

**Università degli Studi di Padova**

---

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE  
Corso di Laurea in Bioingegneria

TESI DI LAUREA MAGISTRALE

**Algoritmi per il miglioramento  
dei potenziali evocati ABR  
in un nuovo sistema ad uso clinico**

Laureanda:  
**MARINA RUOTOLO**

Relatore:  
**Prof. GIOVANNI SPARACINO**

Correlatore:  
**Ing. GIULIO DEHESH**

---

Anno Accademico 2014–2015



# Abstract

Nel presente lavoro di tesi è stato affrontato il problema della stima dei potenziali evocati ABR (Auditory Brainstem Response), segnali originati dalla via uditiva primaria del tronco encefalico in seguito ad una stimolazione acustica, utilizzati in clinica per effettuare diagnosi in campo uditivo. Queste risposte non possono mai essere registrate separatamente dal rumore elettroencefalografico di fondo e, condividendo con esso parte della banda di frequenza, per essere estratte hanno bisogno di tecniche di elaborazione diverse dal semplice filtraggio.

La tecnica più utilizzata per estrarre il potenziale ABR è la Media Sincrona, che prevede di eseguire una media aritmetica delle sweep di segnale contenenti sia potenziale evocato che rumore EEG. Alcune delle ipotesi su cui si basa, però, non sempre sono veritiere e nel corso degli anni sono stati sviluppati numerosi algoritmi sia per cercare di migliorare la morfologia del tracciato sia per ridurre i tempi di test. La Media Sincrona, inoltre, non è sufficiente a garantire una risposta immune da disturbi contingenti, di natura fisiologica e non, soprattutto in casi di studi di soglia, in cui il rapporto segnale-rumore è molto basso. Con lo scopo di migliorare la qualità diagnostica dei tracciati e di limitare i tempi ed i costi dell'esame ABR, in questo studio verranno prese in esame alcune delle tecniche di elaborazione alternative alla Media Sincrona e, dopo averle implementate in ambiente Matlab, verrà affrontato anche il problema dell'ottimizzazione del costo computazionale, indispensabile nell'ottica di un utilizzo degli algoritmi in tempo reale. Tutte le metodologie implementate saranno poi testate su dei dati registrati mediante un nuovo dispositivo clinico prodotto da Hedera Biomedics S.r.l., in modo da poterne confrontare i risultati e valutare i vantaggi e problematiche aperte di ognuna.



# Ringraziamenti

Desidero ringraziare innanzitutto il Prof. Sparacino per la sua disponibilità e precisione e soprattutto per avermi dato l'opportunità di lavorare con Hedera Biomedics. Sono davvero grata all'Ing. Dehesh e al Dott. Dell'Olivo che, con passione e dedizione, mi hanno dato costante supporto in questi mesi.

Ringrazio i miei genitori e tutta la mia famiglia per essermi sempre stata vicino, gli amici con cui sono cresciuta e quelli incontrati a Padova, senza dei quali probabilmente non sarei mai arrivata a questo traguardo. Un doveroso ringraziamento va inoltre a via Marsala e a tutte le coinquiline che ho avuto questi anni, perché con loro è stato come avere una seconda famiglia.

M.R.



# Indice

<b>1</b>	<b>I potenziali evocati uditivi</b>	<b>1</b>
1.1	Anatomia e fisiologia dell'orecchio umano . . . . .	1
1.2	Campo dell'udibile e misure di intensità . . . . .	3
1.3	Classificazione dei potenziali evocati uditivi . . . . .	4
1.4	Strumentazione per l'acquisizione . . . . .	5
1.5	Auditory Brainstem Response (ABR) . . . . .	6
1.5.1	Acquisizione del segnale e tipi di stimolo . . . . .	7
1.5.2	Parametri clinici di interesse . . . . .	9
1.5.3	Utilizzo in clinica . . . . .	10
1.6	Il problema del rumore nell'acquisizione dell'ABR . . . . .	11
1.7	Scopo della tesi e presentazione . . . . .	12
<b>2</b>	<b>Data Base</b>	<b>15</b>
2.1	Il dispositivo Socrates . . . . .	15
2.1.1	Stimolazione . . . . .	16
2.1.2	Acquisizione del segnale . . . . .	18
2.1.3	Filtri utilizzati . . . . .	18
2.2	Esempi di tracciati . . . . .	19
<b>3</b>	<b>Metodi per la misura dei potenziali evocati ABR</b>	<b>21</b>
3.1	Media Sincrona . . . . .	21
3.2	Media Pesata . . . . .	23
3.3	Mediana . . . . .	23
3.4	Medie Trimmed . . . . .	24
3.4.1	Trimmed Mean . . . . .	24
3.4.2	Winsorized Mean . . . . .	25
3.4.3	Tanh Mean . . . . .	25
3.5	Approccio bayesiano . . . . .	27
3.5.1	L'informazione a priori . . . . .	28
3.5.2	Scelta del parametro $\gamma$ : criterio di Discrepanza . . . . .	29

3.5.3	Media pesata delle sweep filtrate . . . . .	29
3.6	Un algoritmo numerico per l'approccio bayesiano . . . . .	30
3.6.1	Sbiancamento del rumore di misura . . . . .	31
3.6.2	Diagonalizzazione del modello delle misure . . . . .	31
3.6.3	Calcolo della stima bayesiana . . . . .	33
3.6.4	Calcolo del parametro di regolarizzazione ottimo . . . . .	33
3.6.5	Ritorno alle coordinate originali . . . . .	33
3.6.6	Calcolo dei pesi . . . . .	34
3.7	Conclusioni . . . . .	35
<b>4</b>	<b>Algoritmi per l'autoterminazione dell'acquisizione dei potenziali evocati uditivi</b>	<b>37</b>
4.1	Stato dell'arte delle metodiche sviluppate . . . . .	37
4.2	Descrizione dell'algoritmo utilizzato . . . . .	38
<b>5</b>	<b>Risultati: stima del potenziale evocato medio</b>	<b>43</b>
5.1	Razionale . . . . .	43
5.2	Stima mediante Media Pesata . . . . .	43
5.2.1	Test otoneurologico . . . . .	44
5.2.2	Test di soglia . . . . .	45
5.3	Stima mediante Mediana . . . . .	47
5.4	Stima mediante Medie Trimmed . . . . .	48
5.4.1	Test otoneurologico . . . . .	48
5.4.2	Test di soglia . . . . .	51
5.5	Stima con pre-filtraggio alla Bayes . . . . .	51
5.5.1	Test otoneurologico . . . . .	51
5.5.2	Test di soglia . . . . .	52
5.6	Robustezza agli artefatti . . . . .	54
5.6.1	Rumore a frequenza specifica . . . . .	54
5.6.2	Rumore scorrelato . . . . .	57
<b>6</b>	<b>Risultati: algoritmo di autoterminazione</b>	<b>59</b>
6.1	Razionale . . . . .	59
6.2	Dati simulati . . . . .	59
6.3	Dati reali . . . . .	60
<b>7</b>	<b>Conclusioni e sviluppi futuri</b>	<b>63</b>
7.1	Bilancio . . . . .	63
7.2	Sviluppi futuri . . . . .	64

---

<b>A Codice Matlab utilizzato</b>	<b>65</b>
A.1 Lettura dei file . . . . .	65
A.2 Media Pesata . . . . .	66
A.3 Mediana e Medie Trimmed . . . . .	67
A.4 Media alla Bayes . . . . .	71
A.5 Simulazione . . . . .	76
A.6 Algoritmo di autoterminazione . . . . .	79
 <b>Bibliografia</b>	 <b>83</b>



# Capitolo 1

## I potenziali evocati uditivi

I potenziali evocati (Evoked Potentials, EP) sono dei segnali elettrici che si sviluppano nel sistema nervoso centrale in seguito ad uno stimolo esterno di natura motoria o sensoriale. Nel corso degli anni hanno acquistato importanza in molte branche della medicina e della diagnostica e in particolare in audiologia, poiché, in seguito ad uno stimolo sonoro, è possibile rilevare onde elettriche provenienti da tutti i segmenti neurosensoriali del sistema uditivo, dall'orecchio interno fino alla corteccia celebrale. Grazie all'opportuna scelta dello stimolo, degli elettrodi e dei parametri di misura, si possono studiare separatamente le attività provenienti dalle diverse zone ed utilizzarle per scopi diagnostici.

Lo scopo di questo capitolo è quello di fornire gli strumenti necessari per una corretta interpretazione clinica delle risposte elettrofisiologiche che si sviluppano a seguito di uno stimolo acustico, concentrando l'attenzione sui potenziali prodotti dal tronco encefalico, tema portante di questo lavoro di tesi.

### 1.1 Anatomia e fisiologia dell'orecchio umano

Come descritto in [10], l'orecchio (Figura 1.1) si compone di tre parti: l'orecchio esterno, l'orecchio medio e l'orecchio interno. L'orecchio esterno è costituito dal padiglione auricolare, che ha il compito di raccogliere le onde sonore e condurle nel canale uditivo esterno, vera e propria zona di ricezione. Il canale si estende fino al timpano, membrana sottile e semi-elastica che segna la fine dell'orecchio esterno e l'inizio dell'orecchio medio. Quest'ultimo, racchiuso nella cassa timpanica, è sede della catena ossiculare, composta da martello, incudine e staffa, il cui piede è fissato alla finestra ovale mediante un legamento anulare.

A partire da essa si sviluppa l'orecchio interno, che è formato da una serie di canali comunicanti tra loro che costituiscono il labirinto osseo. Al suo interno è contenuto il labirinto membranoso, di cui si distingue una parte vestibolare ed una uditiva. La

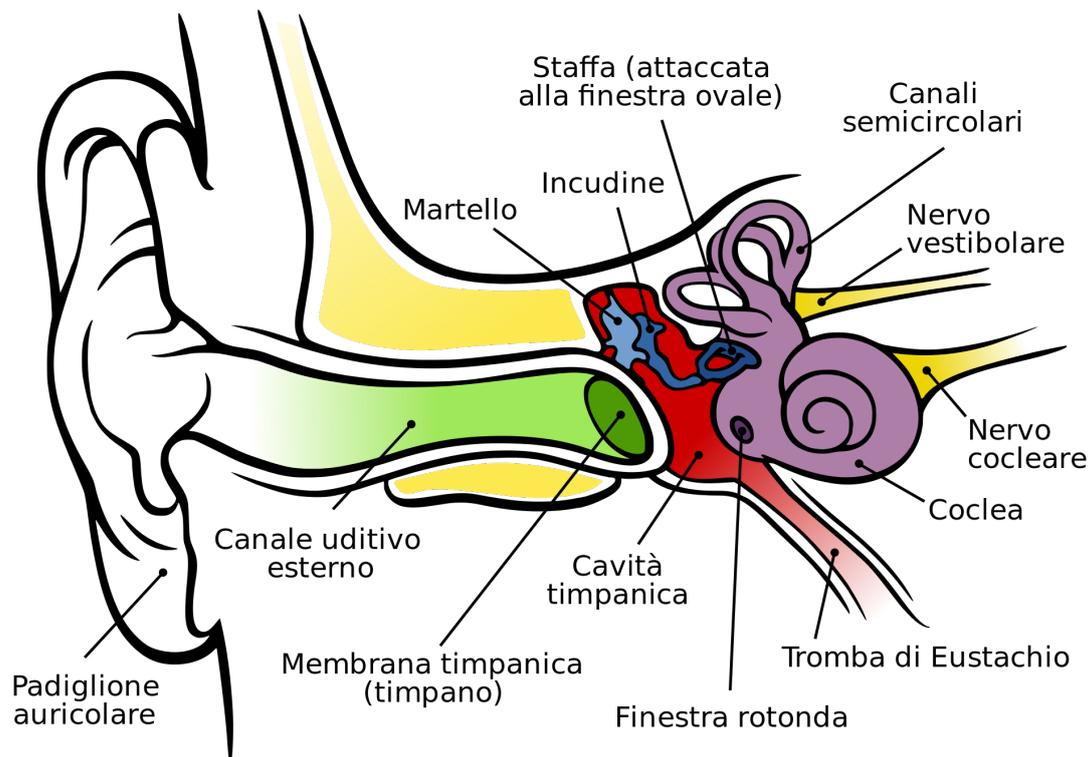


Figura 1.1: Anatomia dell'orecchio (tratta da [1])

prima è formata dai canali semicircolari e dagli organi otolitici (utrículo e sacco) ed è responsabile dell'equilibrio, mentre la seconda, costituita dalla coclea, svolge il compito fondamentale di rilevare e trasdurre i suoni. Essa è composta da tre rampe (o camere): la rampa vestibolare, la rampa media e la rampa timpanica, al cui interno è presente un liquido di nome perilinfà che permette la propagazione delle perturbazioni. Tra la rampa media e la rampa timpanica si trova la membrana basilare, sede del Corti, organo che, grazie alla presenza delle cellule ciliate, permette la vera e propria trasduzione del segnale da meccanico ad elettrico.

Le onde sonore provenienti dall'esterno, non essendo altro che vibrazioni causate da variazioni di pressione, quando giungono alla membrana timpanica mettono in movimento gli ossicini dell'orecchio medio e di conseguenza, tramite la finestra ovale, trasmettono energia meccanica ai liquidi intracocleari. Si può affermare pertanto che l'orecchio medio si comporta come un adattatore di impedenza, poiché permette all'onda di passare da un mezzo rarefatto come l'aria ad uno molto più denso come la perilinfà. Quando poi le perturbazioni giungono all'organo del Corti, il segnale viene trasformato in un impulso elettrico che sarà in grado di propagarsi lungo il nervo acustico, fino a raggiungere le aree della zona temporale responsabili dell'effettiva sensazione uditiva.

Nei prossimi paragrafi, dopo aver fornito le definizioni delle grandezze fondamentali per la descrizione di un'onda sonora e dopo aver presentato una classificazione generale dei potenziali evocati uditivi, si procederà ad un approfondimento riguardante le risposte del tronco encefalico.

## 1.2 Campo dell'udibile e misure di intensità

Le onde sonore, che nell'aria a temperatura ambiente si propagano ad una velocità di circa 344 m/s, sono caratterizzate da frequenza e intensità. In genere la frequenza di un suono ne determina l'altezza e, tanto maggiore è la frequenza, tanto più acuto è il suono percepito. Nell'uomo le frequenze udibili variano da un minimo di 20 ad un massimo di 20000 Hz, mentre in altri animali, come ad esempio il cane, risultano udibili anche frequenze più alte.

L'intensità di un suono, invece, dipende dall'ampiezza dell'onda e solitamente viene espressa tramite la scala dei decibel, una scala relativa in cui l'intensità in *decibel* (dB) è pari a 10 volte il rapporto fra l'intensità del suono in esame e l'intensità di un suono di riferimento. La formulazione matematica tratta da [10] è la seguente:

$$I_{dB} = 10 \cdot \log \frac{I}{I_0} \quad (1.1)$$

e poiché l'intensità del suono è proporzionale al quadrato della pressione si può scrivere:

$$P_{dB} = 20 \cdot \log \frac{P}{P_0} \quad (1.2)$$

con  $P$  pressione del suono in esame e  $P_0$  pressione del suono di riferimento.

Esistono, però, diversi tipi di scale di decibel e in questa tesi ne verranno considerate principalmente due. La prima è la scala SPL (Sound Pressure Level) che va da un minimo di 0, livello corrispondente alla soglia uditiva presa come riferimento (per convenzione  $2 \cdot 10^{-5}$  Pa), ad un massimo di 140, livello oltre il quale si rischia la lesione dell'organo del Corti. La seconda viene detta scala HL (Hearing Level), e utilizza come riferimento un valore di pressione che corrisponde alla soglia sensoriale dell'udito umano, calcolato ad esempio come valore medio tra più persone. In entrambi i casi si deduce che quando si moltiplica per 10 la pressione si cambia livello della scala, aggiungendo 20 dB al livello precedente, ma, mentre la prima scala è oggettiva, la seconda assume valori diversi a seconda dei soggetti analizzati e di norma in audiologia viene utilizzata solo per le audiometrie. Per i *click* ad ampio spettro di frequenze utilizzati in questo studio, invece, è necessario impiegare la scala SPL, in modo da rendere oggettivi

i valori dell'intensità di stimolazione (per degli esempi concreti di corrispondenze tra pressioni espresse in Pascal e in dB si può osservare la Tabella 1.1).

SORGENTE SONORA	PRESSIONE (Pascal)	LIVELLO (dB SPL)
Colpo di fucile a 1 m	200	140
Motore di un jet a 100 m	6-200	110-140
Discoteca	2	100
Traffico intenso a 10 m	0.2-0.6	80-90
Treno in movimento a 10 m	0.02-0.2	60-80
Ufficio rumoroso	0.02	60
TV a volume moderato	0,002-0,02	40-60
Stanza silenziosa	0,0002-0,0006	20-30
Stormire di foglie	0,00006	10
Soglia udibilità a 1000 Hz	0,00002	0

Tabella 1.1: Esempi di corrispondenze tra pressione espressa in Pa e in dB SPL

### 1.3 Classificazione dei potenziali evocati uditivi

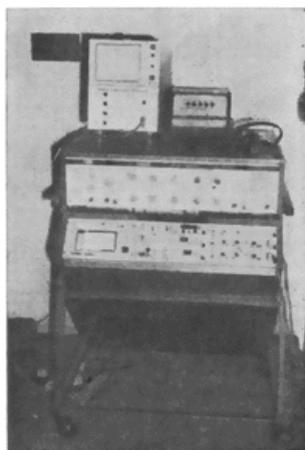
Come introdotto in [11] nel Capitolo 4, la presenza di potenziali elettrici nel cervello, fu notata per la prima volta alla fine del 1800 da Caton, ma solo dopo le scoperte di Berger (1929), che riuscì a registrare il primo EEG sull'uomo, i ricercatori iniziarono a studiare le variazioni di questo tracciato in seguito a delle stimolazioni. In particolare, i primi ad intraprendere studi sulle risposte evocate del sistema uditivo furono Davis e Coll (1939) e, in seguito, grazie allo sviluppo delle tecniche di acquisizione e elaborazione, fu possibile evidenziare le varie risposte provenienti dai diversi segmenti neurosensoriali. La classificazione dei potenziali evocati uditivi avviene solitamente in base al range di latenze in cui il potenziale viene osservato (per latenza si intende il tempo che intercorre tra lo stimolo e la comparsa del segnale in oggetto). Si parla di:

- potenziali precoci (*Early*), se si presentano nei 5 ms successivi allo stimolo, come l'elettrococleografia (ECoG);
- potenziali veloci (*Fast*), se sono contenuti nei 10 ms che seguono lo stimolo, come le risposte del tronco encefalico (potenziali ABR);
- potenziali medi (*Middle*), se si osservano entro i primi 50 ms, come le MLR (Middle Latency Response);
- potenziali lenti (*Slow*), se hanno latenza tra i 50 e i 300 ms, come gli SVR (Slow Vertex Response);

- potenziali tardivi (*Late*), se si presentano dopo oltre 300 ms dallo stimolo, come i CNV (Contingent Negative Variation).

## 1.4 Strumentazione per l'acquisizione

Dagli anni '70 ad oggi l'estrazione dei potenziali evocati è migliorata notevolmente grazie allo sviluppo della tecnologia. I primi sistemi per l'acquisizione, di cui si possono osservare degli esempi in Figura 1.2, erano composti da strumenti di grandi dimensioni e avevano la caratteristica di servirsi di un unico dispositivo per la registrazione e l'estrazione dei segnali, affidando ogni operazione di elaborazione al sistema hardware.



(a) *MKIII Amplaid*



(b) *MK12 Amplaid*

Figura 1.2: Strumenti di acquisizione dei potenziali evocati usati negli anni '70 e '80

Nel corso degli anni si è potuto assistere ad una sensibile riduzione delle dimensioni degli strumenti, fino a giungere ai dispositivi odierni in cui tutti gli algoritmi di elaborazione vengono eseguiti da un software esterno che, manipolando i dati al di fuori dello strumento base, permette di rendere i calcoli molto più efficienti. Una schematizzazione di questo tipo di strumentazione PC-based è mostrata in Figura 1.3, dove i tre blocchi tratteggiati rappresentano dall'alto rispettivamente il preamplificatore, il dispositivo base ed il computer in cui vengono elaborati i dati.

Per generare le risposte evocate è necessario prima di tutto somministrare al soggetto degli stimoli acustici che, dopo essere stati convertiti da digitali ad analogici ed essere stati attenuati, vengono inviati al paziente attraverso delle cuffie. La risposta viene registrata da degli elettrodi che fungono da interfaccia tra scalpo e strumentazione elettronica e, essendo molto limitata in ampiezza (dell'ordine delle centinaia di nanoVolt), essa viene innanzitutto inviata ad un preamplificatore che esegue una prima elaborazione del segnale. A questo punto la risposta può passare al dispositivo base,

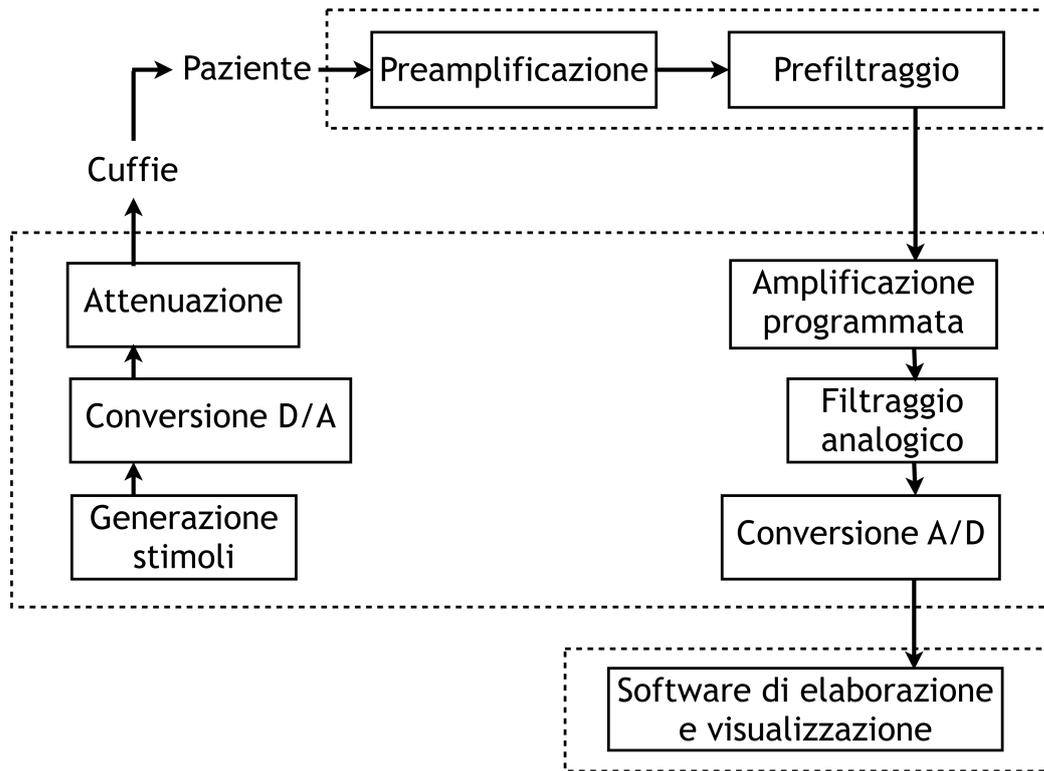


Figura 1.3: Diagramma della strumentazione per l'estrazione dei potenziali evocati. Dall'alto si può osservare il preamplificatore, il dispositivo base ed il computer in cui vengono elaborati i dati

dove viene sottoposta ad un'ulteriore amplificazione programmabile via software e poi filtrata con l'intento di eliminare il più possibile il rumore indesiderato. Infine, per poter analizzare ed elaborare a computer il segnale registrato, è necessario utilizzare un sistema in grado di riconvertire il segnale da analogico a digitale.

