



**Politecnico
di Torino**

Politecnico di Torino

Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica
A.A. 2021/2022
Sessione di Laurea Ottobre 2022

Implementazione e valutazione di un nuovo algoritmo di processing e classificazione per la BCI Center Speller

Relatori:

Prof. Luca Mesin
Dott. Giovanni Chiarion

Candidato:

Alessio Calvagno

*A mio padre, mia madre e mio fratello,
fondamentali guide di vita*

Ringraziamenti

“Non chi comincia, ma quel che persevera”. Non potevo che iniziare questa dedica della mia tesi con questa celebre frase di Leonardo Da Vinci; questo percorso di studi di laurea mi ha posto davanti mille difficoltà, tra cui l'aver affrontato la maggior parte degli studi magistrali in modalità telematica, causa pandemia del COVID, che tutti sappiamo quanti problemi ha portato. Ma intanto eccoci arrivati qui, alla fine del percorso di studi “canonico”, e di certo questo non sarebbe stato possibile grazie alla mia tenacia e perseveranza (chi mi conosce, sa bene come questi aspetti mi contraddistinguano).

Ma è anche vero che da solo non ce l'avrei mai fatta, e per questo voglio ringraziare quanti mi hanno spinto a non mollare, a continuare, anche quando non ne avessi per niente voglia.

I ringraziamenti più importanti vanno a mio padre, mia madre e mio fratello, ai quali non a caso ho dedicato questa tesi: anche durante questo impegno si sono rilevati delle splendide guide di vita, fondamentali per me. Grazie mille per mostrarmi ed insegnarmi di continuo come vivere, condividere la vostra esperienza e capirmi anche durante le nostre discussioni. Grazie per lo sforzo e per avere dedicato tempo nell'esaminare tale tesi in un ambito a voi del tutto nuovo.

Sempre nell'ambito familiare voglio ringraziare di cuore mio nonno e mio cugino Andrea: il primo per l'enorme affetto provato verso noi nipoti e per la continua cura che ci rivolge, e il secondo per gli apprezzatissimi consigli che mi ha dato per questo lavoro di tesi, molto maturi nonostante la giovane età.

Un ringraziamento di vero cuore va a Chiara: ti sarò sempre riconoscente per l'enorme pazienza che hai sempre avuto con me, per la tua continua attenzione al mio benessere, anche quando non ti lascio campo d'azione. Grazie per stare sempre ad ascoltarmi, a lasciarmi sfogare e lamentare, in generale per la tua disponibilità, senza cui non avrei sicuramente concluso questa tesi per ottobre. Come sai già, avrò sempre una considerazione speciale per te, qualsiasi cosa ci riservi il futuro.

Un grazie speciale lo dedico a Federica, con cui ho condiviso questo percorso di studio: molte parti di questo testo sono frutto del tuo aiuto e del tempo che ci hai dedicato, che apprezzo moltissimo e per cui ti sono molto grato; porterò sempre nel cuore il supporto che mi hai dato (anche in momenti davvero difficili per te) per cui ti sono riconoscente, anche se non l'ho fatto vedere, spesso. Grazie infinitamente per essere presente - a tuo modo - e per farmi vedere le cose da un altro punto di vista.

Ringrazio anche Serena e Giampaolo per l'interesse mostrato in questa tesi, per la loro compagnia durante la lunga esperienza di studio a Torino, e in generale per la loro presenza e supporto in tutto quello che faccio.

Non posso non includere nei ringraziamenti anche i colleghi di Contrader con cui ho abitato a Benevento e che nonostante li conosca da poco si sono rilevati delle ottime e validissime amicizie; tra loro tengo a ringraziare particolarmente Antonio ed Arianna. Ringrazio Antonio per il suo affetto e grande stima che nutre nei miei confronti, nonostante la sua maggiore esperienza di vita, e anche per l'attenta analisi di questo testo. Ringrazio Arianna per essersi dimostrata una vera amica, della fiducia che ripone in me e per la sua empatia.

Grazie a tutti i nuovi colleghi con cui lavoro ogni giorno, per quanto mi stanno facendo maturare e crescere professionalmente e personalmente.

In generale, grazie a quanti avranno la pazienza di leggere ed esaminare la tesi di questo "scenziato pazzo" (come mi chiamano in famiglia da tempo), sperando di mettere almeno la curiosità verso l'affascinante mondo delle BCI.

Ad maiora semper!

Torino

26 ottobre 2022

Indice

ABSTRACT	2
1 INTRODUZIONE	3
1.1 CENNI DI FISILOGIA E ANATOMIA.....	6
1.1.1 <i>Corteccia visiva primaria</i>	7
1.1.2 <i>Corteccia uditiva primaria</i>	8
1.1.3 <i>Corteccia motoria primaria</i>	8
1.1.4 <i>Corteccia somatosensoriale</i>	8
1.1.5 <i>Area di Broca e di Wernicke</i>	9
1.2 PERCHÉ RICORRERE AD UNA BCI?.....	11
1.3 SISTEMI PER IL PRELIEVO DEI BIOPOTENZIALI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE.....	13
1.3.1 <i>Micro electrode array</i>	13
1.3.2 <i>Elettrocorticografia (ECoG)</i>	17
1.3.3 <i>Elettroencefalografia (EEG)</i>	18
1.4 TIPOLOGIE DI BCI ESISTENTI.....	26
1.4.1 <i>Steady state visual evoked potential (SSVEP)</i>	27
1.4.2 <i>P300</i>	29
1.4.3 <i>SMR – Sensory motor rythms</i>	32
1.4.4 <i>SCP – Slow cortical potentials</i>	33
1.5 BCI CENTER SPELLER.....	35
1.6 DESCRIZIONE DATA SET UTILIZZATI E ALGORITMO DI CLASSIFICAZIONE.....	37
2 METODI E STRUMENTI	41
2.1 PROCESSING DEI SEGNALI.....	41
2.1.1 <i>Filtraggio</i>	41
2.1.2 <i>Sequenziamento segnali e baseline correction</i>	42
2.2 MACHINE LEARNING.....	45
2.2.1 <i>Feature extraction</i>	45
2.2.2 <i>Classificatore LDA</i>	47
2.2.3 <i>K-fold e majority voting</i>	51
2.2.4 <i>Matrice di confusione e parametri di valutazione</i>	53
2.2.5 <i>Curva ROC e ottimizzazione del punto operativo</i>	56
2.2.6 <i>Implementazione dei non classificati</i>	58
2.2.7 <i>Bilanciamento data set per allenamento</i>	59
3 RISULTATI	61
3.1 CLASSIFICAZIONE DEL DATA SET DI CALIBRAZIONE.....	62
3.2 CLASSIFICAZIONE DEL TEST SET.....	68
4 DISCUSSIONE	75
4.1 COMMENTI DEI RISULTATI.....	75
4.2 COMMENTI SULL'ALGORITMO PROPOSTO.....	78
5 CONCLUSIONI	82
5.1 POSSIBILI SVILUPPI FUTURI.....	83
RIFERIMENTI	85

Abstract

La comunicazione svolge un ruolo fondamentale nelle attività quotidiane delle persone e nelle interazioni sociali. Vi sono alcune patologie come la Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) in cui si perde la possibilità di comunicare per via della perdita del controllo dei muscoli volontari, nonostante le funzioni cognitive siano inalterate; per questi soggetti, Treder et al. hanno ideato la BCI Center Speller, che consiste in uno speller basato su acquisizione del segnale EEG durante stimolazione visiva. L'uso di tale BCI non richiede movimento oculare, quindi essa è adatta anche in fase avanzata di tale patologia. Nella versione originale tale BCI usa un algoritmo di classificazione basato sulla LDA, per classificare gli ERP innescati durante l'uso, come conseguenti ad un "evento target" o ad un "evento non target", cioè eventi in cui l'utente vuole rispettivamente selezionare o non selezionare la lettera mostrata a video.

In questo lavoro di tesi si propone un algoritmo di processing e classificazione single-trial degli ERP provenienti dai segnali EEG acquisiti dagli autori di questa BCI; le novità principali consistono nell'implementazione del k-fold nell'allenamento del classificatore LDA e nell'inserimento di una terza classe nel processo di classificazione. Tale terza classe assume il significato di "evento non classificato", che potrebbe essere sfruttata per invitare l'utente a ripetere la selezione della lettera piuttosto che effettuare una selezione ritenuta non sufficientemente valida dal classificatore. Si è provato tale algoritmo anche implementando a monte dell'allenamento un bilanciamento del train set tramite estrazione casuale.

I risultati mostrano come nel caso di bilanciamento pre-allenamento si ottiene un overfitting del classificatore, con prestazioni non soddisfacenti, mentre utilizzando il train set originale non bilanciato si ottengono buone prestazioni anche nella valutazione del test set.

L'algoritmo sviluppato senza bilanciamento risulta essere abbastanza veloce e indipendente dalla bravura dell'utilizzatore, sebbene per la sua realizzabilità in un contesto on-line richiede ulteriori analisi.

1 Introduzione

La comunicazione svolge un ruolo fondamentale nella vita quotidiana delle persone e nelle interazioni sociali. Essa consiste nella trasmissione tra due o più individui di una o più informazioni, pensieri e/o emozioni.

Affinché il processo comunicativo si svolga correttamente è necessaria una corretta interazione tra le due parti coinvolte che si identificano nell'emittente e nel ricevente: l'emittente è chi inizia la comunicazione, quindi chi invia l'informazione, mentre il ricevente è colui o colei che riceve ed elabora il messaggio ricevuto; è altrettanto fondamentale che entrambe le parti comprendano il codice usato dall'emittente, cioè la particolare metodologia usata per esprimere un determinato pensiero, quale il linguaggio scritto, verbale, del corpo ma anche una serie di simboli che abbiano qualche significato noto ad emittente e ricevente. Qualora il codice non sia comprensibile al ricevente, quest'ultimo non sarà capace di recepire ed elaborare correttamente il messaggio inviato dall'emittente.

L'uomo essendosi evoluto come animale sociale, solitamente svolge le proprie attività quotidiane interagendo direttamente o indirettamente con altri individui in qualche modo. Si pensi ad esempio alle attività di coordinamento richieste in ambito lavorativo, oppure alla trasmissione di emozioni e stati d'animo in un contesto familiare e/o di amicizia; in tutti questi casi, è fondamentale una corretta comunicazione tra tutte le parti coinvolte.

Ma a partire dagli anni '70 del secolo scorso, cioè con l'avvento dei calcolatori elettronici e la loro sempre crescente diffusione, l'uomo ha sperimentato sempre di più un nuovo tipo di comunicazione, cioè non quella tra più individui, ma tra un individuo e una macchina; il processo comunicativo tra uomo e macchina ha la stessa struttura della comunicazione tra persone, solo che in questo caso il messaggio è costituito dalla serie di comandi che l'utente invia alla macchina in qualche modo. Dispositivi come smartphone, tablet e smartwatch permettono di avere delle informazioni o svolgere determinate operazioni in modo autonomo e a tutti gli effetti hanno sostituito l'interazione diretta tra individui per svolgere molte attività, come le operazioni bancarie o conoscere le ultime notizie di attualità.

Tali dispositivi potrebbero essere visti anche come un nuovo canale nel processo comunicativo tra persone, in quanto essi mettono anche a disposizione software

appositi per lo scambio di messaggi tra utenti diversi, come le app di messaggistica istantanea o le app per lo scambio di e-mail.

Solitamente per portare avanti l'interazione comunicativa, verso altri individui, o verso le macchine, si utilizzano i muscoli volontari per esprimersi tramite un linguaggio verbale o non verbale comprensibile ad altre persone, o per attivare una serie di trasduttori che convertono un segnale meccanico in un segnale elettronico comprensibile da una macchina.

Limitandosi al caso della comunicazione diretta tra due individui, tutto ciò avviene facilmente se emittente e ricevente godono di un normale sistema di elaborazione delle informazioni da inviare o ricevere, nonché di un normale apparato fonatorio o di adeguata funzione muscolare volontaria per potersi esprimere.

Vi sono alcune patologie di natura neurologica o neuromuscolare, in cui si perde una o più di queste capacità, come nel caso dell'afasia di Broca, dell'afasia di Wernicke o della sclerosi laterale amiotrofica (SLA). Qualora la problematica riguarda il controllo dei muscoli volontari, come nella SLA, il soggetto colpito, riesce comunque ad elaborare le informazioni normalmente, in quanto la sua attività cognitiva non è alterata: ecco che in questi casi risulta utile ricorrere ad un nuovo canale comunicativo, non motorio, sfruttando proprio le preservate funzioni cognitive del soggetto: questo nuovo canale comunicativo è implementabile tramite una *brain computer interface* (o brevemente BCI), e in particolare gli speller che si basano su tali tecnologie.

Le BCI sono un apparato di dispositivi elettronici che misurano in qualche modo l'attività cognitiva del soggetto, tipicamente attraverso acquisizione del segnale elettroencefalografico (EEG), tramite un software ed algoritmi di intelligenza artificiale elaborano il segnale registrato per ricavare l'informazione che l'utente vuole comunicare, e rispondono a tale informazione, ad esempio esponendo il messaggio tramite un'apposita interfaccia utente, oppure azionando altri meccanismi, quindi senza l'interazione diretta dell'utilizzatore; in particolare, gli speller, sono delle BCI il cui scopo è proprio quello di sostituire i muscoli fonatori nella comunicazione orale, o i muscoli degli arti per la comunicazione scritta, formulando il messaggio tramite il pensiero del soggetto.

In questa tesi si prende in considerazione una particolare BCI speller, cioè il *Center speller* sviluppato da Treder *et al.* [1].

Come spiegato più nel dettaglio più avanti nel testo, questa BCI nasce proprio per dare la possibilità di comunicare a pazienti con paralisi diffusa, come per i pazienti SLA o con la sindrome del chiavistello (meglio nota come *Locked-in syndrome*, LIS). A differenza di altri speller, essa nel suo utilizzo, non richiede movimenti oculari, quindi pensata per essere usata anche in fasi avanzate di tali malattie in cui il soggetto perde anche la possibilità del movimento volontario degli occhi.

L'obiettivo del lavoro è rivisitare la parte software di tale BCI, ed in particolare la parte associata all'elaborazione e classificazione dei segnali EEG acquisiti durante l'uso: si propone un algoritmo di elaborazione e classificazione alternativo a quello usato dagli sviluppatori di tale BCI, in cui la principale novità consiste nell'introduzione di una terza classe (con il significato di "elemento non classificato") nella classificazione tramite LDA, e si valutano le prestazioni di tale algoritmo in base o meno ad un bilanciamento del train set a monte dell'allenamento del classificatore.

I segnali EEG da cui parte questo lavoro, sono stati acquisiti dai ricercatori autori della BCI originale, i quali li hanno messi liberamente a disposizione in un apposito database online [2], scaricabili in formato .mat, insieme a delle informazioni riguardanti i files scaricabili.

1.1 Cenni di fisiologia e anatomia

Per comunicare correttamente risulta cruciale la funzionalità del sistema nervoso centrale, e in particolare della corteccia cerebrale e delle sue connessioni, sia per produrre linguaggio [3] che per comprenderlo [4] [5].

La corteccia cerebrale è suddivisa in diverse aree, ognuna delle quali si occupa di controllare una specifica parte del corpo, o di elaborare le informazioni provenienti da un organo sensoriale oppure ancora di produrre una risposta volontaria ad uno stimolo (escludendo quindi i riflessi involontari che vengono generati anche a livello del midollo spinale).

Anatomicamente la corteccia cerebrale corrisponde alla materia grigia del cervello, la quale ne costituisce la parte più esterna, e assume questa colorazione per via della presenza dei somi dei neuroni, disposti in diversi strati paralleli, mentre gli assoni si sviluppano principalmente internamente al cervello, nella sostanza bianca [6].

La corteccia, come tutto l'encefalo, è simmetrico rispetto al piano sagittale, per cui si identificano due emisferi cerebrali (sinistro e destro), divisi dalla fessura longitudinale mediana; a loro volta ogni emisfero viene diviso in lobi, i cui principali sono quattro [7]:

- Lobo frontale
- Lobo temporale
- Lobo parietale
- Lobo occipitale

Come mostrato in figura 1, i lobi sono divisi da dei solci [8], e in particolare:

- Il sulcus centralis separa il lobo parietale dal lobo frontale;
- Il sulcus lateralis separa il lobo temporale dal lobo parietale e frontale;
- Il sulcus parieto-occipitalis separa il lobo occipitale dal lobo parietale.

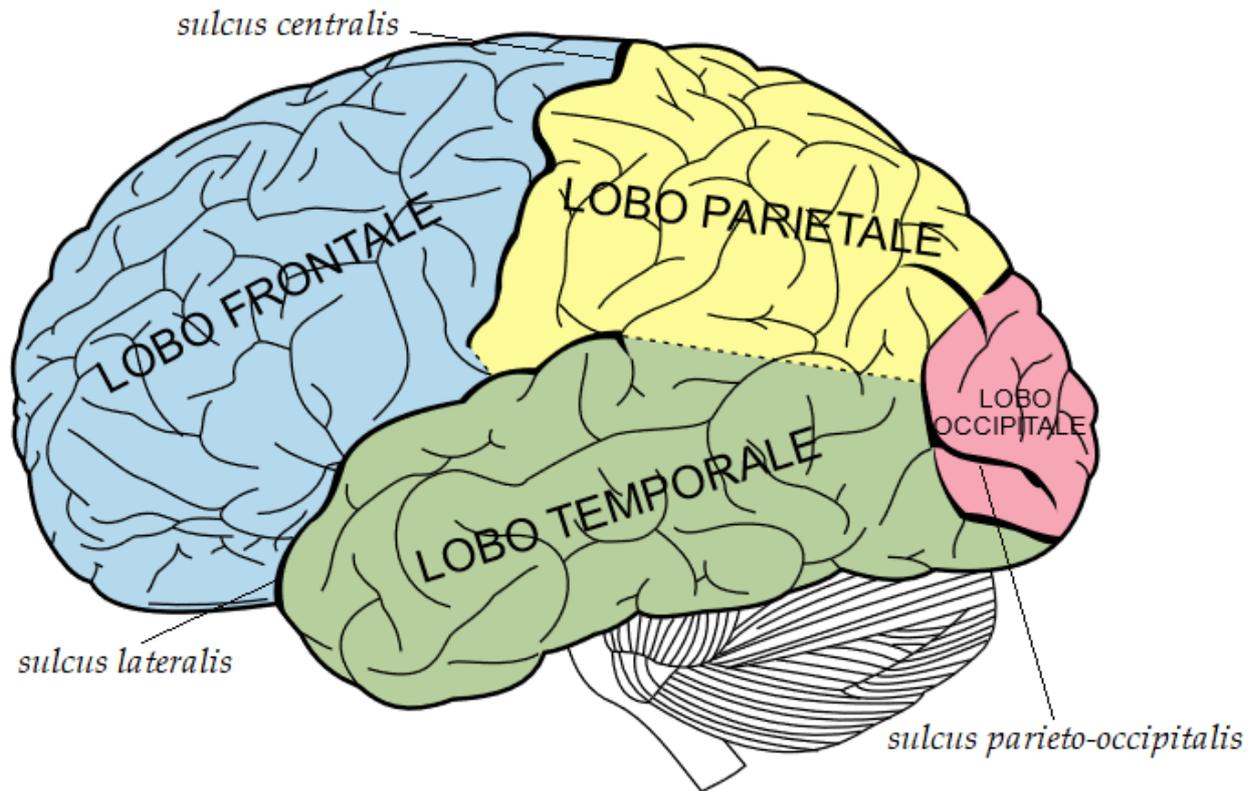


Figura 1. Lobi della corteccia cerebrale e solci che li delimitano. Immagine adattata da [9].

All'interno dei lobi si individuano delle aree responsabili di una specifica funzione, e di seguito si riportano le principali aree coinvolte nel processo comunicativo.

1.1.1 Corteccia visiva primaria

La corteccia visiva primaria è situata nel lobo occipitale di ogni emisfero, ed è la zona dove arrivano e vengono elaborati i segnali del sistema visivo; tale area è presente su entrambi gli emisferi e in particolare la corteccia visiva destra riceve le informazioni dall'occhio sinistro e la corteccia sinistra riceve le informazioni dall'occhio destro, per via del chiasma ottico [10].

1.1.2 Corteccia uditiva primaria

La corteccia uditiva primaria si trova nel lobo temporale, ed in quest'area arrivano e vengono elaborati gli stimoli sonori del sistema uditivo; anche tale area è presente su entrambi gli emisferi, e la corteccia sinistra elabora gli stimoli provenienti dall'orecchio destro e viceversa [11] [12] .

1.1.3 Corteccia motoria primaria

La corteccia motoria primaria si trova nella zona posteriore del lobo frontale, su entrambi gli emisferi, davanti al sulcus centralis. Tale area è la zona di origine dei movimenti dei muscoli volontari [13]; il grado di precisione con cui si riesce ad effettuare un movimento con una precisa parte del corpo è legata al numero di neuroni che la controllano; tale numero di neuroni viene rappresentato dall'homunculus motorio (figura 2 a sinistra) [14].

1.1.4 Corteccia somatosensoriale

La corteccia somatosensoriale si trova nella zona anteriore del lobo parietale, su entrambi gli emisferi, dietro al solcus centralis. Tale zona riceve gli stimoli sensoriali del tatto di tutto il corpo; come per la corteccia motoria, anche in questo caso il diverso grado di sensibilità delle parti del corpo al tatto, è dovuto al numero di neuroni collegati con una specifica zona corporea che non è uniforme su tutta la corteccia e tale distribuzione è rappresentata dall'homunculus sensitivo (figura 2 a destra) [14].

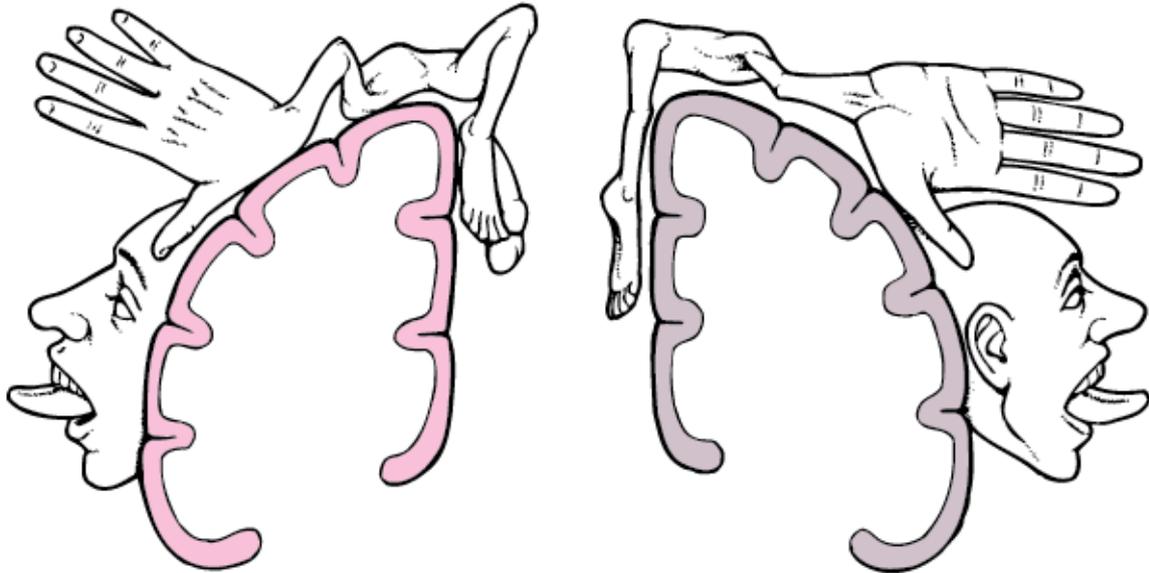


Figura 2. Homunculus motorio (sinistra) e homunculus sensitivo (destra). Più estesa è la rappresentazione di una zona corporea e più sono i neuroni che ne controllano il movimento (sinistra) o la sensibilità al tatto (destra). Figura adattata da [15].

1.1.5 Area di Broca e di Wernicke

Nell'ambito della comunicazione risulta fondamentale per l'uomo essere capace di comprendere e produrre il linguaggio, sia verbale (scritto e orale) che non verbale; a tal proposito nella corteccia dell'emisfero dominante (che per la maggior parte degli individui è il sinistro) si trovano due aree deputate alla comprensione e produzione del linguaggio: esse sono l'area di Broca e l'area di Wernicke.

L'area di Broca è situata nel lobo frontale [16] [17], mentre l'area di Wernicke sul lobo temporale, confinante con la corteccia uditiva primaria [18].

Riguardo le loro funzioni, l'area di Wernicke è responsabile della comprensione del linguaggio verbale scritto e orale [19], ma anche del linguaggio non verbale; l'area di Broca ha la funzione principale della produzione corretta del linguaggio parlato [20], sebbene vi siano evidenze di una collaborazione tra le aree di Wernicke e Broca nella produzione e comprensione del linguaggio [21] [22].

Complessivamente si può dire che l'area di Wernicke è responsabile della corretta comprensione delle singole parole in un determinato contesto [23], mentre l'area

di Broca è responsabile della corretta formulazione del linguaggio secondo le regole grammaticali [24] [25] e della comprensione dei gesti motori in sostituzione alle parole [26].

La posizione anatomica delle citate aree corticali è rappresentata in figura 3.

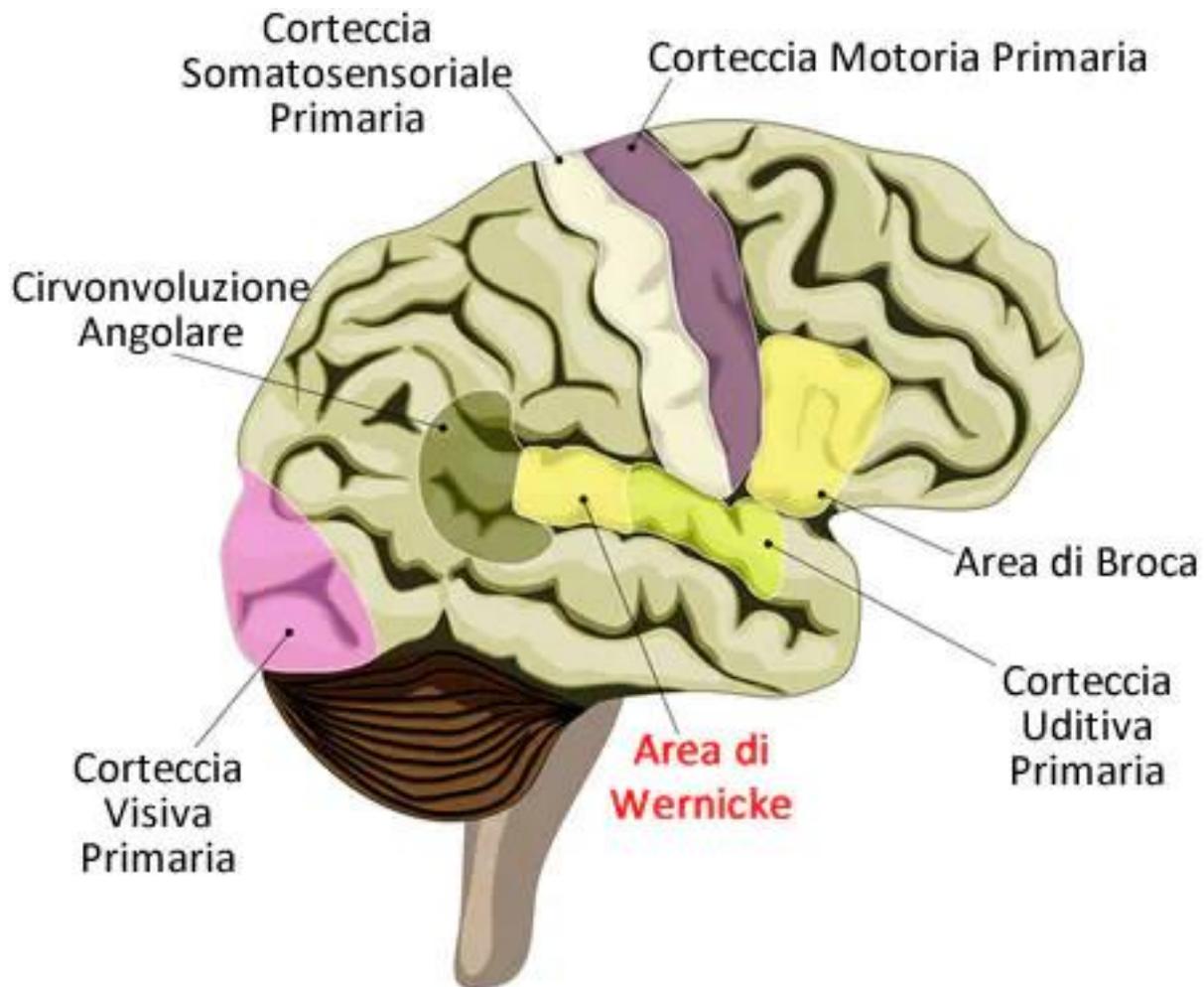


Figura 3. Posizione anatomica delle principali aree corticali coinvolte nel processo comunicativo. Immagine presa da [27].

1.2 Perché ricorrere ad una BCI?

Le citate aree di Broca e di Wernicke possono andare incontro a disfunzioni conseguenti a cause primarie, quali traumi, tumori, ictus nel lobo dove risiedono tali aree, ma anche demenza (come il morbo di Alzheimer) ed encefalite. In questi casi, il soggetto colpito ha difficoltà nel produrre un linguaggio fluente con i corretti nessi grammaticali (afasia di Broca o afasia espressiva [28]) oppure nel comprendere il linguaggio e conseguente produzione di frasi prive di senso (afasia di Wernicke o afasia recettiva [29]), nonché in generale difficoltà nel comprendere e produrre frasi scritte. Tali afasie, vengono solitamente corrette con trattamenti logopedistici [30] [31], che possono essere efficaci in tempi più o meno lunghi a seconda della gravità della lesione dell'area colpita.

