



UNIwersYTET
WARSAWski

Uniwersytet Warszawski
Wydział Fizyki

Rozprawa Doktorska

Interfejsy mózg-komputer i zaburzenia świadomości

mgr Marian Døvgialo

Promotor:

prof. dr hab. Piotr Durka

Promotor pomocniczy:

dr Anna Duszyk-Bogorodzka

Warszawa, 2022

Streszczenie

Interfejsy mózg-komputer (ang. *brain-computer interfaces*, BCIs) działają w laboratoriach od dziesięcioleci, dając nadzieje na rozwiązanie ważnych problemów współczesnej medycyny i psychologii. Niestety próby praktycznych zastosowań wciąż wykazują ograniczoną dojrzałość i często niewystarczającą stabilność tej technologii, a interpretacja wyników działania BCI jest wciąż niejednoznaczna nawet w przypadku zdrowych ochotników. W ramach niniejszej rozprawy zaproponowano kompletne rozwiązanie części tych problemów w postaci:

1. kompletnego, stabilnego oprogramowania, od zrzębu BCI implementującego komunikację czasu prawie rzeczywistego między modułami, do zaawansowanych metod analizy sygnałów i statystyki, estymujących na podstawie sygnału EEG intencje użytkownika (rozdział 2), oraz
2. kompletnego schematu analizy danych, uzyskanych z tego systemu w badaniach przeprowadzonych w klinice „Budzik”, pozwalającego ocenić istotność hipotezy o zdolności pacjenta do świadomej komunikacji, co w braku innych kanałów komunikacji stanowi najważniejszy wkład do obiektywnej oceny stanu mózgu (rozdział 4).

Abstract

Brain-computer interfaces (BCIs) have been used in laboratories all over the world for decades, offering hope for solving important problems in modern medicine and psychology. Unfortunately, their application in the real-world environments (e.g. clinical) still show limited maturity and insufficient stability of operation, and interpretation of the EEG derived variables can be still ambiguous even in healthy volunteers.

This thesis proposes a complete solution to some of these problems in the form of:

1. complete, stable codebase, starting from BCI framework, which implements near real-time communication of modules, to advanced methods of signal analysis and statistics, which estimate users intentions based on EEG (chapter 2),
2. complete signal processing pipeline for the analysis of EEG recorded within the aforementioned BCI framework during the research conducted in „The Alarm Clock” clinic, which allows to assess statistical significance of the hypothesis about patients ability to consciously communicate using BCI. In the absence of other means of communication, EEG analysis is the main source of objective information about the state of patients brain (chapter 4).

Spis treści

1	Wstęp	1
1.1	Zawartość pracy	3
2	Interfejs mózg-komputer	5
2.1	Ogólne zasady działania BCI	5
2.2	Zrąb systemu BCI	8
2.2.1	Moduł „Analiza”	9
2.2.2	Moduł „Metaanaliza”	10
2.2.3	Moduł wyświetlający bodźce	11
2.2.4	Panel kontrolny BCI	13
2.3	P300-BCI	14
2.3.1	Wybór klasyfikatora dla P300-BCI	16
2.3.2	BCI oparte o P300	20
2.3.3	Analiza P300 i ekstrakcja cech	20
2.3.4	Przebieg sesji kalibracji i komunikacji	21
2.3.5	Procedura kalibracji	23
2.3.6	Kalibracja klasyfikatora i walidacja	24
2.3.7	Warunek zatrzymania kalibracji — istotność statystyczna AUC	27
2.3.8	Próg funkcji decyzyjnej	32
2.3.9	Podejmowanie decyzji w sesji komunikacji P300	33
2.4	SSVEP-BCI	34

2.4.1	Sprzętowa generacja bodźców w paradygmacie SSVEP	34
2.4.2	Analiza sygnału SSVEP	35
2.4.3	Kalibracja SSVEP	36
2.4.4	Komunikacja SSVEP	39
3	Przykładowa implementacja BCI — badanie „Analfabetyzmu BCI”	41
3.1	Rejestracja EEG	42
3.2	Implementacja BCI	43
3.2.1	Bodźce	43
3.2.2	Bodźce we wzrokowym P300-BCI	44
3.2.3	Bodźce w słuchowym P300-BCI	44
3.2.4	Bodźce w czuciowym P300-BCI	46
3.2.5	Bodźce w SSVEP	47
3.2.6	Sesja komunikacji	47
3.3	Wynik badania	48
4	BCI w diagnozie zaburzeń świadomości	51
4.1	Zaburzenia świadomości	51
4.2	Klinika „Budzik”	52
4.3	Behawioralna ocena poziomu świadomości pacjenta	52
4.4	BCI jako narzędzie w ocenie świadomości	53
4.5	Dane eksperymentalne	54
4.6	Procedury	55
4.6.1	Protokół badania pacjenta	58
4.6.2	Zestaw eksperymentalny	59
4.7	Analiza i klasyfikacja	61
4.7.1	Artefakty	61
4.7.2	Klasyfikacja	66
4.7.3	Walidacja krzyżowa	67

4.7.4	Istotność pola powierzchni pod krzywą ROC	67
4.7.5	Symulacja Monte Carlo pacjenta nieresponsywnego	69
4.8	Wyniki	71
4.9	Dyskusja	73
5	Podsumowanie	79

Glosariusz

AR	autoregresja, model autoregresyjny
AUC	ang. <i>area under ROC</i> , pole pod krzywą ROC
BCI	ang. <i>Brain Computer Interface</i> , interfejs mózg-komputer
Blinker	urządzenie do generowania bodźców dla SSVEP, z ekranem LCD, którego podświetlenie jest podzielone na pola. Jasnością pól można sterować w bardzo dokładny sposób, pozwala to generować wzorce na ekranie, których podświetlenie miga z określoną częstotliwością.
CDF	dystrybuanta (ang. <i>cumulative distribution function</i>)
CSP	ang. <i>Common Spatial Patterns</i> , algorytm filtracji przestrzennej dwóch zbiorów danych, maksymalizujący wariancję pomiędzy dwoma klasami sygnału EEG, poprzez tworzenie odpowiedniej kombinacji liniowej kanałów
DoC	ang. <i>disorders of consciousness</i> , zaburzenia świadomości
EEG	elektroencefalografia, tym samym mianem określamy też zapis potencjałów z powierzchni głowy

ERP	ang. <i>event-related potential</i> , potencjał wywołany
filtr wycinający	ang. <i>notch filter</i> , filtr o wysokiej dobroci, z jednym biegunem w częstotliwości, którą tłumí, mający nieskończone tłumienie w wybranej częstotliwości
FLDA	ang. <i>Fishers Linear Discriminant Analysis</i> , liniowa analiza dyskryminacyjna Fishera, metoda rozróżniania dwóch klas danych poprzez rozdzielenie ich hiperpłaszczyzną
fMRI	ang. <i>functional magnetic resonance imaging</i> , funkcjonalne obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
FPR	ang. <i>False Positive Rate</i> , odsetek niepoprawnych detekcji
ICA	ang. <i>Independent Component Analysis</i> , analiza składowych niezależnych
ITR	ang. <i>information transfer rate</i> , ITR, szybkość przekazu informacji, w systemach BCI mierzona zwykle w bitach na minutę (bpm)
LDA	ang. <i>Linear Discriminant Analysis</i> , liniowa analiza dyskryminacyjna, nieznacznie różniąca się od FLDA założeniami; w większości realistycznych przypadków LDA oraz FLDA są zamiennikami
LiS	ang. <i>locked-in syndrome</i> , syndrom zamknięcia
MCS	ang. <i>minimally conscious state</i> , w spektrum zaburzeń świadomości stan minimalnej świadomości

NIRS	ang. <i>Near Infrared Spectroscopy</i> , spektroskopia bliskiej podczerwieni
opcja	opcja w sensie systemów BCI to litera, słowo, pole, symbol, dźwięk lub typ stymulacji czuciowej, który użytkownik BCI może wybrać, skupiając uwagę na przypisanych do tej opcji bodźcach, które mogą być przedstawiane fizycznie na tym samym polu, lub poza nim. Może to być wizualny bodziec obok pola lub na samym polu, alternatywnie może to być dźwięk lub stymulacja dotykowa, umownie przypisana do tego pola
osoba nadzorująca BCI	osoba, która obsługuje sprzęt i oprogramowanie systemu BCI, aby zapewnić jego sprawne działanie dla użytkownika, który docelowo nie może się ruszać i/lub nie wie, jak poprawnie założyć czepek. Może być to opiekun osoby niepełnosprawnej, przy używaniu BCI w domu dla komunikacji, albo też eksperymentator badający działanie systemu BCI na ochotnikach
P300	potencjał wywołany, dodatnie wychylenie sygnału, widoczne na uśrednieniu sygnału EEG około 300 ms po przedstawieniu rzadkich bodźców, na które osoba badana ma zwracać świadomą uwagę w ciągu bodźców rzadkich i częstych

panel kontrolny BCI	część zrębu BCI, która pozwala wizualizować sygnał EEG oraz parametry działania systemu BCI na bieżąco dla osoby asystującej działaniu BCI. Pozwala to na szybkie zauważenie problemów z systemem i/lub z sygnałem EEG i pozwala na ich szybkie naprawienie.
PCA	ang. <i>Principal Component Analysis</i> , analiza składowych głównych
ROC	ang. <i>receiver operator characteristic</i> , charakterystyka operacyjna odbiornika
shrinkage	<i>kurczenie</i> * — rodzina metod estymacji macierzy kowariancji zmniejszających zmienność próbkowania (zmniejszenie wkładu wyników odstających)
SSVEP	ang. <i>Steady-State Visual Evoked Potential</i> , wzrokowy potencjał wywołany stanu ustalonego
SVM	ang. <i>Support Vector Machine</i> klasyfikator na podstawie maszyny wektorów wspierających
TPR	ang. <i>True Positive Rate</i> , odsetek poprawnych pozytywnych detekcji
UWS	ang. <i>Unresponsive Wakefulness Syndrome</i> , w spektrum zaburzeń świadomości stan niesponsywny, wcześniej zwany wegetatywnym VS
VS	ang. <i>Vegetative State</i> , stan wegetatywny, obecnie określany jako UWS

*w polskiej literaturze nie ma ustalonej nazwy tej metody

xDAWN

algorytm filtracji przestrzennej maksymalizujący współczynnik sygnału do sygnału i szumu, dla danych EEG z dwóch klas, poprzez tworzenie odpowiedniej kombinacji liniowej kanałów

Rozdział 1

Wstęp

Interfejs mózg-komputer (ang. *Brain Computer Interface* — BCI) to system umożliwiający przekazywanie intencji osoby bezpośrednio z mózgu do komputera, bez udziału mięśni. Ta klasyczna definicja odnosi się do podstawowego zastosowania BCI, jakim jest komunikacja i sterowanie bezpośrednio za pomocą aktywności mózgu. Jednak sukcesy tej technologii w ostatnich dziesięcioleciach doprowadziły do eksplozji potencjalnie różnorodnych zastosowań: od badań naukowych i przemysłu, poprzez rozrywkę i multimedia, do rehabilitacji i diagnostyki klinicznej [1].

Niestety droga od akademickich „proof of concept”, wykazujących granice możliwości w warunkach laboratoryjnych, do systemów, na których można polegać w realnych zastosowaniach, nie jest ani krótka, ani prosta. Jako przykład może tu posłużyć pojęcie „analfabetyzmu BCI” (ang. *BCI Illiteracy*). Jest to termin powoływany w szeregu publikacji o BCI dla wyjaśnienia, dlaczego znacząca część zdrowych ochotników, biorąca udział w badaniach akademickich systemów BCI, nie była w stanie uzyskać wyników pozwalających na komunikację z użyciem tego typu technologii [2]. Jako wygodne wytłumaczenie tych niepowodzeń zaproponowano hipotezę, że część populacji (około 20%) jest *a priori* niezdolna do korzystania z BCI. Stawia to pod znakiem zapytania wiele kluczowych zastosowań.

Jako przykład weźmy diagnostykę zaburzeń świadomości. Nadzieję na znaczące polepszenie diagnostyki pacjentów, którzy skutkiem urazu utracili możliwość komunikacji, dają właśnie interfejsy mózg-komputer. Wykrywane przez BCI świadome intencje stanowią dowód poprawnego funkcjonowania mózgu w szerokim zakresie, mogą więc stanowić podstawę do oceny jego stanu. Z kolei brak sukcesu systemu BCI w wykryciu spójnych intencji generowanych w mózgu pacjenta może stanowić podstawę diagnozy negatywnej, jak opisano dokładniej w rozdziale 4. Jednakże, jeśli przyjąć istnienie zjawiska „analfabetyzmu BCI” w znaczącej skali, diagnoza taka w oczywisty sposób dramatycznie traci na wartości. Niniejsza rozprawa opisuje kompleksowe rozwiązanie tego problemu.

Głównym celem niniejszej pracy było stworzenie systemu, który, po weryfikacji działania na zdrowych ochotnikach, stanowił będzie stabilną platformę do zastosowań specjalistycznych, oraz jej adaptacja do wspomagania diagnostyki neurologicznej. Osiągnięcie sukcesu potwierdzają m.in. publikacje [3] i [4], opisane odpowiednio w rozdziałach 3 i 4.

Główną wartość niniejszej dysertacji stanowią:

- dokładny opis bogactwa aspektów technicznych, informatycznych, matematycznych, statystycznych i psychofizycznych, które składają się na stabilnie i poprawnie działający system BCI,
- weryfikacja kompletnego systemu BCI na zdrowych ochotnikach, wskazująca, że przygotowane w ramach niniejszej dysertacji stabilne oprogramowanie z kontrolą działania w czasie rzeczywistym pozwala rozwiązać problemy ze stabilnością systemów, oraz
- opis rozwiązań specyficznych problemów, napotkanych w kontekście zastosowania technologii BCI w diagnozie pacjentów w stanach zaburzeń świadomości.

Najważniejszymi osiągnięciami są:

1. stworzenie i wdrożenie stabilnego oprogramowania do eksperymentów, dzięki któremu poddano w wątpliwość istnienie zjawiska „analfabetyzmu BCI”,
2. stworzenie i implementacja ścieżki diagnostycznej do oceny statystycznej istotności odpowiedzi BCI pacjentów w stanie zaburzeń świadomości, w schemacie odzwierciedlającym przyjęte praktyki oceny klinicznej.

1.1 Zawartość pracy

W części 2 przedstawiona zostanie konstrukcja kompletnego systemu BCI, ze szczególnym uwzględnieniem kluczowych elementów opartych o analizę sygnałów, statystykę i psychofizykę, zaprojektowanych i zaimplementowanych przez autora niniejszej dysertacji w ramach dofinansowanego przez NCBiR projektu POIR.01.01.01-00-0573/15 „Interfejs mózg-komputer” realizowanego przez firmę BrainTech.

Część 3 zawiera opis wykonanego z użyciem tego systemu badania, w którym wykorzystano opracowany w ramach niniejszej pracy system. W systemie zaimplementowano szereg elementów pomijanych często w naukowych badaniach typu „proof of concept”, jak np. moduł bieżącej kontroli jakości sygnału i postępów eksperymentu, adaptacyjne sesje kalibracyjne czy ocena istotności wbudowana w funkcje decyzyjne. W badaniu opisanym w pracy [3] pokazano, że wszyscy uczestnicy byli zdolni do komunikacji przez BCI przynajmniej w jednym z testowanych paradygmatów. Wyniki te sugerują, że niepowodzenia części badanych, określane wcześniej mianem „analfabetyzm BCI” sugerującym, że jest to wynik neurobiologicznych lub fizjologicznych ograniczeń uczestników, były najprawdopodobniej wynikiem niedostatków technicznych i metodologicznych wcześniejszych eksperymentów.

Część 4 opisuje, oparty na zrzębie opisanym w części 2, system wspomagania diagnozy pacjentów w stanach zaburzeń świadomości, ze szczególnym uwzględnieniem stworzonych przez autora niniejszej dysertacji w ramach projektu NCN „Interfejs mózg-komputer do diagnozy i komunikacji w zaburzeniach świadomości” (OPUS, UMO-2015/17/B/ST7/03784) algorytmów organizacji danych, detekcji artefaktów, przetwarzania sygnałów EEG pod kątem detekcji odpowiedzi na bodźce oraz oceny statystycznej istotności wystąpienia świadomej reakcji na bodziec, stanowiącej podstawę diagnozy. Do oceny statystyki opracowano symulację, która powtarzała całą procedurę na generowanym „pseudo-sygnał EEG”, symulującym wirtualnych „niere-sponsywnych” pacjentów.

Rozdział 2

Interfejs mózg-komputer

2.1 Ogólne zasady działania BCI

Interfejsy mózg-komputer oparte o elektroencefalogram (EEG) mogą bazować na różnych paradygmatach i wykorzystywać różne modalności. Najpopularniejsze paradygmaty to:

- P300 — oparty na potencjale pojawiającym się w EEG, gdy użytkownik koncentruje uwagę na jednym z grupy różnych bodźców podawanych kolejno w odstępach kilkuset milisekund. System BCI oparty na tym zjawisku jest najprostszy w implementacji, między innymi dzięki możliwości generowania wzrokowych bodźców koniecznych do jego działania na ekranie komputera. Jest on również stosowany w modalnościach innych niż wzrokowa, ale poprawność i szybkość[†] działania takich systemów są znacząco niższe [3].
- SSVEP — oparty na odpowiedzi mózgu na bodziec wzrokowy pojawiający się ze stałą częstotliwością. Amplituda tej odpowiedzi jest zależna od stopnia skupienia uwagi na bodźcu, dlatego możliwe jest stwierdzenie,

[†]mierzone jako szybkość przekazu informacji, zwykle w bitach na minutę (ang. *information transfer rate*, ITR)

na którym z wielu bodźców migających jednocześnie z różnymi częstotliwościami (kilkanaście–kilkadziesiąt Hz) osoba koncentruje uwagę, co jest równoznaczne z chęcią wyboru. System ten osiąga największą szybkość działania — do kilkudziesięciu bitów/min. Trudnością w konstrukcji tego typu systemów jest konieczność korzystania ze specjalistycznych stymulatorów do stabilnego generowania bodźców w wyższych częstotliwościach (powyżej 30Hz). Wykorzystanie niskiej częstotliwości stymulacji (kilkanaście–kilkadziesiąt Hz) natomiast może prowadzić do wywołania napadu padaczki świetłoczułej [5].

- Wyobrażenie ruchu — bazuje na zjawisku spadku mocy pasma μ zarówno podczas wykonywanego, jak i wyobrażanego ruchu daną częścią ciała (palcem, ręką, nogą itd.). Ze względu na wykorzystywane w detekcji zjawisko, paradygmat ten zwany jest czasami ERD/S, od angielskiej nazwy *event-related desynchronization/synchronization* (desynchronizacja/synchronizacja związana ze zdarzeniem). Jego niewątpliwą zaletą jest nieangażowanie zmysłu wzroku. Wymaga za to dość długiego treningu i złożonych algorytmów analizy danych oraz ich personalizacji dla każdego użytkownika. Szybkość jego działania jest mniejsza niż w przypadku paradygmatów wymienionych powyżej [6].

Współczesne interfejsy mózg-komputer w klasycznej formie działają według poniższego schematu:

1. prezentacja bodźców
2. odczyt aktywności mózgu
3. interpretacja skorelowanych informacji z (1.) i (2.) w celu wyboru decyzji, odpowiadającej intencji użytkownika

4. wyświetlenie odczytanej decyzji na ekranie lub podjęcie związanej z nią akcji
5. powrót do punktu (1.) lub koniec działania

Ad. (1.): Prezentacja bodźców jest kluczowa w paradygmatach opartych o potencjały wywołane (P300 i SSVEP), nie występuje przypadku asynchronicznych interfejsów opartych o wyobrażenie ruchu. Bodźce wzrokowe mogą być wyświetlane na monitorze komputera lub na specjalizowanym urządzeniu, np. umożliwiającym generację bodźców w paradygmacie SSVEP w wysokich częstościach. Bodźce słuchowe mogą być dostarczane za pośrednictwem słuchawek lub głośników, bodźce czuciowe wymagają zastosowania odpowiedniego stymulatora.

Ad. (2.): Odczyt aktywności mózgu można realizować technikami funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (fMRI), spektroskopii bliskiej podczerwieni (NIRS) lub EEG. Dwa pierwsze przypadki opierają się na detekcji wzmożonego napływu natlenionej hemoglobiny do obszarów mózgu, w których występuje w danej chwili intensywne przetwarzanie informacji. W porównaniu do EEG techniki te są droższe, trudniejsze w zastosowaniu oraz oferują niższą rozdzielczość czasową, dlatego najpopularniejsze BCI opiera się aktualnie o odczyt EEG — takie właśnie systemy są przedmiotem niniejszej rozprawy.

W interfejsach mózg-komputer opartych o EEG odczyt sygnału można realizować za pomocą klasycznych elektroencefalografów, takich jak stosowane w praktyce klinicznej lub badaniach psychologicznych, pod warunkiem dostępu do strumienia danych w czasie rzeczywistym.

Ad. (3.): W tym punkcie znajdują się najbardziej naukowo zaawansowane elementy analizy sygnałów i statystyki, opisane w rozdziałach 2.3.1–2.4.4.

Powyższy system uruchamiany jest w dwóch zasadniczych trybach — sesji kalibracji i sesji komunikacji:

- W trakcie kalibracji użytkownik informowany jest na bieżąco, jaką komendę powinien starać się wybierać w danym kroku. Dzięki temu dostarczane są wzorce odpowiedzi związane z daną komendą i można na ich podstawie kalibrować parametry analizy sygnału i klasyfikatora, dające ostateczną odpowiedź w punkcie (3.).
- W sesji komunikacji użytkownik samodzielnie dokonuje wyborów spośród opcji oferowanych przez system.

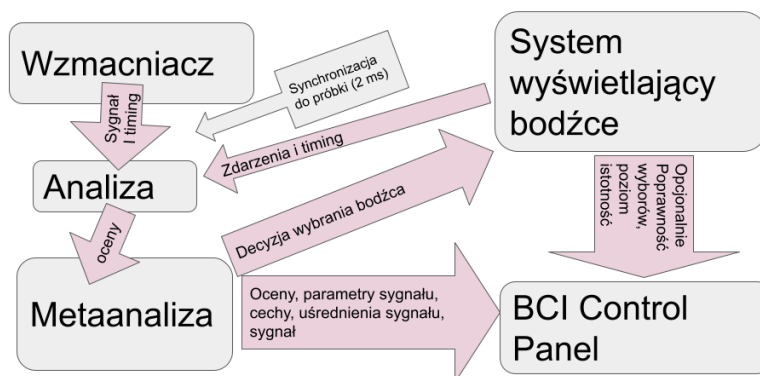
Ad. (4.) i (5.): za koordynację powyższych procesów odpowiada system informatyczny czasu prawie rzeczywistego, zwany zrębem BCI (ang. *BCI framework*).