## 1.5 Auditory Brainstem Response (ABR)

L'Auditory Brainstem Response (ABR), potenziale analizzato in questo progetto di tesi, le cui caratteristiche sono dettagliatamente descritte in [11] nel Capitolo 4, fu scoperto nei primi anni '70 da Jewett e Coll, che per primi notarono che, in seguito a delle stimolazioni sonore, si potevano registrare delle risposte più lente di quelle elettrococleografiche già conosciute. In seguito, dopo numerose sperimentazioni, è stato possibile operare una standardizzazione della tecnica in esame e dei suoi parametri.

Il potenziale ABR si origina dalla via uditiva primaria del tronco encefalico e, in un soggetto normoudente, è composta da una serie di sette picchi positivi, la cui ampiezza è in genere minore di  $1 \mu V$  (se ne può osservare un esempio ottenuto da dati reali in Figura 1.4). Di questi solo i primi cinque, etichettati per convenzione con numeri romani in progressione, vengono utilizzati per scopi scientifici e clinici.

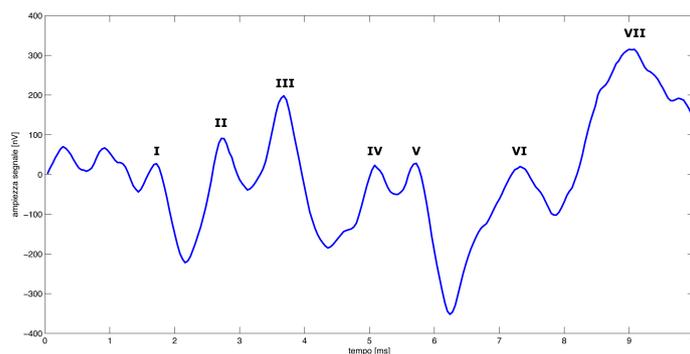


Figura 1.4: Esempio di un ABR di un soggetto normoudente (tracciato ricavato da dati reali registrati con lo strumento Socrates di Hedera Biomedics S.r.l.)

Applicando la trasformata di Fourier al segnale ABR, si ottiene di norma un segnale di frequenza compresa tra 30 e 3000 Hz (lo spettro dell'onda I ad esempio si aggira intorno agli 800 Hz e quello dell'onda V a circa 300 Hz), mentre per l'analisi del tracciato nel dominio del tempo è necessaria una finestra di acquisizione che va dai 10 ms per i soggetti adulti ai 15 ms per i neonati, caso in cui si osserva un ritardo nella generazione dei potenziali dovuto alla fase di formazione definitiva dei corpi del tronco encefalico.

### 1.5.1 Acquisizione del segnale e tipi di stimolo

La tecnica comunemente usata per l'acquisizione dell'ABR consiste nella registrazione di  $N$  tracciati EEG, ognuno successivo ad una stimolazione, in modo da ottenere  $N$  epoche di segnale da elaborare e da cui estrarre il potenziale di interesse. La misura avviene tramite tre elettrodi di superficie, per convenzione posizionati sulla mastoide (elettrodo di riferimento), sulla fronte (elettrodo di massa) e sul vertice del cranio (elettrodo attivo). Prima di posizionarli, bisogna sempre sgrassare la cute con alcol e garza per diminuire la resistenza e ricoprire la pelle di pasta abrasiva nelle zone interessate. Poi, una volta applicati gli elettrodi, si controlla che la loro impedenza rispetto all'elettrodo di terra sia inferiore a 4 KOhm e, in caso contrario, si ripetono le operazioni preliminari e si verifica che non vi siano elettrodi danneggiati. Se ancora non si riesce a raggiungere il valore di impedenza imposto come soglia, è indispensabile che almeno l'elettrodo attivo e l'elettrodo di riferimento siano bilanciati, cioè che la loro impedenza sia simile. In caso contrario si osserverebbe una maggiore sensibilità agli artefatti.

Gli stimoli utilizzati sono solitamente equispaziati nel tempo e possono essere di diverso tipo, tra i più comuni il *click*, generato da un impulso di tensione positivo o negativo, il *tone pip*, tono puro originato da un segnale elettrico sinusoidale finestrato, e il *tone burst*, segnale a frequenza specifica ottenuto da un'onda sinusoidale, modulata in ampiezza da un segnale trapezoidale. Come indicato in [12] nel Capitolo 11, quelli

più largamente impiegati per l'acquisizione dei potenziali ABR sono i *click*, stimoli transitori generati da un impulso di forma rettangolare con tempo di salita e di discesa istantaneo e plateau di  $100 \mu s$ . I *click*, che verranno utilizzati per la registrazione di tutti i segnali analizzati in questa tesi, tra tutti i tipi di stimolazione sono i più efficaci, in quanto la durata limitata dell'impulso contribuisce a minimizzare gli artefatti da stimolo e permette di ottenere una risposta ad ampio spettro (Figura 1.5).

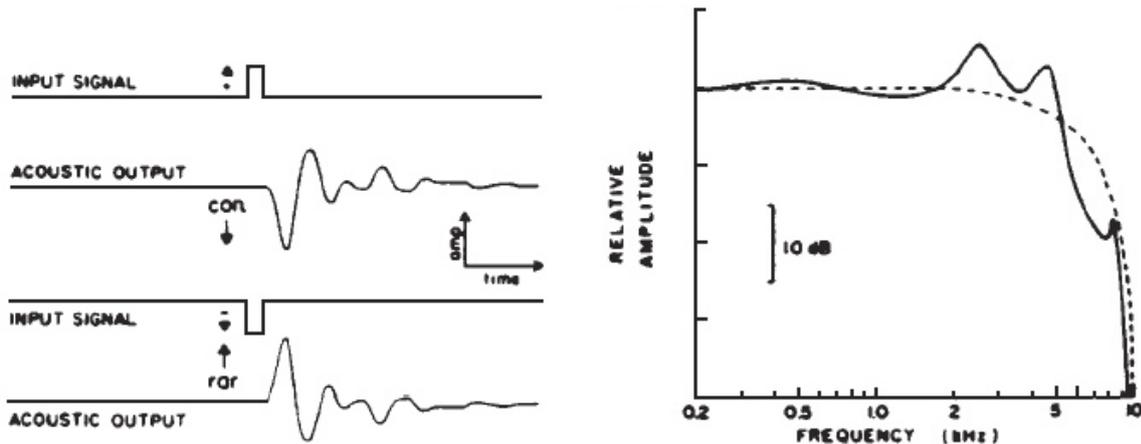


Figura 1.5: Risposta del click e relativo spettro di frequenze (tratta da [6])

Di norma si utilizzano a polarità alternata (Figura 1.6), con cadenza non sincronizzata alla frequenza di rete (50/60 Hz) e ampiezza che dipende dall'intensità desiderata per l'onda di pressione. In questo modo si generano nel trasduttore delle variazioni di pressione acustica in opposizione di fase, rispettivamente di condensazione per transitori a polarità positiva e di rarefazione per transitori a polarità negativa, causando il movimento della membrana basilare verso l'esterno della coclea nel primo caso e verso l'interno nel secondo caso.

I potenziali ABR vengono solitamente acquisiti tramite stimoli con cadenza di 11 click/s, ritmo che consente l'esaurimento della risposta prima dello stimolo successivo ed evita la modificazione delle onde principali che potrebbe avvenire con ritmi di stimolazione più elevata. E' noto, infatti, che aumentando la frequenza di stimolazione, o reciprocamente riducendo l'intervallo di interstimolo (ISI), l'ampiezza delle componenti ABR diminuisce e la loro latenza aumenta.

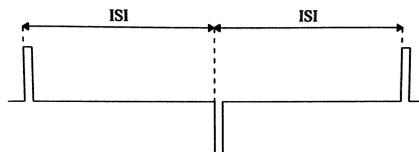


Figura 1.6: Click alternato

### 1.5.2 Parametri clinici di interesse

Il segnale ABR viene analizzato clinicamente in base alle latenze (tempo che intercorre tra lo stimolo e la rilevazione dei picchi) poiché, in soggetti normoudenti, la variabilità intersoggettiva tra di esse è minima. Data la complessità fisiologica del tronco encefalico è molto improbabile che i picchi presentati dal potenziale ABR rappresentino semplicemente l'attivazione sequenziale degli elementi neurosensoriali coinvolti e si ritiene, infatti, che essi non corrispondano ai potenziali sinaptici dei nuclei del tronco, ma che siano il risultato di scariche sincrone di fasci di neuroni. Una schematizzazione di queste corrispondenze, che ancora oggi non sono del tutto chiare, si può osservare in Figura 1.7.

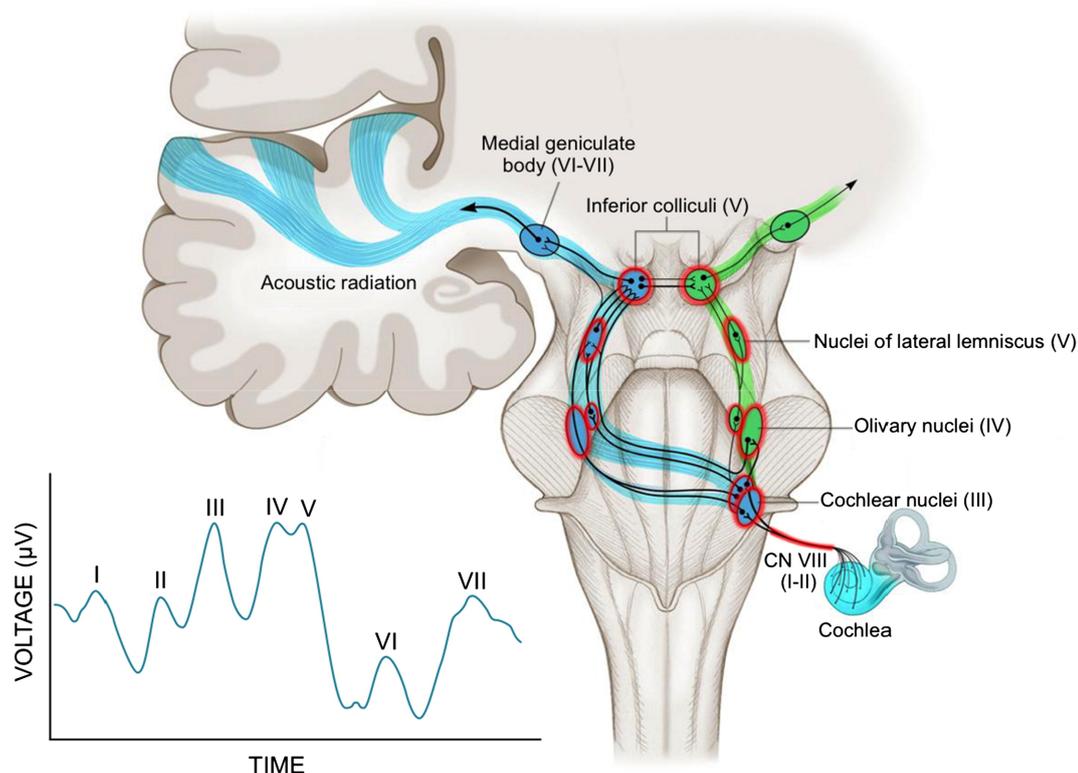


Figura 1.7: Corrispondenza tra le vie del tronco encefalico e i picchi dell'ABR: in verde il percorso ipsilaterale dell'onda acustica, in blu quello controlaterale (tratta da [17])

La componente principale della risposta è l'onda V, la cui latenza, per un soggetto normoudente stimolato con un'intensità pari a circa 90 dB SPL, si aggira tra i 5.5 e i 6 ms ed è seguita da una rapida discesa negativa. A volte l'onda V appare assieme all'onda IV e si parla quindi di complesso IV-V che, nonostante sia di morfologia variabile tra soggetto e soggetto, si può far corrispondere all'attivazione di strutture comprese tra il complesso olivare superiore ed il collicolo inferiore (in particolare al lemnisco laterale). L'onda I ha in genere una latenza di circa 4 ms inferiore all'onda V ed è dovuta al potenziale d'azione del nervo cocleare, in corrispondenza del ganglio spirale.

L'onda II, probabilmente dovuta all'attivazione dei nuclei cocleari, è solitamente di ampiezza più piccola rispetto alle onde precedentemente descritte, mentre l'onda III, molto prominente, ha latenza di circa 2 ms in più rispetto alla I ed è il risultato dell'attivazione di più generatori del complesso olivare superiore. Le onde VI e VII, infine, risultano molto variabili tra i soggetti e la loro origine non è ancora stata chiarita.

### 1.5.3 Utilizzo in clinica

Il grande pregio di questi segnali consiste nel fatto che l'esame ABR può essere effettuato in maniera non invasiva tramite degli elettrodi di superficie posizionati sullo scalpo e non richiede alcun tipo di collaborazione attiva da parte del soggetto, se non il mantenimento di uno stato di quiete. Come spiegato in [11], il test deve essere realizzato con il paziente in posizione rilassata, seduto o sdraiato, in un ambiente insonorizzato e lontano da fonti elettromagnetiche. Non è necessario che il paziente venga preparato tramite una terapia farmacologica, ma in ogni caso il potenziale di risposta non risente di eventuali trattamenti terapeutici quando sono indispensabili. Ad esempio, nel caso in cui i soggetti analizzati siano dei bambini, è opportuno sottoporli a sedazione perché possano rimanere rilassati a lungo.

I potenziali ABR vengono utilizzati in clinica principalmente in due ambiti: in audiologia per la determinazione della soglia uditiva e per le diagnosi di ipoacusia, e in neurologia per valutare la funzionalità delle vie uditive centrali, in un test clinico o durante le operazioni chirurgiche. In presenza di una lesione, infatti, è probabile che l'attività elettrica di uno o più segmenti delle vie uditive venga compromessa e, di conseguenza, è possibile riconoscere delle anomalie in una o più onde del segnale ABR. Per il test audiologico, più semplicemente detto *test di soglia*, vengono solitamente effettuati una serie di test ripetuti, in cui l'ampiezza dello stimolo viene posta prima uguale a 110-90 dB SPL e poi diminuita progressivamente con scatti di 10-20 dB, fino ad arrivare al valore soglia. L'onda V, componente in assoluto più robusta, è spesso l'unica che può essere osservata anche a livelli di stimolazione molto vicini a soglia e proprio per questo motivo viene usualmente utilizzata per valutare la sensibilità uditiva. Un fattore di cui bisogna sempre tener conto, però, è che se si diminuisce l'intensità degli stimoli si osserva un allungamento delle latenze. In particolare, ogni volta che si cala l'intensità di 10 dB SPL, le latenze crescono di circa 0.3 ms: nei soggetti normoudenti si osserva una progressiva scomparsa dei picchi e spesso vicino a soglia risulta visibile solo l'onda V. Nel test otoneurologico, quindi, per poter distinguere chiaramente almeno le onde I, III e V, è necessario utilizzare stimoli di intensità pari ad almeno 90 dB SPL e, una volta ottenuta la risposta, è preferibile effettuare nuovamente il test in modo da poter confrontare picco a picco gli ABR ottenuti in due stimolazioni successive ed ottenere una stima più precisa delle latenze.

## 1.6 Il problema del rumore nell'acquisizione dell'ABR

Come la misura di qualsiasi variabile fisica, anche l'acquisizione del potenziale evocato è affetta da errori e, in particolare, tutti i disturbi che si sovrappongono all'andamento temporale del segnale utile sono interpretabili come rumore. Le sorgenti di disturbo presenti nelle misure ABR sono numerosissime, ma si possono raggruppare in due grandi categorie, descritte dettagliatamente in [9]: gli errori dovuti alla strumentazione e all'ambiente di misura e gli errori di natura biologica causati dal paziente stesso. Gli artefatti di origine non fisiologica che si presentano con maggiore frequenza sono:

- artefatti da strumentazione: sono generati dalla strumentazione EEG. Per rimuoverli è possibile applicare delle tecniche di filtraggio, valutando con attenzione tutti i parametri del filtro poiché non di rado capita che il rumore ed il segnale utile condividano una parte della banda di frequenze;
- artefatti dovuti alla rete di alimentazione: si tratta di rumore additivo alla frequenza di 50/60 Hz (o multipli), che si verifica quando l'apparecchio non è messo a terra in maniera ottimale o quando si sovrappongono alla misura dei disturbi dovuti ad altre apparecchiature. Conoscendo la frequenza critica, il modo più semplice per eliminarlo è l'applicazione di un filtro notch, ma, se oltre al contributo della frequenza fondamentale dell'interferenza è necessario eliminare anche alcune delle sue armoniche, è possibile applicare degli algoritmi più sofisticati che permettono di stimarle tutte e sottrarle dai dati registrati [13];
- artefatti elettromagnetici: dovuti principalmente a fonti di disturbo esterne, spesso ad alta frequenza;
- artefatti da stimolo: dovuti ai campi elettromagnetici generati dalla strumentazione utilizzata per la stimolazione, in particolare le capsule TDH o i vibratorii ossei.

Esistono poi molti segnali di origine fisiologica che sono assimilabili a rumore e che sono molto più difficili da individuare ed eliminare; i più usuali sono:

- artefatti da pelle: si sviluppano in seguito a fenomeni fisiologici come la sudorazione. Questa può causare la variazione dell'impedenza tra pelle ed elettrodo con conseguenti fenomeni di *drift* nel segnale osservato, attenuabili con un filtraggio passa-basso con frequenza di taglio molto piccola;
- artefatti oculari: si sviluppano quando l'occhio ruota, generando dei potenziali che sono facilmente riconoscibili per l'ampiezza nettamente superiore a quella

dell'EEG e per la bassa frequenza. Per rimuoverli si ricorre ad un'analisi simultanea di elettroencefalogramma e elettrooculogramma, tramite delle tecniche di sogliatura;

- artefatti elettromiografici: sono dovuti ai potenziali che si propagano nelle fibre muscolari dell'occhio o in generale della testa, quando avviene il movimento (un artefatto tipico è quello del *blink*, rapida chiusura e riapertura delle palpebre). Essi sono di norma più brevi di quelli cerebrali e sono contenuti in una banda di frequenze più elevata;
- artefatti cardiaci: sono provocati dal battito cardiaco, ma, essendo segnali regolari e ripetibili, risultano facilmente identificabili.

Un altro aspetto da considerare nell'analisi dei potenziali evocati è che essi non possono mai essere misurati separatamente dall'attività elettroencefalografica di fondo, che quindi risulta essa stessa assimilabile a rumore. In particolare, per quanto riguarda l'ABR, l'ampiezza del rumore EEG è circa 100 volte quella dell'evocato, ma i due segnali non possono essere separati tramite filtraggio poiché hanno lo stesso contenuto in frequenza. Il problema dell'estrazione del segnale utile, quindi, non è di immediata risoluzione e nel corso degli anni sono state ideate diverse tecniche per ottenere un segnale con il maggior rapporto segnale-rumore possibile.<sup>1</sup>

## 1.7 Scopo della tesi e presentazione

In questo lavoro di tesi alcune delle delle tecniche di estrazione dei potenziali evocati ABR sono state implementate in ambiente Matlab e successivamente applicate a dei dati reali acquisiti con uno strumento realizzato da Hedera Biomedics S.r.l.. Gli scopi perseguiti sono principalmente tre:

- miglioramento della morfologia del potenziale evocato, anche in presenza di artefatti, in modo da rendere individuabili senza ambiguità tutti i picchi delle onde principali;
- riduzione dei tempi di test, fattore di fondamentale importanza dal punto di vista clinico-operativo;
- ottimizzazione del costo degli algoritmi, con l'intento di renderli utilizzabili in tempo reale.

---

<sup>1</sup>Il rapporto segnale-rumore (SNR) è l'indice utilizzato per quantificare l'entità dei disturbi, definito come il rapporto tra il valore quadratico medio del segnale e quello del rumore.

---

I capitoli della tesi sono strutturati come segue: il Capitolo 2 è dedicato alla presentazione dello strumento utilizzato per la registrazione dei dati, mentre nel Capitolo 3 sono descritti gli algoritmi che nel corso degli anni sono stati ideati per l'elaborazione dei segnali ABR, con relativi artifici per l'ottimizzazione del codice. Dopo aver chiarito su quali metodologie si concentrerà lo studio, nel Capitolo 4 sarà presentata la tecnica utilizzata per la valutazione della velocità di convergenza degli algoritmi, in grado di arrestare le acquisizioni quando viene raggiunto un numero di sweep sufficiente per ottenere un potenziale evocato visibilmente stabile. I capitoli 5 e 6, invece, sono dedicati ai risultati, divisi rispettivamente per qualità diagnostica e velocità di convergenza ad un tracciato leggibile e facilmente utilizzabile ai fini della diagnosi.



# Capitolo 2

## Data Base

Tutti i dati utilizzati in questo lavoro di tesi sono stati registrati con un nuovo dispositivo clinico di nome Socrates che sfrutta la tecnologia PC-based introdotta nel Paragrafo 1.4. Nei prossimi paragrafi saranno descritti i dettagli tecnici dello strumento in oggetto e dei dispositivi ausiliari (cuffie ed elettrodi) impiegati per la rilevazione dei dati.<sup>1</sup>

### 2.1 Il dispositivo Socrates

Lo strumento Socrates (Figura 2.1), prodotto da Hedera Biomedics S.r.l., azienda italiana che realizza software ed apparecchi elettromedicali, è un dispositivo a due canali indipendenti che permette l'acquisizione di segnali elettrofisiologici di bassa intensità generati da stimolazione acustica.

Il dispositivo base (Figura 2.1) è interfacciato con un software denominato Helix, in grado di gestire in maniera sicura tutti i dati dei pazienti e degli esami relativi. La comunicazione dei dati tra lo strumento ed il computer avviene attraverso una porta USB 2.0 e tutti gli algoritmi di elaborazione vengono eseguiti direttamente dal software, che, a partire dalle epoche di segnale contenenti sia rumore EEG che segnale utile, permette di ottenere le risposte evocate incognite senza bisogno di ulteriori manipolazioni del segnale. Il dispositivo è dotato di due stadi di amplificazione, il primo di preamplificazione fisso ed il secondo programmabile via software. Il preamplificatore, (Figura 2.2) è collegato alla base mediante un cavo a norma medica e alla rete elettrica con un alimentatore interno conforme anch'esso alle regole di protezione previste.