Tuttavia, vi sono altre neuropatologie degenerative con cui progressivamente si perde il controllo dei muscoli volontari, inclusi i muscoli motori, facciali, orofaringei e respiratori, per cui risulta impossibile stabilire un canale di comunicazione efficace con l'esterno: in alcuni casi l'unica forma di comunicazione rimanente è limitata a dei residui movimenti oculari, i quali però non sempre restano controllabili dal paziente colpito; esempi di queste patologie sono:

- la Sclerosi Laterale Amiotrofica (meglio conosciuta come SLA), di probabile origine genetica (sebbene nel 90% dei casi non si riesce a stabilirne l'eziologia in modo chiaro). Tale patologia è dovuta ad una progressiva degenerazione dei motoneuroni, sia a livello della corteccia motoria primaria che a livello periferico, portando così ad una graduale perdita di controllo dei principali muscoli e nelle fasi più avanzate anche dei muscoli respiratori e parzialmente dei muscoli oculari [32] [33] [34].
- La sindrome del chiavistello (o anche LIS dall'inglese Locked-in Syndrome) in cui il paziente perde totalmente il controllo di ogni muscolo, risultando come bloccato nel proprio corpo, anche se spesso resta un minimo controllo residuo dei muscoli oculari (unicamente per muovere lo sguardo in verticale e ammiccare). Tale patologia è conseguente a traumi, quali ictus ed infarto che colpiscono il midollo allungato e i nervi cranici, inclusi quelli che permettono controllo dei movimenti laterali degli occhi [35] [36],

sebbene vi siano casi in cui tale sindrome derivi da una cronicizzazione della sindrome di Guillain-Barré (di natura autoimmune) portando quindi ad una grave paralisi motoria diffusa [37] [38].

In tutti questi casi di neuropatologie degenerative, le funzioni cognitive del paziente restano comunque inalterate, per cui il paziente riesce ancora a sentire e vedere normalmente, nonché avere inalterate capacità di elaborazione del linguaggio. Per queste patologie, più di natura neuromotoria che neurologica in sé, la logopedia ha effetto molto limitato in quanto il problema non risiede nelle funzioni cognitive quanto piuttosto nel corretto controllo dei muscoli fonatori.

Le Brain Computer Interface, o più brevemente BCI costituiscono un mezzo per stabilire un nuovo canale di comunicazione non motorio per tali pazienti, tramite l'ausilio di un computer, in cui si sfruttano le funzioni cognitive del soggetto rimaste pressoché intatte [39].

Le BCI possono essere utilizzate in realtà anche per soggetti non patologici, i quali per svolgere una determinata operazione sono limitati nei movimenti, per cui risulta utile un canale di comunicazione non motorio per comandare dispositivi esterni [40]: si pensi ad applicazioni di gaming, o anche a situazioni in cui è necessaria un'elevata concentrazione per interagire con una macchina, dove la BCI diviene uno strumento per monitorare lo stato mentale del soggetto durante lo svolgimento delle attività [41].

Le BCI si dividono in due macro-famiglie, in base al meccanismo utilizzato per convertire l'attività cognitiva del soggetto in una qualche forma di comunicazione: le BCI endogene e le BCI esogene [42].

Le BCI endogene sfruttano l'attività cognitiva sviluppata in autonomia dal soggetto, ad esempio il pensiero di compiere un movimento, mentre le BCI esogene si basano su una risposta automatica del sistema nervoso centrale ad uno stimolo esterno; in ogni caso l'attività cognitiva viene raccolta tramite registrazione di biopotenziali del sistema nervoso centrale, tramite matrici di micro elettrodi (MEA, micro electrode array) impiantati direttamente nella corteccia, oppure tramite elettrocorticografia (ECoG), o attraverso l'elettroencefalografia (EEG).

1.3 Sistemi per il prelievo dei biopotenziali del sistema nervoso centrale

Di seguito si riporta una panoramica dei metodi sviluppati per il prelievo dei biopotenziali del sistema nervoso centrale per essere letti dalle BCI.

1.3.1 Micro electrode array

Le matrici di micro-elettrodi sono usate sia per effettuare misure dei potenziali d'azione dei neuroni sia in vivo che in vitro che per la stimolazione elettrica degli stessi [43]; per quanto riguarda le BCI (e quindi le applicazioni in vivo) sono stati sviluppati principalmente due tipi di micro-elettrodi impiantabili direttamente nella corteccia, entrambi fabbricati con le tecniche usate solitamente per i MEMS: essi sono gli elettrodi "Utah style" e gli elettrodi "Michigan style" dal nome delle due università che li hanno sviluppati [44].

Le matrici di elettrodi Utah style hanno un design a "letto di chiodi", cioè essi sono costituiti da una base planare rigida da cui escono tanti elettrodi a forma di micro-wire; ogni micro-wire consiste in un cono di materiale conduttore (platino od ossido di iridio) ricoperto interamente da un isolante resistente alla corrosione in ambiente biologico (poliimmide o parylene) tranne nella punta, dove si trova il sito di registrazione dei potenziali [45] (figura 4).

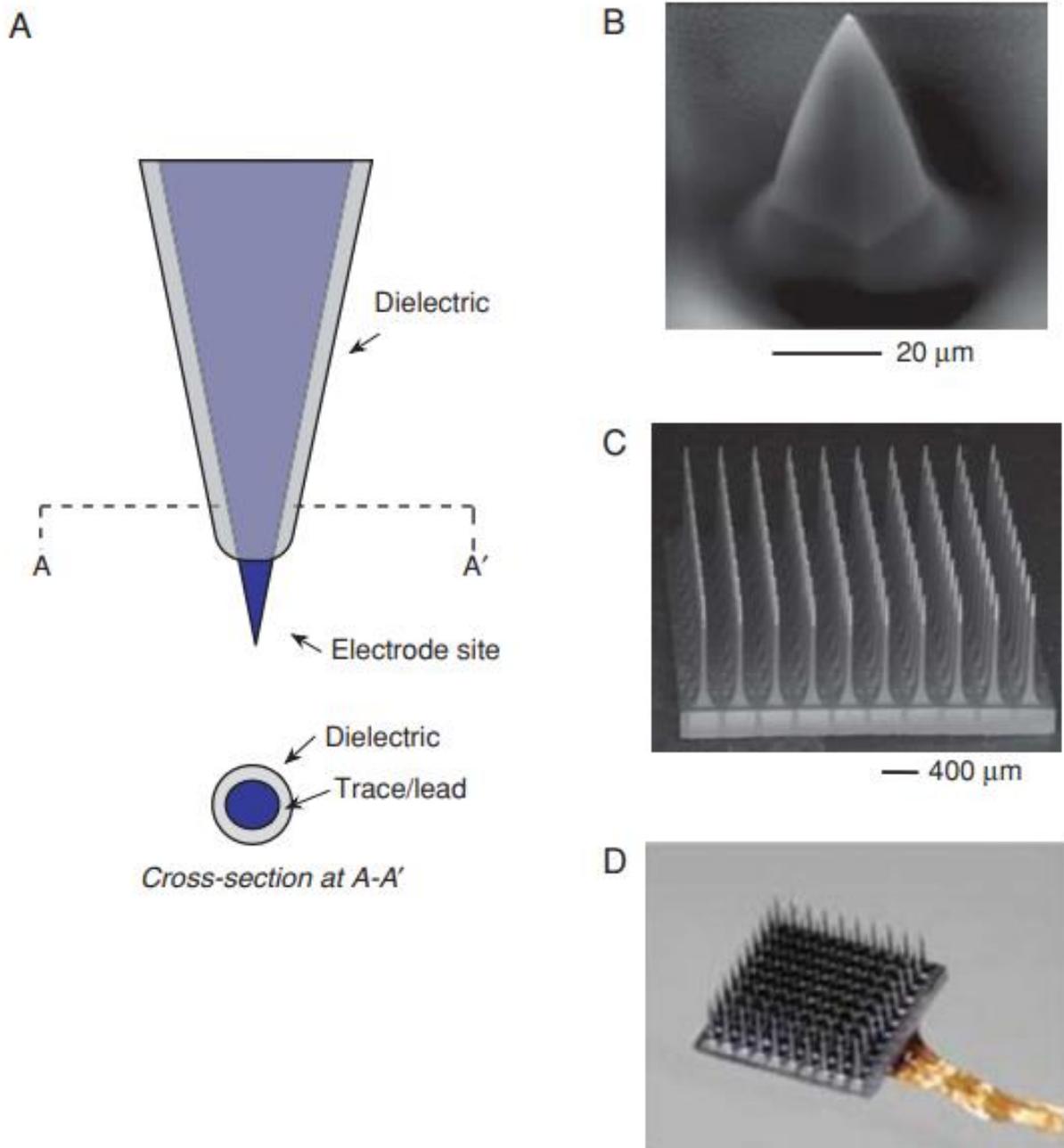


Figura 4. Micro electrode array - Utah Style; (A) Schema della composizione di ogni punta della matrice di elettrodi: la parte distale, non coperta dall'isolante è l'elettrodo vero e proprio, composto da materiale conduttore, la parte prossimale, è ricoperta da uno strato di isolante per isolare conduttore sottostante che funge da sostegno meccanico e traccia di collegamento tra elettrodo e l'elettronica attiva (esterna al MEA). (B) e (C) foto al microscopio elettronico a scansione della matrice di elettrodi; in particolare in (C) si nota la struttura a "letto di chiodi" che sarà inserita dentro la corteccia cerebrale. (D) foto di una matrice di elettrodi Utah style connessa ad un cavo multifilo d'oro per il collegamento con l'elettronica attiva. Immagine presa da [44].

Tale design permette di ottenere un sistema facile da impiantare tramite apposito applicatore [46] e la possibilità di personalizzare la matrice di elettrodi in fase di fabbricazione, ad esempio potendo variare con facilità il numero di elettrodi, la

distanza tra i singoli micro-wire e la loro lunghezza per poter raggiungere diverse profondità nella corteccia cerebrale [44].

Le matrici di elettrodi Michigan style hanno un design 2D implementando diversi elettrodi per ogni “zampa” che penetra nella corteccia: in questo modo si possono ottenere sistemi di registrazione molto versatili, che permettono registrazioni parallele dei segnali provenienti da diversi strati della corteccia cerebrale [44]. In questo caso il sistema di elettrodi è costituito da un substrato di silicio drogato con boro che costituisce le “zampe” che danno la stabilità meccanica necessaria per l'impianto corticale, un rivestimento isolante di diossido di silicio e di nitruro di silicio (che proteggono il substrato dalla corrosione) e dagli elettrodi piatti in iridio, connessi con l'interfaccia elettronica tramite delle tracce di silicio policristallino [47]. Tale design gode dei vantaggi delle tecniche litografiche usate per la fabbricazione, molto ben assestate e conosciute, potendo così ottenere un'ottima riproducibilità e densità superficiale degli elettrodi, ma anche combinare differenti geometrie per la disposizione dei elettrodi stessi [44] (figura 5).

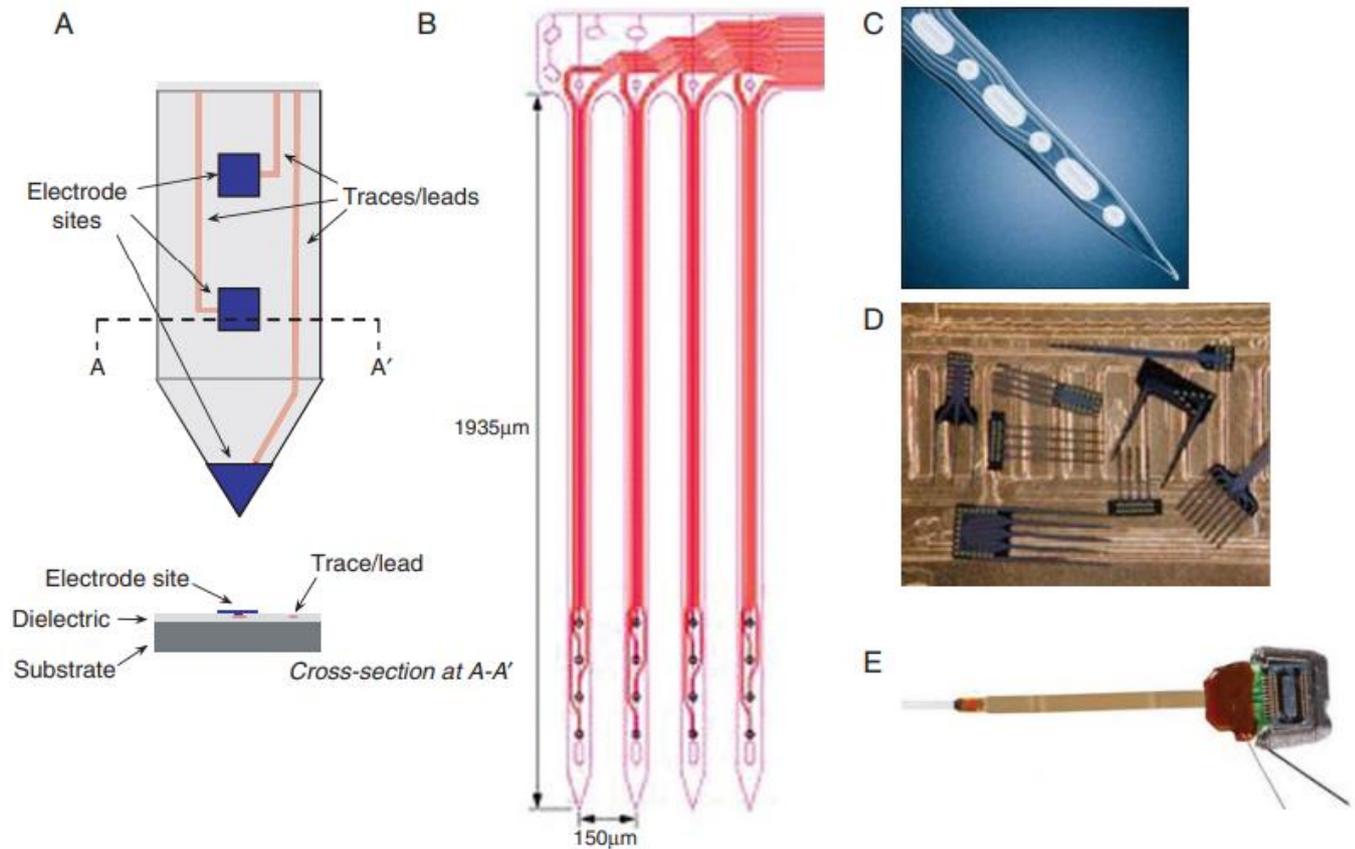


Figura 5. Micro electrode array – Michigan style; (A) Schema della struttura di ogni “zampa” del MEA, gli elettrodi sono le zone del substrato di silicio drogato non coperte dal dielettrico; (B) schema complessivo del sistema di elettrodi; (C, D, E) esempi di realizzazione del MEA; con tale design è possibile variare la geometria del sistema e disposizione degli elettrodi. Immagine presa da [44].

Sebbene i micro-electrode array permettano di eseguire registrazioni di biopotenziali molto localizzate e siano stati testati per un possibile utilizzo nelle BCI, essi non sono molto utilizzati in quanto necessitano sempre di un intervento chirurgico, molto invasivo poiché bisogna raggiungere direttamente la corteccia cerebrale, al di sotto delle meningi, creando anche possibili problemi di infiammazione della zona dove si effettua l'impianto e comunque allo stato dell'arte non permettono di avere una buona stabilità del segnale nelle registrazioni, in particolare a lungo termine dopo l'impianto a causa della risposta biologica che tende ad isolare gli elettrodi tramite una capsula formata da un addensamento di astrociti e cambiamento della microglia che fungono da isolante tra i siti di innesco dei potenziali d'azione dei neuroni e gli elettrodi presenti nel MEA [44] [48] [49].

1.3.2 Elettrocorticografia (ECoG)

L'elettrocorticografia (ECoG) consiste nell'utilizzo di una matrice di elettrodi posizionati sopra o sotto la dura mater, e in questi casi si parla rispettivamente di elettrocorticografia epidurale o di elettrocorticografia subdurale [44]. Come nel caso dei MEA anche nel caso dell'ECoG è necessario un intervento chirurgico invasivo per impiantare gli elettrodi; tuttavia, in questo caso il sistema di elettrodi è più resistente alla risposta biologica [50] poiché qui gli elettrodi non sono inseriti direttamente nella corteccia cerebrale, quindi si evita la risposta infiammatoria e l'isolamento degli elettrodi con astrociti come invece capita spesso con le matrici di micro-elettrodi.

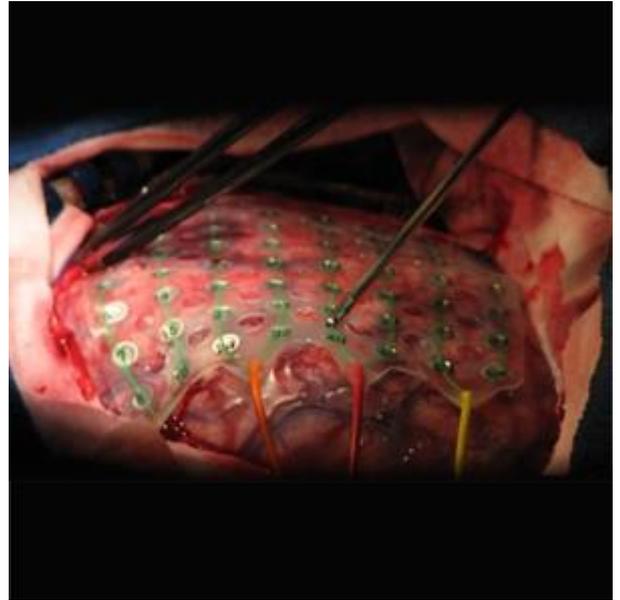


Figura 6. Esempio di sistema per elettrocorticografia (ECoG). Si distinguono il foglio di silicone medicale e gli elettrodi veri e propri, posti sopra la corteccia cerebrale durante un intervento chirurgico di impianto. Foto presa da [85].

Solitamente gli elettrodi per l'elettrocorticografia sono sostanzialmente dei dischi di platino-iridio, oppure di acciaio inossidabile con un diametro dell'ordine di pochi millimetri, incorporati in un foglio di silicone medicale che costituisce il sostegno meccanico [51], come mostrato in figura 6.

Tale sistema di prelievo permette di ottenere segnali di buona qualità grazie alla ridotta distanza tra gli elettrodi e la corteccia cerebrale, sia nel caso di impianto epidurale che subdurale; inoltre si riesce a monitorare una più vasta area della corteccia cerebrale, rispetto ai MEA, i quali coprono un'area dell'ordine dei millimetri quadri, mentre con l'ECoG si arriva a coprire un'area dell'ordine dei centimetri quadri, quindi permettendo di avere una visione d'insieme più chiara dell'attività cerebrale [52].

L'ECoG ha inoltre una buona stabilità temporale, grazie ad una minore invasività del sistema nella corteccia cerebrale.

A causa dell'invasività dell'impianto chirurgico necessario, l'ECoG è solitamente usata principalmente per mappare l'attività cerebrale per i pazienti affetti da epilessia o tumori che devono subire un intervento di resezione [53] [54]. Vi sono comunque evidenze della possibilità di utilizzo dell'ECoG come base per il controllo di protesi motorizzate [55] [56], sebbene tali studi sono solitamente condotti su pazienti epilettici in preparazione di un intervento chirurgico di resezione o su animali [57]; un possibile impulso nello sviluppo di BCI basate su tale metodo di prelievo, può provenire dalla micro-elettrocorticografia (μ ECoG), una versione meno invasiva dell'ECoG tradizionale e che lascia ben sperare in termini di stabilità e risoluzione spaziale [58].

1.3.3 Elettroencefalografia (EEG)

L'elettroencefalografia è il metodo di prelievo e monitoraggio dell'attività cerebrale più utilizzato per lo sviluppo di BCI, principalmente per via della sua non invasività e relativa semplicità di utilizzo: a differenza dei metodi di prelievo esposti precedentemente l'elettroencefalografia non richiede alcun tipo di intervento chirurgico, essendo così attuabile anche in ambienti non ospedalieri ed evitando molti problemi di biocompatibilità degli elettrodi [44].

Nell'elettroencefalografia gli elettrodi sono piazzati direttamente sullo scalpo del soggetto; a seconda della tipologia di elettrodi utilizzati, si pone l'elettrodo direttamente a contatto con la cute (dry electrode), oppure si pone un gel conduttivo tra cute ed elettrodo, con lo scopo di abbassare l'impedenza di contatto (wet electrode). Gli elettrodi di tipo wet sono considerati il "gold standard", nonché i più utilizzati e solitamente sono costituiti da una combinazione di argento e cloruro di argento (e ci si riferisce ad essi come elettrodi in Ag/AgCl), anche se a volte sono utilizzati degli elettrodi in oro, mentre gli elettrodi dry sono ottenuti con le tecniche di fabbricazione dei MEMS, tramite leghe metalliche (come Ti/Au) elettrodepositate su un substrato di silicio drogato [59]; sono stati proposti anche degli elettrodi dry che si basano su un accoppiamento capacitivo piuttosto che su una corrente di conduzione diretta tra cute ed elettrodo [60].

Il vantaggio nell'utilizzo dell'EEG consiste anche nella standardizzazione della tecnica di prelievo, in particolare per quanto riguarda il posizionamento degli elettrodi (mentre sia per l'ECOG che per i MEA non vi è alcun metodo standard per il posizionamento degli elettrodi, ma per ogni caso bisogna valutare dove posizionarli, anche in base ad altri esami come la fMRI); la convenzione più seguita è il cosiddetto sistema 10-20, di seguito illustrato [42].

1.3.3.1 Sistema 10-20

Il sistema 10-20 prevede la suddivisione della testa del soggetto in meridiani e paralleli, a partire da due riferimenti anatomici, cioè il nasion e l'inion:

- Il nasion corrisponde all'intersezione tra l'osso nasale e la parte anteriore dell'osso frontale; esso può essere trovato con facilità in quanto corrisponde ad una depressione situata in mezzo agli occhi, individuabile al tatto.
- L'inion corrisponde alla sommità della protuberanza occipitale esterna dell'osso occipitale, punto di inserzione del muscolo trapezio e del legamento nucale; anch'esso si rileva al tatto come una depressione sotto la nuca, in corrispondenza della zona dove l'osso occipitale rientra all'interno della testa e viene coperto dal trapezio.

Dopo avere individuato questi due punti di repere, si individuano tre archi che collegano tali due punti: il primo è quello che li collega in direzione antero-posteriore, mentre il secondo e il terzo li collegano in direzione laterale (uno a sinistra e uno a destra).

Questi tre archi costituiscono i tre meridiani di partenza con cui suddividere la testa (quello centrale più i due laterali); i paralleli vengono tracciati a partire da questi tre archi, suddividendoli in sotto archi consecutivi con una lunghezza pari al 10% o 20% della lunghezza totale degli archi di partenza: gli estremi di questi sotto archi corrispondono alle intersezioni dei paralleli con i tre meridiani individuati, perciò i paralleli sono gli archi che collegano tali punti di intersezione. Si individuano altri punti di intersezione, tracciando - per ogni lato della testa - altri due meridiani a partire dal primo punto individuato nella suddivisione dell'arco

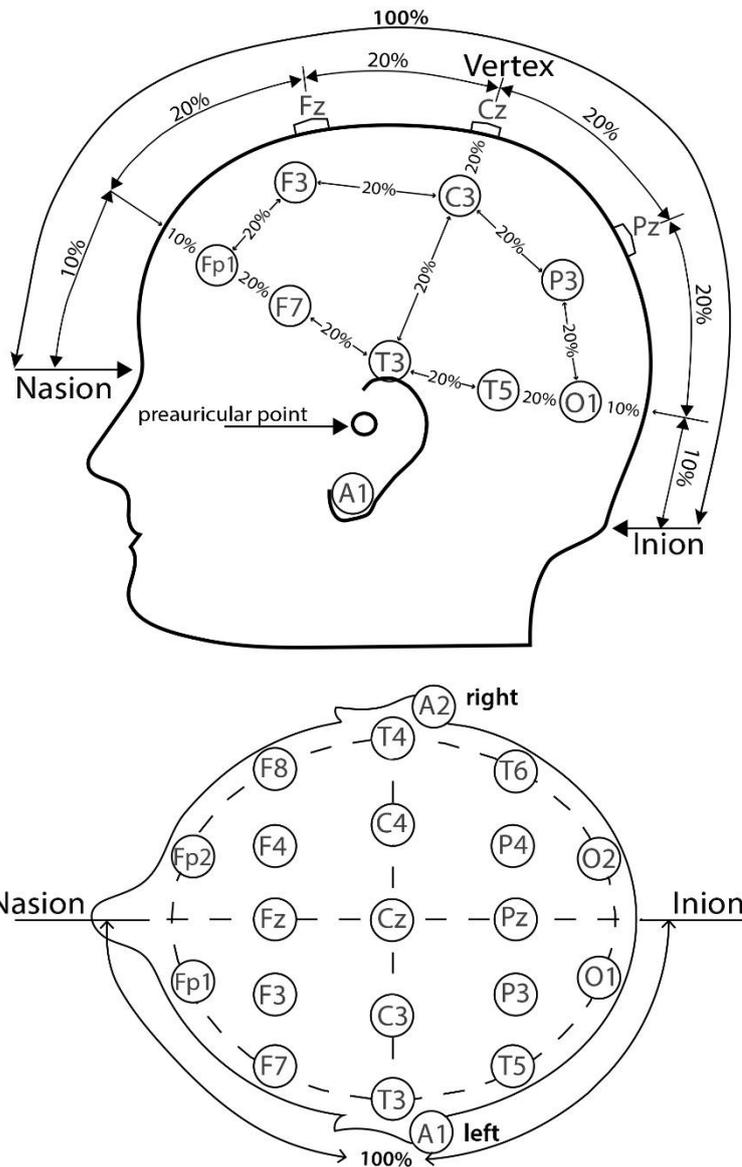


Figura 7. Illustrazione del posizionamento degli elettrodi secondo il sistema 10-20. Sopra proiezione laterale, sotto proiezione verticale dello scalpo. Immagine presa da [86].

laterale (tale punto si troverà ad una distanza dal nasion pari al 10% della lunghezza totale dell'arco laterale che collega nasion ed inion).

Tutti i punti di intersezione tra i meridiani e paralleli tracciati costituiscono le posizioni degli elettrodi, ognuno individuato tramite una lettera ed un numero (ad esempio T4) dove il numero indica se l'elettrodo si trova nel lato sinistro o destro dello scalpo (si usano numeri pari per il lato destro e numeri dispari per il lato sinistro), dove un numero maggiore indica un elettrodo posizionato più lontano dalla linea centrale dello scalpo, mentre la lettera indica orientativamente su quale lobo della corteccia cerebrale si trova l'elettrodo, con l'eccezione della

lettera C che indica la zona centrale dello scalpo, senza un'effettiva corrispondenza con un lobo preciso; per gli elettrodi piazzati nel meridiano centrale, si usa la lettera z a posto del numero: ad esempio T4 indica un elettrodo posizionato a destra dello scalpo, sul lobo temporale, P3 indica un elettrodo posizionato a sinistra dello scalpo, sul lobo parietale e Cz indica l'elettrodo posto al centro dello scalpo (in posizione centrale, lungo il meridiano centrale che collega direttamente nasion ed inion). Complessivamente la posizione degli elettrodi sullo scalpo è rappresentata in figura 7.

In questo modo si ottengono 19 posizioni in cui posizionare gli elettrodi sullo scalpo. Come per tutte le misure di differenza di potenziale, anche per i biopotenziali e il segnale EEG, la misura è effettuata relativamente ad un riferimento, cioè un punto cui si attribuisce un potenziale nullo; la posizione ideale per un riferimento è infinitamente lontano dalla sorgente di attività elettrica, tuttavia questo per il segnale EEG non è possibile poiché per via della naturale conduzione dei tessuti biologici nessun punto del corpo è totalmente isolato dall'attività elettrica del sistema nervoso centrale e inoltre allontanandosi dalla testa si sentono gli effetti di disturbo di altri biopotenziali, come il segnale ECG o EMG dei vari muscoli: per questo motivo, gli elettrodi di riferimento sono posti solitamente sui lobi delle orecchie (posizione A1 e A2 in figura 7) oppure sulla protuberanza dell'osso mastoide (dietro le orecchie), oppure ancora sul mento, che corrispondono a zone il più possibile isolate dall'attività elettrica del sistema nervoso, dei muscoli e del cuore.

A volte si ricorre anche a dei riferimenti virtuali, ottenuti cioè come combinazione lineare di altri potenziali prelevati sul corpo, come nel caso del riferimento bilanciato non cefalico che corrisponde alla media dei potenziali misurati a livello dello sterno e della parte posteriore del collo, oppure il cosiddetto "riferimento medio" che corrisponde alla media di tutti i potenziali misurati sullo scalpo dagli elettrodi disposti secondo il sistema 10-20 (questo riferimento virtuale è utile pure come tecnica di processing del segnale EEG per rimuovere interferenze presenti su tutti i canali allo stesso modo, come l'interferenza di rete elettrica a 50 Hz) [44].