2.2 Zręb systemu BCI

W dziedzinie interfejsów mózg-komputer mianem zrębu programistycznego (ang. *framework*), zwanego też platformą programistyczną, określamy niezmienny szkielet aplikacji, odpowiedzialny zwykle za komunikację między modułami i niezmiennie funkcje, wspólne dla wszystkich implementacji opartych o dany zręb.

Na rysunku 2.1 przedstawiono architekturę opracowanego częściowo w ramach niniejszej pracy zrębu BCI. Oznaczone chmurami moduły są osobnymi programami komputerowymi, które mogą być uruchamiane niezależnie, nawet na różnych komputerach. Programy są połączone w sieć przez brokera komunikatów. Komunikaty mogą być wysyłane poprzez gniazda sieciowe protokołami UDP lub TCP/IP lub — jeżeli programy są uruchomione na tym samym komputerze — poprzez współdzieloną pamięć. Dostawa komunikatów, zapewnienie poprawnej kolejności wiadomości i obsługa traconych

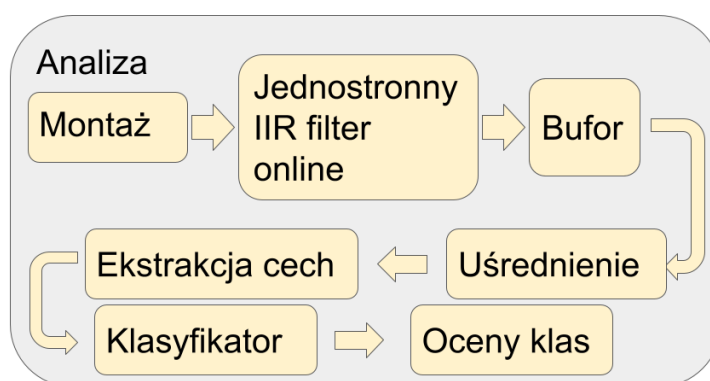
pakietów, są zapewnione przez bibliotekę komunikacji sieciowej ZMQ*, która jest podstawą komunikacyjną opisywanego zrębu BCI.



Rysunek 2.1. Architektura systemu BCI. Na jasno szaro zaznaczone są podprogramy komunikujące się za pomocą komunikatów zaznaczonych na jasno fioletowo.

W kolejnych podrozdziałach 2.2.1, 2.2.2 i 2.2.4 opisane są moduły wspólne dla implementacji korzystających z niniejszego zrębu.

2.2.1 Moduł „Analiza”



Rysunek 2.2. Architektura podmodułów analizy sygnału EEG. Strzałki przedstawiają przepływ informacji pomiędzy podmodułami.

*The ZeroMQ project, <https://github.com/zeromq/pyzmq>

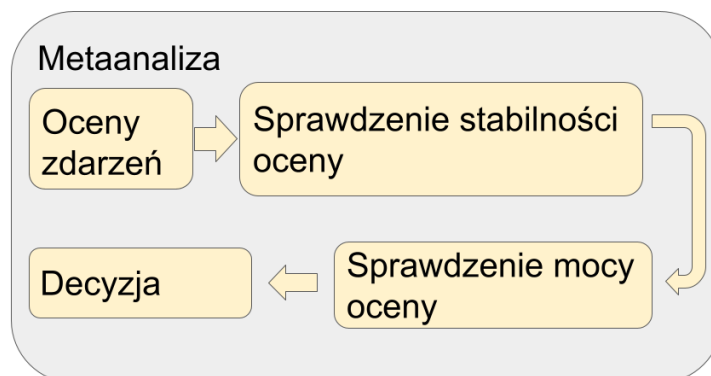
Moduł „Analiza” składa się podmodułów, jak pokazano na rysunku 2.2. Otrzymuje informacje o czasie wystąpienia zdarzenia oraz sygnał EEG. Wartości napięcia są przeliczane zgodnie z wybraną dla danego zadania referencją (wybór ten w elektroencefalografii nazywany montażem).

Odpowiednio zmontowany sygnał następnie jest cięty na odcinki — w zależności od typu BCI, cyklicznie lub względem momentu stymulacji. Opcjonalnie moduł wykonuje uśrednianie odcinków EEG zarejestrowanych podczas tego samego warunku eksperymentalnego oraz zapewnia ekstrakcję cech. Wyekstrahowane cechy są następnie przesyłane do klasyfikatora, który albo jest uczony na tych cechach (podczas kalibracji), albo zwraca prawdopodobieństwa klas dla wyekstrahowanych cech (podczas sesji komunikacji). W fazie kalibracji cechy i etykiety cech są buforowane z systemu prezentacji bodźców. Podczas sesji kalibracji klasyfikator oraz moduł metaanalizy są trenowane i weryfikowane w locie — podczas otrzymywania nowych danych.

Moduł analizy jest konfigurowalny, i może być dostosowany do analizy sygnałów z różnego typu sesji BCI (P300 w dowolnej modalności i SSVEP). Jego zaletą jest automatyczne dopasowywanie się do dowolnej liczby kanałów, częstości próbkowania, liczby możliwych opcji oraz do sygnałów z różnych typów wzmacniaczy.

2.2.2 Moduł „Metaanaliza”

Moduł metaanalizy (jak pokazano na rysunku 2.3) otrzymuje wartości prawdopodobieństw klas dla odcinków sygnału lub pewną metrykę (na przykład odległości dla cech, która mierzy odległość od centrów klas lub hiperpłaszczyzn podziału klas) dla przykładowych odcinków sygnału EEG wyciętego wokół danego bodźca. Heurystyki oceny pewności i stabilności predykcji klas (które również mogą być trenowane dla poszczególnych osób) są zaprojektowane tak, aby sprawdzać stabilność prawdopodobieństw klas dla powtarzających się zdarzeń (bodziec przypisany dla tego samego wyboru lub ta sama



Rysunek 2.3. Architektura podprogramu Metaanalizy. Strzałki przedstawiają przepływ informacji pomiędzy podmodułami.

częstość stymulacji, przypisana dla pewnego pola), a następnie oceniać poziom zaufania oceny klasyfikacji powtarzającego się zdarzenia. Jeśli ocena powtarzającego się zdarzenia wykazuje wystarczającą stabilność i pewność, wówczas podejmowana jest decyzja o zaznaczeniu jednej z możliwych opcji do wyboru. Decyzja ta jest następnie wysyłana do modułu prezentującego bodźce (rozdział 2.2.3), który podświetla wybraną opcję, dopisuje literę do pisanego tekstu lub wykonuje inne odpowiednie działania. Jeżeli system jest skonfigurowany do badań naukowych nad poprawnością BCI, gdzie weryfikowana jest poprawność odpowiedzi na trywialne pytanie, lub do kopiowania tekstu, w odróżnieniu od swobodnych wyborów użytkownika — zaznaczana jest również poprawność wyboru.

Analogicznie do modułu Analizy, moduł Metaanalizy również dopasowuje się automatycznie do dowolnej liczby możliwych do wyboru opcji, częstości próbkowania, liczby kanałów.

2.2.3 Moduł wyświetlający bodźce

Moduł wyświetlający bodźce pozwala na skonfigurowanie dowolnej liczby opcji — pól graficznych, typów dźwięku, sposobów stymulacji czuciowej,

oraz ich parametrów — takich jak kolor, czas stymulacji, głośność czy wielkość i pozycja bodźca wzrokowego itd.

Dzięki wysokiej integracji modułów zrębu, każda próbka sygnału EEG ma przypisany znacznik czasu. Moduł prezentacji bodźców przypisuje momentom wystąpienia bodźców znaczniki czasu, które są zgodne do 2 ms ze znacznikami czasu próbek sygnału. Pozwala to synchronizować bodźce z sygnałem EEG rejestrowanym ze wspieranych wzmacniaczy bez dodatkowego kanału synchronizacyjnego.

Dla BCI opartego na potencjale P300, moduł jest z założenia stworzony, aby przeprowadzać niezależne eksperymenty typu „oddball” na każdej z możliwych do wybrania opcji. W jego ramach prezentowane są dwa typy bodźców — typu cel (na które użytkownik ma zwracać uwagę) oraz typu nie-cel (które użytkownik ma ignorować). Użytkownik ma za zadanie skupianie uwagi na bodźcu typu cel tylko na jednej z możliwych do wybrania opcji — efektywnie skupia uwagę na jednym z eksperymentów oddball, ignorując pozostałe. Bodźce typu nie-cel na wybieranej opcji są prezentowane razem z bodźcami typu cel na innych polach, co pozwala na zachowanie koncentracji uwagi na wybranej opcji.

Odcinki sygnału zawierające odpowiedź mózgu użytkownika na bodźce typu cel, na których skupiał uwagę, są przypisane do odcinków klasy cel. Odcinki sygnału zawierające odpowiedź mózgu na bodźce typu cel, opcji, które użytkownik nie wybiera i ma ignorować, są przypisane do odcinków klasy nie-cel.

Dla SSVEP, z użyciem Blinkera można też tworzyć pola dowolnego kształtu i wielkości (z pewnymi ograniczeniami technicznymi Blinkera), które będą migały z wybraną częstością i fazą. Zdefiniować można również dowolną funkcję opisującą przebieg czasowy funkcji modulacji natężenia światła (np. sinus, kwadrat, trójkąt).

2.2.4 Panel kontrolny BCI

Osoba nadzorująca BCI może monitorować parametry działania systemu BCI — takie jak prawdopodobieństwa klas zwracane przez klasyfikator, wykresy cech, uśrednione i pojedyncze bufory odcinków sygnału zawierających stymulację, przefiltrowany sygnał EEG i wartość impedancji elektrod (mierzoną w czasie rzeczywistym w sposób ciągły) — wykorzystując panel kontrolny BCI. Panel jest wyświetlany na oddzielnym ekranie. Pozwala to badaczowi kontrolować na bieżąco działanie systemu BCI, co pozwala na przykład na wcześniejsze przerwanie kalibracji, jeśli testy samoweryfikacyjne* dają wystarczająco dobre wyniki, wstrzymanie kalibracji w celu poprawy jakości sygnału na którejś z elektrod lub zatrzymanie procedury kalibracji w przypadku wystąpienia w sygnale EEG silnych artefaktów, w celu usunięcia źródeł artefaktów i ponownego startu kalibracji (od momentu, na którym zatrzymano lub od początku).

Panel kontrolny BCI jest równie ważny dla poprawności działania systemu BCI jak klasyfikatory i parametry prezentacji bodźców. Dzięki niemu możliwa jest identyfikacja problemów na wczesnym etapie procesu kalibracji i umożliwienie badaczom BCI wygodnego wglądu w parametry działania systemu BCI w trakcie tworzenia i dostosowywania nowych systemów BCI, jak również w trakcie użytkowania istniejących. Pozwala badaczowi lub osobie rozwijającej system BCI dodawać w prosty sposób wykresy parametrów działania systemu lub wizualizować rejestrowane dane. Na rysunku 2.4 jest przedstawiony przykładowy ekran, który jest widoczny podczas działania systemu w trybie komunikacji opartej na zjawisku P300. Widoczny jest tam: sygnał EEG, wartość impedancji elektrod, widmo sygnału EEG, parametry działania klasyfikatora (obliczane z samowalidacji na danych metodą krosvalidacji, opisaną w rozdziałach 2.3.7 oraz 2.3.6), uśrednione potencjały wywołane, a w przypadku komunikacji też pewności klasyfikatora dla

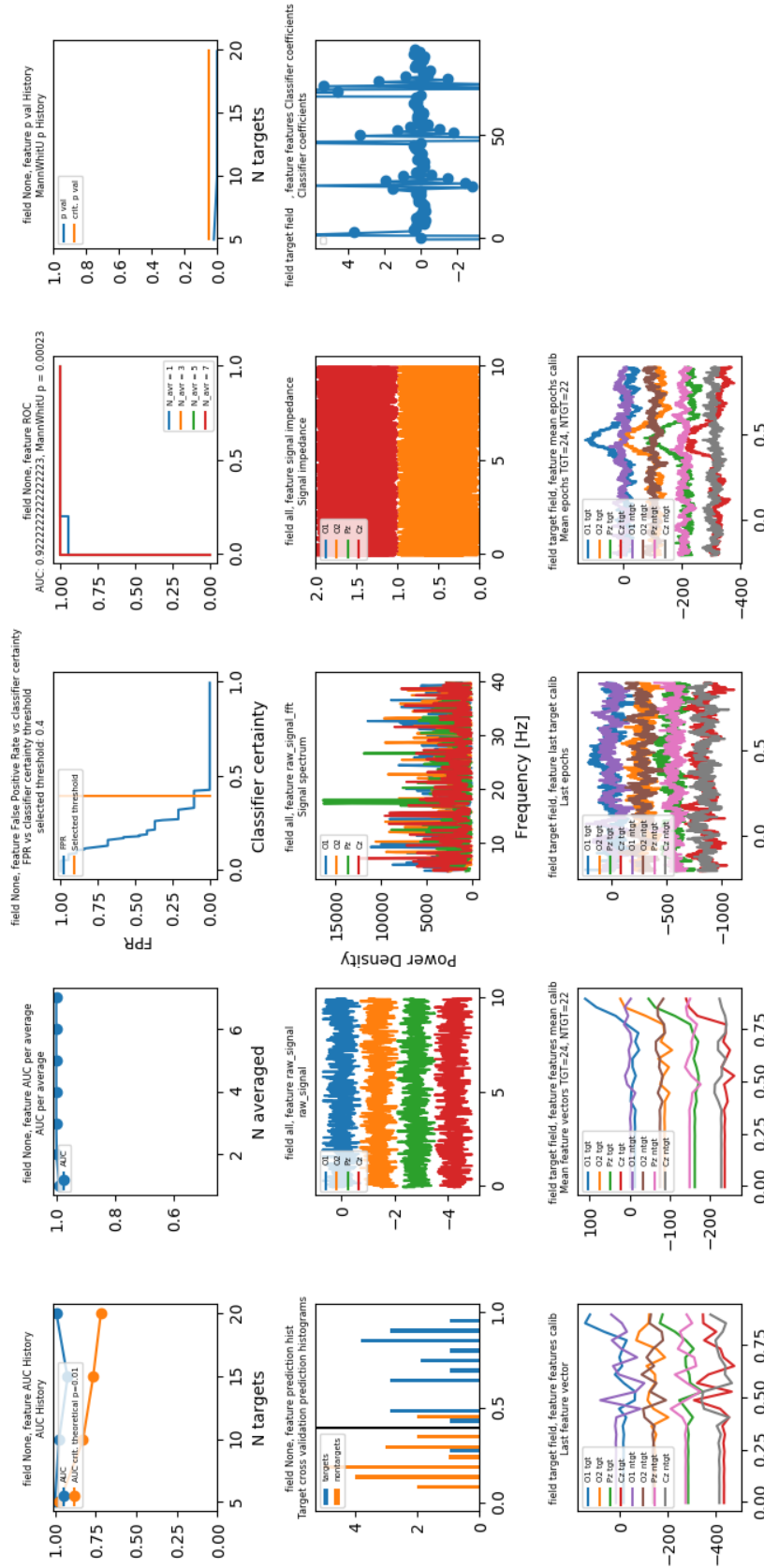
*opisane w rozdziale 2.3.7

każdego z możliwych do wybrania pól, oraz informację, które z pól jest wybierane.

Pozwala to rzetelnie i na bieżąco monitorować nie tylko działanie systemu i jakość kontaktu elektrod, ale też stan użytkownika, dzięki czemu można odpowiednio szybko zareagować i podjąć adekwatne działania, robiąc przerwę w sesji kalibracji lub komunikacji, aby na przykład poprawić jakość sygnału lub zasugerować użytkownikowi sposoby redukcji artefaktów lub skupienia na wybranych bodźcach.

2.3 P300-BCI

Wspomniany w rozdziale 2.1 potencjał P300 jest podstawą konstrukcji najpopularniejszych interfejsów mózg-komputer, opartych o modalności wzrokową, słuchową i czuciową. W niniejszym rozdziale opiszemy szczegóły implementacji BCI opartych o ten potencjał.



Rysunek 2.4. Przykładowy ekran aplikacji panel kontrolny BCI, pozwalający osobie nadzorującej działanie systemu BCI obserwować kluczowe parametry w czasie rzeczywistym. Kolejne wykresy prezentują: zmianę wartości AUC w zależności od liczby zebranych przykładów bodźca typu cel (N) oraz krytyczną wartość AUC dla $p \leq 0,01$, zmianę AUC w zależności od liczby uśrednianych odcinków sygnału po poszczególnych bodźcach w kroswalidacji, wykres FPR w zależności od progu prawdopodobieństwa przykładu odcinka o klasie cel z klasyfikatora, wykresy ROC w zależności od liczby uśrednianych bodźców, zmiana wartości p zwracana przez test U Manna-Whitneya, histogram z kroswalidacji pewności klasyfikatora na zebranych przykładach, sygnał i widmo sygnału EEG, wartości impedancji elektrod, współczynniki klasyfikatora, wykres ostatniego otrzymanego wektora cech z odcinków cel i nie-cel, wykresy uśrednionych wektorów cech bodźców cel i nie-cel, wykres ostatniego fragmentu EEG dla bodźców cel i nie-cel, wykres potencjałów wywołanych (uśrednionych fragmentów EEG) dla warunku cel i nie-cel.

2.3.1 Wybór klasyfikatora dla P300-BCI

Przegląd dostępnej literatury na temat klasyfikatorów stosowanych do wykrywania potencjału P300 wykazał, że większość współczesnych klasyfikatorów osiąga *plateau* wydajności. Ilustruje to rysunek 2.5 i tabela 2.1.

Tabela 2.1. Przegląd typów klasyfikatorów i ich wydajności. Poprawność obliczono dla rozróżnienia odcinków celu od nie-celu bez uśrednienia.

publikacja	typ klasyfikatora	metryka
[7]	xDawn-SVM	93,5±2,14 % poprawność
[7]	ICA-SVM	93,1±2,11 % poprawność
[7]	PCA-SVM	94,4±0,55 % poprawność
[7]	xDawn-FLDA	89,9±1,15% poprawność
[7]	ICA-FLDA	85,8±3,25 % poprawność
[7]	PCA-FLDA	86,7±4,98 % poprawność
[8]	Shrinkage LDA	0,635 średnie AUC
[8]	Rekurencyjna sieć neuronowa	0,6925 średnie AUC

W przeglądzie [7] zostały przetestowane metody wstępnego przetwarzania oraz redukcji cech (XDAWN, ICA and PCA) dla klasyfikatorów: FLDA i SVM przy użyciu danych z 8 kanałów EEG rejestrowanego podczas korzystania z P300-BCI u 10 osób, oraz 64 kanałów u 2 osób. Jak widzimy na rys. 2.5 i w tabeli 2.1, uzyskana poprawność oscyluje wokół wartości 90% poprawności bez znaczących różnic dla użytego algorytmu przetwarzania wstępnego i przy niewielkich różnicach pomiędzy klasyfikatorami SVM i FLDA. Co prawda, w przypadku danych 64-kanałowych istnieją pewne różnice dla zastosowanego przetwarzania wstępnego, ale w przypadku implementowanego autorskiego BCI to nie gra dużej roli, bo było ono projektowane dla wzmacniaczy 8-kanałowych.

Chociaż raportowane powyżej miary różnią się w zależności od publikacji, można z nich wysnuć ogólny wniosek wskazujący, że najbardziej zaawansowane matematycznie klasyfikatory, w połączeniu z wyrafinowanymi technikami przetwarzania wstępnego i optymalizacji montażu jak Common

Spatial Patterns (CSP), wykazują nieistotny wzrost poprawności w porównaniu do większości klasycznych, szeroko stosowanych klasyfikatorów typu LDA w różnych modyfikacjach, w których jako cechy wykorzystywane są dane z przepróbkowanych odcinków.

Jako uzupełnienie przeglądu stanu wiedzy z publikacji naukowych, dostępne procedury przetwarzania wstępnego oraz klasyfikatory z modułu Scikit-Learn Python [9] przetestowano na danych kalibracyjnych interfejsu mózg komputer opartego na potencjale P300 w modalności wzrokowej* trzech ochotników. Danych z tej kalibracji użyto do uczenia i walidacji zbioru klasyfikatorów. Przeprowadzono walidację krzyżową typu leave-one-out, obliczono krzywą charakterystyki operacyjnej odbiornika (ang. *receiver operating characteristic*, ROC). Pole pod krzywą ROC (AUC, *area under curve*) wykorzystano jako metrykę porównawczą, wskazującą jakość klasyfikacji. Wyniki przedstawiono na rysunku 2.5 oraz w tabeli 2.2.

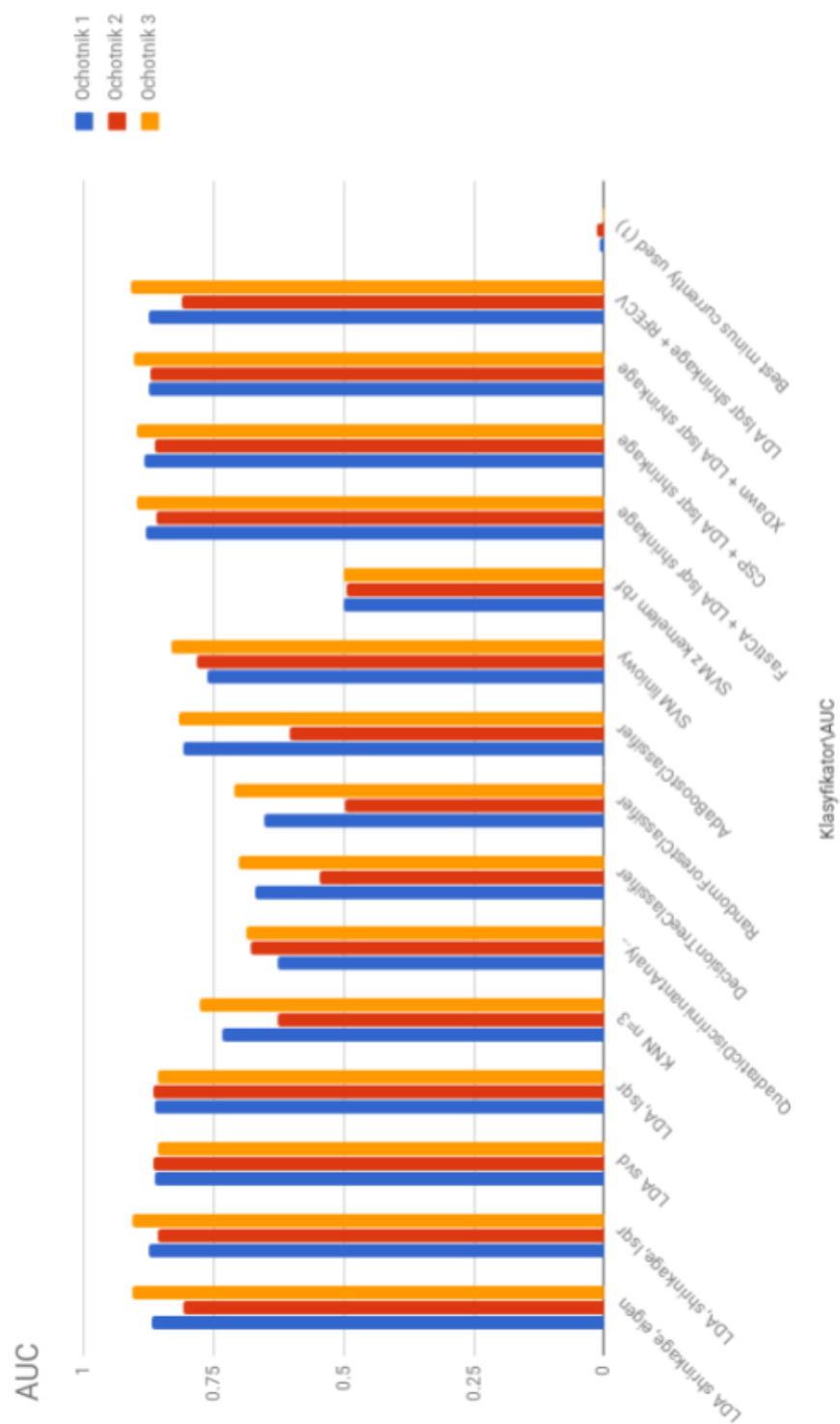
Zaobserwowano, że klasyfikator LDA daje najlepsze wyniki na wszystkich ochotnikach. Dopasowywanie parametrów klasyfikatora, jak również dodawanie kroków przetwarzania wstępnego lub wyboru cech, nie polepszała istotnie jakości klasyfikacji.