---

<sup>1</sup>Tutte le specifiche tecniche del dispositivo Socrates e le immagini relative che sono presenti in questo capitolo sono state fornite da Hedera Biomedics S.r.l.

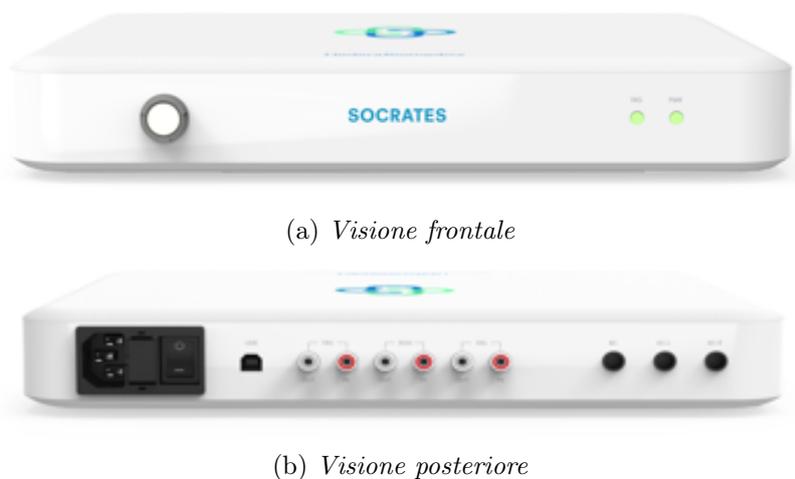


Figura 2.1: Dispositivo base utilizzato per la registrazione dei dati

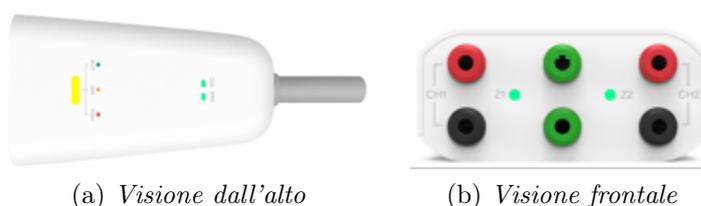


Figura 2.2: Preamplicatore collegato via cavo al dispositivo Socrates e relativi ingressi per gli elettrodi da applicare al paziente

### 2.1.1 Stimolazione

Per evitare possibili artefatti elettromagnetici generati dalle cuffie esterne, la stimolazione è stata effettuata tramite delle cuffie a inserto EAR Tone ER-3A, con trasduttori che rispettano la normativa ISO0389-1-9 e calibrati con strumentazione professionale.

Socrates consente di scegliere il tipo di stimolazione da sottoporre al paziente e, inoltre, quando il medico lo ritiene necessario, esso permette di applicare la correzione nHL per cambiare la scala delle intensità, passando così dai dB SPL ai dB HL. In Figura 2.3 si può osservare un esempio di come il software gestisce il burst e il click, con i relativi parametri modificabili evidenziati in azzurro. Nonostante le potenzialità descritte, per questo studio si è deciso di utilizzare sempre i click, in modo da poter avere una risposta ad ampio spettro di frequenze (per una descrizione dettagliata delle caratteristiche del click si veda il paragrafo 1.5.1). In particolare sono stati impiegati stimoli a polarità alternata, ognuno di durata di  $100 \mu s$ , con cadenza di 11 click/s e intensità scelta a seconda delle esigenze del test.

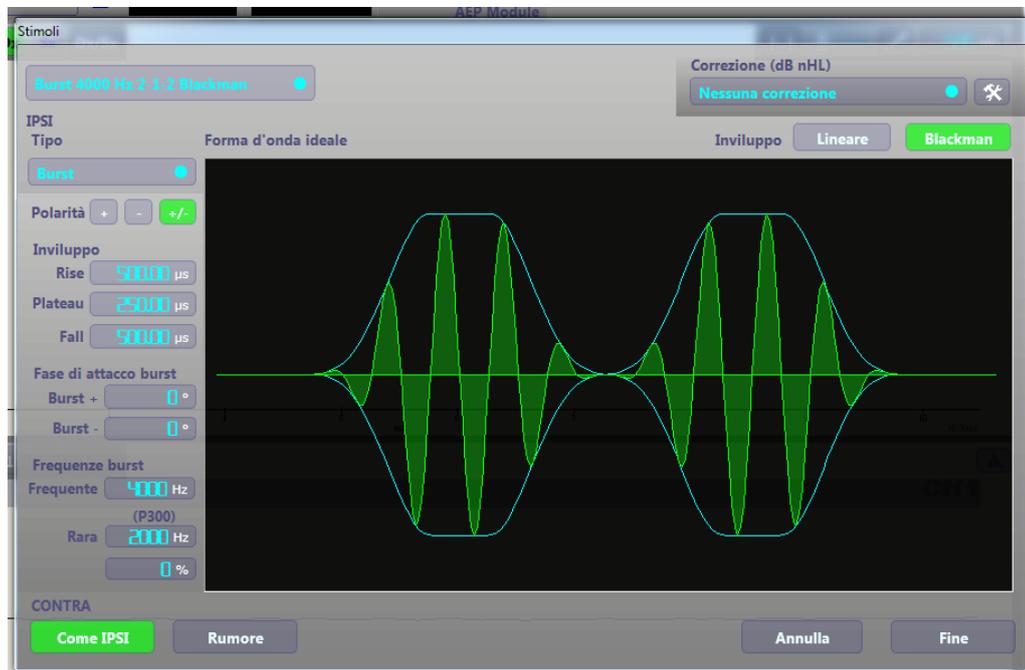
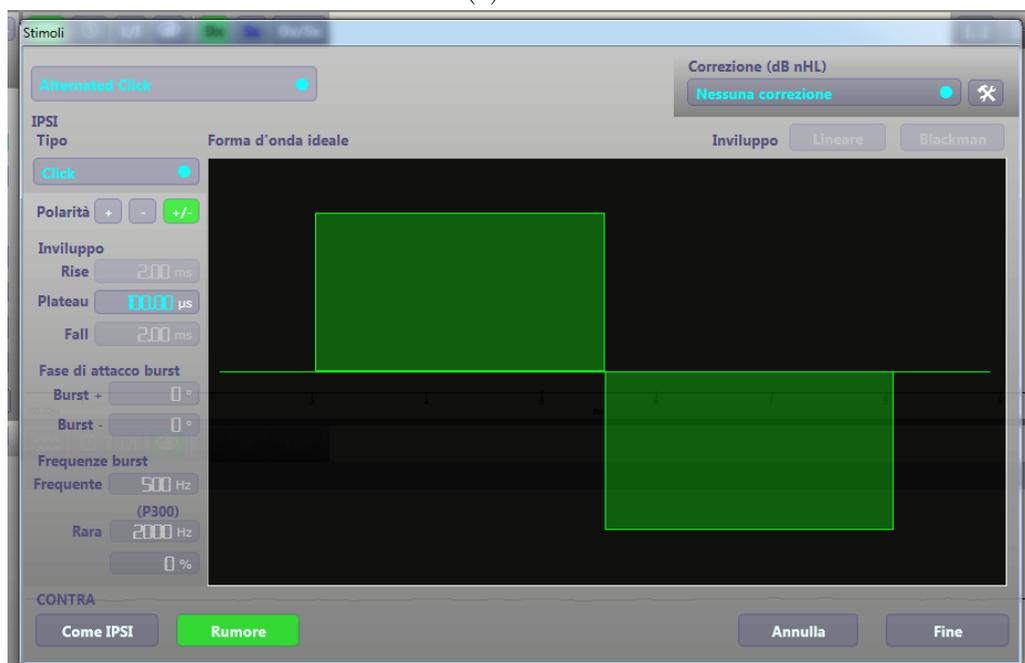
(a) *Burst*(b) *Click*

Figura 2.3: Esempi di stimolazioni consentite dallo strumento

### 2.1.2 Acquisizione del segnale

La registrazione del segnale è stata effettuata utilizzando un unico canale di acquisizione, mediante degli elettrodi a coppetta, silverplate, o snap-on, che sono stati applicati al paziente secondo le configurazioni previste dal test ABR descritte nel paragrafo 1.5.1. Per un'ulteriore chiarificazione si osservi la disposizione in Figura 2.4, in cui l'elettrodo attivo è raffigurato in rosso, quello di riferimento in nero e quello di massa in verde.

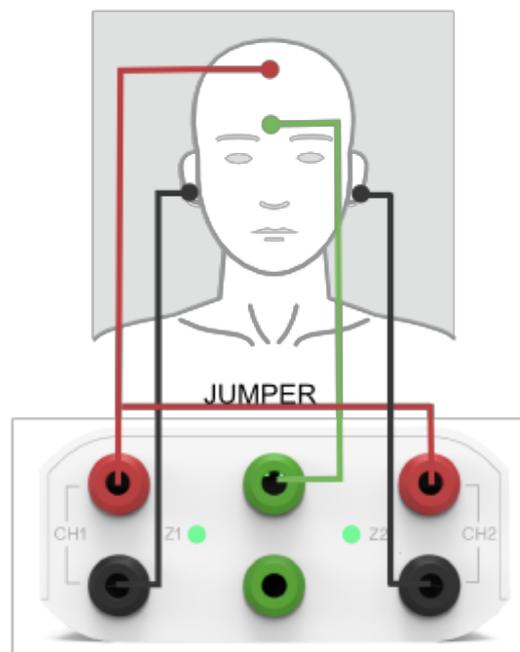


Figura 2.4: Configurazione degli elettrodi per il test ABR. CH indica il canale utilizzato e Z il led di impedenza per il canale relativo. Il colore rosso rappresenta l'elettrodo positivo, il nero il negativo, il verde il comune

### 2.1.3 Filtri utilizzati

Il grado di elaborazione successivo ad acquisizione e amplificazione è il filtraggio. Per i dati del presente studio sono stati utilizzati i filtri analogici in Figura 2.5. In particolare è importante sottolineare la presenza di un filtro notch, utile ad eliminare le eventuali interferenze causate dalla frequenza di rete, e di altri due filtri, un passa alto ed un passa basso, che combinati insieme permettono di considerare tutte le componenti del segnale con frequenza compresa tra 100 e 2500 Hz. In tal modo il segnale ABR, il cui spettro è ampiamente contenuto in questa banda di frequenze, potrà essere completamente ricostruito. Infine, prima di essere inviati all'elaboratore, i dati sono stati digitalizzati tramite un convertitore analogico-digitale a 16 bit.



Figura 2.5: Filtri analogici utilizzati: filtro Notch attivo, HPF=High Pass Filter, LPF=Low Pass Filter, Preamp HPF=frequenza di prefiltraggio

Lo strumento prevede inoltre l'utilizzo di filtri digitali sia on line che off line, che rappresentano un potente strumento per lo smoothing del segnale. Questi però non sono stati impiegati per la registrazione dei dati del presente lavoro di tesi, così da poter valutare le qualità oggettive degli algoritmi implementati senza la presenza di artifici che potrebbero alterare la morfologia della risposta.

## 2.2 Esempi di tracciati

Per questo studio tutte le acquisizioni, costituite da circa 730 epoche di segnale per i test otoneurologici e da oltre 1400 per i test di soglia, sono state salvate su disco per una successiva elaborazione offline e, come si vede negli esempi di Figura 2.6, ogni sweep registrata comprende 20 ms di acquisizione. I primi 10, corrispondenti al prestimolo, sono costituiti da 250 campioni di tracciato elettroencefalografico di fondo, mentre i rimanenti, registrati dopo la stimolazione, comprendono sia rumore EEG che potenziale evocato.

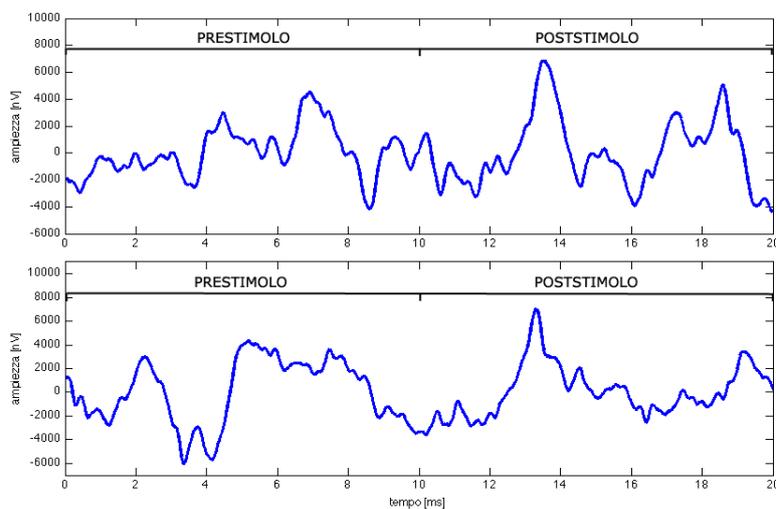


Figura 2.6: Esempi di sweep grezze registrate dal dispositivo Socrates

I tracciati memorizzati, se elaborati nell'insieme, permettono di ricavare i potenziali ABR di interesse che, come si osserva nell'esempio di Figura 2.7 ottenuto da dati reali, sono dei segnali di ampiezza significativamente minore rispetto ai tracciati di Figura 2.6. Per una corretta interpretazione clinica del potenziale in oggetto è necessario che siano sempre individuabili i picchi delle onde principali (per i dettagli relativi ai picchi e alle latenze del segnale ABR si veda il Paragrafo 1.5.2) e, nel tentativo di migliorare la morfologia del segnale, nel corso degli anni sono state applicate diverse tecniche per l'estrazione del segnale, che saranno descritte nel dettaglio nel prossimo capitolo.

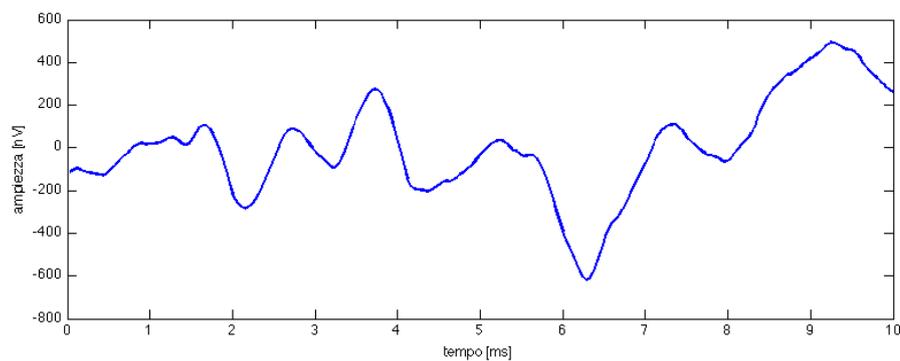


Figura 2.7: Esempio di potenziale evocato ABR ricavato dai dati acquisiti tramite il dispositivo Socrates

# Capitolo 3

## Metodi per la misura dei potenziali evocati ABR

Il presente capitolo è finalizzato alla descrizione dei diversi algoritmi che sono stati sviluppati nel corso degli anni per l'estrazione del potenziale ABR, con particolare attenzione alle scelte che sono state effettuate per i modelli dei segnali e per i parametri relativi. Inoltre, per ogni metodologia considerata, saranno evidenziati da una parte gli aspetti positivi e dall'altra quelli negativi che spesso hanno spinto ad una ricerca di ulteriori soluzioni e, dopo aver presentato uno stato dell'arte delle tecniche di elaborazione, si chiarirà quali sono gli algoritmi che sono stati implementati in questo studio e che saranno poi messi a confronto nei capitoli successivi. Considerando di avere sempre a disposizione  $N$  epoche di segnale contenenti sia potenziale evocato che attività elettroencefalografica spontanea, l'ipotesi comune a tutte le tecniche analizzate è di assumere per ogni sweep un modello additivo del tipo:

$$y(t) = u(t) + v(t) \quad (3.1)$$

dove  $u(t)$  è il segnale ABR di risposta allo stimolo e  $v(t)$  il rumore EEG di fondo.

### 3.1 Media Sincrona

Come spiegato in [19], una delle tecniche maggiormente utilizzate nella Teoria dei Segnali al fine di migliorare il rapporto segnale-rumore dei dati a disposizione è la *Media Sincrona*. Essa può essere applicata solo se, oltre alla precedente assunzione sul modello di misura, sono verificati i seguenti enunciati:

1. il potenziale  $u(t)$  non varia nel tempo, rimanendo costante per ogni sweep;
2. il rumore EEG è stazionario e a media nulla durante tutta la registrazione;

3. il rumore EEG è indipendente da sweep a sweep.

Dopo aver allineato le epoche di segnale in modo che siano sincrone con l'invio dello stimolo, per l'estrazione dell'evocato si può procedere eseguendo una media aritmetica, sommando tra loro tutte le sweep a disposizione e dividendo per il numero  $N$  di epoche considerate:

$$\hat{u}(t) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N y_i(t). \quad (3.2)$$

Tenendo presente l'ipotesi dell'invarianza del potenziale  $u(t)$  e considerando nulla la media del rumore EEG, si può dimostrare che lo stimatore descritto è non polarizzato, cioè che la sua aspettazione tende al valore vero:

$$\hat{u}(t) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N y_i(t) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N u_i(t) + \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N v_i(t) = u(t) + \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N v_i(t) \quad (3.3)$$

$$E[\hat{u}(t)] = u(t) + \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N E[v_i(t)] = u(t) \quad (3.4)$$

e inoltre, considerando l'EEG di fondo un processo stazionario indipendente da sweep a sweep, si deduce la sua consistenza (la varianza di  $\hat{u}$  tenderà a zero con il crescere del numero  $N$  di sweep mediate, rendendo così la stima sempre più stabile):

$$\begin{aligned} var[\hat{u}(t)] &= E[(\hat{u}(t) - u(t))^2] = E\left[\left(\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N v_i(t)\right)^2\right] = \\ &= \frac{1}{N^2} \sum_{i=1}^N E[v_i^2(t)] + \frac{1}{N^2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N E[v_i(t)v_j(t)] = \frac{1}{N^2} N\sigma_i^2 = \frac{1}{N}\sigma_i^2. \end{aligned} \quad (3.5)$$

A questo punto, se si considera il rapporto segnale-rumore definito come:

$$SNR = \frac{\sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N y^2(t)}}{\sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N v^2(t)}} \quad (3.6)$$

si nota che dopo l'operazione di media, questo risulta migliorato di un fattore  $\sqrt{N}$ .

Le proprietà appena descritte, unite al fatto che l'algoritmo è molto semplice da implementare, hanno fatto sì che la Media Sincrona diventasse lo strumento di uso comune ai clinici per l'analisi dei potenziali evocati. Alcune delle ipotesi su cui si basa, però, spesso non sono veritiere e rischiano di portare a soluzioni subottime. In primo luogo non è provato che il potenziale evocato rimanga costante per tutto

il tempo della registrazione e l'ipotesi della sua invarianza potrebbe quindi essere una forzatura. Un'altra assunzione critica è quella che riguarda la stazionarietà del rumore: è noto infatti che l'attività elettroencefalografica si mantiene stazionaria per al massimo qualche secondo, quindi sempre meno dell'intera durata di un esame ABR. I ricercatori sono stati quindi spinti ad ideare delle tecniche di analisi più sofisticate, puntando principalmente a due obiettivi: da un lato il miglioramento del rapporto segnale-rumore del potenziale evocato e, dall'altro, la riduzione del numero di epoche necessarie per l'elaborazione dei dati, in modo da rendere l'algoritmo il più efficiente possibile.

## 3.2 Media Pesata

Uno dei primi approcci che sono stati utilizzati per rilasciare l'ipotesi di stazionarietà del rumore EEG è la *Media pesata*. La tecnica consiste nel pesare ogni singola epoca di segnale prima di eseguire la media e, come è stato dimostrato in [4] tramite delle prove sperimentali, essa è in grado di migliorare notevolmente il rapporto segnale-rumore rispetto all'algoritmo classico. Il peso viene assegnato considerando più rilevanti le epoche poco rumorose e il primo approccio per calcolarlo può essere quello di valutare la varianza campionaria della sweep grezza contenente sia rumore EEG che segnale utile, e prendere come peso il suo reciproco. Però, per evitare che il contributo del potenziale sovrapposto modifichi la varianza del rumore, si può pensare di considerare una sweep di solo rumore EEG immediatamente precedente allo stimolo, in modo che la sua varianza sia confrontabile con quella della sweep successiva contenente anche l'evocato (come è noto dalla letteratura l'EEG per brevi intervalli di tempo si mantiene stazionario). Calcolato poi il peso  $w_i$  della sweep  $i$ -esima come il reciproco della varianza ottenuta, il potenziale  $u(t)$  sarà stimato come:

$$\bar{u}(t)^W = \frac{1}{\sum_{i=1}^N w_i} \sum_{i=1}^N w_i y_i(t) \quad (3.7)$$

dove  $y_i$  corrisponde alla sweep grezza di poststimolo e  $N$  è il numero totale di epoche a disposizione.

## 3.3 Mediana

Una possibile alternativa consiste nell'ordinare i campioni in base alla loro ampiezza in maniera indipendente per ogni istante di tempo, ed utilizzare la mediana per la stima del potenziale. La formulazione matematica tratta da [18] prevede che per ogni istante

di tempo, dopo aver ordinato i dati in ordine crescente, venga calcolata la mediana dei campioni a disposizione: nel caso si abbiano  $(2M+1)$  dati, con  $M$  intero positivo, la mediana corrisponde alla  $(M+1)$ -esima osservazione; se, invece, il numero dei dati è pari a  $2M$ , la mediana è definita come il valor medio tra i campioni  $M$  e  $(M+1)$ .

Eseguendo l'ordinamento in maniera indipendente per ogni istante di campionamento, l'algoritmo non risente della non stazionarietà del rumore EEG all'interno di ogni epoca e inoltre, grazie all'utilizzo della mediana, permette di ottenere dei risultati robusti agli outliers, cosa che può essere molto utile quando si hanno a disposizione poche sweep di segnale. Quest'ultimo aspetto, però, potrebbe portare ad una perdita di informazione utile e ci si aspetta che i risultati possano essere anche essere peggiori di quelli della Media Sincrona.

### 3.4 Medie Trimmed

Con lo scopo di combinare i vantaggi di media e mediana, in [15] sono stato proposti degli algoritmi che da un lato cercano di rilasciare l'ipotesi di stazionarietà del rumore e dall'altro di non escludere informazione utile. Questi stimatori, che utilizzano i dati ordinati come nel caso della mediana, prevedono di scartare o modificare i campioni agli estremi e poi mediare i rimanenti tramite media aritmetica. Nei prossimi paragrafi sarà descritta nel dettaglio prima la versione più semplice dell'algoritmo, la *Trimmed Mean*, e poi saranno introdotte le sue varianti (*Winsored Mean* e *Tanh Mean*).

