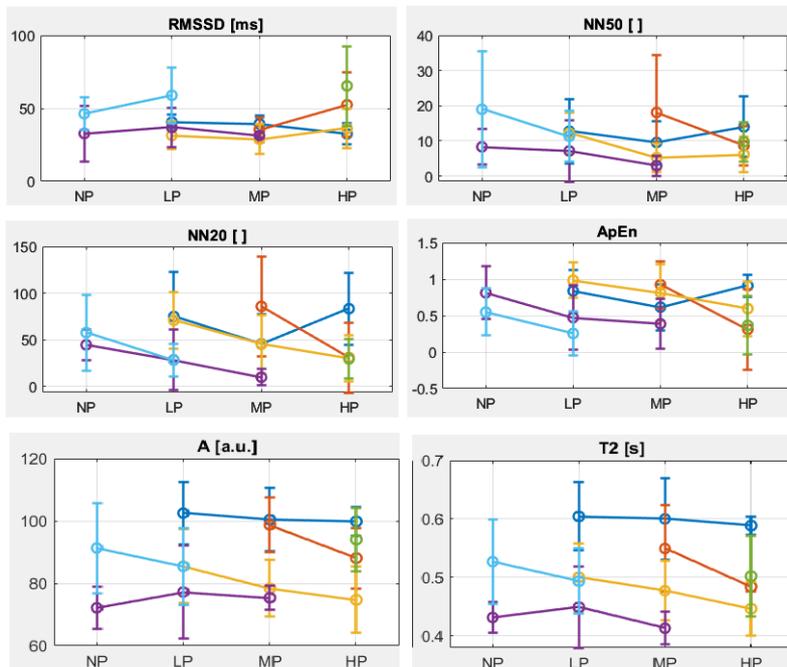


Figura 5.3 Grafici features decrescenti PPG - 5 min

Come è possibile osservare in Tabella 5.4, le features che hanno andamenti simili sono “RMSSD”, “pNN50”, “pNN20”, “A1-dic” e “A2-dic”; i grafici corrispondenti sono riportati in Figura 5.4.

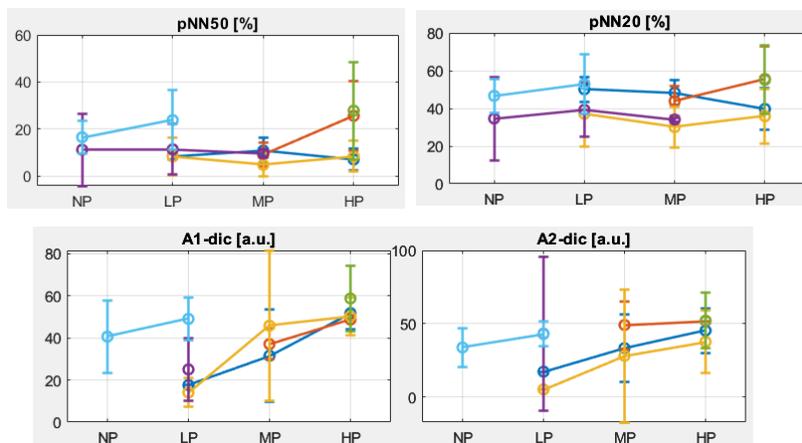


Figura 5.4 Grafici features simili PPG - 5 min

Tabella 5.5 Andamento delle features segnale EDA - 5 minuti

	Fmax	SIE	meanEDA	stdEDA	slopeEDA	ShEnEDA	LogEDA	P2PRMS	NumPeak	RMSEDA	P2PEDA
1	_↑↓	_↓↓	_↑↑	_↑↑	_↑↓	---	_↑↑	_↑↓	_↓↓↓	_↑↑	_↑↑
2	__↓	__↑	__↓	__↓	__↓	__↑	__↓	__↓	__↑	__↓	__↓
3	_↑↓	_↑↑	_↑↓	_↓↑	_↑↑	---	_↑↓	_↓↑	_↑↓	_↑↓	_↑↑
4	↓↓↓	↑↑_	↓↓↓	↓↓↓	_↑_	---	↓↓↓	↓↓↓	↑↑_	↓↓↓	↓↓↓
6	↑__	↓__	↓__	↓__	↑__	↑__	↓__	↑__	↓__	↓__	↓__
	meanEDL	stdEDL	slopeEDL	meanEDR	stdEDR	freqEDR					
1	_↑↑	_↓↑	_↑↓	_↓↑	_↑↑	_↑↑					
2	__↓	__↓	__↓	__↓	__↓	__↓					
3	_↑↓	_↓↑	_↓↑	_↑↓	_↓↑	_↑↓					
4	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓					
6	↓__	↓__	↑__	↓__	↓__	↑__					

Per quanto concerne le features del segnale EDA, in Tabella 5.5, si osserva per tutte, ad esclusione di “slopeEDA e “ShEnEDA”, un andamento simile per i soggetti che hanno dolore neuropatico.

### 5.3.2 Finestra 10 minuti

Tabella 5.6 Andamento features segnale PPG - 10 minuti

	meanHR	SDNN	RMSSD	SDSD	NN50	pNN50	NN20	pNN20
1	-↑↑	-↑↑	-↓↓	-↓↓	-↑↓	-↓↓	-↑↓	-↓↓
2	-↑↑	-↑↑	-↑↑	-↑↑	-↓↓	-↑↑	-↓↓	-↑↑
3	-↑↑	-↑↑	↑↑↑	↑↑↑	-↓↓	-↑↑	-↓↓	-↑↑
4	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
6	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
	SD1	SD2	SD1/SD2	LF	HF	TP	LF/HF	ApEn
1	-↓↓	-↓↓	-↓↓	-↑↑	-↑↑	-↑↑	-↓↓	-↑↓
2	-↑↑	-↑↑	-↑↑	-↑↑	-↓↓	-↑↑	-↑↑	-↓↓
3	-↑↑	-↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	-↑↑	-↑↑	-↓↓
4	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
6	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
	pulseAmpl	A1	A2	A	T1	T2		
1	-↑↑	-↓↓	-↓↑	-↓↓	-↓↑	-↓↓		
2	-↑↑	-↓↑	-↓↑	-↓↑	-↓↑	-↓↑		
3	-↓↑	-↓↑	-↓↑	-↓↑	-↓↑	-↓↑		
4	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑		
6	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑		
	A1-dic	A2-dic	IPA	Auglz	RI	DiaAmpl	deltaT	
1	-↑↑	-↑↑	-↓↑	-↑↑	-↑↑	-↑↑	-↑↑	
2	-↑↑	-↓↑	-↓↑	-↑↑	-↓↑	-↓↑	-↑↑	
3	-↑↑	-↓↑	-↓↑	-↑↑	-↓↑	-↓↑	-↑↑	
4	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	
6	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	

Come è possibile osservare in Tabella 5.6, le features relative al segnale PPG, suddiviso in finestre di lunghezza 10 minuti, che hanno un andamento crescente sono “meanHR”, “SDNN” e “deltaT”; i grafici corrispondenti sono riportati in Figura 5.6.

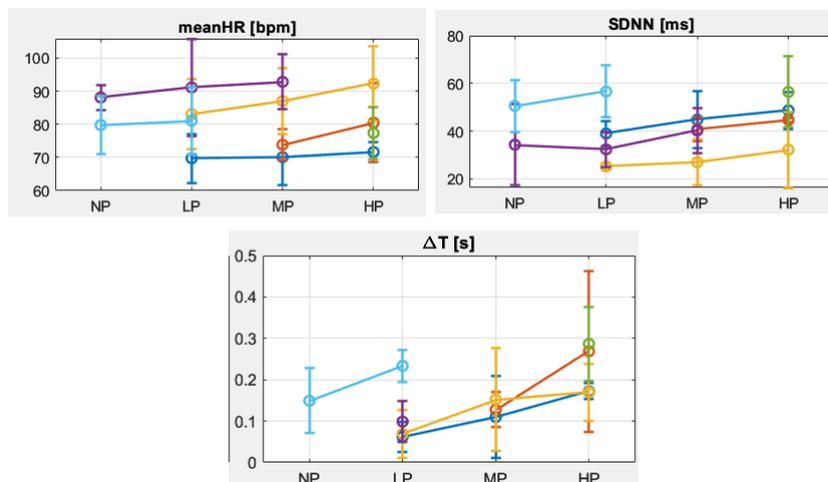


Figura 5.5 Grafici features con andamento crescente PPG - 10 min

Come è possibile osservare in Tabella 5.6, le features che hanno un andamento decrescente sono “RMSSD”, “NN50”, “NN20”, “ApEn”, “A” e “T2”; i grafici corrispondenti sono riportati in Figura 5.7.

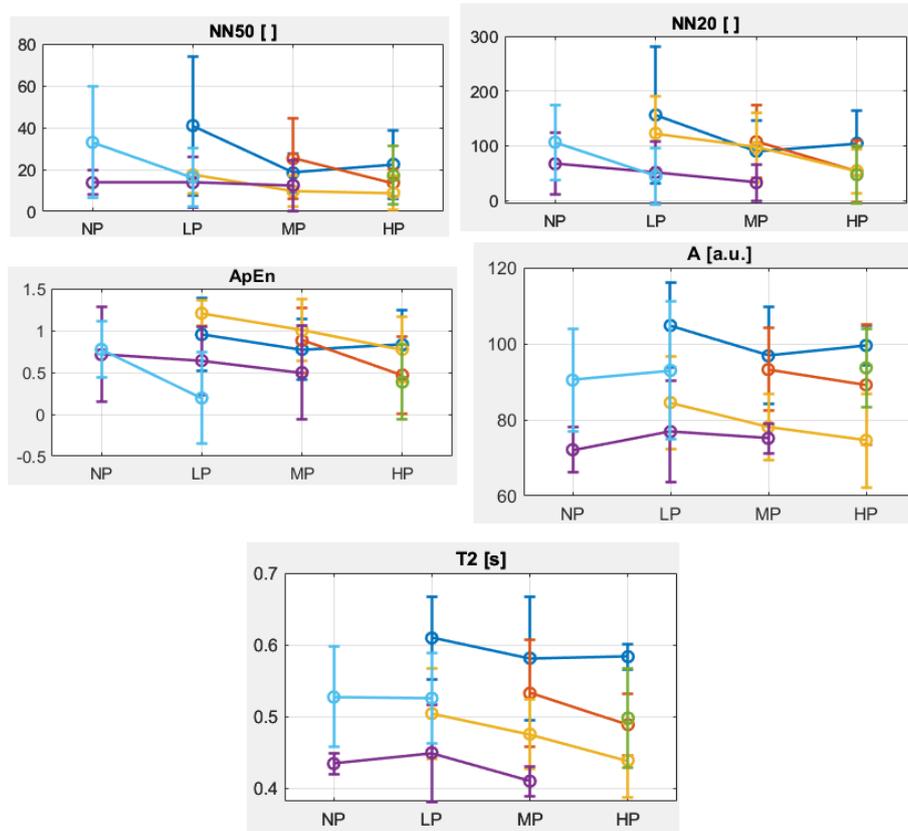


Figura 5.6 Grafici features che calano segnale PPG - 10 min

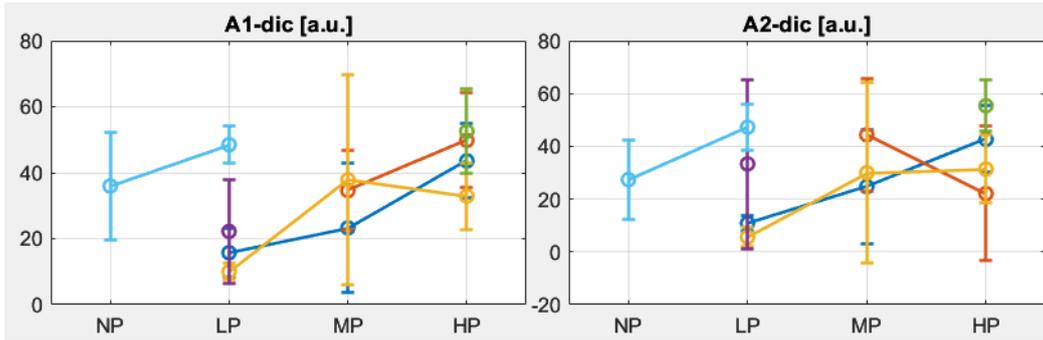


Figura 5.7 Grafici features con andamento simile segnale PPG - 10 min

Come è possibile osservare in Tabella 5.6, le features che hanno andamenti simili sono “RMSSD”, “pNN50”, “pNN20”, “A1-dic” e “A2-dic”; i grafici corrispondenti sono riportati in Figura 5.8.

Tabella 5.7 Andamento features segnale EDA - 10 min

	Fmax	SIE	meanEDA	stdEDA	slopeEDA	ShEnEDA	LogEDA	P2PRMS	NumPeak	RMSEDA	P2PEDA
1	↑↓	↓↓	↑↑	↑↑	↑↑	---	↑↑	↓↓	↓↓	↑↑	↑↑
2	↑↓	↑	↑↑	↓↓	↓↓	↑	↑↑	↑↑	↑	↑↑	↓↓
3	↑↓	↑↓	↑↓	↓↓	↑↑	↑	↑↓	↑↑	↑↓	↑↓	↓↓
4	↓↓	↑↑	↓↓	↓↓	↑↑	↓↓	↓↓	↓↓	↑↑	↓↓	↓↓
6	↑	↑	↓	↓	↑	↑	↓	↑	↓	↓	↓
	meanEDL	stdEDL	slopeEDL	meanEDR	stdEDR	freqEDR					
1	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑					
2	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓					
3	↑↓	↑↑	↑↑	↑↓	↑↓	↑↓					
4	↑↓	↓↓	↑↑	↑↓	↑↓	↑↓					
6	↓	↓	↑	↓	↓	↑					

Per quanto concerne le features del segnale EDA, in Tabella 5.7, si osserva per tutte, ad esclusione di “slopeEDA e “ShEnEDA”, un andamento simile per i soggetti che hanno dolore neuropatico.

### 5.3.3 Finestra 15 minuti

Tabella 5.8 Andamento features segnale PPG - 15 min

	meanHR	SDNN	RMSSD	SDSD	NN50	pNN50	NN20	pNN20
1	-↑↑	-↑↑	-↓↓	-↑↑	-↓↑	-↓↑	-↓↑	-↓↑
2	-↑↑	-↑↑	-↓↓	-↑↑	-↓↑	-↓↑	-↓↑	-↓↑
3	-↑↑	-↑↑	-↑↑	-↓↑	-↓↑	-↓↑	-↓↑	-↓↑
4	↑↑↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↑↓	↓↑	↑↓
5	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
6	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
	SD1	SD2	SD/SD2	LF	HF	TP	LF/HF	ApEn
1	-↓↑	-↑↑	-↓↑	-↑↑	-↓↑	-↓↑	-↓↑	-↓↑
2	-↓↑	-↓↑	-↑↑	-↑↑	-↓↑	-↑↑	-↑↑	-↓↑
3	-↑↑	-↑↑	-↑↑	-↑↑	-↓↑	-↑↑	-↑↑	-↓↑
4	↓↑	↓↑	↓↑	↑↑	↑↑	↑↑	↓↑	↑↑
5	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
6	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
	pulseAmpl	A1	A2	A	T1	T2		
1	-↓↑	-↓↑	-↓↑	-↓↑	-↓↑	-↓↑		
2	-↓↑	-↑↑	-↓↑	-↓↑	-↑↑	-↓↑		
3	-↓↑	-↑↑	-↓↑	-↓↑	-↓↑	-↓↑		
4	↑↓	↓↑	↑↓	↑↓	↓↑	↓↑		
5	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑		
6	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑		
	A1-dic	A2-dic	IPA	Auglx	RI	DiaAmpl	deltaT	
1	-↓↑	-↑↑	-↓↑	-↓↑	-↑↑	-↑↑	-↑↑	
2	-↓↑	-↑↑	-↓↑	-↓↑	-↑↑	-↑↑	-↑↑	
3	-↑↑	-↑↑	-↑↑	-↑↑	-↓↑	-↑↑	-↑↑	
4	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	
5	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	
6	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	

Come è possibile osservare in Tabella 5.8, le features relative al segnale PPG, suddiviso in finestre di lunghezza 10 minuti, che hanno un andamento crescente sono “meanHR”, e “deltaT”; i grafici corrispondenti sono riportati in Figura 5.10.

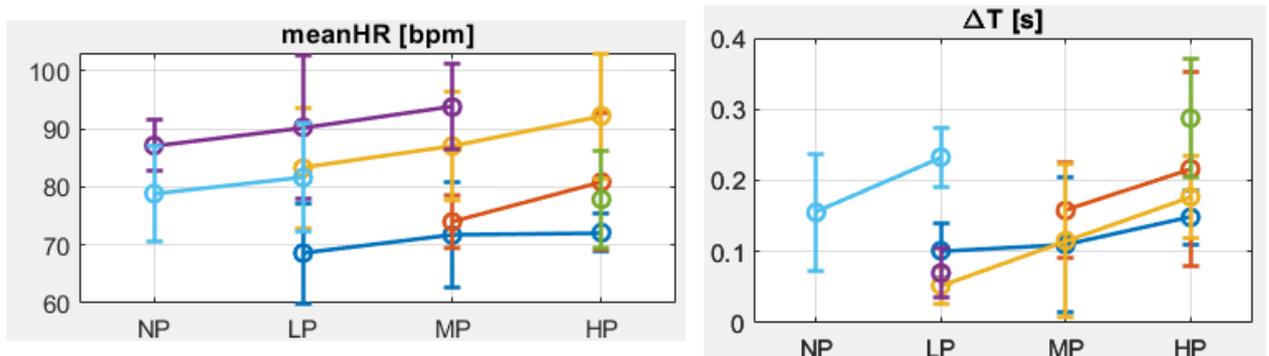


Figura 5.8 Grafici features che crescono segnale PPG - 15 min

Come è possibile osservare in Tabella 5.8, le features che hanno un andamento decrescente sono “RMSSD”, “NN50”, “NN20”, “ApEn”, “A” e “T2”; i grafici corrispondenti sono riportati in Figura 5.11.