Per effettuare misure ancora più precise, si può ricorrere al cosiddetto "sistema 10-20 esteso", in cui si inseriscono ulteriori elettrodi in posizioni intermedie tra

quelle previste dal tradizionale sistema 10-20; in questo modo si ottengono fino a più di 70 posizioni possibili per il piazzamento degli elettrodi (figura 8) [61].

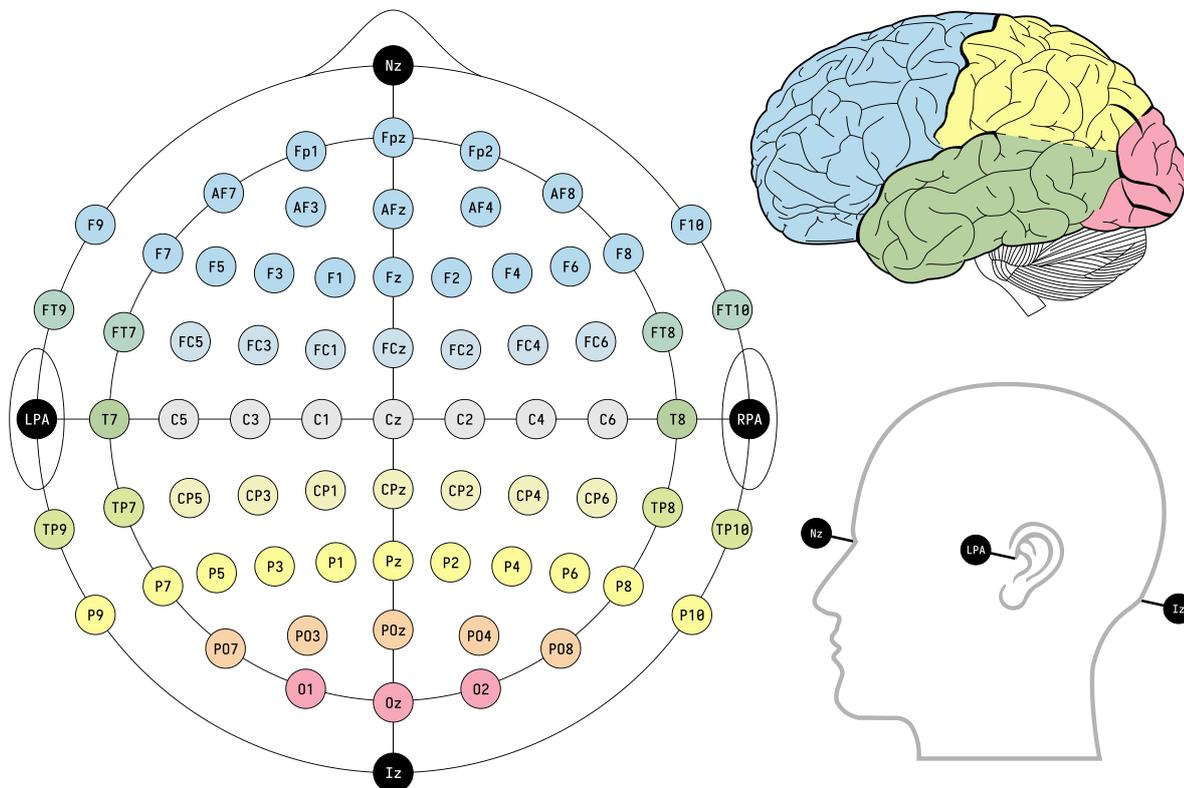


Figura 8. Rappresentazione del sistema 10-20 esteso. Notare come sono introdotte sigle nuove per indicare le posizioni intermedie di quelle previste dal sistema 10-20 tradizionale. I colori dei cerchi danno un'idea del lobo monitorato dai vari elettrodi, grazie alla codifica colore mostrata in alto a destra. In basso a destra sono mostrate le posizioni di alcuni punti di repere utili per poter individuare il posizionamento degli elettrodi (da sinistra verso destra: nasion, punto pre-auricolare e inion), Immagine presa da [62].

1.3.3.2 Prelievo monopolare e bipolare

Il segnale EEG può essere prelevato in due modi: prelievo monopolare o prelievo bipolare [63]:

- Il prelievo monopolare corrisponde alla misura più tradizionale, in cui ogni canale del segnale EEG è semplicemente la misura della differenza di potenziale tra un elettrodo sullo scalpo e l'elettrodo di riferimento; in questo modo si hanno tanti canali quanti sono gli elettrodi effettivamente montati sullo scalpo del soggetto da cui si prelevano i biopotenziali (figura 9B).

- Il prelievo bipolare è ottenuto quando si effettuano delle misure differenziali tra i singoli elettrodi posti sullo scalpo: in questo caso un canale è il risultato della differenza di due misure monopolari effettuate su due elettrodi solitamente adiacenti (figura 9A).

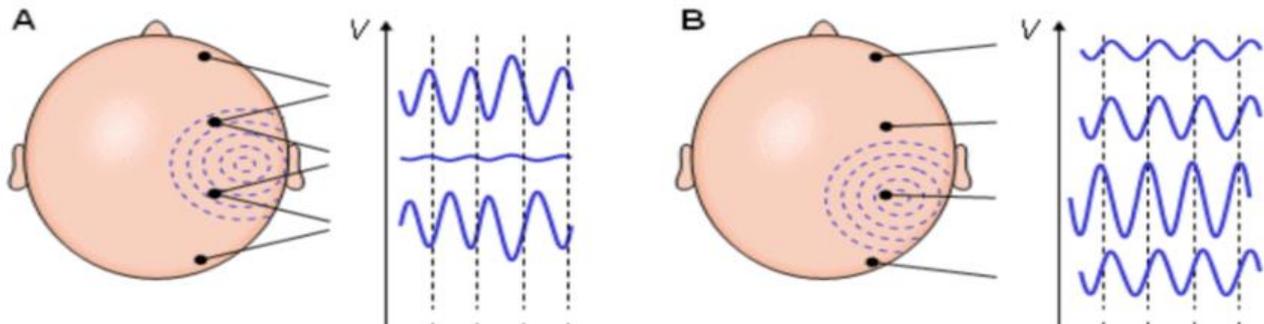


Figura 9. Prelievo del segnale EEG in modo bipolare (A) e monopolare (B). Nel disegno le circonferenze blu tratteggiate indicano il propagarsi sullo scalpo dell'onda elettrica generata al centro di esse. Notare come il numero di canali risultanti nelle due configurazioni non sia lo stesso. Immagine ripresa da [63].

Le due configurazioni permettono di mostrare differenti aspetti dell'attività elettrica della corteccia cerebrale: la configurazione monopolare permette di individuare con facilità la zona di origine di una attività elettrica sullo scalpo, poiché in questo caso i segnali più ampi sono ottenuti dal prelievo nelle vicinanze della zona di interesse: questa caratteristica è molto utile, ad esempio, nello studio degli attacchi epilettici, per individuare eventuali focolai di epilessia; la configurazione bipolare permette invece di accentuare le differenze di attività tra zone diverse della corteccia, infatti in questo caso il segnale sarà tanto più ampio quanto più diversa sarà l'attività elettrica al di sotto dei due elettrodi usati per ottenere la misura differenziale: se al di sotto di due elettrodi si ha lo stesso livello di attività (rispetto ad un riferimento comune), la misura bipolare risultante sarà di lieve entità. Questa tipologia di configurazione può essere utile per indagare la presenza di correlazioni di attività cerebrale in lobi differenti della corteccia, in seguito ad esempio ad uno stimolo o durante lo svolgimento di una qualche attività.

Per facilitare il piazzamento degli elettrodi, che spesso è l'operazione più lunga nella registrazione del segnale EEG, a volte si usano delle cuffie da indossare sulla testa, già predisposte per il posizionamento degli elettrodi grazie a dei fori circolari posti in corrispondenza delle posizioni degli elettrodi secondo il sistema

10-20, ottenuto per una testa media, riducendo così di molto i tempi per la sistemazione degli elettrodi. Un esempio di cuffia utilizzata per il posizionamento rapido degli elettrodi è riportato in figura 10 [64].



Figura 10. Esempio di cuffia predisposta per il montaggio rapido degli elettrodi per registrazione EEG basata sul sistema 10-20. In questo caso si tratta della cuffia fornita con il sistema di registrazione Enobio 8 di Neuroelectronics [64].

1.3.3.3 Ritmi EEG

Il segnale EEG è studiato e utilizzato anche nel dominio della frequenza, ad esempio nell'analisi del sonno o nelle BCI SSVEP, in quanto ad ogni banda del segnale EEG è associato uno stato cognitivo del soggetto. Nella tabella 1 si riportano le principali bande del segnale EEG, chiamate anche ritmi EEG e le loro caratteristiche principali [42].

Tabella 1. Tipici ritmi EEG.

Banda	Frequenza	Caratteristiche
δ	< 4 Hz	Tipica del sonno molto profondo e di stati comatosi. Presente normalmente nei neonati
θ	4 – 7 Hz	Associata a sonno e meditazione profonda
α	7 – 12 Hz	Presente soprattutto in area occipitale e associata a rilassamento mentale
β	12 – 30 Hz	Associata a concentrazione e svolgimento di attività mentali e attivazione della corteccia in particolare nei lobi frontale e parietale
γ	> 30 Hz	Presente in stati di elevata concentrazione e attività cognitiva

1.4 Tipologie di BCI esistenti

Come accennato in precedenza, le BCI si dividono in due macro-gruppi, BCI esogene ed endogene [42]; le BCI esogene sono semplici da usare in quanto non richiedono una particolare preparazione per il loro utilizzo, proprio perché si basano su delle reazioni automatiche del sistema nervoso centrale a stimoli esterni, che solitamente sono di tipo visivo, sebbene siano stati sviluppati prototipi che si basano su stimoli uditivi [65] [66]. Tali BCI permettono di ottenere un'elevata velocità di trasmissione (anche fino a 60 bit/min) e possono funzionare bene anche con pochi canali EEG, agevolando quindi la fase di set-up del dispositivo; d'altra parte tali BCI richiedono una continua attenzione verso un determinato stimolo, che a volte non è ottenibile con neuropatologie in stadi molto avanzati, e ciò costituisce a lungo andare anche causa di fatica e adattamento da parte del sistema nervoso, per cui può causare fastidio e difficoltà nell'utilizzo per via delle risposte cerebrali più attenuate [42].

Le BCI endogene, basandosi su meccanismi neuronali volontari da parte del soggetto, permettono una maggiore libertà d'uso, sono libere da stimoli esterni, per cui non presentano problemi di adattamento, nonché possono essere usate pure da individui con problemi agli organi sensoriali, però sono decisamente più difficili da controllare rispetto le BCI esogene, poiché richiedono una fase più o meno lunga di allenamento per poter imparare a modulare l'attività cerebrale in modo efficace per poter ottenere comandi rilevabili tramite oscillazioni dei segnali neuroelettrici [42].

Complessivamente, nella tabella 2 sono indicati i principali vantaggi e svantaggi delle BCI esogene ed endogene.

Tabella 2. Vantaggi e svantaggi delle due macro-famiglie di BCI. Tabella ripresa da [42].

Tipologia	Meccanismo	Vantaggi	Svantaggi
Esogena	Risposta neurologica automatica a stimolo esterno	<ul style="list-style-type: none"> - Nessuno o minimo allenamento richiesto - Elevata velocità di trasferimento (fino a 60 bit/min) - Efficace anche con un canale EEG 	<ul style="list-style-type: none"> - Richiesta continua attenzione verso lo stimolo - Può causare fatica e adattamento per alcuni utenti
Endogena	Attività neurologica modulata volontariamente dall'utente	<ul style="list-style-type: none"> - Libertà d'uso - Nessun affaticamento e adattamento da stimoli esterni - Utilizzabile da utenti con danni agli organi sensoriali - Buon utilizzo come sistema di cursor control 	<ul style="list-style-type: none"> - Richiede lunghe sessioni di allenamento per l'utilizzo (mesi o settimane) - Non tutti i soggetti riescono ad ottenere un buon controllo - Richiesti tanti canali EEG per avere buone prestazioni - Velocità basse (20-30 bit/min)

Di seguito si illustrano brevemente le principali BCI esogene ed endogene esistenti con i loro meccanismi di funzionamento.

1.4.1 Steady state visual evoked potential (SSVEP)

Si tratta di una BCI esogena, che utilizza stimolazione visiva intermittente, costituita da uno schermo dove sono presenti più riquadri, ognuno lampeggiante ad una precisa frequenza; l'utente comunica un comando alla macchina effettuando una selezione di un riquadro, fissando con lo sguardo il riquadro selezionato: tale operazione porta alla generazione di potenziali evocati visivi (Visual evoked potential, VEP), la cui presenza si manifesta con l'insorgenza di picchi nello spettro del segnale EEG, in corrispondenza della frequenza di stimolazione e alle sue armoniche, specialmente per i segnali EEG prelevati dalla

zona occipitale (dove risiede la corteccia visiva primaria) [44]. Tale BCI lavora nel dominio della frequenza in quanto rileva la scelta effettuata dall'utente tramite calcolo dello spettro dei segnali prelevati e confronto dell'ampiezza del modulo dello stesso in corrispondenza delle frequenze di lampeggiamento dei riquadri (figura 11).

Queste BCI sono ottimi candidati per applicazioni al di fuori di soggetti patologici (es applicazioni aerospaziali e/o militari) in quanto sono molto semplici da usare (non è richiesto alcun allenamento per l'uso) e permettono comunicazioni veloci [44] [42]. Non sono adatte per pazienti con impossibilità di controllo dei movimenti oculari (come per i pazienti SLA in fase avanzata) o con una visione compromessa.

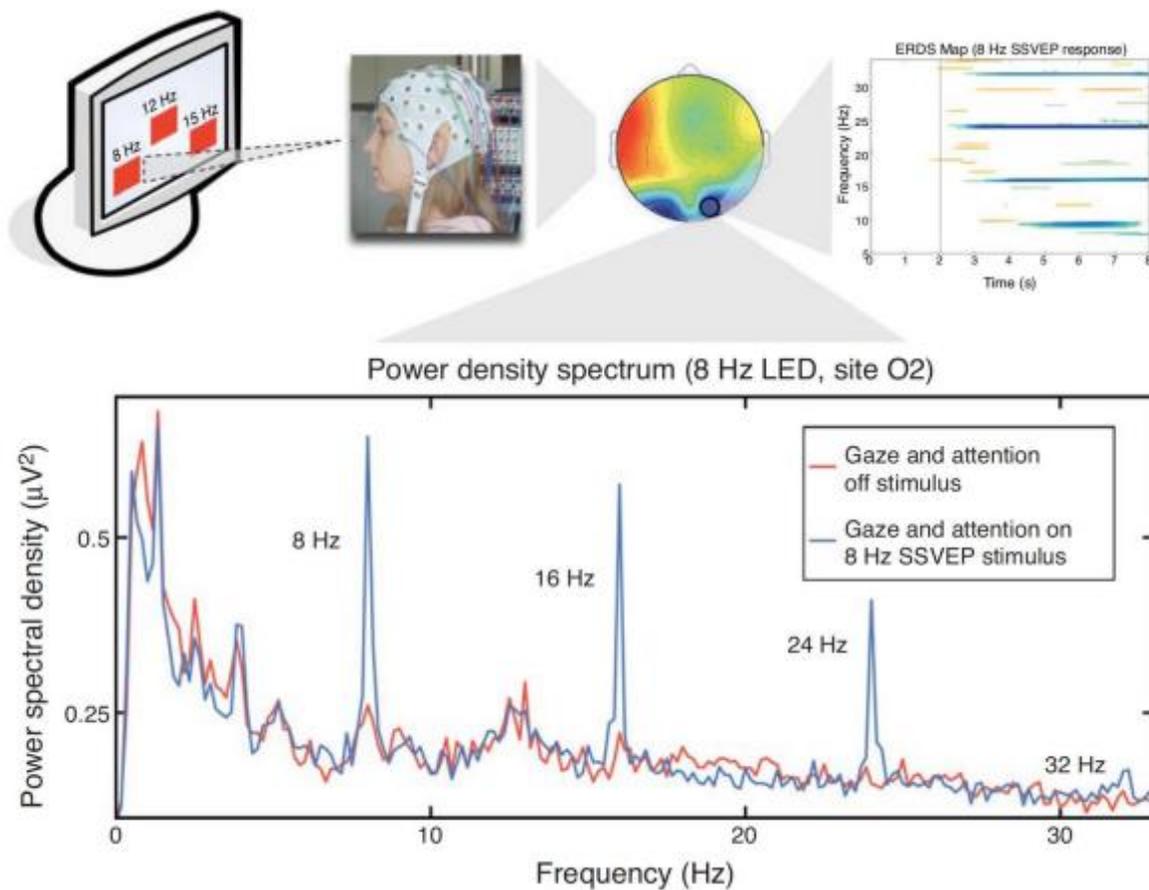


Figura 11. Funzionamento della BCI di tipo SSVEP. La scelta effettuata dall'utente si riflette sullo spettro del segnale EEG, come mostrato nel grafico in basso: in rosso ampiezza dello spettro del segnale EEG ottenuto con lo sguardo non rivolto verso un riquadro lampeggiante, in blu ampiezza dello spettro ottenuta fissando il riquadro lampeggiante a 8 Hz. In alto a destra è riportato lo spettrogramma del segnale EEG, da cui si apprezza maggiormente la sincronizzazione del segnale con la stimolazione esterna. Il plot topografico (in alto nel mezzo) mostra la distribuzione spaziale della potenza ad 8 Hz, mostrando come essa si concentri maggiormente in zona occipitale (il blu indica una potenza maggiore). Immagine presa da [44].

1.4.2 P300

Anche in questo caso si tratta di BCI esogene, solitamente basate su stimoli visivi, ma facilmente traslabili verso stimoli uditivi [66] [67].

Queste BCI, a differenza del precedente tipo, lavora nel dominio del tempo e si basa sui segnali ERP (event related potential), e in particolare sulla loro componente P300: essa consiste in una deflessione positiva del segnale EEG che sorge circa 300 ms dopo la ricezione di uno stimolo atteso dall'utente. Per innescare un ERP con la componente P300 bisogna sottoporre il soggetto ad un tipo di protocollo di stimolazione chiamato *Oddball Paradigm*. Questo protocollo è costituito principalmente da tre caratteristiche [68]:

1. Il soggetto è sottoposto ad una serie di eventi (stimoli) ognuno dei quali appartiene ad una di due possibili tipologie (classi);
2. Gli eventi di una classe sono presentati meno frequentemente degli eventi dell'altra classe;
3. Il soggetto svolge una qualche attività che richieda la classificazione di ogni evento in una delle due classi.

Gli eventi della classe meno frequente innescano un ERP con componente P300 (per via di questa caratteristica essi sono chiamati anche eventi *oddball*). In figura

12 è riportata un'illustrazione di questo protocollo e dell'ERP conseguente l'evento *oddball*.

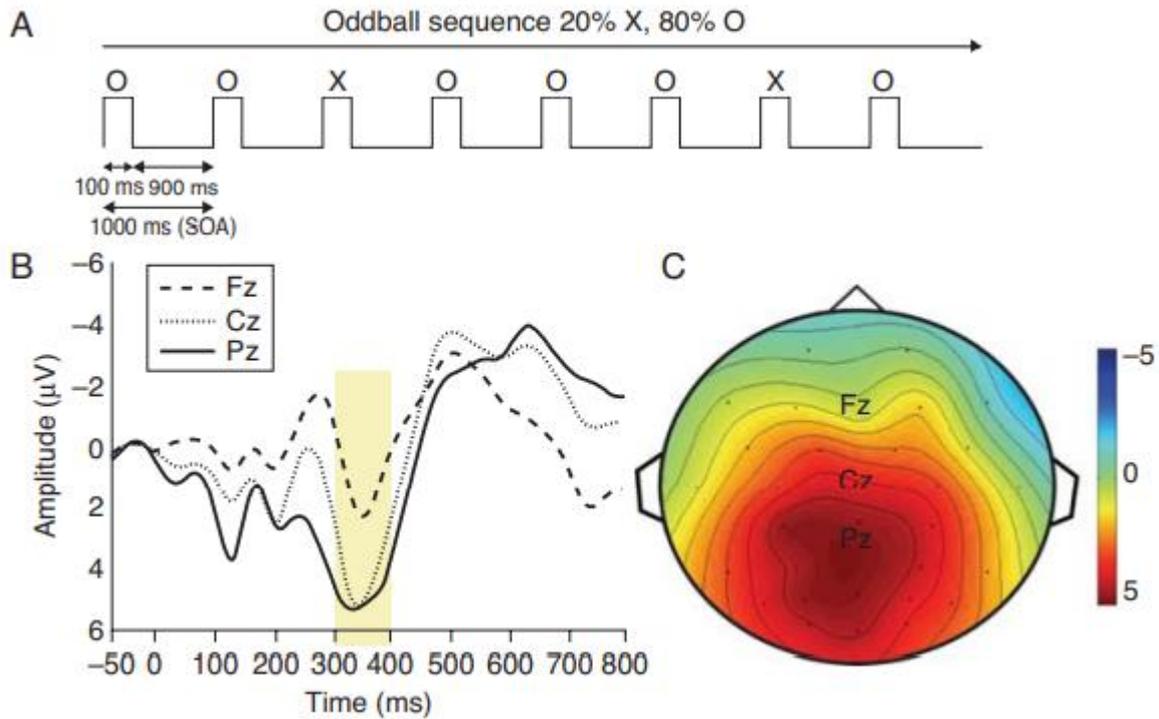


Figura 12. Esempio di protocollo oddball. (A) sequenza temporale degli stimoli oddball (X) meno frequenti, e degli stimoli comuni (O) più frequenti. (B) Rappresentazione dell'ERP conseguente uno stimolo oddball in diversi canali (notare la deflessione positiva intorno dopo 300 ms dalla ricezione dello stimolo). (C) Distribuzione topografica dell'ampiezza media nell'intervallo 300 ms – 400 ms post stimolo, che mostra come la componente P300 è più pronunciata nelle zone posteriori del lobo parietale. Immagine ripresa da [44].

Tali BCI implementano tale *Oddball Paradigm* sottoponendo l'utente ad una sequenza casuale di due tipologie di stimoli, lo stimolo "target" e lo stimolo "non target": in particolare il "target" è uno stimolo che l'utente aspetta e su cui vuole concentrarsi (come un colore o l'illuminazione di una parte di uno schermo, ma anche una precisa nota musicale o un suono proveniente da una posizione specifica rispetto alla sua testa), mentre il "non target" sono tutti gli altri stimoli cui l'utente non è interessato (quindi ad esempio tutti gli altri colori che vengono mostrati sullo schermo, o una qualunque altra nota musicale diversa da quella voluta). Solitamente l'utente deve effettuare una scelta tra N opzioni disponibili, e ad ogni opzione corrisponde uno stimolo diverso (come un colore o una nota musicale diversa): in questo modo lo stimolo "target" (cioè corrispondente all'opzione che l'utente vuole selezionare) viene presentato meno frequentemente dello stimolo "non target" (che comprende tutti gli stimoli

corrispondenti ad opzioni non considerate dall'utente), quindi lo stimolo "target" assume il ruolo di evento *oddball* mentre lo stimolo "non target" assume il ruolo di evento comune. Inoltre, tale potenziale evocato nasce dal fatto che l'utente viene sorpreso dalla presenza dello stimolo "target" in quanto gli stimoli "target" e "non target" sono presentati

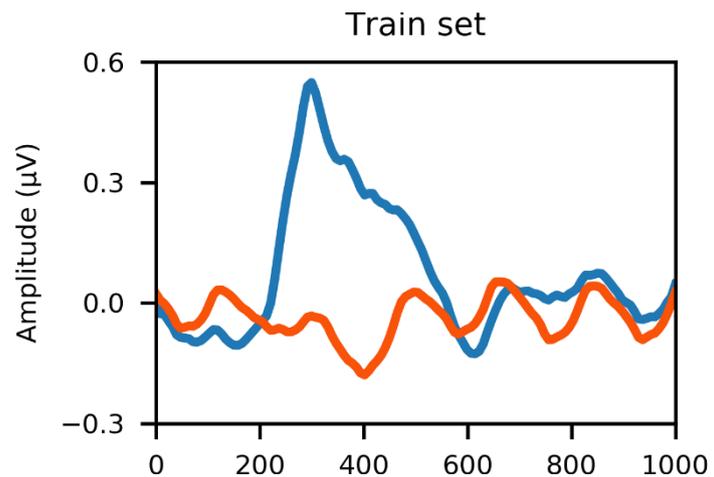


Figura 13. Esempio di potenziale evocato in cui si vede la risposta P300. In blu segnale ottenuto dopo uno stimolo "target", in rosso segnale ottenuto dopo uno stimolo "non target". Notare la deflessione positiva del segnale "target" intorno a 300 ms. Immagine presa da [84]

in modo casuale o pseudocasuale o comunque con un ordine non noto a priori dall'utilizzatore [44]; questo segnale può essere visto come una conseguenza dell'elaborazione degli stimoli ricevuti, e del confronto con quanto atteso dell'utente, motivo per cui esso non si manifesta subito dopo la stimolazione, ma è necessario un tempo di circa 300 ms durante il quale avviene una primitiva elaborazione dello stimolo ricevuto (figura 13).

La BCI di questo tipo più conosciuta è il "P300 matrix speller", che consiste in un sistema di comunicazione alternativo alla fonazione naturale [69].

In questo dispositivo l'utente guarda uno schermo, dove sono presenti le lettere dell'alfabeto disposte in una matrice rettangolare o quadrata, le cui righe e colonne si illuminano brevemente una alla volta in sequenza casuale. L'utente concentra l'attenzione e lo sguardo sulla lettera che vuole digitare e attende che si illumini la riga o la colonna che la contiene; appena ciò avviene ecco che si ha il potenziale evocato con la risposta P300, mentre per tutte le altre lettere (che comunque vengono percepite ugualmente nella periferia dello sguardo) tale risposta non si ha, o comunque è molto meno attenuata (come in figura 14). La BCI determina la lettera selezionata dall'utente facendo l'intersezione della riga e della colonna che hanno provocato una risposta di tipo P300 nel segnale registrato.

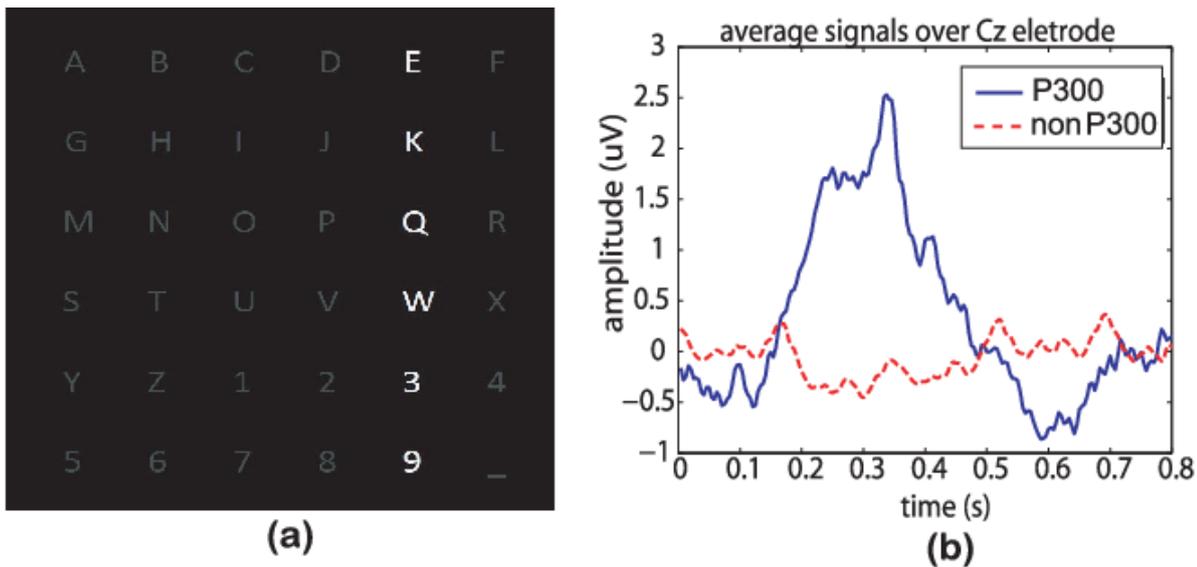


Figura 14. Esempio di funzionamento della BCI P300 matrix speller. L'illuminazione della riga o della colonna contenente la lettera desiderata (a) provoca la risposta P300 (b). Immagine presa da [70].

Questa tipologia di BCI si basa molto sull'attenzione dell'utente verso gli stimoli ricevuti, motivo per cui non richiede allenamento nell'utilizzo e per via dello stimolo ricevuto causa meno affaticamento rispetto ai flash ripetuti della SSVEP; resta tuttavia il problema dell'adattamento agli stimoli non target che a lungo andare possono portare ad un peggioramento delle prestazioni per via di una ridotta componente P300 provocata dallo stimolo voluto [71].