#### 3.4.1 Trimmed Mean

La Trimmed Mean, dopo aver ordinato i dati come avveniva per la mediana, prevede di eliminare i campioni agli estremi e di eseguire una media convenzionale tra quelli rimanenti. Indicando con  $x_i$  il singolo campione, l'algoritmo esegue quindi una sorta di media pesata per ogni istante di tempo  $t$ :

$$\hat{u}_t = \sum_{i=1}^N \omega_i x_i \quad (3.8)$$

dove il peso è calcolato nel modo seguente:

$$\omega_i = \begin{cases} \frac{1}{N - 2p}, & \text{se } p + 1 \leq i \leq N - p \\ 0, & \text{altrimenti} \end{cases} \quad (3.9)$$

con  $p$  corrispondente al numero di campioni da eliminare ad ogni estremo. Considerando  $p = \alpha N$ , l'unico parametro da gestire è la percentuale di dati da scartare  $\alpha$ . Se

questa è vicina a 0, i risultati tenderanno a quelli della media convenzionale e, viceversa, quando  $\alpha$  tende al 50% il potenziale finale sarà molto simile a quello calcolato con la mediana. In genere nelle implementazioni si sceglie di considerare un  $\alpha$  che sia un buon compromesso tra le due situazioni.

Se tarato nel modo giusto, questo algoritmo consente di includere nella media la maggior parte dei campioni utili ma, per limitare ancora di più il rischio di perdita di informazione, sono state prese in considerazione delle tecniche che, al posto di ignorare i dati agli estremi, li sostituiscono con altri valori.

### 3.4.2 Winsorized Mean

Un primo approccio è la Winsorized Mean, in cui il segnale viene costruito esattamente come con la Trimmed Mean, con una piccola eccezione riguardante i pesi, che vengono calcolati come:

$$\omega_i = \begin{cases} 0, & \text{se } i \leq p \text{ oppure } i \geq N - (p - 1) \\ \frac{p+1}{N}, & \text{se } i = p + 1 \text{ oppure } i = N - p \\ \frac{1}{N}, & \text{se } p + 2 \leq i \leq N - (p + 1) \end{cases} \quad (3.10)$$

### 3.4.3 Tanh Mean

Per ridurre ulteriormente i problemi dovuti alla sovra-robustezza, una possibile alternativa è quella di utilizzare un altro tipo di algoritmo, strutturato come i precedenti, ma che utilizza come pesi delle funzioni della tangente iperbolica, in particolare:

$$\omega_i = \begin{cases} \tanh(ki) + s, & \text{se } i < \frac{N}{2} \\ -\tanh((k(i - \frac{N}{2}))) + s, & \text{se } i \geq \frac{N}{2} \end{cases} \quad (3.11)$$

In questo caso gli unici parametri in gioco sono  $k$  e  $s$ , che possono essere variati fino ad ottenere la funzione peso desiderata, che sarà differente ogni volta che si considera un numero diverso di epoche di segnale; nell'implementazione effettuata in questo lavoro di tesi, ad esempio, sono stati scelti  $k = 0.02$  e  $s = -0.3$ .

In Figura 3.1 si può osservare una rappresentazione grafica delle funzioni peso utilizzate dagli algoritmi Trimmed Mean, adattate ai dati a disposizione per l'esperimento.

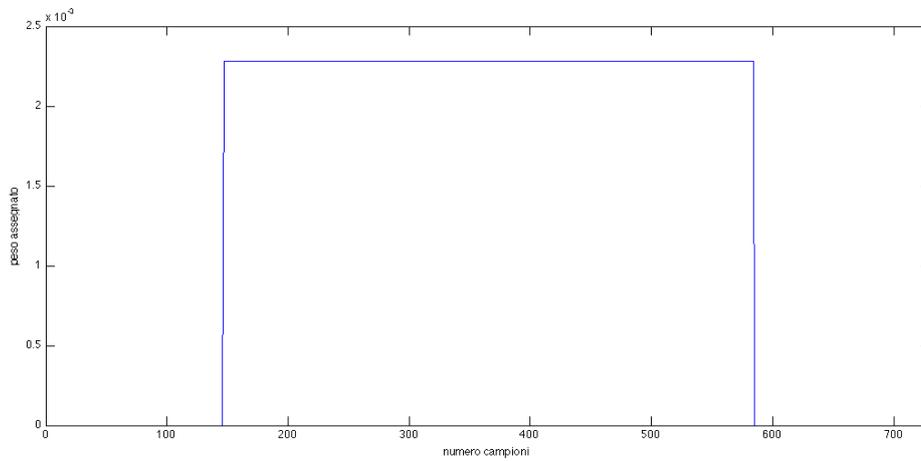
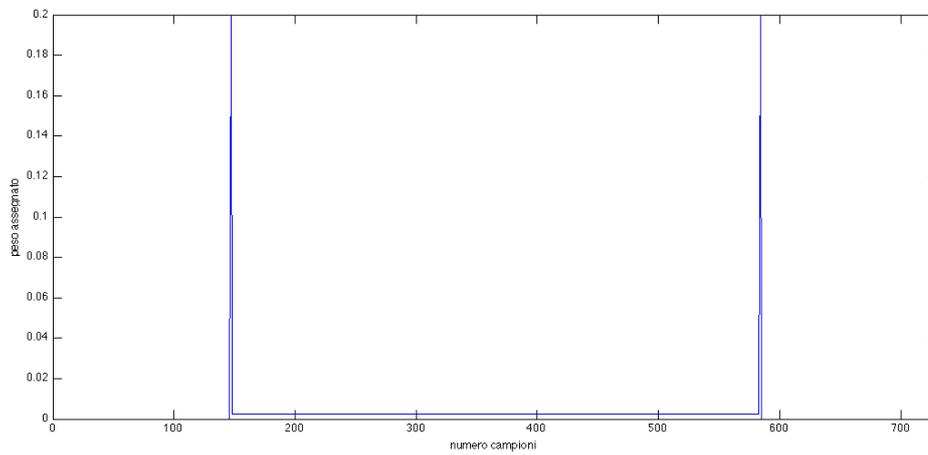
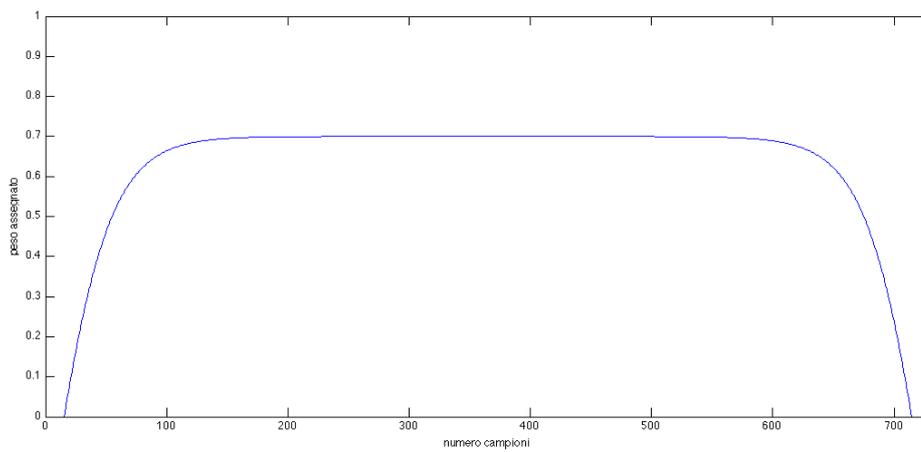
(a) *Pesì Media Trimmed*(b) *Pesì Media Winsorized*(c) *Pesì Media Tanh*

Figura 3.1: Funzioni peso utilizzate negli algoritmi Trimmed Mean

## 3.5 Approccio bayesiano

Tutte le tecniche di elaborazione viste finora si limitano ad utilizzare i dati senza considerare nessun tipo di informazione statistica a priori. Anche gli algoritmi basati sul filtro di Wiener, utilizzati fin dagli anni '80, si servono di spettri calcolati a posteriori dai dati, cosa che, unita all'assunzione che sia il rumore EEG che il potenziale incognito siano costanti da sweep a sweep, potrebbe portare a soluzioni subottime, senza considerevoli miglioramenti rispetto alla media sincrona [2].

Come spiegato in [21] e [3], però, è possibile esplicitare dei modelli a priori per le grandezze in esame ed utilizzarli per migliorare la stima del potenziale evocato. L'algoritmo proposto dagli autori è basato sulla teoria della stima alla Bayes e prevede di stimare il vettore incognito considerando non solo l'informazione dei dati (*a posteriori*), ma anche la conoscenza *a priori* derivante da modelli statistici dei segnali in oggetto. Tralasciando le dipendenze dal tempo  $t$  per semplicità di notazione, per le singole acquisizioni verrà considerato sempre un modello del tipo:

$$y = u + v \quad (3.12)$$

e, considerando  $u$  e  $v$  vettori aleatori  $n$ -dimensionali con  $n$  pari al numero di campioni acquisiti dopo lo stimolo, per trovare il vettore incognito  $u$  si potrà impostare un problema di stima lineare a minima varianza d'errore. Per ogni epoca di segnale acquisita, l'obiettivo sarà quindi quello di stimare il vettore  $\hat{u}$  linearmente dipendente da  $y$ , tale che sia minimizzata la norma dell'errore di stima

$$E[ \| u - \hat{u} \|^2 ]. \quad (3.13)$$

In particolare, ipotizzando  $u$  e  $v$  scorrelati tra loro e a media nulla, con matrici di covarianza a priori rispettivamente uguali a  $\Sigma_u$  e  $\Sigma_v$ , la migliore stima lineare di  $u$  si può ricavare risolvendo il seguente problema di ottimizzazione:

$$\arg \min_{\hat{u}} [(y - \hat{u})^T \Sigma_v^{-1} (y - \hat{u}) + \hat{u}^T \Sigma_u^{-1} \hat{u}] \quad (3.14)$$

in cui la funzione costo è costituita da due addendi, il primo indicante la distanza della stima  $\hat{u}$  dai dati e il secondo la sua aderenza all'informazione a priori. Il problema quadratico descritto ammette soluzione in forma chiusa pari a:

$$\hat{u} = (\Sigma_v^{-1} + \Sigma_u^{-1})^{-1} \Sigma_v^{-1} y. \quad (3.15)$$

### 3.5.1 L'informazione a priori

Per la risoluzione dell'Eq 3.15 è essenziale stimare le matrici di covarianza a priori dei vettori coinvolti, ma, mentre per il rumore  $v$  si possono dedurre delle informazioni di tipo quantitativo, per quanto riguarda il potenziale incognito  $u$ , non essendo possibile calcolare direttamente il suo contributo, è necessario introdurre un modello probabilistico.

Come noto dalla letteratura, supponendo che il rumore EEG rimanga stazionario per piccoli intervalli di tempo, per descriverlo all'interno di una singola sweep (di norma lunga al massimo qualche decina di millisecondi) è possibile impiegare un modello Auto-Regressivo (AR). Ipotizzando quindi che per ogni epoca di segnale si abbiano a disposizione sia dei dati acquisiti prima dello stimolo sia dei dati immediatamente successivi, il modello AR può essere stimato separatamente per ogni acquisizione a partire dai campioni di prestimolo contenenti solo attività elettroencefalografica di fondo. Una volta ottenuti i parametri del modello, la matrice  $\Sigma_v$  può essere espressa come segue:

$$\Sigma_v = \sigma^2(A^T A)^{-1} \quad (3.16)$$

dove  $A$  è la matrice di Toeplitz  $n$ -dimensionale in cui la prima colonna corrisponde al vettore  $[1, a_1, a_2, \dots, a_p, 0, \dots, 0]^T$  con  $\{a_k\}_{k=1, \dots, p}$  coefficienti del modello AR, e  $\sigma^2$  è la varianza del rumore bianco che pilota il modello. Nell'implementazione in genere, per la stima dei parametri  $a_k$  e della varianza  $\sigma^2$  viene utilizzata la funzione *ar* di Matlab che si basa sulle equazioni di Yule-Walker, mentre per la scelta dell'ordine  $p$  si impiega il criterio FPE (Final Prediction Error).

Per il vettore  $u$ , invece, le uniche informazioni che si hanno a disposizione riguardano la sua regolarità. Considerando  $u$  come una realizzazione di un processo aleatorio, per descriverlo è possibile impiegare il modello *random-walk*, nella sua forma base o nelle sue versioni integrate. L'idea è quella di assumere che due campioni vicini differiscano di una quantità limitata, ipotizzando che la differenza  $\Delta u_k = u_k - u_{k-1}$  tra due campioni successivi sia una variabile aleatoria  $w_k$  a media nulla e varianza  $\lambda^2$ . Considerando le sue differenze  $m$ -esime si ottiene un modello del tipo:

$$(\Delta u_k)^m = (u_k - u_{k-1})^m = w_k \quad (3.17)$$

in cui il processo  $u_k$  viene detto rumore bianco plurintegrato. Utilizzando quindi il modello descritto, la matrice di covarianza del potenziale incognito  $u$  può essere espressa nel modo seguente:

$$\Sigma_u = \lambda^2(F^T F)^{-1} \quad (3.18)$$

dove  $F = \Delta^m$ , con  $\Delta$  matrice di Toeplitz  $n$ -dimensionale in cui la prima colonna è pari

a  $[1, -1, 0, \dots, 0]^T$  e m grado di integrazione del modello.  $\lambda^2$ , invece, corrispondente alla varianza del rumore di ingresso, è un indice del grado di regolarità del processo, ma, poiché non è disponibile a priori, andrà stimato tramite delle tecniche di regolarizzazione che verranno approfondite nel paragrafo successivo.

### 3.5.2 Scelta dei parametro $\gamma$ : criterio di Discrepanza

Inserendo le matrici 3.16 e 3.18 nell'equazione 3.15, e assumendo  $\gamma = \sigma^2/\lambda^2$ , si ottiene:

$$\hat{u} = (A^T A + \gamma F^T F)^{-1} A^T A y. \quad (3.19)$$

Come visto in precedenza, il parametro  $\lambda^2$  non è disponibile a priori e di conseguenza per stimare il valore ottimo di  $\gamma$  è necessario ricorrere all'impiego di criteri di regolarizzazione. La scelta di questo parametro è fondamentale in quanto permette di pesare nel modo opportuno i due addendi dell'Eq 3.19: se  $\gamma$  è piccolo, lo stimatore tenderà a dare più importanza ai dati che all'informazione a priori, viceversa, se assume valori elevati, l'informazione a priori acquisterà molto più rilievo, ottenendo come risultato delle stime più *smooth*.

Per la scelta del parametro in oggetto, nel presente lavoro è stato scelto di utilizzare il criterio di Twomey, detto anche criterio di Discrepanza. Definita la seguente variabile aleatoria che rappresenta il quadrato della somma dei residui pesati:

$$WRSS(\gamma) = (y - \hat{u}(\gamma))^T A^T A (y - \hat{u}(\gamma)) \quad (3.20)$$

per ogni realizzazione del processo  $y$ , il criterio prevede di far variare il parametro  $\gamma$  all'interno di un range di valori predefiniti, fino a che non risulterà soddisfatta la relazione:

$$WRSS(\gamma) = n\sigma^2 \quad (3.21)$$

con  $\sigma^2$  pari alla varianza del rumore di ingresso del modello AR corrispondente. Nello specifico, per evitare situazioni di *oversmoothing* molto frequenti quando si utilizza il criterio di Discrepanza, spesso si fa variare  $\gamma$  in un intervallo ristretto di valori, seguendo la tecnica della bisezione.

### 3.5.3 Media pesata delle sweep filtrate

Dopo aver ottenuto per ogni epoca il vettore aleatorio  $\hat{u}$ , effettuando una sorta di filtraggio delle sweep acquisite, si può procedere calcolando la varianza dell'errore di stima  $\tilde{u} = u - \hat{u}$ , in modo da ottenere una misura dell'affidabilità del vettore stimato.

Nel caso analizzato la covarianza di  $\tilde{u}$  può essere calcolata come:

$$\text{cov}(\tilde{u}) = \sigma^2(A^T A + \gamma F^T F)^{-1}. \quad (3.22)$$

Sfruttando questa matrice, la cui traccia risulta uguale all'energia attesa dell'errore di stima, tramite la seguente formula si può calcolare un peso  $w_i$  da attribuire all' $i$ -esima epoca di segnale:

$$w_i = \frac{1}{E[\|\tilde{u}_i\|^2]} = \frac{1}{\text{trace}[\text{cov}(\tilde{u}_i)]}. \quad (3.23)$$

Per la stima del potenziale evocato medio, a questo punto, è sufficiente eseguire una media pesata delle sweep filtrate:

$$\bar{u}^B = \frac{\sum_{i=1}^N w_i \hat{u}_i}{\sum_{i=1}^N w_i}. \quad (3.24)$$

La tecnica descritta ha numerosi vantaggi e permette di risolvere la maggior parte dei problemi che rendevano subottima la stima effettuata con la Media Sincrona. In primo luogo, calcolando la varianza  $\sigma^2$  in maniera indipendente per ogni sweep, è possibile rilasciare l'ipotesi di stazionarietà del rumore EEG e inoltre, grazie all'utilizzo dello smoothing con  $\gamma$  ottimizzato, diverso per ogni epoca di segnale acquisita, si può far decadere anche l'ipotesi di invarianza del potenziale  $u$ . Ma, mentre il parametro  $\gamma$  può essere stimato tramite criteri di ottimizzazione, la scelta del grado di integrazione  $m$  non può essere effettuata su basi teoriche, ma solo a posteriori valutando i risultati. Spesso, infatti, questo parametro viene lasciato scegliere all'utente, a seconda che si voglia ottenere un segnale più o meno regolare.

### 3.6 Un algoritmo numerico per l'approccio bayesiano

Uno dei maggiori aspetti negativi della metodologia descritta nei paragrafi precedenti riguarda il suo costo computazionale poiché, per la scelta del parametro  $\gamma$ , è necessario eseguire ripetutamente l'Eq. 3.19, ogni volta svolgendo un'inversione di matrice che richiede  $O(n^3)$  operazioni. Per evitare che i tempi di elaborazione diventino troppo lunghi per l'estrazione del segnale in tempo reale, una possibile soluzione è quella di integrare l'algoritmo con una procedura numerica che consenta di aumentarne l'efficienza. Nel presente studio è stato scelto di implementare una tecnica basata sulla Singular Value Decomposition (SVD), la cui formulazione matematica è stata tratta da [5] e [16]. L'idea di fondo è quella di introdurre dei cambi di coordinate che

permettano di diagonalizzare le matrici, in modo da rendere più veloci sia le inversioni che le moltiplicazioni.

Per poter utilizzare lo stesso simbolismo dell'Eq. 3.12 dopo il primo cambio di variabili, in questo contesto il modello della misura verrà indicato nel modo seguente:

$$y_0 = u_0 + v_0 \quad (3.25)$$

con  $u_0$  che rappresenta il potenziale incognito e  $v_0$  il rumore EEG.

### 3.6.1 Sbiancamento del rumore di misura

Per rendere scorrelato il rumore di misura  $v_0$ , conoscendo la matrice  $A$  del modello AR, è sufficiente operare un primo cambio di variabili:

$$\begin{cases} y = Ay_0 \\ u = u_0 \\ v = Av_0. \end{cases} \quad (3.26)$$

In questo modo, riportandosi ad una notazione coincidente con quella espressa nell'Eq. 3.12, sarà possibile scrivere il modello delle misure come:

$$y = Au + v \quad (3.27)$$

dove  $v$  rappresenta un vettore di rumore bianco, la cui matrice di covarianza è pari a  $\Sigma_v = \sigma^2 I_n$  con  $\sigma^2$  corrispondente alla varianza del rumore di ingresso del modello AR.

Dal punto di vista computazionale questo cambio di variabili non richiede molte operazioni poiché, per moltiplicare un vettore per la matrice  $A$  non è necessario eseguire tutte le moltiplicazioni, ma è sufficiente operare un filtraggio sfruttando la funzione *filter* di Matlab. In questo caso si considera  $1/A(z)$  come funzione di trasferimento, con  $A(z)$  pari a  $1 + a_1 z^{-1} + \dots + a_p z^{-p}$  e  $[1 \quad a_1 \quad \dots \quad a_p]$  corrispondente alla prima colonna della matrice  $A$ . La tecnica descritta verrà utilizzata tutte le volte che sarà necessario moltiplicare una matrice di Toeplitz per un vettore, così da poter rendere l'algoritmo il più efficiente possibile (si veda il codice in Appendice).

### 3.6.2 Diagonalizzazione del modello delle misure

Per fare in modo che anche il vettore delle incognite abbia matrice di covarianza pari alla matrice identità si opera un secondo cambio di variabili, sfruttando la

decomposizione ai valori singolari (SVD) della seguente matrice:

$$H = AF^{-1} \quad (3.28)$$

in cui  $F$  è la matrice definita nel paragrafo 3.5.1 e  $A$  la matrice del modello AR. Eseguendo l'SVD di  $H$  (calcolata nello specifico grazie alla funzione *svd* di Matlab) si ottengono due matrici unitarie  $U$  e  $V$  di dimensioni  $n \times n$  tali che:

$$U^T H V = D \quad (3.29)$$

con  $U^T = U^{-1}$  e  $V^T = V^{-1}$  e  $D$  matrice diagonale pari a:

$$D = \begin{bmatrix} d_1 & 0 & 0 & \dots & \dots \\ 0 & d_2 & 0 & \dots & \dots \\ \dots & 0 & \dots & 0 & 0 \\ \dots & \dots & 0 & d_{n-1} & 0 \\ \dots & \dots & \dots & 0 & d_n \end{bmatrix}. \quad (3.30)$$

Si opera a questo punto il seguente cambio di coordinate:

$$\begin{cases} \xi = U^T y = U^T A y_0 \\ \varepsilon = U^T v = U^T A v_0 \\ \eta = V^T F u \end{cases} \quad (3.31)$$

dove  $\xi$  e  $\varepsilon$  rappresentano rispettivamente il segnale di misura ed il rumore e  $\eta$  è il nuovo vettore incognito. Nella nuova base i processi aleatori da cui sono estratti i vettori  $\xi$  e  $\varepsilon$  sono rumori bianchi con varianze pari a  $\sigma^2$  e  $\lambda^2$  e le loro matrici di covarianza corrispondono a  $\Sigma_\varepsilon = \sigma^2 I_n$  e  $\Sigma_\eta = \lambda^2 I_n$ . Eseguendo i seguenti passaggi, l'Eq. 3.27 diventa:

$$\begin{aligned} U^T y &= U^T A u + U^T v \\ \xi &= U^T A F^{-1} F u + \varepsilon \\ \xi &= U^T A F^{-1} V V^T F u + \varepsilon \\ \xi &= U^T H V V^T F u + \varepsilon \\ \xi &= D V^T F u + \varepsilon \\ \xi &= D \eta + \varepsilon \end{aligned} \quad (3.32)$$

dove l'Eq. 3.32 rappresenta il modello delle misure diagonalizzato.