Ponadto, szereg badaczy zwraca uwagę na zależność poprawności działania BCI od właściwego doboru bodźców i sposobu ich prezentacji, wskazując, iż może mieć to większy wpływ na poprawność klasyfikacji niż opisany powyżej wybór klasyfikatora [10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20]. Dobór bodźców dla autorskich BCI, stosowanych m.in. w badaniu weryfikacyjnym [3], opisano w rozdziałach 3.2.1, 3.2.2, 3.2.3 oraz 3.2.4.

*Procedura kalibracji analogiczna do opisanej w sekcji 2.3.5

Tabela 2.2. Wartości AUC osiągnięte przy użyciu klasyfikatorów i technik przetwarzania wstępnego z modułu Pythonowego Scikit-Learn na danych z testowej kalibracji P300 wzrokowe. Wizualizację tych danych przedstawiono na rys. 2.5.

Klasyfikator	Ochotnik 1	Ochotnik 2	Ochotnik 3
LDA shrinkage, eigen	0,869	0,81	0,908
LDA, shrinkage, lsqr	0,876	0,858	0,907
LDA svd	0,865	0,867	0,859
LDA, lsqr	0,865	0,867	0,859
KNN n=3	0,735	0,627	0,779
QuadraticDiscriminantAnalysis	0,627	0,679	0,689
DecisionTreeClassifier	0,671	0,546	0,703
RandomForestClassifier	0,654	0,498	0,71
AdaBoostClassifier	0,808	0,605	0,817
linear SVM	0,763	0,784	0,831
RBF kernel SVM	0,5	0,496	0,5
FastICA + LDA lsqr shrinkage	0,882	0,862	0,9
CSP + LDA lsqr shrinkage	0,883	0,864	0,9
XDawn + LDA lsqr shrinkage	0,876	0,872	0,903
LDA lsqr shrinkage + RFECV	0,876	0.812	0.91



Rysunek 2.5. Porównanie klasyfikatorów i technik przetwarzania wstępnego z modułu Pythonowego Scikit-Learn na danych z testowej kalibracji P300 wzrokowe. Wizualizacja danych z tabeli 2.2.

2.3.2 BCI oparte o P300

P300 tradycyjnie wywoływany jest w procedurze odd-ball, która polega na prezentowaniu sekwencji powtarzanych dwóch bodźców. Ich proporcja wystąpień wynosi zwykle 20/80%, a potencjał P300 obserwujemy w odpowiedzi na rzadko występujący bodziec [21]. Jak pokazały badania, amplituda P300 jest zależna m.in. od prawdopodobieństwa wystąpienia bodźca [22] oraz stopnia skupienia na nim uwagi. W przypadku BCI odtwarzamy procedurę odd-ball na każdej z możliwych do wyboru opcji jednocześnie. Skupiając uwagę na opcjach, efektywnie użytkownik skupia uwagę na jednej z procedur odd-ball. Każda możliwa opcja ma do wyboru dwa sposoby stymulacji: typu cel (na którą użytkownik ma zwracać uwagę) oraz nie-cel (opcja ignorowana). Pozwala to na skupianie uwagi na konkretnym polu bez jej rozpraszania na inne opcje. Bodźce typu cel występują tylko na jednej opcji jednocześnie, natomiast nie-cel mogą występować na wszystkich opcjach jednocześnie.

W przypadku zrębu BCI opisywanego w niniejszej pracy możliwe jest stworzenie interfejsu z dowolną liczbą opcji do wyboru, ograniczoną jedynie czasem, który chcemy poświęcić na wybór.

2.3.3 Analiza P300 i ekstrakcja cech

Do wszystkich modalności P300 zastosowano tę samą procedurę analizy sygnału. Wielokanałowy sygnał EEG został przefiltrowany filtrami o nieskończonej odpowiedzi impulsowej czasu rzeczywistego. Najpierw zastosowano filtr wycinający* (ang. *notch filter*) o dobroci 10, aby usunąć artefakt sieci (50 Hz), następnie sygnał przefiltrowano dolnoprzepustowym filtrem Czebyszewa drugiego typu, drugiego rzędu, o częstotliwości odcięcia 12 Hz. Wycięto odcinki sygnału od 200 ms przed do 900 ms po prezentacji bodźca.

Ciągły sygnał jest buforowany w buforze kołowym, razem ze znacznikami

*zaprojektowany używając pakietu Scipy [23], funkcji `scipy.signal.iirnotch`

kami czasu każdej próbki. Po prezentacji bodźca i zebraniu odpowiedniej liczby próbek, wycinek sygnału zebrany wokół bodźca jest zwracany z bufora razem z identyfikatorem bodźca.

Do odcinków sygnału jest dopasowywany model liniowy, a następnie odejmowana dopasowana linia prosta (wykonywany tak zwany detrending), po czym stosuje się korektę na linię bazową sygnału, odejmując średnią wartość sygnału z przedziału 200 ms przed wystąpieniem bodźca od każdej próbki analizowanego sygnału. Odcinek 200 ms przed wystąpieniem bodźca nie jest uwzględniany w dalszych analizach. Następnie sygnał przepróbkowano* do częstości próbkowania 21 razy mniejszej (23,809 Hz) niż częstość rejestracji (500 Hz). W kolejnym kroku sygnały ze wszystkich kanałów są składane w jednowymiarowy wektor. Każdy punkt takiego wektora nazywamy cechą, a sam wektor — wektorem cech.

2.3.4 Przebieg sesji kalibracji i komunikacji

Schemat kalibracji oraz komunikacji wygląda podobnie. Użytkownik ma pewną liczbę opcji do wybrania. Może je wybierać skupiając uwagę na odpowiednim bodźcu. Podczas kalibracji użytkownik jest proszony o skupienie uwagi na konkretnych opcjach — dzięki temu wiemy, które pole użytkownik wybiera, i możemy odpowiednio oznaczyć odcinki sygnału zarejestrowane przy prezentacji tych bodźców.

Sesje kalibracyjna oraz komunikacji z zasady składają się z następującego cyklu:

1. W sesji kalibracyjnej opcja-cel, na której użytkownik BCI ma skupić uwagę, jest przedstawiona na polu z instrukcją. Wybór prezentowanej opcji jest dokonywany losowo z ograniczeniem. Ta sama opcja nie może być wybrana trzy lub więcej razy pod rząd. W przypadku sesji

*używano funkcji *scipy.signal.decimate* z biblioteki SciPy [23]

komunikacji użytkownik samodzielnie wybiera opcję, na której będzie skupiał uwagę.

2. Następnie rozpoczyna się blok stymulacji:

- (a) Wybrana jest liczba bodźców nie-celów, które będą prezentowane na opcjach zanim bodziec-cel będzie przedstawiony na jednej z opcji. Liczba nie-celów jest wybrana losowo z zakresu 1 do 3 (włącznie). To ustawia średnie globalne prawdopodobieństwo bodźca celu na 16,(6)%.
 - (b) jest losowo wybrana opcja, na której będzie przedstawiony bodziec-cel
 - (c) W bloku stymulacji wykonuje się sekwencja prezentacji bodźców:
 - pauza o losowo wybranej długości (ISI, ang. *inter stimulus interval*)
 - bodziec typu nie-cel przedstawiony na wszystkich opcjach
 - powtarzamy powyższe aż nie osiągniemy powyżej wybranej liczby bodźców typu nie-cel
 - prezentowany jest bodziec typu cel na wybranej opcji, oraz bodziec typu nie-cel na pozostałych
 - znacznik czasowy momentu przedstawienia bodźca celowego jest zapisany razem z informacją, czy to był bodziec celowy na opcji celowej czy nie-celowej.

3. Sprawdzamy, czy warunek stopu jest spełniony (wybranie opcji w sesji komunikacji, pauza w klasyfikacji lub koniec działania). Jeśli nie, cykl stymulacji jest zaczynany od nowa — powrót do punktu (1.).

2.3.5 Procedura kalibracji

Kalibracja podzielona jest na krótkie bloki. Przed każdym blokiem użytkownikowi prezentowana jest krótka instrukcja mówiąca, na której opcji użytkownik ma skupiać uwagę.

Po instrukcji rozpoczyna się cykl stymulacji, który powtarza się do momentu zebrania 3 lub 4* odpowiedzi na bodźce typu cel. Następnie rozpoczyna się przerwa na odpoczynek — osoba nadzorująca BCI decyduje, jak długa przerwa jest potrzebna, i kontynuuje kalibrację po upewnieniu się, że użytkownik BCI jest gotowy kontynuować. Następnie prezentowana jest nowa instrukcja i uruchamiany jest kolejny cykl stymulacji.

Podczas sesji kalibracyjnej system jest trenowany i walidowany w czasie rzeczywistym. Osoba nadzorująca sesję BCI monitoruje, jak zmienia się wzorzec odpowiedzi mózgu związany ze zdarzeniem z kolejnymi wyświetleniami bodźca, jakość sygnału EEG, impedancję elektrod i wyniki walidacji klasyfikatora (rozdział 2.2.4). Jeżeli osoba nadzorująca zauważy znaczący wzrost szumu w sygnale, nagły wzrost impedancji elektrod czy inne problemy, może tymczasowo zatrzymać sesję BCI w celu ich rozwiązania.

Sesja kalibracyjna jest przerywana przez osobę nadzorującą, gdy zgromadzona jest wystarczająca ilość danych (co najmniej 40 odcinków sygnału z bodźcami typu cel), a walidacja klasyfikatorów wykazuje dobrą separację oceny klasyfikatora pomiędzy odcinkami sygnału zawierającymi odpowiedź na stymulację typu cel odpowiadającą opcji, na których użytkownik BCI skupia uwagę, a odcinkami zawierającymi reakcję na stymulację typu cel odpowiadającymi opcji, którą użytkownik miał ignorować. W przeciwnym razie kalibracja może być przedłużona, jeżeli osoba nadzorująca zauważyła stałą poprawę AUC klasyfikatora, aż do osiągnięcia plateau. Przykładowy widok ekranu osoby nadzorującej można zobaczyć na rysunku 2.4.

*Wybór liczby stymulacji w cyklu ograniczono do wyboru 3 lub 4 bodźców typu cel, gdyż takie liczby okazały się w trakcie badań optymalne z punktu widzenia zmęczenia użytkownika oraz efektywności.

Jako pomoc dla osób, które nigdy nie miały do czynienia z systemami BCI, sesje kalibracyjne są powtarzane co najmniej dwukrotnie, aby użytkownik mógł się zapoznać z zadaniem i być pewien, że wykonuje je poprawnie. Tylko dane z ostatniej sesji kalibracyjnej są używane do późniejszej sesji komunikacji, dzięki czemu pierwszą sesję można traktować jako sesję adaptacyjną, w której użytkownik znajduje skuteczną strategię koncentracji uwagi. W trakcie tworzenia, badań, testów i pokazów systemu BCI zauważono, że dla nowych użytkowników BCI „sposób skupiania uwagi” nie jest jednoznaczny i może ulegać zmianom, zmieniając też postać reakcji widocznej w EEG, dopóki osoba badana nie nabierze pewności siebie i zdecyduje się na coś, co jest dla niej wygodne. Dzięki powtórzeniom sesji kalibracyjnej, pierwszą sesję osoba badana może traktować jako zapoznawczą i ustalić sposób skupienia uwagi i zliczania, które nie ulegną zmianie podczas docelowych sesji kalibracji i komunikacji.

2.3.6 Kalibracja klasyfikatora i walidacja

Podczas kalibracji wektory cech, tworzone z odcinków sygnału, są zapisywane w dwóch buforach. Pierwszy bufor zawiera wektory cech dla odcinków stymulacji typu cel. Tworzone są one z odcinków sygnału EEG zebranego podczas stymulacji typu cel, które osoba używająca BCI miała zliczać (lub inaczej skupiać na nich uwagę) podczas kalibracji. Drugi bufor — z wektorów cech typu nie-cel, które są zebrane podczas prezentowania bodźców typu cel, które osoba badana ma ignorować.

Na podstawie aktualnego stanu wiedzy, do klasyfikacji danych wybrano klasyfikator liniowej analizy dyskryminacyjnej* z automatycznym dopasowaniem współczynnika kurczenia (zgodnie z definicją Ledoita i Wolfa [25]).

Klasyfikator jest trenowany na dwóch buforach podczas procedury ka-

*biblioteka Sklearn, [24], *sklearn.discriminant_analysis.LinearDiscriminantAnalysis* z automatycznym parametrem kurczenia (ang. *shrinkage*) oraz metodą kalibracji opartą na metodzie najmniejszych kwadratów

libracji online. Trening się odbywa po zebraniu każdych 5 nowych wektorów cech typu cel, zaczynając od co najmniej 10 wektorów cech typu cel i nie-cel. Dodatkowo, po treningu, dla każdej cechy obliczana jest funkcja decyzyjna klasyfikatora, a następnie wyodrębniany jest 10. i 90. percentyl rozkładu funkcji decyzyjnej. Wartości te są następnie wykorzystywane do normalizacji funkcji decyzyjnych dla progu decyzyjnego i wizualizacji podczas podejmowania decyzji.

Jako funkcję normalizującą funkcję decyzyjną klasyfikatora, czyli odległość od hiperpłaszczyzny (ze znakiem, wskazującym nad czy pod hiperpłaszczyzną) dzielącej klasy, wybrano funkcję logistyczną:

$$p_{cel}(df) = \frac{1}{e^{-4 \frac{df - p_{10}}{p_{90} - p_{10}} + 2} + 1} \quad (2.1)$$

gdzie df — wartość funkcji decyzyjnej klasyfikatora dla konkretnego odcinka sygnału, p_{10} — wartość 10-tego percentylu rozkładu funkcji decyzyjnej obliczonej na danych zbioru uczącego, odpowiednio p_{90} — 90-tego percentylu. 80% danych z kalibracji znajduje się w liniowej części unormowanej funkcji. Po tej normalizacji, wyjście klasyfikatora traktowano jak prawdopodobieństwo przynależności do klasy typu cel.

Walidacji klasyfikatora służy metoda typu leave-one-out zastosowana do liczby uśrednianych odcinków od 1 do 10. Aby oszacować jakość działania klasyfikatora w sesji komunikacji, liczona jest krzywa ROC dla różnych liczb N uśrednionych odcinków sygnału z powtarzającymi się stymulacjami.

Dla każdej z klas (cel oraz nie-cel) wektorów cech:

- kolejność wektorów cech w buforach cel i nie-cel jest losowo przemieszana
- ostatnich N wektorów cech (N — liczba wektorów do uśrednienia) pobieranych jest z buforów (cel i nie-cel)

- klasyfikator jest uczony z wykorzystaniem wszystkich pozostałych przykładów
- pobrane wektory cech są uśredniane
- na obliczonej średniej jest wyliczana wartość funkcji decyzyjnej klasyfikatora
- wyliczona wartość funkcji jest zapisywana do listy z wynikami.

Procedura jest powtarzana do momentu obliczenia odpowiedniej liczby funkcji decyzyjnych dla wektorów cech typu cel oraz nie-cel dla narysowania krzywej ROC, dla każdej liczby uśrednień wejściowych wektorów cech (od 1 do 10). Mając dwie klasy wyników i przypisane do nich oceny klasyfikatora, można policzyć krzywą ROC, a także pole pod krzywą ROC.

Panel kontrolny BCI podczas kalibracji przedstawia informacje o systemie BCI, takie jak:

- zmiana AUC w zależności od liczby uśrednień odcinków EEG — przewiduje, jak podczas sesji komunikacyjnej liczba uśrednień polepszy jakość detekcji
- potencjały wywołane dla pola, na którym osoba skupia uwagę, oraz dla tego, które ma ignorować — pokazuje uśredniony sygnał EEG
- krzywe ROC w zależności od liczby uśrednionych odcinków EEG
- histogramy funkcji decyzyjnej dla poszczególnych klas (z uśrednianiem $N = 1$, efektywnie walidacja typu leave-on-out)
- zależność pola powierzchni pod ROC (AUC) od N , czyli liczby uśrednień odcinków sygnału EEG.
- historia zmian AUC podczas zbierania coraz większej liczby przykładów, dla $N = 1$ dla rosnącej liczby docelowych wektorów cech w

zestawie uczącym, wraz z krytyczną wartością AUC na $p = 0,01$ w oparciu o związek między ROC i testem U Manna-Whitneya (rozdział 2.3.7, [26]).

Interpretując powyższe miary, osoba nadzorująca użytkowanie BCI może ocenić prawdopodobieństwo poprawnego działania sesji komunikacyjnej i sprawdzić wydajność klasyfikatora na zebranych danych, co pozwala na podjęcie decyzji o ew. przerwaniu kalibracji lub jej przedłużeniu, jeżeli potrzeba więcej danych.

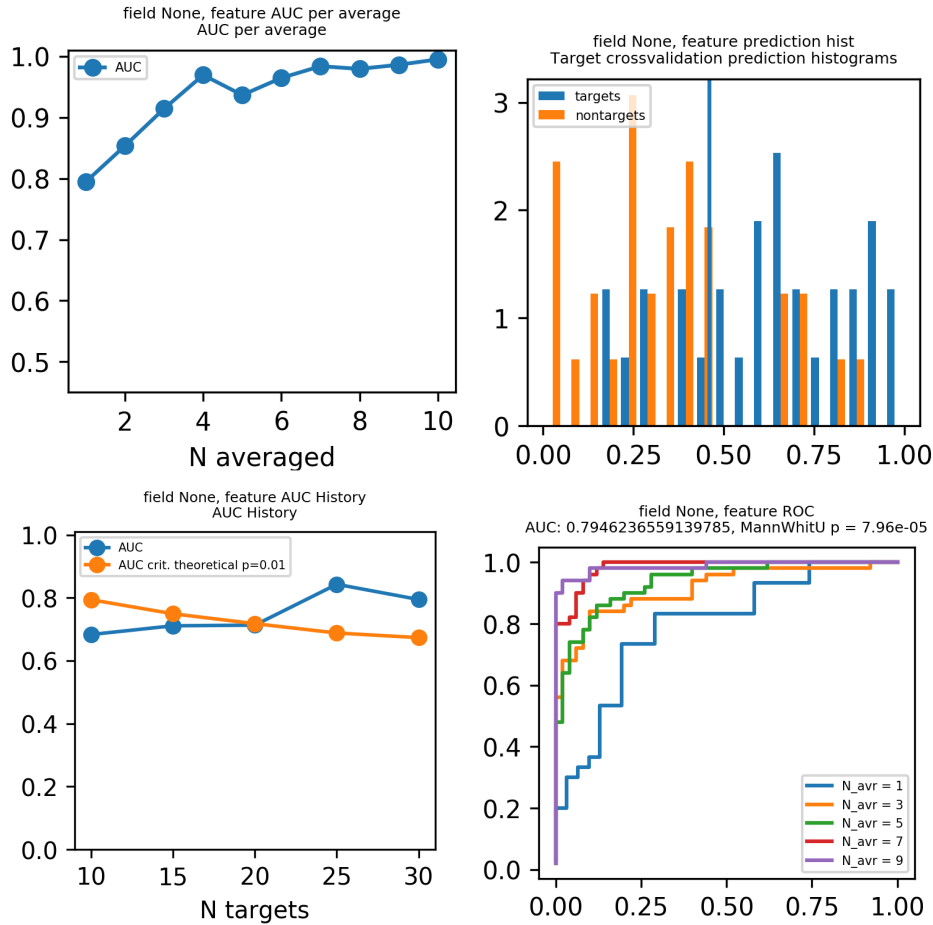
Przykłady P300 w modalności wzrokowej jednego z ochotników pokazano na rysunkach 2.6 oraz 2.7. Jak widać na rysunku 2.6, użytkownik po 25 zebranych przykładowych odcinkach typu cel osiągnął istotną statystycznie wartość AUC na poziomie $p \leq 0,01$, są widoczne potencjały, co pozwala założyć sprawne działanie BCI w sesji komunikacji.

2.3.7 Warunek zatrzymania kalibracji — istotność statystyczna AUC

Krzywa ROC opisuje poprawność działania binarnego klasyfikatora, w zależności od wybranego progu na wyjściu klasyfikatora. W opisywanym przypadku próg oddaje prawdopodobieństwo, powyżej którego wycinek sygnału jest uznawany za cel.