1.4.3 SMR – Sensory motor rythms

A differenza delle tipologie illustrate fino ad ora, questa è una tipologia di BCI endogena, gestita in totale autonomia dall'utente. Essa si basa su dei cambiamenti nel ritmo del segnale EEG in seguito ad un pensiero di movimento di un muscolo volontario: vi sono infatti delle evidenze che

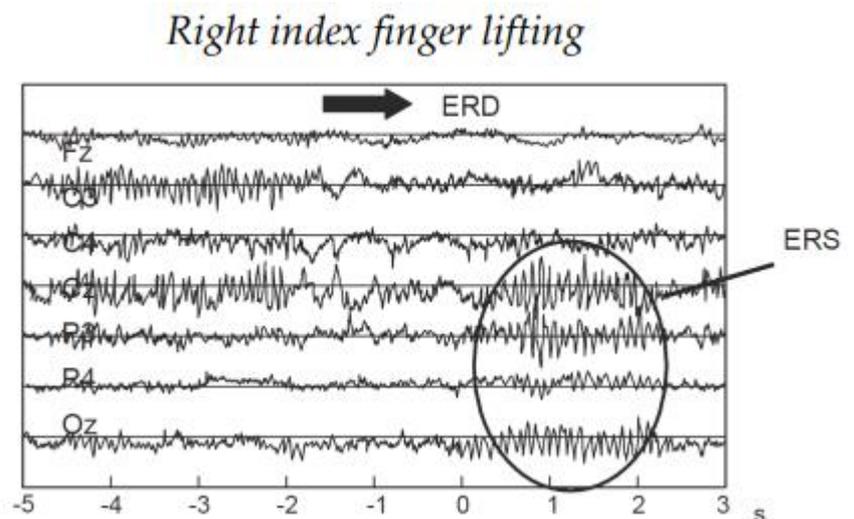


Figura 15. Esempio di ERS e ERD che si verificano in canali diversi dell'EEG, durante un'attività di sollevamento dell'indice destro. Immagine ripresa da [42].

dimostrano come l'attività elettrica rilevabile dal segnale EEG sia pressoché identica sia nel caso di un movimento reale di un muscolo volontario che di movimento immaginato dello stesso muscolo [72]. Nella corteccia somatosensoriale e in quella motoria primaria, il movimento, immaginato o reale, porta a due tipi di eventi, dovuti ad un cambiamento dei ritmi mu (7-13 Hz) e beta (13-30 Hz) [42]: ERD (event related desynchronization) ed ERS (event related synchronization). Nel primo caso si tratta di una riduzione di un'attività elettrica ritmica dei vari neuroni, per cui si ottiene complessivamente una soppressione dell'ampiezza del segnale EEG, mentre nel secondo caso si ha una sincronizzazione dell'attività di diversi neuroni il che porta ad un aumento dell'ampiezza del segnale EEG, come mostrato in figura 15.

Il vantaggio di questo tipo di BCI consiste nel fatto che il movimento motorio non è effettivamente richiesto ed è quindi un ottimo strumento per poter controllare protesi motorizzate per soggetti che hanno subito amputazioni, oppure per controllare braccia robotiche in ambienti di lavoro o per pazienti con paralisi motoria [73]. Il problema principale legato all'uso di questo tipo di BCI è il lungo allenamento richiesto per poter controllare gli SMR, non sempre completato con successo [42], considerando che spesso è richiesto il pensiero di un movimento che in effetti non è più possibile a causa dell'amputazione o della paralisi dell'arto di cui si vuole riprodurre il movimento.

1.4.4 SCP – Slow cortical potentials

Anche in questo caso si tratta di BCI endogena, e il suo funzionamento si basa sugli SCP (slow cortical potentials), cioè dei cambiamenti lenti nel segnale EEG che il soggetto riesce a controllare effettuando dei task mentali; in particolare si ha un SCP negativo nel caso di attivazione corticale, mentre si ha un SCP positivo in caso di disattivazione corticale [74].

Questa tipologia di BCI è utilizzata principalmente come sistema di controllo di un cursore su uno schermo di un computer [75].

Come per tutte le BCI endogene, anche in questo caso è richiesto un intenso allenamento che può durare molto tempo, per poter controllare efficacemente l'attività corticale tramite task mentali.

1.5 BCI Center Speller

Questo lavoro di tesi vuole essere una rivisitazione della BCI di tipo “Center Speller” sviluppata da Treder, Schmidt e Blankertz [1], che è una particolare tipologia di BCI-speller, ottenuta a partire da segnale EEG.

Tale BCI, per il suo funzionamento è simile al “Matrix Speller” che utilizza la componente P300 degli ERP dovuta stimolazione visiva. In generale, gli speller sono una tipologia di BCI nata per dare la possibilità di comunicare a soggetti con disabilità indotte da neuropatologie per cui non riescono più a controllare i muscoli della fonazione, perdendo ogni possibilità di esprimersi tramite linguaggio verbale, come in forme avanzate di SLA.

Il Center Speller si differenzia dal Matrix Speller principalmente per la mancanza di movimento oculare nel suo utilizzo, e si basa anche sulla feature attention, cioè sull'attenzione che il sistema nervoso rivolge alle caratteristiche visive di un oggetto, quali il colore e la forma [76]: questi stimoli geometrici e cromatici sono capaci di innescare un ERP anche quando essi non sono presentati al centro del campo visivo [77], motivo per cui è possibile liberarsi dalla necessità del movimento oculare per fissare un target e aspettare che si illumini per innescare l'ERP (come avviene invece nel Matrix Speller). L'utilizzo della feature attention, combinata con l'attenzione spaziale (cioè l'attesa di uno stimolo in una zona specifica del campo visivo), permette di avere manifestazioni dell'ERP di uno stimolo target anche in modo prematuro, cioè di osservare anche delle componenti N1 e P1 [78].

L'utilizzo di questo speller consiste nel fissare un punto al centro dello schermo e attendere il presentarsi del simbolo corrispondente al carattere che si vuole selezionare, dove ogni simbolo è caratterizzato da una forma e colore unici; in totale si usano sei simboli possibili. La selezione del carattere in realtà avviene in due fasi:

- Nella prima fase l'utente seleziona un gruppo di caratteri, poichè ad ogni simbolo è associato un quintetto di caratteri (es. “ABCDE”), che in totale coprono 30 caratteri possibili (le lettere dell'alfabeto inglese, più i caratteri di punteggiatura “,” e “.”, un simbolo di backspace e di spaziatura).

- Nella seconda fase l'utente seleziona il carattere vero e proprio, scegliendo tra i cinque caratteri del gruppo scelto nello step precedente; in questa fase ogni simbolo che compare sullo schermo è associato ad uno dei cinque caratteri selezionabili, più un simbolo non associato a nessun carattere che può essere usato dall'utente per annullare la selezione del quintetto e quindi ripetere la selezione ripartendo dalla prima fase.

Prima di ogni fase di selezione vengono mostrate all'utente tutti i simboli associati alle possibili scelte, durante un countdown di 5 s in modo da potersi preparare nella selezione del simbolo voluto. L'intervallo temporale tra la presentazione di due simboli è di 200 ms, e ogni simbolo rimane mostrato per 100 ms; nei 100 ms rimanenti, tra lo spegnimento del simbolo corrente e la presentazione del simbolo successivo lo schermo resta nero, non mostrando niente. Nelle figure 16 e 17 è illustrato schematicamente il funzionamento del Center Speller.

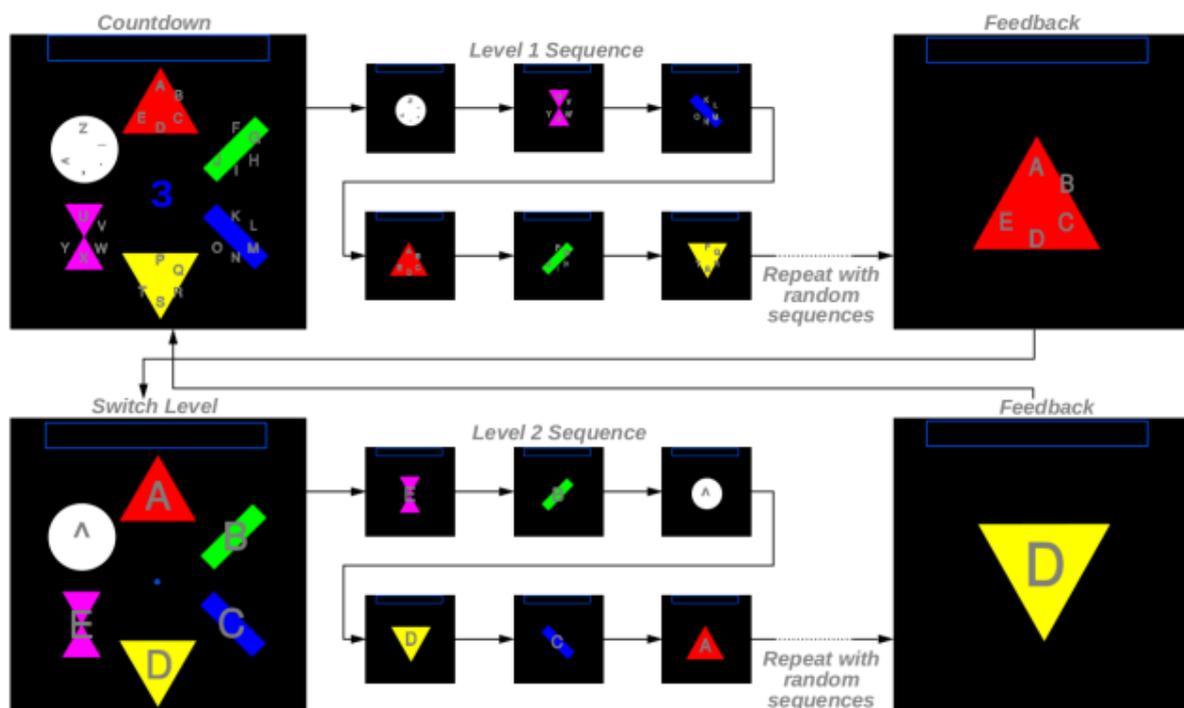


Figura 16. Funzionamento del Center Speller. Durante la prima fase (in alto) per 5 s vengono mostrati all'utente i 6 possibili gruppi di lettere selezionabili, dopo tale countdown l'utente fissa il centro dello schermo aspettando il simbolo che vuole selezionare, e infine è mostrata la selezione effettuata; la seconda fase (in basso) è uguale alla prima, ma qui ogni simbolo è associato ad una delle 5 lettere del gruppo scelto in precedenza più un simbolo associato ad un comando di annullamento di selezione del gruppo di lettere. Immagine ripresa da [1].

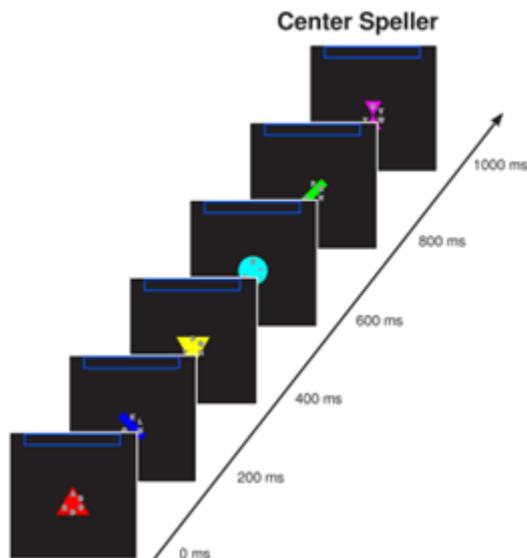


Figura 17. Illustrazione degli intervalli temporali della presentazione di ogni simbolo a video (ogni simbolo è mostrato per 100 ms, seguito da una schermata nera per altri 100 ms, non rappresentata in figura). Immagine adattata da [1].

1.6 Descrizione data set utilizzati e algoritmo di classificazione

Per quanto riguarda l'acquisizione dei biopotenziali, tale BCI si basa sul prelievo del segnale EEG tramite configurazione 10-20 estesa, per un totale di 63 canali tramite un actiCAP di Brain Products. Gli elettrodi utilizzati sono: Fp2, AF3,4, Fz, F1-10, FCz, FC1-6, T7,8, Cz, C1-6, TP7,8, CPz, CP1-6, Pz, P1-10, POz, PO3,4,7-10, Oz,1,2 e Iz,1,2. L'acquisizione è condotta mantenendo l'impedenza del contatto cute-elettrodi al di sotto di 20 kΩ ed è applicato un filtro hardware con banda passante 0.016-250 Hz. Lo schermo usato per la presentazione degli stimoli è di tipo TFT da 19" con frame rate di 60 Hz e risoluzione 1280 x 1024 px².

Poiché tale BCI nasce con l'intento di essere usata senza ricorrere a movimenti oculari, durante la registrazione è utilizzato un eye-tracker per verificare il corretto svolgimento della selezione, posto sotto lo schermo; l'eye-tracker utilizzato è un Intelligaze IG-30. Se durante una fase di selezione l'utente distoglie lo sguardo dal centro dello schermo, viene emanato un segnale acustico e il tentativo è interrotto e riavviato. Per le analisi successive, sono stati utilizzati solamente i segnali acquisiti durante un tentativo svolto correttamente, cioè fissando il centro dello schermo, senza movimenti oculari.

I segnali sono stati acquisiti durante due fasi di utilizzo: la prima fase corrisponde ad una calibrazione in cui il soggetto deve replicare lo spelling della frase "WINKT

QUARZ FJORD” mentre nella seconda fase si effettua lo spelling della frase “LET YOUR BRAIN TALK” e successivamente di una frase a scelta dall’utente.

I segnali acquisiti durante la prima fase sono usati per l’allenamento del classificatore LDA usato per la parte software della BCI, mentre i segnali della seconda fase sono usati per testare lo stesso classificatore LDA allenato nella prima fase. Tali due fasi di utilizzo portano complessivamente a due data sets, nel seguito chiamati rispettivamente “data set di calibrazione” e “data set di libero utilizzo”.

In totale, per tale lavoro i ricercatori hanno reclutato 13 soggetti (otto maschi e cinque femmine), con età compresa tra i 16 e 45 anni (età media di 27 anni), tutti senza problemi visivi o comunque corretti tramite l’utilizzo di occhiali; tutti i partecipanti, tranne due, erano nuovi nell’utilizzo delle BCI.

Questo lavoro di tesi parte dai segnali EEG acquisiti durante la fase di calibrazione ed utilizzo della BCI Center Speller, messi pubblicamente a disposizione dai ricercatori in formato .mat [2], con l’intento di utilizzare algoritmi diversi per l’analisi dei segnali e soprattutto per la classificazione degli stessi.

L’elaborazione complessivamente è divisa in due parti: una fase iniziale di processing dei segnali e feature extraction ed una seconda fase di classificazione single-trial vera e propria e analisi dei risultati ottenuti. L’elaborazione è condotta separatamente per ogni soggetto utilizzatore della BCI.

La fase di processing include i seguenti step:

1. Segmentazione dei segnali in epoche, in corrispondenza della ricezione di uno stimolo e marchiatura di ogni epoca ottenuta in base al tipo di stimolo ricevuto (“target” o “non target”);
2. Feature extraction eseguita per ogni epoca, calcolando il valor medio delle epoche in corrispondenza di intervalli temporali in cui è previsto il manifestarsi della risposta allo stimolo “target”.

La fase di classificazione è stata condotta come di seguito:

1. Bilanciamento o meno del data set ottenuto dai segnali raccolti nella fase di calibrazione, utilizzato per allenare un classificatore LDA tramite k-fold;

2. Applicazione del modello LDA ottenuto sullo stesso data set di calibrazione o sul data set di libero utilizzo;
3. Ottimizzazione del punto operativo della curva ROC, tramite criterio geometrico e individuazione della soglia di classificazione ottimale;
4. Classificazione del data set usato al punto 2 tramite confronto con la soglia ottimale e introduzione dei non classificati, per ognuno dei k classificatori ottenuti dal k fold;
5. Assegnazione finale della classe tramite majority voting;
6. Valutazione delle prestazioni di classificazione.

L'obiettivo di tutto il lavoro è valutare le prestazioni di tale algoritmo introducendo o meno un bilanciamento a monte dell'allenamento (punto 1 della fase di classificazione), e di valutare anche l'introduzione di una "zona grigia" dei non classificati, che si può regolare con un parametro appositamente inserito.

La necessità di valutare l'introduzione del bilanciamento è dovuto al fatto che per come è costruito il protocollo di stimolazione, nei data sets si ritrovano molti più eventi "non target" che eventi "target", e questo può portare a problemi di overfitting (per più dettagli si veda la sezione dedicata in *Metodi e strumenti*).

La classe "non classificato" è stata introdotta facendo in modo che il classificatore assegni una classe all'evento valutato solamente quando ne è sufficientemente sicuro, quindi nel complesso si hanno tre possibili classi in output dal classificatore:

1. "Target": l'utente vuole selezionare la lettera appena mostrata sullo schermo;
2. "Non target": l'utente non vuole selezionare la lettera appena mostrata sullo schermo;
3. "Non classificato": l'utente è invitato a effettuare nuovamente la scelta, in quanto il classificatore non è sicuro sulla volontà di selezione della lettera appena mostrata.

Tanto la fase di processing sei segnali, quanto la fase di feature extraction e sviluppo del classificatore è stata condotta utilizzando Matlab.

2 Metodi e strumenti

Gli strumenti utilizzati per la parte di elaborazione di questo lavoro sono di natura matematica e statistica e possono essere raggruppati in due macro-famiglie: strumenti per il processing dei segnali e strumenti per il machine learning.

Infatti, solitamente l'elaborazione compiuta lato software delle BCI includono una fase di elaborazione del segnale, in cui principalmente si effettuano filtraggi di tipo spaziale ed in frequenza, e successivamente una parte di intelligenza artificiale, che tipicamente riguarda i classificatori nell'ambito del machine learning, il cui obiettivo è estrarre dai segnali delle variabili numeriche (chiamate features) e determinare delle differenze tra features appartenenti a classi diverse (come discusso successivamente, per classi si intendono i gruppi in cui si suddividono i set di features, quindi una suddivisione nota a priori).

Di seguito si riporta una panoramica dei metodi utilizzati, tenendo conto di questa suddivisione.

2.1 Processing dei segnali

2.1.1 Filtraggio

I segnali EEG da cui parte l'elaborazione sono stati già processati dagli autori dell'articolo di riferimento [1], i quali hanno sottocampionato i segnali ad una frequenza di 250 Hz, applicato un filtro in frequenza per attenuare il rumore ed effettuato un'operazione di re-referencing.

Il filtraggio utilizzato, come riportato nell'articolo, consiste in un filtro passa-basso con una frequenza di taglio di 49 Hz (più precisamente con una banda passante fino a 42Hz e frequenza di taglio a 49 Hz) di tipo Chebyshev. Tale operazione di filtraggio serve per attenuare il più possibile tutte le fonti di rumore e le componenti di segnale che non sono riconducibili all'attività cerebrale cui si è interessati: infatti in base alla tradizionale suddivisione del segnale EEG in bande di frequenza (chiamate anche "ritmi EEG"), le componenti utili per l'uso delle BCI rientrano solitamente al di sotto dei 30 Hz, cioè fino alla banda β .

L'operazione di re-referencing consiste nell'utilizzare un nuovo riferimento per i segnali dei vari canali EEG [44], e così si ottengono dei "nuovi" segnali secondo la formula:

$$V_{new}(t) = V(t) - V_m(t)$$

Dove V_{new} è il segnale con il nuovo riferimento, V è il segnale originale, e V_m è il potenziale usato come nuovo riferimento, comune per tutti i segnali; bisogna notare che V_m può essere sia un potenziale costante ma anche un potenziale variabile nel tempo (e quindi un segnale vero e proprio), ottenendo così un metodo molto comodo per mostrare differenze di attivazione di aree corticali (in maniera simile a quanto accade con il prelievo bipolare del segnale EEG).

Nel caso in esame, V_m è stato preso pari al potenziale medio dell'osso mastoide sinistro e destro, che spesso viene chiamato "linked mastoids".

L'operazione di re-referencing è un ulteriore metodo per rimuovere rumore, in particolare quel rumore che si presenta in modo pressoché uguale su tutti i canali: è il caso, ad esempio del rumore da interferenza di rete che si presenta come una forte componente sinusoidale alla frequenza 50 Hz (in Europa) o 60 Hz (negli Stati Uniti), dovuta all'induzione elettromagnetica della tensione alternata negli impianti elettrici nelle vicinanze di dove è compita la misura dell'attività cerebrale. Per questo motivo tale tecnica è anche un metodo di filtraggio del segnale, ed in particolare di filtraggio spaziale, in quanto combina i campioni dei segnali prelevati in posizioni diverse dello scalpo [44], piuttosto che combinare tra loro campioni dello stesso segnale prelevati in istanti differenti (come fanno i filtri temporali ed in frequenza).

2.1.2 Sequenziamento segnali e baseline correction

Per poter classificare i singoli eventi di selezione nello speller, ogni segnale non viene utilizzato per intero, così come è acquisito, ma viene sequenziato in epoche, cioè in sottosegnali dalla durata fissa (in questo caso da 1 s), in corrispondenza dei quali si ha l'evento di stimolazione e quindi la risposta cerebrale in caso di corrispondenza tra stimolo atteso e stimolo ricevuto (il segnale risultante è proprio l'ERP, Event related potential). La risposta cerebrale si manifesta

principalmente tramite la componente P300, cioè una deflessione positiva che avviene circa 300 ms dopo la ricezione dello stimolo atteso [79]. Ogni epoca ottenuta corrisponde quindi ad un evento, che successivamente sarà analizzato dal classificatore il quale determinerà se si tratta di evento “target”, cioè della comparsa del simbolo che l'utente vuole selezionare, o di un evento “non target”, cioè della comparsa di un simbolo non atteso dall'utente.

Il sequenziamento dei segnali EEG è possibile grazie alla conoscenza degli istanti temporali in cui sono erogati gli stimoli; l'istante temporale in cui inizia la stimolazione è chiamato “stimulus onset”.

Per ogni tipologia di evento (“target” o “non target”) il sequenziamento è così condotto:

1. Si individuano degli istanti temporali in cui è erogato uno stimolo, cioè degli stimulus onset;
2. Per ogni stimulus onset t_i si isola la parte di segnale che va da $t_i - a$ a $t_i + b$.

In questo modo si ottengono una serie di epoche, ognuna di durata fissa Δt con $\Delta t = a + b$.

In termini matematici si ha:

$$x_i(t) = x(t) \forall t \in [t_i - a, t_i + b]$$

Dove $x_i(t)$ e t_i sono rispettivamente l'epoca e lo stimulus onset corrispondenti allo stimolo i -esimo, a e b sono due valori positivi che gestiscono la durata di ogni epoca.

Nel caso di tale lavoro, si è scelto $a = 200 \text{ ms}$ e $b = 800 \text{ ms}$, portando quindi ad epoche della durata $\Delta t = 1 \text{ s}$.

La parte di segnale precedente lo stimulus onset, cioè i campioni corrispondenti agli istanti temporali compresi tra $t_i - a$ e t_i sono stati utilizzati per effettuare una baseline correction, cioè per attenuare nell'intera epoca le componenti non dovute alla risposta alla stimolazione, assumendo che il segnale acquisito prima

della stimolazione non sia affetto dall'evento non ancora accaduto (in altri termini si assume che il segnale EEG sia l'output di un sistema causale).

Per effettuare la baseline correction si è scelto di usare il criterio della media:

$$x_i^c(t) = x_i(t) - \text{mean}(x_i(t_i - a : t_i))$$

Cioè l'epoca corretta $x_i^c(t)$ è il risultato della differenza tra l'intera epoca $x_i(t)$ e la media aritmetica di tutti i campioni della stessa epoca precedenti lo stimulus onset (nella formula qui sopra $x_i(t_i - a : t_i)$ indica la porzione di epoca per $t \in [t_i - a, t_i]$).

2.2 Machine learning

2.2.1 Feature extraction

Il primo step del machine learning consiste nella feature extraction, cioè nel prelevare dai segnali ottenuti dalla fase di processing (cioè le singole epoche corrette $x_i^c(t)$) delle variabili numeriche (features) che siano rappresentative del segnale stesso. Tali features sono fondamentali in quanto il classificatore di per sé non va ad analizzare i segnali per intero, ma si basa proprio su queste variabili rappresentative per discriminare i vari segnali ed assegnare loro una classe (cioè riconoscerli come conseguenti ad un evento “target” o “non target”).

In realtà in linea teorica sarebbe anche possibile utilizzare come features i singoli campioni del segnale, e quindi utilizzare l'intero segnale come rappresentativo di sé stesso, tuttavia ciò non corrisponde nella pratica ad una buona scelta, principalmente per due motivi:

1. Il costo computazionale crescerebbe di parecchio, considerando che in questo modo ogni evento sarebbe rappresentato da un numero di features pari a $\Delta t \cdot f_c = 1 s \cdot 250 Hz = 250$ (Δt è la durata di un'epoca e f_c è la frequenza di campionamento), portando quindi a problemi di memoria considerando l'elevato numero di eventi rilevati durante l'utilizzo della BCI.
2. Non si avrebbero effettivi miglioramenti nella capacità di discriminare le due tipologie di eventi poiché nei segnali è comunque presente una componente residua di rumore che tende a mascherare le differenze tra segnali provenienti da eventi differenti.

Per effettuare la feature extraction si sono seguite le indicazioni fornite in [80].

Dal punto di vista matematico ogni evento è rappresentato da una matrice di dimensioni $M \times N$, dove M è il numero di canali usati nella registrazione dell'EEG, ed N è il numero di campioni temporali delle singole epoche, quindi per lo studio in esame si ha $M = 63$ e $N = 250$. Tale matrice può essere vista come il risultato della concatenazione verticale di M singole epoche, ognuna vista come vettore riga di dimensione $1 \times N$.

Dato un insieme di M canali $C = \{c_1, \dots, c_M\}$ si definisce:

$$x_c(t) = [x_{c1}(t), \dots, x_{cM}(t)]^T \in \mathbb{R}^{M \times 1}$$

Come il vettore colonna dei potenziali registrati nei vari canali all'istante temporale t ; la matrice $X(C)$ che descrive l'evento in questione è ottenuta tramite concatenazione orizzontale di questi vettori per tutti gli istanti temporali t_1, \dots, t_N all'interno dell'epoca:

$$X(C) = [x_c(t_1), \dots, x_c(t_N)] \in \mathbb{R}^{M \times N}$$

A questo punto, considerando l'insieme di I intervalli temporali $T = \{T_1, \dots, T_I\}$ le features spazio-temporali sono definite come:

$$X(C, T) = [\text{mean}\langle x_c(t) \rangle_{t \in T_1}, \dots, \text{mean}\langle x_c(t) \rangle_{t \in T_I}] \in \mathbb{R}^{M \times I}$$

La matrice $X(C, T)$ ha dimensioni $M \times I$; le features che sono passate in input al classificatore consistono nel vettore colonna $x \in \mathbb{R}^{M \times I}$ ottenuto concatenando le singole colonne di $X(C, T)$.

Gli intervalli temporali T_I sono stati scelti in modo che coincidessero con gli intervalli in cui si manifestano le principali componenti di interesse per un ERP in seguito a stimolazione visiva [80], elencate in tabella 2.

Tabella 2. Principali componenti di interesse in un ERP in seguito a stimolazione visiva [80].

Nome della componente	Intervallo temporale in cui si manifesta, dopo lo <i>stimulus onset</i> (ms)
P1	115 - 135
N1	135 - 155
vN1	155 - 195
P2	205 - 235
N2	285 - 325
P3	335 - 395
N3	495 - 535

Un esempio di visualizzazione di tale procedura è riportato nella figura 18, nel caso di un ERP di uno stimolo target (sopra) e di uno stimolo non target (sotto), prelevati dal canale Cz, per uno dei soggetti partecipanti.

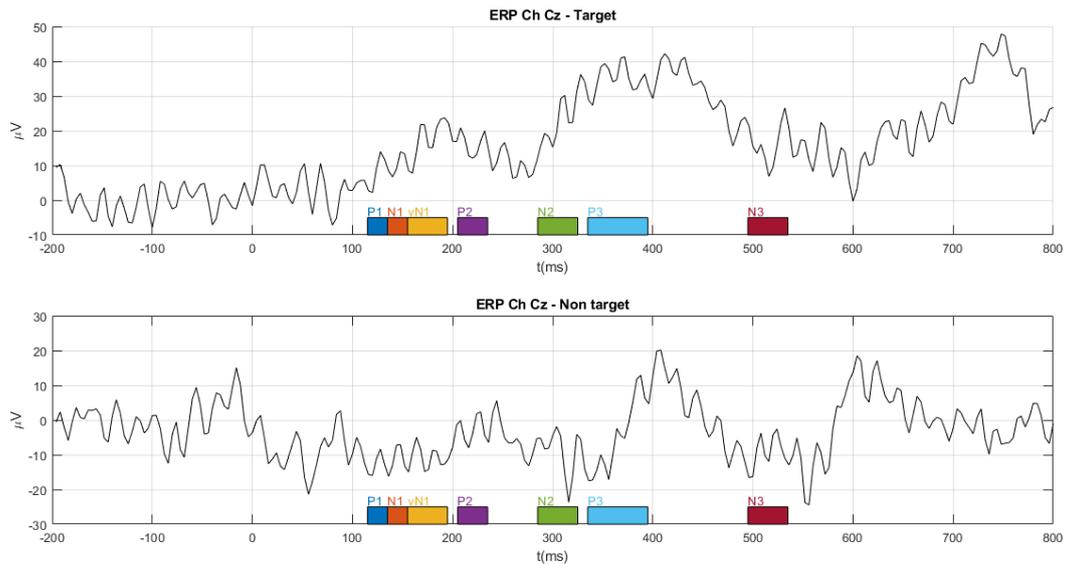


Figura 18. Esempio di ERP target (sopra) e non target (sotto) prelevati dal canale Cz; per ogni epoca si estraggono 7 features ottenute dalla media dei sotto segnali in corrispondenza degli intervalli temporali delle componenti di interesse (ogni rettangolo corrisponde ad una componente).

2.2.2 Classificatore LDA

Un classificatore è uno strumento matematico-statistico che, in termini generali, accetta in input un vettore di variabili $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$ e fornisce in output una classe di appartenenza \mathcal{C} .