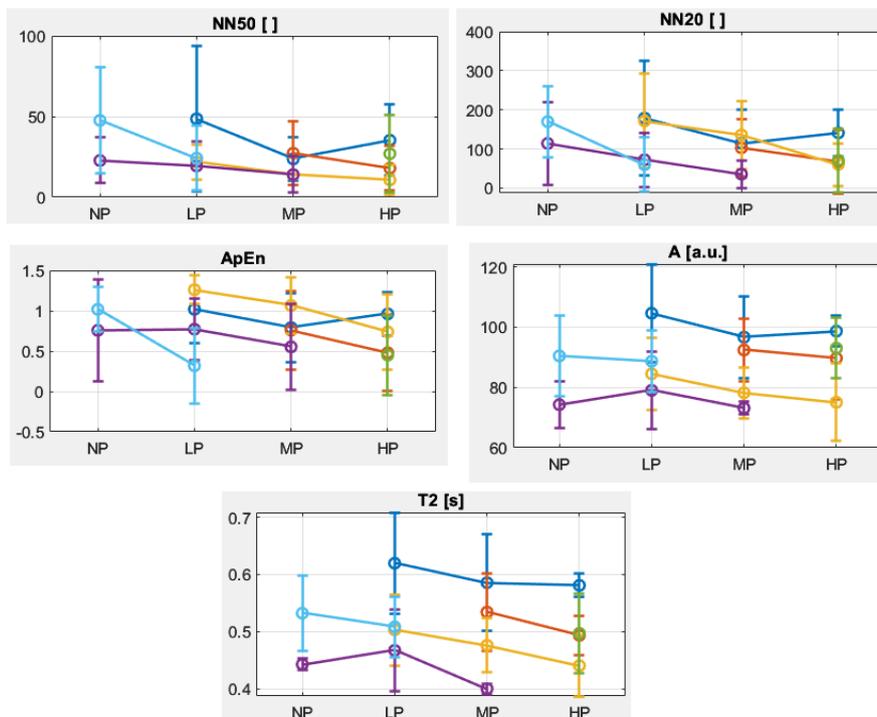


Figura 5.9 Grafici features che calano segnale PPG - 15 min

Come è possibile osservare in Tabella 5.8, le features che hanno un andamento simile sono “pNN50”, “pNN20”, “A1-dic” e “A2-dic”; i grafici corrispondenti sono riportati in Figura 5.12.

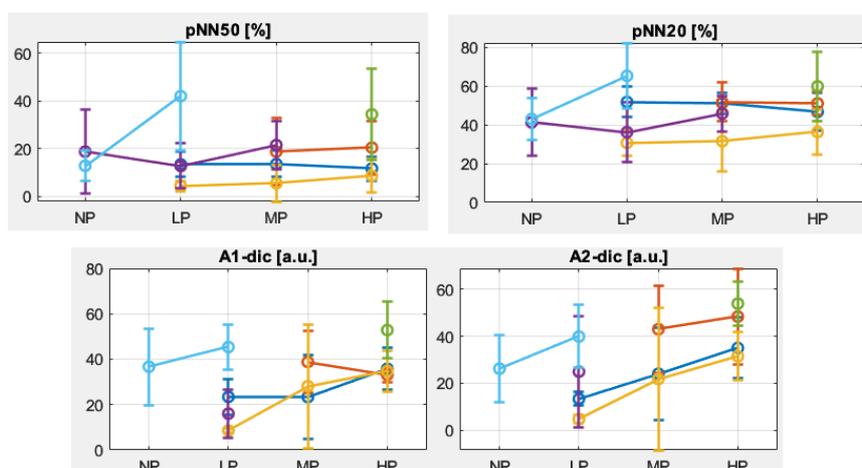


Figura 5.10 Grafici features con andamento simile segnale PPG - 15 min

Tabella 5.9 Andamento features segnale EDA - 15 min

	Fmax	SIE	meanEDA	stdEDA	slopeEDA	ShEnEDA	LogEDA	P2PRMS	NumPeak	RMSEDA	P2PEDA
1	↑↓	↑↑	↑↓	↑↓	↑↓	↑	↑↑	↑↓	↑↑	↑↓	↑↓
2	↑↓	↑↑	↑↓	↑↓	↑↓	↑	↑↑	↑↓	↑↑	↑↓	↑↓
3	↑↓	↑↑	↑↓	↑↓	↑↓	↑	↑↑	↑↓	↑↑	↑↓	↑↓
4	↑↓	↑↑	↑↓	↑↓	↑↓	↑	↑↑	↑↓	↑↑	↑↓	↑↓
5	↑↓	↑↑	↑↓	↑↓	↑↓	↑	↑↑	↑↓	↑↑	↑↓	↑↓
6	↑	↓	↓	↓	↑	↑	↓	↑	↓	↓	↓
	meanEDL	stdEDL	slopeEDL	meanEDR	stdEDR	freqEDR					
1	↑↑	↑↓	↑↑	↑↓	↑↓	↑↓					
2	↑↑	↑↓	↑↑	↑↓	↑↓	↑↓					
3	↑↑	↑↓	↑↑	↑↓	↑↓	↑↓					
4	↑↓	↑↑	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓					
5	↑↓	↑↑	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓					
6	↓	↓	↑	↓	↓	↑					

Per quanto concerne le features del segnale EDA, in Tabella 5.9, si osserva per tutte, ad esclusione di “slopeEDA e “ShEnEDA”, un andamento simile per i soggetti che hanno dolore neuropatico.

## 5.4 Classificazione

### 5.4.1 5-fold cross validation

In questo paragrafo osserviamo i risultati ottenuti dal primo metodo di classificazione, ovvero eseguendo una 5-fold cross validation per allenare e testare i modelli di machine learning. Le 4 features selezionate della features selection per ogni finestra sono state:

- 5 minuti: SDNN, meanslopeEDA, A, meanTEMP
- 10 minuti: slopeEDA, meanHR, pNN50, SD1, SD2
- 15 minuti: slopeEDA, A, pNN50, meanEDA

Le performance dei classificatori migliori, senza nessun processo di ottimizzazione, sono riportate in termini di accuratezza in Tabella 5.10. I risultati migliori sono quelli ottenuti con una finestra di lunghezza 5 minuti con i classificatori KNN e SVM.

Tabella 5.10 Risultati primo metodo di classificazione

Lunghezza della finestra	5 minuti		10 minuti	15 minuti			
	Classificatore	Weighted KNN	Fine gaussian SVM	Logic Regression Kernel	Fine Tree	Medium Tree	Logistic Regression
Accuratezza	66%	66%	63.6%	63.5%	63.5%	63.5%	63.5%

Si riportano in Tabella 5.11 i risultati in termini di sensibilità, specificità ed accuratezza per i classificatori migliori.

Tabella 5.11 5 fold cross validation - sensibilità, specificità ed accuratezza SVM e KNN

	Fine gaussian SVM	Weighted KNN
<b>Sensibilità</b>	90%	70%
<b>Specificità</b>	33%	58%
<b>Accuratezza</b>	66%	66%

## 5.4.2 Classificazione con divisione in train e test

### 5.4.2.1 5 fold cross-validation con features selection con base randomica

In questo paragrafo vengono esposti i risultati relativi alla prima strategia del secondo metodo, illustrata nel paragrafo 4.5.4, ossia quella che prevede una 5 fold cross-validation con scelta delle features in modo randomico. Sono stati suddivisi i paragrafi in base alla lunghezza della finestra utilizzata ed in base alle percentuali di training set (70% oppure 80%) e test set (30% o 20%).

#### 5.4.2.1.1 Finestra 5 minuti (70%-30%)

In Tabella 5.12 sono riportati i risultati relativi all'analisi effettuata con una finestra di lunghezza 5 minuti e una divisione di training set e test set rispettivamente del 70% e 30%.

Tabella 5.12 Tabella risultati classificazione con 1 prova random features selection finestra 5 minuti 70% train e 30% test

:: Favorite	:: Model Number	:: Model Type	:: Status	:: Accuracy (Validation)	:: Total Cost (Validation)	:: Accuracy (Test)	:: Total Cost (Test)
<input type="checkbox"/>	2	Tree	✔ Tested	66.22 %	25	50.00 %	16
<input type="checkbox"/>	3	Naive Bayes	✔ Tested	56.76 %	32	53.12 %	15
<input type="checkbox"/>	4	SVM	✔ Tested	72.97 %	20	46.88 %	17
<input type="checkbox"/>	5	KNN	✔ Tested	68.92 %	23	56.25 %	14
<input type="checkbox"/>	6	Ensemble	✔ Tested	64.86 %	26	56.25 %	14

Come miglior classificatore si è scelto di considerare l'SVM in quanto presenta un'accuratezza maggiore in fase di train, pari a 72.97% come si osserva in Tabella 5.12.

Si riportano in Figura 5.15 la matrice di confusione (sinistra) e la curva ROC (destra) del classificatore SVM in fase di train, in Figura 5.14 la matrice di confusione (sinistra) e la curva ROC (destra) relative a questo classificatore.

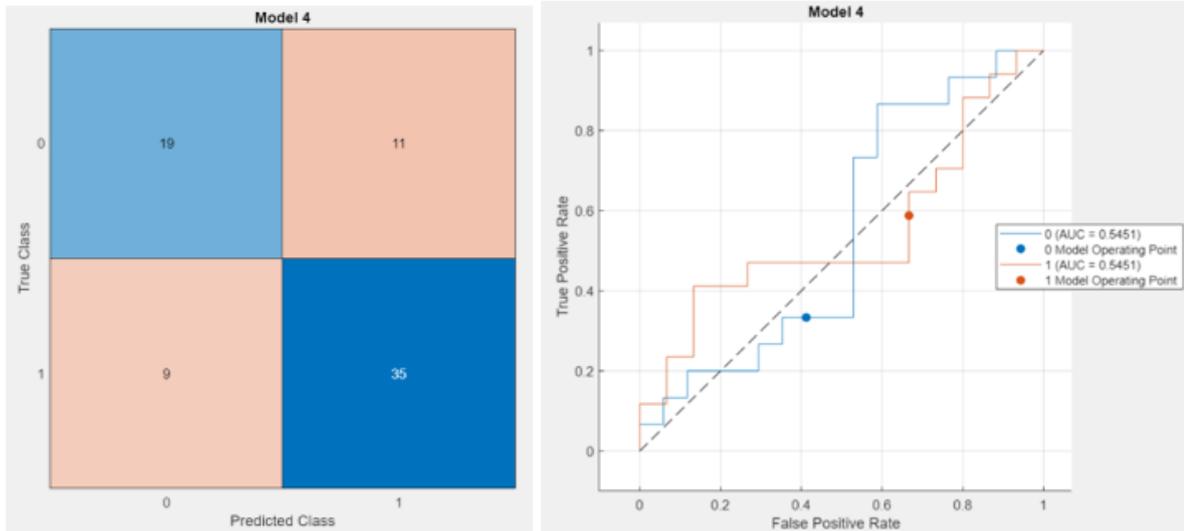


Figura 5.12 5 fold cross validation 1 prova random in features selection - Confusion matrix (sinistra) e ROC (destra) SVM train - 5 min

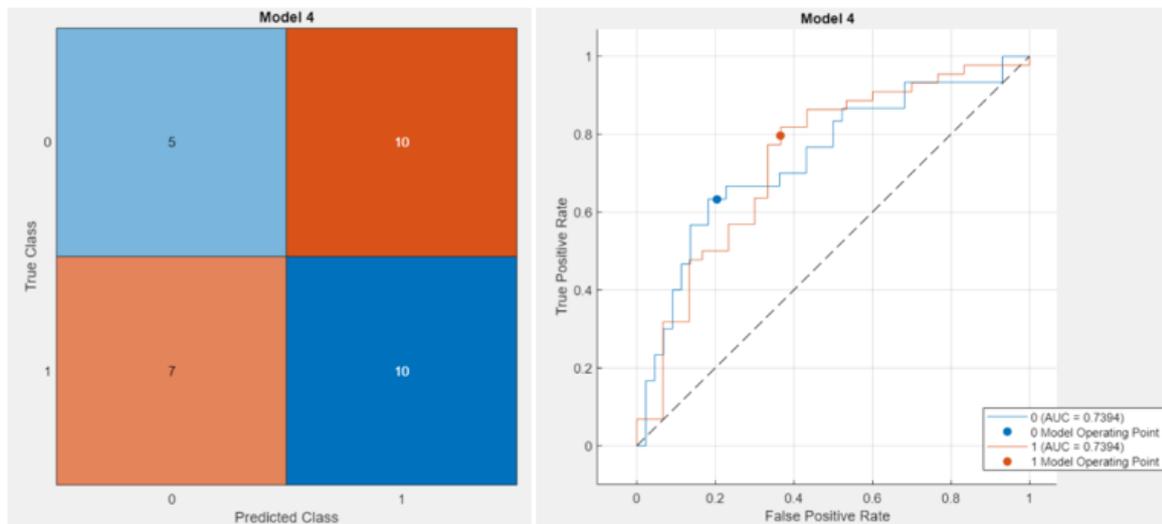


Figura 5.11 5 fold cross validation 1 prova random in features selection - Confusion matrix (sinistra) e ROC (destra) SVM test - 5 min

In Tabella 5.13 sono presentati i risultati in termini di sensibilità, specificità ed accuratezza per il classificatore SVM.

Tabella 5.13 Tabella risultati classificatore con 1 prova random features selection finestra 5 minuti 70% train e 30% test

		SVM
<b>Training</b>	<b>Sensibilità</b>	80 %
	<b>Specificità</b>	63 %
	<b>Accuratezza</b>	73 %
<b>Test</b>	<b>Sensibilità</b>	59 %
	<b>Specificità</b>	33 %
	<b>Accuratezza</b>	47 %

#### 5.4.2.1.2 Finestra 10 minuti (70%-30%)

In Tabella 5.14 sono riportati i risultati relativi all'analisi effettuata con una finestra di lunghezza 10 minuti e una divisione di training set e test set rispettivamente del 70% e 30%.

In questo caso il classificatore migliore risulta essere il Tree con un'accuratezza in fase di training di 67,87% e in fase di test di 66.67%.

Tabella 5.14 Tabella risultati classificazione con 1 prova random features selection finestra 10 minuti 70% train e 30% test

Favorite	Model Number ↑↓	Model Type	Status	Accuracy (Validation)	Total Cost (Validation)	Accuracy (Test)	Total Cost (Test)
<input type="checkbox"/>	2	Tree	✔ Tested	67.86 %	27	66.67 %	12
<input type="checkbox"/>	3	Discriminant	✔ Tested	61.90 %	32	69.44 %	11
<input type="checkbox"/>	5	Naive Bayes	✔ Tested	53.57 %	39	58.33 %	15
<input type="checkbox"/>	6	SVM	✔ Tested	65.48 %	29	63.89 %	13
<input type="checkbox"/>	7	KNN	✔ Tested	64.29 %	30	58.33 %	15
<input type="checkbox"/>	8	Ensemble	✔ Tested	64.29 %	30	66.67 %	12

Si riportano di seguito la matrice di confusione in fase di train (Figura 5.16 sinistra) e la curva ROC (Figura 5.16 destra) e in fase di test (Figura 5.17) relative a questo classificatore.

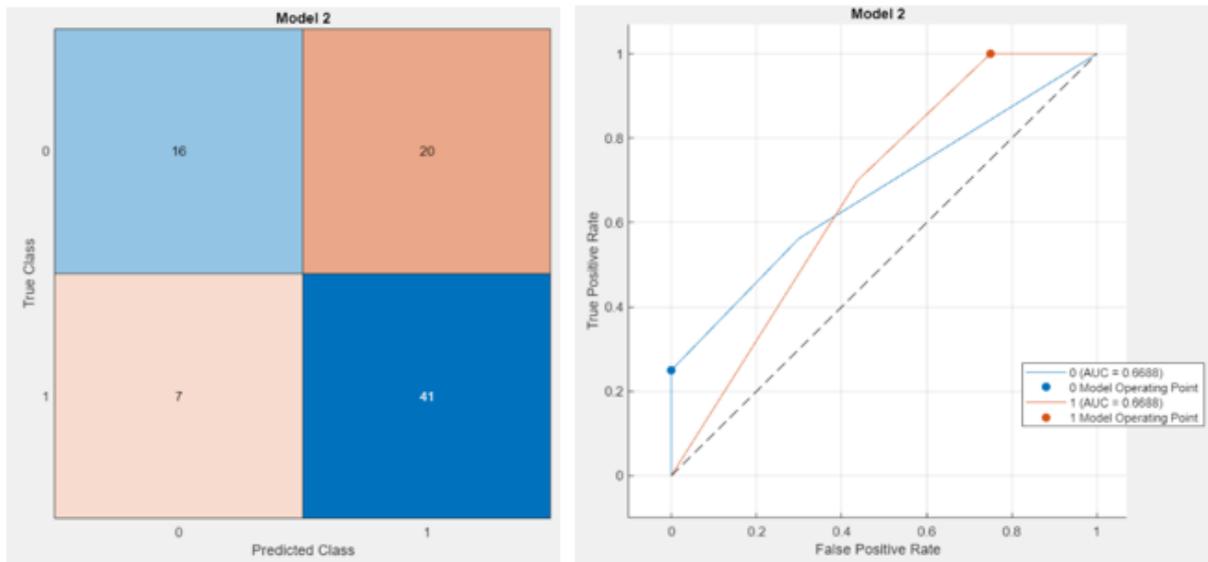


Figura 5.14 5 fold cross validation 1 prova random in features selection - Confusion matrix (sinistra) e ROC (destra) train Tree – 10 min

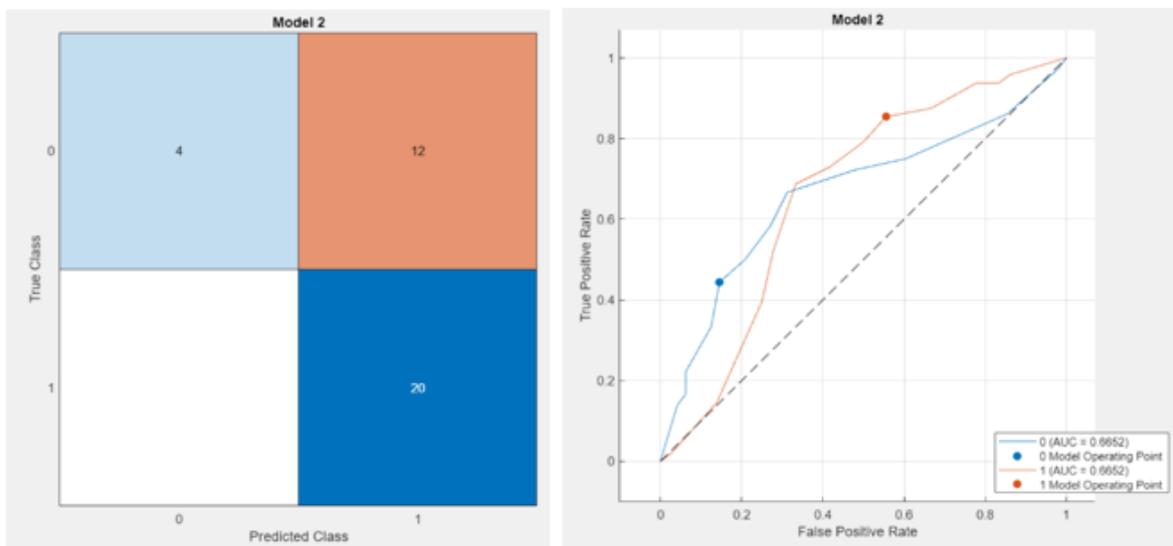


Figura 5.13 5 fold cross validation 1 prova random in features selection - Confusion matrix (sinistra) e ROC (destra) test Tree – 10 min

In Tabella 5.15 sono riportati i risultati in termini di sensibilità, specificità ed accuratezza del classificatore.