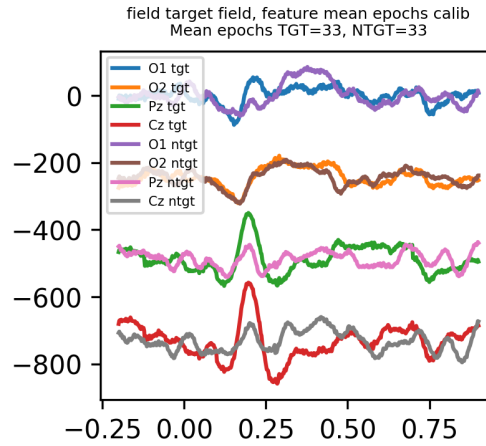
Dla danego klasyfikatora i zbioru danych, różne progi dają różne wartości czułości TPR i specyficzności FPR. TPR jest proporcją poprawnie zidentyfikowanych wektorów cech typu cel: $TPR = \frac{TP}{P}$, gdzie TP — liczba poprawnie zidentyfikowanych celów, P — liczba wszystkich odcinków celów w zbiorze danych. $FPR = 1 - \frac{TN}{N} = \frac{FN}{N}$ gdzie TN — liczba poprawnie zidentyfikowanych nie-celów, a N — całkowita liczba nie-celów w zbiorze danych.

Przesuwając próg możemy sprawić, że klasyfikator zidentyfikuje nawet



Rysunek 2.6. Przykładowy zrzut ekranu wykresów panelu kontrolnego BCI dla dobrze skalibrowanego użytkownika BCI (P300 wzrokowe). Po lewej z góry: dynamika zmiany pola pod krzywą ROC (AUC) w zależności od liczby uśrednień. Po prawej z góry: rozkład ocen klasyfikatora prawdopodobieństwa bycia celem dla wszystkich zebranych odcinków sygnału, obliczonych z walidacji leave-one-out. Po lewej z dołu — dynamika wzrostu AUC w zależności od liczby zebranych przykładów do uczenia klasyfikatora (niebieska linia) z krzywą teoretycznej krytycznej wartości AUC, odpowiadającej uzyskaniu poziomu $p=0,01$ w teście Manna-Whitneya na ocenach przynależności do bycia klasą typu cel (linia pomarańczowa). Po prawej z dołu wykresy ROC dla różnych liczb uśrednień wektorów cech.

wszystkie odcinki sygnału jako cele, ale nie jest to zwykle korzystny kompromis, ponieważ więcej nie-celów również zostanie zaklasyfikowanych jako cele. Przesuwając próg oddzielający klasyfikację odcinków typu nie-cel od cel w całym zakresie, otrzymujemy punkty tworzące krzywą ROC. Dla działającego BCI musimy ustalić próg dla decyzji, ale podczas kalibracji możemy

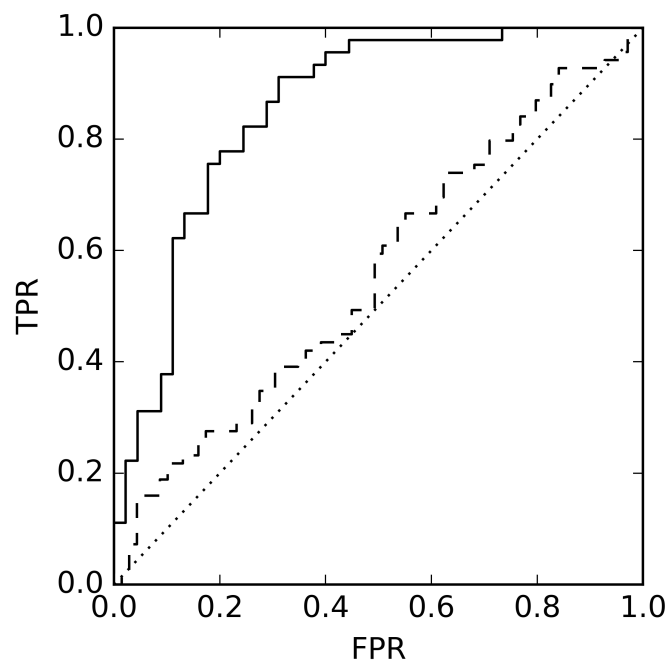


Rysunek 2.7. Przykładowy zrzut ekranu panelu kontrolnego BCI dla wzrokowych potencjałów P300 dobrze skalibrowanego użytkownika z rys 2.6. Oś odciętych — czas w sekundach, oś rzędnych — potencjał w mikrowoltach. Przedstawiono przebiegi z odprowadzeń O1, O2, Pz i Cz, rozsunięte o $250 \mu V$; odcinki sygnału typu cel i nie-cel nałożone na siebie. Niebieski, pomarańczowy, zielony i czerwony — uśrednione 33 powtórzenia wycinków typu cel; pozostałe — 33 uśrednione powtórzenia wycinków typu nie-cel.

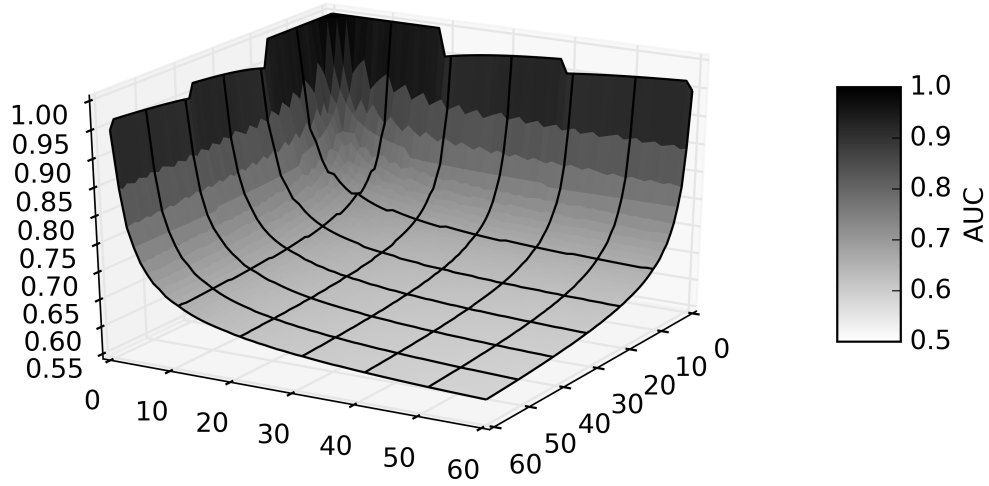
użyć pola pod krzywą ROC jako warunku stopu kalibracji — gdy zbierzemy wystarczająco dużo danych, aby klasyfikator istotnie statystycznie rozróżniał klasy odcinków sygnału cel i nie-cel.

Pole pod krzywą ROC (nazywane AUC) opisuje, jak dobrze klasyfikator rozróżnia dwie klasy. AUC równe 0,5 oznacza, że działanie klasyfikatora jest losowe — jak rzut monetą, czyli klasy cel i nie-cel są nierozróżnialne. Z kolei AUC bliski jedynce oznacza niemal bezbłędne działanie klasyfikatora, przy założeniu, że próg decyzyjny jest poprawnie wybrany. Przykładowe krzywe ROC dla osoby, która przeszła kalibrację (czyli potrafi mierzalnie modulować swoją uwagę) i osoby, której to się nie udało, są przedstawione na rysunku 2.8.

Aby potwierdzić, że dana wartość AUC nie została osiągnięta przypadkowo, obliczany jest krytyczny poziom AUC dla danej wielkości grupy fragmentów sygnału EEG typu cel i nie-cel. Wykorzystano statystykę U Manna-Whitney’a, wiedząc, że wartość AUC jest związana z testem rang U Manna-



Rysunek 2.8. Przykładowe krzywe ROC dla dyskryminacji wektorów cech celowych i nie-celowych, wykreślone dla osoby, u której klasyfikator jest w stanie rozróżnić odcinki sygnału zawierające potencjał P300 od tych, które go nie zawierają (osoba skutecznie moduluje swoją uwagę — wysoka wartość AUC, linia ciągła), oraz osoby, w sygnale której nie widać różnicy pomiędzy P300 a jego brakiem (osoba nie moduluje skutecznie swojej uwagi, lub są zakłócenia w sygnale, pole pod ROC bliskie 0,5, krzywa przerywana). Linia kropkowana odpowiada klasyfikatorowi typu „rzut monetą”. Oś pozioma — FPR, pionowa — TPR. Źródło rysunku Dugialo et al. [4].



Rysunek 2.9. Teoretyczne wartości krytycznego AUC dla $\alpha = 0,05$ uzyskane ze statystyki U Manna-Whitneya. Oś pionowa — AUC, osie poziome — liczebności grup. Źródło rysunku Dvoglialo et al. [4].

Whitneya [26, 27]:

$$\text{AUC} = \frac{U}{n_1 n_2} \quad (2.2)$$

gdzie n_1 i n_2 są liczbami obserwacji w obu klasach (cele i nie-cel).

Obliczono wartości statystyki U dla danych liczebności obserwacji dwóch grup odcinków sygnału (cele i nie-cele) dla równoważnego jednostronnego testu Manna-Whitneya U przy $p < 0,05$.^{*} Następnie, korzystając z równania (2.2), wartości krytyczne U przekształcono na wartości krytyczne AUC. Rysunek 2.9 przedstawia zależność pomiędzy rozmiarami grup n_1 i n_2 a wartościami krytycznymi AUC. Zależność tę można wykorzystać do wyznaczenia progu określającego, kiedy klasyfikator już ma odpowiednią liczbę przykładów i potrafi wystarczająco dobrze rozróżniać odcinki sygnału typu cel oraz nie-cel.

^{*}Wykorzystano funkcję `qwilcox(p, N1, N2)` z R Project for Statistical Computing, <https://www.r-project.org>, gdyż większość innych bibliotek oblicza wartości statystyki U z wykorzystaniem przybliżenia gaussowskiego, obowiązującego tylko dla liczebności grup powyżej 20.

2.3.8 Próg funkcji decyzyjnej

Klasyfikator zwraca wartości pewnej funkcji decyzyjnej, które normalizujemy. Po normalizacji można je traktować jako prawdopodobieństwo, że oceniany wektor cech jest typu cel. Jednak trzeba wybrać operacyjny punkt na krzywej ROC — próg funkcji decyzyjnej. Znormalizowana wartość funkcji decyzyjnej przypisana do każdego wektora cech przy użyciu walidacji typu leave-one-out zostaje wykorzystana do obliczenia progu, przy którym klasyfikator będzie odróżniał odcinki sygnału EEG typu cel od nie-cel. Obliczany jest współczynnik fałszywych wyników pozytywnych dla każdego progu detekcji celu. Próg oceny klasyfikatora dla ostatecznej decyzji jest wybierany poprzez dostosowanie dopuszczalnego współczynnika fałszywych wyników pozytywnych. Empirycznie ustalono, że dla wyników kalibracji z niezbyt wysokim AUC dopuszczalny jest próg prawdopodobieństwa bycia celem, gdy współczynnik fałszywych wyników pozytywnych jest na poziomie 20% dla nieuśrednionych wektorów cech. W przypadku gdy rozkłady dla klas cel i nie-cel mocno się pokrywają, uznajemy za odcinki typu cel tylko te, które są najbardziej „w prawo” na rozkładzie, co w działaniu sesji komunikacyjnej wymusza wydłużenie wyboru, ale zwiększa jego poprawność. Dla użytkowników BCI, którzy podczas kalibracji mogą osiągnąć bardzo wysokie AUC (0,9 i więcej) próg ten jest nieoptymalny. Dla nich próg ten jest ustawiony jako średnia wartości prawdopodobieństwa bycia celem dla 15% fałszywych wyników negatywnych i wartości prawdopodobieństwa 20% fałszywych wyników pozytywnych. Uśredniony próg jest stosowany tylko wtedy, gdy jego wartość jest wyższa niż dla progu nieuśrednionego. Wartości te, jak również sposób wybrania progu, są wyznaczone empirycznie na podstawie wielokrotnych prób z użyciem testowego generatora sygnałów oraz testów na zdrowych ochotnikach podczas tworzenia, rozwijania i testowania systemu BCI.

Innymi słowy, dla użytkowników BCI, którzy uzyskują bardzo wysoką

separację pomiędzy klasami, próg zostanie ustawiony w środku pomiędzy klasami. Użytkownicy, którzy nie mogą osiągnąć wysokiego AUC podczas kalibracji, będą mieli ustawiony próg tak, aby zmaksymalizować prawdziwą poprawną detekcję celu, kosztem wydłużenia wyboru.

2.3.9 Podejmowanie decyzji w sesji komunikacji P300

Podczas sesji komunikacyjnej oprogramowanie modułu „Metaanaliza” śledzi wartości znormalizowanej funkcji decyzyjnej klasyfikatora, obliczone dla średniej ważonej odcinków sygnału EEG zawierających bodźce typu cel dla każdej opcji, a także wartość znormalizowanej funkcji decyzyjnej dla średniej odcinków sygnału dla każdej z opcji.

Średnia ważona wektora cech jest obliczana w następujący sposób: ostatnie 3 wektory mają wagi 1, dla wcześniejszych wektorów cech:

$$w(i) = \frac{1}{2^{i-3}} \quad (2.3)$$

gdzie i to liczba wektorów cech licząc od ostatniego, liczona dla każdej opcji oddzielnie.

System podejmuje ostateczną decyzję przy spełnieniu dwóch warunków: we wszystkich opcjach pojawił się bodziec typu cel co najmniej 10 razy lub wystąpiły 3 kolejne wartości znormalizowanej funkcji decyzyjnej powyżej progu dla jednej opcji (bez przekroczenia progu przez inną opcję).

Jeżeli podczas stymulacji (czyli prezentacji bodźców) znormalizowana funkcja decyzyjna klasyfikatora dla średniej ważonej wektorów cech jest wyższa od progu ustalonego podczas klasyfikacji, opcja z którą związany jest wektor cech, jest dodawana do wewnętrznego bufora decyzji. Gdy bufor ten zawiera co najmniej 3 decyzje, a ostatnie 3 decyzje są takie same, stymulacja jest zatrzymywana, a decyzja jest wysyłana do interfejsu graficznego użytkownika w celu oznaczenia wybranego pola jako wybrane.

Ewentualnie, gdy na każdej z możliwych opcji bodziec typu cel był prezentowany co najmniej 10 razy, stymulacja jest zatrzymywana i funkcja decyzyjna klasyfikatora jest liczona na uśrednionych (nie ważonych) wektorach cech i za ostateczną decyzję jest wybierane jest ta opcja, dla której funkcja decyzyjna klasyfikatora będzie miała największą wartość.

Na ekranie panelu kontrolnego BCI można obserwować w czasie rzeczywistym potencjały wywołane i znormalizowane funkcje decyzyjne klasyfikatora dla każdej opcji.

2.4 SSVEP-BCI

2.4.1 Sprzętowa generacja bodźców w paradygmacie SSVEP

Korzystanie z BCI opartego o SSVEP polega na skupianiu uwagi na wizualnych bodźcach, które migają z różnymi częstotliwościami. Kiedy osoba badana skupia uwagę na regularnie migającym świetle o stałej częstotliwości, jego częstotliwość jest odtwarzana w EEG rejestrowanym z elektrod potylicznych. Reakcja ta nazywana jest wzrokowym potencjałem wywołanym stanu ustalonego (ang. *steady state visual evoked potential* SSVEP) [5]. Kiedy osoba badana postrzega kilka obiektów migających jednocześnie z różnymi częstotliwościami, pojawia się charakterystyczny wzrost mocy sygnału EEG w częstotliwości migania elementu, na którym osoba skupia uwagę.

Odpowiedzi SSVEP są obserwowane dla częstotliwości stymulacji od 4 do 90 Hz [28]. Jednak najsilniejsza odpowiedź SSVEP występuje dla bodźców błyskających z niskimi (8–18 Hz) częstotliwościami.

Bodźce o tak niskich częstotliwościach wywołują silną odpowiedź w mózgu, ale są bardzo męczące dla obserwatora oraz mogą wywołać u niewielkiej części populacji napad padaczkowy [29, 30]. Stąd wydaje się, że lepszym

rozwiązaniem jest używanie w konstrukcji systemów BCI stymulacji o wyższych, mniej zauważalnych i mniej uciążliwych dla użytkownika częstościach, ale wywołujących dużo słabszą odpowiedź mózgu w porównaniu do stymulacji w niższych częstościach. Konieczne jest również w ich przypadku użycie dedykowanych stymulatorów. W niniejszej pracy do generacji bodźców SSVEP wykorzystano rozwiązanie sprzętowe, po raz pierwszy zaproponowane w [29], aktualnie produkowane przez firmę BrainTech pod nazwą „Blinker”^{*}. Główna idea Blinkera opiera się na zastąpieniu standardowego podświetlenia ekranu komputera tablicą sterowanych sprzętowo diód LED, zdolnych do migania z indywidualnie kontrolowanymi częstościami. Diody można łączyć w logiczne grupy, które następnie można kontrolować jako jedną dużą diodę (pole). Blinker oraz jego przykładowe konfiguracje są przedstawione na rysunku 2.10.



Rysunek 2.10. Blinker, przykładowe konfiguracje logicznych pól i stosowanych interfejsów.

2.4.2 Analiza sygnału SSVEP

Cechami charakterystycznymi SSVEP są częstość i faza zgodne z bodźcem. Dodatkowo w sygnale EEG obserwowane są harmoniczne i subharmoniczne tej częstości [5]. Analizę sygnału EEG w tym paradygmacie oparto na algorytmie zaproponowanym w [31]. W pierwszym kroku sygnał EEG jest filtrowany kaskadą filtrów wycinających o nieskończonej odpowiedzi impu-

^{*}<https://braintech.pl/oferta/blinker/#blinker>

sowej wycinających 50, 100, 150 i 200 Hz, oraz filtrem pasmowo przepustowym Butterwortha drugiego rzędu z brzegami 20 i 60 Hz, ze względu na wykorzystanie częstości stymulacji z zakresu 20–45 Hz.

Przefiltrowany sygnał jest przechowywany w buforze cyklicznym o długości 1 sekundy. Podczas kalibracji sygnał z bufora jest pobierany co sekundę, podczas komunikacji — co 0,5 sekundy.

Dla każdej częstości stymulacji jest tworzona macierz sygnałów wzorcowych, stworzonych z sinusów oraz cosinusów o długości 1 sekundy, o częstościach równych częstości stymulacji f_s , harmonicznej $2f_s$, oraz subharmonicznej $f_s/2$.

Następnie do każdej z macierzy sygnałów wzorcowych i przefiltrowanego sygnału zwracanego z buforu cyklicznego EEG jest dopasowywany model LASSO*. Model LASSO to liniowy model estymujący rzadką macierz współczynników, minimalizujący liczbę parametrów z niezerowymi wkładami [32].

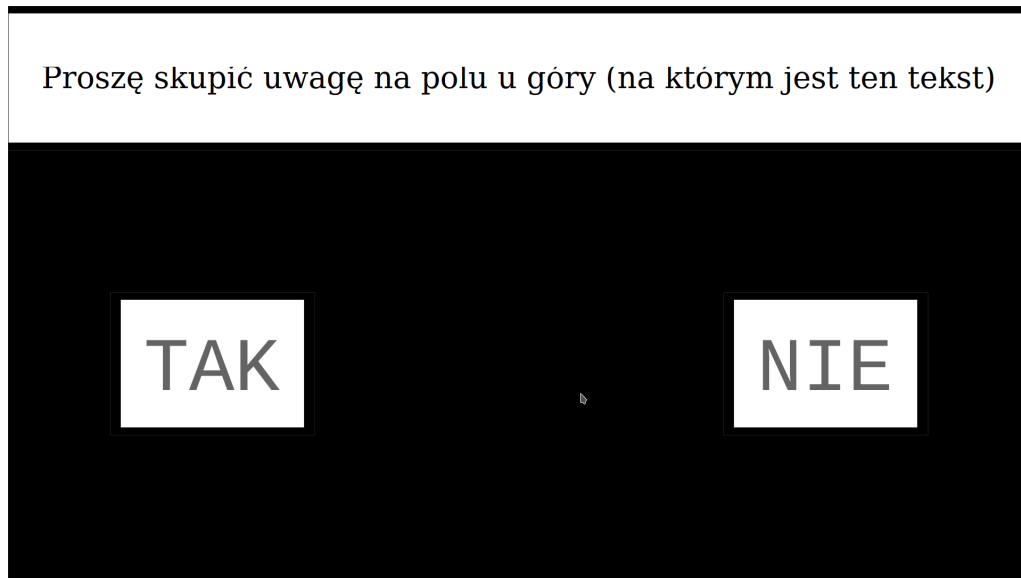
Suma współczynników modelu LASSO dla każdej z macierzy wzorcowych wskazuje odpowiednio zawartość sygnału o danej częstości w sygnale EEG.

2.4.3 Kalibracja SSVEP

Ekran Blinkera wyświetla n białych pól z szarymi symbolami — opcjami do wyboru, oraz instrukcję na polu u góry. Każde z białych pól ma przypisaną częstość stymulacji i miga z tą częstością — za wyjątkiem pola instrukcji, które jest podświetlone statycznie. Ekran ten przedstawiony jest na rysunku 2.11.

Podczas kalibracji tworzona jest pula częstości-kandydatów z przedziału 20–45Hz, z wartością kroku pomiędzy 1 a 2 Hz dobraną tak, aby wykluczyć harmoniczne. Dodatkowo każda częstość jest przesunięta losowo w przedzia-

*Implementacja z biblioteki `Sklearnsklearn.linear_model.coordinate_descent.Lasso` [24], z parametrami: `alpha=1`, `max_iter=1000`, `warm_start = True`, `selection=cyclic`, `fit_intercept=False`



Rysunek 2.11. Ekran kalibracji BCI o modalności SSVEP. Pola „TAK” oraz „NIE” są podświetlane migającymi diodami na ekranie Blinkera.

le $[-0, 1; 0, 1]$ Hz od liczby całkowitej, a faza stymulacji dla każdej częstości jest losowana, aby zapobiec cyklicznej synchronizacji przebiegów sinusoidalnych stymulacji. Moment synchronizacji byłby widoczny jako mocny błysk światła pochodzący ze wszystkich pól Blinkera, co byłoby niekorzystnym artefaktem, męczącym użytkownika.

Celem kalibracji dla n -polowego BCI jest znalezienie n (n = liczba pól / wyborów w danym BCI) najwyższych częstości, które dają największy kontrast wag LASSO podczas skupiania przez użytkownika uwagi na danym polu w porównaniu do sytuacji, gdy uwaga nie jest skupiana na tym polu. Kalibracja przebiega w cyklu, który ma na celu znalezienie najwyższych „działających” częstości:

- wybór najwyższych z nie testowanych jeszcze częstości stymulacji
- osoba badana jest proszona o skupianie uwagi na kolejnych polach podświetlanych wybranymi częstościami, po 6 sekund na pole
- osoba badana jest proszona o skupianie uwagi na statycznie podświetlanym polu, podczas gdy inne pola migają

- współczynniki LASSO dla testowanych częstości są traktowane jako funkcja dyskryminująca, na podstawie tego wyznaczona jest krzywa ROC i pole pod krzywą ROC (AUC)
- na podstawie statystyki AUC częstości są odrzucane lub akceptowane (próg 0,9). Jeżeli któraś z częstości była odrzucona, to na jej miejsce jest wybierana kolejna częstość z puli częstości kandydatów i cykl jest powtarzany, aż żadna z częstości wybranych w danym cyklu nie podlega odrzuceniu. Częstości są odrzucane, jeżeli nie ma wzrostu aktywności w danej częstości podczas jej obserwowania, lub razem ze wzrostem aktywności w danej częstości wzrasta też waga w innej częstości.