Nel caso più semplice, cioè con due classi possibili, per la classificazione si utilizza una funzione $f: \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ e successivamente si determina la classe tramite confronto tra il valore della funzione ottenuto e una soglia, cioè prima si calcola il punteggio (o anche score) y associato alle features \mathbf{x} dell'elemento da valutare come $y = f(\mathbf{x})$ e poi si determina la classe \mathcal{C} in questo modo:

$$\mathcal{C} = \begin{cases} \mathcal{C}_1 & \text{se } y < T \\ \mathcal{C}_2 & \text{se } y \geq T \end{cases}$$

Questo è il caso del classificatore binario (cioè quando le classi possibili sono due); nel caso di un maggior numero di classi possibili il meccanismo resta analogo, ma in questo caso si confronta il valore di y con più di una soglia per individuare in quale intervallo di valori appartiene y e si associa ogni intervallo con una possibile classe.

Restando nel caso del classificatore binario, ma senza perdere di generalità, la funzione utilizzata può essere di vario tipo: lineare, quadratica, una funzione composta, ecc. e questo discrimina i vari tipi di classificatori esistenti.

In questo lavoro si è utilizzato il classificatore che deriva dalla Linear Discriminant Analysis (per brevità si indicherà come classificatore LDA), il quale utilizza una funzione di tipo lineare.

La LDA è una tecnica statistica di tipo supervisionato che permette di combinare linearmente un set di n variabili appartenenti ad elementi di due gruppi (o classi) diversi per ottenere una nuova variabile che mostri la massima separazione tra i due gruppi in questione [81].

Più nel dettaglio, per prima cosa si calcolano due matrici, cioè la matrice di covarianza tra i gruppi \mathbf{B} e la matrice di covarianza dentro i gruppi \mathbf{W} .

La matrice \mathbf{W} è calcolata come:

$$\mathbf{W} = \frac{(n_1 - 1)cov(C_1) + (n_2 - 1)cov(C_2)}{n_1 + n_2 - 2}$$

Dove $cov(C_1)$ e $cov(C_2)$ sono rispettivamente le matrici di covarianza calcolate usando solamente gli elementi della classe 1 e classe 2, e n_1 ed n_2 indicano la numerosità delle due classi.

Il modo più semplice per calcolare la matrice \mathbf{B} è partendo dalla matrice di covarianza totale \mathbf{T} cioè la matrice di covarianza calcolata utilizzando tutti gli elementi indipendentemente dalla classe di appartenenza, poiché si ha:

$$\mathbf{T} = \mathbf{W} + \mathbf{B}$$

Da cui

$$\mathbf{B} = \mathbf{T} - \mathbf{W}$$

Le due matrici \mathbf{B} e \mathbf{W} sono poi combinate per ottenere una terza matrice \mathbf{S} definita come:

$$\mathbf{S} = \mathbf{W}^{-1}\mathbf{B}$$

Della matrice \mathbf{S} appena ottenuta si calcolano autovalori e autovettori e in particolare si utilizza l'autovettore associato all'autovalore maggiore in quanto esso descrive – nello spazio \mathbb{R}^n – la direzione dove si ha la maggiore separazione tra i due gruppi. Di questo autovettore si estraggono le componenti che corrispondono ai coefficienti della combinazione lineare con cui si ottiene la nuova variabile che mostra la massima separazione tra i due gruppi. Più esplicitamente, se i vettori di features hanno dimensione n , cioè $\mathbf{x} = [x_1, x_2, \dots, x_n]^T$, la matrice \mathbf{S} avrà dimensioni $n \times n$ e l'autovettore associato all'autovalore maggiore avrà anch'esso dimensione n , quindi del tipo $\mathbf{v} = [a_1, a_2, \dots, a_n]^T$ e la combinazione lineare risultante è:

$$y = a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n$$

Ad esempio, nel caso in cui ogni elemento è descritto da 2 features, cioè $\mathbf{x} = [x_1, x_2]^T \in \mathbb{R}^2$ si ottiene l'autovettore $\mathbf{v} = [a_1, a_2]^T$ e la nuova variabile è:

$$y = a_1x_1 + a_2x_2$$

Tale variabile presenta valori appartenenti ad intervalli diversi per classi diverse, cioè è possibile determinare una soglia di classificazione T per cui gli elementi della classe C_1 portano a $y < T$ e gli elementi della classe C_2 portano a $y \geq T$. Questa situazione è rappresentata in figura 19.

Scegliere la soglia di classificazione da utilizzare è fondamentale in quanto essa influenza le prestazioni della classificazione, come illustrato nella sezione “Curva ROC e ottimizzazione del punto operativo”.

Nell'ambito dei classificatori si usano i termini specifici per distinguere gli insiemi di elementi utilizzati in fasi diverse: essi sono il train set e il test set.

Il train set è l'insieme di elementi (cioè di vettori di features \mathbf{x}) usato per allenare il classificatore, e cioè nel caso del classificatore LDA, ottenere i coefficienti della combinazione lineare che permettono di ottenere il punteggio y .

Il test set è l'insieme di elementi usato per valutare le prestazioni di classificazione, ed è formato da elementi che il classificatore non ha usato per l'allenamento, quindi del tutto nuovi.

Di questi due insiemi di elementi si conoscono le classi reali di ogni elemento, in modo che sia possibile valutare le prestazioni del classificatore (si veda la sezione

“Matrice di confusione e parametri di valutazione”) e, nel caso del training set allenare il classificatore (se non si conoscessero le classi degli elementi del training set non sarebbe possibile calcolare le matrici \mathbf{W} e \mathbf{B}).

È possibile valutare le prestazioni del classificatore sullo stesso train set, cioè utilizzare lo stesso insieme di elementi sia per l'allenamento che per la classificazione, e questa è una tecnica utile per avere un'idea delle prestazioni massime del classificatore, in quanto si classifica lo stesso set di elementi che ha portato alla generazione stessa del modello (la funzione f); usare il test set per la classificazione permette invece di avere un'idea delle prestazioni reali del classificatore (che generalmente sono peggiori), cioè quando esso è usato su elementi che non ha mai visto prima, quindi più vicina all'utilizzo reale post calibrazione.

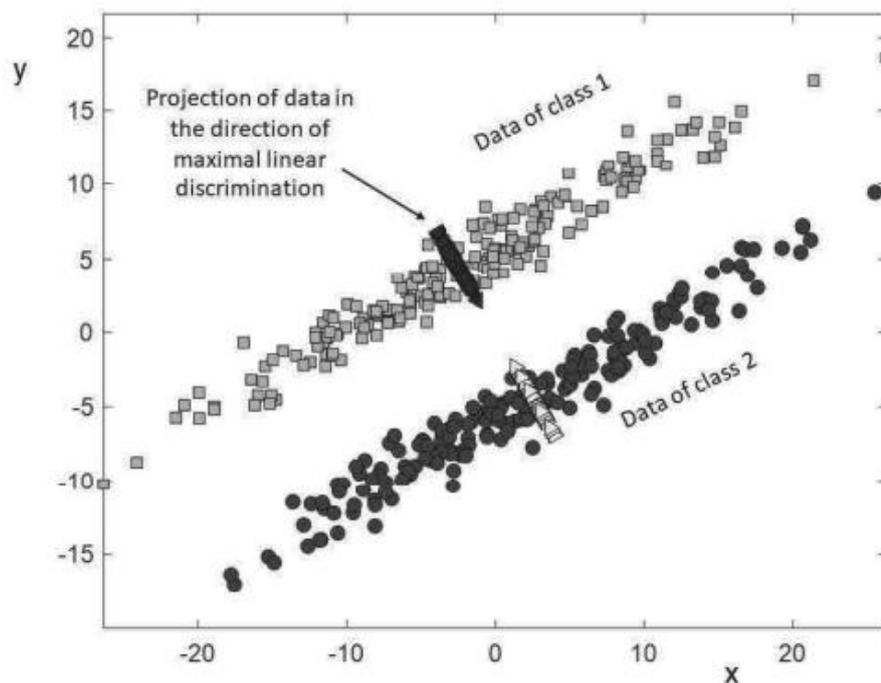


Figura 19. Esempio di LDA per l'individuazione della direzione di massima separabilità delle due classi; i dati delle due classi sono stati ottenuti a partire da distribuzione gaussiana a due dimensioni. Immagine presa da [81].

2.2.3 K-fold e majority voting

Quando si allena un classificatore su un determinato train set, si ha sempre il rischio di overfitting, cioè che il classificatore riesce a riconoscere molto bene gli elementi su cui si è allenato, ma non riesce a generalizzare a sufficienza quando deve valutare elementi mai visti prima, portando così ad ottime prestazioni valutando lo stesso training set, e scarsi risultati sul test set. Per questo motivo, se il data set a disposizione è abbastanza numeroso, si può ricorrere alla cross validazione tramite k-fold, per attenuare il più possibile l'overfitting.

Tale tecnica consiste nel suddividere il data set a disposizione in k parti (dove k è un numero intero positivo non nullo), e la fase di allenamento avviene iterativamente, dove ad ogni iterazione, usando un classificatore differente, una delle k parti è usata come test set e le altre $k - 1$ parti sono usate come train set. In questo modo, alla fine del processo di allenamento, si hanno k classificatori dello stesso tipo, dove ognuno di essi è stato allenato con un differente train set, e quindi nel complesso si raggiunge una maggiore capacità di generalizzare il processo di classificazione. In figura 20 è rappresentato il metodo del k-fold. Nell'algoritmo sviluppato è stato utilizzato $k = 15$.



Figura 20. Rappresentazione del k fold. Ad ogni iterazione viene allenato un classificatore differente usando $k-1$ parti del data set come training set e una k -esima parte dello stesso come test set. Ad ogni iterazione la k -esima parte tenuta fuori dall'allenamento cambia, in modo che i k classificatori ottenuti si allenino su insiemi di elementi diversi. Immagine presa da [82].

Solitamente, per la classificazione effettiva vengono usati tutti i k classificatori a disposizione, e qualora si voglia classificare lo stesso data set di partenza, ogni elemento del data set viene valutato dal classificatore per il quale tale elemento appartiene alla k -esima parte del data set tenuta fuori dal training set. Ad esempio, in riferimento alla situazione riportata nella figura 20, il primo cerchio rosso sulla sinistra sarà valutato dal classificatore allenato alla prima iterazione, in quanto alla prima iterazione tale elemento non è stato incluso nel training set utilizzato.

In questo modo si mantiene la corrispondenza 1:1 tra elementi e classificatore usato nella valutazione, cioè che ogni elemento viene valutato da un solo classificatore, come avviene normalmente senza ricorrere alla cross-validazione.

In questo lavoro, è stato utilizzato invece un altro algoritmo nella valutazione di ogni elemento del data set, cioè il majority voting.

Il majority voting è applicabile in ogni situazione in cui si abbia più di un classificatore a disposizione per poter valutare un dato elemento, come nel caso del k -fold. Tale algoritmo consiste in una prima fase in cui un dato elemento viene valutato da ognuno dei classificatori presenti, e successivamente all'elemento viene assegnata la classe che è stata scelta dal maggior numero di classificatori, in modo simile ad un sistema di elezioni politiche. L'utilizzo del majority voting permette di utilizzare il k -fold per poter valutare non solo lo stesso data set su cui si è applicata la partizione nelle k iterazioni di allenamento, ma anche qualsiasi altro data set.

Infatti, nel corso di tale lavoro, sono stati usati due data set: il data set della fase di calibrazione iniziale e il data set della successiva fase di utilizzo: come suggerito dagli stessi autori della ricerca nella descrizione dei files messi a disposizione online [2] il data set della calibrazione è stato usato per la fase di allenamento, mentre il data set della fase di utilizzo è stato usato come test set per valutare le capacità di generalizzazione del modello usato.

Ricorrere al k -fold e majority voting, invece di utilizzare un singolo classificatore porta con sé lo svantaggio dell'aumento del costo computazionale, poiché il processo di allenamento e di classificazione (nel caso di majority voting) va

ripetuto k volte, anziché un'unica volta come nel caso di singolo classificatore senza cross-validazione.

2.2.4 Matrice di confusione e parametri di valutazione

La matrice di confusione è uno strumento per descrivere il risultato della classificazione di un data set, di cui si conosce a priori la classe reale di ogni elemento valutato.

Tale matrice ha dimensioni $N \times M$ con N pari al numero di classi reali presenti nel data set ed M numero di classi predette dal classificatore.

Un caso particolare è quando tale matrice ha dimensioni 2×2 , cioè quando si hanno due classi predette e due classi reali; solitamente in questo caso una delle due classi viene considerata come “positiva” mentre l'altra come “negativa”: è ad esempio il caso di un classificatore o un metodo di indagine che valuti se una determinata persona sia affetta o meno da una determinata patologia. (in questo caso positivo = patologia presente, negativo = patologia assente). Questa situazione è riportata in figura 21.

		CLASSI PREDETTE	
		P	N
CLASSI VERE	P	VP	FN
	N	FP	VN

Figura 201. Esempio di matrice di confusione di un classificatore binario.

In questa situazione si possono avere quattro casi possibili:

1. Vero positivo (VP): si ha quando un elemento del data set viene classificato correttamente come positivo;
2. Vero negativo (VN): si ha quando un elemento del data set viene classificato correttamente come negativo;
3. Falso positivo (FP): si ha quando un elemento viene classificato come positivo ma la sua classe reale è quella negativa;
4. Falso negativo (FN): si ha quando un elemento viene classificato come negativo ma la sua classe reale è quella positiva.

Considerando ciò, si ha che il numero complessivo di VP e VN indica tutte le volte in cui il classificatore ha fatto una corretta classificazione, mentre il numero complessivo di FP e FN indica il totale degli errori commessi.

Sulla base di queste considerazioni, è pratica comune valutare le prestazioni di un classificatore binario utilizzando dei parametri che si basano proprio sui quattro valori descritti in precedenza; i principali parametri, utilizzati anche nell'analisi di questo lavoro, sono:

- Accuratezza:

$$accuratezza = \frac{VN + VP}{VN + VP + FN + FP}$$

Indica la percentuale di valutazioni corrette sul totale delle valutazioni effettuate.

- Sensibilità:

$$sensibilità = \frac{VP}{VP + FN}$$

Indica la percentuale di valutazioni corrette riguardo la classe positiva; è una misura della capacità del classificatore di riconoscere correttamente la classe positiva.

- Specificità:

$$specificità = \frac{VN}{VN + FP}$$

Indica la percentuale di valutazioni corrette riguardo la classe negativa; è una misura della capacità del classificatore di riconoscere correttamente la classe negativa.

- Indice F1:

$$F1 = \frac{VP}{VP + \frac{1}{2}(FP + FN)}$$

Ha un significato simile all'accuratezza, ma tiene conto di un eventuale sbilanciamento delle due classi nel data set.

Infatti, se nel data set una classe è molto più rappresentata dell'altra (cioè, ad esempio vi sono molti più negativi che positivi) possono capitare situazioni in cui il classificatore risente molto di questo sbilanciamento e subisce il fenomeno dell'overfitting, cioè di diventare molto bravo a riconoscere situazioni molto simili a quelle del training set, e quindi di riuscire ad individuare molto più facilmente la classe più rappresentata.

Per chiarire il concetto, si prenda in considerazione una situazione per cui in un certo data set, utilizzato sia per l'allenamento che per la classificazione, siano presenti 200 elementi di cui 190 negativi e 10 positivi.

A seguito dell'allenamento e classificazione dello stesso data set, il classificatore riconosce correttamente tutti gli elementi negativi, e correttamente solo 2 positivi, a causa dell'overfitting per la classe negativa (la conseguente matrice di confusione è mostrata in figura 22).

Calcolando l'accuratezza, in questo caso si ottiene:

$$acc = \frac{192}{200} = 96\%$$

		CLASSI PREDETTE	
		P	N
CLASSI VERE	P	2	8
	N	0	190

Figura 212. Matrice di confusione relativa all'esempio descritto.

Considerando la sola accuratezza si potrebbe pensare che il classificatore stia svolgendo bene il proprio lavoro, indicato dal fatto che su 200 classificazioni totali gli errori sono solamente 10; tuttavia, questo buon valore di accuratezza nasconde il grande problema di non riuscire praticamente a riconoscere la classe positiva (infatti in questo caso la sensibilità è molto bassa), e quindi di non avere a tutti gli effetti risultati affidabili dal classificatore. L'indice F1 fornisce una valutazione più veritiera, tenendo conto di questo sbilanciamento:

$$F1 = \frac{2}{6} = 33\%$$

In questo studio si considera la classe di evento "target" come la classe positiva e la classe di evento "non target" come la classe negativa.

2.2.5 Curva ROC e ottimizzazione del punto operativo

Un ulteriore strumento utile nella valutazione di un classificatore è la cosiddetta Receiver Operating Characteristics curve (o anche curva ROC). Tale curva consiste in un grafico 2D dove nell'asse delle ordinate si riporta la *sensibilità* e nelle ascisse si riporta il False Positive Rate (FPR), che si calcola come

$$FPR = 1 - \textit{specificità}.$$

Le coppie di valori che costruiscono la curva si ottengono iterativamente: ad ogni iterazione si effettua una classificazione di un data set cambiando ad ogni ciclo la soglia di classificazione usata (cioè il parametro T con cui si confronta il punteggio di un dato elemento per determinarne la classe).

La curva risultante è compresa nel quadrato $([0,1], [0,1])$ del primo quadrante di un sistema di assi cartesiani 2D.

Il classificatore è tanto più performante quanto più la curva ROC è “tirata” verso il punto di coordinate $(0,1)$ poiché in questo caso si ha una migliore separazione delle due classi (il classificatore perfetto corrisponde al caso delle due classi completamente separabili in base al valore di y).

Il classificatore peggiore è invece quello che ha la curva ROC coincidente con la diagonale del quadrato in cui è contenuto il grafico: questo caso corrisponde ad un classificatore casuale, cioè che assegna la classe di appartenenza di un elemento in modo casuale, senza

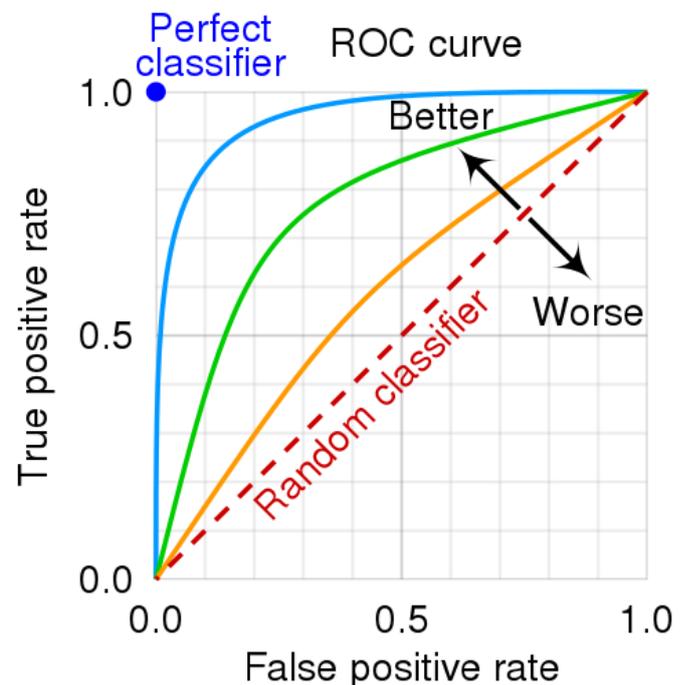


Figura 223. Rappresentazione di curve ROC associate a classificatorie con prestazioni diverse: il classificatore è tanto migliore quanto la sua ROC è vicina al punto $(0,1)$; il classificatore casuale ha la ROC coincidente con la diagonale del quadrato in cui la curva ROC è inscritta. Immagine presa da [83].

effettivamente utilizzare l'informazione contenuta nelle features in input al classificatore (in questo caso le due classi non sono separabili).

La curva ROC è utile anche per determinare la soglia ottimale da usare nella classificazione, avendo infatti una panoramica dei valori di sensibilità e specificità associati ad ogni soglia di classificazione, diviene più semplice scegliere la soglia ottimale in base ai propri obiettivi: ad esempio se si vuole privilegiare la sensibilità si sceglie una soglia associata ad un punto sulla ROC più a destra possibile (ma senza esagerare, pena l'abbassamento eccessivo della specificità), mentre si procede al contrario qualora si voglia privilegiare la specificità. Solitamente però si sceglie la soglia ottimale in modo da avere un buon bilanciamento tra sensibilità e specificità, per cui in questo lavoro la soglia ottimale è stata determinata usando un criterio geometrico: la soglia ottimale T^* è quella per cui sulla curva ROC si ha il punto più lontano dal punto di coordinate (1,0), usando come distanza quella euclidea (figura 24).

In termini matematici si ha:

$$T^* = T \mid \text{dist}(ROC_{T^*}, (1,0)) = \max_T \text{dist}(ROC_T, (1,0))$$

$$\text{Dove } \text{dist}(P_1, P_2) = \sqrt{(x_1 - x_2)^2 + (y_1 - y_2)^2}.$$

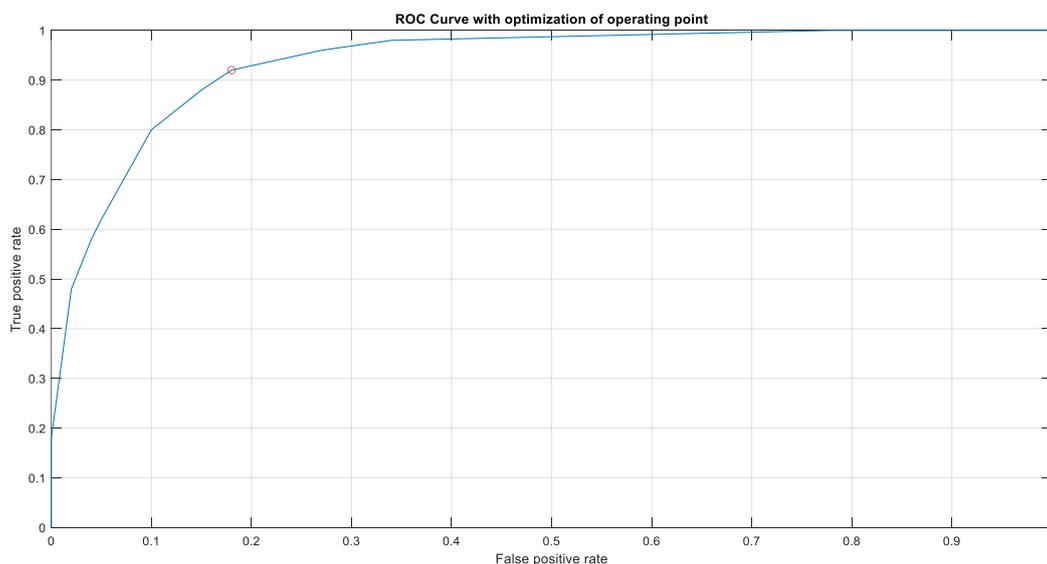


Figura 234. Esempio di curva ROC con ottimizzazione del punto operativo come il punto più distante da (1,0) indicato con l'asterisco. Il punto operativo ottimale è indicato dal cerchio rosso.

2.2.6 Implementazione dei non classificati

Dopo la determinazione della soglia di classificazione ottimale T^* si è implementata una classificazione diversa dal semplice confronto di tale soglia con il punteggio dell'elemento da classificare; si è utilizzato un algoritmo personalizzato in modo da poter inserire una terza classe tra le possibili previsioni del classificatore, rendendolo effettivamente un classificatore ternario.

La terza classe aggiunta tra i possibili output assume il significato di “non classificato”, cioè di un elemento le cui features non hanno un'informazione sufficientemente forte da poter assegnare una classe con sicurezza.

In particolare si è implementata la classificazione in modo che tutti gli elementi con $y > T^*$ sono positivi, quelli con $y \leq \alpha \cdot T^*$ sono negativi, mentre tutti gli altri sono non classificati (quindi $\alpha \cdot T^* < y < T^*$), dove T^* è la soglia di classificazione individuata tramite ottimizzazione del punto operativo della curva ROC con il criterio della distanza massima; α è un nuovo parametro regolatore che gestisce l'ampiezza della “zona grigia” per i non classificati e si ha $0 < \alpha \leq 1$. Il caso di $\alpha = 1$ corrisponde a non implementare la presenza dei non classificati, in quando in questo caso la “zona grigia” avrebbe ampiezza nulla (figura 25).

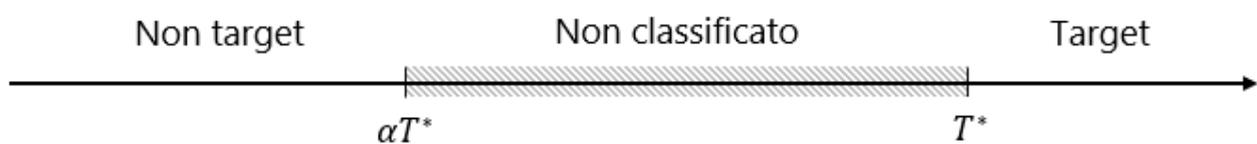


Figura 245. Rappresentazione dei tre risultati di classificazione in base al valore del punteggio di classificazione. L'estensione della zona grigia dei non classificati è determinata dal valore di α .

Aggiungendo una terza possibile classe come output dell'algoritmo di classificazione la matrice di confusione assume dimensioni 2×3 (figura 26).

Questa aggiunta permette di inserire un nuovo parametro di valutazione delle prestazioni di classificazione, e cioè la proporzione dei non classificati definita come:

		CLASSI PREDETTE		
		P	N	NC
CLASSI VERE	P	VP	FN	NCP
	N	FP	VN	NCN

Figura 256. Matrice di confusione con l'introduzione dei non classificati. NCP ed NCN sono il numero di non classificati la cui classe reale è rispettivamente positiva e negativa.

$$proporzione_{NC} = \frac{NCP + NCN}{NCP + NCN + VP + VN + FP + FN}$$

ovvero come il totale dei non classificati diviso il numero totale di elementi del data set valutato.

Tutti gli altri parametri precedentemente esposti sono stati calcolati utilizzando la sottomatrice 2×2 ottenuta escludendo la colonna dei non classificati.

2.2.7 Bilanciamento data set per allenamento

Nel corso di tale lavoro sono state valutate le prestazioni del metodo di classificazione esposto in questa sezione effettuando una prova bilanciando a monte il train set prima dell'allenamento e una prova in cui il train set non è stato modificato, quindi coincidente con il data set di calibrazione, che è sbilanciato.

Bilanciare il train set consiste in un'operazione di preparazione dei dati prima della fase di allenamento del classificatore, in modo che nel train set le due classi presenti siano rappresentate in ugual misura; in questo lavoro si è usato il bilanciamento tramite estrazione casuale, seguendo questi step:

1. Si individua la classe meno rappresentata nel data set da usare per l'allenamento (cioè la classe meno numerosa), e la sua numerosità.

2. Dall'insieme degli elementi della classe più numerosa si estrae in modo casuale un sottoinsieme di elementi unici, con numerosità uguale agli elementi della classe meno rappresentata nel data set.
3. Il data set finale è ottenuto dall'unione dei due sottoinsiemi ottenuti (elementi della classe meno numerosa e gli elementi del sottoinsieme della classe più numerosa appena estratto).

In questo modo nel data set le due classi sono rappresentate in ugual misura, e questo è un tentativo per poter evitare che il classificatore prediliga il riconoscimento di una delle due classi durante l'allenamento.

Si precisa che in ogni caso allenamento tramite k -fold è stato condotto in modo da non alterare, rispetto al data set fornito in input, le proporzioni delle due classi nella costruzione dei k sottoinsiemi usati nell'allenamento, per cui il k -fold mantiene l'eventuale bilanciamento effettuato a monte.

Nella prova in cui si è bilanciato il data set, si è ripetuta tutta l'operazione di bilanciamento, allenamento e classificazione per 10 volte in modo da avere una valutazione più generale possibile sull'algoritmo di bilanciamento, senza affidarsi ad una specifica estrazione casuale (ad ogni iterazione viene ripetuta l'estrazione casuale). I parametri di valutazione mostrati nei risultati sono la media dei valori ottenute nelle 10 iterazioni.

3 Risultati

In questa sezione sono riportati i risultati ottenuti nelle varie prove di classificazione, in particolare concentrando l'attenzione sul confronto tra l'utilizzo o meno del bilanciamento iniziale del data set di allenamento, e sulla regolazione del parametro α che incide sul numero di elementi non classificati.

Vengono illustrati i risultati di classificazione tramite i parametri di valutazione basati sulle matrici di confusione, facendo un confronto separato riguardo alla classificazione del train set e del test set.

Nel riportare i risultati ottenuti al variare del parametro α si è scelto di utilizzare i grafici del tipo boxplot (o a scatola e baffi) in modo da avere una valutazione complessiva su tutti i 13 soggetti da cui provengono i segnali e i set di features, concentrandosi quindi maggiormente sull'efficacia dell'algoritmo utilizzato più che sulle capacità di utilizzo della BCI da parte dei singoli soggetti partecipanti.

3.1 Classificazione del data set di calibrazione

La classificazione sullo stesso train set utilizzato per l'allenamento ha portato risultati ottimi nel caso del train set bilanciato, anzi quasi ideali, poiché tutti i parametri assumono valori vicini all'unità e i non classificati sono praticamente assenti (figura 31 in basso), mentre nel caso di train set sbilanciato si ottengono prestazioni buone, sebbene non ottimali come nel caso bilanciato. In ogni caso si osserva come la variazione del parametro α non cambi di molto la qualità delle classificazioni, se non per il numero di non classificati (e quindi di tentativi da ripetere secondo il significato attribuito agli eventi non classificati), che diventa apprezzabile per $\alpha \leq 0.75$ nel caso di train set sbilanciato (figura 31 in alto). Nelle figure sottostanti si riportano i box plot dei parametri di valutazione della classificazione del train set per il caso bilanciato e sbilanciato (figure 27 - 31).