Tabella 5.15 Tabella risultati classificatori migliori con 1 prova random features selection finestra 10 minuti 70% train e 30% test

		<b>Tree</b>
<b>Training</b>	<b>Sensibilità</b>	85 %
	<b>Specificità</b>	44 %
	<b>Accuratezza</b>	68 %
<b>Test</b>	<b>Sensibilità</b>	100 %
	<b>Specificità</b>	25 %
	<b>Accuratezza</b>	67 %

#### 5.4.2.1.3 Finestra 15 minuti (70%-30%)

In tabella 5.16 sono riportati i risultati relativi all'analisi effettuata con una finestra di lunghezza 15 minuti e una divisione di training set e test set rispettivamente del 70% e 30%.

Tabella 5.16 Tabella risultati classificazione con 1 prova random features selection finestra 15 minuti 70% train e 30% test

:: Favorite	:: Model Number	:: Model Type	:: Status	:: Accuracy (Validation)	:: Total Cost (Validation)	:: Accuracy (Test)	:: Total Cost (Test)
<input type="checkbox"/>	2	Tree	✔ Tested	65.91 %	30	65.79 %	13
<input type="checkbox"/>	3	Discriminant	✔ Tested	63.64 %	32	68.42 %	12
<input type="checkbox"/>	4	Naive Bayes	✔ Tested	56.82 %	38	55.26 %	17
<input type="checkbox"/>	5	SVM	✔ Tested	65.91 %	30	50.00 %	19
<input type="checkbox"/>	6	KNN	✔ Tested	61.36 %	34	60.53 %	15
<input type="checkbox"/>	7	Ensemble	✔ Tested	62.50 %	33	65.79 %	13

Si riportano in Figura 5.18 la matrice di confusione (sinistra) e la curva ROC (destra) relative al classificatore Tree con il train set e in Figura 5.19 quelle relative al test set.

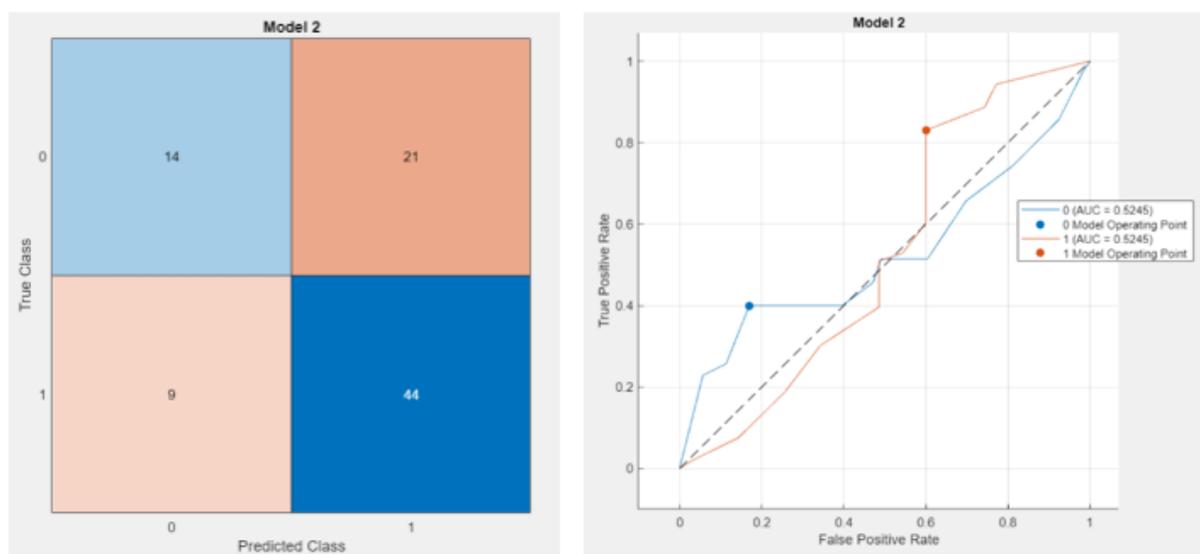


Figura 5.15 5 fold cross validation 1 prova random in features selection - Confusion matrix (sinistra) e ROC (destra) train Tree - 15 min

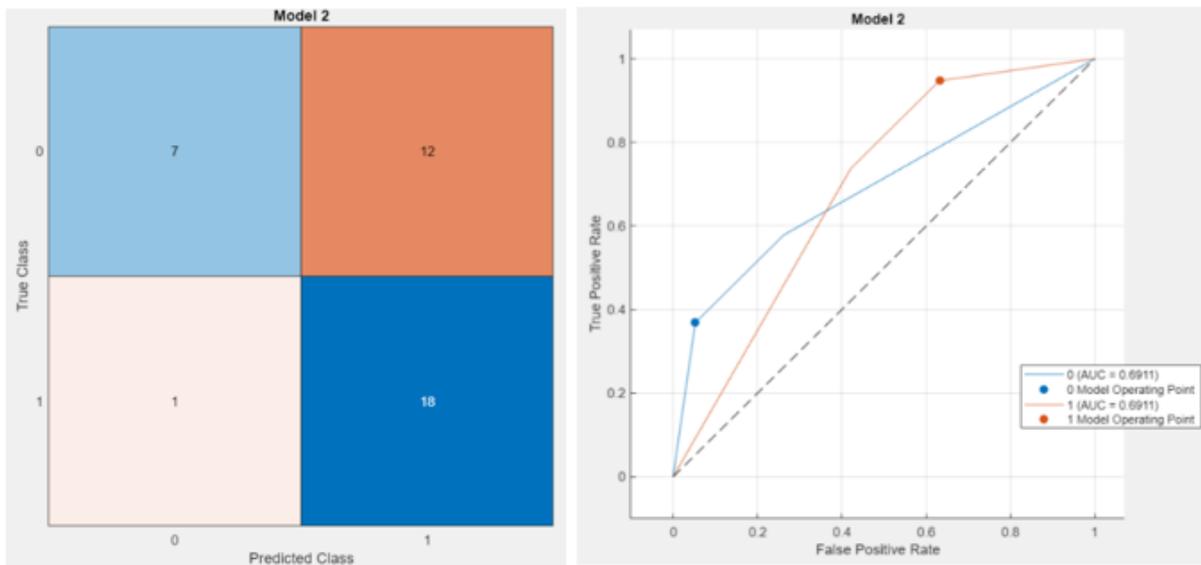


Figura 5.16 5 fold cross validation 1 prova random in features selection - Confusion matrix (sinistra) e ROC (destra) test Tree - 15 min

Si riportano in figura 5.20 la matrice di confusione (sinistra) e la curva ROC (destra) relative al classificatore SVM con train set; in Figura 5.21 i risultati relativi alla frase di test.

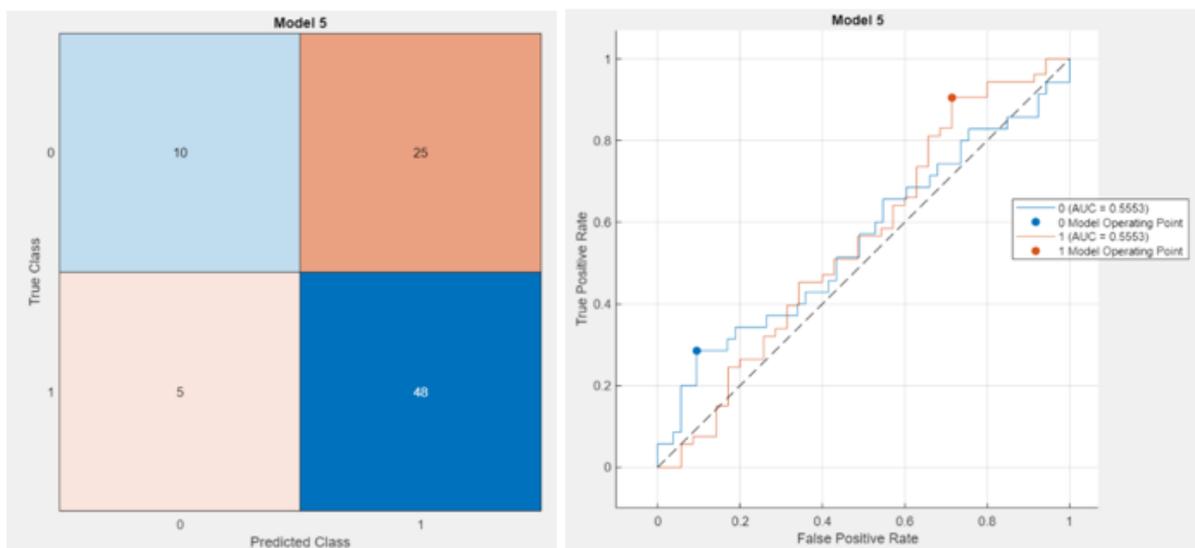


Figura 5.17 5 fold cross validation 1 prova random in features selection - Confusion matrix (sinistra) e ROC (destra) train SVM - 10 min

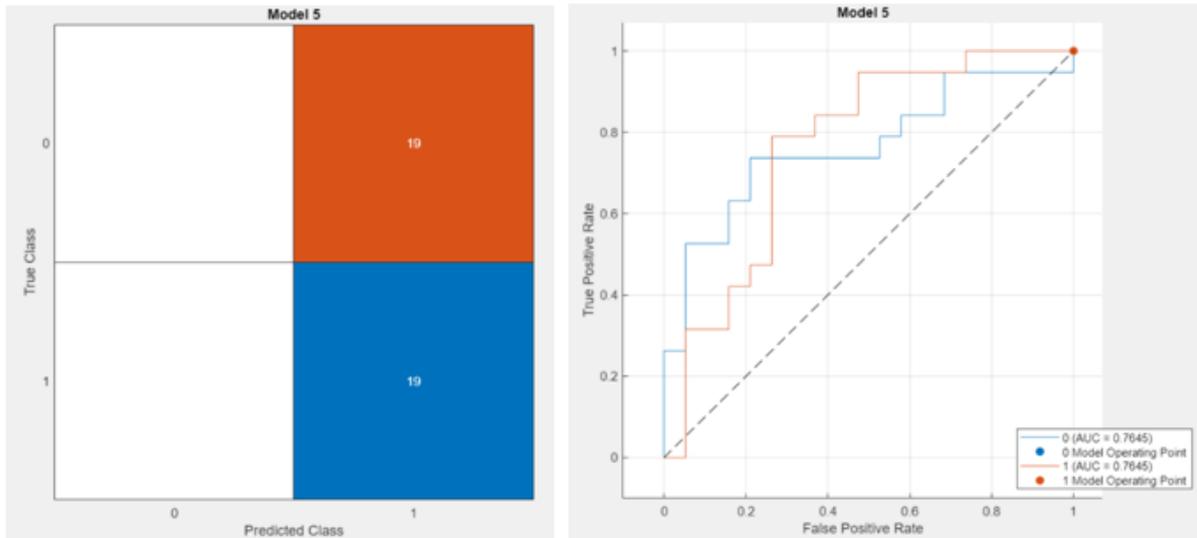


Figura 5.18 5 fold cross validation 1 prova random in features selection - Confusion matrix (sinistra) e ROC (destra) test SVM - 10 min

In Tabella 5.17 i risultati dei classificatori in termini di sensibilità, specificità ed accuratezza.

Tabella 5.17 Tabella risultati classificatori con 1 prova random features selection finestra 15 minuti 70% train e 30% test

		Tree	SVM
Training	Sensibilità	83 %	91 %
	Specificità	40 %	29 %
	Accuratezza	66 %	65 %
Test	Sensibilità	95 %	100 %
	Specificità	36 %	0 %
	Accuratezza	66 %	64 %

#### 5.4.2.1.4 Finestra 5 minuti (80%-20%)

In Tabella 5.18 sono riportati i risultati relativi all'analisi effettuata con una finestra di lunghezza 5 minuti e una divisione di training set e test set rispettivamente dell'80% e del 20%.

Tabella 5.18 Tabella risultati classificatori 5 fold cross validation 1 prova random in features selection - 5 min

:: Favorite	:: Model Number	:: Model Type	:: Status	:: Accuracy (Validation)	:: Total Cost (Validation)	:: Accuracy (Test)	:: Total Cost (Test)
<input type="checkbox"/>	2	Tree	✔ Tested	64.71 %	30	42.86 %	12
<input type="checkbox"/>	3	Discriminant	✔ Tested	75.29 %	21	42.86 %	12
<input type="checkbox"/>	4	Naive Bayes	✔ Tested	62.35 %	32	42.86 %	12
<input type="checkbox"/>	6	SVM	✔ Tested	75.29 %	21	38.10 %	13
<input type="checkbox"/>	7	KNN	✔ Tested	75.29 %	21	33.33 %	14
<input type="checkbox"/>	8	Ensemble	✔ Tested	64.71 %	30	52.38 %	10

Si riportano in Figura 5.22 la matrice di confusione (sinistra) e la curva ROC (destra) relative al classificatore Discriminat per la fase di test; in Figura 5.23 per la fase di test.

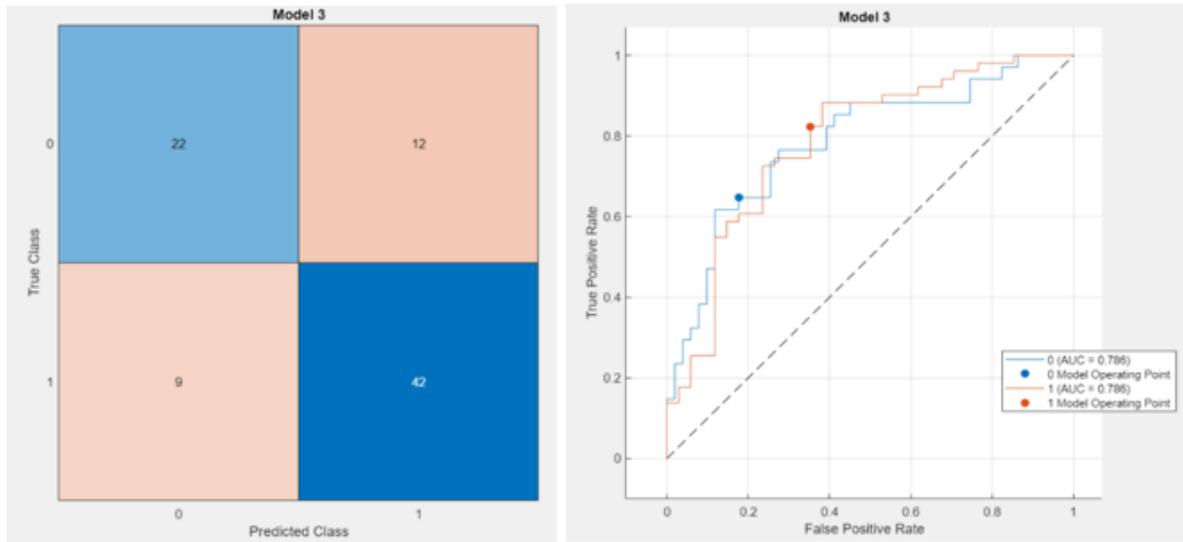


Figura 5.19 5 fold cross validation 1 prova random in features selection – Confusion matrix (sinistra) e ROC (destra) train Discriminant - 5 min

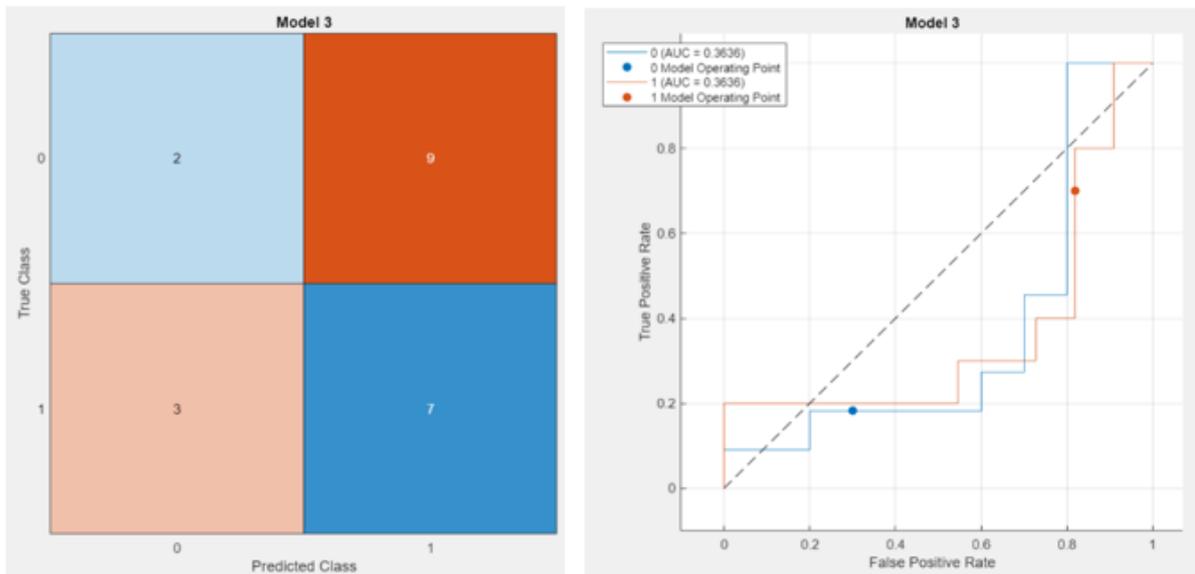


Figura 5.20 5 fold cross validation 1 prova random in features selection – Confusion matrix (sinistra) e ROC (destra) test Discriminant - 5 min

In Figura 5.24 sono rappresentate la matrice di confusione (sinistra) e la curva ROC (destra) relative alla fase di train del classificatore SVM; in Figura 5.25 quelle relative alla fase di test.