### 3.6.3 Calcolo della stima bayesiana

Considerando il modello diagonalizzato dell'Eq. 3.32, la soluzione al problema di stima bayesiana è la seguente:

$$\hat{\eta} = (D^T D + \gamma I_n)^{-1} D^T \xi. \quad (3.33)$$

Grazie alla struttura diagonale della matrice D, l'Eq. 3.33 semplifica notevolmente i calcoli, consentendo di ottenere una stima del vettore incognito in maniera indipendente per ogni componente, senza bisogno di eseguire inverse di matrici. Esplicitando la matrice D, infatti, la stima della componente i-esima di  $\eta$  può essere operata nella maniera seguente:

$$\hat{\eta}_i = \frac{d_i}{d_i^2 + \gamma} \xi_i \quad \text{con } i = 1, \dots, n. \quad (3.34)$$

### 3.6.4 Calcolo del parametro di regolarizzazione ottimo

Per estendere quanto visto nel paragrafo 3.5.2 anche alle nuove coordinate, è necessario esprimere il vettore dei residui come:

$$\rho(\gamma) = \xi - \hat{\xi}(\gamma) = \xi - D\hat{\eta}(\gamma) \quad (3.35)$$

legato al vettore  $r(\gamma) = y - \hat{u}(\gamma)$  espresso nelle coordinate originali da  $\rho(\gamma) = U^T A r(\gamma)$ . Si nota che anche il vettore dell'Eq. 3.35 è calcolabile componente per componente ed in particolare, inserendo in esso l'espressione dell'Eq. 3.34, si ottiene:

$$\rho_i = \frac{\gamma}{d_i^2 + \gamma} \xi_i \quad \text{con } i = 1, \dots, n. \quad (3.36)$$

A questo punto si può calcolare il WRSS come:

$$WRSS(\gamma) = \rho(\gamma)^T \rho(\gamma) = \sum_{i=1}^n \left( \frac{\gamma \xi_i}{d_i^2 + \gamma} \right)^2 \quad (3.37)$$

e applicare poi il criterio di Discrepanza per la scelta del  $\gamma$  ottimo esattamente come nel caso del paragrafo 3.5.2.

### 3.6.5 Ritorno alle coordinate originali

Una volta calcolata la stima del potenziale incognito nelle nuove coordinate sfruttando il valore ottimo di  $\gamma$  ottenuto con il criterio di Discrepanza, per ritornare alle coordinate originali si opera il cambio di variabili a ritroso a partire dall'ultima

espressione dell'Eq. 3.31. La stima finale risulta:

$$\hat{u} = F^{-1}V\hat{\eta} \quad (3.38)$$

che può essere riscritta come:

$$\begin{aligned} \hat{u} = F^{-1}V\hat{\eta} &= A^{-1}AF^{-1}V\hat{\eta} = A^{-1}UU^T AF^{-1}V\hat{\eta} = A^{-1}UU^T HV\hat{\eta} = \\ &A^{-1}UD\hat{\eta} \end{aligned} \quad (3.39)$$

rendendo quindi possibile anche in questo caso la semplificazione delle operazioni grazie alla struttura diagonale della matrice D.

### 3.6.6 Calcolo dei pesi

Come già visto nel paragrafo 3.5.3, l'algoritmo bayesiano considerato sfrutta per il calcolo dei pesi la traccia della matrice di covarianza dell'errore di stima. Per determinare gli elementi sulla sua diagonale senza eseguire l'inversione di matrice si può utilizzare anche in questa situazione il cambio di base discusso nei paragrafi precedenti. L'errore di stima nelle nuove coordinate è pari a:

$$\tilde{\eta} = \eta - \hat{\eta} \quad (3.40)$$

e la matrice di covarianza dell'errore risulta:

$$cov(\tilde{\eta}) = \sigma^2(D^T D + \gamma I_n)^{-1}. \quad (3.41)$$

Eseguendo i calcoli e sfruttando la struttura diagonale della matrice D si ottiene la seguente matrice diagonale:

$$W = cov(\tilde{\eta}) = \begin{bmatrix} \frac{\sigma^2}{d_1^2 + \gamma} & 0 & \dots & 0 \\ 0 & \frac{\sigma^2}{d_2^2 + \gamma} & 0 & \dots \\ 0 & \dots & 0 & \frac{\sigma^2}{d_n^2 + \gamma} \end{bmatrix}. \quad (3.42)$$

Per tornare alle coordinate di partenza si utilizza la relazione ricavata nell'Eq. 3.39. Si può quindi scrivere:

$$cov(\tilde{u}) = A^{-1}(UD)W(UD)^T A^{-T} = SW S^T \quad (3.43)$$

dove viene posto  $S = A^{-1}(UD)$ . La matrice espressa nell'Eq. 3.43 avrà sulla diagonale i seguenti elementi:

$$cov(e_k) = \sum_{j=1}^n x_j s_{ij}^2 \quad \text{con } k = 1, \dots, n \quad (3.44)$$

in cui  $w_j$  è l'elemento  $j$ -esimo della diagonale della matrice  $W$  e  $s_{ij}$  è l'elemento  $(i,j)$  della matrice  $S$ . Sommandoli tutti, quindi, sarà possibile ottenere la traccia della matrice di covarianza dell'errore di stima ed utilizzarla per calcolare il peso da assegnare ad ogni sweep.

Con la procedura di ottimizzazione proposta è quindi possibile calcolare tutte le variabili di interesse mediante delle operazioni scalari con costo computazionale dell'ordine di  $O(n)$ . L'unico calcolo costoso da eseguire è l'SVD della matrice  $H$ , che ha una complessità di  $O(n^3)$ , ma, essendo  $H$  indipendente da  $\gamma$ , questa operazione viene eseguita una sola volta prima di applicare il criterio di Discrepanza. Il risultato sarà quindi un algoritmo notevolmente più veloce di quello descritto nel paragrafo 3.5 e, tramite una riconversione del codice in un linguaggio di programmazione più adatto alla pratica clinica, potrebbe essere possibile eseguire un'elaborazione dei dati in tempo reale. Un'altra possibilità per sfruttare l'informazione a priori senza bisogno di eseguire cambi di base che potrebbero risultare costosi dal punto di vista computazionale, potrebbe essere quella di esprimere i modelli a priori in forma di stato e risolvere il problema della stima tramite un filtro di Kalman come proposto in [22], con l'unica difficoltà di scegliere i parametri adatti alla descrizione dei modelli.

## 3.7 Conclusioni

Per gli scopi di questa tesi, oltre all'algoritmo della Media Sincrona, è stato deciso di implementare solo alcune delle metodologie proposte, in particolare la Media Pesata, la Mediana, le Trimmed Mean e la media che sfrutta il pre-filtraggio alla Bayes. I risultati ottenuti applicando queste tecniche ai dati acquisiti con lo strumento di Hedera Biomedics saranno poi messi a confronto nei Capitoli 5 e 6, con lo scopo di valutare se possono essere utili al miglioramento della qualità diagnostica dei segnali.



## Capitolo 4

# Algoritmi per l'autoterminazione dell'acquisizione dei potenziali evocati uditivi

Nella pratica clinica, per valutare se il numero di sweep utilizzate per l'estrazione di un potenziale ABR è sufficiente per una corretta interpretazione dei risultati, il medico si serve solitamente di una semplice valutazione visiva. Questa, però, può risultare molto difficile se il rapporto segnale-rumore è basso, sia per la ridotta ampiezza della risposta, sia per la presenza di un elevato rumore di fondo. Negli ultimi decenni sono state vagliate diverse metodiche per far terminare automaticamente l'acquisizione delle sweep, ma nei casi pratici, in cui possono intervenire degli errori o la non collaborazione del paziente, ci si è spesso trovati di fronte a dei problemi riguardanti da un lato la non terminazione delle acquisizioni e dall'altro la terminazione troppo precoce, che porterebbe a dei risultati difficilmente interpretabili. L'algoritmo utilizzato in questo lavoro di tesi, che verrà descritto nel dettaglio nel Paragrafo 4.2, punta proprio alla risoluzione di queste problematiche.

### 4.1 Stato dell'arte delle metodiche sviluppate

Un primo metodo per valutare oggettivamente il numero di sweep a cui arrestare l'acquisizione è il *Sorted Averaging*, algoritmo che si basa sull'assunzione che l'ordine delle sweep grezze non influenzi il risultato finale. La tecnica, descritta in [20], prevede di ordinare le epoche di segnale in base al loro Root Mean Square (RMS) e poi eseguire una media aritmetica tra di esse. Cominciando a mediare prima le sweep meno rumorose, si è osservato un aumento progressivo del quadrato del rapporto segnale-rumore ( $\text{SNR}^2$ ) che, una volta raggiunto un massimo, inizia a decrescere. Questo accade perché ad un certo punto la media inizia ad essere contaminata da epoche molto rumorose che

compromettono il rapporto segnale-rumore della stima. Il numero di sweep corrispondenti al massimo valore di  $\text{SNR}^2$  viene considerato un indice ottimo per il numero di epoche da considerare e viene utilizzato per interrompere il processo di media.

Una possibile alternativa per riuscire ad ottenere una valutazione oggettiva della qualità degli ABR è presentata in [7] e [8]. L'idea è quella di calcolare ad ogni iterazione il rapporto tra l'ampiezza del segnale ABR stimato e quella del rumore EEG ed arrestare le acquisizioni se il rapporto raggiunge una certa quantità fissata a priori come "qualità minima". È stato dimostrato che con l'applicazione di questo metodo è possibile ridurre la variabilità dell'interpretazione dei test ABR ed allo stesso tempo massimizzare l'efficienza dell'acquisizione, evitando la registrazione di un numero eccessivo di epoche di segnale che allungherebbe inutilmente i tempi di test.

Sfruttando queste informazioni, per aggiungere allo studio un tassello di elaborazione di tipo clinico, si è pensato di introdurre una metodologia che permetta di interrompere anticipatamente l'acquisizione delle sweep qualora il tracciato ottenuto con le medie risulti visibilmente stabile, poiché in questa situazione il rapporto tra segnale utile e rumore EEG sarà sicuramente minimizzato. Questa tecnica, concentrandosi sulla stabilità della traccia come farebbe il clinico sfruttando un'analisi visiva, permette di superare i limiti delle precedenti. Tenendo presente lo schema di estrazione del segnale in Figura 4.1, dove il blocco tratteggiato rappresenta il computer in cui avvengono le operazioni di elaborazione e visualizzazione delle tracce, l'algoritmo di autoterminazione andrà inserito subito dopo il disegno del potenziale medio. Se il segnale a questo punto risulterà stabile si potrà terminare il test, in caso contrario bisognerà continuare con l'acquisizione delle sweep.

## 4.2 Descrizione dell'algoritmo utilizzato

La tecnica dell'autoterminazione, implementata nel software Helix del prodotto commerciale di Hedera Biomedics<sup>1</sup>, si basa sull'idea di considerare stabile un potenziale che non varia con l'aumentare del numero di epoche e prevede di far arrestare il calcolo delle medie quando l'occhio umano lo farebbe terminare, cioè quando la media delle variazioni lineari tra gli ultimi potenziali calcolati è inferiore rispetto ad un certo valore di soglia. Nel presente lavoro di tesi l'algoritmo, in grado di restituire il numero minimo di sweep necessarie per ottenere un tracciato stabile, è stato utilizzato come misura di valutazione per le tecniche di estrazione implementate.

---

<sup>1</sup>La piattaforma del software Helix è stata disegnata da Marco Dell'Olivo, software developer dell'azienda.

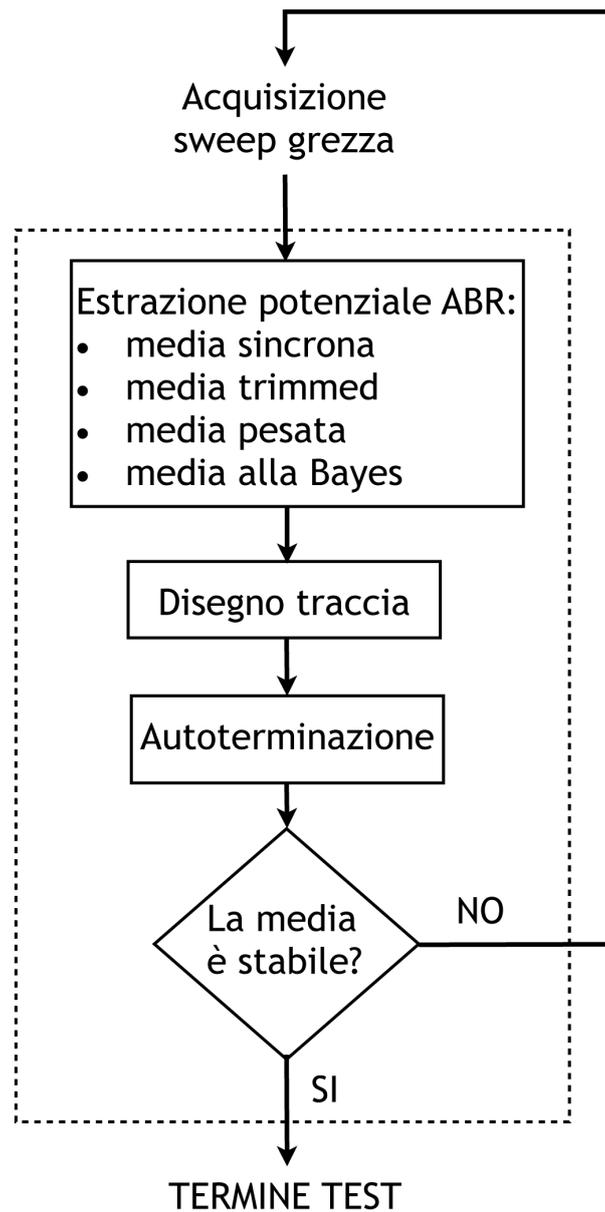


Figura 4.1: Diagramma che rappresenta la procedura di estrazione del segnale ABR

L'autoterminazione va applicata ad ogni passo dopo il calcolo del potenziale medio e prevede prima di tutto di sottrarre ai campioni del potenziale corrente quelli calcolati allo step precedente, ottenendo così un vettore di differenze che verrà memorizzato in una matrice  $D$  di dimensioni  $n \times ns$ , con  $n$  corrispondente al numero di differenze che si vogliono considerare nella media e  $ns$  pari al numero dei campioni di ogni sweep. Dopo  $n$  passi la matrice sarà riempita e, per calcolare le differenze medie, sarà sufficiente eseguire una media per colonne. Per includere nel calcolo solo gli ABR più recenti, l'unico accorgimento da seguire è quello di inserire i vettori delle differenze nella riga di  $D$  corrispondente al modulo di  $i/n$ , con  $i$  passo corrente. I vettori e le matrici che è

necessario memorizzare sono quindi:

$u$  = potenziale evocato corrente  $[1 \times ns]$

$last\_u$  = potenziale evocato calcolato al passo precedente  $[1 \times ns]$

$D$  = matrice contenente i vettori differenza  $[n \times ns]$

$diff\_medie$  = vettore contenente le differenze medie  $[1 \times ns]$

Per la formulazione del criterio di arresto è fondamentale tener conto che l'ampiezza del segnale utile è variabile a seconda dell'esame ABR considerato e che quindi le differenze medie non sempre risultano confrontabili tra loro nei diversi test. Per evitare di scegliere un valore di soglia indipendente dalle sweep a disposizione, che potrebbe non essere sufficiente per far arrestare gli algoritmi, si è pensato di calcolare ad ogni passo l'ampiezza del potenziale corrente, e poi, procedendo campione per campione, moltiplicare il reciproco di questa quantità per la media delle differenze contenuta in *diff\_medie*. Infine, sottraendo il risultato da 1, sarà possibile ottenere una percentuale da confrontare con una soglia fissata a priori (ad esempio  $S=0.99$ ), variabile a seconda del grado di stabilità desiderato: in particolare più alta è la soglia  $S$ , più tardi si arresterà l'algoritmo. Come già detto, la procedura descritta andrà eseguita considerando uno alla volta i campioni del vettore *diff\_medie* e ad ogni passo, se la percentuale calcolata risulterà minore della soglia  $S$ , il potenziale sarà considerato instabile in quel campione. Dopo aver processato tutti i dati della traccia, se il numero di campioni instabili risulterà troppo elevato, l'algoritmo restituirà un flag di valore *false* dando inizio all'elaborazione di una nuova sweep grezza, in caso contrario il processo verrà interrotto ed il potenziale dello step corrente potrà essere sottoposto ad analisi clinica. I parametri che possono essere variati per tarare l'algoritmo sono tre:

$$\begin{cases} n = \text{numero di differenze da considerare} \\ S = \text{percentuale di soglia} \\ K = \text{numero massimo di campioni instabili} \end{cases}$$

e sono fondamentali per permettere all'utente di trovare il miglior compromesso tra stabilità della traccia e velocità di convergenza.

Una procedura alternativa a quella descritta potrebbe essere quella di considerare la media delle varianze (o delle deviazioni standard) al posto della media delle differenze. Per calcolarla in maniera efficiente si potrebbero utilizzare tecniche come la *Running Variance*, presentata in [14], che, utilizzando delle formule ricorsive, evita di dover ricalcolare la varianza ogni volta che si aggiunge una nuova sweep. In questo caso, però, l'algoritmo avendo a che fare con quantità quadratiche che oscillano facilmente, po-

---

trebbe essere portato a non raggiungere la soglia fissata. Da qui la scelta di utilizzare le variazioni lineari. Uno sviluppo ulteriore dell'algoritmo, non affrontato in questo lavoro di tesi, potrebbe essere quello di considerare una media pesata delle variazioni lineari, in modo da dare maggiore rilievo alle tracce più recenti e raggiungere la condizione di stabilità con un numero minore di sweep. Per la scelta della funzione peso più adatta (non necessariamente lineare), bisognerebbe procedere testandone diverse e valutandone ogni volta i risultati rispetto a quelli ottenuti con la media aritmetica.



# Capitolo 5

## Risultati: stima del potenziale evocato medio

### 5.1 Razionale

Il presente capitolo, in cui la Media Sincrona verrà confrontata con algoritmi ad essa alternativi, ha lo scopo di stabilire se sul data base di Hedera Biomedics considerato (Capitolo 2) è possibile migliorare la qualità dei potenziali evocati ABR. Il fine ultimo è ovviamente quello di consentire al clinico di individuare le latenze delle risposte senza ambiguità, in modo da poter effettuare le diagnosi nella maniera più precisa possibile anche in presenza di artefatti. In questa fase ci si è concentrati unicamente sulla morfologia dei segnali, utilizzando per l'estrazione delle risposte tutte le sweep a disposizione.

Per un'analisi più chiara dei risultati, si è deciso di presentare e commentare separatamente quanto ricavato con i vari algoritmi, analizzando ogni volta le risposte ottenute in 4 soggetti sottoposti a test otoneurologico e in uno sottoposto a test di soglia. Solo alla fine, dopo aver individuato gli aspetti positivi e negativi di ogni metodologia ed aver scelto tra tutte le tecniche di estrazione implementate quelle più adatte allo scopo, è stato studiato il loro comportamento in presenza di artefatti.

### 5.2 Stima mediante Media Pesata

La prima tecnica analizzata è la Media Pesata. Prima di applicare l'algoritmo, però, è stata effettuata un'analisi delle varianze campionarie delle sweep di prestimolo che, essendo gli indici della variabilità del rumore EEG, andranno utilizzate per il calcolo dei pesi da attribuire ad ogni epoca. Dai risultati in Figura 5.1, ricavati dai 4 set di dati a disposizione, si evince che le varianze sono molto diverse tra una sweep e l'altra

e che pertanto l'assunzione di stazionarietà del rumore che stava alla base della Media Sincrona, era effettivamente una forzatura. Ci si aspetta quindi che con l'utilizzo dei pesi, ricavati dal reciproco della varianza campionaria del rumore di prestimolo, la morfologia del potenziale evocato possa migliorare.

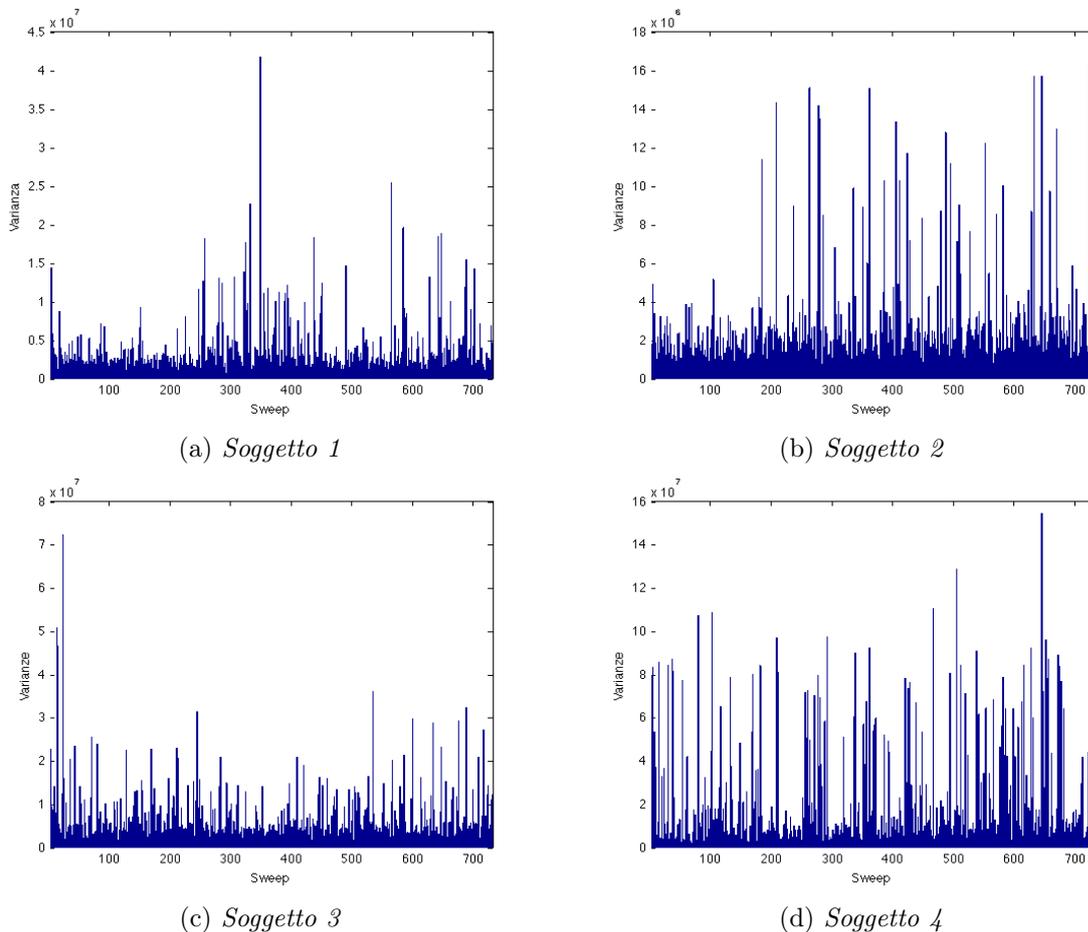


Figura 5.1: Varianze campionarie dei segnali di prestimolo nei 4 soggetti, stimate nelle circa 730 sweep a disposizione per ognuno

### 5.2.1 Test otoneurologico

Osservando la Figura 5.2, che rappresenta i potenziali evocati di 4 soggetti stimolati ad un'intensità di 110 dB SPL, si conferma che i tracciati ottenuti tramite Media Pesata sono leggermente diversi da quelli calcolati con l'algoritmo classico. In entrambi i casi le latenze delle onde I, III e V sono riconoscibili, ma nel caso di Media Pesata si può notare un miglioramento della morfologia del segnale, evidente soprattutto nei soggetti 1 e 4 in cui il picco dell'onda V appare molto più pronunciato. Questa osservazione fa pensare che l'algoritmo, se applicato a dati con basso rapporto segnale-rumore, possa essere utile per individuare le latenze delle onde principali senza ambiguità.