Kontrast AUC jest mierzony dla warunków:

- waga obserwowanej częstości vs waga najmocniejszej nieobserwowanej — podczas stymulacji
- waga częstości kiedy jest nieobserwowana vs kiedy jest obserwowana

Po dokonaniu wyboru optymalnych dla użytkownika częstości stymulacji ustawiane są progi wag LASSO dla każdej z wybranych częstości (skupianie uwagi na stymulacji tą częstością vs nie skupianie), pośrodku pomiędzy rozkładami wag. Ponadto ustalany jest próg różnicy największej wagi i wagi drugiej, również w centrum pomiędzy tymi rozkładami. Dzięki temu, dla wybrania pola z zadaną częstością podczas działania BCI waga nie tylko musi wzrosnąć względem tła, ale też wagi innych pól muszą pozostać bez większego wzrostu. Taka strategia pozwala na poprawne sklasyfikowanie stanu, gdy osoba używająca BCI nie chce wybierać żadnego z pól.

2.4.4 Komunikacja SSVEP

Ekran Blinkera wyświetla pole stanu, które może być użyte do wyświetlania pytań lub tekstu pisanego za pośrednictwem BCI. Diody podświetlające pola z opcjami możliwymi do wyboru: literami/słowami migają z zadany-
mi częstotliwościami, wybranymi podczas kalibracji. Użytkownik BCI skupiając uwagę może wybierać opcje.

Co 0,5 sekundy, jednosekundowy wycinek sygnału EEG jest pobierany z bufora cyklicznego. Do tego odcinka, z każdą z macierzy sygnałów wzorcowych (konstrukcja jak w 2.4.2), jest dopasowywany model LASSO i obliczane są sumy ich wag. Częstość z największą sumą wag LASSO, jeżeli przekracza próg absolutny (względem braku stymulacji) oraz próg względny (względem częstości z drugą najwyższą sumą wag) jest wpisywana do bufora decyzji. Jeżeli żadna z częstości nie przekroczyła progów, to do bufora decyzji jest wpisywany znacznik braku decyzji. Jeżeli w buforze decyzji dwie ostatnie decyzje są takie same, to pole przypisane do częstości z bufora decyzji jest uznane za wybrane i użytkownikowi prezentowane jest potwierdzenie graficzne wyboru.

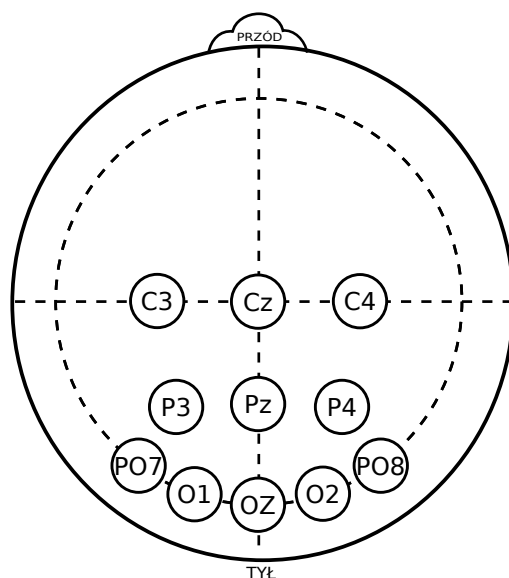
Rozdział 3

Przykładowa implementacja BCI — badanie „Analfabetyzmu BCI”

W celu weryfikacji działania prezentowanego systemu przed próbami wykorzystania BCI do diagnostyki, zbadano możliwości osiągnięcia podstawowej komunikacji (przez udzielanie odpowiedzi „TAK”/„NIE”) za pomocą BCI przez zdrowych ochotników. Testowano cztery paradygmaty BCI: wzrokowe potencjały wywołane stanu ustalonego (SSVEP) oraz dotykowe, wzrokowe i słuchowe potencjały wywołane (P300). Proponowane kryterium oceny możliwości komunikacji oparto na liczbie poprawnych wyborów uzyskanych w danym paradygmacie BCI po krótkiej sesji kalibracyjnej, bez wcześniejszego treningu. W tym badaniu użytkownicy odpowiadali na 20 prostych pytań typu „TAK”/„NIE”. 14 lub więcej poprawnych odpowiedzi odrzucało hipotezę zerową o przypadkowym wyborze przy $p = 0.05$, co odpowiada jednostronnemu testowi dwumianowemu z hipotezą zerową, że odpowiedzi są jednakowo prawdopodobne. Wszyscy z grupy 30 zdrowych ochotników, oraz jeden pacjent neurologiczny, byli w stanie komunikować się za pomocą BCI w co najmniej jednym z czterech paradygmatów. Niniejszy rozdział zawiera opis tego badania, którego wyniki opublikowano w [3].

3.1 Rejestracja EEG

W opisywanych w tym rozdziale badaniach wykorzystano prototyp bezprzewodowego wzmacniacza EEG zintegrowanego z zawierającym elektrody czepkiem (headset)*. Sygnał EEG rejestrowano z częstotnością próbkowania 500 Hz. Umieszczenie elektrod w zintegrowanym czepku odpowiada podzbiorowi standardowego układu 10-20, z którego wybrano następujące odprowadzenia: C3, Cz, C4, P3, Pz, P4, O1, O2. Elektrody referencyjna i uziemienia są odpowiednio na pozycjach PO7 i PO8 (wizualizację pozycji pokazano na rysunku 3.1). Pozycje elektrod uziemienia oraz referencji można zmieniać na dowolną inną pozycję na czepku. Wykorzystywany system bazuje na hybrydowych gąbkowo-wodnych elektrodach, co umożliwia szybki montaż urządzenia na głowie użytkownika. Ponadto, zaimplementowano pomiar impedancji elektrod w czasie rzeczywistym, bez przerywania próbkowania sygnału EEG, co pozwala monitorować jakość styku elektrod i skóry w trakcie badania.



Rysunek 3.1. Rozkład elektrod czepka używanego do BCI

*Prototyp ten wszedł później do oferty firmy BrainTech jako Perun8 <https://braintech.pl/oferta/perun-8/#perun-8>

3.2 Implementacja BCI

W ramach opisanego w rozdziale 2 ogólnego zrębu informatycznego możemy efektywnie implementować konkretne BCI, w każdym przypadku biorąc pod uwagę specyfikę danego paradygmatu, wiedzę o neurofizjologicznych mechanizmach generacji odpowiedzi na bodźce, jej własności statystyczne i wynikające stąd więzy i możliwości optymalizacji. W niniejszym rozdziale grupujemy szczegóły dotyczące implementacji P300-BCI opartych o modalność wzrokową, słuchową i czuciową.

3.2.1 Bodźce

W przygotowanym systemie zaprojektowano dwa sposoby prezentacji bodźców: pierwszy zarezerwowany jest dla bodźców typu nie-cel, drugi dla bodźców-celów, które mają wywoływać P300.

W przypadku paradygmatu opartego o modalność wzrokową, bodźcem typu nie-cel jest zmiana koloru czcionki słowa „TAK” lub „NIE” z szarego na czerwony. W przypadku bodźca typu cel jest to pokazanie zdjęcia twarzy Alberta Einsteina na słowie.

Podczas sesji BCI opartego o modalność słuchową, na ekranie prezentowane są statyczne pola ze słowami „TAK” oraz „NIE”, odpowiednio po lewej oraz prawej stronie ekranu. Osoba używająca BCI jest proszona o skupianie się na dźwiękach wysokich bądź niskich, które prezentowane są odpowiednio w lewym bądź prawym kanale audio — jako bodźce typu cel, na tle bodźca o średniej wysokości, który prezentowany jest centralnie — bodziec typu nie-cel.

Modalność czuciowa, podobnie do słuchowej, używa słów „TAK”/„NIE” na ekranie jako podpowiedzi. Do wywołania P300 stosowane są bodźce w postaci wibracji podawanych przez małe stymulatory przyklejone plastrem do nadgarstków (bodźce typu cel) oraz karku (bodziec częsty, typu nie-cel).

3.2.2 Bodźce we wzrokowym P300-BCI

Wzrokowy paradygmat P300 składa się z aplikacji pełnoekranowej z białymi polami, na których jasnoszarą czcionką są napisane słowa „TAK” oraz „NIE”.

W tym paradygmacie bodźcem nie-celowym jest zmiana koloru czcionki z jasnoszarego na czerwony. Bodźcem celowym jest nałożenie zdjęcia twarzy na słowo. W tym przypadku wykorzystano klasyczne zdjęcie twarzy Alberta Einsteina, dostępne w domenie publicznej*. Zrzuty ekranu z aplikacji prezentującej bodźce są widoczne na rysunku 3.2.

Bodźce typu nie-cel są używane razem z bodźcami celowymi, aby pomóc użytkownikowi skoncentrować się na swoim wyborze, podczas gdy bodźce celowe (będące twarzą, która naturalnie przyciąga uwagę) są wyświetlane na innym elemencie.

Interwał między bodźcami był losowany w zakresie od 200 do 350 ms. Czas prezentacji każdego z bodźców wynosił 100 ms.

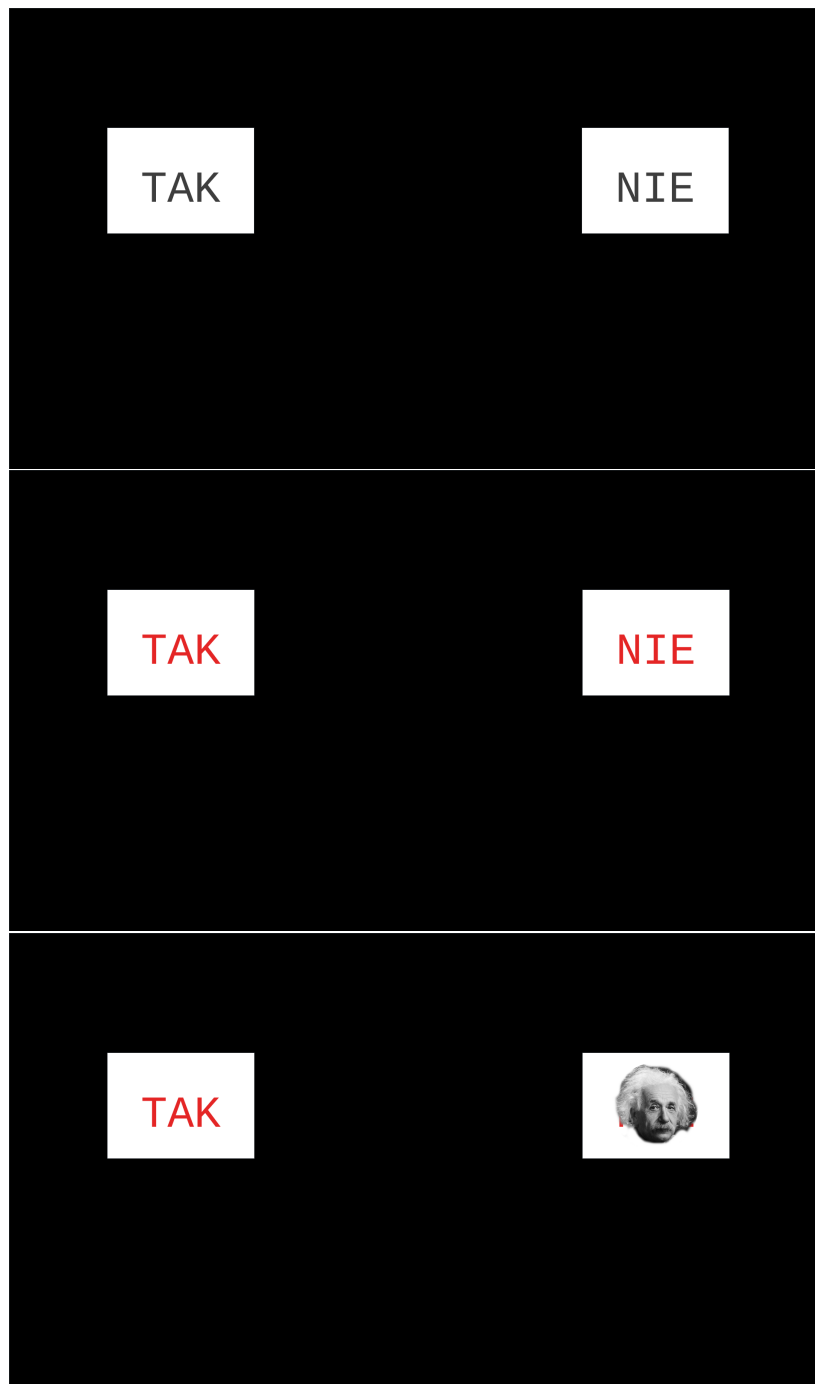
3.2.3 Bodźce w słuchowym P300-BCI

Prezentacja bodźców w paradygmacie słuchowym opierała się na słuchawkach dousznych oraz ekranie komputera, na którym są wyświetlane instrukcje oraz podpowiedzi przestrzenne. Na ekranie wyświetlane są takie same pola jak dla paradygmatu P300 wzrokowego, ale nie są prezentowane na nich bodźce wizualne. Pola służą tylko jako podpowiedź, że dźwięki po lewej stronie oznaczają „TAK”, a po prawej „NIE”.

Bodźce słuchowe prezentowano za pomocą słuchawek Bose Soundtrue na poziomie głośności komfortowym dla użytkownika, naśladując realistyczne użycie systemu BCI w domu.

Interwał między bodźcami losowano w przedziale 400–700 ms, długość bodźca dźwiękowego 200 ms, naturalne echo/pogłos wybrzmiewało w czasie

*<http://loc.gov/pictures/resource/cph.3b46036/>



Rysunek 3.2. Ekrany paradygmatu wzrokowego P300. Góra — żaden z elementów nie ma aktywnego bodźca, środek — oba słowa mają aktywny bodziec nie-celowy, dół — „NIE” jest podświetlone bodźcem celowym, „TAK” bodźcem nie-celowym.

interwału między bodźcami.

Dźwięki użyte jako bodźce zostały wstępnie wybrane w małym badaniu wewnętrznym jako najbardziej znośne do długotrwałego stosowania. Dźwięki składały się z 3 tonów akordu C-dur:

- C4 (po lewej) — syntezowane elektryczne pianino. Celowy rzadki bodziec przypisany do słowa „TAK”.
- E4 (centralnie) — pianino. Częsty bodziec, typu nie-cel. Stworzono 10 praktycznie identycznych wariantów, identycznej długości i głośności, dla uniknięcia efektu przyzwyczajenia, aby brzmiały naturalniej.
- G4 (po prawej) — klawesyn. Rzadki celowy bodziec przypisany do słowa „NIE”.

Amplituda wszystkich dźwięków została znormalizowana w celu zapewnienia równości odbieranych poziomów głośności.

3.2.4 Bodźce w czuciowym P300-BCI

Bodźce czuciowe dostarczane były za pomocą trzech silników wibracyjnych Precision Microdrives *, sterowanych za pomocą specjalnie zbudowanej, galwanicznie izolowanej od komputera płytki, podłączanej przez złącze USB, kontrolowanej przez system BCI. Silniki zamknięte w plastikowych obudowach przyklejano samoprzylepnym plastrem medycznym do przedramion i tylnej strony szyi użytkowników BCI. Stymulator szyi służył do częstej stymulacji typu nie-cel. Stymulator lewej ręki służył do dostarczania bodźca celowego związanego ze słowem „TAK”, prawej ręki — ze słowem „NIE”. Długość stymulacji wynosiła 200ms z interwałem między stymulacjami losowanym z zakresu 300–450ms.

*<https://catalogue.precisionmicrodrives.com/product/307-103-002-9mm-vibration-motor-25mm-type>

3.2.5 Bodźce w SSVEP

Do generacji bodźców użyto Blinkera z następującą konfiguracją: czarne tło, poziome białe pole z instrukcjami/pytaniami u góry, oraz dwa duże białe pola z szarym tekstem „TAK” oraz „NIE”. Podświetlenie białych pól migało z częstościami wybranymi podczas kalibracji. Intensywność światła zmieniała się skokowo (przebieg intensywności opisany funkcją prostokątną).

3.2.6 Sesja komunikacji

Sesja komunikacyjna rozpoczyna się od instrukcji tekstowych i dźwiękowych wyjaśniających zadanie — odpowiednie dla każdego paradygmatu:

Wzrokowy P300: Wysłuchaj pytania i skup się na odpowiedzi.

Słuchowe P300: Wysłuchaj pytania i skup się na odpowiedzi: dźwięk po lewej — odpowiedź TAK, dźwięk po prawej — odpowiedź NIE.

Czuciowe P300: Wysłuchaj pytania i skup się na odpowiedzi: wibracje po lewej stronie — odpowiedź TAK, wibracje po prawej stronie — odpowiedź NIE.

SSVEP: Wysłuchaj pytania i skup się na odpowiedzi.

Po przedstawieniu pytania osoba nadzorująca działanie BCI ma możliwość upewnić się, że osoba używająca BCI zrozumiała pytanie, i że parametry sygnału są dobre. Po tym (i po ew. poprawkach, jeżeli są potrzebne) osoba nadzorująca włącza cykl stymulacji.

W celu zbadania jakości działania systemu, skonfigurowano go do odpowiadania na 20 bardzo prostych pytań. Każde pytanie było prezentowane jako czarny tekst na białym tle na górnym polu, równocześnie z czytającym je głosem lektora. Pytania zostały ułożone tak, aby odpowiedź na nie była znana każdej osobie w populacji.

Po sekundzie od zadania pytania prezentowane są bodźce, a zadaniem użytkownika jest udzielenie odpowiedzi za pomocą wskazanego powyżej skupienia na wybranej opcji. Stymulacja trwa aż klasyfikator podejmie decyzję, jaką odpowiedź chciał wybrać użytkownik.

Po wybraniu odpowiedzi, stymulacja jest zatrzymywana i wybrane pole jest podświetlone — na zielono, gdy została wybrana poprawna odpowiedź oraz na czerwono, gdy została wybrana odpowiedź nieprawidłowa.

Pomiędzy pytaniami na ekranie przez kilka sekund nic nie jest wyświetlane, aby osoba używająca BCI mogła odpocząć. Osoba nadzorująca kontynuuje sesję komunikacji gdy zauważa, że osoba używająca systemu jest gotowa.

Podczas całej procedury prowadzący badanie może monitorować jakość sygnału, potencjały wywołane w odpowiedzi na stymulację związaną z poszczególnymi polami, stopień pewności klasyfikatora co do podjętej decyzji, liczbę poprawnie udzielonych odpowiedzi, szybkość przekazywania informacji, wartość p testu dwumianowego przy hipotezie zerowej, że odpowiedzi pochodzą z rzutu monetą, oraz średni czas odpowiedzi.

3.3 Wynik badania

Wszystkich 30 ochotników, biorących udział w badaniu, było w stanie komunikować się za pomocą BCI przynajmniej w jednym z paradygmatów. Za możliwość komunikacji uznano taką liczbę poprawnych odpowiedzi na pytania, aby odpowiadała wartości $p \leq 0,05$ testu dwumianowego o hipotezie zerowej losowego odpowiadania. Średnia poprawność odpowiadania na trywialne pytania za pośrednictwem BCI wyniosła:

Wzrokowe P300 : $89 \pm 11\%$

Słuchowe P300 : $80 \pm 28\%$

Czuciowe P300 : $76 \pm 21\%$

SSVEP : $95 \pm 6\%$

Wyniki te dowodzą wysokiej niezawodności i skuteczności działania zaproponowanego zrębu BCI oraz implementacji konkretnych BCI opartych na danym zrębie.

Rozdział 4

BCI w diagnozie zaburzeń świadomości

4.1 Zaburzenia świadomości

Mechanizmy generujące świadomość u ludzi należą do ciągle niepoznanych aspektów działania ludzkiego mózgu. Pociąga to za sobą m.in. duże trudności w diagnostyce osób z zaburzeniami świadomości (ang. *disorders of consciousness*, DoC). Zaburzenia te występują po różnego rodzaju urazach mózgu i są obecnie diagnozowane jako: śpiączka, stan minimalnej świadomości (ang. *minimally conscious state*, MCS) i zespół apaliczny (ang. *unresponsive wakefulness syndrome*, UWS, wcześniej określany mianem „stan wegetatywny”, VS) [33, 34]. Od zaburzeń świadomości musi zostać odróżniony zespół zamknięcia (ang. *Locked in State*, LiS), kiedy to pacjent zachowuje wyższe funkcje poznawcze przy całkowitym paraliżu ciała. W takim przypadku, ze względu na ograniczoną możliwość reakcji, może on być mylnie diagnozowany jako pacjent z UWS [35].

4.2 Klinika „Budzik”

Szacuje się, że w Polsce w śpiączkę zapada nawet do 5 tys. dzieci rocznie. Najczęściej śpiączki trwają do kilkunastu dni, po czym pacjenci wybudzają się — jednak kilkaset dzieci nie wybudza się w pełni ze śpiączki, tylko przechodzi w UWS lub MCS i trwa w nim nawet wiele lat [36]. Z myślą o takich pacjentach powstała klinika „Budzik”*, gdzie hospitalizowane dzieci przechodzą intensywny proces rehabilitacji. Poziom świadomości u pacjentów kliniki jest mocno zróżnicowany. Trafna diagnostyka umożliwiłaby właściwe leczenie oraz rehabilitację chorego. Obecnie bazuje ona na wzrokowej ocenie reakcji pacjenta na polecenia neurologa i obarczona jest dużym błędem.

Po uzyskaniu zgody Komisji Rektorskiej ds. Etyki Badań Naukowych z Udziałem Człowieka oraz finansowania projektu NCN „Interfejs mózg-komputer do diagnozy i komunikacji w zaburzeniach świadomości” (OPUS, UMO-2015/17/B/ST7/03784) rozpoczęto prace, których celem było stworzenie pomocy diagnostycznych do oceny przebywających w Klinice pediatrycznych pacjentów. Opiekun prawny każdego pacjenta wyraził dobrowolną zgodę na jego udział w projekcie.