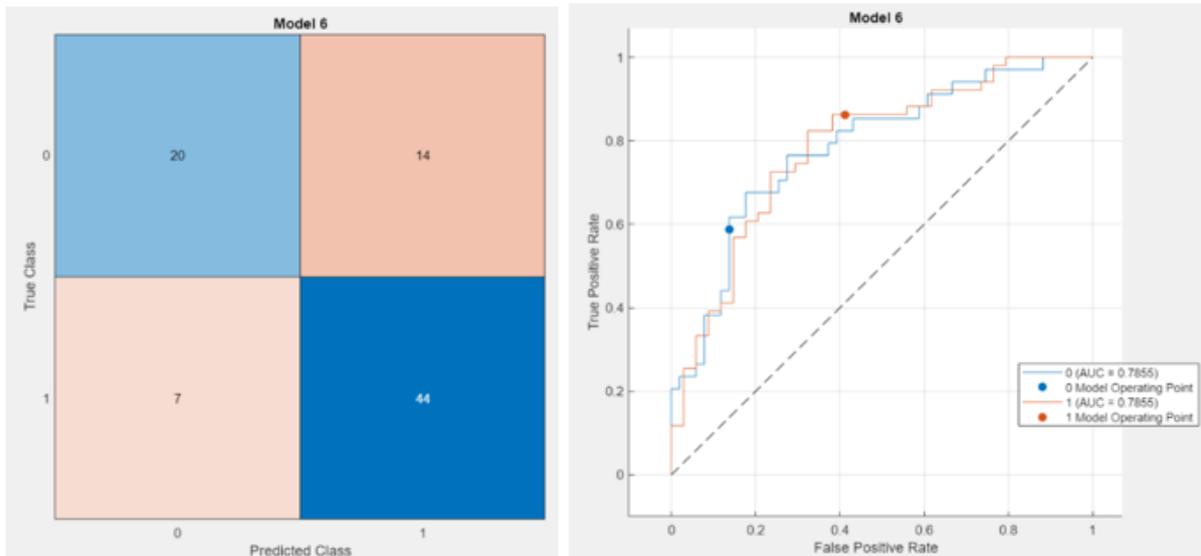


Figura 5.21 5 fold cross validation 1 prova random in features selection – Confusion matrix (sinistra) e ROC (destra) train SVM - 5 min Discriminant

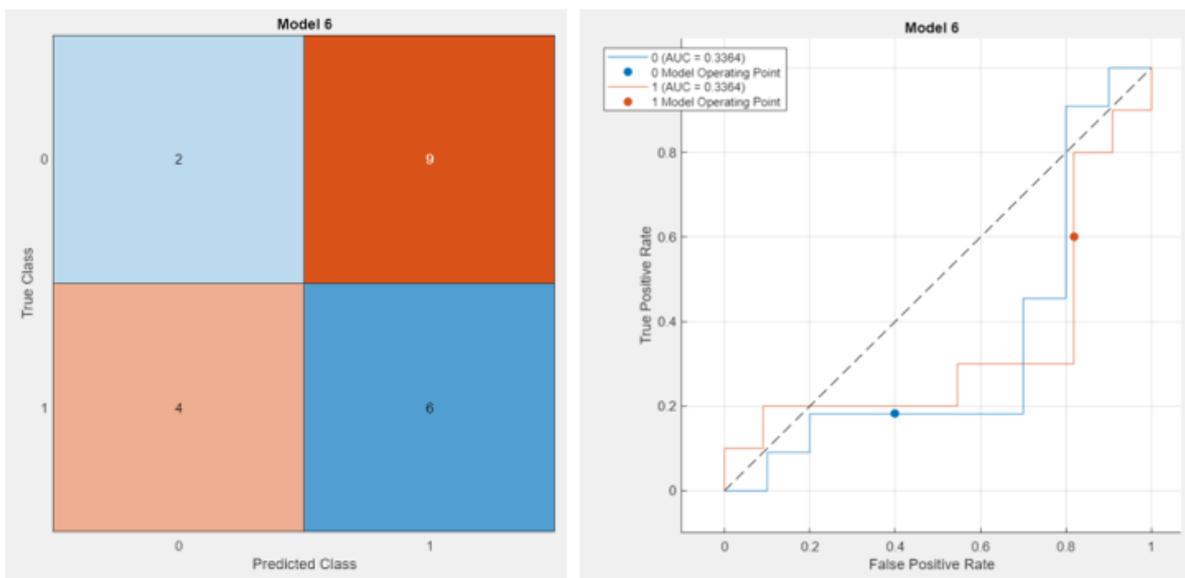


Figura 5.22 5 fold cross validation 1 prova random in features selection – Confusion matrix (sinistra) e ROC (destra) train SVM - 5 min Discriminant

In Figura 5.26 sono mostrate la matrice di confusione (sinistra) e la curva ROC (destra) relative alla fase di train del classificatore KNN, in Figura 5.27 troviamo, invece quelle relative alla fase di test.

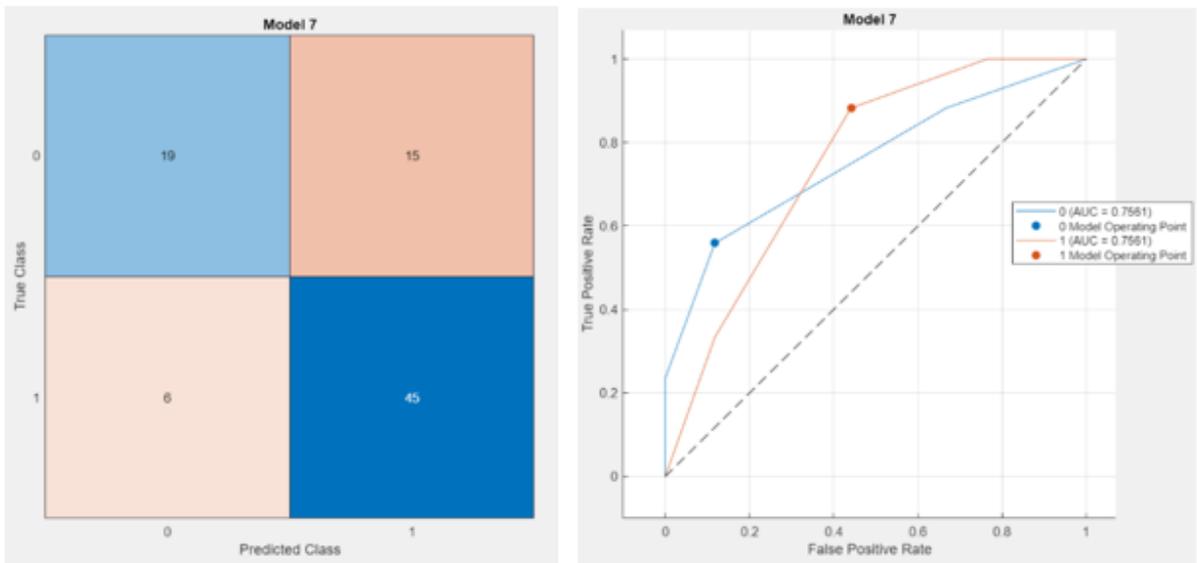


Figura 5.23 5 fold cross validation 1 prova random in features selection – Confusion matrix (sinistra) e ROC (destra) train KNN – 5 min

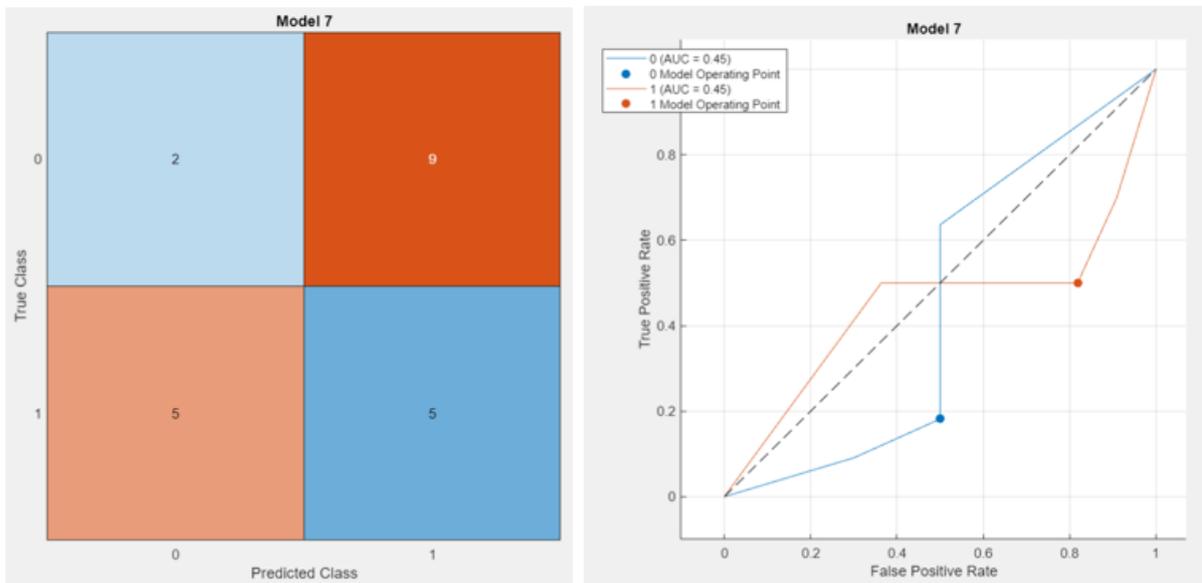


Figura 5.24 5 fold cross validation 1 prova random in features selection – Confusion matrix (sinistra) e ROC (destra) train KNN – 5 min

In Tabella 5.19 sono presentati i risultati in termini di sensibilità, specificità ed accuratezza dei tre classificatori.

Tabella 5.19 Tabella risultati classificatori con 1 prova random features selection finestra 5 minuti 80% train e 20% test

		Discriminant	SVM	KNN
Training	Sensibilità	82 %	82 %	88 %
	Specificità	65 %	59 %	56 %
	Accuratezza	75 %	75 %	75 %
Test	Sensibilità	70 %	60 %	50 %
	Specificità	18 %	18 %	18 %
	Accuratezza	42 %	38 %	33 %

#### 5.4.2.1.5 Finestra 10 minuti (80%-20%)

In Tabella 5.20 sono riportati i risultati relativi all'analisi effettuata con una finestra di lunghezza 10 minuti e una divisione di training set e test set rispettivamente dell'80% e del 20%.

Tabella 5.20 Tabella risultati classificatori 5 fold cross validation 1 prova random in features selection - 10 min

:: Favorite	:: Model Number	:: Model Type	:: Status	:: Accuracy (Validation)	:: Total Cost (Validation)	:: Accuracy (Test)	:: Total Cost (Test)
<input type="checkbox"/>	2	Tree	✔ Tested	75.00 %	24	58.33 %	10
<input type="checkbox"/>	3	Discriminant	✔ Tested	59.38 %	39	58.33 %	10
<input type="checkbox"/>	4	Naive Bayes	✔ Tested	55.21 %	43	54.17 %	11
<input type="checkbox"/>	5	SVM	✔ Tested	61.46 %	37	62.50 %	9
<input type="checkbox"/>	6	KNN	✔ Tested	66.67 %	32	50.00 %	12
<input type="checkbox"/>	7	Ensemble	✔ Tested	70.83 %	28	54.17 %	11

Si riportano in Figura 5.28 (train) e Figura 5.29 (test) di seguito la matrice di confusione (sinistra) e la curva ROC (destra) relative al classificatore Tree.

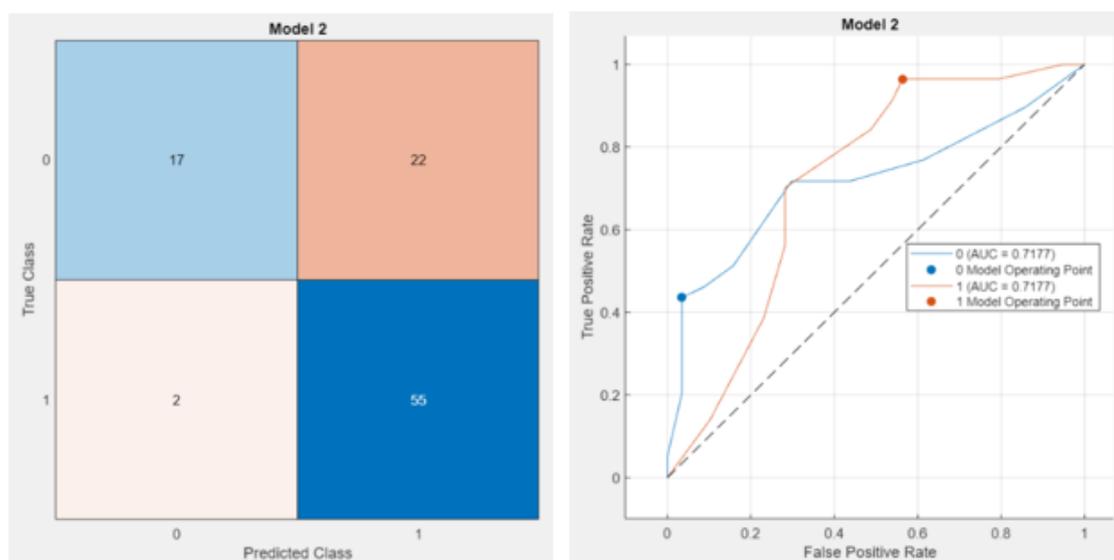


Figura 5.25 5 fold cross validation 1 prova random in features selection – Confusion matrix (sinistra) e ROC (destra) train Tree - 10 min

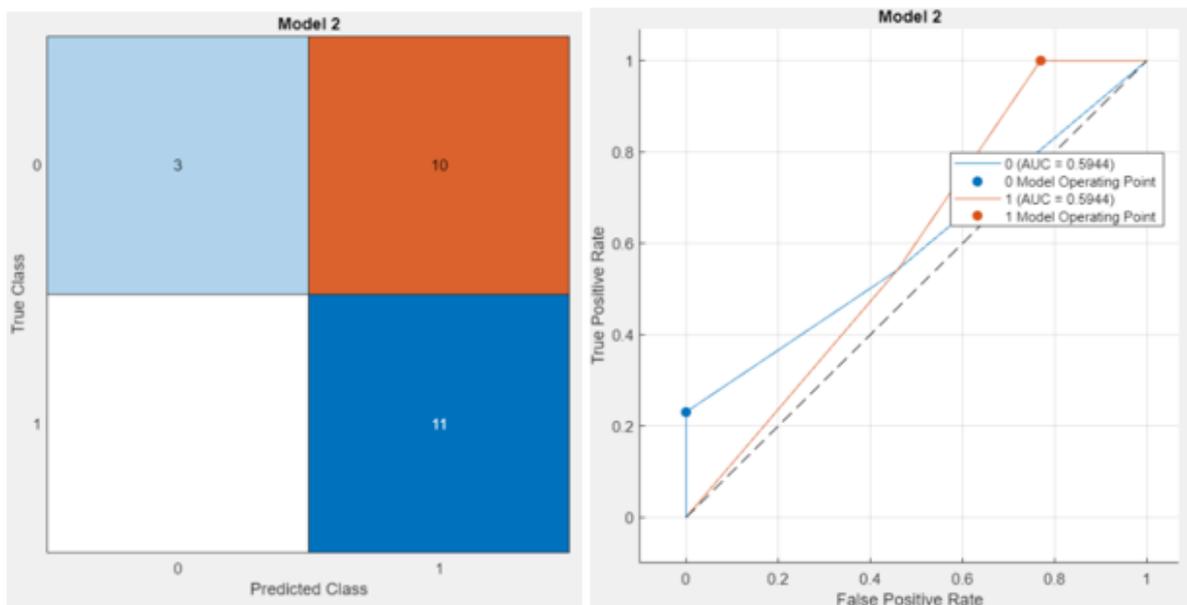


Figura 5.26 5 fold cross validation 1 prova random in features selection – Confusion matrix (sinistra) e ROC (destra) test Tree - 10 min

In Tabella 5.21 sono riportati i risultati in termini di sensibilità, specificità ed accuratezza.

Tabella 5.21 Tabella risultati classificatore tree con 1 prova random features selection finestra 10 minuti 80% train e 20% test

		Tree
<b>Training</b>	<b>Sensibilità</b>	96%
	<b>Specificità</b>	23 %
	<b>Accuratezza</b>	75 %
<b>Test</b>	<b>Sensibilità</b>	100 %
	<b>Specificità</b>	23 %
	<b>Accuratezza</b>	58 %

### 5.4.2.1.6 Finestra 15 minuti (80%-20%)

In Tabella 5.22 sono riportati i risultati relativi all'analisi effettuata con una finestra di lunghezza 15 minuti e una divisione di training set e test set rispettivamente dell'80% e del 30%.

Tabella 5.22 Tabella risultati classificazione con 1 prova random features selection finestra 15 minuti 80% train e 20% test

Favorite	Model Number	Model Type	Status	Accuracy (Validation)	Total Cost (Validation)	Accuracy (Test)	Total Cost (Test)
<input type="checkbox"/>	2	Tree	✔ Tested	74.26 %	26	64.00 %	9
<input type="checkbox"/>	3	Discriminant	✔ Tested	65.35 %	35	64.00 %	9
<input type="checkbox"/>	4	Naive Bayes	✔ Tested	64.36 %	36	40.00 %	15
<input type="checkbox"/>	5	SVM	✔ Tested	65.35 %	35	60.00 %	10
<input type="checkbox"/>	6	KNN	✔ Tested	66.34 %	34	60.00 %	10
<input type="checkbox"/>	7	Ensemble	✔ Tested	73.27 %	27	56.00 %	11

Si riportano in Figura 5.30 la matrice di confusione e la curva ROC relative alla fase di train, e in Figura 5.31 relative alla fase di test, per il classificatore Tree.