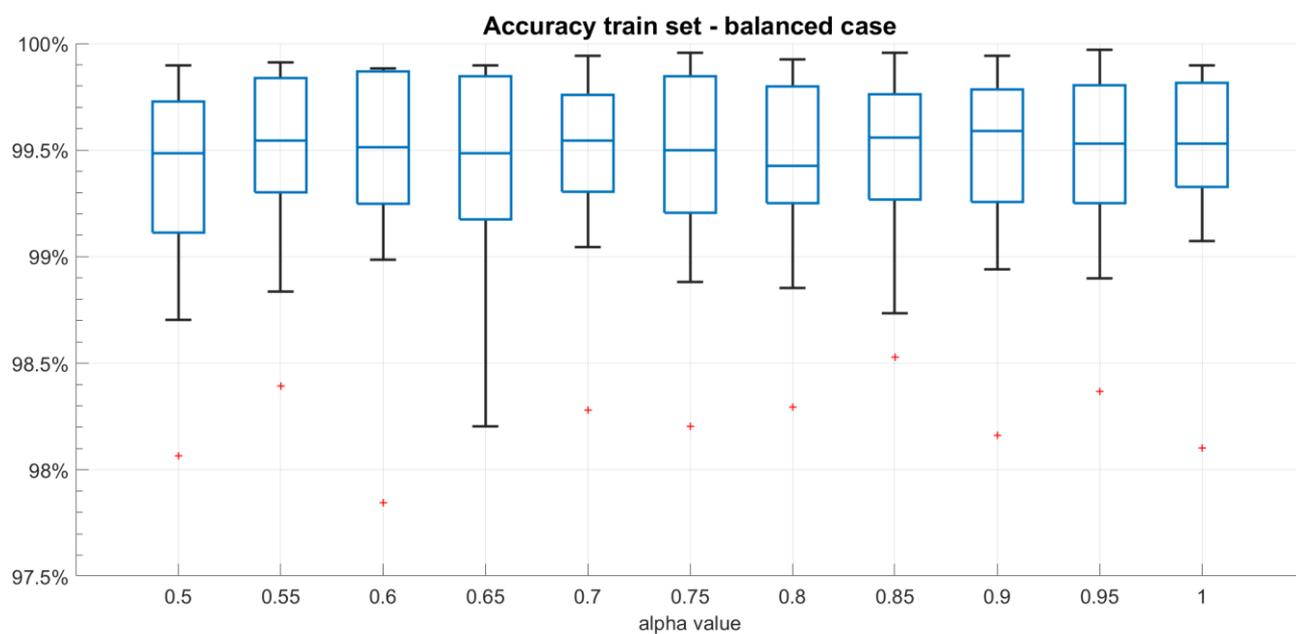
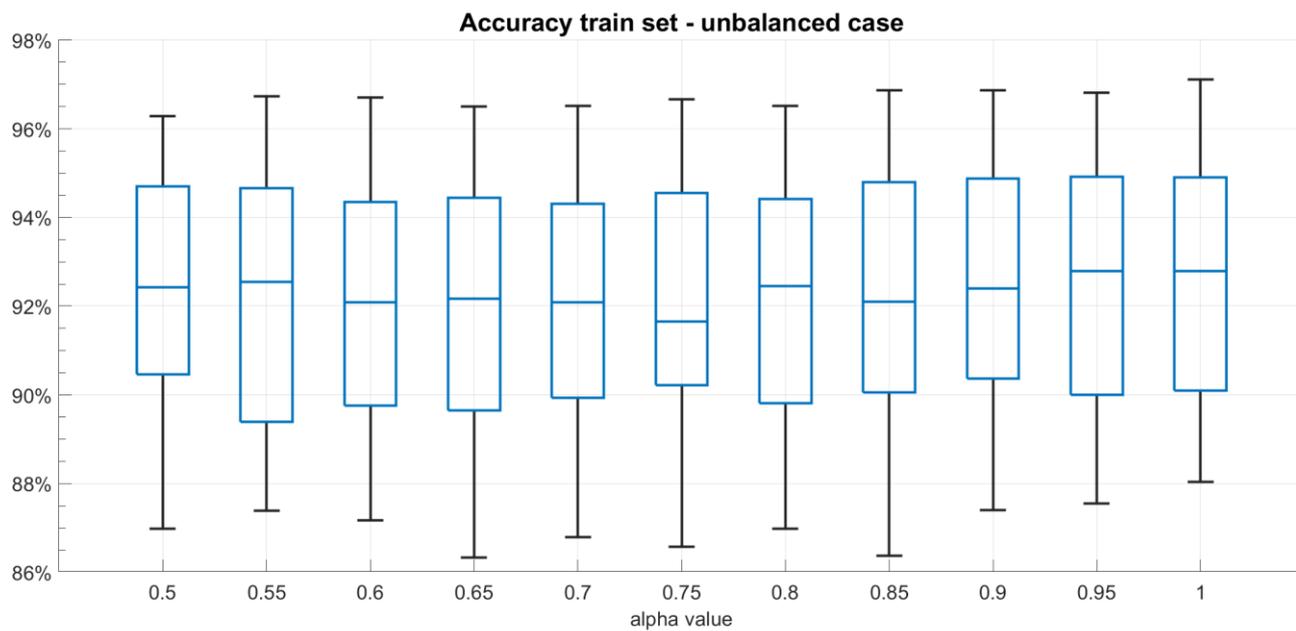


Figura 27. Accuratezza della classificazione del train set, nel caso sbilanciato (sopra) e nel caso bilanciato (sotto).

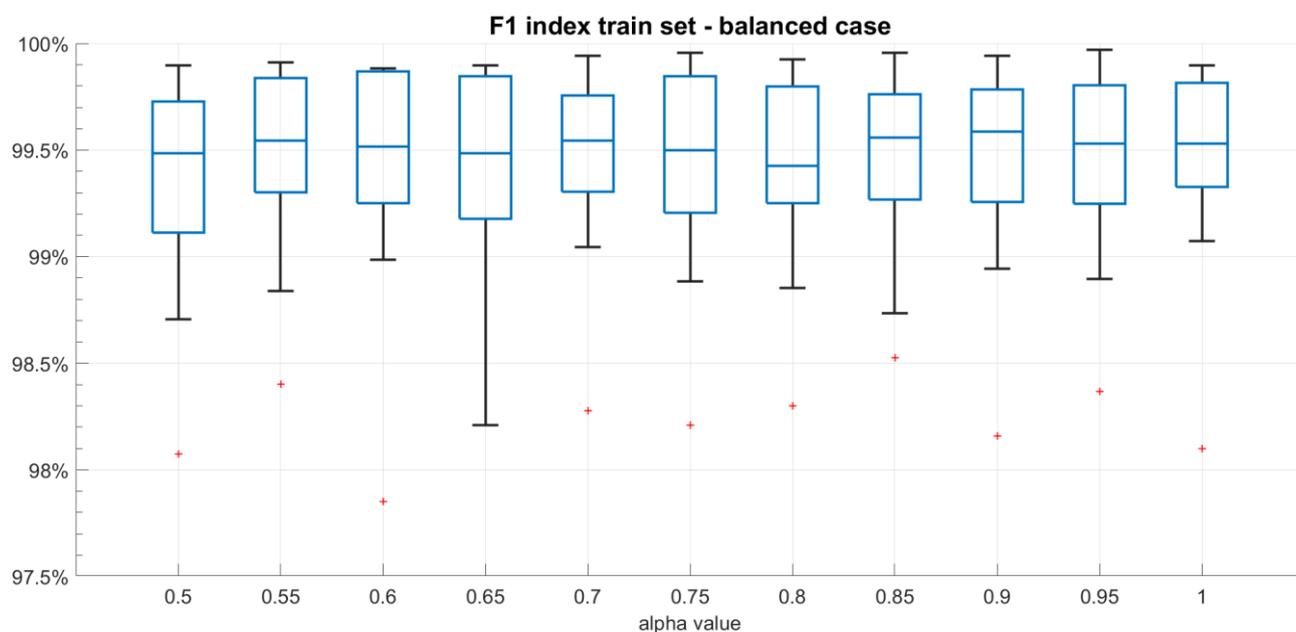
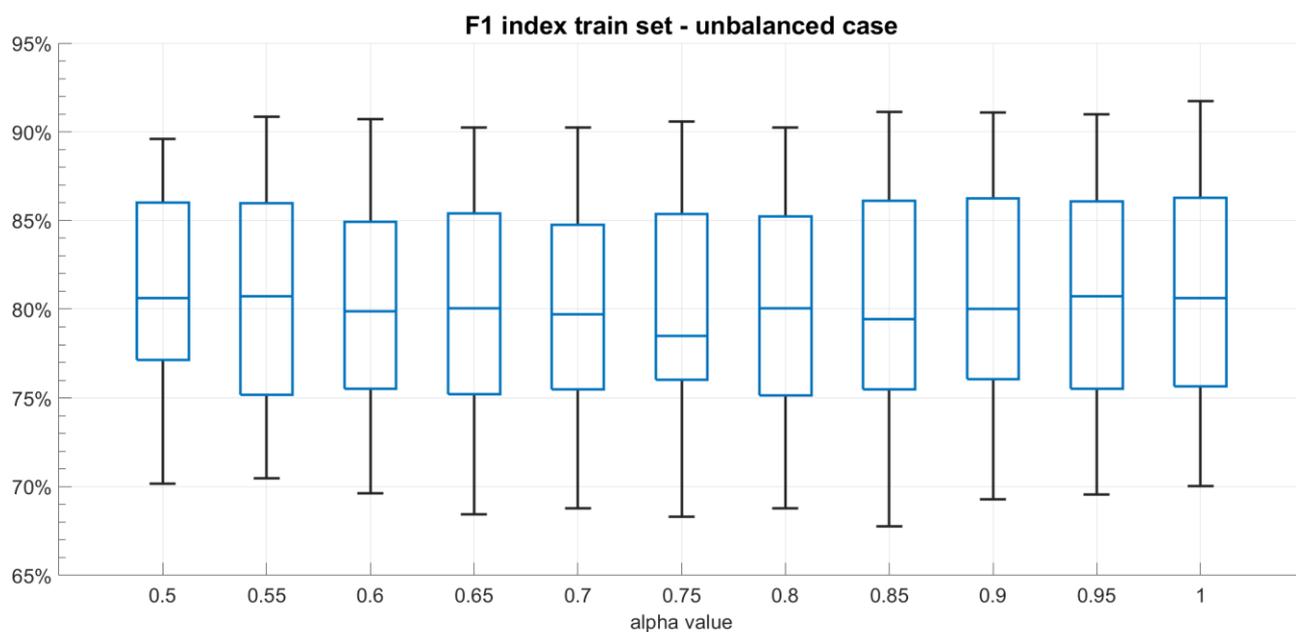


Figura 28. Indice F1 della classificazione del train set, nel caso sbilanciato (sopra) e nel caso bilanciato (sotto).

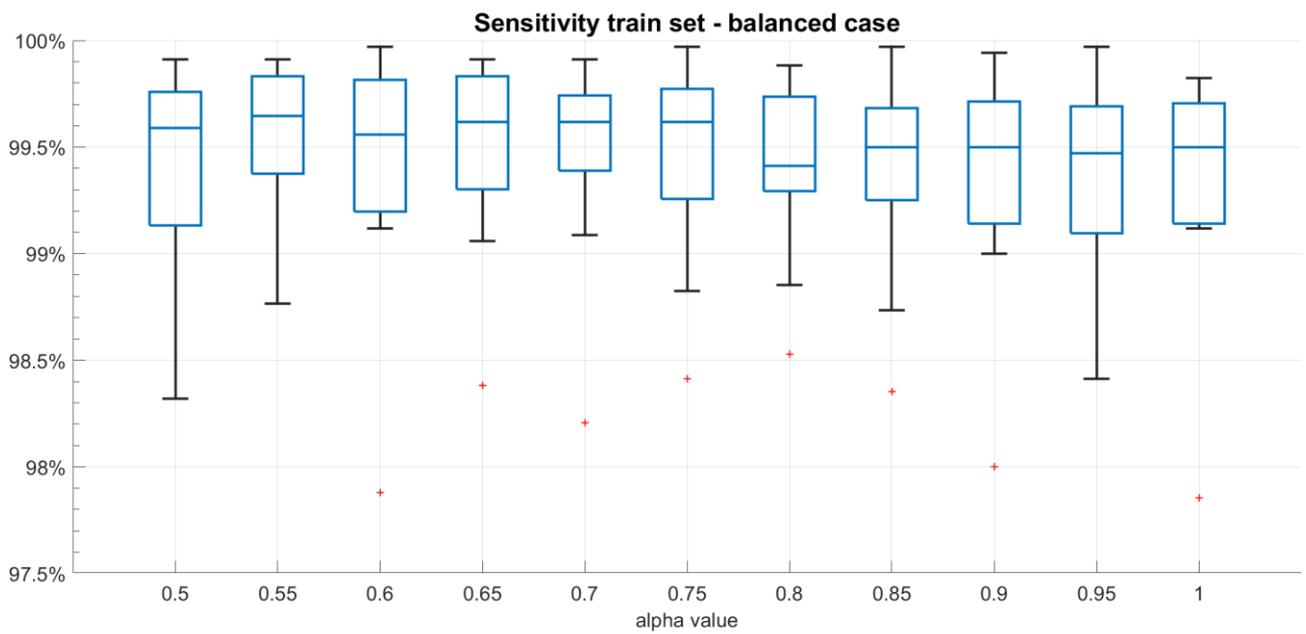
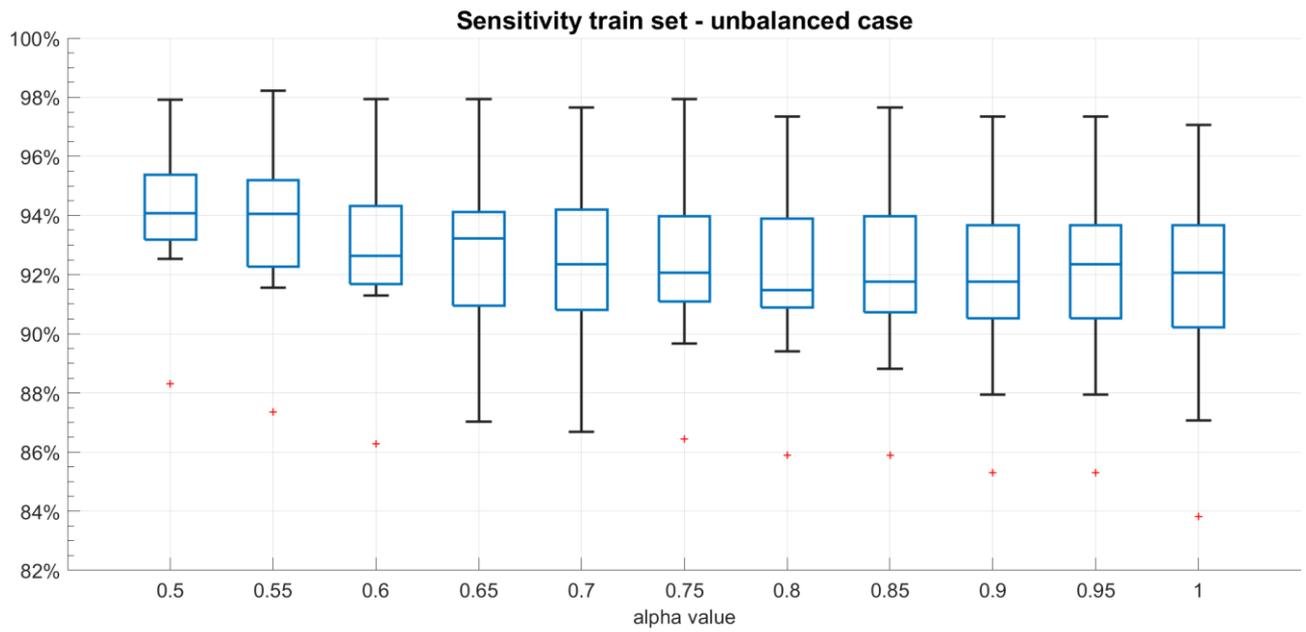


Figura 269. Sensibilità della classificazione del train set, nel caso sbilanciato (sopra) e nel caso bilanciato (sotto).

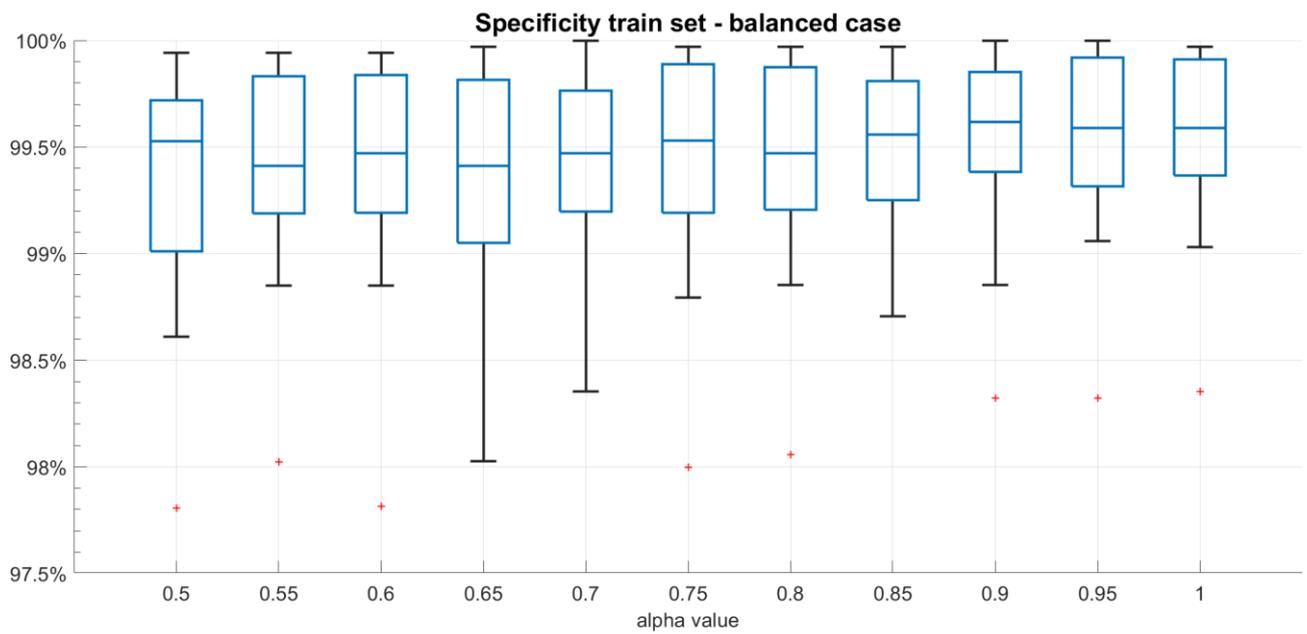
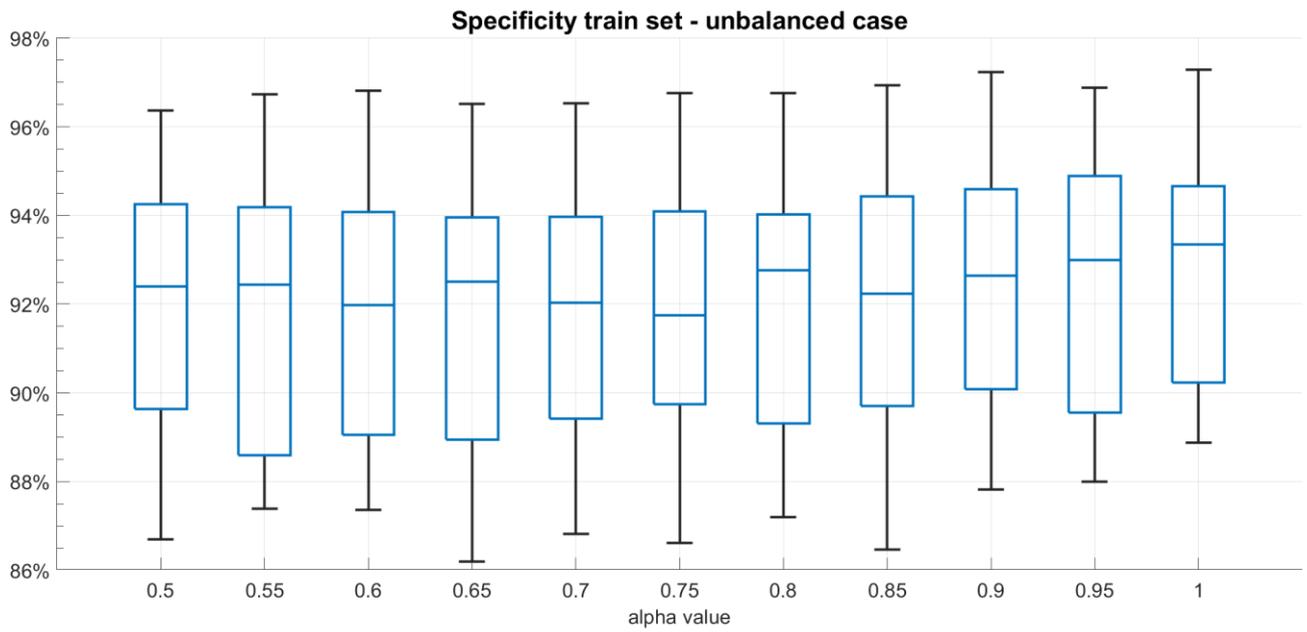


Figura 30. Specificità della classificazione del train set, nel caso sbilanciato (sopra) e nel caso bilanciato (sotto).

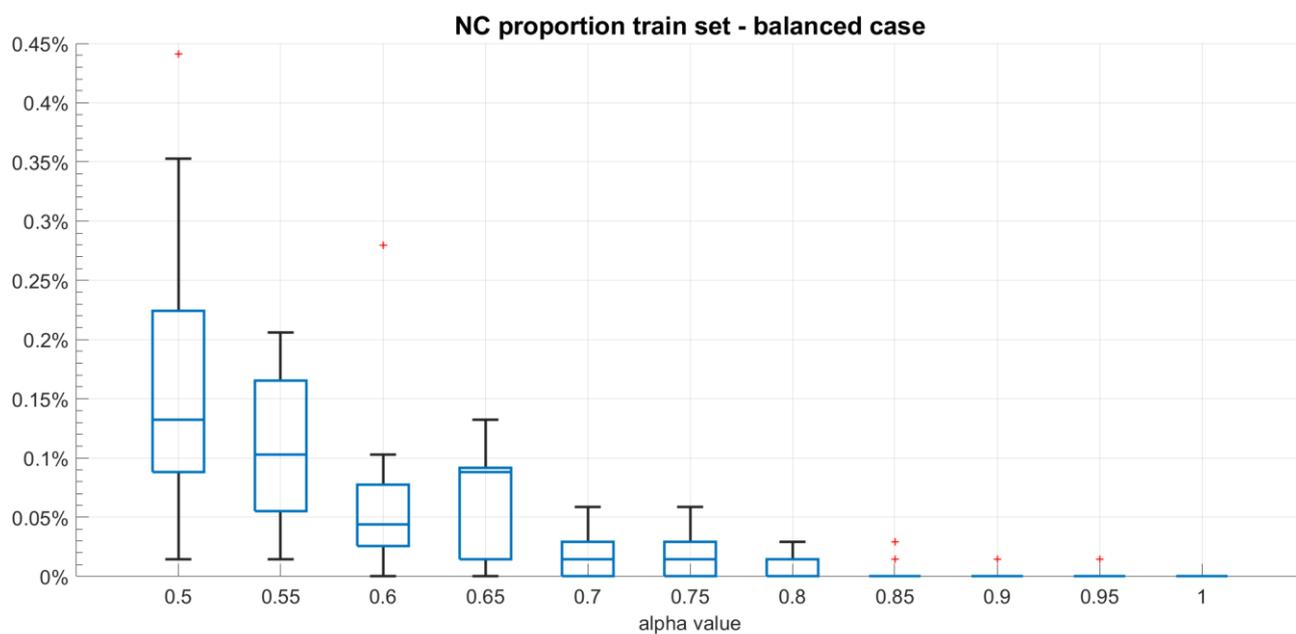
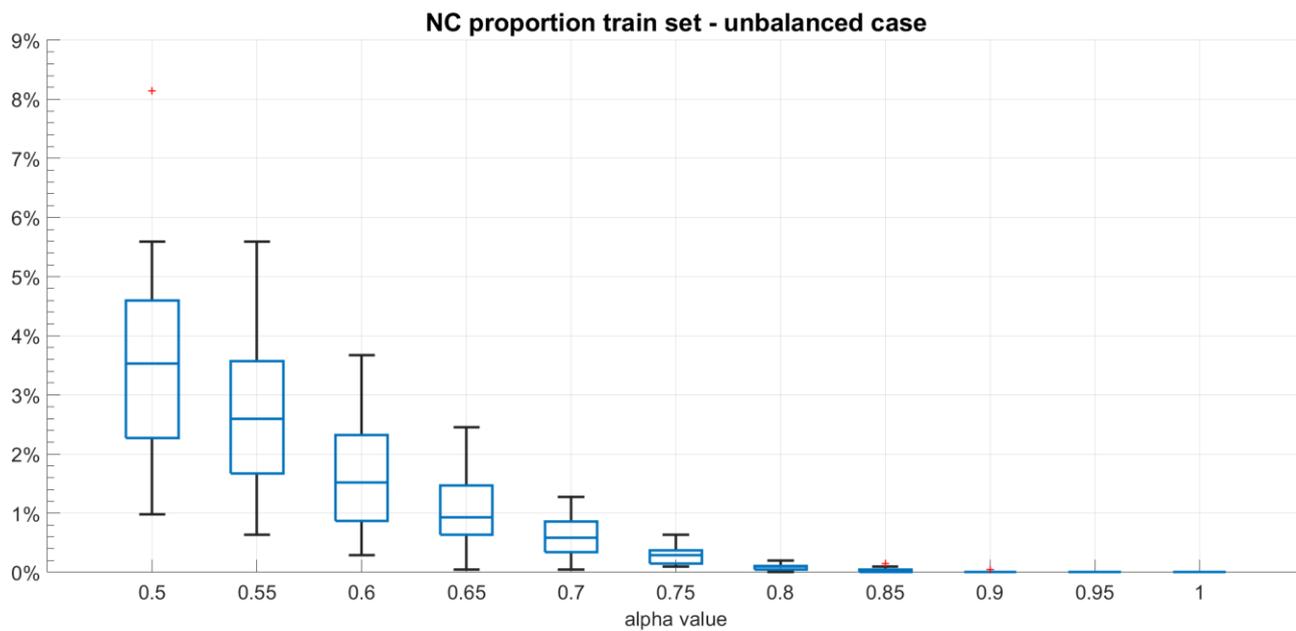


Figura 31. Proporzioe dei non classificati della classificazione del train set, nel caso sbilanciato (sopra) e nel caso bilanciato (sotto).

3.2 Classificazione del test set

La classificazione del test set ha portato a risultati notevolmente diversi tra il caso bilanciato e non bilanciato. Si osserva innanzitutto come le prestazioni cambiano passando dal train set al test set, soprattutto per il caso bilanciato; le prestazioni risultano essere migliori nel caso sbilanciato in quanto, a parità di valore di α si ottengono degli intervalli interquartili minori e complessivamente valori più elevati (nel caso bilanciato la maggior parte dei valori di accuratezza e indice F1 sono minori del 50%, avendo quindi un classificatore che nel complesso fa più errori che previsioni corrette). Si noti il forte sbilanciamento nei valori di sensibilità e specificità del caso bilanciato (figure 34 e 35 in basso). Per quanto riguarda la proporzione di non classificati, nel caso sbilanciato si ottiene una situazione simile alla valutazione del train set, mentre per il caso bilanciato il numero di non classificati risulta evidente già per $\alpha = 0.9$.

Nelle figure sottostanti si riportano i box plot dei parametri di valutazione della classificazione del test set per il caso bilanciato e sbilanciato.