4.3 Behawioralna ocena poziomu świadomości pacjenta

Kliniczna ocena poziomu świadomości dokonywana jest, przez lekarza bądź psychologa, za pomocą skal behawioralnych. Wśród nich można wymienić: skalę Glasgow (Glasgow Coma Scale, GCS [37]) i Coma Recovery Scale—Revised (CRS-R, [38]). Ta druga jest narzędziem najbardziej polecanym do oceny poziomu świadomości u pacjentów ciepiących na DoC ze względu na dużo większą niż w przypadku pozostałych skal czułość i lepszą trafność w

*<http://www.klinikabudzik.pl>

ocenie poziomu zachowanej świadomości [39]. Jest ona złożona z 6 podskal, które pozwalają na szacowanie zachowanych funkcji słuchowych, wzrokowych, ruchowych, motorycznych jamy ustnej, komunikacji i poziomu pobudzenia. Dzięki temu możliwe jest oszacowanie całłościowego funkcjonowania pacjenta i monitorowanie zmian jego stanu wraz z postępem terapii.

Diagnoza pacjenta oparta wyłącznie na CRS-R pociąga jednak za sobą duże ryzyko błędu. Wynika to z licznych deficytów obserwowanych u pacjentów, m.in. takich jak: zaburzenia sensoryczne (uszkodzenia słuchu, wzroku), zaburzenia rozumienia mowy (afazje), fluktuacje poziomu pobudzenia oraz uwagi czy też znaczny paraliż i spastyczność, uniemożliwiające wykonanie poleceń wydawanych przez klinicystę. Badania donoszą, że błąd ten może wynosić nawet 40% [40]. Sposobem, aby ten błąd minimalizować, jest wielokrotne przeprowadzanie badania za pomocą CRS-R oraz wykorzystanie informacji na temat aktywności mózgu pacjenta, uzyskanych za pomocą metod neuroobrazowania, jako wspomagających w ostatecznej diagnozie [40].

Ze względu na fakt, że o odzyskaniu pełnej świadomości świadczy umiejętność komunikacji, przydatna wydaje się tutaj technologia interfejsów mózg-komputer, pozwalająca na komunikację z pominięciem kanałów dotkniętych paraliżem. Metodologia bazująca na tej technologii wydaje się być przydatna również do oceny poziomu świadomości u pacjentów MCS.

4.4 BCI jako narzędzie w ocenie świadomości

Opisany w rozdziale 2 interfejs mózg-komputer w założeniu konstruowany jest jako system komunikacji, w ramach której koncentracja uwagi na wybranym bodźcu pozwala na przekazanie świadomego wyboru. W sesji kalibracyjnej (Rozdział 2.3.5) z kolei użytkownik proszony jest o wybór konkretnych opcji — w sytuacji, kiedy intencja jest znana, można stosunkowo

łatwo optymalizować sposób jej detekcji na podstawie zapisu EEG, dzięki określeniu własności statystycznych potencjału i jego wystąpienia w sygnale z poszczególnych odprowadzeń EEG.

Sesja kalibracyjna oparta jest o dodatkowy kanał informacyjny, który przekazuje użytkownikowi, jakiego wyboru powinien dokonać w danym kroku za pomocą koncentracji uwagi. Informacja zwrotna zawarta jest w sygnale EEG: oczekujemy, że odpowiedź na bodźce, na których użytkownik miał koncentrować uwagę, będzie istotnie różna od odpowiedzi na bodźce, które użytkownik miał ignorować. Dla konstrukcji efektywnego interfejsu konieczne jest stworzenie funkcji dyskryminacyjnej, która będzie klasyfikować pojedyncze odpowiedzi.

Samo wystąpienie istotnych statystycznie różnic między odpowiedziami na bodźce-cele i pozostałymi może nie być wystarczające do efektywnej komunikacji, ale wciąż dostarcza informacji użytecznych w kontekście oceny działania mózgu pacjenta. Jeśli wystąpi istotna statystycznie różnica, to wiemy, że:

- pacjent *usłyszał i zrozumiał* polecenie, które bodźce są bodźcami-celami (na przykład „policz, ile razy pojawił się miś, ignoruj zającą”),
- mózg jest zdolny do wykonywania złożonych funkcji, jak zliczanie zdarzeń/modulowanie swojej uwagi,
- pacjent może skupiać uwagę wystarczająco długo podczas wykonywania poleceń.

4.5 Dane eksperymentalne

Potencjały wywołane w opisanych w rozdziale 4.6 paradygmatach i modalnościach zarejestrowano dla:

1. 10 dorosłych z grupy kontrolnej (wiek: $31,1 \pm 9,7$) — w celu walidacji paradygmatów i proponowanych procedur przed rozpoczęciem badań w warunkach klinicznych,
2. dzieci z warszawskiej kliniki „Budzik” — łącznie 15 pacjentów, średnia wieku $13,4 \pm 4,5$, szczegóły w tabeli 4.1 (każdy pacjent z tej grupy przechodził behawioralne badanie poziomu świadomości za pomocą Coma Recovery Scale—Revised [38]; najwyższy wynik przyjmowano jako ostateczną diagnozę),
3. grupy kontrolnej 10 zdrowych dzieci (wiek $12,7 \pm 3,4$).

Zgodnie z zasadami kliniki „Budzik” dzieci przyjmowane są na standardowy okres jednego roku. W tym okresie, dzięki intensywnemu programowi rehabilitacji, u części z nich następuje poprawa i stopniowo odzyskują świadomość. Dla każdego z pacjentów zamierzano przeprowadzić cztery pełne oceny, powtarzając całą procedurę co 4 miesiące. Potraktowano każdą z tych ocen jako oddzielny przypadek. Dlatego też tabele 4.4 i 4.3, jak również ryciny 4.5 i 4.6, odnoszą się do „ocen”, a nie do „osób badanych”. Dla grup kontrolnych te terminy oznaczałyby to samo, ponieważ każdy ochotnik z grupy kontrolnej miał tylko jedną ocenę i nie zakładano zmiany poziomu świadomości. Dla pacjentów, liczba ocen w tabelach 4.4 i 4.3 przewyższa liczbę uczestników z tabeli 4.1.

4.6 Procedury

W diagnozie pacjentów z DoC można wyróżnić dwa kluczowe procesy, wskazujące na zachowany poziom świadomości. Pierwszy z nich — możliwość nawiązania komunikacji z pacjentem — świadczy o zachowanej pełnej świadomości. Drugi — kierowanie uwagi na poszczególne obiekty — wskazuje, że pacjent jest przynajmniej w minimalnym stanie świadomości. Poziom

Tabela 4.1. Pacjenci z zaburzeniami świadomości. Etiologia (Etiol.): A — anoksja, TBI — traumatyczne uszkodzenie mózgu, CVA — wypadek naczyniowo-mózgowy, TFI — czas od urazu do pierwszej oceny (miesiące), Behav. diag. — diagnozy behawioralne na podstawie CRS-R w kolejnych ocenach, oddzielone przecinkami, № proc. — liczba procedur w tych ocenach.

ID	Wiek	Płeć	Etiol.	TFI	Behav. diag.	№proc.
0	17	M	TBI	10	eMCS	3
1	12	M	A	15	UWS	1
2	7	F	TBI	10	MCS–, MCS–, MCS+	3,4,4
3	18	M	TBI	7	UWS	2
4	16	M	TBI	11	MCS+	3
5	6	M	A	4	UWS, UWS	2,3
6	16	F	TBI	2	MCS–, MCS–, MCS–	3,4,4
7	6	F	TBI	2	eMCS	2
8	18	M	CVA	6	MCS+, eMCS	3,2
9	12	M	TBI	3	MCS–, MCS–, MCS–	4,4,3
10	17	M	TBI	7	MCS–	2
11	13	M	CVA	6	UWS, UWS	1,2
12	9	F	TBI	5	UWS, eMCS	3,4
13	17	M	TBI	3	eMCS, eMCS	4,4
14	18	M	TBI	5	eMCS	2

funkcjonowania oby tych mechanizmów możemy oszacować za pomocą BCI: możliwość nawiązania komunikacji — za pomocą typowej sesji BCI (jak u zdrowych osób), z kolei kierowanie uwagi — za pomocą procedury używanej w ramach sesji kalibracyjnej.

Ze względu na fakt, że jednym z kryteriów przyjęcia pacjenta do Kliniki jest brak możliwości nawiązania komunikacji, w pierwszym kroku skupiono się na zbadaniu, którzy z pacjentów mają przynajmniej minimalną świadomości i zachowane mechanizmy uwagowe. W tym celu wykorzystano uproszczoną procedurę sesji kalibracyjnej. W ramach badania wykorzystano cztery procedury bazujące na wspólnym schemacie typu odd-ball. Każda z nich złożona była z 4 bloków, w ramach którego wykorzystywane były dwa typy bodźców, pojawiające się z różnym prawdopodobieństwem: rzadki (bodziec-cel, 20% wystąpień), oraz częsty (bodziec nie-cel, 80% wystąpień). Podczas instrukcji rozpoczynającej blok, pacjent był proszony o zliczanie

rzadkiego bodźca. Każdy blok składał się z 20 bodźców celów i 80 bodźców nie-cel, wyświetlanych w losowej kolejności. W celu wykluczenia sytuacji, w której obserwowana odpowiedź byłaby związana z poszczególnym bodźcem, a nie ze skupianiem uwagi, bodziec cel w pierwszych dwóch blokach stawał się bodźcem nie-cel w bloku trzecim i czwartym. Po każdym bloku była robiona przerwa, aby pacjent odpoczął. Różne procedury były wykonywane w różnych dniach, ale wszystkie 4 bloki z każdej procedury były wykonywane zawsze tego samego dnia, aby umożliwić łączenie danych. W ramach poszczególnych procedur wykorzystano bodźce różnych modalności. W przypadku procedur słuchowej i wzrokowej wykorzystano spersonalizowane bodźce inne dla każdego dziecka, w pozostałych dwóch bodźce były takie same dla wszystkich:

- procedura wzrokowa — dwa różne zdjęcia przedstawiające osoby/rzeczy ważne dla pacjenta,
- procedura czuciowa — wibracje podawane na rękę bądź kark,
- procedura słuchowa — dwa słowa (imiona ważnych dla pacjentów osób bądź nazwy rzeczy ze zdjęć z procedury wzrokowej),
- procedura słuchowa-tony — dwa dźwięki pianina o różnej wysokości.

Szczególny nacisk kładziono na personalizację bodźców, które były dostarczane pacjentom (personalizacja nie występowała w grupach kontrolnych dzieci i dorosłych). Rodzice, którzy przebywają z dziećmi w Klinice Budzik, zostali poproszeni o dostarczenie zdjęć osób oraz rzeczy, które przed utratą kontaktu były ważne dla pacjenta. Dla każdego pacjenta wybrano dwa zdjęcia i dwa słowa. Do zadań wzrokowych wykorzystano zdjęcia (o w przybliżeniu znormalizowanej jasności). Dwa ważne imiona zostały nagrane przez matkę pacjenta i użyte w procedurze słuchowej z użyciem słów.

Czasy prezentacji bodźców wynosiły odpowiednio: 500 ms dla obrazków, 450–800 ms dla słów, 200 ms dla tonów i 300 ms dla wibracji. Odstępy między bodźcami były losowane pomiędzy 1000 a 1500 ms.

Ze względu na fakt, że badanie prowadzone było z udziałem pacjentów w klinice, w niektórych przypadkach nie było możliwe uzyskanie zapisu pełnego zestawu danych — na przykład, gdy pacjent nie współpracował, a powtórzenie eksperymentu nie było możliwe ze względu na ograniczenia czasowe. Z tego powodu niektóre bloki są pominięte w analizie — albo z wyżej wymienionych powodów, albo w przypadkach, gdy procedura usuwania artefaktów (sekcja 4.7.1) pozostawiła mniej niż 20 odcinków typu cel sygnału EEG nie zakłóconych artefaktami.

4.6.1 Protokół badania pacjenta

Wszystkie opisane powyżej procedury razem stanowią jedną kompletną ocenę elektrofizjologiczną. Procedury te były identyczne dla pacjentów i grup kontrolnych, za wyjątkiem tego, że dla grup kontrolnych nie przygotowywaliśmy bodźców spersonalizowanych. W przypadku pacjentów, każdej ocenie elektrofizjologicznej towarzyszyła ocena behawioralna na podstawie CRS-R, powtarzana pięciokrotnie. Jedna pełna ocena pacjenta składała się z:

- pięciu ocen w/g procedury CRS-R wykonanych w ciągu dwóch tygodni,
- czterech sesji badań EEG w modalnościach: słuchowej-tony, słuchowej-słowa, czuciowej oraz wzrokowej, każda podzielona na 4 bloki.

Ze względu na potencjalnie zmienny poziom czujności pacjentów i inne kwestie omówione w poprzednich rozdziałach, za rozpoznanie kliniczne przyjęto najlepszy z pięciu wyników CRS-R. Analogicznie, jako ostatecznej diagnozy elektrofizjologicznej w danej ocenie użyto najlepszego wyniku z

czterech powyższych procedur (słuchowej-tony, słuchowej-słowa, czuciowej oraz wzrokowej)

4.6.2 Zestaw eksperymentalny

W celu przeprowadzenia badań w wygodny dla pacjentów sposób, został zaprojektowany i zbudowany ruchomy stojak, pozwalający prezentować bodźce dla pacjentów w łóżku lub na wózku inwalidzkim, przy jednoczesnym nagrywaniu sygnału EEG. Wizualizacja oraz zdjęcia stojaka są przedstawione na rysunku 4.1.

Bodźce wizualne wyświetlane były na 24-calowym monitorze LCD (częstość odświeżania 60 Hz), zamontowanym na ramieniu obrotowym, co pozwalało na ustawienie ekranu w stałej odległości od oczu pacjentów o różnym wzroście, siedzących na różnych wózkach inwalidzkich. Wszystkie dźwięki, słowa i instrukcje dostarczane były przez słuchawki douszne (Bose Soundtrue). Użyto takich samych stymulatorów czuciowych jak opisane w rozdziale 3.2.4, które generowały krótkie (300 ms) wibracje podawane na dłoń i szyję.

Ze względu na trudności organizacyjne i szereg innych problemów, związanych z badaniem EEG u dzieci z zaburzeniami świadomości, zdecydowano na użycie sprzętu maksymalizującego jakość sygnału EEG, kosztem dłuższego przygotowania do badań. EEG i EOG rejestrowano przy użyciu wzmacniacza Porti7 firmy TMSI* z częstością próbkowania 1024 Hz. EEG rejestrowano z 19 odprowadzeń układu 10-20 z dodatkowymi kanałami Fpz, Oz, A1 i A2 dla odniesienia oraz uziemieniem na FCz, używając czepków z elektrodami Ag/AgCl/żel. Oprogramowanie do rejestracji EEG, wyświetlania i synchronizacji bodźców oparto na opisanym w rozdziale 2 zrzębie BCI firmy BrainTech. Wyświetlanie bodźców i programowanie procedur opierało się

*<http://tmsi.com>



Rysunek 4.1. Ruchomy stojak do badań EEG w klinice „Budzik”, wizualizacja projektu oraz zdjęcia.

na zmodyfikowanym zrebie PsychoPy*, dostosowanym przez BrainTech do synchronizacji z eksperymentami EEG. Do synchronizacji bodźców słuchowych i czuciowych użyto bezpośredniego podłączenia sygnałów sterownika audio i sygnału sterującego silnikami wibracyjnymi do kanału pomocniczego wzmacniacza EEG. W przypadku bodźców wzrokowych, synchronizacja opierała się na wewnętrznych zegarach wzmacniacza i komputera, co wymagało niewielkiej korekty znaczników w trybie offline ze względu na liniowy dryft zegara wzmacniacza około 3 ms na minutę.

4.7 Analiza i klasyfikacja

4.7.1 Artefakty

Artefakty stanowią jeden z głównych problemów związanych z pomiarami sygnału EEG, nawet w warunkach laboratoryjnych. Na przykład, w badaniu oceny funkcji poznawczych opartym na potencjale P300, dane dwóch **zdrowych** osób z 16 (12,5%) zostały „wykluczone z analiz z powodu nadmiernych artefaktów ruchowych” [41]. Hospitalizowane dzieci z zaburzeniami świadomości stanowią dodatkowe wyzwanie w tym zakresie.

W ramach niniejszej pracy opracowano moduł usuwania artefaktów wykonujący korekcję artefaktów ocznych za pomocą analizy niezależnych składowych (ICA) oraz oznaczający do usunięcia z analizy fragmenty sygnału zanieczyszczone innymi artefaktami. Algorytm oznaczający artefakty częściowo oparto na wcześniejszym podejściu zaproponowanym w [42].

Usuwanie kanałów EEG

W pierwszym etapie na podstawie oceny wzrokowej usuwano kanały, których sygnał zawierał zbyt dużą ilość szumu (co było zwykle skutkiem pogorszenia kontaktu jednej z elektrod). Ten krok był konieczny, ponieważ

*<http://psychopy.org>

wykrywanie artefaktów opiera się głównie na statystycznych właściwościach sygnału, a nie na progach bezwzględnych.

Korekcja artefaktów ocznych

Sygnały EEG odniesiono do średniej referencji, następnie filtrowano pasmowo przepustowym filtrem Butterwortha (1–30 Hz). Amplituda szumu sieci (50 Hz) okazała się zbyt duża, aby mogła być wyłumiona przez filtr dolnoprzepustowy, dlatego zastosowano dodatkowo filtr pasmowo-zaporowy z biegunem (nieskończone tłumienie) przy 50 Hz. Wszystkie filtry zostały zaprojektowane i przetestowane tak, aby miały jak najbardziej strome odcięcie i pozostawały stabilne na analizowanym sygnale.

Filtry zostały zaprojektowane z użyciem funkcji *iirdesign* z biblioteki SciPy języka programowania Python [23]:

- Górnoprzepustowy filtr Butterwortha, pasmo przepustowe 1 Hz, pasmo zaporowe 0,5 Hz, maksymalne tętnienia/straty w paśmie przepustowym 3 dB, w paśmie zaporowym 6,97 dB
- Dolnoprzepustowy filtr Butterwortha, pasmo przepustowe 30 Hz, pasmo zaporowe 60 Hz, maksymalne tętnienia/straty w paśmie przepustowym 3 dB, tłumienie w paśmie zaporowym 12,4 dB
- Pasmowo-zaporowy filtr Czebyszewa II typu, brzegi pasma przepuszczania 47,5 Hz oraz 52,5 Hz, brzegi pasma zaporowego 49,9 Hz i 50,1 Hz, największe tętnienia/straty w paśmie przepustowym 3 dB, tłumienie w paśmie zaporowym 25 dB; filtr ma biegun, dążący do nieskończonego tłumienia w 50 Hz.

Po filtracji sygnały poddano dekompozycji z wykorzystaniem procedury ICA z algorytmem Extended-Infomax, zaimplementowanym w pakiecie oprogramowania MNE [43]. W implementacji tej zastosowano analizę skła-

dowych głównych (ang. Principal Component Analysis, PCA) w celu zmniejszenia liczby wymiarów macierzy danych i poprawy jakości dekompozycji ICA — ostatnia składowa PCA, odpowiadająca najniższej wyjaśnionej wariancji, została wyeliminowana w celu zmniejszenia nadmiernych korelacji międzykanałowych wprowadzonych przez średnią referencję. Po wykonaniu estymacji składowych ICA na tak zmodyfikowanym sygnale i usunięciu składowej ICA o najwyższej korelacji z EOG, pozostałe składowe były rzutowane na przestrzeń odprowadzeń EEG. W przypadku braku w zapisie dobrego sygnału EOG (co mogło się zdarzyć skutkiem trudności technicznych), wykorzystywano uśredniony sygnał z elektrod czołowych (Fp1, Fpz i Fp2). W połączeniu z niekiedy niską jakością sygnału EOG, wymuszało to stosunkowo niski (0,25) próg korelacji z EOG komponentów branych pod uwagę przy usuwaniu.

Detekcja artefaktów

Po usunięciu artefaktu EOG, rozpatrywano inne rodzaje artefaktów do oznaczenia. Skupiano się na czterech rodzajach artefaktów:

- outliers: każda próbka mogła być potencjalnie uznana za wartość odstającą,
- artefakt o niskiej częstotliwości ale wysokiej amplitudzie: badano maksymalną zmianę potencjału w oknach długości 500 ms,
- nagłe zbocza: maksymalna zmiana potencjału w oknach 70,3 ms (72 próbki),
- artefakty mięśniowe: moc w zakresie 40–90 Hz z wyłączeniem 50 Hz, szacowana w oknach 500 ms.

Jeśli parametr reprezentujący dany rodzaj artefaktu przekroczył wartość progową, odpowiadająca mu próbka lub okno były oznaczane jako artefakt.

Dla każdego typu artefaktów próg był przyjmowany jako najniższa z trzech wartości:

1. próg wybrany apriori a ,
2. próg wybrany na podstawie mediany rozkładu parametru w sygnale $b \cdot m_{0.5}$,
3. próg wybrany na podstawie odchyłeń standardowych $m_{0.5} + c \cdot \sigma$,

gdzie, dla każdego kanału, $m_{0.5}$ oznacza medianę, a σ odchylenie standardowe wszystkich potencjalnych kandydatów na artefakty danego typu. a , b i c są arbitralnymi stałymi wybranymi w celu zapewnienia zadowalającej zgodności z wizualną oceną artefaktów wykonaną na małej podgrupie pomiarów. Wybrane wartości przedstawione są w tabeli 4.2.