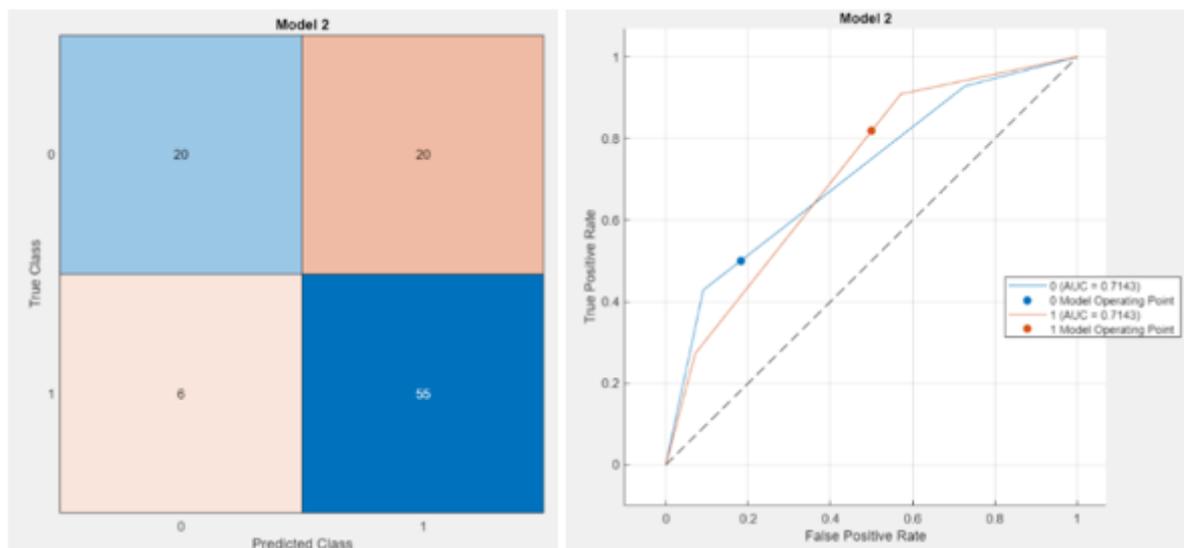


Figura 5.27 5 fold cross validation 1 prova random in features selection – Confusion matrix (sinistra) e ROC (destra) train 80 Tree - 15 min

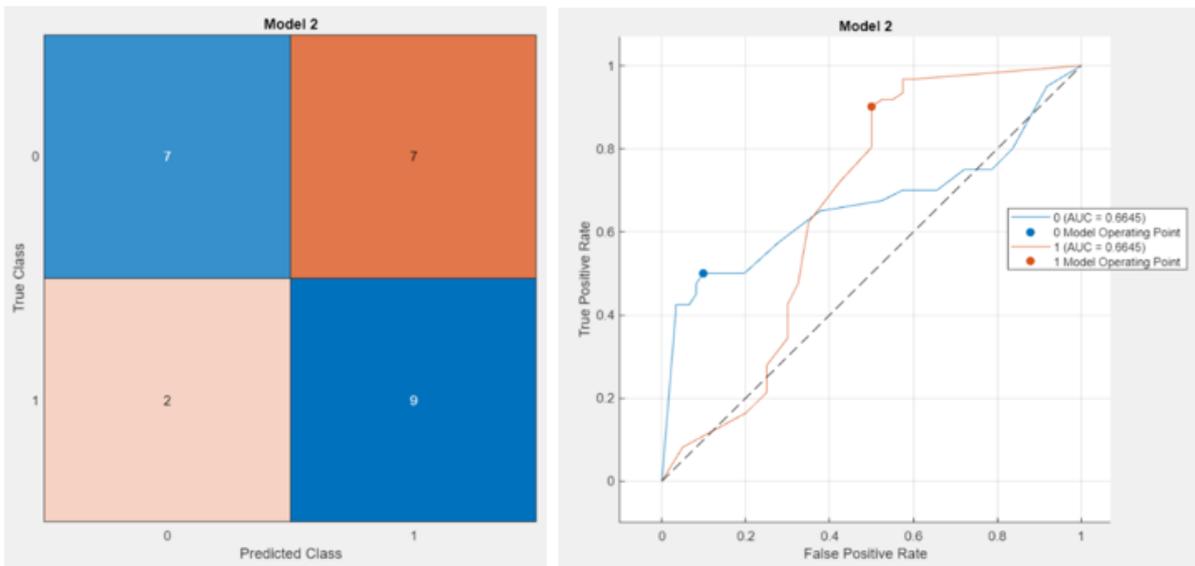


Figura 5.28 5 fold cross validation 1 prova random in features selection – Confusion matrix (sinistra) e ROC (destra) test 80 Tree - 15 min

In Tabella 5.23 sono riportati i risultati in termini di sensibilità, specificità ed accuratezza.

Tabella 5.23 Tabella risultati classificatore Tree con 1 prova random features selection finestra 15 minuti 80% train e 20% test

		<b>Tree</b>
<b>Training</b>	<b>Sensibilità</b>	75 %
	<b>Specificità</b>	67 %
	<b>Accuratezza</b>	74 %
<b>Test</b>	<b>Sensibilità</b>	65 %
	<b>Specificità</b>	60 %
	<b>Accuratezza</b>	64 %

### 5.4.2.2 5 fold cross-validation con features selection su base di permutation test

In questo paragrafo vengono esposti i risultati relativi alla seconda strategia del secondo metodo, illustrata nel paragrafo 4.5.4, ossia quella che prevede una 5 fold cross-validation con scelta delle features attraverso un permutation test. Sono stati suddivisi i paragrafi in base alla lunghezza della finestra utilizzata ed in base alle percentuali di training set (70% oppure 80%) e test set (30% o 20%).

#### 5.4.2.2.1 Finestra 5 minuti (70%-30%)

In Tabella 5.24 sono riportati i risultati relativi all'analisi effettuata con una finestra di lunghezza 5 minuti e una divisione di training set e test set rispettivamente del 70% e 30%.

*Tabella 5.24 Tabella risultati classificazione con 10 prove random features selection finestra 5 minuti 70% train e 30% test*

<input type="checkbox"/>	L	Algoritmo	Testato	70% Train / 30% Test	10	80% Train / 20% Test	18
<input type="checkbox"/>	3	Discriminant	✔ Tested	60.81 %	29	43.75 %	18
<input type="checkbox"/>	4	Naive Bayes	✔ Tested	71.62 %	21	62.50 %	12
<input type="checkbox"/>	7	SVM	✔ Tested	62.16 %	28	68.75 %	10
<input type="checkbox"/>	8	KNN	✔ Tested	59.46 %	30	53.12 %	15
<input type="checkbox"/>	9	Ensemble	✔ Tested	71.62 %	21	43.75 %	18

Si riportano in Figura 5.32 di seguito la matrice di confusione (sinistra) e la curva ROC (destra) relative al classificatore Tree in fase di train (vedere figura 5.33 per il test).

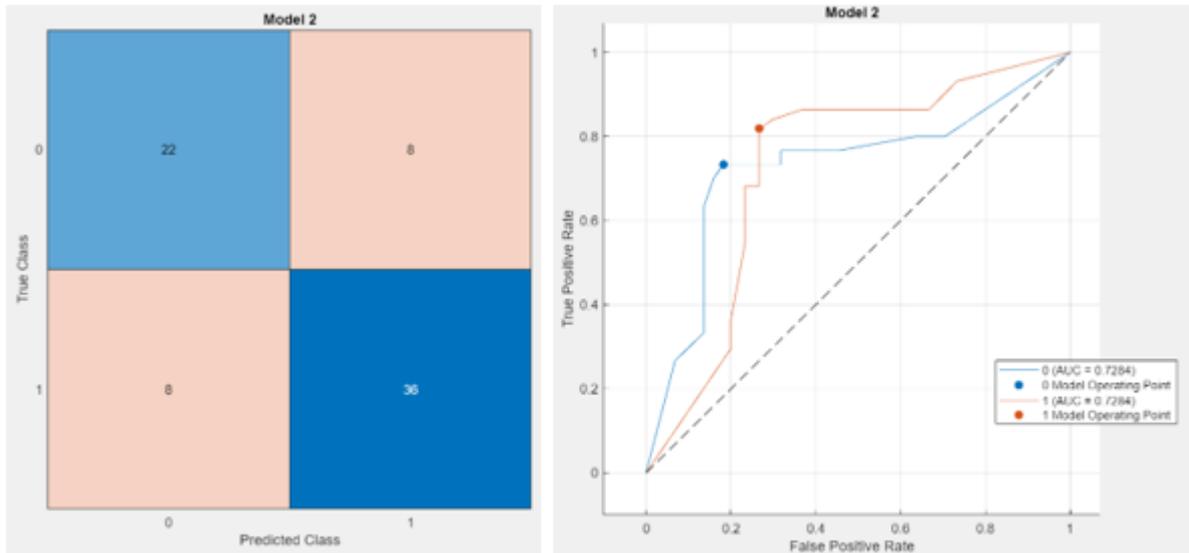


Figura 5.29 5 fold cross validation 10 prove random in features selection – Confusion matrix (sinistra) e ROC (destra) train Tree - 5 min

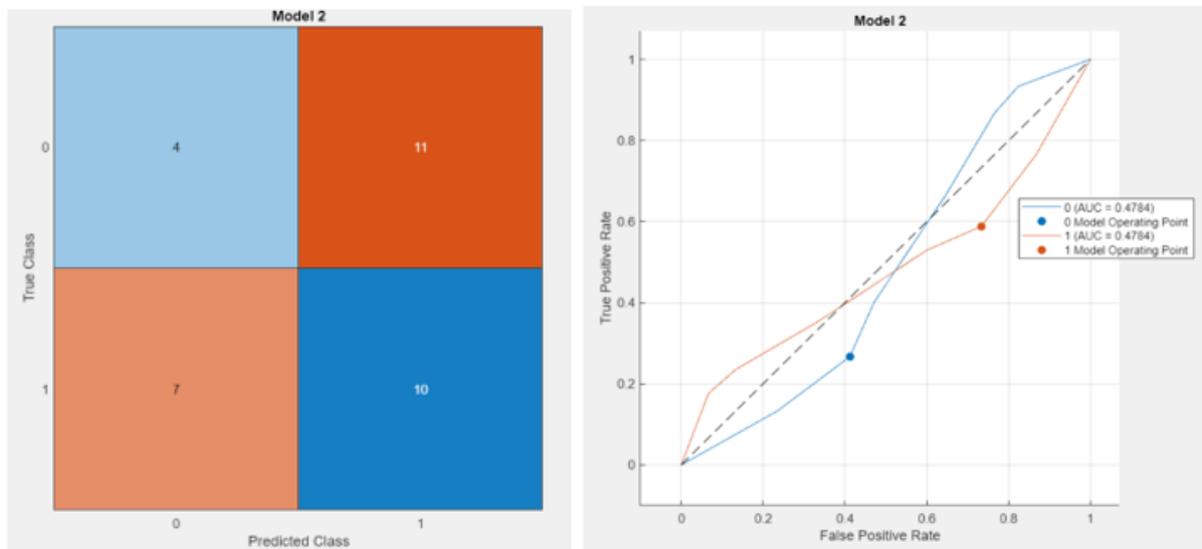


Figura 5.30 5 fold cross validation 10 prove random in features selection – Confusion matrix (sinistra) e ROC (destra) test Tree - 5 min

In Tabella 5.25 sono riportati i risultati in termini di specificità sensibilità ed accuratezza.

*Tabella 5.25 Tabella risultati classificatore Tree con 10 prove random features selection finestra 5 minuti 70% train e 30% test*

		<b>Tree</b>
<b>Training</b>	<b>Sensibilità</b>	82 %
	<b>Specificità</b>	73 %
	<b>Accuratezza</b>	78 %
<b>Test</b>	<b>Sensibilità</b>	59 %
	<b>Specificità</b>	27 %
	<b>Accuratezza</b>	44 %

#### 5.4.2.2.2 Finestra 10 minuti (70%-30%)

In Tabella 5.26 sono riportati i risultati relativi all'analisi effettuata con una finestra di lunghezza 10 minuti e una divisione di training set e test set rispettivamente del 70% e 30%.

*Tabella 5.26 Tabella risultati classificazione con 10 prove random features selection finestra 10 minuti 70% 30%*

:: Favorite	:: Model Number	:: Model Type	:: Status	:: Accuracy (Validation)	:: Total Cost (Validation)	:: Accuracy (Test)	:: Total Cost (Test)
<input type="checkbox"/>	2	Tree	✔ Tested	57.14 %	36	58.33 %	15
<input type="checkbox"/>	3	Discriminant	✔ Tested	67.86 %	27	66.67 %	12
<input type="checkbox"/>	4	Naive Bayes	✔ Tested	60.71 %	33	58.33 %	15
<input type="checkbox"/>	5	SVM	✔ Tested	66.67 %	28	52.78 %	17
<input type="checkbox"/>	6	KNN	✔ Tested	66.67 %	28	66.67 %	12
<input type="checkbox"/>	7	Ensemble	✔ Tested	60.71 %	33	52.78 %	17

Si riportano in Figura 5.34 di seguito la matrice di confusione (sinistra) e la curva ROC (destra) relative al classificatore Discriminant in fase di train (vedere figura 5.35 per il test).

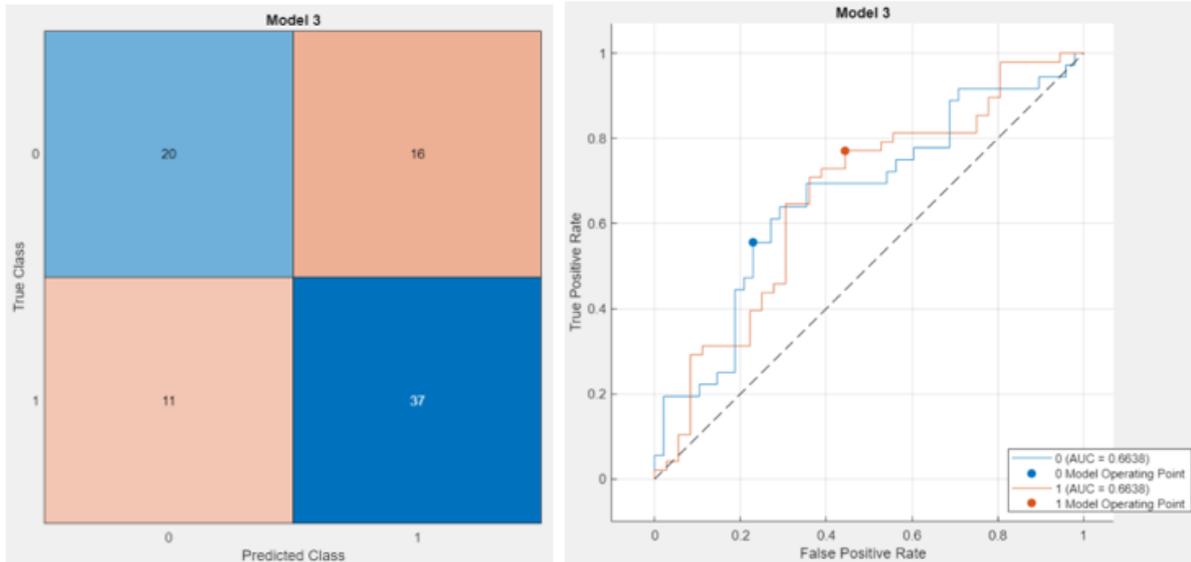


Figura 5.31 5 fold cross validation 10 prove random in features selection – Confusion matrix (sinistra) e ROC (destra) train Discriminant - 10 min

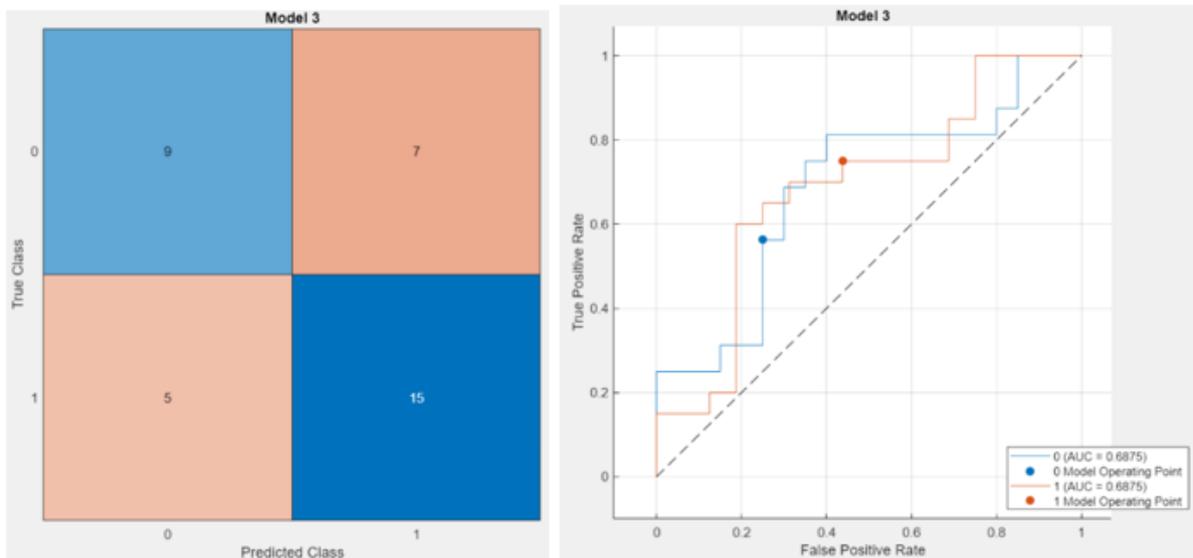


Figura 5.32 5 fold cross validation 10 prove random in features selection – Confusion matrix (sinistra) e ROC (destra) test Discriminant - 10 min

In Tabella 5.27 sono riportati i risultati in termini di sensibilità, specificità ed accuratezza.

Tabella 5.27 Tabella risultati classificatore Discriminant con 10 prove random features selection finestra 10 minuti 70% 30%

		<b>Discriminant</b>
<b>Training</b>	<b>Sensibilità</b>	77 %
	<b>Specificità</b>	55 %
	<b>Accuratezza</b>	68 %
<b>Test</b>	<b>Sensibilità</b>	75 %
	<b>Specificità</b>	56 %
	<b>Accuratezza</b>	67 %

#### 5.4.2.2.3 Finestra 15 minuti (70%-30%)

In Tabella 5.28 sono riportati i risultati relativi all'analisi effettuata con una finestra di lunghezza 10 minuti e una divisione di training set e test set rispettivamente del 70% e 30%.

Tabella 5.28 Tabella risultati classificazione con 10 prove random features selection finestra 15 minuti 70% 30%

:: Favorite	:: Model Number	:: Model Type	:: Status	:: Accuracy (Validation)	:: Total Cost (Validation)	:: Accuracy (Test)	:: Total Cost (Test)
<input type="checkbox"/>	2	Tree	✔ Tested	61.36 %	34	44.74 %	21
<input type="checkbox"/>	3	Discriminant	✔ Tested	59.09 %	36	50.00 %	19
<input type="checkbox"/>	4	Naive Bayes	✔ Tested	64.77 %	31	39.47 %	23
<input type="checkbox"/>	5	SVM	✔ Tested	61.36 %	34	52.63 %	18
<input type="checkbox"/>	6	KNN	✔ Tested	64.77 %	31	55.26 %	17
<input type="checkbox"/>	7	Ensemble	✔ Tested	63.64 %	32	52.63 %	18

Si riportano in Figura 5.36 di seguito la matrice di confusione (sinistra) e la curva ROC (destra) relative al classificatore KNN in fase di train (vedere figura 5.37 per il test).