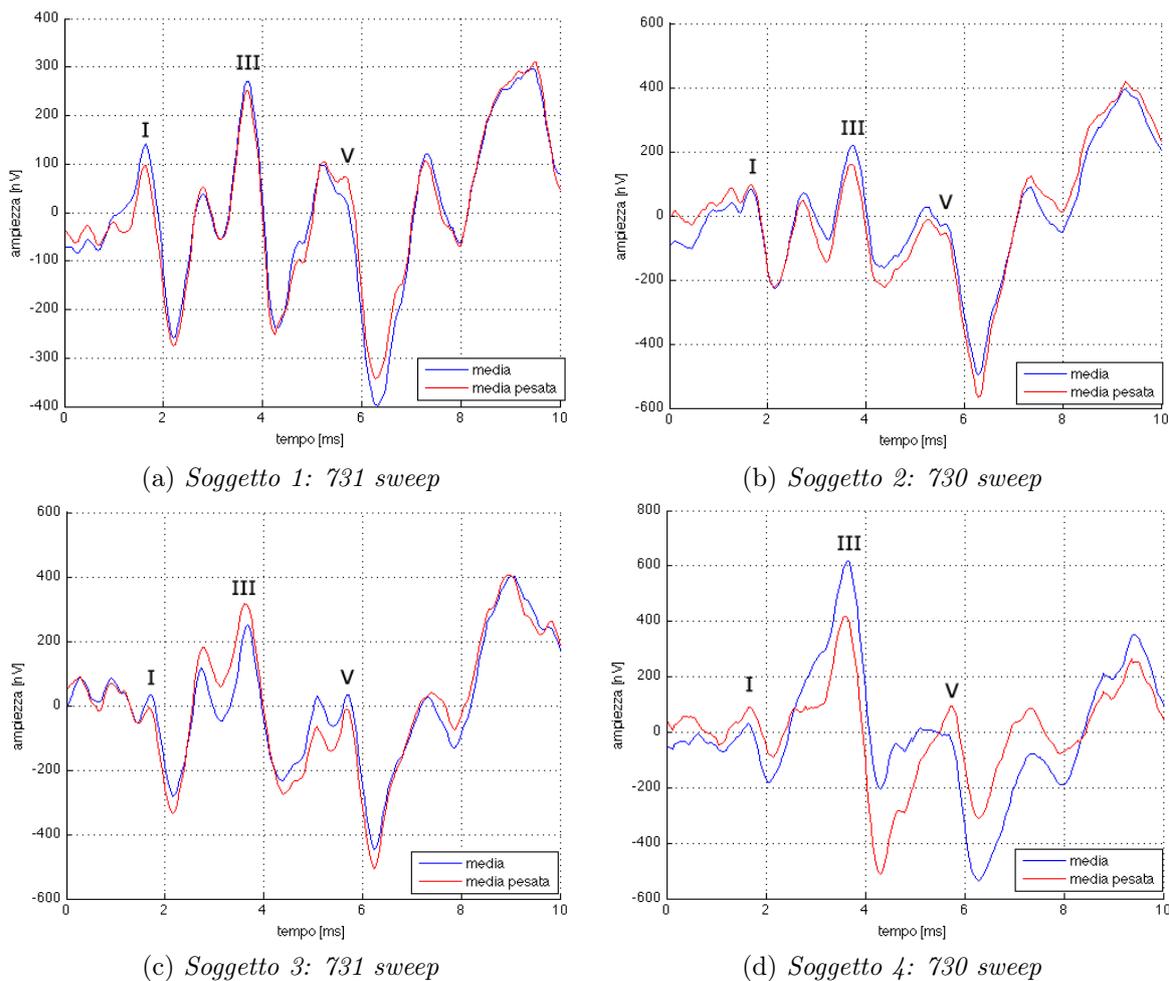
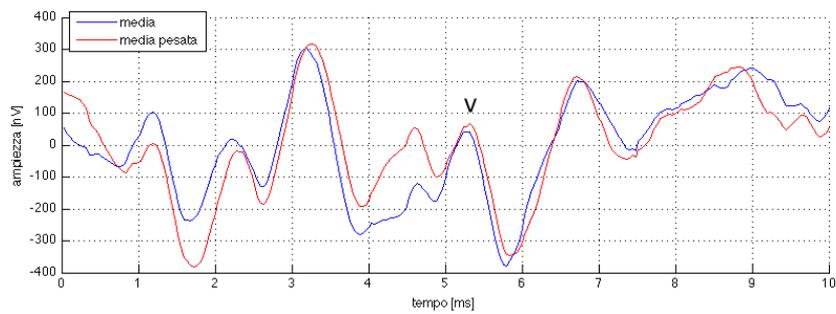


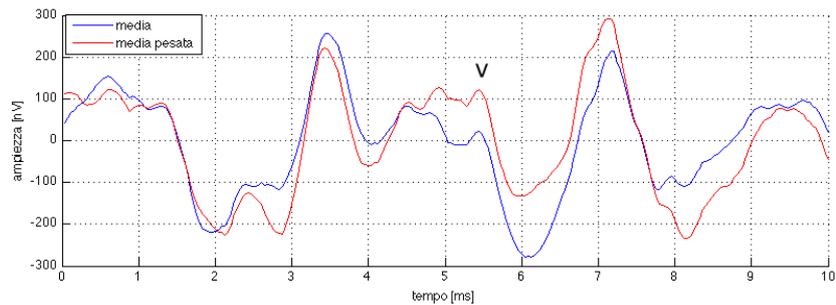
Figura 5.2: Confronto tra i risultati ottenuti con Media Sincrona e Pesata

### 5.2.2 Test di soglia

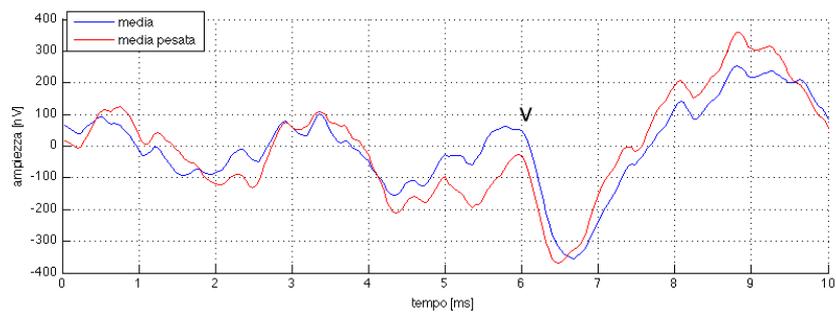
In Figura 5.3 si può osservare il confronto tra i potenziali ricavati con i due metodi in un test di soglia, in cui il paziente è stato stimolato prima a 110 dB SPL e poi ad intensità sempre minori. È evidente che man mano che diminuisce l'intensità di stimolazione l'ampiezza dell'ABR si riduce e tutte le onde principali tendono ad appiattirsi fino a non vedersi più. Tenendo conto che ogni volta che l'ampiezza si abbassa le latenze ritardano, si può notare che l'onda V, componente in assoluto più robusta utilizzata dal clinico per la determinazione della soglia uditiva, passa da una latenza di circa 5.7 ms a 110 dB SPL, ad una di quasi 8 ms vicino a soglia. Si osserva che all'intensità di 30 dB SPL, il picco dell'onda V è molto più pronunciato nel caso di Media Pesata.



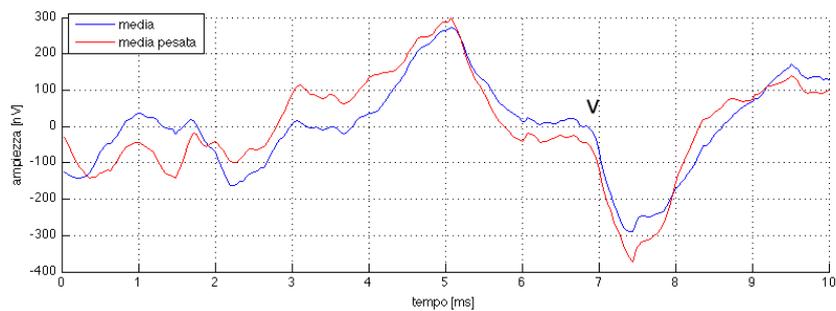
(a) Intensità di stimolazione 110 dB SPL: 731 sweep



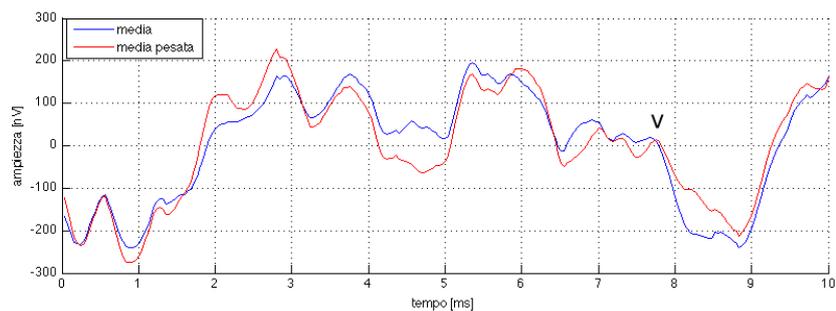
(b) Intensità di stimolazione 90 dB SPL: 1462 sweep



(c) Intensità di stimolazione 70 dB SPL: 730 sweep



(d) Intensità di stimolazione 50 dB SPL: 730 sweep



(e) Intensità di stimolazione 30 dB SPL: 1461 sweep

Figura 5.3: Test di soglia eseguito con Media Sincrona e Pesata

## 5.3 Stima mediante Mediana

Un'altra alternativa alla Media Sincrona è la Mediana, di cui si possono osservare i risultati in Figura 5.4. Si nota, però, che nonostante questa tecnica renda i potenziali robusti agli outliers, è fonte di discontinuità che portano ad avere tracciati molto rumorosi, con conseguente perdita della morfologia del segnale. Si osserva, infatti, che a volte i picchi delle onde principali non risultano più visibili e le loro latenze non potrebbero essere ricavate in modo ottimale nemmeno se venissero applicati dei filtri off line per lo smoothing del segnale (si veda ad esempio il soggetto 4 in cui, nel tracciato ottenuto con la Mediana, il massimo locale tra i 5 e i 6 ms non corrisponde al picco dell'onda V). Questa metodologia, pertanto, non è stata presa in considerazione per le successive analisi, ma è stata utilizzata come punto di partenza per i successivi algoritmi, in grado di combinare le sue qualità con quelle della Media Sincrona.

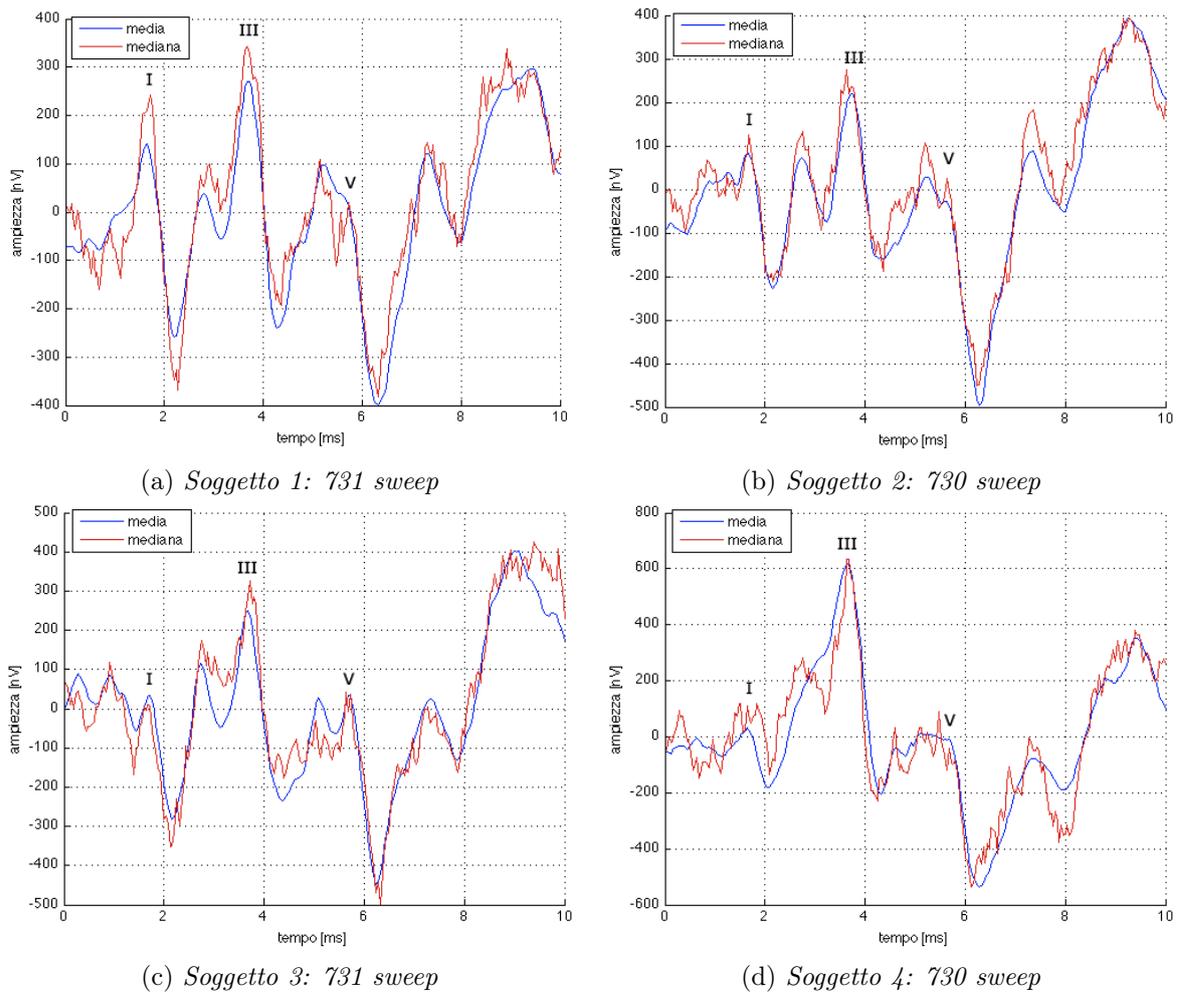


Figura 5.4: Confronto tra i risultati ottenuti con Media Sincrona e Mediana

## 5.4 Stima mediante Medie Trimmed

Nel presente paragrafo sono state prese in considerazione le Medie Trimmed. La prima analisi dei risultati è stata effettuata per gli ABR ottenuti con alta intensità di stimolazione e solo in un secondo momento, dopo aver scelto tra tutte la tecnica più adatta, è stato osservato il suo comportamento a soglia.

### 5.4.1 Test otoneurologico

Nelle Figure 5.5, 5.6 e 5.7 sono rappresentati i tracciati ottenuti dai test otoneurologici. Dall'osservazione dei risultati, si è deciso di scartare immediatamente la Media Winsorized poiché, come si nota soprattutto nel soggetto 4, essa causa del rumore che rischia di confondere le latenze. Tra le rimanenti si è scelto di considerare per i successivi confronti solamente la Media Trimmed, in primo luogo perché nei segnali ottenuti con questa tecnica sembrano essere evidenti tutti i picchi principali e poi perché è di più facile implementazione rispetto alla Media Tanh, in cui la funzione peso andrebbe tarata diversamente ogni volta che si considera un numero diverso di sweep.

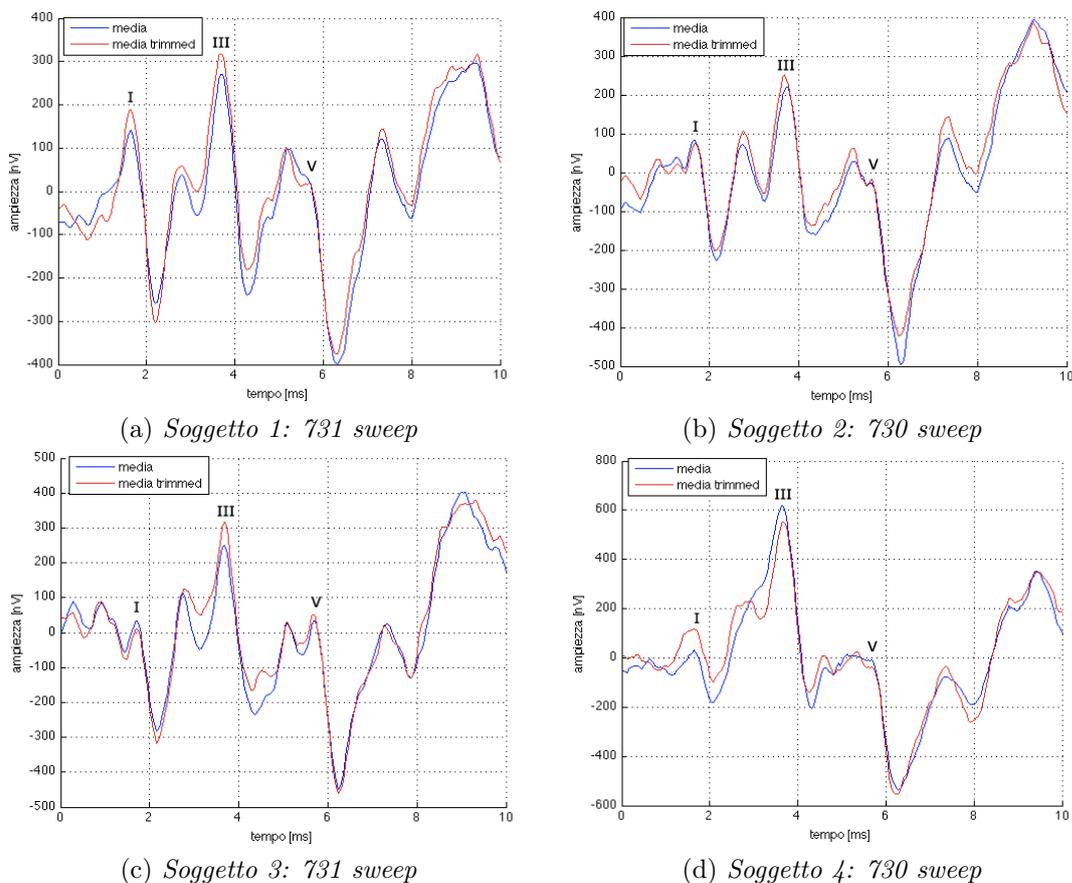


Figura 5.5: Confronto tra i risultati ottenuti con Media Sincrona e Media Trimmed

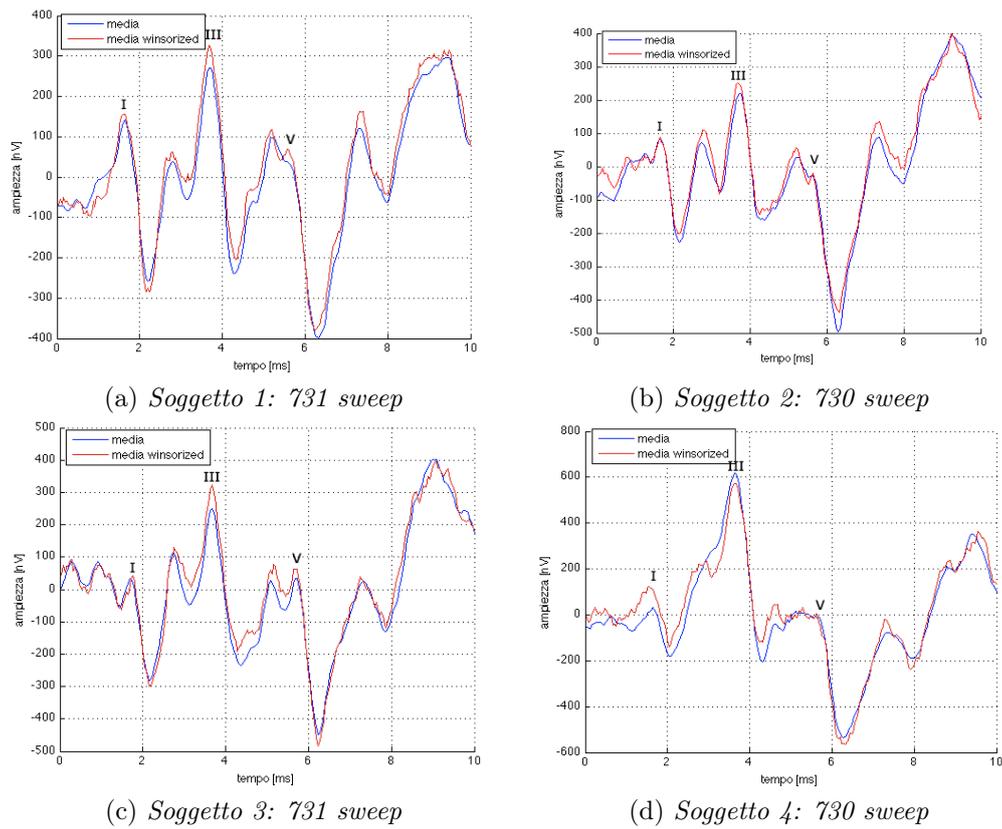


Figura 5.6: Confronto tra i risultati ottenuti con Media Sincrona e Media Winsorized