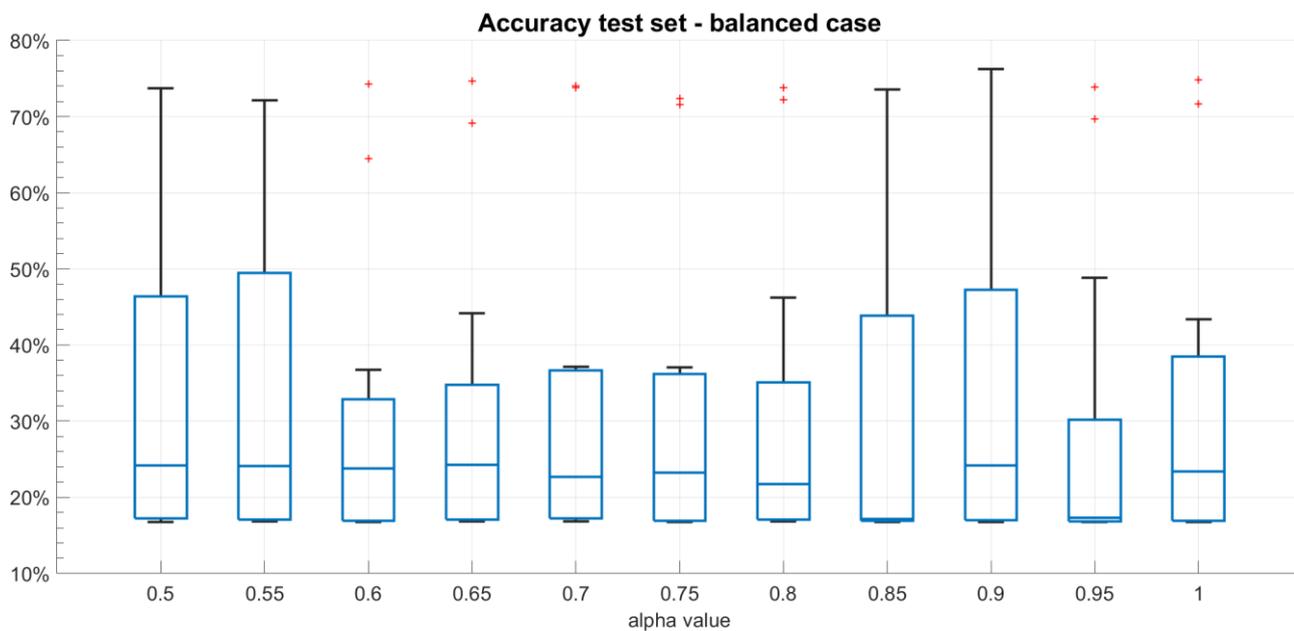
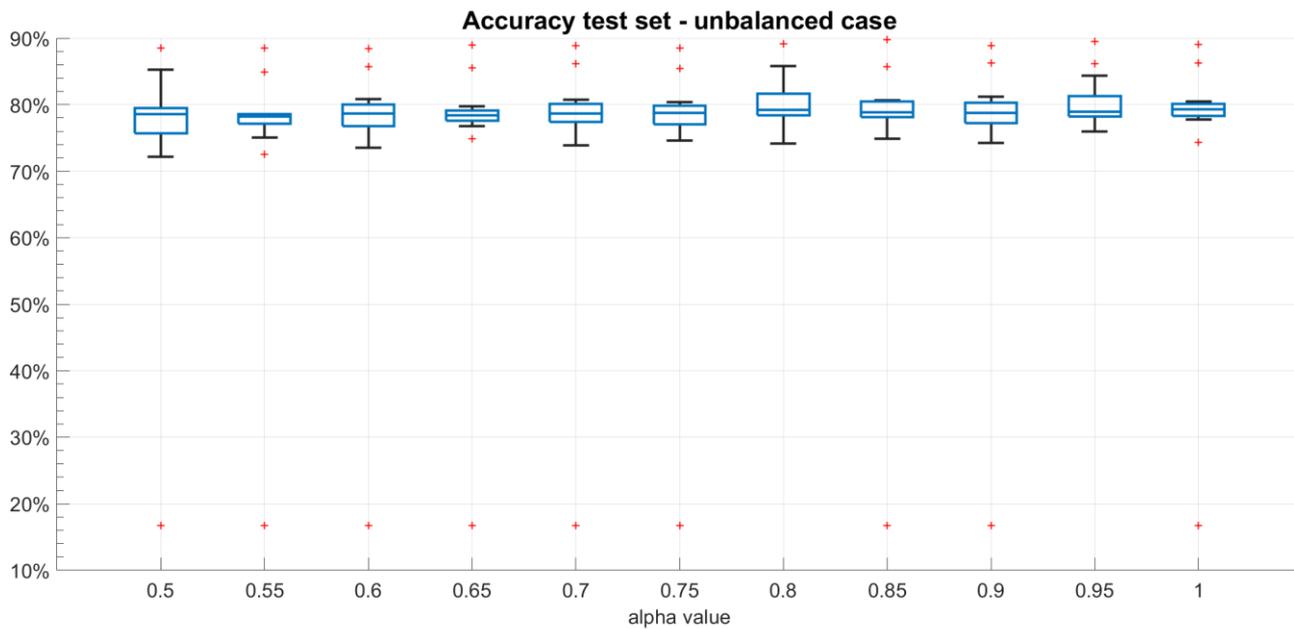


Figura 272. Accuratezza della classificazione del test set, nel caso sbilanciato (sopra) e nel caso bilanciato (sotto).

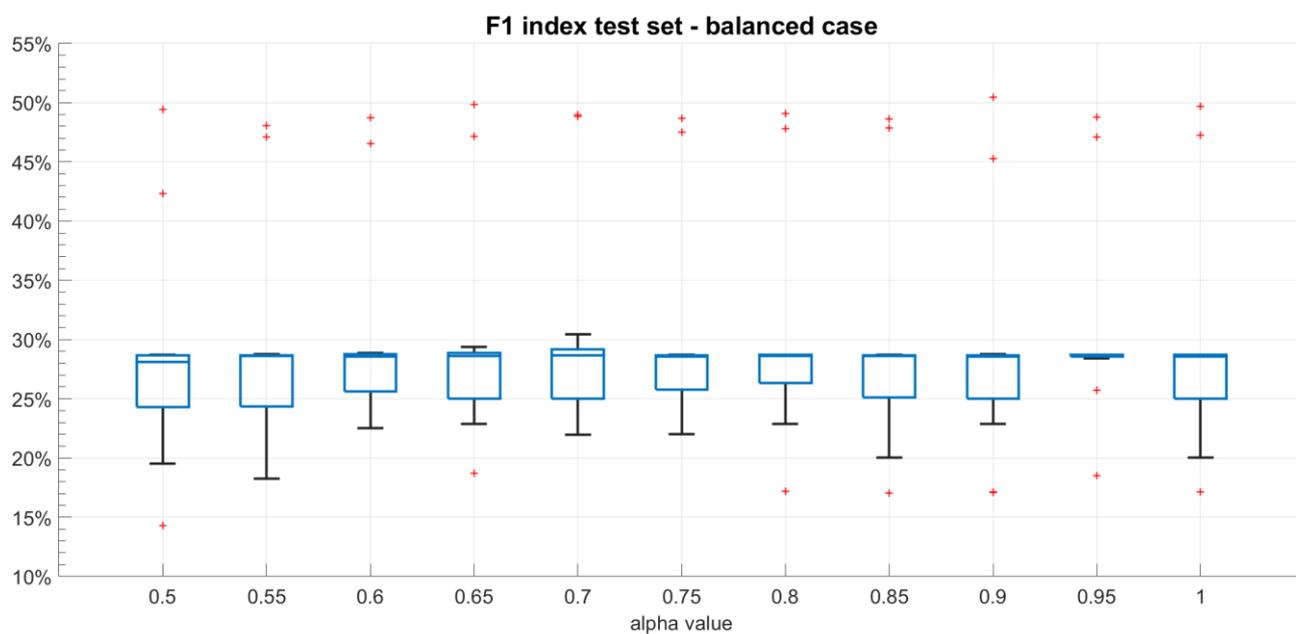
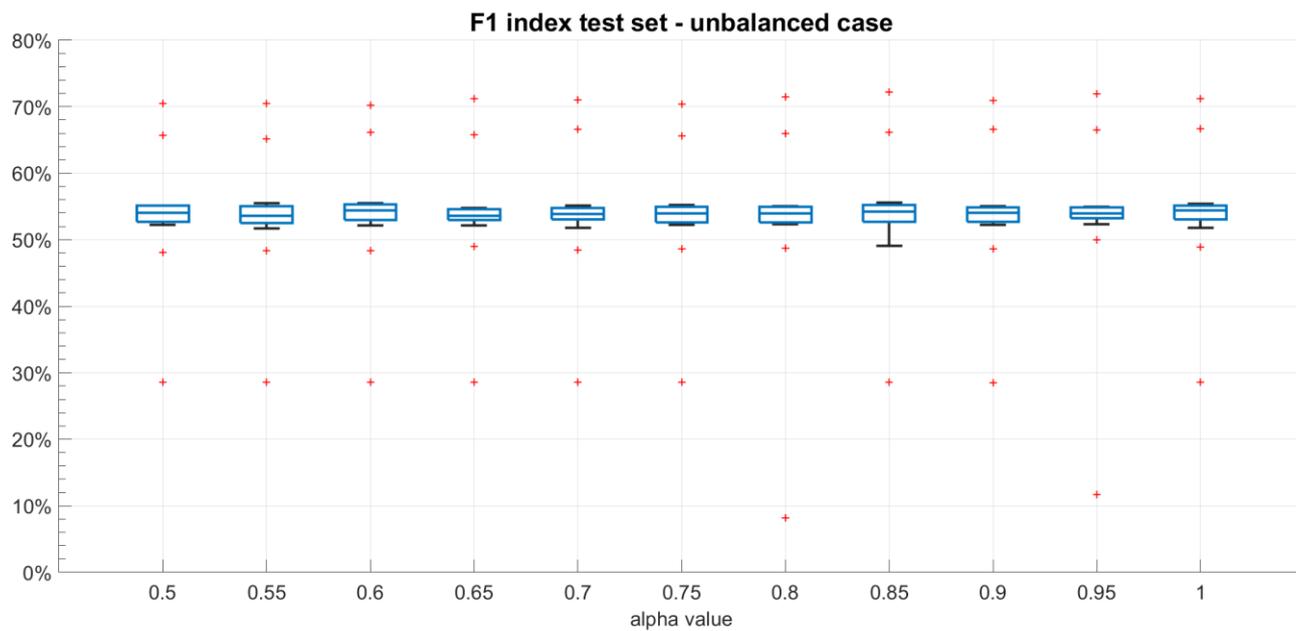


Figura 33. Indice F1 della classificazione del test set, nel caso sbilanciato (sopra) e nel caso bilanciato (sotto).

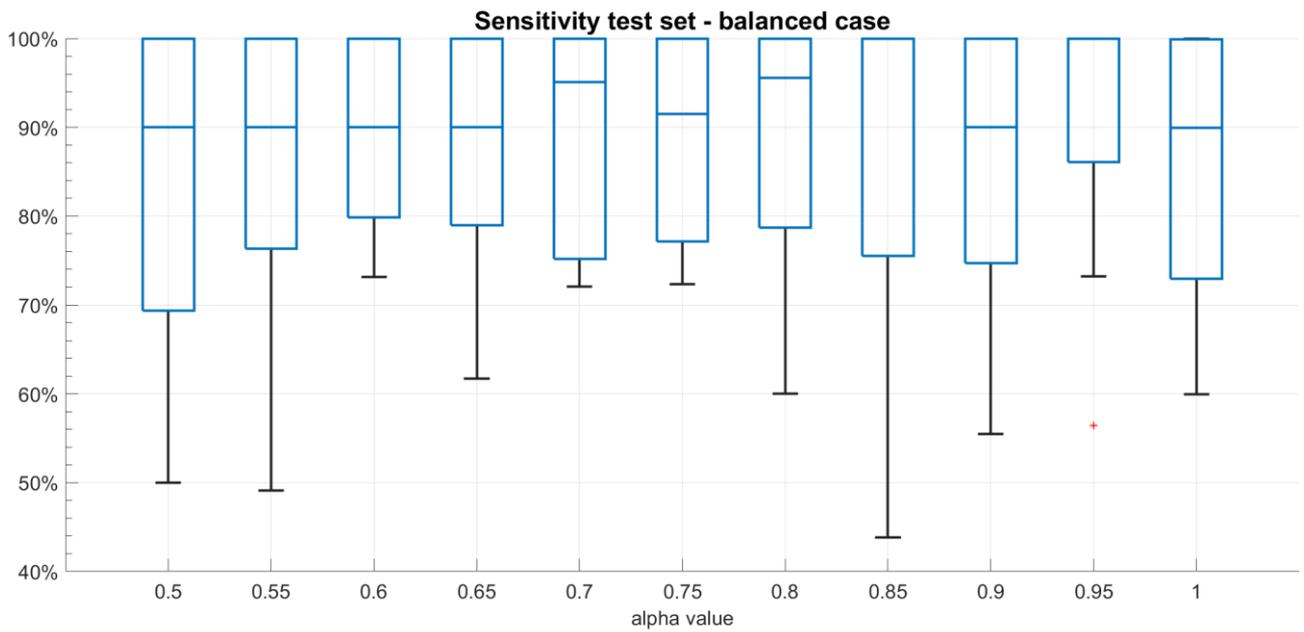
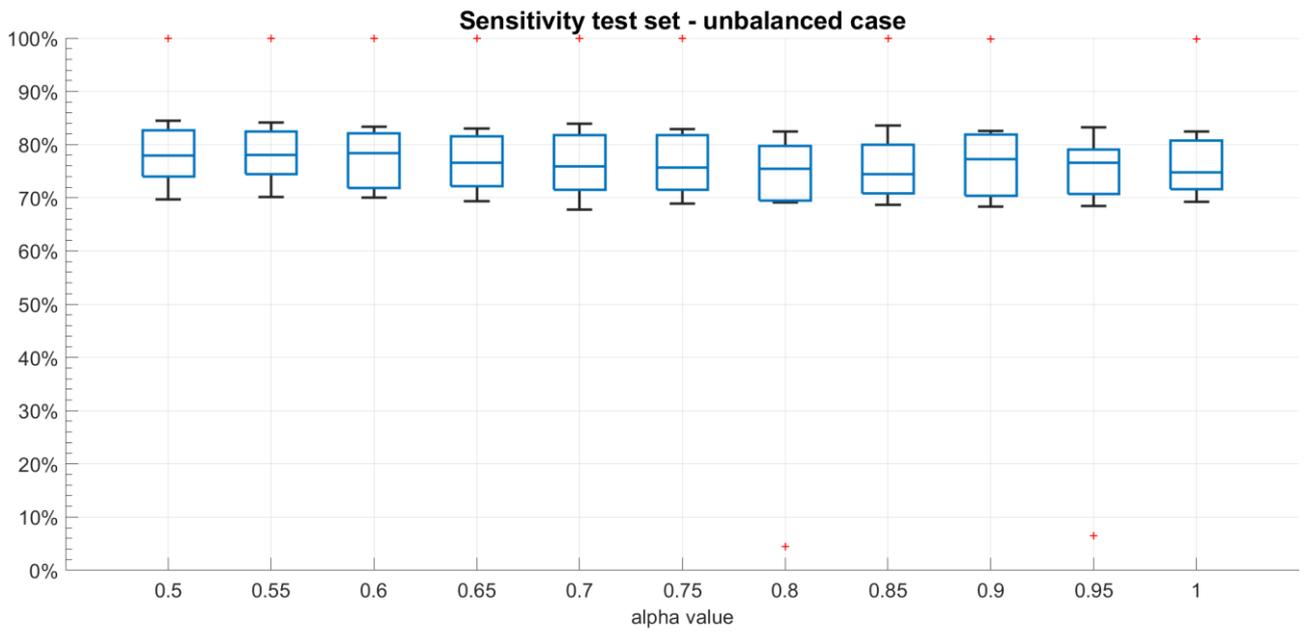


Figura 34. Sensibilità della classificazione del test set, nel caso sbilanciato (sopra) e nel caso bilanciato (sotto).

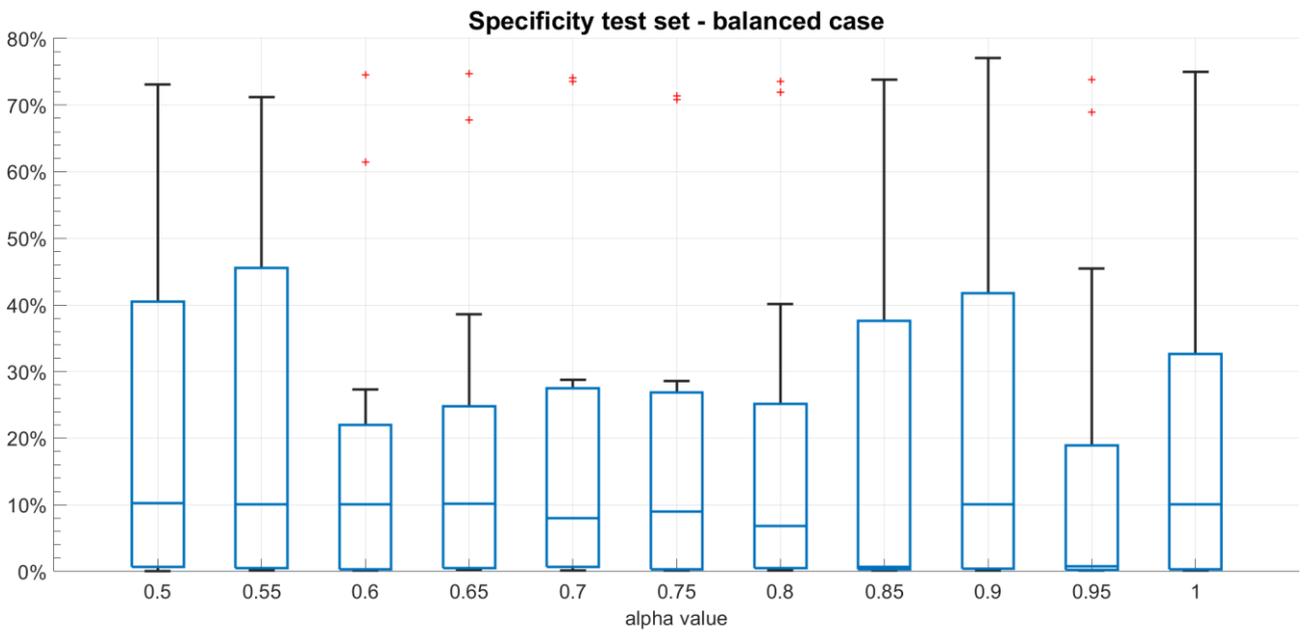
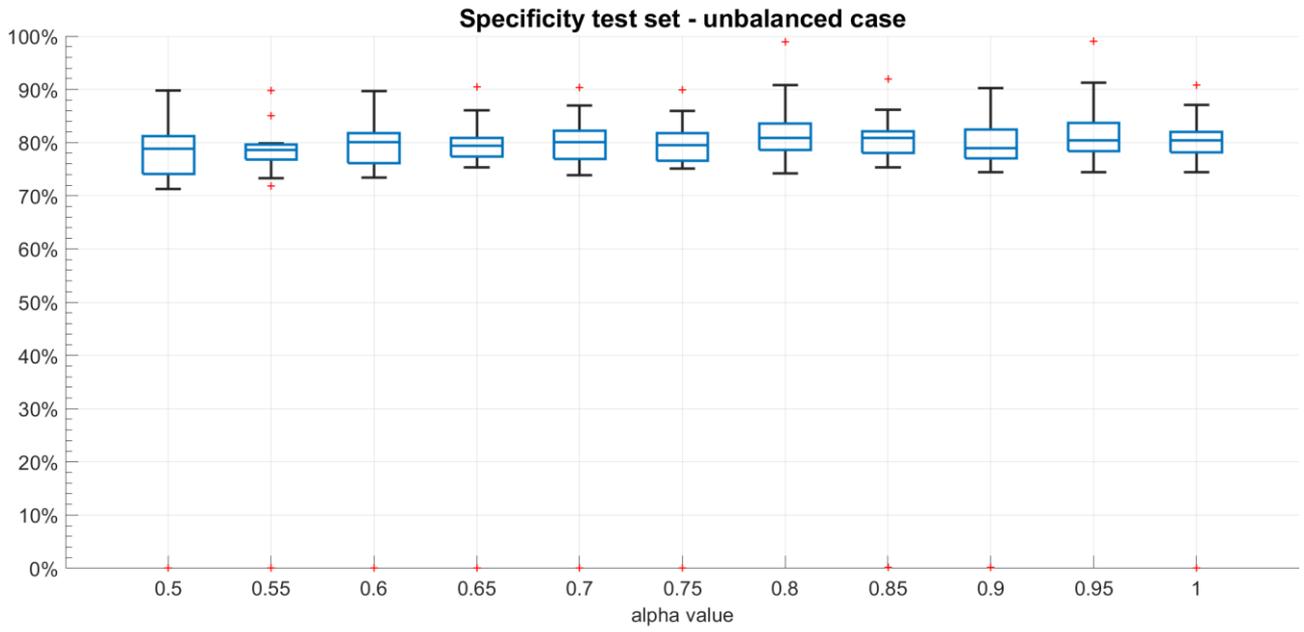


Figura 35. Specificità della classificazione del test set, nel caso sbilanciato (sopra) e nel caso bilanciato (sotto).

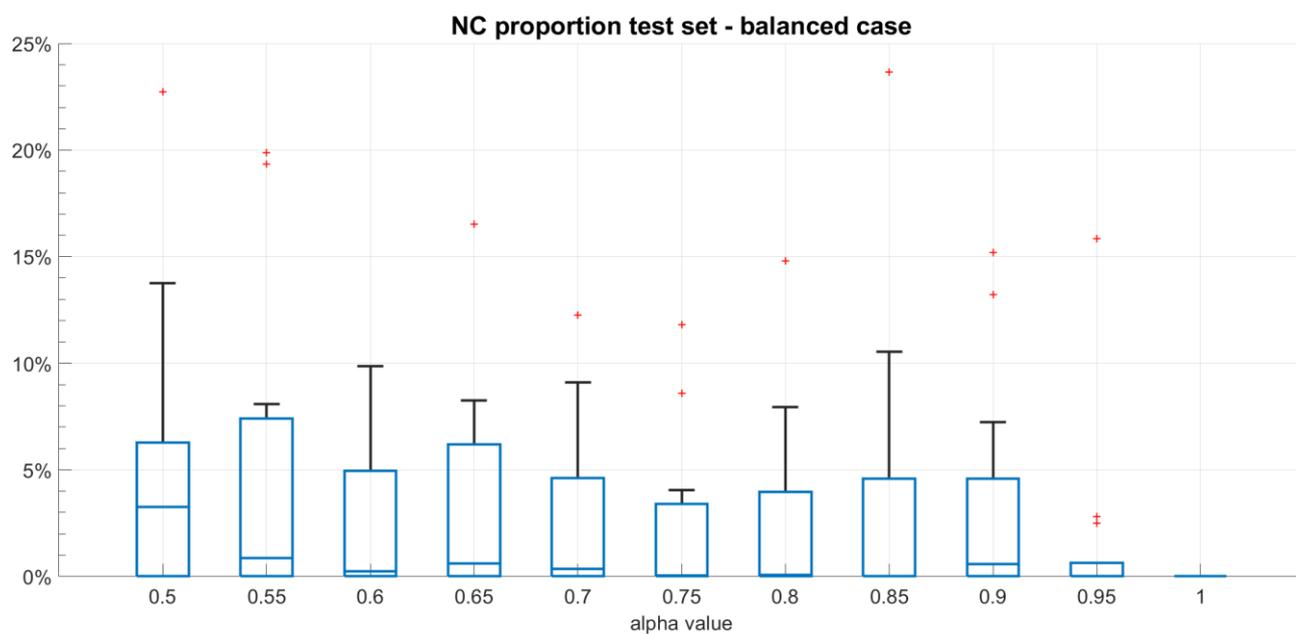
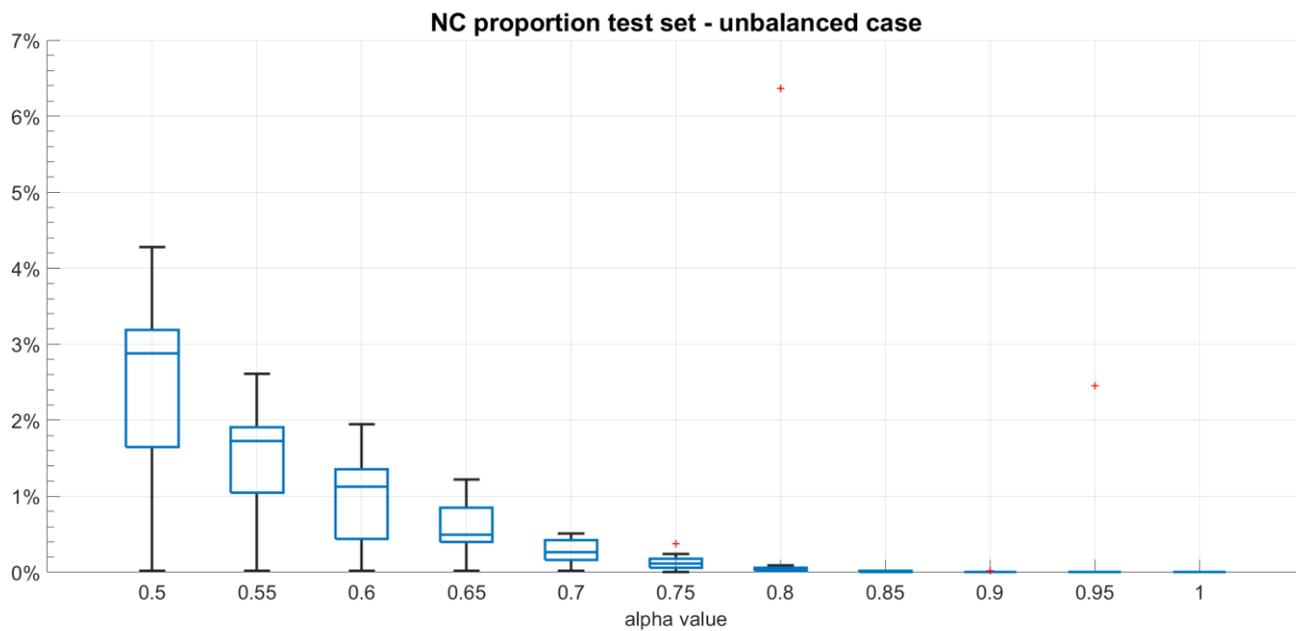


Figura 36. Proporzion dei non classificati della classificazione del test set, nel caso sbilanciato (sopra) e nel caso bilanciato (sotto).

4 Discussione

Questa sezione è suddivisa in due parti, la prima vuole essere un commento dei risultati ottenuti con il nuovo algoritmo proposto, mentre la seconda parte racchiude dei commenti più generali sulla struttura dell'algoritmo in sé e della sua implementazione.

4.1 Commenti dei risultati

I risultati ottenuti ed esposti nella sezione precedente mostrano come il bilanciamento iniziale del train set non apporta miglorie sulla classificazione del test set, ma anzi porta a prestazioni peggiori di un classificatore casuale (cioè quando l'accuratezza assume valori minori del 50%). La prova condotta con il bilanciamento del train set mostra una problematica insidiosa nel mondo dei classificatori, cioè l'overfitting: il classificatore diventa bravissimo a riconoscere gli stessi elementi su cui si è allenato, ma quando valuta elementi nuovi le sue prestazioni peggiorano di parecchio, in quanto non riesce a generalizzare sufficientemente bene. Ciò si evince confrontando l'andamento dei parametri di valutazione della classificazione dello stesso train set (bilanciato) e del test set, dove nel primo caso si ottengono prestazioni quasi ideali (cioè tutti i valori vicini all'unità, anche variando il valore di α) e nel secondo caso valori molto più bassi (soprattutto per indice F1 e accuratezza), nonché un evidente sbilanciamento nel riconoscimento delle due classi, testimoniato dalla discrepanza tra specificità e sensibilità: sorprendentemente l'algoritmo di classificazione diviene più bravo a riconoscere la classe positiva che la classe negativa.

Questo overfitting può essere dovuto principalmente a due cause:

1. Il numero di elementi su cui si allena il classificatore è troppo basso o troppo elevato.
2. Gli elementi del test set sono molto diversi dagli elementi del train set, cioè i due set di dati sono descritti da modelli matematici molto diversi tra loro.

Ci sentiamo di escludere la seconda causa, in quanto se così fosse si dovrebbe ottenere una situazione simile nelle due prove (train set bilanciato e train set sbilanciato) poiché il test set utilizzato nella seconda classificazione è lo stesso, e se il modello LDA fosse del tutto inappropriato per il test set, si dovrebbero ottenere cattive prestazioni anche classificando tale data set ricorrendo al train set sbilanciato, mentre si osserva come in quest'ultimo caso si ottengono prestazioni decisamente migliori.

La causa dell'overfitting è probabilmente da imputare alla prima causa, e precisamente al numero troppo basso di elementi usati nell'allenamento nel caso di train set bilanciato; infatti, i data set di calibrazione sono stati costruiti in modo da avere un numero di eventi target pari a 340 e un numero di eventi non target pari a 1700: bilanciando il data set, si passa da un totale di 2040 elementi ad un totale di 680 elementi, abbassando il totale di oltre il 65%; inoltre un ulteriore riduzione è effettuata in sede di k-fold, in quanto di questi 680 elementi solamente $\frac{14}{15}$ saranno utilizzati effettivamente nell'allenamento, per ognuno dei k classificatori ottenuti.

Inoltre, restando sempre nella valutazione del test set nel caso di allenamento bilanciato, si osserva come il modello LDA ottenuto in questo caso sia molto soggetto-dipendente, per via degli ampi intervalli interquartili ottenuti nei boxplot dei parametri di valutazione della classificazione del test set: complessivamente quindi, l'algoritmo di classificazione ottenuto bilanciando a monte il train set non mostra sufficiente stabilità e una cattiva divisione delle due classi nel test set (testimoniato dallo sbilanciamento di specificità e sensibilità e dal numero di non classificati apprezzabile già per $\alpha = 0.9$).

Un'altra possibile causa delle cattive prestazioni del caso bilanciato può riguardare il procedimento di bilanciamento del train set effettuato tramite estrazione casuale, il quale non tiene conto di eventuali somiglianze tra i vari sottogruppi di features.

Va segnalato anche che tutti gli accorgimenti presi, cioè introduzione della zona grigia dei non classificati, ottimizzazione del punto operativo, e utilizzo del k-fold e majority voting nascono proprio per cercare di attenuare i possibili problemi di overfitting derivanti dallo sbilanciamento delle due classi presenti nel data set di

calibrazione e queste contromisure sembrano essere abbastanza efficaci tali da non richiedere un bilanciamento pre-allenamento.