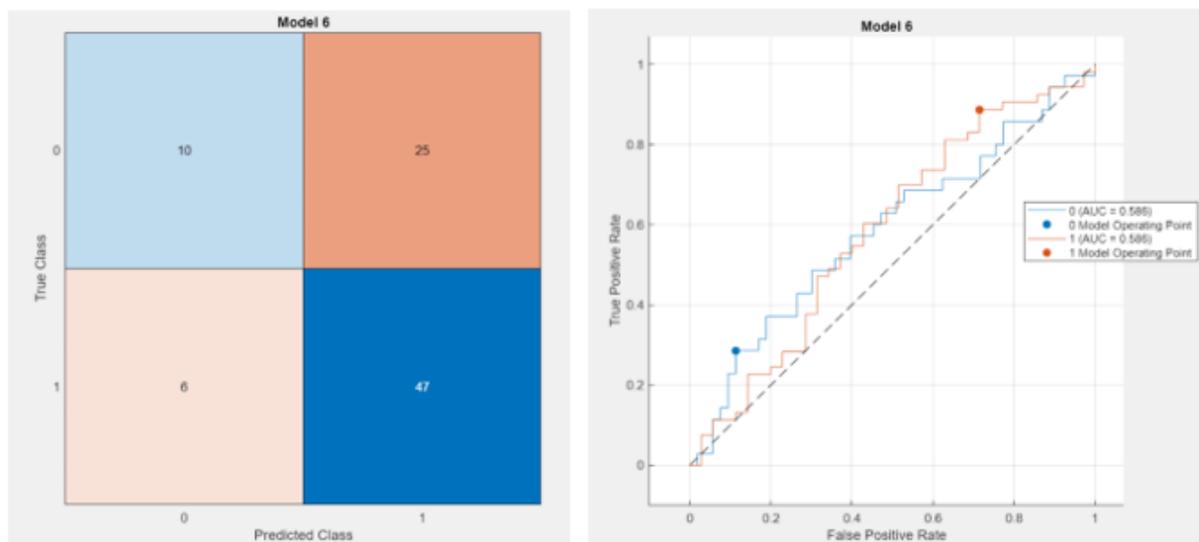


Figura 5.33 5 fold cross validation 10 prove random in features selection – Confusion matrix (sinistra) e ROC (destra) train KNN - 15 min

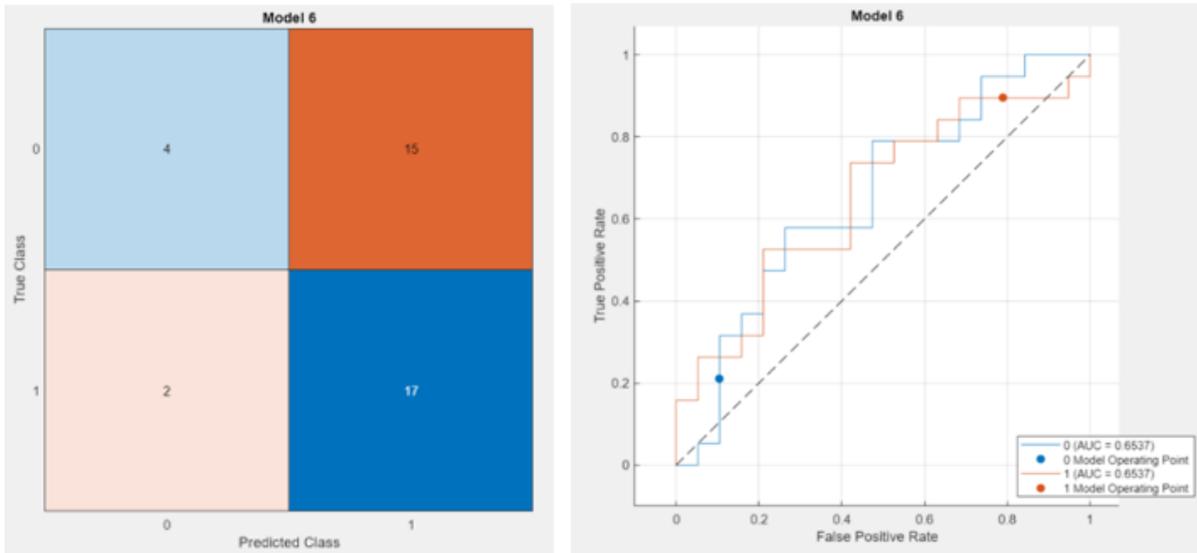


Figura 5.34 5 fold cross validation 10 prove random in features selection – Confusion matrix (sinistra) e ROC (destra) test KNN - 15 min

Si riportano in Figura 5.38 di seguito la matrice di confusione (sinistra) e la curva ROC (destra) relative al classificatore Naive Bayes in fase di train (vedere figura 5.39 per il test).

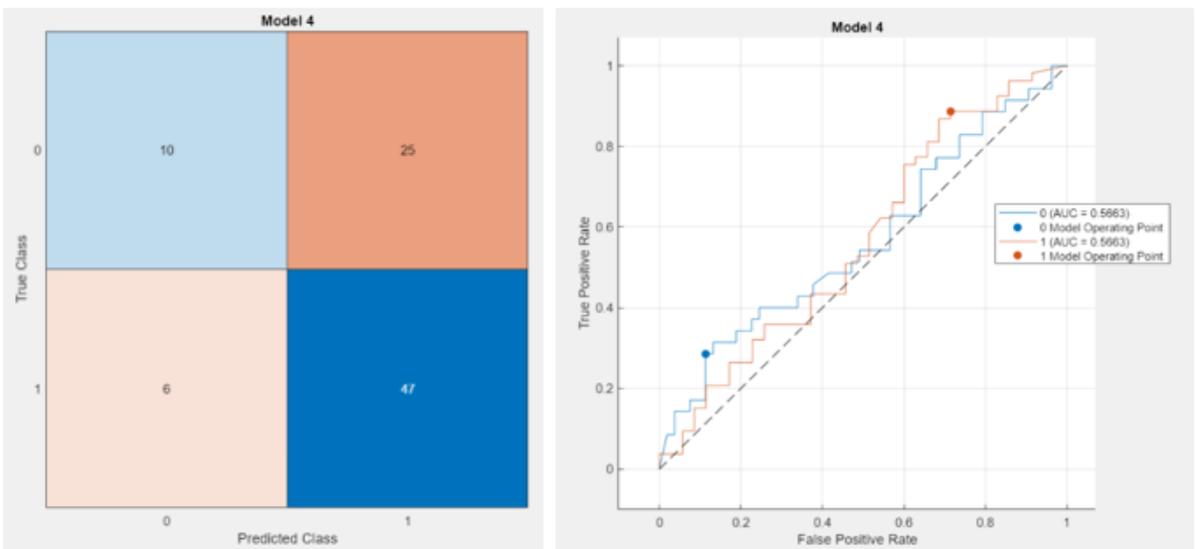


Figura 5.35 5 fold cross validation 10 prove random in features selection – Confusion matrix (sinistra) e ROC (destra) train Naive Bayes - 15 min

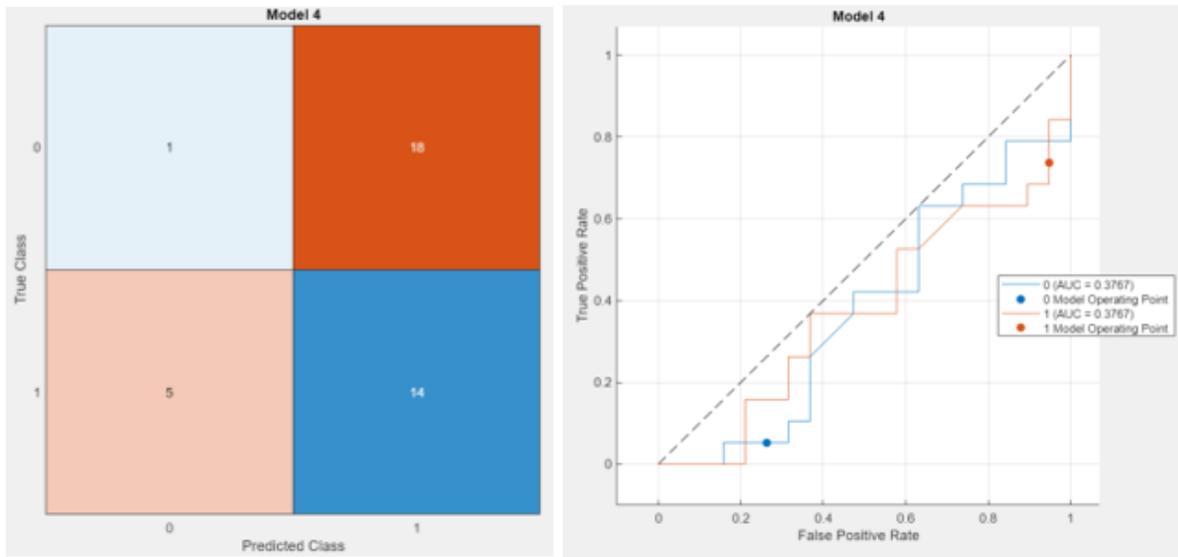


Figura 5.36 5 fold cross validation 10 prove random in features selection – Confusion matrix (sinistra) e ROC (destra) test Naïve Bayes - 15 min

In Tabella 5.29 sono riportati i risultati in termini di sensibilità, specificità ed accuratezza.

Tabella 5.29 Tabella risultati classificatori KNN e Naïve Bayes con 10 prove random features selection finestra 15 minuti 70% 30%

		KNN	Naive
<b>Training</b>	<b>Sensibilità</b>	89 %	89 %
	<b>Specificità</b>	29 %	29 %
	<b>Accuratezza</b>	65 %	65 %
<b>Test</b>	<b>Sensibilità</b>	89 %	74 %
	<b>Specificità</b>	21 %	5 %
	<b>Accuratezza</b>	55 %	40 %

#### 5.4.2.2.4 Finestra 5 minuti (80%-20%)

In Tabella 5.30 sono riportati i risultati relativi all'analisi effettuata con una finestra di lunghezza 5 minuti e una divisione di training set e test set rispettivamente dell'80% e del 20%.

Tabella 5.30 Tabella risultati classificazione con 10 prove random features selection finestra 5 minuti 80% 20%

Favorite	Model Number	Model Type	Status	Accuracy (Validation)	Total Cost (Validation)	Accuracy (Test)	Total Cost (Test)
<input type="checkbox"/>	2	Tree	✔ Tested	61.18 %	33	52.38 %	10
<input type="checkbox"/>	3	Discriminant	✔ Tested	58.82 %	35	47.62 %	11
<input type="checkbox"/>	4	Naive Bayes	✔ Tested	52.94 %	40	52.38 %	10
<input type="checkbox"/>	5	SVM	✔ Tested	60.00 %	34	47.62 %	11
<input type="checkbox"/>	7	KNN	✔ Tested	61.18 %	33	47.62 %	11
<input type="checkbox"/>	8	Ensemble	✔ Tested	60.00 %	34	47.62 %	11

Si riportano in Figura 5.40 di seguito la matrice di confusione (sinistra) e la curva ROC (destra) relative al classificatore Tree in fase di train (vedere figura 5.41 per il test).

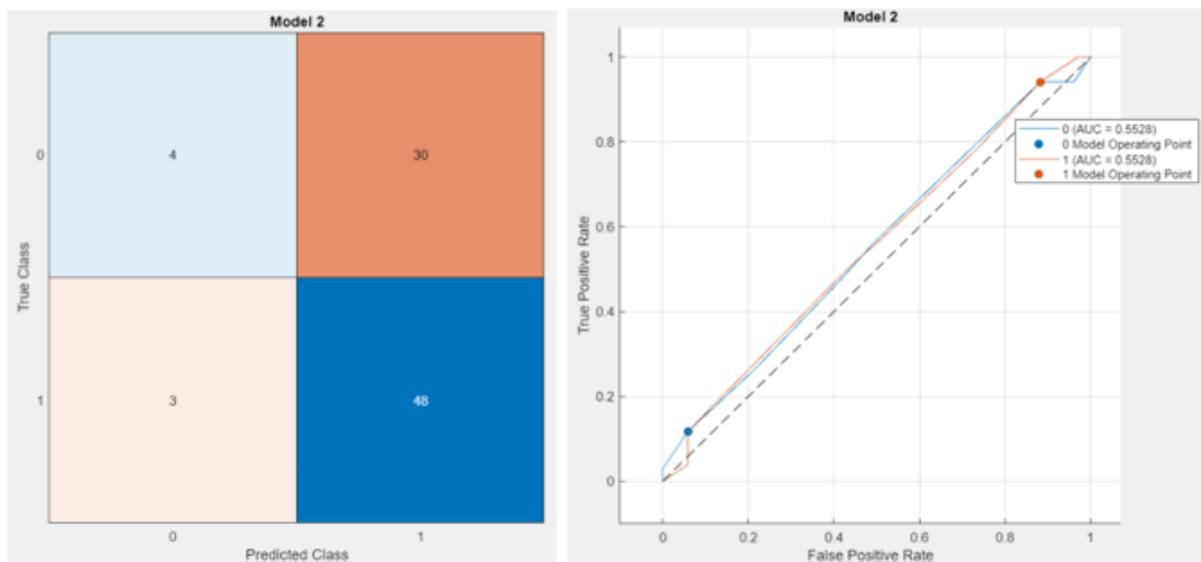


Figura 5.37 5 fold cross validation 10 prove random in features selection – Confusion matrix (sinistra) e ROC (destra) train Tree - 5 min

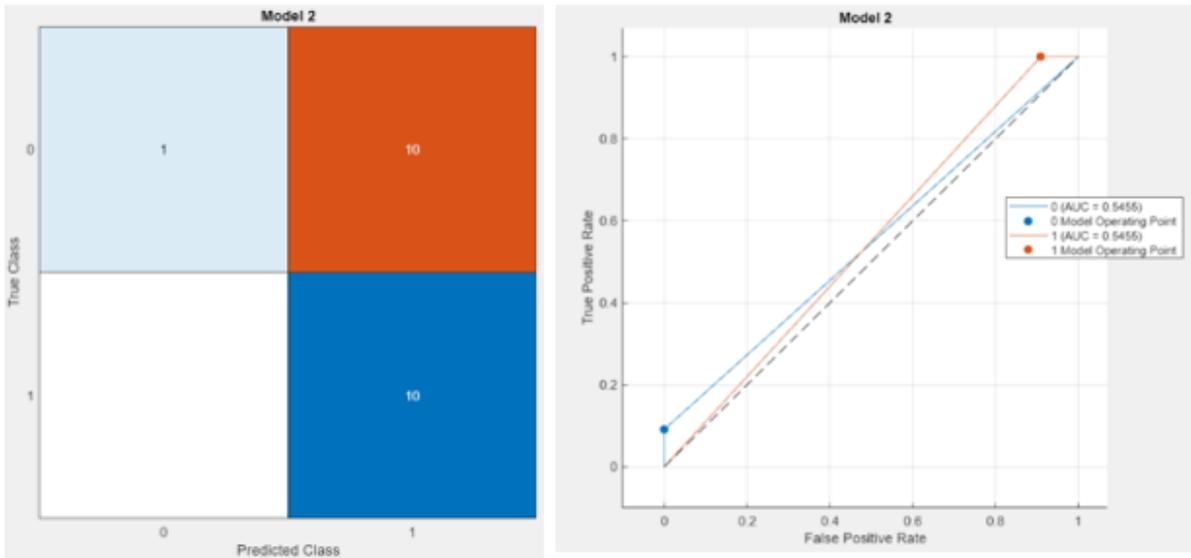


Figura 5.38 5 fold cross validation 10 prove random in features selection – Confusion matrix (sinistra) e ROC (destra) test Tree - 5 min

Si riportano in Figura 5.42 di seguito la matrice di confusione (sinistra) e la curva ROC (destra) relative al classificatore KNN in fase di train (vedere figura 5.43 per il test).

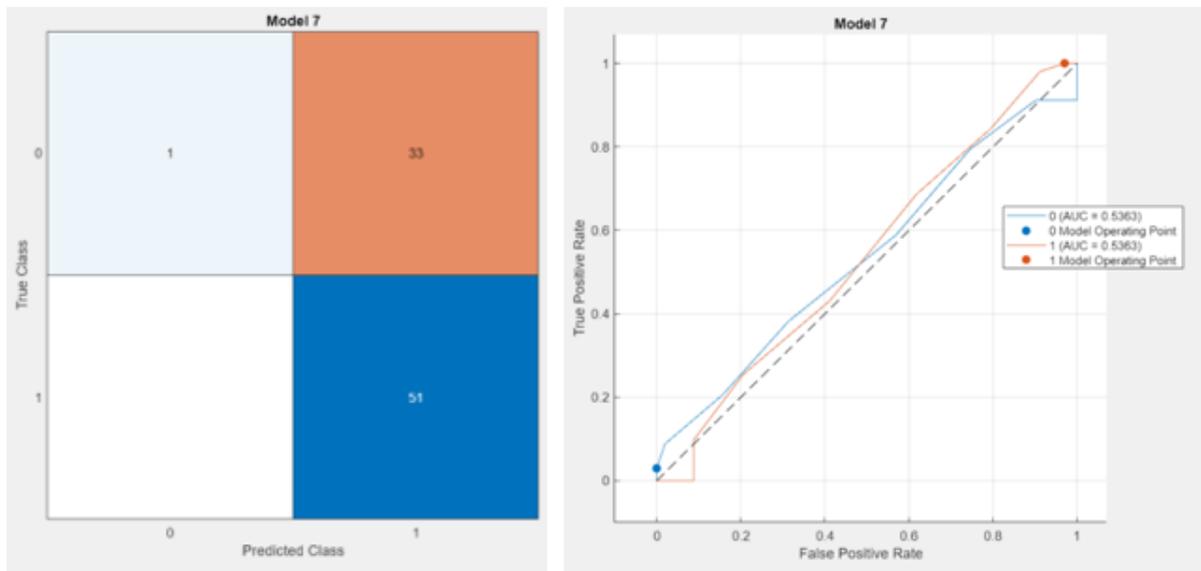


Figura 5.39 5 fold cross validation 10 prove random in features selection – Confusion matrix (sinistra) e ROC (destra) train KNN - 5 min

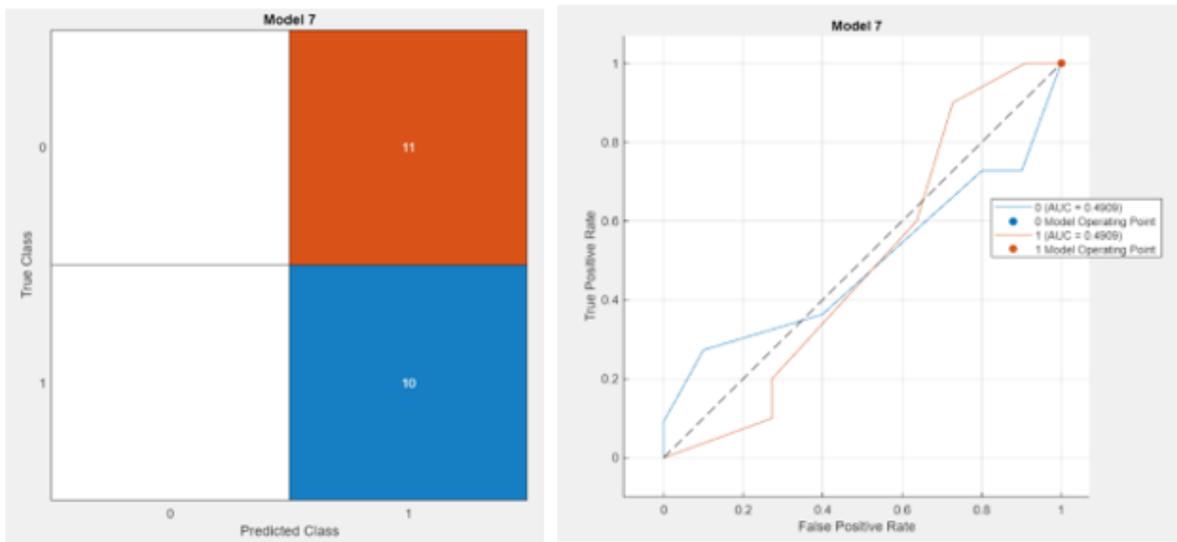


Figura 5.40 5 fold cross validation 10 prove random in features selection – Confusion matrix (sinistra) e ROC (destra) test KNN - 5 min

In Tabella 5.31 sono riportati i risultati in termini di sensibilità, specificità ed accuratezza.