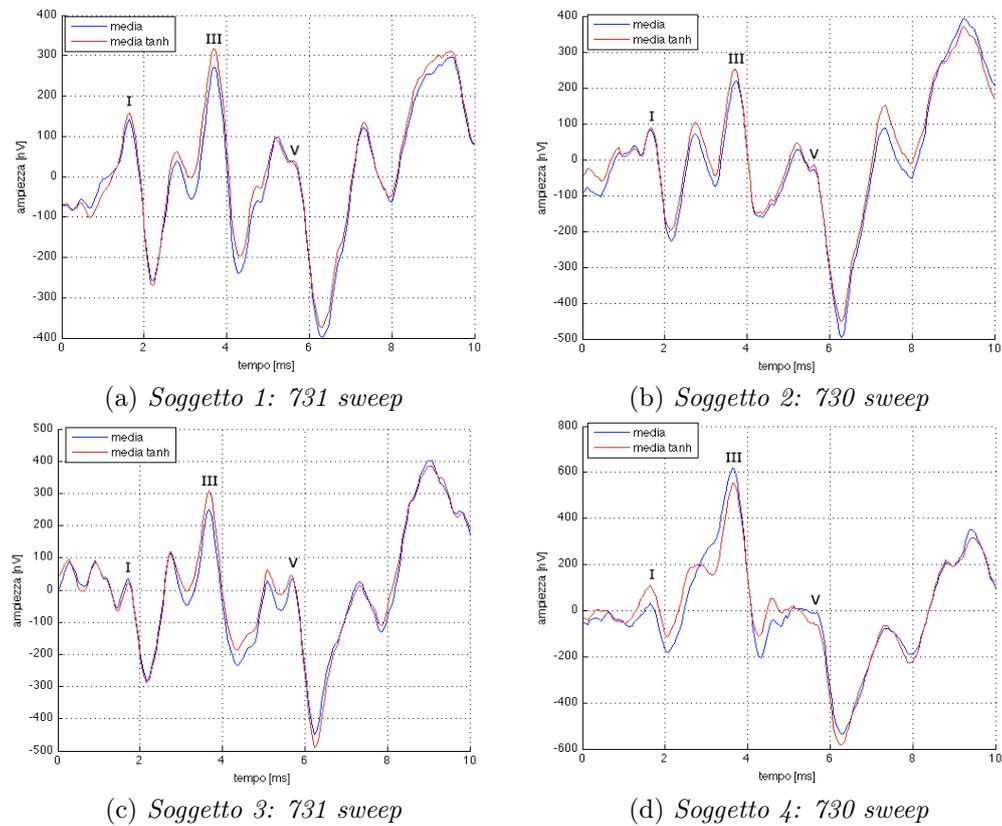
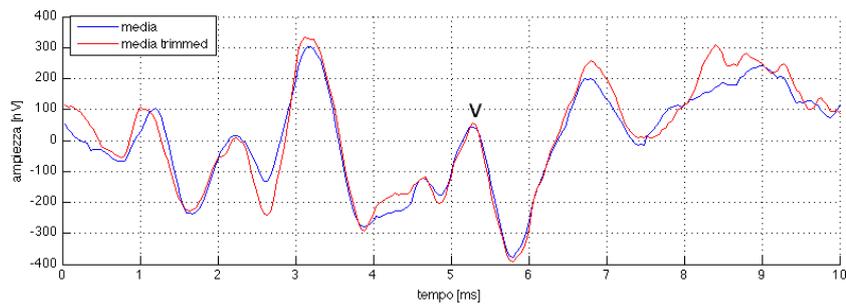
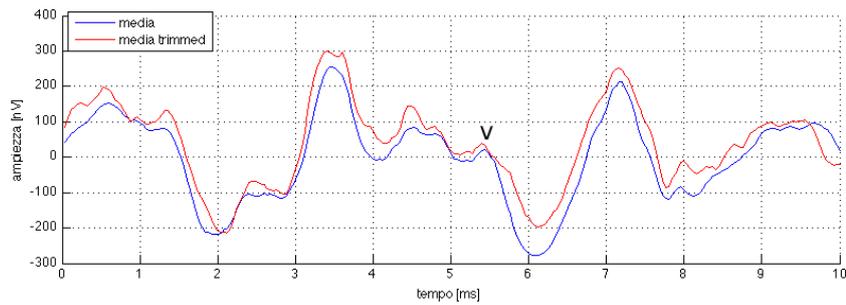


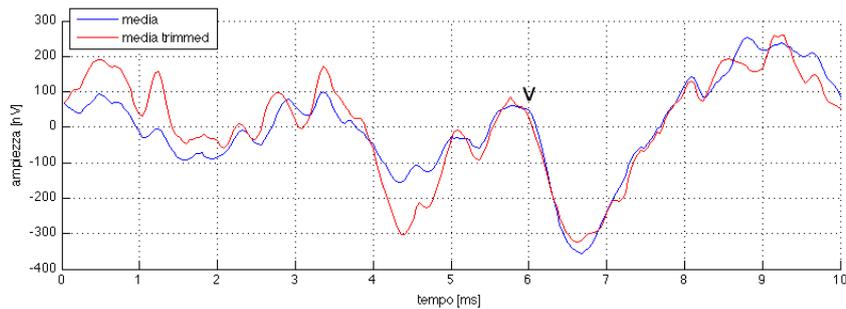
Figura 5.7: Confronto tra i risultati ottenuti con Media Sincrona e Media Tanh



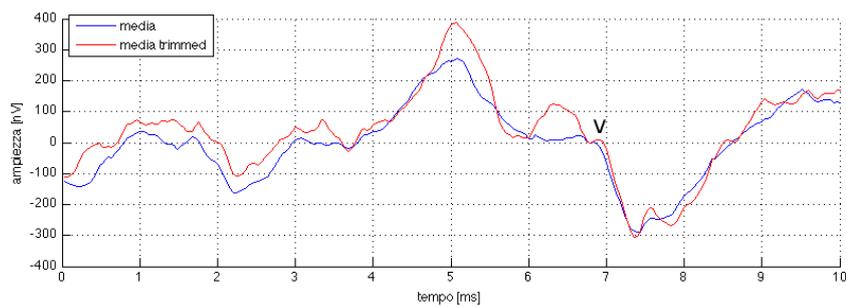
(a) Intensità si stimolazione 110 dB SPL: 731 sweep



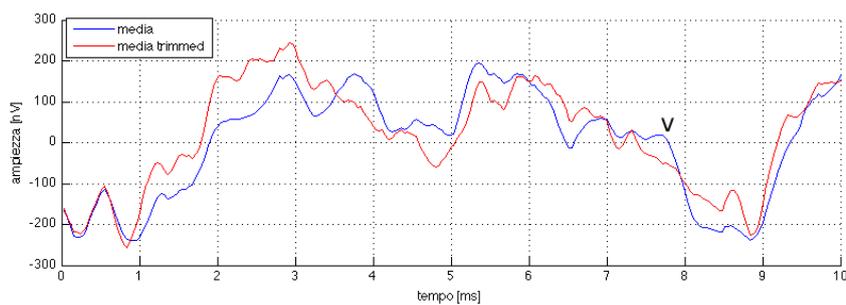
(b) Intensità si stimolazione 90 dB SPL: 1462 sweep



(c) Intensità si stimolazione 70 dB SPL: 730 sweep



(d) Intensità si stimolazione 50 dB SPL: 730 sweep



(e) Intensità si stimolazione 30 dB SPL: 1461 sweep

Figura 5.8: Test di soglia eseguito con Media Sincrona e Media Trimmed

### 5.4.2 Test di soglia

Per valutare se la Media Trimmed è realmente utile per il miglioramento della qualità del segnale, si è testato il suo funzionamento sui dati di soglia, confrontandone i risultati con quelli ottenuti con la Media Sincrona. La tecnica non è adatta per elaborare i dati in cui il rapporto segnale-rumore è ridotto, infatti, come si nota in Figura 5.8, già per i dati registrati con una stimolazione di 70 dB SPL la latenza dell'onda V non è chiaramente distinguibile e, diminuendo ancora l'intensità, il picco principale non risulta più visibile (caso dei 30 dB SPL).

## 5.5 Stima con pre-filtraggio alla Bayes

L'ultimo confronto che è stato effettuato è quello tra la Media Sincrona e la Media Pesata con pre-filtraggio alla Bayes. In generale ci si aspetta che utilizzando l'algoritmo che sfrutta l'approccio bayesiano si possano avere dei notevoli miglioramenti nella morfologia del segnale poiché esso, oltre ad assegnare un peso diverso ad ogni sweep, si serve dell'informazione statistica a priori, permettendo così di rilasciare sia l'ipotesi di stazionarietà del rumore sia quella dell'invarianza del potenziale evocato incognito.

Per verificare questa ipotesi è fondamentale valutare il comportamento dell'algoritmo non solo nel test otoneurologico, ma soprattutto nel test di soglia in cui, riducendosi l'ampiezza del tracciato, l'informazione a priori dovrebbe giocare un ruolo fondamentale nell'estrazione dell'ABR.

### 5.5.1 Test otoneurologico

In Figura 5.9 è rappresentato il confronto tra le due tecniche per i soggetti stimolati con intensità pari a 110 dB SPL. In entrambi i casi le latenze delle onde principali (I, III, V) sono riconoscibili, ma in alcuni tracciati si nota che il picco dell'onda V estratto sfruttando l'approccio bayesiano è più pronunciato e facilmente individuabile. È importante osservare, inoltre, che gli ABR ricavati con il metodo bayesiano, principalmente nei soggetti 3 e 4, risultano più regolari intorno all'offset. Questo fa sì che si riduca l'ampiezza del picco presente intorno ai 9 ms, che, se troppo pronunciato, può essere considerato come un artefatto postauricolare. Di norma si osserva che questi artefatti possono influire nell'individuazione dell'onda V e, più è alta l'onda successiva al picco principale, più difficile diventa l'estrazione dell'onda V e l'individuazione della sua latenza.

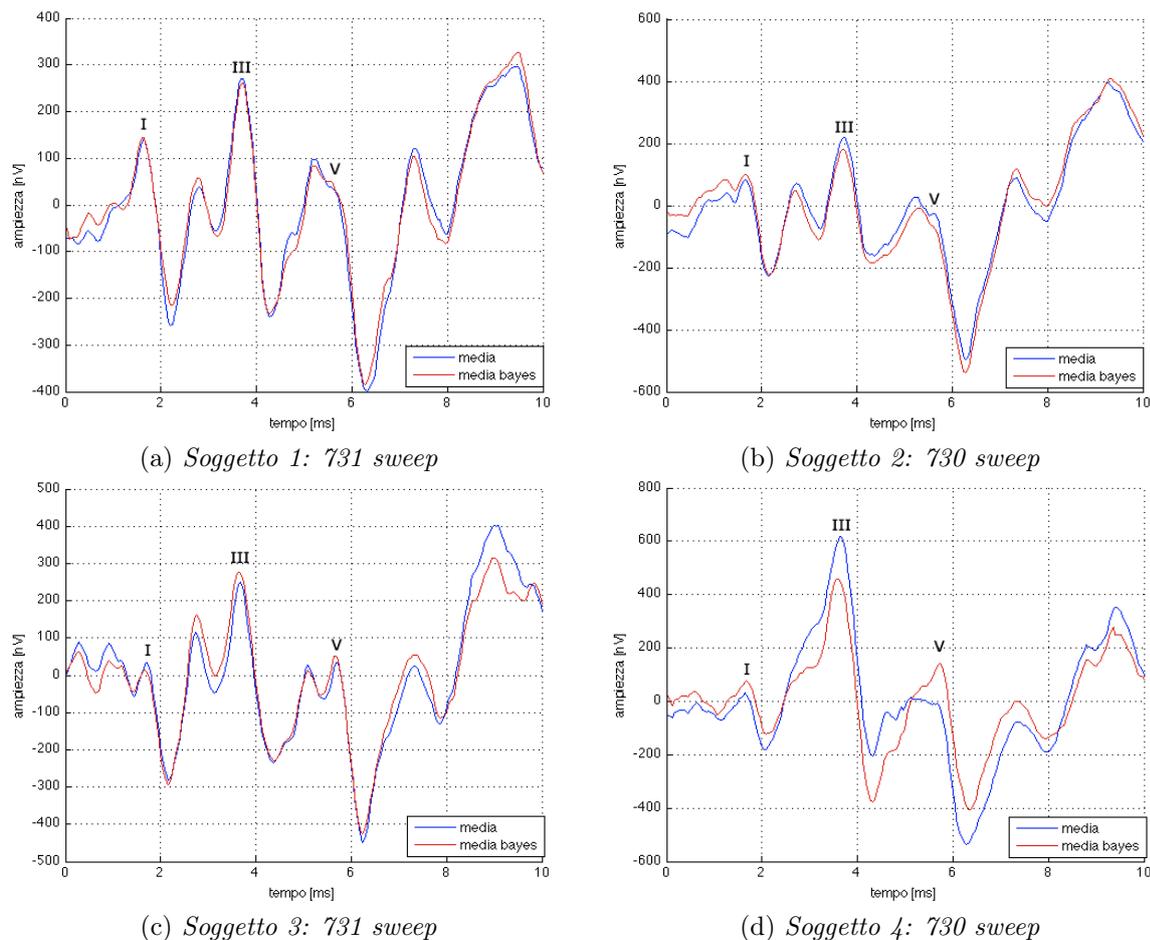
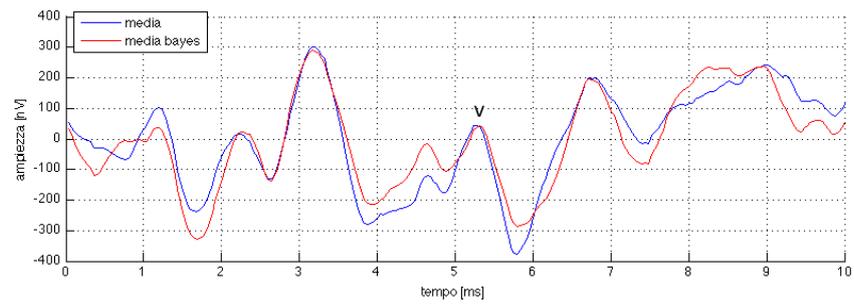


Figura 5.9: Confronto tra i risultati ottenuti con Media Sincrona e Media Pesata con pre-filtraggio alla Bayes

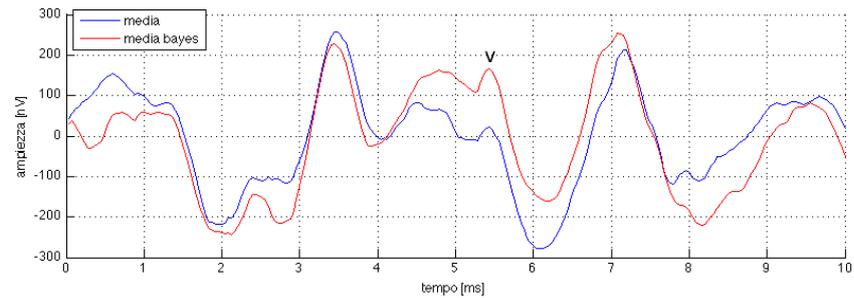
### 5.5.2 Test di soglia

In Figura 5.10 si osservano i risultati per il test di soglia e si nota che con la media che sfrutta il pre-filtraggio alla Bayes il picco dell'onda principale rimane pronunciato anche ad intensità di stimolazione molto basse (come 30 dB SPL).

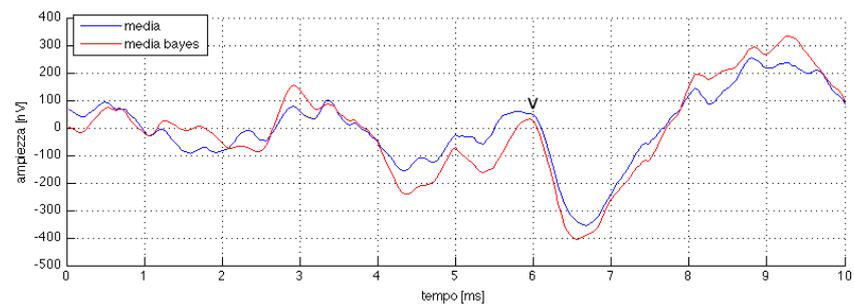
Concludendo, quindi, da una prima analisi sembra che gli unici algoritmi che forniscono risultati leggermente migliori rispetto a quelli ottenuti con il metodo classico siano la Media Pesata e la Media Pesata con pre-filtraggio alla Bayes. Per accertarsi, però, che queste tecniche siano realmente utili dal punto di vista diagnostico, si rende necessaria una valutazione del loro comportamento in situazioni non ideali, cioè quando al segnale utile si sovrappone del rumore indesiderato diverso dal segnale elettroencefalografico di fondo. Queste situazioni sono molto comuni nella pratica clinica e, per poter valutare le reali potenzialità degli algoritmi alternativi alla Media Sincrona, nel prossimo paragrafo verranno simulati alcuni degli artefatti che si verificano con maggiore frequenza, così da poter contaminare i dati reali ed elaborarli con le varie metodologie.



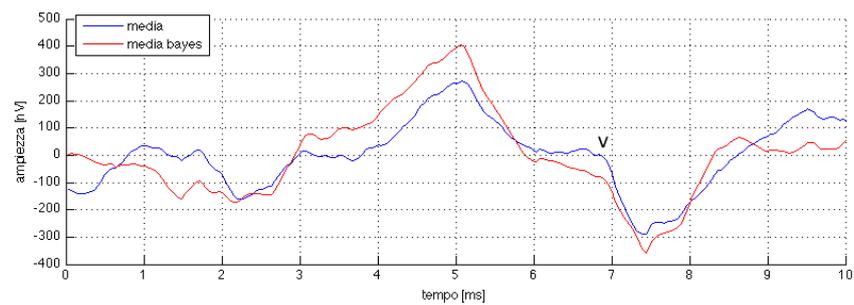
(a) Intensità si stimolazione 110 dB SPL: 731 sweep



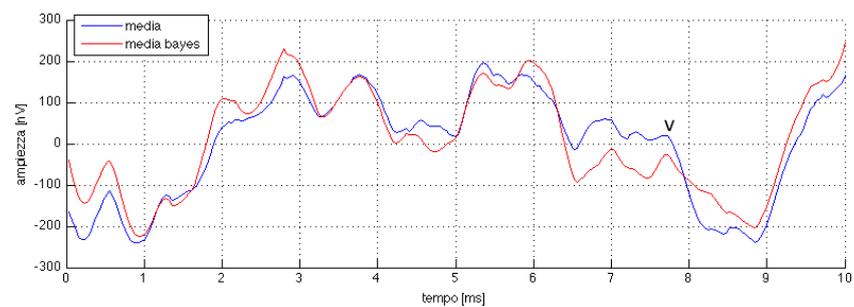
(b) Intensità si stimolazione 90 dB SPL: 1462 sweep



(c) Intensità si stimolazione 70 dB SPL: 730 sweep



(d) Intensità si stimolazione 50 dB SPL: 730 sweep



(e) Intensità si stimolazione 30 dB SPL: 1461 sweep

Figura 5.10: Test di soglia eseguito con Media Sincrona e Media Pesata con pre-filtraggio alla Bayes

## 5.6 Robustezza agli artefatti

### 5.6.1 Rumore a frequenza specifica

Nella pratica clinica può capitare che al segnale utile si sovrappongano dei disturbi a frequenza specifica, quali ad esempio le interferenze di rete, che essendo costituite da più armoniche della sua frequenza principale non possono essere completamente eliminate dal filtro notch, gli artefatti miogenici, che si presentano solitamente intorno ai 200 Hz, ed altri disturbi provenienti da neon o da altri strumenti elettronici posti nelle vicinanze, tipicamente sopra i 1000 Hz. I grafici seguenti sono stati ottenuti simulando il comportamento degli algoritmi in situazioni non ideali, aggiungendo ai dati reali delle sinusoidi di frequenza specifica e di ampiezza paragonabile a quella del potenziale evocato.

Osservando i grafici si può affermare che in generale la presenza di questi disturbi è in grado di alterare la morfologia del potenziale ABR. Si osserva inoltre che gli algoritmi di Media Pesata e Media Pesata con pre-filtraggio alla Bayes spesso permettono di rendere più evidenti i picchi principali, sia nei tracciati ottenuti da una stimolazione a 110 dB SPL, sia vicino a soglia. I miglioramenti più evidenti si possono notare nelle Figure 5.11 e 5.12, casi in cui vengono simulati degli artefatti miogenici, e nelle Figure 5.13 e 5.17 in cui il rumore sovrapposto è di frequenza molto simile a quella dell'onda V. Si conferma quindi che l'utilizzo degli algoritmi alternativi al metodo classico può risolvere alcuni dei problemi rispetto ai quali la Media Sincrona era inerme. Il miglioramento della morfologia del segnale in presenza di artefatti miogenici, ad esempio, potrebbe portare ad una riduzione dei costi e dei rischi in clinica, poiché, in caso di test su neonati, pazienti disabili o affetti da autismo, si potrebbe evitare la sedazione. L'attenuazione dei disturbi creati da strumentazioni poste vicino al dispositivo di acquisizione, invece, garantirebbe l'operatività diagnostica anche in ambienti non ideali.