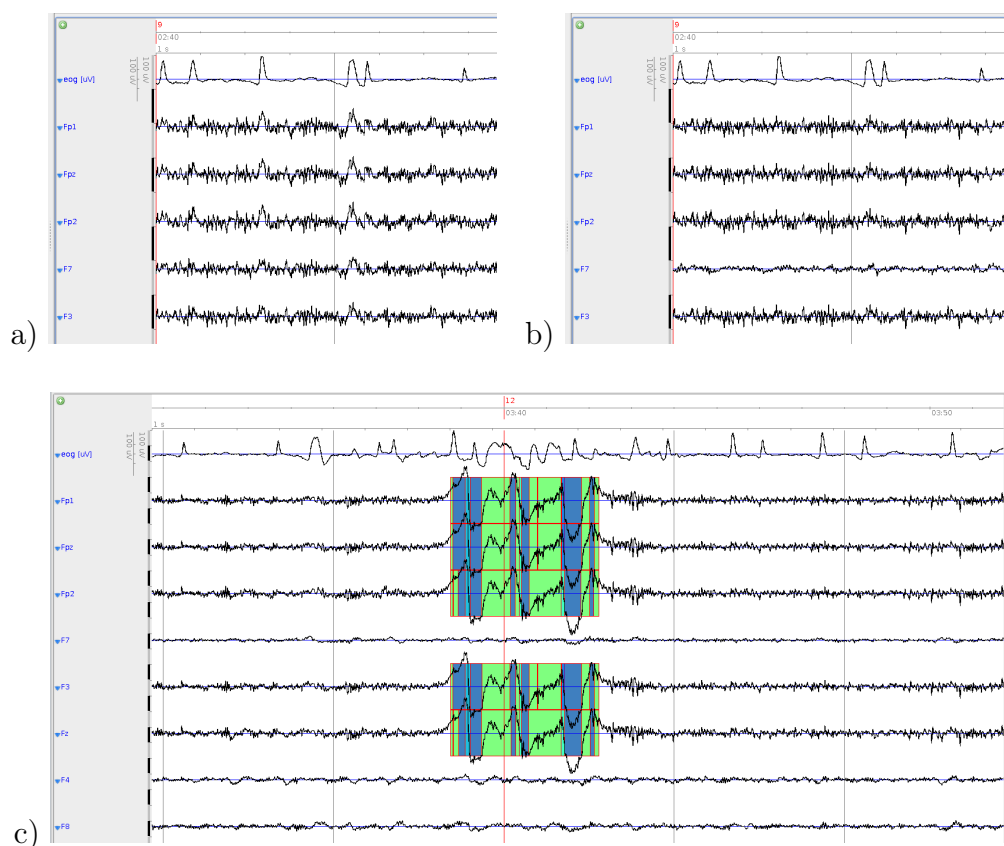
Tabela 4.2. Parametry określające progi wykrywania artefaktów

typ artefaktu	a	b	c
outlier	200 μV	13	7
niska częstość.	250 μV	4	6
nagłe zbocze	150 μV	6	7
mięśniowy	—	5	7

Kroki związane z korekcją i odrzucaniem artefaktów są zilustrowane na rysunku 4.2, pokazującym w panelu (a) 8 sekund surowego EEG, przefiltrowanego za pomocą filtru pasmowo-przepustowego Butterwortha (1–30 Hz) z dodatkowym filtrem usuwającym 50 Hz (Sekcja 4.7.1). W panelu (b) pokazano ten sam fragment po usunięciu mrugnięć za pomocą ICA (Sekcja 4.7.1), zaś w panelu (c) — przykładowe znaczniki oznaczające wykryte artefakty.

Ostateczne usuwanie kanałów

W ostatnim etapie procedury, po detekcji artefaktów opisanych w poprzednim punkcie 4.7.1, z dalszej analizy usuwano kanały, dla których łączny czas



Rysunek 4.2. Przykładowy przebieg korekcji i usuwania artefaktów. a) 8 sekund surowych (przefiltrowanych) danych, b) ten sam fragment sygnału po usunięciu artefaktów ocznych metodą ICA (sekcja 4.7.1), c) kolejne 20 sekund EEG z oznaczonymi fragmentami zanieczyszczonymi artefaktami.

trwania fragmentów oznaczonych jako artefakty przekraczał 20% całkowitej długości sygnału.

Wybór odcinków do dalszej analizy

Artefakty były zaznaczane na ciągłym sygnale EEG, z którego następnie wycinano odcinki od 0,1 s przed każdym bodźcem do 1 s po nim. Odcinki zawierające jakikolwiek artefakt w którymkolwiek z kanałów były odrzucane z dalszej analizy.

Tak przygotowane dane stanowiły wejście dla procedury klasyfikacji. W niektórych przypadkach liczba pozostałych odcinków wolnych od artefaktów

była bardzo mała. Na podstawie analizy danych z obu grup kontrolnych, 20 odcinków typu cel w danych jednego pacjenta dla każdego paradygmatu (tj. ~ 4 bloki łącznie, patrz sekcja 4.6) zostało wybranych jako minimalna liczba przykładów docelowych, dla których klasyfikator (rozdział 4.7.2) będzie działał odpowiednio. Procedury, w których zostało mniej niż 20 odcinków typu cel wolnych od artefaktów, zostały odrzucone z dalszej analizy.

Wyniki powyższych procedur stanowiły dane wejściowe do klasyfikacji opisanej w dalszej części rozdziału.

4.7.2 Klasyfikacja

Kolejne kroki przygotowania sygnału do klasyfikacji obejmowały:

1. ekstrakcja odcinków sygnału wolnych od artefaktów, od 100 ms przed, do 1000 ms po początku prezentacji bodźca
2. korekta do linii bazowej odcinków sygnału, do średniej wartości sygnału 100 ms przed prezentacją bodźca
3. równoważenie liczby odcinków sygnału, tak, aby liczba odcinków typu cel wykorzystywanych w dalszej klasyfikacji była równa liczbie odcinków typu nie-cel. W paradygmacie testowym odcinki sygnału typu cel i nie-cel były przeplatane (1 cel pomiędzy 4 nie-cel). Podczas równoważenia zliczeń starano się zachować odcinki dwóch kategorii bodźców występujące blisko siebie w czasie, na przykład: po odrzuceniu artefaktu, N prób celu i M nie-celu zostało zachowanych do dalszej analizy. W związku z tym, podczas równoważenia wybierano każdy $\frac{M}{N}$ nie-cel.

Ostatni krok został wymuszony przez właściwości klasyfikatora LDA, który dla uzyskania najlepszych wyników wymaga zrównoważenia liczby przykładów w obu grupach. Pomimo faktu, że dla efektu odd-ball użyliśmy czterokrotnie więcej odcinków typu nie-cel niż cel, w dalszej analizie

użyliśmy tylko tyle odcinków typu nie-cel, ile zostało odcinków typu cel po odrzuceniu artefaktów. Ogólnie, dane użyte do treningu i walidacji klasyfikatorów musiały spełniać następujące kryteria:

- co najmniej 20 odcinków typu cel i 20 odcinków typu nie-cel,
- co najmniej 4 kanały spośród F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, P3, Pz, P4 nie odrzucone w wyniku usuwania artefaktów.

Jeśli te kryteria nie były spełnione, zestaw danych z tej procedury był odrzucany z dalszej analizy.

Cechy użyte do klasyfikacji zostały wyodrębnione w sposób opisany w rozdziale 2.3.3.

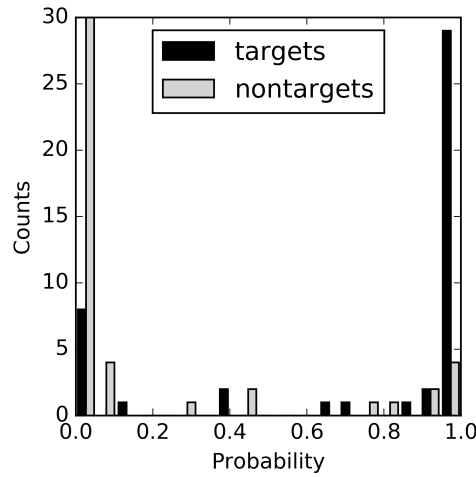
4.7.3 Walidacja krzyżowa

Dla każdego zestawu danych przeprowadzono walidację krzyżową typu leave-one-out, analogicznie do procedury kalibracji opisanej w rozdziale 2.3.6.

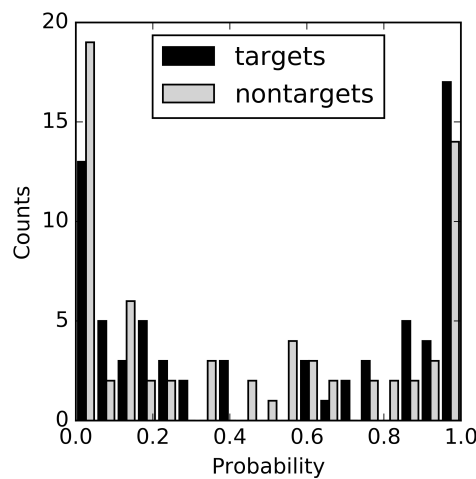
Na rysunkach 4.3 i 4.4 przedstawiono przykładowe wyniki klasyfikacji dla losowo wybranych zestawów danych z grupy kontrolnej dorosłych (rysunek 4.3) i pacjenta z UWS (rysunek 4.4), uzyskane przy użyciu walidacji krzyżowej typu leave-one-out.

4.7.4 Istotność pola powierzchni pod krzywą ROC

Analogicznie jak w rozdziale 2.3.7, obliczono AUC oraz krytyczne wartości AUC dla danych z procedur — potraktowano je jako kalibrację BCI. AUC z zestawów danych pacjentów i grupy kontrolnej, a także wyznaczone krytyczne wartości AUC, są przedstawione na rysunku 4.5. Krytyczne wartości AUC, odpowiadające $p = 0,05$, są zaznaczone szarą linią. Jednak ostateczny wynik AUC dla każdego pacjenta jest brany jako maksymalna wartość trzech AUC odpowiadających różnym modalnościom. Aby skompensować



Rysunek 4.3. Decyzje klasyfikatora dla odpowiedzi badanego z grupy kontrolnej. Oś pionowa — liczba przypadków, w których klasyfikator zwrócił prawdopodobieństwo, że dany wycinek jest typu cel w zakresie zaznaczonym na osi poziomej. Źródło rysunku Dugialo et al. [4].



Rysunek 4.4. Decyzje klasyfikatora dla odpowiedzi pacjenta z UWS, osie jak na Rysunku 4.3. Źródło rysunku Dugialo et al. [4].

wielokrotne porównania, używamy krytycznego U dla równoważnego poziomu istotności $\alpha_3 = 0,01695$ obliczonego jako:

$$\alpha_3 = 1 - \sqrt[3]{1 - \alpha}, \quad (4.1)$$

gdzie $\alpha = 0,05$ jest poziomem istotności wybranym dla hipotezy zerowej. Te wartości krytyczne są używane na rysunku 4.6, gdzie tylko najlepszy wynik jest pokazany dla każdego pacjenta.

4.7.5 Symulacja Monte Carlo pacjenta nieresponsywnego

W celu sprawdzenia i usunięcia możliwej stronniczości całej procedury — od parametryzacji do klasyfikacji — przeprowadzono dodatkową walidację całego potoku przetwarzania danych przy użyciu danych zastępczych. Wielowymiarowy model AR 21-ego rzędu został dopasowany do danych jednego z badanych za pomocą algorytmu Yule’a-Walkera, z wykorzystaniem biblioteki *Connectivity**. Współczynniki modelu zostały użyte do wygenerowania analogu sygnału EEG o tych samych właściwościach widmowych co spoczynkowy sygnał EEG z pacjentów. Następnie wygenerowano losowe momenty zdarzeń „bodźców” — 200 celowych i 800 niecelowych. Były one losowane z generatora liczb pseudolosowych. W taki sposób wygenerowano 1000 zapisów „wirtualnych niereagujących pacjentów”.

Używając tych danych zastępczych przeprowadzono walidację krzyżową typu leave-one-out całej procedury, opisanej w sekcjach 4.7.2–4.7.3, dla każdego z 1000 „pacjentów zastępczych”. W przeciwieństwie do danych rzeczywistych pacjentów, istniała możliwość wygenerowania dowolnej liczby sztucznych fragmentów sygnału EEG typu cel i nie-cel, więc walidacja krzyżowa została przeprowadzona dla liczby odcinków typu cel i nie-cel od 10 do

*<https://github.com/dokato/connectivity>

100 poprzez analizę 10, 11 ... 100 pierwszych celów i nie-celów. Procedura ta pozwala na modelowanie rozkładu AUC dla danej liczby odcinków typu cel i nie-cel dla 1000 „kompletnie niereagujących, wirtualnych pacjentów”. W taki sposób otrzymano komplet rozkładów dla wirtualnych badań pacjentów nieresponsywnych, gdzie 10, 11 ... 100 fragmentów typu cel „przetrwało” procedurę usuwania artefaktów (których oczywiście w sygnałach generowanych modelem AR nie ma). 95 percentyl każdego takiego rozkładu przyjęto jako krytyczny poziom AUC dla hipotezy zerowej o braku istotnej odpowiedzi na cele w pojedynczej procedurze wykorzystującej jedną z modalności opisanych w rozdziale 4.6. Został on użyty do wyznaczenia granicy istotności na rysunku 4.5, przedstawiającym wyniki dla wszystkich badanych we wszystkich dostępnych procedurach.

Jak omówiono w sekcji 4.6.1, ostateczna diagnoza z danej oceny była oparta na paradygmacie dającym najlepszy wynik. W teorii odpowiadałoby to wybraniu najlepszego AUC z czterech dostępnych procedur z Sekcji 4.6. Jednak możliwość wykonania wszystkich paradygmatów dla każdego pacjenta była raczej wyjątkiem niż regułą. Na podstawie danych z tabeli 4.1 możemy przyjąć średnią liczbę trzech paradygmatów dla każdej oceny. Tylko najlepszy z nich jest przyjmowany jako ostateczna diagnoza elektrofizjologiczna.

Aby kompensować możliwą dodatkową tendencyjność wynikającą z wyboru najlepszego z trzech wyników, zastosowano dodatkowy krok. Z wyliczonego wcześniej rozkładu tysiąca AUC aproksymowano ich rozkład poprzez liniową interpolację empirycznej funkcji rozkładu kumulatywnego (CDF). Z tego rozkładu losowano milion zestawów (trójek) trzech wartości AUC. Biorąc najwyższą wartość z każdej trójki otrzymano milion przykładowych wyników badań najlepszego paradygmatu z każdej serii ocen. Dziewięćdziesiąty piąty percentyl ($p \leq 0,05$) tego rozkładu wykorzystano do wyznaczenia granicy istotności na rycinie 4.6, prezentującej tylko najlepsze wyniki

dla każdej oceny pacjenta.

Istnieje rozbieżność pomiędzy symulowanym i teoretycznym krytycznym AUC (niebieskie i szare linie na rysunkach 4.5 i 4.6), co wynika z faktu, że konstruowano nowy klasyfikator dla każdego wirtualnego pacjenta, podczas gdy w schemacie klasyfikacji leave-one-out dla każdego klasyfikowanego odcinka konstruowano inny klasyfikator, używając wszystkich przykładów oprócz tego, który jest klasyfikowany. Kiedy wykorzystano ten sam klasyfikator (wytrenowany jeden raz) do oceny wszystkich odcinków wszystkich danych pacjentów zastępczych, symulowane i teoretyczne krytyczne poziomy AUC zgadzały się w pełni z wartościami teoretycznymi, ale nie odzwierciedla to dokładnie procedury zastosowanej do rzeczywistych zbiorów danych, gdzie klasyfikator jest ponownie uczony dla każdej ocenianego przykładu.

Test Manna-Whitneya U zakłada, że próbki są w pełni niezależne — założenie to może nie być dokładnie spełnione w przypadku prawdopodobieństw przypisywanych każdemu odcinkowi przez klasyfikator, trenowany w każdym przypadku na nieco innym zbiorze wszystkich pozostałych odcinków. Innymi słowy, wyższa estymata krytycznej wartości AUC jest spowodowana wariancją rozkładu AUC, przekraczającą teoretyczną wartość ze statystyki Manna-Whitneya U . Wyższa wariancja spowodowana jest zmiennością klasyfikatorów. Ponieważ każdy typ klasyfikatora może charakteryzować się inną wewnętrzną zmiennością, krytyczną wartość AUC wyznaczono w każdym przypadku. Wartości oparte na statystyce U Manna-Whitneya mogą być traktowane jedynie jako najniższe możliwe oszacowanie.

4.8 Wyniki

Rysunki 4.5, 4.6 oraz tabela 4.3 przedstawiają podsumowanie wyników proponowanych diagnoz dla osób z grup kontrolnych oraz pacjentów pediatrycznych w odniesieniu do diagnozy behawioralnej opartej na CRS-R. Hipoteza

o świadomym wykonywaniu poleceń odzwierciedlona w rejestrowanych potencjałach była testowana na poziomie istotności 5%.

Pełna informacja o wyniku uzyskanym dla każdego zestawu danych, zmierzonych dla każdego pacjenta, przedstawiona jest na rysunku 4.5. Jak wspomniano w rozdziale 4.7.4, istotność statystyczna uzyskanej wartości AUC zależy również od liczby odcinków cel i nie-cel, dostępnych w danym nagraniu. Liczby odcinków sygnału typu cel oraz nie-cel były sobie równe, ale inne w każdym przypadku — po odrzuceniu artefaktów, zrównoważeniu i progowaniu (opisane w rozdziale 4.7.1).

Na rysunkach 4.5 i 4.6 przedstawiono wyniki na płaszczyźnie AUC vs. N . Szare i niebieskie linie, opisane w rozdziałach 4.7.4 i 4.7.5, wskazują krytyczne wartości AUC przy $\alpha = 5\%$, obliczone teoretycznie oraz z symulacji.

Każdy znak na rysunku 4.5 odpowiada AUC obliczonemu na podstawie jednej procedury (w jednym z paradygmatów) u jednego badanego. Wyniki dla osób z grup kontrolnych oznaczono krzyżykami. Wyniki dla pacjentów są oznaczone kółkami, a różne kolory odzwierciedlają ich rozpoznanie kliniczne (UWS, MCS-, MCS+, eMCS) na podstawie CRS-R.

Rysunek 4.6 przedstawia dane wybrane z rysunku 4.5 w celu podkreślenia wyników o potencjalnie klinicznej wartości, czyli pokazania tylko wyników dla najlepszego paradygmatu dla jednej sesji badań osoby badanej.

Tabela 4.3 podsumowuje informacje z rysunku 4.6, przedstawiając zliczenia końcowych ocen w każdej grupie, które znajdują się powyżej lub poniżej niebieskiej linii podziału. Wynik powyżej linii wskazuje brak wsparcia hipotezy o tym, że osoba badana nie wykonuje poleceń na poziomie $\alpha = 5\%$.

Ostatecznie, tabela 4.4 ujawnia modalności dające najlepsze wyniki, podsumowując, ile razy wynik z danej modalności był wybierany z rysunku 4.5 do rysunku 4.6. Można zaobserwować, że najlepsze wyniki dla grup kontrolnych pochodziły głównie z modalności wzrokowej (13/20 przypadków), nie zaobserwowano wyraźnych preferencji dla eMCS, a w przypadku pacjen-

Tabela 4.3. Liczba ocen wykazujących istotne podążanie za poleceniami w którejkolwiek z badanych modalności. Niektórzy badani, którzy pozostali w klinice wystarczająco długo, mieli więcej niż jedną rundę nagrań. WP — istotne statystycznie wykrycie Wykonania polecenia, NWP — brak istotnego statystycznie wykrycia wykonania polecenia.

grupa	WP	NWP
kontrola dorośli	10	0
kontrola dzieci	8	2
eMCS	2	4
MCS +	1	2
MCS —	3	6
UWS	2	5

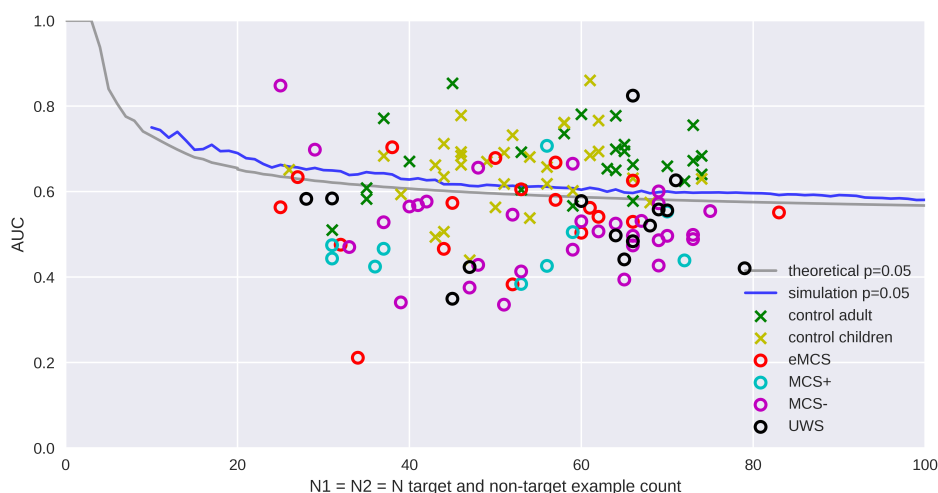
Tabela 4.4. Liczba paradygmatów osiągających najwyższe wyniki w rundach nagrań w procedurach opartych na danych modalnościach

grupa	wzrokowe	słuchowe	czuciowe
kontrola dorośli	7	2	1
kontrola dzieci	6	2	2
eMCS	2	1	3
MCS+	0	1	2
MCS—	1	7	1
UWS	2	3	2

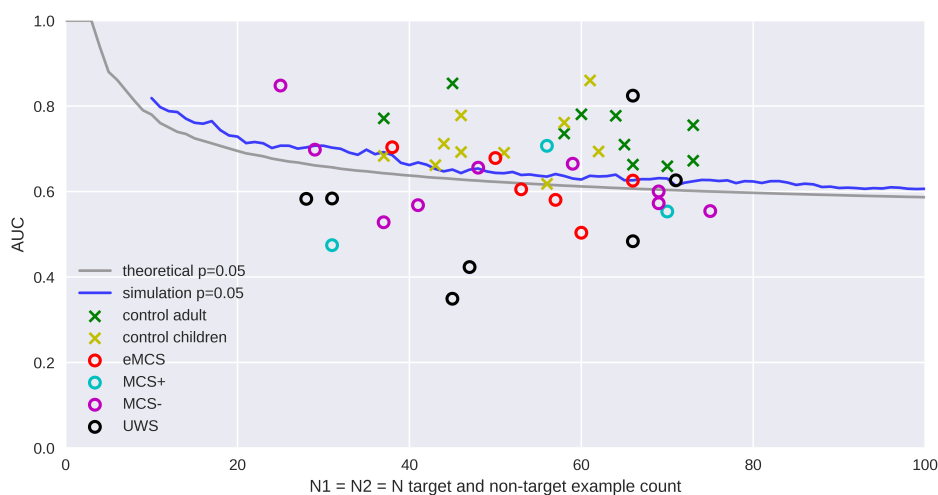
tów z niższymi wynikami w CRS-R najlepsze wyniki uzyskano z procedur niewizualnych (głównie słuchowych).

4.9 Dyskusja

W niniejszym rozdziale przedstawiono zastosowanie autorskiego zrębu BCI do diagnozy pacjentów z zaburzeniami świadomości, w celu poprawienia oceny stanu pacjenta na podstawie skali behawioralnej. Wyniki ocen detekcji świadomości przedstawiono na rysunkach 4.5 oraz 4.6. Niektóre z krzyżyków na rysunku 4.5, oznaczające wyniki z grup kontrolnych, znajdują się poniżej linii progowej istotności statystycznej. Oznacza to, że nawet w przypadku osób zdrowych, niektóre z zapisów nie osiągnęły statystycznie istotnego poziomu AUC. Dlatego też — podobnie jak w przypadku skali CRS-R —



Rysunek 4.5. Wyniki na płaszczyźnie AUC vs. liczba odcinków sygnału EEG. Obszar istotny statystycznie ($p < 0,05$) znajduje się nad liniami: szara pochodzi ze statystyki Manna-Whitneya U , niebieska z symulacji potoku przetwarzania opartego na AR. Każda kropka reprezentuje jedną sesję nagraniową. Źródło rysunku Dvoglialo et al. [4].