Tabella 5.31 Tabella risultati classificatore Tree con 10 prove random features selection finestra 5 minuti 80% 20%

		<b>Tree</b>	<b>KNN</b>
<b>Training</b>	<b>Sensibilità</b>	94 %	100 %
	<b>Specificità</b>	12 %	3 %
	<b>Accuratezza</b>	61 %	61 %
<b>Test</b>	<b>Sensibilità</b>	100 %	100 %
	<b>Specificità</b>	9 %	0 %
	<b>Accuratezza</b>	57 %	48 %

### 5.4.2.2.5 Finestra 10 minuti (80%-20%)

In Tabella 5.32 sono riportati i risultati relativi all'analisi effettuata con una finestra di lunghezza 10 minuti e una divisione di training set e test set rispettivamente dell'80% e del 20%.

Tabella 5.32 Tabella risultati classificazione con 10 prove random features selection finestra 10 minuti 80% 20%

:: Favorite	:: Model Number	:: Model Type	:: Status	:: Accuracy (Validation)	:: Total Cost (Validation)	:: Accuracy (Test)	:: Total Cost (Test)
<input type="checkbox"/>	2	Tree	✔ Tested	54.17 %	44	54.17 %	11
<input type="checkbox"/>	3	Discriminant	✔ Tested	56.25 %	42	45.83 %	13
<input type="checkbox"/>	4	Naive Bayes	✔ Tested	62.50 %	36	50.00 %	12
<input type="checkbox"/>	5	SVM	✔ Tested	63.54 %	35	45.83 %	13
<input type="checkbox"/>	6	KNN	✔ Tested	63.54 %	35	41.67 %	14
<input type="checkbox"/>	7	Ensemble	✔ Tested	57.29 %	41	54.17 %	11

Si riportano in Figura 5.44 di seguito la matrice di confusione (sinistra) e la curva ROC (destra) relative al classificatore SVM in fase di train (vedere figura 5.45 per il test).

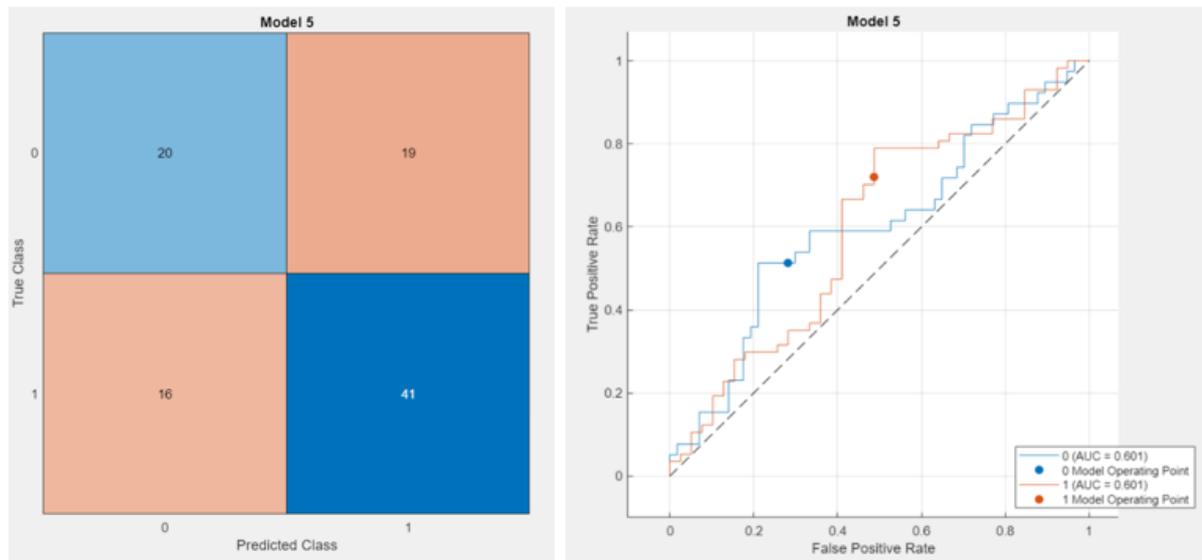


Figura 5.41 5 fold cross validation 10 prove random in features selection – Confusion matrix (sinistra) e ROC (destra) train SVM - 10 min

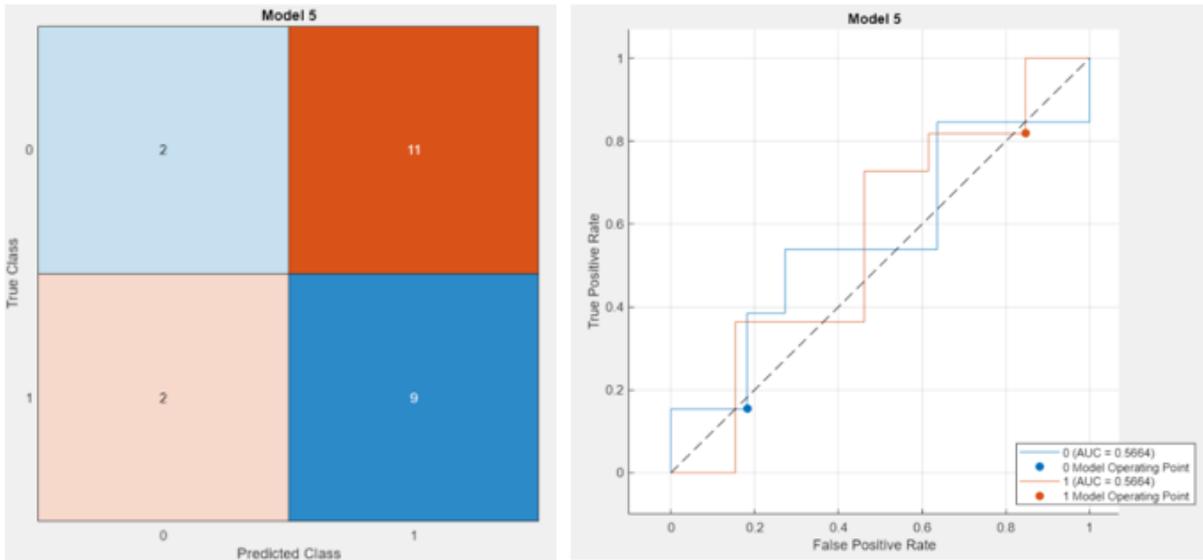


Figura 5.42 5 fold cross validation 10 prove random in features selection – Confusion matrix (sinistra) e ROC (destra) test SVM - 10 min

Si riportano in Figura 5.46 di seguito la matrice di confusione (sinistra) e la curva ROC (destra) relative al classificatore KNN in fase di train (vedere Figura 5.47 per il test).

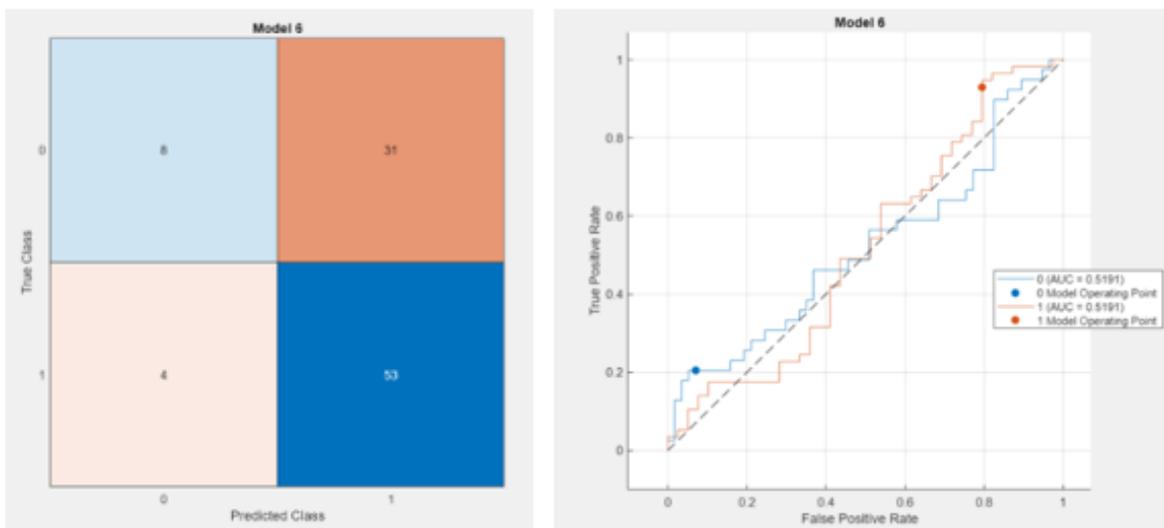


Figura 5.43 5 fold cross validation 10 prove random in features selection – Confusion matrix (sinistra) e ROC (destra) train KNN - 10 min

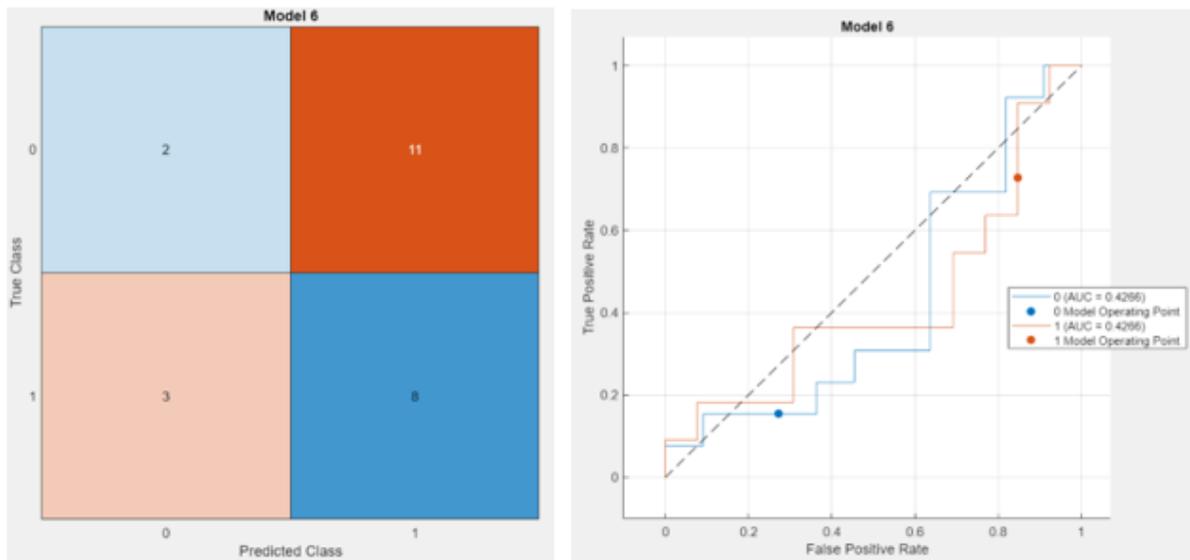


Figura 5.44 5 fold cross validation 10 prove random in features selection – Confusion matrix (sinistra) e ROC (destra) test KNN - 10 min

In Tabella 5.33 sono riportati i risultati in termini di sensibilità, specificità ed accuratezza.

Tabella 5.33 5 fold cross validation 10 prove random in features selection Train 80% e Test 20% - 10 min

		<b>SVM</b>	<b>KNN</b>
<b>Training</b>	<b>Sensibilità</b>	72 %	93 %
	<b>Specificità</b>	21 %	21 %
	<b>Accuratezza</b>	64 %	64 %
<b>Test</b>	<b>Sensibilità</b>	82 %	73 %
	<b>Specificità</b>	15 %	15 %
	<b>Accuratezza</b>	46 %	42 %

### 5.4.2.2.6 Finestra 15 minuti (80%-20%)

In Tabella 5.34 sono riportati i risultati relativi all'analisi effettuata con una finestra di lunghezza 15 minuti e una divisione di training set e test set rispettivamente dell'80% e del 20%.

Tabella 5.34 Tabella risultati classificazione con 10 prove random features selection finestra 15 minuti 80% e 20%

Favorite	Model Number	Model Type	Status	Accuracy (Validation)	Total Cost (Validation)	Accuracy (Test)	Total Cost (Test)
<input type="checkbox"/>	2	Tree	✔ Tested	61.39 %	39	40.00 %	15
<input type="checkbox"/>	3	Discriminant	✔ Tested	59.41 %	41	56.00 %	11
<input type="checkbox"/>	4	Naive Bayes	✔ Tested	54.46 %	46	52.00 %	12
<input type="checkbox"/>	7	SVM	✔ Tested	60.40 %	40	44.00 %	14
<input type="checkbox"/>	8	KNN	✔ Tested	67.33 %	33	36.00 %	16
<input type="checkbox"/>	9	Ensemble	✔ Tested	59.41 %	41	48.00 %	13

Si riportano in Figura 5.48 di seguito la matrice di confusione (sinistra) e la curva ROC (destra) relative al classificatore KNN in fase di train (vedere figura 5.49 per il test).

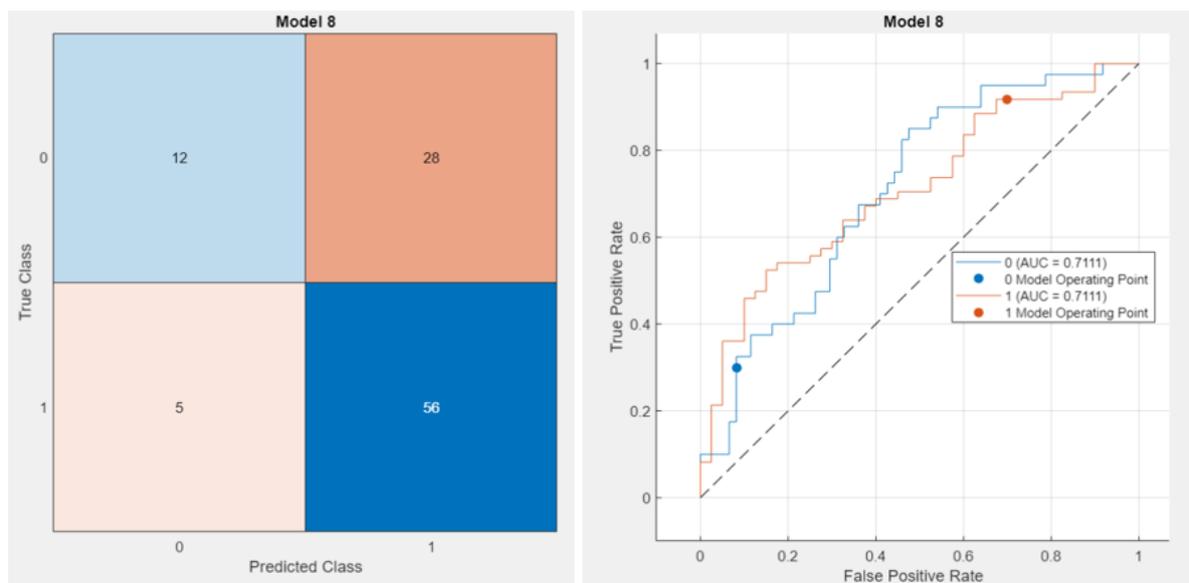


Figura 5.45 5 fold cross validation 10 prove random in features selection – Confusion matrix (sinistra) e ROC (destra) train KNN - 15 min

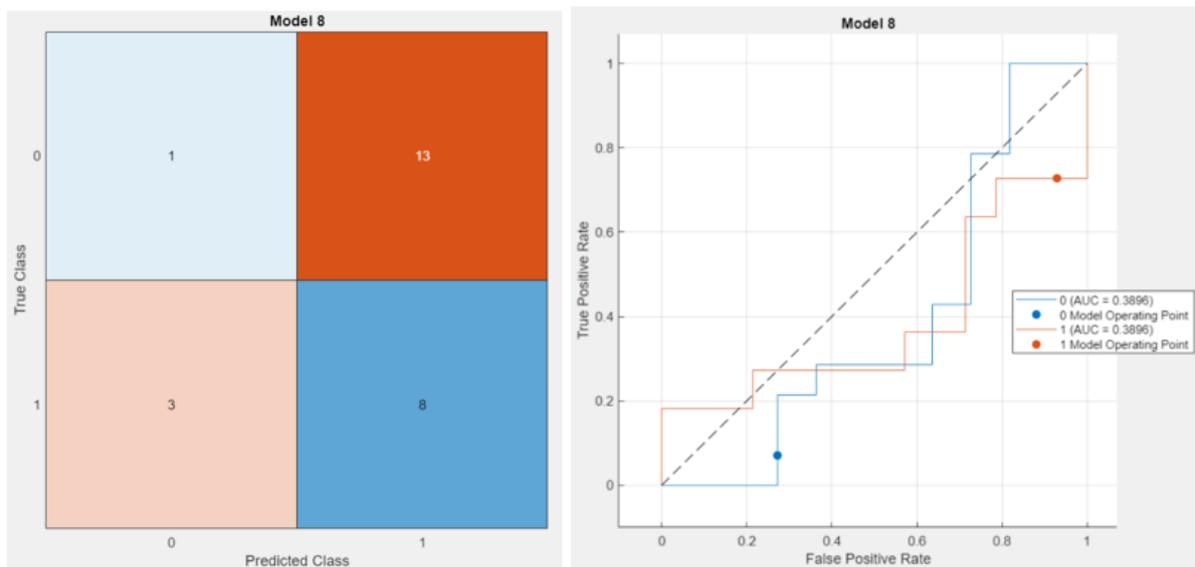


Figura 5.46 5 fold cross validation 10 prove random in features selection – Confusion matrix (sinistra) e ROC (destra) test KNN - 15 min

In Tabella 5.35 si riportano i risultati in termini di sensibilità, specificità ed accuratezza.