Nel caso di allenamento con train set non bilanciato (train set coincidente con l'intero data set di calibrazione), si trovano buone prestazioni sia nella classificazione del train set che del test set; in questo caso si ottengono accuratezze prossime all'80%, valori dell'indice F1 prossimi al 55% e sensibilità e specificità vicine all'80%. Si noti come sensibilità e specificità non mostrino lo scostamento ottenuto nel caso bilanciato, sebbene la sensibilità abbia valori leggermente inferiori della specificità (è ragionevole aspettarsi che il classificatore sia più bravo a riconoscere la classe negativa per via dello sbilanciamento del train set utilizzato in questo caso).

Inoltre, in questo caso si ottiene in generale un algoritmo più stabile: i box plot dei parametri hanno degli intervalli interquartili più stretti, quindi le prestazioni risultano essere meno dipendenti dalla bravura del soggetto nell'uso della BCI.

Si può affermare che nel caso sbilanciato si ottiene una buona generalizzazione del classificatore: i parametri di valutazione delle prestazioni non subiscono drastici cali passando dalla classificazione del train set alla classificazione del test set (come invece avviene nel caso bilanciato) ed è confermata anche dalle buone prestazioni che si ottengono anche implementando i non classificati (cioè con $\alpha < 1$), vero tanto per la classificazione del train set che del test set.

Complessivamente si può certamente constatare che l'algoritmo migliore è quello che non prevede bilanciamento del train set, in modo da non abbassare eccessivamente il numero di elementi su cui si compie l'allenamento e quindi incorrere nell'overfitting che si registra nel caso bilanciato (in quest'ultimo caso non si ottengono prestazioni sufficientemente buone per quanto riguarda la generalizzazione della classificazione).

Riguardo all'effetto dell'implementazione dei non classificati, sorprendentemente introdurre questa ulteriore classe nella classificazione non porta a cambiamenti sostanziali nelle prestazioni, sebbene ci aspettassimo di assistere ad un miglioramento delle prestazioni, grazie ad una valutazione più sicura degli eventi di selezione. Tuttavia, questo risultato mostra anche una conferma

dell'adeguatezza del modello LDA nel discriminare gli elementi delle due classi, in seguito ad allenamento sul train set sbilanciato: anche rendendo più difficoltosa la classificazione degli eventi (e in particolare della classe negativa, che è quella penalizzata dall'introduzione della "zona grigia") le prestazioni restano abbastanza buone, possibile grazie al modello matematico che riesce a separare molto bene le due classi (si noti come il numero di non classificati inizia ad essere apprezzabile per $\alpha \leq 0.7$, in modo simile a quanto accade con il train set).

4.2 Commenti sull'algoritmo proposto

Tutto l'algoritmo di processing e di classificazione proposto in questo lavoro è stato sviluppato e pensato con l'idea di mantenerne la struttura il più semplice possibile, tanto per facilitare la fase di sviluppo quanto per non aumentare eccessivamente il costo computazionale del codice Matlab. Da questa linea di pensiero derivano la scelta di effettuare la baseline correction delle epoche del segnale EEG usando il criterio della media, dell'algoritmo di bilanciamento implementato tramite estrazione casuale, e dell'ottimizzazione del punto operativo della curva ROC tramite criterio della distanza euclidea.

Nella scelta delle features da utilizzare si è seguita l'evidenza riportata in [1] e in [78] secondo cui un simile protocollo di stimolazione porta ad avere nell'ERP delle componenti premature alla classica P300, quale la P1 e la N1; nel complesso si è scelto di basarsi su tutte le componenti dell'ERP utili per la classificazione di uno stimolo "target" o "non target", come indicato in [80] (lo stesso articolo è stato usato per il metodo di feature extraction come esposto in precedenza).

Nella scelta del classificatore (LDA) si è voluto mantenere la stessa idea avuta da Treder *et al.* che hanno sviluppato per primi tale bci [1], ma tale scelta è motivata anche dal basso costo computazionale richiesto da tale algoritmo, dalla sua adeguatezza nel caso di classificazione di due classi, come affermato in [42].

Si è preferito ricorrere al k-fold piuttosto che usare un unico classificatore allenato sull'intero train set, in quanto i classificatori delle BCI basate su segnale EEG devono tenere conto dell'alta variabilità delle features e pertanto è preferibile affidarsi ad una combinazione di classificatori (come si fa nel caso del k-fold) per cercare di tenere sotto controllo tale instabilità intrinseca del segnale EEG, come suggerito in [42] a proposito dei classificatori LDA.

A proposito del k-fold, si precisa che nell'allenamento è stato utilizzato un valore di $k = 15$ per fare allenare i classificatori sul maggior numero possibile di elementi del data set di calibrazione (precisamente ognuno dei k classificatori ha utilizzato come train set i $\frac{14}{15}$ del data set), ma senza aumentare eccessivamente il costo computazionale dell'allenamento (più aumenta il valore di k e più iterazioni di allenamento sono richieste).

Certamente la LDA ha anche dei contro, e quello principale consiste nella sua elevata sensibilità al rumore o alla presenza di outlier nella distribuzione degli elementi nelle due classi [42], in particolare quando il numero di elementi del train set è troppo basso, che sembra essere ciò che accade nella prova con bilanciamento iniziale.

Riguardo all'implementazione della terza classe (che nella versione tradizionale della LDA non è prevista, in quanto essa è una tecnica di classificazione binaria), si è scelto di implementare la "zona grigia" dei non classificati solamente per valori minori di T^* (che si ricorda essere la soglia di classificazione ottimale ottenuta dalla curva ROC) per bilanciare la specificità, considerando che a causa del maggior numero di elementi negativi (cioè di eventi "non target") nel train set si ha un effetto polarizzazione dell'allenamento, per cui non si è voluto indebolire il riconoscimento della classe positiva. Come evidenziato nei commenti dei risultati, tale scelta rende superfluo e controproducente il bilanciamento del train set, in quanto tale "zona grigia" nasce anche con l'intento di attenuare la polarizzazione dovuta proprio allo sbilanciamento delle due classi nel train set.

Un'ultima osservazione va fatta riguardo al particolare linguaggio di programmazione utilizzato per l'implementazione di tale algoritmo, e cioè Matlab: essendo un linguaggio interpretato, si sono avuti problemi non indifferenti riguardo ai tempi computazionali per quanto riguarda la prova con il

bilanciamento a monte; mentre la prova senza bilanciamento ha richiesto un tempo computazionale di circa 30 minuti, la prova con bilanciamento ha richiesto tempi dell'ordine delle ore, nonostante in questo caso si sia utilizzata la programmazione parallela (tramite il Parallel Computing Toolbox di Matlab), utilizzando una macchina con processore dual-core; tale elevato costo computazionale in quest'ultima prova è stato il motivo per cui si è scelto di limitare il numero di ripetizioni del bilanciamento a 10 iterazioni.

5 Conclusioni

In questo lavoro di tesi si è sperimentato un diverso algoritmo di processing e classificazione rispetto a quello proposto dai ricercatori autori della ricerca da cui provengono i segnali EEG usati [1]. Le principali differenze consistono nella selezione delle features e nell'algoritmo di classificazione per via dell'allenamento tramite k-fold, ottimizzazione del punto operativo e implementazione della terza classe, non prevista solitamente nelle implementazioni degli algoritmi delle BCI tramite LDA [42].

In particolare, grazie alle indicazioni dei ricercatori, nei vari segnali si sono individuati gli istanti in cui è stato fornito uno stimolo, di cui si conosce la risposta che doveva causare (target o non target), cioè se fosse o meno uno stimolo che l'utilizzatore attendeva (poiché corrispondente ad una selezione di un carattere voluto); dall'individuazione di questi marker temporali, si è proceduto dividendo i segnali in epoche dalla durata di 1 s ciascuno, create in modo da coprire anche una parte del segnale acquisito pre-stimolazione; su tali epoche è stata effettuata una baseline correction, tramite sottrazione del valor medio della parte di epoca pre-stimolo. Successivamente sono state estratte le features utili per allenare e testare i classificatori LDA ottenuti tramite allenamento con k-fold; tali classificatori sono stati testati sui due data set messi a disposizione dai ricercatori [2], implementando un algoritmo di classificazione tramite majority voting e ottimizzazione del punto operativo della curva ROC.

Inoltre, un'ulteriore novità consiste nell'effettuare due prove di allenamento e classificazione: una prima prova fornendo in input all'allenamento il data set di calibrazione senza ulteriori elaborazioni, ed una seconda prova applicando un bilanciamento tramite estrazione casuale prima di procedere all'allenamento.

Nonostante si sia seguito un approccio *single-trial* (cioè classificando ogni singolo evento di stimolazione piuttosto che combinare diverse sequenze di stimoli successivi), si sono ottenuti risultati soddisfacenti per quanto riguarda la prova senza effettuare bilanciamento del train set, ottenendo un algoritmo stabile, abbastanza indipendente dalla bravura di utilizzo dell'utente, raggiungendo buone sensibilità e specificità, nonché una buona separazione

degli elementi delle due classi, testimoniato dalla bassa proporzione di non classificati nella classificazione sia del train set che del test set.

5.1 Possibili sviluppi futuri

Da quanto ottenuto restano comunque dei punti aperti, che riguardano tanto la parte di preparazione dei data set quanto l'algoritmo di classificazione in sé, che principalmente sono:

- Valutare se l'introduzione di un filtro spaziale nei segnali EEG possa migliorare la capacità di discriminazione delle due tipologie di stimoli, ad esempio unendo in un unico vettore di features le variabili provenienti da acquisizioni in zone della corteccia la cui attività è correlata positivamente durante lo svolgimento dei task richiesti nell'uso della BCI Center Speller.
- Ricorrere a metodi di feature extraction alternativi.
- Testare metodi alternativi di bilanciamento a monte della fase di allenamento, ricorrendo ad esempio a metodologie che si basano sulla somiglianza dei dati, quale il bilanciamento tramite dendogrammi o reti neurali SOM.

Infine, sarebbe anche necessario valutare sul campo l'usabilità della BCI con l'introduzione dei non classificati come invito a ripetere il processo di selezione di un carattere, e valutare relativi effetti collaterali di rallentamento nella composizione delle parole, fattore cruciale nell'utilizzo di uno speller, implementando una classificazione *on-line* e la relativa interfaccia grafica.

I codici Matlab utilizzati per l'implementazione dell'algoritmo presentato sono liberamente consultabili su gitHub in una repository apposita al seguente link: https://github.com/AlessioCalvagno/Thesis_BCI_Center_Speller.

Sentitevi liberi di frare un clone o un fork della repository, e tramite gitHub restiamo a disposizione per eventuali osservazioni e/o sviluppi futuri del lavoro proposto.

Riferimenti

- [1] M. Treder, N. Schmidt e B. Blankertz, «Gaze-independent brain–computer interfaces based on covert attention and feature attention,» *Journal of Neural Engineering*, vol. 8, 2011.
- [2] M. Treder, N. Schimdt e N. Blankertz, «BCI-horizon 2020 Data sets n.17,» 2015. [Online]. Available: <http://bnci-horizon-2020.eu/database/data-sets>.
- [3] K. E. Bouchard, N. Mesgarani, K. Johnson e E. F. Chang, «Functional organization of human sensorimotor cortex for speech articulation,» *Nature*, n. 495, pp. 327-332, 20 02 2013.
- [4] G. Hickok e D. Poeppel , «The cortical organization of speech processing,» *Nature Reviews Neuroscience*, n. 8, pp. 393-402, 13 04 2007.
- [5] S. Anders, Y. Heussen, A. Sprenger, J.-D. Haynes e T. Ethofer, «Social gating of sensory information during ongoing communication,» *NeuroImage*, n. 104, pp. 189-198, 2015.
- [6] N. L. Strominger, R. J. Demarest e L. B. Laemle, «Cerebral Cortex,» in *Noback's Human Nervous System, Seventh Edition*, Totowa, NJ, Humana Press, 2012, pp. 429-451.
- [7] P. Roberts, «Cerebral cortex,» in *Neuroanatomy* , New York, Springer-Verlag, 1992, pp. 86-92.
- [8] G. C. Balboni, «Scissure primarie,» in *Anatomia Umana*, Milano, Ermes edizioni, 2000, pp. 136-138.
- [9] H. Gray, «Plate 728,» in *Anatomy of the Human Body, 20 ed.*, Philadelphia / New York City, Lea & Febiger, 1918.
- [10] S. Prasad e S. L. Galetta, «Anatomy and physiology of the afferent visual system,» *Handbook of Clinical Neurology*, n. 102, pp. 3-19, 2011.
- [11] J. P. Demanez e L. Demanez, «Anatomophysiology of the central auditory nervous system: basic concepts,» *Acta oto-rhino-laryngologica Belgica*, vol. 57, n. 4, pp. 227-236, 2003.
- [12] J. O. Pickles, «Auditory pathways: anatomy and physiology,» *Handbook of Clinical Neurology*, n. 129, pp. 3-25, 2015.
- [13] P. A. Chouinard e T. Paus, «The primary motor and premotor areas of the human cerebral cortex,» *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, vol. 12, n. 2, pp. 143-152, 01 04 2006.
- [14] G. D. Schott, «Penfield's homunculus: a note on cerebral cartography,» *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, vol. 56, n. 4, pp. 329-333, 1993.
- [15] MSD Manuals, «Homunculus,» 2022. [Online]. Available: <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/multimedia/figure/homunculus>.
- [16] P. E. Ocak e H. Kocaeli, «Investigation of topographical anatomy of Broca's area: an anatomic cadaveric study,» *Surgical and radiologic anatomy*, vol. 39, n. 4, pp. 357-365, 2017.
- [17] C. Cantalupo e W. D. Hopkins, «Asymmetric Broca's area in great apes,» *Nature*, n. 414, p. 505, 2001.

- [18] P. Chauhan, A. Rathawa, K. Jethwa e S. Mehra, «The Anatomy of the Cerebral Cortex,» in *Cerebral Ischemia*, Brisbane, Exon Publications, 2021, p. Capitolo 1.
- [19] A. E. Hillis, C. Rorden e J. Fridriksson, «Brain regions essential for word comprehension: Drawing inferences from patients,» *Annals of Neurology*, vol. 81, n. 6, pp. 759-768, 2017.
- [20] V. Ferpozzi, L. Fornia, M. Montagna, C. Siodambro, A. Castellano, P. Borroni, M. Riva, M. Rossi, F. Pessina, L. Bello e G. Cerri, «Broca's Area as a Pre-articulatory Phonetic Encoder: Gating the Motor Program,» *Frontiers in human neuroscience*, vol. 12, n. 64, 2018.
- [21] C. Rogalsky e G. Hickok, «The Role of Broca's Area in Sentence Comprehension,» *Journal of Cognitive Neuroscience*, vol. 23, n. 7, pp. 1664-1680, 2011.
- [22] J. R. Binder, «The Wernicke area: Modern evidence and a reinterpretation,» *Neurology*, vol. 85, n. 24, pp. 2170-2175, 2015.
- [23] A. Ardila, B. Bernal e M. Rosselli, «The role of Wernicke's area in language comprehension,» *Psychology & Neuroscience*, vol. 9, n. 3, pp. 340-343, 2016.
- [24] D. Caplan, «Why Is Broca'S Area Involved in Syntax?,» *Cortex*, vol. 42, n. 4, pp. 469-471, 2006.
- [25] T. Grewe, I. Bornkessel, S. Zysset, R. Wiese, D. Y. von Cramon e M. Schlesewsky, «The emergence of the unmarked: A new perspective on the language-specific function of Broca's area,» *Human brain mapping*, vol. 26, n. 3, pp. 178-190, 2005.
- [26] L. Fadiga, L. Craighero, M. Fabbri Destro, L. Finos, N. Cotillon-Williams, A. T. Smith e U. Castiello, «Language in shadow,» *Social Neuroscience*, vol. 1, n. 2, pp. 77-89, 2006.
- [27] A. Griguolo, «Area di Wernicke: Cos'è e Dove si Trova? Funzioni e Patologie,» 11 11 2019. [Online]. Available: <https://www.my-personaltrainer.it/salute-benessere/area-wernicke.html>.
- [28] T. Watari, T. Shimizu e Y. Tokuda, «Broca aphasia,» *BMJ case reports*, 2014.
- [29] D. Brennan, «What Is Wernicke's Aphasia?,» 20 05 2021. [Online]. Available: <https://www.webmd.com/brain/what-is-wernickes-aphasia#:~:text=Wernicke's%20aphasia%20is%20a%20language,and%20can%20be%20very%20frustrating.>
- [30] N. Ali, . M. S. Rafi, M. S. Ghayas Khan e U. Mahfooz, «The effectiveness of script training to restore lost communication in a patient with Broca's aphasia,» *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, vol. 68, n. 7, pp. 1070-1075, 2018.
- [31] Z. V. Woodhead, J. Crinion, . S. Teki, W. Penny, C. J. Price e A. P. Leff, «Auditory training changes temporal lobe connectivity in 'Wernicke's aphasia': a randomised trial,» *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, vol. 88, n. 7, pp. 586-594, 2017.
- [32] L. I. Grad, G. A. Rouleau, J. Ravits e N. R. Cashman, «Clinical Spectrum of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS),» *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, vol. 7, n. 8, 2017.
- [33] D. Hulisz, «Amyotrophic lateral sclerosis: disease state overview,» *The American journal of managed care*, vol. 24, n. 15 Suppl, pp. S320-S326, 2018.

- [34] C. Bendotti, V. Bonetto e E. Beghi, «La Sclerosi Laterale Amiotrofica: sintomi, cause e cura di una malattia rara,» 11 06 2020. [Online]. Available: <https://www.marionegri.it/magazine/sla-sclerosi-laterale-amiotrofica>.
- [35] J. M. Das, K. Anosike e R. M. D. Asuncion, «Locked-in Syndrome,» in *StatPearls*, Treasure Island, FL, StatPearls Publishing, 2022.
- [36] T. Halan, J. F. Ortiz, D. Reddy, A. Altamimi, A. O. Ajibowo e S. P. Fabara, «Locked-In Syndrome: A Systematic Review of Long-Term Management and Prognosis,» *Curēus*, vol. 13, n. 7, 2021.
- [37] C. Medici, G. Gonzalez, A. Cerisola e C. Scavone, «Locked-in syndrome in three children with Guillain-Barré syndrome,» *Pediatric neurology*, vol. 45, n. 2, pp. 125-128, 2011.
- [38] R. Korinthenberg, M. Eckenweiler e H. Fuchs, «Severe Locked-In-Like Guillain-Barré's Syndrome: Dilemmas in Diagnosis and Treatment,» *Neuropediatrics*, vol. 52, n. 1, pp. 19-26, 2021.
- [39] T. Milekovic, A. A. Sarma, D. Bacher, J. D. Simeral, J. Saab, C. Pandarinath, B. L. Sorice, C. Blabe, E. M. Oakley, K. R. Tringale, E. Eskandar, S. S. Cash, J. M. Henderson, K. V. Shenoy, J. P. Donoghue e L. R. Hochberg, «Stable long-term BCI-enabled communication in ALS and locked-in syndrome using LFP signals,» *Journal of neurophysiology*, vol. 120, n. 1, pp. 343-360, 2018.
- [40] S. Haufe, M. S. Treder, M. F. Gugler, M. Sagebaum, G. Curio e B. Blankertz, «EEG potentials predict upcoming emergency brakings during simulated driving,» *Journal of Neural Engineering*, vol. 8, n. 5, 2011.
- [41] B. Blankertz, M. Tangermann, C. Vidaurre, S. Fazli, C. Sannelli, S. Haufe, C. Maeder, L. Ramsey, I. Sturm, G. Curio e K.-R. Müller, «The Berlin Brain-Computer Interface: Non-Medical Uses of BCI Technology,» *Frontiers in neuroscience*, vol. 4, n. 198, 2010.
- [42] L. F. Nicolas-Alonso e J. Gomez-Gil, «Brain Computer Interfaces, a Review,» *Sensors*, vol. 12, n. 2, pp. 1211-1279, 2012.
- [43] P. J. Rousche e R. A. Normann, «Chronic intracortical microstimulation (ICMS) of cat sensory cortex using the Utah Intracortical Electrode Array,» *IEEE transactions on rehabilitation engineering : a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, vol. 7, n. 1, pp. 56-68, 1999.
- [44] J. R. Wolpaw e E. W. Wolpaw, *Brain-Computer Interfaces Principles and Practice*, New York: Oxford University Press, 2012.
- [45] R. Bhandari, S. Negi e F. Solzbacher, «Wafer-scale fabrication of penetrating neural microelectrode arrays,» *Biomedical microdevices*, vol. 12, n. 5, pp. 797-807, 2010.
- [46] P. J. Rousche e R. A. Normann, «A method for pneumatically inserting an array of penetrating electrodes into cortical tissue,» *Annals of biomedical engineering*, vol. 20, n. 4, pp. 413-422, 1992.
- [47] K. D. Wise, D. J. Anderson, J. F. Hetke, D. R. Kipke e K. Najafi, «Wireless implantable microsystems: high-density electronic interfaces to the nervous system,» *Proceedings of the IEEE*, vol. 92, n. 1, pp. 76-97, 2004.
- [48] J. N. Turner, W. Shain, D. H. Szarowski, M. Andersen, S. Martins, M. Isaacson e H. Craighead, «Cerebral astrocyte response to micromachined silicon implants,» *Experimental neurology*, vol. 156, n. 1, pp. 33-49, 1999.

- [49] J. W. Fawcett e R. A. Asher, «The glial scar and central nervous system repair,» *Brain research bulletin*, vol. 49, n. 6, pp. 377-391, 1999.
- [50] Z. C. Chao, Y. Nagasaka e N. Fujii, «Long-Term Asynchronous Decoding of Arm Motion Using Electroencephalographic Signals in Monkeys,» *Frontiers in neuroengineering*, vol. 3, n. 3, 2010.
- [51] A. K. Shah e S. Mittal, «Invasive electroencephalography monitoring: Indications and presurgical planning,» *Annals of Indian Academy of Neurology*, vol. 17, n. suppl 1, pp. S89-S94, 2014.
- [52] G. Schalk, «Can Electroencephalography (ECoG) Support Robust and Powerful Brain–Computer Interfaces?,» *Frontiers in Neuroengineering*, vol. 3, n. 9, 2010.
- [53] H. Chen e M. Z. Koubeissi, «Electroencephalography in Epilepsy Evaluation,» *Continuum : lifelong learning in neurology*, vol. 25, n. 2, pp. 431-453, 2019.
- [54] E. Boran, G. Ramantani, N. Krayenbühl, M. Schreiber, K. König, T. Fedele e J. Sarnthein, «High-density ECoG improves the detection of high frequency oscillations that predict seizure outcome,» *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, vol. 130, n. 10, pp. 1882-1888, 2019.
- [55] E. C. Leuthardt, Z. Freudenberg, D. Bundy e J. Roland, «Microscale recording from human motor cortex: implications for minimally invasive electrocorticographic brain-computer interfaces,» *Neurosurgical focus*, vol. 27, n. 1, p. E10, 2009.
- [56] M. S. Fifer, S. Acharya, H. L. Benz, . H. L. Benz, M. Mollazadeh, N. E. Crone e N. V. Thakor, «Towards Electroencephalographic Control of a Dexterous Upper Limb Prosthesis,» *IEEE pulse*, vol. 3, n. 1, pp. 38-42, 2012.
- [57] T. Costecalde, T. Aksenova, N. Torres-Martinez, A. Eliseyev, C. Mestais, C. Moro e A. L. Benabid, «A Long-Term BCI Study With ECoG Recordings in Freely Moving Rats,» *Neuromodulation*, vol. 21, n. 2, pp. 149-159, 2018.
- [58] M. Shokouejad, D.-W. Park, Y. H. Jung, S. K. Brodnick, J. Novello, A. Dingle, K. I. Swanson, D.-H. Baek, A. J. Suminski, W. B. Lake, Z. Ma e J. Williams, «Progress in the Field of Micro-Electrocorticography,» *Micromachines*, vol. 10, n. 1, p. 62, 2019.
- [59] H. Yuan, Y. Li, J. Yang, H. Li, Q. Yang, C. Guo, S. Zhu e X. Shu, «State of the Art of Non-Invasive Electrode Materials for Brain-Computer Interface,» *Micromachines*, vol. 12, n. 12, p. 1521, 2021.
- [60] M. A. Lopez-Gordo, D. Sanchez-Morillo e F. Pelayo Valle, «Dry EEG Electrodes,» *Sensors*, vol. 14, n. 7, pp. 12847-12870, 2014.
- [61] E. Niedermeyer e F. Lopes da Silva, «EEG Recording and Operation of the Apparatus,» in *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004, p. 140.
- [62] L. R. Krol, «10-20 system (EEG),» 15 01 2021. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/File:EEG_10-10_system_with_additional_information.svg.
- [63] J. Ahmed, «Brain Machine Interface using EEG,» *Neural Interface Engineering*, 2016.

- [64] Neuroelectrics, «Enobio 8,» [Online]. Available: <https://www.neuroelectrics.com/solutions/enobio/8/>.
- [65] N. Kaongoen e S. Jo, «A novel hybrid auditory BCI paradigm combining ASSR and P300,» *Journal of neuroscience methods*, vol. 279, pp. 44-51, 2017.
- [66] M. Huang, J. Jin, Y. Zhang, D. Hu e X. Wang, «Usage of drip drops as stimuli in an auditory P300 BCI paradigm,» *Cognitive neurodynamics*, vol. 12, n. 1, pp. 85-94, 2018.
- [67] A. Furdea, S. Halder, D. J. Krusienski, D. Bross, F. Nijboer, N. Birbaumer e A. Kübler, «An auditory oddball (P300) spelling system for brain-computer interfaces,» *Psychophysiology*, vol. 46, n. 3, pp. 617-625, 2009.
- [68] E. Donchin e M. G. H. Coles, «Is the P300 component a manifestation of context updating?,» *Behavioral and Brain Sciences*, vol. 11, n. 3, pp. 357-374, 1988.
- [69] L. A. Farwell e E. Donchin, «Talking off the top of your head: toward a mental prosthesis utilizing event-related brain potentials,» *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, vol. 70, n. 6, pp. 510-523, 1988.
- [70] «Exploiting EEG Channel Correlations in P300 Speller Paradigm for Brain-Computer Interface,» *IEICE Transactions on Information and Systems*, vol. E99D, n. 6, pp. 1653-1662, 2016.
- [71] D. Ravden e J. Polich, «On P300 measurement stability: habituation, intra-trial block variation, and ultradian rhythms,» *Biological psychology*, vol. 51, n. 1, pp. 59-76, 1999.
- [72] M. Jeannerod, «Mental imagery in the motor context,» *Neuropsychologia*, vol. 33, n. 11, pp. 1419-1432, 1995.
- [73] G. R. Müller-Putz, R. Scherer, G. Pfurtscheller e R. Rupp, «EEG-based neuroprosthesis control: a step towards clinical practice,» *Neuroscience letters*, vol. 382, n. 1-2, pp. 169-174, 2005.
- [74] N. Birbaumer, T. Elbert, A. G. Canavan e B. Rockstroh, «Slow potentials of the cerebral cortex and behavior,» *Physiological reviews*, vol. 70, n. 1, pp. 1-41, 1990.
- [75] T. Hinterberger, S. Schmidt, N. Neumann, J. Mellinger, B. Blankertz, G. Curio e N. Birbaumer, «Brain-computer communication and slow cortical potentials,» *IEEE transactions on bio-medical engineering*, vol. 51, n. 6, pp. 1011-1018, 2004.
- [76] M. Saenz, G. T. Buracas e G. M. Boynton, «Global effects of feature-based attention in human visual cortex,» *Nature Neuroscience*, vol. 5, pp. 631-632, 2002.
- [77] R. C. Carter, «Visual search with color,» *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, vol. 8, n. 1, pp. 127-136, 1982.
- [78] S. A. Hillyard e L. Anllo-Vento, «Event-related brain potentials in the study of visual selective attention,» *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 95, n. 3, pp. 781-787, 1998.
- [79] R. F. Helfrich e R. T. Knight, «Cognitive neurophysiology: Event-related potentials,» *Handbook of clinical neurology*, vol. 160, pp. 543-558, 2019.
- [80] B. Blankertz, S. Lemm, M. Treder, S. Haufe e K.-R. Müller, «Single-trial analysis and classification of ERP components — A tutorial,» *NeuroImage*, vol. 56, n. 2, pp. 814-825, 2011.

- [81] L. Mesin, «Linear Discriminant Analysis,» in *Neuromuscular system engineering*, ilmiolibro self publishing, 2019, pp. 309-311.
- [82] F. Flöck, «Cross-validation (statistics),» 20 09 2016. [Online]. Available: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:K-fold_cross_validation_EN.jpg.
- [83] M. Thoma, «Receiver operating characteristic,» 24 06 2018. [Online]. Available: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Roc-draft-xkcd-style.svg>.
- [84] E. Santamaría-Vázquez, V. Martínez-Cagigal e R. Hornero, «GIB-UVa ERP-BCI dataset in IEEE Dataport,» 06 06 2020. [Online]. Available: <https://76.223.36.25/documents/gib-uva-erp-bci-dataset>.
- [85] A. Levitt, «Wash. U. Scientists Listen to the Mind at Work on Newfangled Brain Radio,» 08 02 2011. [Online]. Available: <https://www.riverfronttimes.com/news/wash-u-scientists-listen-to-the-mind-at-work-on-newfangled-brain-radio-2591197>.
- [86] Ternimed, «Electrode arrangement according to the international 10/20 system,» [Online]. Available: <https://www.ternimed.de/EEG-Electrode-arrangement-according-to-the-international-10/20-system>.