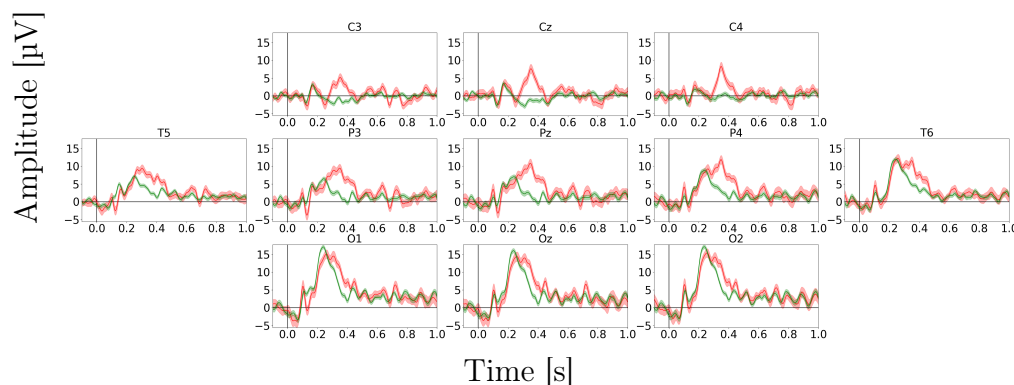
Rysunek 4.6. Wyniki z rysunków, wybrane zgodnie z filozofią CRS-R. Dla danej rundy nagrań, wybrano tylko najlepszy wynik (najwyższe AUC) z modalności słuchowej, wzrokowej lub dotykowej. Jest on przedstawiany jako reprezentatywny dla stanu osoby badanej. Jeśli osoba nie miała zarejestrowanych przynajmniej 2 modalności w danej ocenie, dane były odrzucane, z wyjątkiem dwóch osób w UWS, dla których byliśmy w stanie zarejestrować tylko jedną modalność. Źródło rysunku Dvoglialo et al. [4].

zaproponowano, aby dla każdego pacjenta w celu uzyskania pełnej oceny wykonać co najmniej trzy eksperymenty: z wykorzystaniem wzroku, słuchu i dotyku.

Zastosowanie tej zasady do wszystkich danych — pacjentów i grup kontrolnych — jest przedstawione na rysunku 4.6, który pokazuje wyniki tylko dla najlepszej (ocenianej przez wartość AUC) modalności, osiągniętej dla każdego uczestnika w każdej rundzie nagrań. Teraz wszystkie zielone krzyżki znajdują się powyżej niebieskiej linii, co oznacza, że wszystkie osoby z dorosłych grup kontrolnych zostały „zdiagnozowane” jako świadome. Nadal mamy dwa fałszywe negatywy w dziecięcej grupie kontrolnej, czyli przypadki, gdy nawet najlepszy wynik dla danego badanego nie był wystarczająco znaczący, aby potwierdzić wykonywanie polecenie na poziomie istotności $\alpha = 5\%$. Może to wynikać z problemów z utrzymaniem koncentracji i nadmiernych ruchów, obecnych także u zdrowych dzieci, które wykonują nudne zadanie. Daje to jednak również właściwy kontekst do interpretacji tych wyników jako pomocy w diagnostyce klinicznej: wynik ujemny nie powinien być interpretowany jako dowód braku świadomości danej osoby.

Ważne jest, aby pamiętać, że nie kontrolujemy bezpośrednio prawdopodobieństwa błędnej diagnozy faktycznie przytomnego pacjenta jako apalicznego, pozbawionego świadomości. Byłby to błąd „Typu II”, związany z błędnym przyjęciem hipotezy o braku istotnych różnic między reakcjami na cele i nie-cele. Kontrolujemy prawdopodobieństwo fałszywego odrzucenia tej hipotezy, co odpowiada fałszywemu twierdzeniu o wykonywaniu poleceń. Jest to błąd „typu I”, a jego prawdopodobieństwo jest równe poziomowi istotności α . Ustawienie ogólnie przyjętego $\alpha = 5\%$ oznacza, że jeden z dwudziestu nieprzytomnych pacjentów może być „zdiagnozowany” jako świadomy.

Większość pacjentów z grupy UWS nie osiągnęła istotnych statystycznie wartości AUC, co jest zgodne z ich diagnozą behawioralną. Jednak pacjenci № 5 i № 12, zdiagnozowani jako UWS, osiągnęli istotne statystycznie



Rysunek 4.7. Potencjały wywołane z paradygmatu wzrokowego u pacjenta #5 z tabeli 4.1, zarejestrowane w okresie, kiedy zdiagnozowano u niego UWS według CRS-R. Uśrednione ERP w odpowiedzi na bodźce docelowe zaznaczono na czerwono, a odpowiedzi na bodźce niecelowe - na zielono. EEG odniesione do połączonych uszu. Oś pozioma — sekundy, oś pionowa — potencjał sygnału w μV . Kolorowe korytarze oznaczają błąd standardowy średniej uśrednionych danych. Linia pionowa oznacza moment prezentacji bodźca. Źródło rysunku Dvgialo et al. [4]

poziomy AUC.

Pacjent #5, u którego zdiagnozowano UWS, rzeczywiście nie wykazywał oznak świadomości w żadnej z ocen behawioralnych CRS-R. W przeciwieństwie do tej diagnozy, osiągnął on statystycznie istotny poziom AUC w drugiej ocenie elektrofizjologicznej (zmiana z 0,58, nieistotnego statystycznie przy $N = 31$, paradygmat słuchowo-słowny w pierwszej ocenie, do 0,82, statystycznie istotnego przy $N = 66$, paradygmat wizualny w drugiej ocenie). Odpowiednio, analiza wizualna jego śladów ERP ujawnia typowe komponenty P300, z wyraźnymi różnicami amplitudy między odcinkami sygnału typu cel i nie-cel (rys. 4.7).

Istotność statystyczna tych różnic została potwierdzona za pomocą nieparametrycznej statystyki opartej na klasteryzacji zaimplementowanej w pakiecie MNE [43, 44]. Ślady EEG świadomej aktywności tego pacjenta były również obecne w zadaniu wyobrażenia motorycznego, zarejestrowanym na potrzeby innego projektu badawczego, gdzie wykazywał on typowy wzorzec synchronizacji i desynchronizacji oscylacji korowych świadczący o

świadomej reakcji. Tak więc wszystkie dowody elektrofizjologiczne wydają się spójnie wskazywać na istotne ślady świadomej aktywności, pomimo negatywnej diagnozy behawioralnej.

Pacjent #12 był głęboko sparaliżowany, z zaburzonymi ruchami gałek ocznych. Chociaż zdiagnozowano go jako znajdującego się w stanie UWS, od czasu do czasu obserwowano oznaki celowego zachowania: pacjent uśmiechał się, gdy słyszał opowiadane dowcipy przez jego rodzinę. Niestety, CRS-R nie kwantyfikuje tego typu zachowań, więc oznaki te nie mogły wpłynąć na jego ostateczną diagnozę. Ponowna ocena tego pacjenta w następnej ocenie wykazała wyraźną poprawę wyniku CRS-R (ocena końcowa eMCS), podczas gdy wynik AUC pozostał prawie taki sam: 0,61 w porównaniu z 0,62, oba istotne statystycznie i oba z paradygmatu słuchowo-słownego (sekcja 4.6). W tym przypadku ocena elektrofizjologiczna najwyraźniej wskazywała na pozytywne zmiany, na początku niedostrzegalne w ocenie behawioralnej.

Rozdział 5

Podsumowanie

W niniejszej pracy przedstawiono architekturę stworzonego w ramach projektu POIR.01.01.01-00-0573/15 „Interfejs mózg-komputer” zrzębu BCI, będącego wynikiem pracy interdyscyplinarnego zespołu, a także jego zastosowanie w walidacyjnym badaniu populacyjnym oraz badaniu pacjentów z zaburzeniami świadomości w ramach projektu NCN „Interfejs mózg-komputer do diagnozy i komunikacji w zaburzeniach świadomości” (OPUS, UMO-2015/17/B/ST7/03784). Głównym wkładem autora niniejszej dysertacji były:

- Moduły analizy sygnału, uczenia maszynowego i moduły metaanalizy, które zawierają statystyki i heurystyki zapewniające stabilny wybór opcji.
- Systemy prezentacji bodźców.
- Dobór bodźców i sposobów ich prezentacji, maksymalizujący odpowiedź elektrofizjologiczną na podstawie aktualnego stanu wiedzy z zakresu psychofizyki oraz badań własnych.
- Moduły jednoczesnego pomiaru sygnału oraz impedancji elektrod we współpracy z zespołem sprzętowym tworzonego wzmacniacza.

- Autorski moduł panelu kontrolnego BCI, który pozwala śledzić w czasie rzeczywistym zmiany parametrów wszystkich innych modułów oraz parametry sygnału EEG. Pozwala to już na wczesnych etapach prototypownia systemów BCI wyrabiać intuicję działania, kontrolować jakość działania BCI podczas działania, zapobiegać błędom, które w bez monitoringu mogłyby być tylko wykryte podczas późniejszej analizy sygnałów, oraz pomaga minimalizować artefakty.
- Autor wspólnie z innymi programistami firmy Braintech pracował też nad ogólną architekturą i zapleczem komunikacyjnym zrębu, sterownikami urządzeń, aplikacją do oglądania i nagrywania sygnału Svarog, adaptacją Psychopy do badań EEG w czasie rzeczywistym, zapewnieniem dokładnych znaczników czasowych zdarzeń i mierzonego sygnału, automatycznym testowaniem zrębu i systemami budowania tworzonych aplikacji oraz zapewnienia kontroli jakości.
- Na podstawie tego zrębu zbudowano autorski, binarny BCI, z odpowiednimi wykresami na panelu kontrolnym BCI, które pozwalają na detekcję problemów występujących w trakcie użytkowania BCI i ich bieżące korekty. System przetestowano na zdrowej populacji. Wykazano, że *każdy* przetestowany ochotnik potrafi komunikować się za pośrednictwem systemu BCI, co podważa ogólnie przyjętą tezę o istnieniu „analfabetyzmu BCI”.
- Na koniec, w ramach tego zrębu, używając miar stworzonych do oceny przebiegu kalibracji i wyboru momentu jej kończenia, opartych o P300, autor niniejszej dysertacji zaproponował metodę wykrywania świadomych działań u badanych, stosowalną nawet w przypadku, gdy skale behawioralne wskazują na brak świadomości. Dwoje pacjentów w stanie UWS (w/g oceny behawioralnej) zostało zakwalifikowanych (w/g oceny EEG) jako świadomi. Dokładniejsze multimodalne bada-

nia elektrofizjologiczne potwierdziły fakt świadomego wykonywania polecenia dla jednego z tych pacjentów, a drugi wykazał wkrótce polepszenie stanu w ocenie behawioralnej. Wyżej wymienione fakty wskazują, że zaproponowana metoda oparta na procedurze kalibracji BCI potrafi wykryć pacjentów, którzy według klasycznych metod diagnostycznych znajdują się w najgorszym ze spektrum zaburzeń świadomości stanie — UWS, ale wbrew tej (błędnej) diagnozie mają szansę na rehabilitację, ponieważ potrafią zrozumieć i wykonywać polecenia — *ergo* są świadomi. W ramach tego projektu autor brał również udział w przygotowaniu dedykowanego systemu detekcji artefaktów.

Opisany w niniejszej pracy zrąb BCI, moduły analizy oraz metaanalizy sygnałów, oraz niektóre powiązane z nim aplikacje — jak np. dopasowany do synchronizacji z EEG program Psychopy, dwupolowe demo BCI oparte o P300, speller oparty o P300 oraz SSVEP, czy wreszcie program do nagrywania, oglądania i analizy sygnałów bioelektrycznych Svarog (*Signal Viewer, Analyzer and Recorder On GPL*) — są dostępne w postaci oprogramowania komercyjnego a także Open Source:

- <https://braintech.pl/software/svarog-streamer/>
- <https://braintech.pl/pliki/svarog/svarog-streamer-src/svarog-streamer-src-latest.zip>
- <https://gitlab.com/braintech/svarog2>
- <https://gitlab.com/braintech/psychopy-brain>

Bibliografia

- [1] C. Brunner, N. Birbaumer, B. Blankertz, C. Guger, A. Kübler, D. Mattia, J. d. R. Millán, F. Miralles, A. Nijholt, E. Opisso, et al. BNCI horizon 2020: towards a roadmap for the BCI community. *Brain-computer interfaces*, 2(1):1–10, 2015.
- [2] B. Z. Allison and C. Neuper. Could anyone use a BCI? In D. S. Tan and N. Anton, editors, *Brain-computer interfaces*, pages 35–54. Springer, 2010.
- [3] A. Chabuda, M. Dvighalo, A. Duszyk, A. Stróż, M. Pawlisz, and P. Durka. Successful BCI communication via high-frequency SSVEP or visual, audio or tactile P300 in 30 tested volunteers. *Acta Neurobiol Exp*, 79:421–431, 2019.
- [4] M. Dvighalo, A. Chabuda, A. Duszyk, M. Zieleniewska, M. Pietrzak, P. Różański, and P. Durka. Assessment of statistically significant command-following in pediatric patients with disorders of consciousness, based on visual, auditory and tactile event-related potentials. *International journal of neural systems*, 29(03):1850048, 2019.
- [5] F.-B. Vialatte, M. Maurice, J. Dauwels, and A. Cichocki. Steady-state visually evoked potentials: focus on essential paradigms and future perspectives. *Progress in neurobiology*, 90(4):418–438, 2010.
- [6] R. Kus, D. Valbuena, J. Zygierewicz, T. Malechka, A. Graeser, and P. Durka. Asynchronous BCI based on motor imagery with automated calibration and neurofeedback training. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 20(6):823–835, 2012.
- [7] E. Chiou and S. Puthusserypady. Spatial filter feature extraction methods for P300 BCI speller: A comparison. In *2016 IEEE International Conference on*

- Systems, Man, and Cybernetics (SMC)*, pages 003859–003863. IEEE, 2016.
- [8] R. Maddula, J. Stivers, M. Mousavi, S. Ravindran, and V. de Sa. Deep recurrent convolutional neural networks for classifying P300 BCI signals. In *GBCIC*, 2017.
 - [9] F. Pedregosa, G. Varoquaux, A. Gramfort, V. Michel, B. Thirion, O. Grisel, M. Blondel, P. Prettenhofer, R. Weiss, V. Dubourg, J. Vanderplas, A. Passos, D. Cournapeau, M. Brucher, M. Perrot, and E. Duchesnay. Scikit-learn: Machine learning in Python. *Journal of Machine Learning Research*, 12:2825–2830, 2011.
 - [10] M. Salvaris and F. Sepulveda. Visual modifications on the P300 speller BCI paradigm. *Journal of neural engineering*, 6(4):046011, 2009.
 - [11] J. Jin, H. Zhang, I. Daly, X. Wang, and A. Cichocki. An improved P300 pattern in BCI to catch user’s attention. *Journal of neural engineering*, 14(3):036001, 2017.
 - [12] J. Jin, E. W. Sellers, S. Zhou, Y. Zhang, X. Wang, and A. Cichocki. A P300 brain–computer interface based on a modification of the mismatch negativity paradigm. *International journal of neural systems*, 25(03):1550011, 2015.
 - [13] T. Kaufmann, S. M. Schulz, A. Köblitz, G. Renner, C. Wessig, and A. Kübler. Face stimuli effectively prevent brain–computer interface inefficiency in patients with neurodegenerative disease. *Clinical Neurophysiology*, 124(5):893–900, 2013.
 - [14] D. Ryan, G. Townsend, N. Gates, K. Colwell, and E. Sellers. Evaluating brain–computer interface performance using color in the p300 checkerboard speller. *Clinical Neurophysiology*, 128(10):2050–2057, 2017.
 - [15] A.-M. Brouwer and J. B. Van Erp. A tactile P300 brain–computer interface. *Frontiers in neuroscience*, 4:19, 2010.
 - [16] E. W. Sellers, D. J. Krusienski, D. J. McFarland, T. M. Vaughan, and J. R. Wolpaw. A P300 event-related potential brain–computer interface (BCI): the effects of matrix size and inter stimulus interval on performance. *Biological psychology*, 73(3):242–252, 2006.
 - [17] M. van der Waal, M. Severens, J. Geuze, and P. Desain. Introducing the

- tactile speller: an ERP-based brain–computer interface for communication. *Journal of Neural Engineering*, 9(4):045002, 2012.
- [18] M. Huang, J. Jin, Y. Zhang, D. Hu, and X. Wang. Usage of drip drops as stimuli in an auditory P300 BCI paradigm. *Cognitive neurodynamics*, 12(1):85–94, 2018.
- [19] S. Halder, M. Rea, R. Andreoni, F. Nijboer, E. M. Hammer, S. C. Kleih, N. Birbaumer, and A. Kübler. An auditory oddball brain–computer interface for binary choices. *Clinical neurophysiology*, 121(4):516–523, 2010.
- [20] A. Onishi, K. Takano, T. Kawase, H. Ora, and K. Kansaku. Affective stimuli for an auditory P300 brain-computer interface. *Frontiers in neuroscience*, 11:522, 2017.
- [21] N. K. Squires, K. C. Squires, and S. A. Hillyard. Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 38(4):387–401, 1975.
- [22] B. Z. Allison and J. A. Pineda. Effects of SOA and flash pattern manipulations on erps, performance, and preference: implications for a bci system. *International journal of psychophysiology*, 59(2):127–140, 2006.
- [23] E. Jones, T. Oliphant, P. Peterson, et al. SciPy: Open source scientific tools for Python. <http://www.scipy.org/>, 2001–.
- [24] F. Pedregosa, G. Varoquaux, A. Gramfort, V. Michel, B. Thirion, O. Grisel, M. Blondel, P. Prettenhofer, R. Weiss, V. Dubourg, J. Vanderplas, A. Passos, D. Cournapeau, M. Brucher, M. Perrot, and E. Duchesnay. Scikit-learn: Machine learning in Python. *Journal of Machine Learning Research*, 12:2825–2830, 2011.
- [25] O. Ledoit and M. Wolf. Honey, I shrunk the sample covariance matrix. *UPF Economics and Business Working Paper No. 691*, 2003.
- [26] S. J. Mason and N. E. Graham. Areas beneath the relative operating characteristics (ROC) and relative operating levels (ROL) curves: Statistical significance and interpretation. *Quarterly Journal of the Royal Meteorological Society*, 128(584):2145–2166, 2002.
- [27] D. Bamber. The area above the ordinal dominance graph and the area

- below the receiver operating characteristic graph. *Journal of Mathematical Psychology*, 12(4):387 – 415, 1975.
- [28] C. S. Herrmann. Human EEG responses to 1–100 Hz flicker: resonance phenomena in visual cortex and their potential correlation to cognitive phenomena. *Experimental brain research*, 137(3-4):346–353, 2001.
- [29] P. Durka, R. Kuś, J. Żygierewicz, M. Michalska, P. Milanowski, M. Łabęcki, T. Sputeck, D. Laszuk, A. Duszyk, and M. Kruszyński. User-centered design of brain-computer interfaces: Openbci.pl and BCI Appliance. *Bulletin of the Polish Academy of Sciences. Technical Sciences*, 60(3):427–431, 2012.
- [30] G. Harding and P. Harding. Televised material and photosensitive epilepsy. *Epilepsia*, 40:65–69, 1999.
- [31] S. Ajami, A. Mahnam, and V. Abootalebi. Development of a practical high frequency brain-computer interface based on steady-state visual evoked potentials using a single channel of EEG. *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, 38(1):106–114, 2018.
- [32] R. Tibshirani. Regression shrinkage and selection via the lasso. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 58(1):267–288, 1996.
- [33] S. Laureys, A. M. Owen, and N. D. Schiff. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *The Lancet Neurology*, 3(9):537–546, 2004.
- [34] Q. Noirhomme and S. Laureys. Consciousness and unconsciousness: An EEG perspective. *Clinical EEG and Neuroscience*, 45(1):4–5, 2014. PMID: 24525431.
- [35] S. Laureys. The neural correlate of (un) awareness: lessons from the vegetative state. *Trends in cognitive sciences*, 9(12):556–559, 2005.
- [36] B. Lisowska. NFZ zapłaci za wybudzanie dzieci ze śpiączki. *Gazeta Prawna*, 2012. http://serwisy.gazetaprawna.pl/zdrowie/artykuly/627538,nfz_zaplaci_za_wybudzanie_dzieci_ze_spiaczki.html.
- [37] G. Teasdale and B. Jennett. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *The Lancet*, 304(7872):81–84, 1974.
- [38] J. T. Giacino, K. Kalmar, and J. Whyte. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch Phys Med*

- Rehabil*, 85(12):2020–2029, Dec 2004.
- [39] R. T. Seel, M. Sherer, J. Whyte, D. I. Katz, J. T. Giacino, A. M. Rosenbaum, F. M. Hammond, K. Kalmar, T. L.-B. Pape, R. Zafonte, R. C. Biester, D. Kaelin, J. Kean, and N. Zasler. Assessment scales for disorders of consciousness: Evidence-based recommendations for clinical practice and research. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 91(12):1795 – 1813, 2010.
- [40] J. Stender, O. Gosseries, M.-A. Bruno, V. Charland-Verville, A. Vanhaudenhuyse, A. Demertzi, C. Chatelle, M. Thonnard, A. Thibaut, L. Heine, A. Soddu, M. Boly, C. Schnakers, A. Gjedde, and S. Laureys. Diagnostic precision of PET imaging and functional MRI in disorders of consciousness: a clinical validation study. *The Lancet*, 384(9942):514 – 522, 2014.
- [41] A. Kirschner, D. Cruse, S. Chennu, A. M. Owen, and A. Hampshire. A P300-based cognitive assessment battery. *Brain Behav*, 5(6):e00336, Jun 2015.
- [42] H. Klekowicz, U. Malinowska, A. Piotrowska, D. Wołyńczyk-Gmaj, S. Niemcewicz, and P. Durka. On the robust parametric detection of EEG artifacts in polysomnographic recordings. *Neuroinformatics*, 7(2):147–160, 2009.
- [43] A. Gramfort, M. Luessi, E. Larson, D. A. Engemann, D. Strohmeier, C. Brodbeck, R. Goj, M. Jas, T. Brooks, L. Parkkonen, and M. S. Hämäläinen. MEG and EEG data analysis with MNE-Python. *Frontiers in Neuroscience*, 7(267):1–13, 2013.
- [44] E. Maris and R. Oostenveld. Nonparametric statistical testing of EEG-and MEG-data. *Journal of neuroscience methods*, 164(1):177–190, 2007.