Tabella 5.35 Tabella risultati classificatore KNN finestra 15 min 80% 20%

		<b>KNN</b>
<b>Training</b>	<b>Sensibilità</b>	92 %
	<b>Specificità</b>	30 %
	<b>Accuratezza</b>	67 %
<b>Test</b>	<b>Sensibilità</b>	73 %
	<b>Specificità</b>	7 %
	<b>Accuratezza</b>	36 %

# 6 Discussioni e conclusioni

## 6.1 Discussioni

In questo lavoro di tesi sono stati analizzati i segnali fisiologici insieme a questionari sul dolore da 6 pazienti con SM monitorati per 48 ore. Dopo la sincronizzazione fra i segnali e i momenti in cui sono stati compilati i questionari tramite smartphone, sono stati applicati degli algoritmi per valutare la qualità dei segnali maggiormente suscettibili a rumore esterno (i.e., PPG ed EDA), e si è quindi proceduto con l'estrazione di features su finestre di diversa dimensione. Le feature ricavate sono state soggette ad un'analisi quantitativa per valutare il loro andamento in base all'intensità del dolore (in base a quattro classi) e al tipo di dolore esperito dai pazienti (nocicettivo o neuropatico). Successivamente, le stesse feature sono state utilizzate per addestrare degli algoritmi di machine learning per la classificazione in “dolore lieve” e “dolore moderato”, applicando diverse strategie di feature selection e addestramento.

A partire dai risultati ottenuti nell'analisi qualitativa dei dati, possiamo affermare che esistono delle correlazioni, a livello qualitativo, tra il dolore provato dai pazienti e l'andamento di alcune features ricavate dai segnali fisiologici. In particolare, all'aumentare della classe di dolore del soggetto, le features che aumentano per tutte le finestre sono meanHR e deltaT. Le features che calano sono, invece, NN50, NN20, ApEn, A, T2. A livello di features simili che possiamo osservare, si è notato che quelle migliori per la caratterizzazione del tipo di dolore (in particolare quello neuropatico) sono quelle dell'EDA.

Per quanto riguarda il problema di classificazione, dalla features selection si è notato come nel caso in cui è stato applicato l'algoritmo di features selection una sola volta conducendo una 5 cross-validation e posizionando successivamente le istanze in modo random, le features scelte sono state sempre le stesse sia al variare della finestra sia al variare delle percentuali di train set e test set considerati.

Nel caso della seconda strategia di features selection, che prevedeva un permutation test su 10 prove, invece, le features non hanno mostrato alcun pattern ripetitivo. Questo potrebbe essere indice del fatto che il set di feature maggiormente sensibili al dolore cambia a seconda di diverse condizioni, ad esempio a seconda del soggetto.

Per quanto concerne la parte di classificazione, si osservano di seguito quali sono stati i risultati migliori in termini di specificità, sensibilità ed accuratezza per i vari tipi di classificazione effettuati.

Tabella 6.2 Risultati riassuntivi per tutte le finestre della classificazione con features selection a 1 prova random con 70% train e 30% test

1 PROVA RANDOM 70% train 30% test								
lunghezza finestra	5 min SVM		10 min Tree		15 min Tree			
classificatore	SVM		Tree		Tree		SVM	
	train	test	train	test	train	test	train	test
sensibilità	80%	57%	85%	100%	83%	95%	91%	100%
specificità	63%	33%	44%	25%	40%	36%	29%	0%
accuratezza	73%	56%	68%	67%	66%	66%	65%	64%

Tabella 6.1 Risultati riassuntivi per tutte le finestre della classificazione con features selection a 1 prova random con 80% train e 20% test

1 PROVA RANDOM 80% train 20% test										
lunghezza finestra	5 min						10 min		15 min	
classificatore	discriminant		SVM		KNN		SVM		KNN	
	train	test	train	test	train	test	% train	% test	% train	% test
sensibilità	85%	70%	82%	60%	88%	50%	96%	100%	75%	65%
specificità	65%	18%	59%	18%	56%	18%	23%	23%	67%	60%
accuratezza	75%	42%	75%	38%	75%	33%	68%	58%	74%	64%

Valutiamo i risultati ottenuti utilizzando il primo metodo di classificazione, ovvero quello con le features scelte in base ad un'unica prova random. I classificatori che hanno portato a migliori risultati in termini di accuratezza e sensibilità, per entrambe le suddivisioni di train set e test set (70% 30%, Tabella 6.1, oppure 80% 20%, Tabella 6.2), sono stati quelli che hanno usato i dati suddivisi in finestre di lunghezza 10 minuti. In particolare, in termini di sensibilità del train set le percentuali sono intorno al 96% e in fase di test del 100%. Di conseguenza possiamo affermare che con tale metodo il classificatore (SVM o Tree) riesce a predire completamente le persone che provano dolore moderato. Al contempo, però, la qualità dei classificatori presi in considerazione cala andando a verificare i risultati ottenuti per le specificità in fase di test. I

valori in questo caso, infatti, superano di più del 10% il valore di 50% solo nel caso della finestra di lunghezza 15 minuti.

Osservando i risultati ottenuti con il classificatore SVM notiamo che i valori di sensibilità ed accuratezza ottenuti con percentuali di train set più elevate (80% invece di 70%) aumentano, raggiungendo, la prima, anche valori del 100%, a differenza della specificità che tende a calare all'aumentare delle percentuali di train set.

Nel classificatore KNN all'aumentare della dimensione della finestra i valori di sensibilità calano ed aumentano, invece, quelli di specificità. Il valore di specificità migliore sia in train che in test si è infatti raggiunto con una finestra di 15 minuti ed una divisione tra train set e test set di 80% e 20%.

Tabella 6.3 Risultati riassuntivi per tutte le finestre della classificazione con features selection a 10 prove random con 70% train e 30% test

10 PROVE RANDOM 70% train 30% test								
lunghezza finestra	5 min		10 min		15 min			
classificatore	Tree		Discriminant		KNN		Naive	
	train	test	train	test	train	test	train	test
sensibilità	75%	65%	77%	75%	89%	89%	89%	74%
specificità	67%	60%	55%	56%	29%	21%	29%	5%
accuratezza	72%	63%	68%	67%	65%	55%	65%	40%

Tabella 6.4 Risultati riassuntivi per tutte le finestre della classificazione con features selection a 10 prove random con 80% train e 20% test

10 PROVE RANDOM 80% train 20% test										
lunghezza finestra	5 min				10 min				15 min	
classificatore	Tree		KNN		SVM		KNN		KNN	
	train	test	train	test	train	test	train	test	train	test
sensibilità	94%	100%	100%	100%	72%	82%	93%	73%	59%	27%
specificità	12%	9%	3%	0%	21%	15%	21%	15%	60%	78%
accuratezza	61%	57%	61%	48%	64%	46%	64%	42%	59%	56%

I classificatori che hanno usato features risultanti da una features selection in cui sono state fatte 10 prove randomiche (paragrafo 5.5.2.2), hanno riportato risultati inconcludenti in termini di scelta di un'unica finestra per diverse combinazioni percentuali di training set e test set. Tuttavia, possiamo notare come i risultati ottenuti utilizzando più dati nel training set (80% per il train e 20% per il test, Tabella 6.4) siano migliori, in fase di test, rispetto a quelli con percentuali minori. Quindi, osservando il risultato migliore, si noti come, con una finestra di 5 minuti, anche in questo caso si riescano a raggiungere valori di sensibilità molto elevati sia per la fase di train (94%) che per la fase di test (100%).

I valori di accuratezza sono equiparabili al metodo di classificazione osservato precedentemente, ed inoltre si noti come in entrambi i casi si raggiungono valori di specificità maggiori con finestre più lunghe.

## 6.2 Conclusioni

I risultati ottenuti sono stati frutto di un'analisi ed una classificazione effettuata solo su 6 pazienti, a fronte dei 15 previsti per lo studio completo. Per questo motivo risulta ancora prematuro trarre delle conclusioni definitive in termini quantitativi. Tuttavia, pur avendo arruolato pochi soggetti, sono stati riscontrati dei pattern ripetuti in termini di analisi qualitativa. La quantità di dati raccolti, inoltre, è risultata soddisfacente per poter procedere con una prima classificazione binaria. Auspicabilmente, quindi, con una quantità di dati notevolmente maggiore si riuscirà anche a classificare il dolore nelle 4 classi definite nel corso del lavoro di tesi presentato.

In conclusione, la rilevazione del dolore in modo oggettivo tramite dispositivi indossabili e la sua successiva classificazione rappresentano un notevole passo avanti nella comprensione e nel monitoraggio di un aspetto fondamentale dell'esperienza umana. Immaginando positivamente delle prospettive future, la stima del dolore sulla base di segnali fisiologici potrà essere introdotta nella normale pratica clinica ai fini di monitorare il paziente non solo durante le visite o i trattamenti neuroriabilitativi in ospedale, ma anche nelle attività quotidiane in modo tale da ottenere una valutazione precisa e più oggettiva della salute del paziente al fine di migliorare la qualità di vita.

Essere in grado di acquisire dati in tempo reale ed ottenere informazioni sulle condizioni di dolore dei pazienti è, difatti, un enorme potenziale per il miglioramento della gestione dello stesso anche in termini di gestione delle necessità individuali dei pazienti.

Infine, i metodi presentati potrebbero permettere la quantificazione e il monitoraggio del dolore in pazienti che non sono in grado di esprimersi, ad esempio a causa di deficit cognitivi o problematiche neurologiche.



## BIBLIOGRAFIA

- [1] Richard N., Waqar R. ~ “*Multiple Sclerosis*” 2013 May12
- [2] Alastair C., Alasdair C. ~ “*Multiple sclerosis*” 2008 Oct 25
- [3] Oh J., Vidal-Jordana A., Montalban X. ~ “*Multiple sclerosis: clinical aspects*” 2018 Dec;31
- [4] J.-P. Lefaucheur ~ “*Chapter 8 - Clinical neurophysiology of pain*”, 2019
- [5] M. J Hudspith, P. J Siddal, R. Munglani ~ “*Physiology of Pain*”, 2009
- [6] <https://www.diabete.com/il-tessuto-nervoso-e-tra-i-piu-sensibili-all-azione-ossidante/>
- [7] <https://www.aism.it>
- [8] GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators ~ *Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016*
- [9] <https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms>
- [10] ATLAS OF MS 2013, Mapping Multiple Sclerosis Around The World
- [11] J. Chen, M. Abbod, J.-S. Shieh ~ “*Pain and Stress Detection Using Wearable Sensors and Devices—A Review*”, 2021 Feb 3
- [12] O’Sullivan, Schmitz T.J., Fulk G. D. ~ “*Physical Rehabilitation*”, 2014, chapter 16
- [13] D. Castaneda, A. Esparza, M. Ghamari, C. Soltanpur, H. Nazeran ~ “*A review on wearable photoplethysmography sensors and their future applications in health care*”, 2019 Mar 20
- [14] <https://www.appuntioss.it/anatomia-corpo-sistema-nervoso-midollo-spinale/>
- [15] M. Sannino ~ “*Il dolore nei pazienti con demenza*”, 2021 Mar 17
- [16] <http://www.carlostramenga.it/pagine/131.html>
- [17] P. Low ~ “*Neuropatie autonome*”, 2021 Set
- [18] <https://www.unife.it/medicina/lm.medicina/studiare/minisiti/farmacologia/materiale-didattico/2017-18/neurotrasmissione/01-sna>
- [19] S. Raja, D. Carr , M. Cohen , N. Finnerup , H. Flor, S. Gibson , F. J Keefe , J.S Mogil , M. Ringkamp , K. A Sluka, X.Song , B. Stevens , M. D Sullivan , P. R Tutelman, T. Ushida, K.Vader ~ “*The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises*”, 2020 Sep 1

- [20] J. Chen, M. Abbod, J.-S. Shieh ~ “*Pain and Stress Detection Using Wearable Sensors and Devices—A Review*”, 2021 Feb 3
- [21] S. Paolucci, A. Martinuzzi, G. Scivoletto, N. Smania, C. Solaro, I. Aprile, M. Armando, R. Bergamaschi, E. Berra, G. Berto, E. Carraro, M. Cella, M. Gandolfi, M. Masciull, M. Molinari, E. Pagliano, C. Pecchioli, L. Roncari, M. Torre, E. Trabucco, G. Vallies, P. Zerbinati, S. Ta Mburin ~ “*Assessing and treating pain associated with stroke, multiple sclerosis, cerebral palsy, spinal cord injury and spasticity*”, 2016
- [22] C. A. Porro, G. Sandrini, A. Truini, V. Tugnoli, E. Alfonsi, L. Berliocchi, C. Cacciatori, S. La Cesa, F. Magrinelli, P. Sacerdote, M. Valeriani, S. Tamburin ~ “*Diagnosing and assessing pain in neurorehabilitation: from translational research to the clinical setting*”, 2016
- [23] L. M. Benrud-Larson, S. T. Wegener ~ “*Chronic pain in neurorehabilitation populations: Prevalence, severity and impact*”, 2000
- [24] E. Widerstrom-Noga ~ “The assessment and treatment of pain syndromes in neurorehabilitation”, *Oxford Textbook of Neurorehabilitation*, 2015
- [25] A. Mozzi, M. Meregaglia, C. Lazzaro, V. Tornatore, M. Belfiglio, e G. Fattore ~ “*A comparison of EuroQol 5-Dimension health-related utilities using Italian, UK, and US preference weights in a patient sample*”, *Clin. Outcomes Res.*, pag. 267, giu. 2016, doi: 10.2147/CEOR.S98226.
- [26] protocollo PAINLESS
- [27] P. Werner, D. Lopez-Martinez , S. Walter , A. Al-Hamadi , S. Gruss , and R.W. Picard ~ “*Automatic Recognition Methods Supporting Pain Assessment: A Survey*”, JANUARY-MARCH 2022
- [28] S. Lu, H. Zhao, K. Ju, K. Shin, M. Lee, K. Shelley, K.H. Chon ~ “*Can Photoplethysmography Variability Serve as an Alternative Approach to Obtain Heart Rate Variability Information?*”, 2007 Nov 7
- [29] s. Hen, D. Roh, J. Park e H. Shin ~ “*Design of Multi-Wavelength Optical Sensor Module for Depth-Dependent Photoplethysmography*”, 2019
- [30] M. Elgendi ~ “*On the Analisis of Fingertip Photoplethysmogram Signals*”, 2012 Feb 8
- [31] S. Alty, N. Angarita-Jaimes, S. C. Millaseau, P. J. Chowienczyk ~ “*Predicting arterial stiffness form the digital volume pulse waveform*”, 2007 Nov 19
- [32] KTN Takazawa, M. Fujita, O. Matsuoka, T. Saiki, M. Aikawa, S. Tamura, C. Ibukiyama ~ “*Assessment of vasocative agents and vascular aging by the second derivative of photoplethysmogram waveform*” 1998
- [33] H. J. Baek, J. S. Kim, Y. S. Kim, H. B. Lee, K.S. Park ~ “*Second derivative of photoplethysmography for estimating vascular aging*”, Nov 2007

- [34] H. Critchley, Y. Nagai, ~ “*Electrodermal Activity (EDA)*”, 2013
- [35] J. J. Braithwaite, D. G. Watson, R. Jones, M. Rowe ~ “*A Guide for Analysing Electrodermal Activity (EDA) & Skin Conductance Responses (SCRs) for Psychological Experiments*”, 2015
- [36] C. Kappeler-Setz, F. Gravenhorst, J. Schumm, B. Arnrich e G. Tröster ~ “*Towards long term monitoring of electrodermal activity in daily life*”, 2013 Oct
- [37] S. Matteoli ~ “*Meccanica sperimentale – Accelerometri*”
- [38] <https://il-corpoumano.it/impariamo-a-leggere-lelettrocardiogramma/>
- [39] M. N. Cramer, D. Gagnon, O. Laitano, C.G. Crandall ~ “*Human temperature regulation under heat stress in health, disease, and injury*”, 2022 Aug 19
- [40] N. Huang, and N. Selvaraj ~ “*Robust PPG-based Ambulatory Heart Rate Tracking Algorithm*”, 2020
- [41] Y. Chu, X. Zhao, J. Han, Y. Su ~ “*Physiological Signal-Based Method for Measurement of Pain Intensity*”, 2017 May 26
- [42] A. Johnson, F. Yang, S. Gollarahalli, T. Banerjee, D. Abrams, J. Jonassaint, C. Jonassaint, N. Shah ~ “*Use of Mobile Health Apps and Wearable Technology to Assess Changes and Predict Pain During Treatment of Acute Pain in Sickle Cell Disease: Feasibility Study*”, 2019
- [43] A. Badura, A. Masłowska, A. My’śliwiec and E. Pił etka ~ “*Multimodal Signal Analysis for Pain Recognition in Physiotherapy Using Wavelet Scattering Transform*”, 2021 Feb 12
- [44] Guida Empatica E4 revisione 2014 Nov 19
- [45] <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-3l-about/>
- [46] Ding, C., and H. Peng. ~ “*Minimum redundancy feature selection from microarray gene expression data*”, 2005
- [47] N. Arya ~ “*Why use k-fold cross validation*”, 2022 Jul 11
- [48] <http://www.ce.unipr.it/~medici/geometry/node107.html>