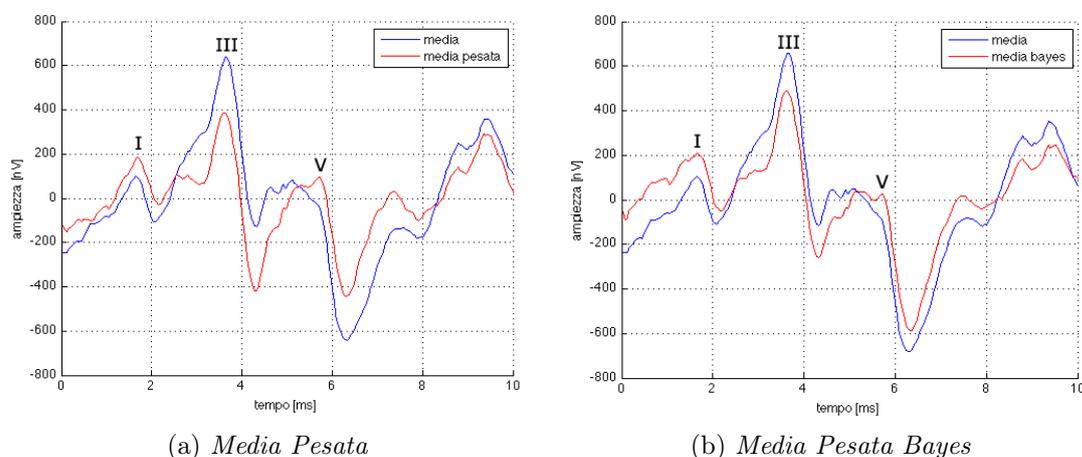


Figura 5.11: Soggetto stimolato a 110 dB SPL con aggiunta di rumore a 150 Hz

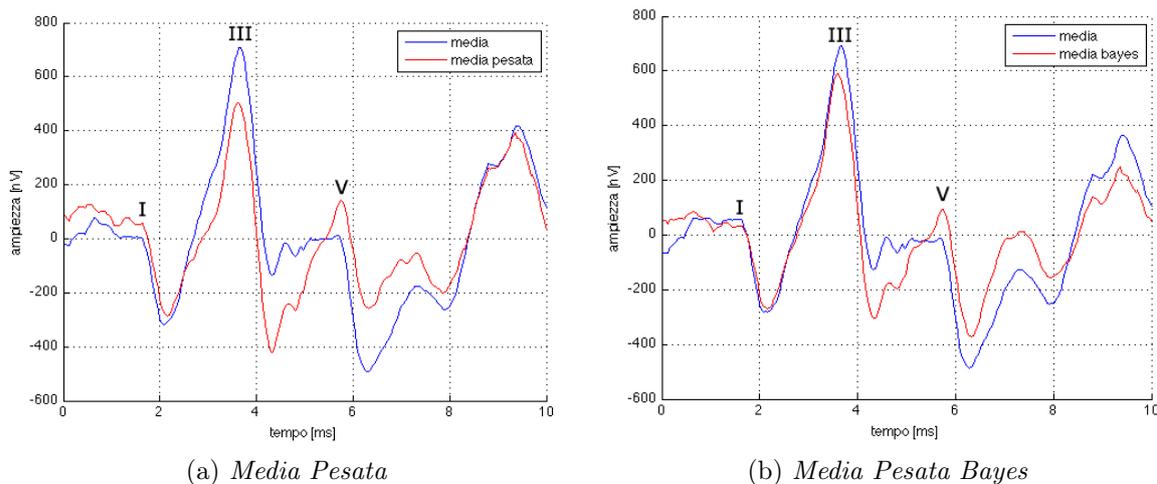


Figura 5.12: Soggetto stimolato a 110 dB SPL con aggiunta di rumore a 200 Hz

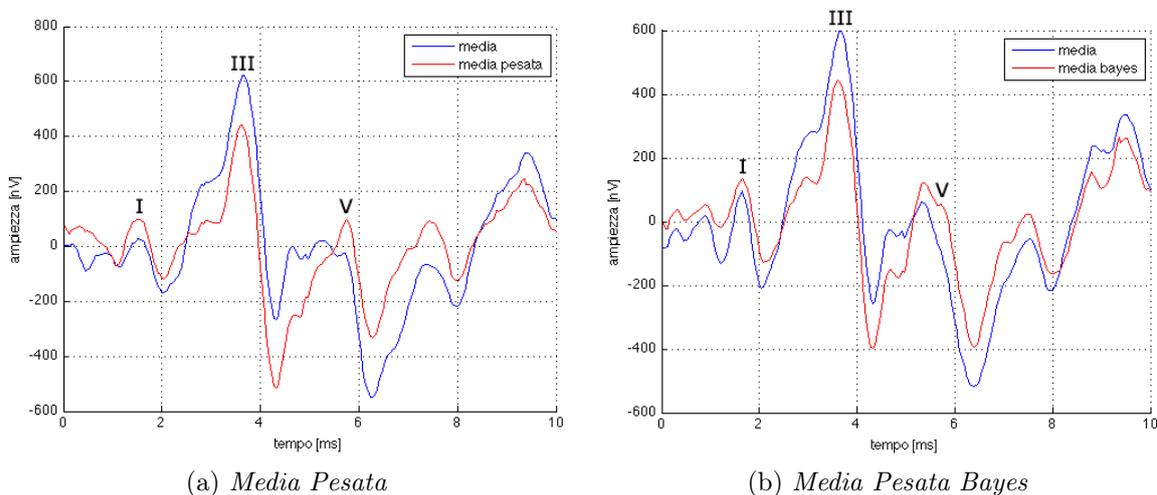


Figura 5.13: Soggetto stimolato a 110 dB SPL con aggiunta di rumore a 800 Hz

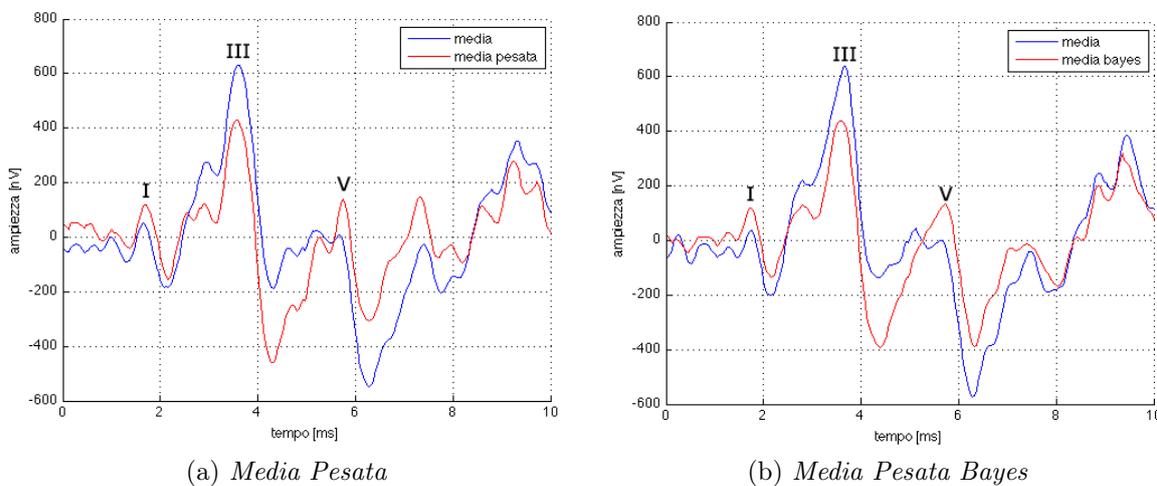


Figura 5.14: Soggetto stimolato a 110 dB SPL con aggiunta di rumore a 1100 Hz

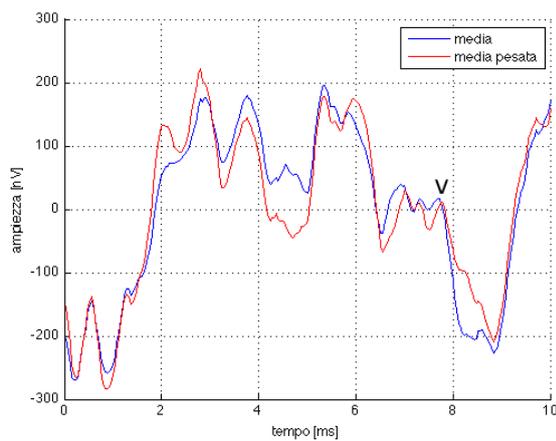
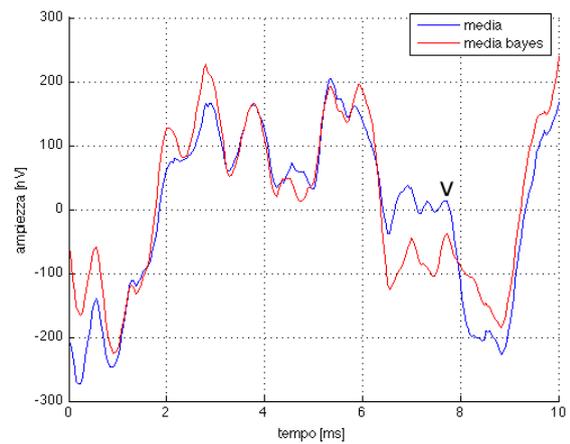
(a) *Media Pesata*(b) *Media Pesata Bayes*

Figura 5.15: Soggetto stimolato a 30 dB SPL con aggiunta di rumore a 150 Hz

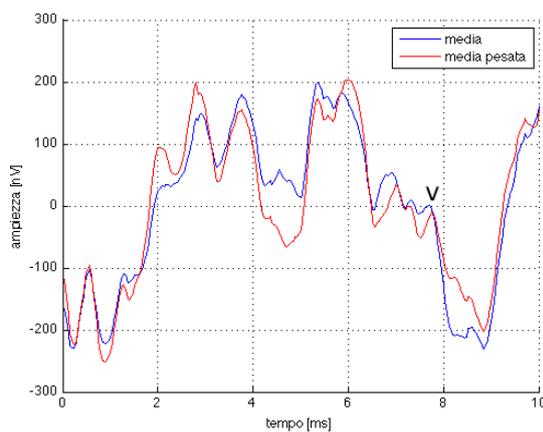
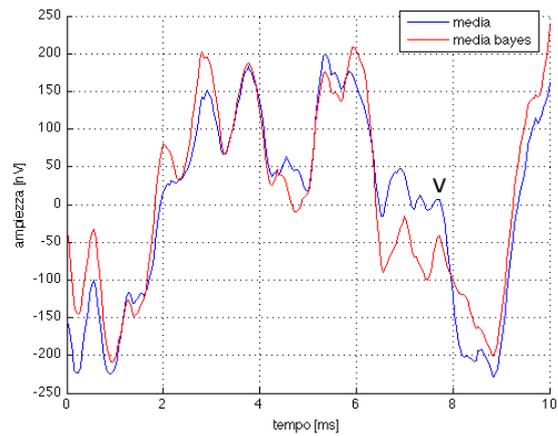
(a) *Media Pesata*(b) *Media Pesata Bayes*

Figura 5.16: Soggetto stimolato a 30 dB SPL con aggiunta di rumore a 200 Hz

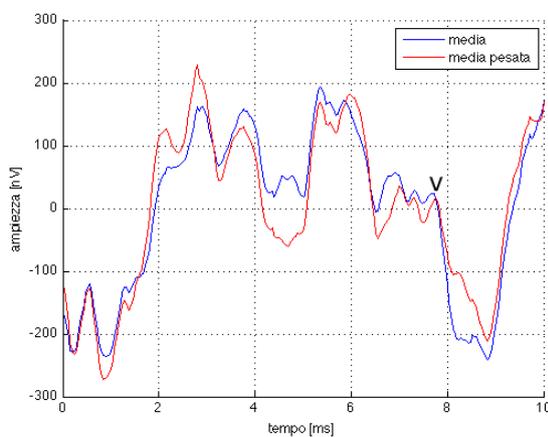
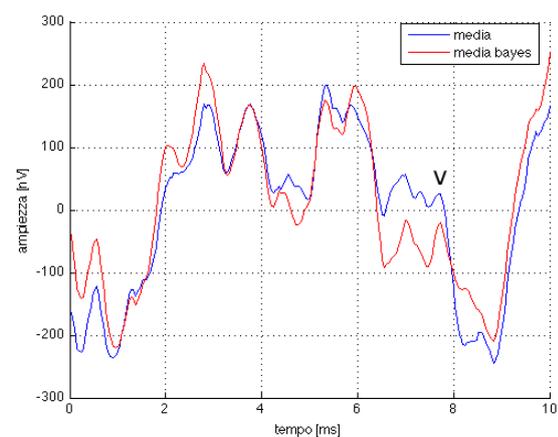
(a) *Media Pesata*(b) *Media Pesata Bayes*

Figura 5.17: Soggetto stimolato a 30 dB SPL con aggiunta di rumore a 800 Hz

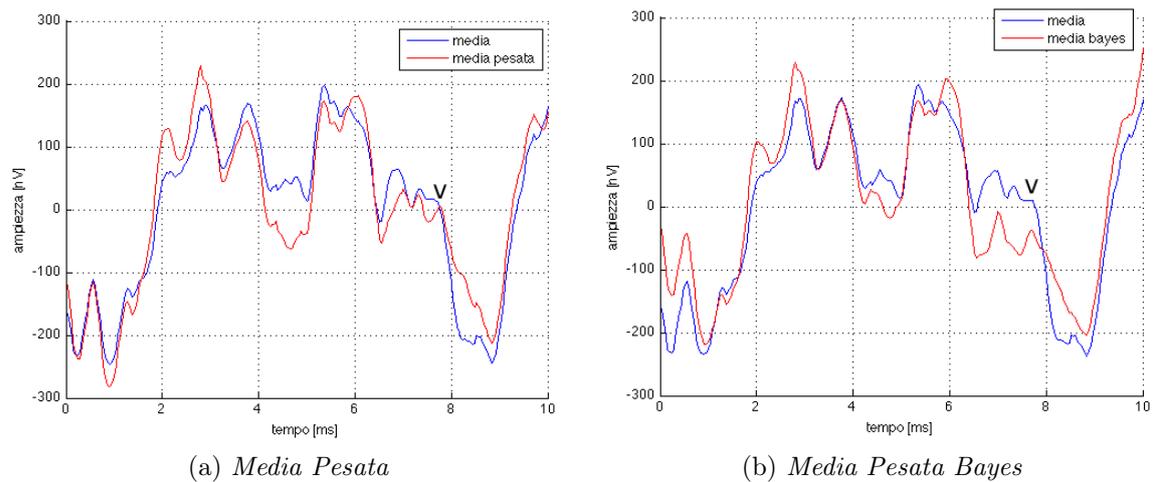


Figura 5.18: Soggetto stimolato a 30 dB SPL con aggiunta di rumore a 1100 Hz

### 5.6.2 Rumore scorrelato

Per avere una visione generale del comportamento degli algoritmi in presenza di artefatti è stato considerato anche il caso in cui al segnale utile sia sovrapposto del rumore bianco, corrispondente ad interferenze di frequenza non specifica che nei casi reali possono essere dovute a fenomeni quali il rumore elettronico. I risultati ottenuti applicando la Media Sincrona, la Media Pesata e la Media Pesata con pre-filtraggio alla Bayes, rispettivamente per un soggetto stimolato a 110 dB SPL ed uno stimolato a 30 dB SPL, sono rappresentati nelle Figure 5.19 e 5.20.

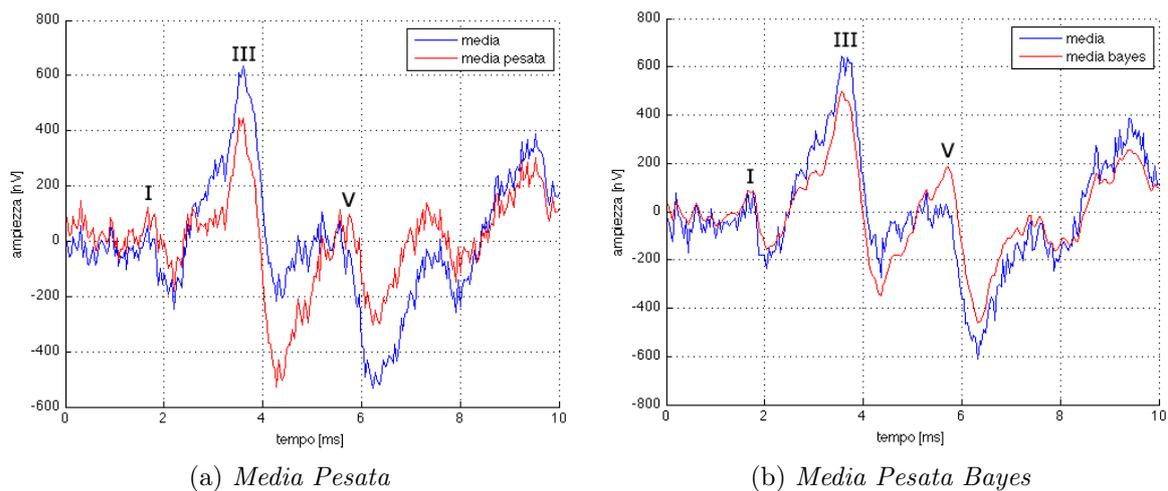


Figura 5.19: Soggetto stimolato a 110 dB SPL con aggiunta di rumore bianco

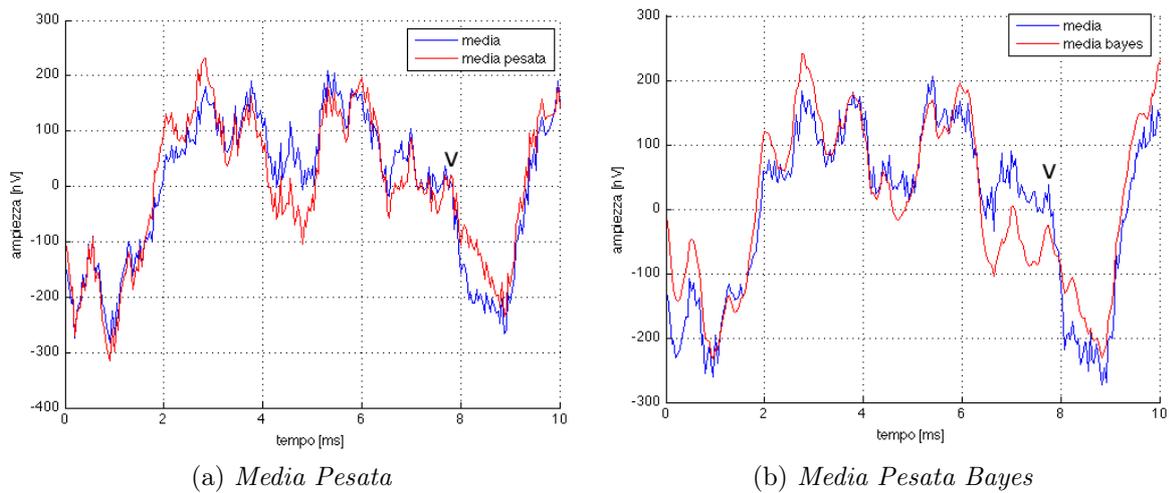


Figura 5.20: Soggetto stimolato a 30 dB SPL con aggiunta di rumore bianco

Osservando i grafici si osserva che l'algoritmo che sfrutta l'approccio bayesiano ha un comportamento molto diverso rispetto alle altre due metodologie. Si nota infatti che la Media Pesata con pre-filtraggio alla Bayes è in grado di fornire un potenziale evocato abbastanza regolare sia nel test otoneurologico sia a soglia, mentre con le altre due tecniche si ottengono sempre dei tracciati molto rumorosi, la cui morfologia potrebbe essere rintracciabile tramite smoothing off line solo nel caso di stimolazione a 110 dB SPL. Vicino a soglia, invece, l'unico algoritmo che consente di contrastare il rumore e di rendere facilmente individuabile il picco dell'onda V è il bayesiano.

Grazie a questo risultato si può affermare che nella pratica clinica l'introduzione dell'informazione a priori può essere molto vantaggiosa, in quando essa, permettendo di compensare molti tipi di disturbo, è di cruciale importanza dal punto di vista diagnostico.

# Capitolo 6

## Risultati: algoritmo di autoterminazione

### 6.1 Razionale

Dopo aver effettuato un'analisi qualitativa dei risultati ci si è soffermati sulla velocità di convergenza degli algoritmi scelti. In generale se con la Media Pesata o con l'approccio bayesiano si riuscisse ad ottenere un potenziale stabile con un numero ridotto di epoche di segnale, allora anche l'esame ABR si velocizzerebbe e i pazienti non sarebbero costretti a mantenere lo stato di quiete troppo a lungo, cosa che risulterebbe molto conveniente sul piano clinico. Per la valutazione della rapidità di convergenza degli algoritmi sono stati impiegati due metodi: prima una simulazione, in cui i potenziali sono stati confrontati con un ABR di riferimento al variare del numero di sweep mediate, e poi, per valutare i risultati su dati reali, si è pensato di applicare l'algoritmo di autoterminazione (introdotto nel Capitolo 4) a tutti i set di dati disponibili, in modo da ottenere per ognuno il numero di sweep necessarie per raggiungere la stabilità.

### 6.2 Dati simulati

La simulazione è stata realizzata considerando come segnale di riferimento uno degli ABR ottenuti tramite media aritmetica di tutte le epoche a disposizione, scegliendo tra tutti quelli visti nel capitolo precedente quello con la morfologia migliore. Sfruttando poi i coefficienti dei modelli AR stimati dagli EEG reali, sono state simulate 700 sequenze di rumore a cui, in corrispondenza del poststimolo, è stato aggiunto il potenziale di riferimento. A questo punto, creati i dati virtuali, sono stati applicati gli algoritmi di Media Sincrona, Media Pesata e Media Pesata con approccio bayesiano e, ad ogni passo, è stato calcolato un coefficiente di errore percentuale in grado valutare

la distanza del potenziale calcolato dal tracciato di riferimento. Chiamato  $u_t$  il template e  $\hat{u}$  il potenziale ottenuto con gli algoritmi, il coefficiente E è stato calcolato nella seguente maniera:

$$E = 100 \cdot \frac{\|u_t - \hat{u}\|^2}{\|u_t\|^2} \quad (6.1)$$

I risultati sono stati rappresentati in funzione del numero di sweep mediate e poi raggruppati in un unico grafico in modo da poter confrontare le prestazioni degli algoritmi in esame. Come si nota in Figura 6.1, il coefficiente E è in generale sempre più basso nel caso di Media Pesata e Media Pesata con approccio bayesiano, soprattutto quando vengono considerate poche epoche di segnale. Già intorno alle 200 sweep gli algoritmi alternativi alla Media Sincrona permettono di ottenere un potenziale evocato molto vicino a quello di riferimento, cosa che fa pensare ad una maggiore rapidità di convergenza anche nel caso di dati reali.

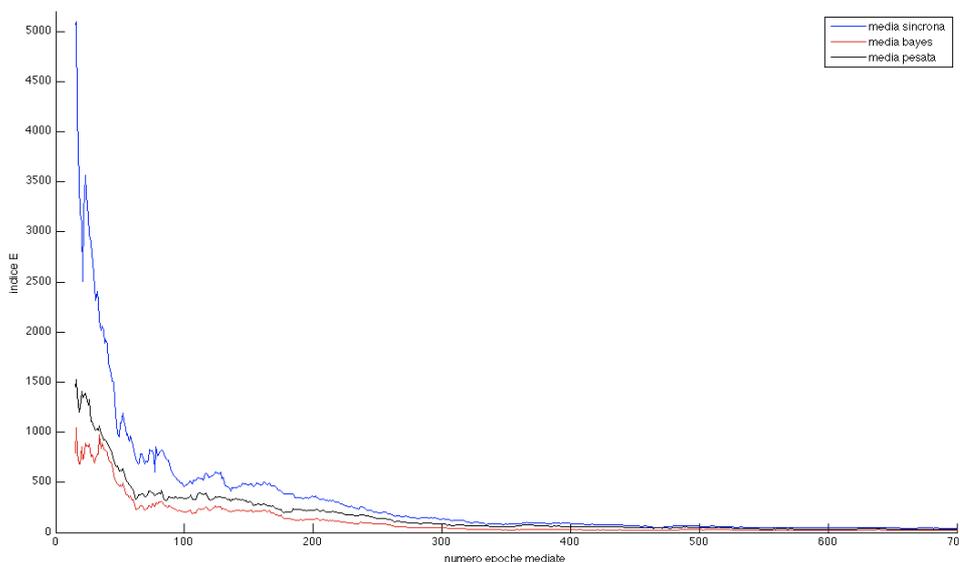


Figura 6.1: Grafico che rappresenta i coefficienti di errore percentuale degli algoritmi in esame, in funzione del numero di sweep mediate

### 6.3 Dati reali

Per confermare quanto osservato tramite i dati simulati e poter ricavare dei parametri di confronto quantitativi tra gli algoritmi, è stato applicato l'algoritmo di autoterminazione a tutti i dati reali a disposizione. I risultati ottenuti con percentuale di soglia fissata al 99.4% e considerando la media delle differenze degli ultimi  $n=15$  tracciati, si possono osservare in Tabella 6.1, in cui per ogni set di dati è stato riportato il numero minimo di epoche da elaborare per raggiungere la stabilità, rispettivamente nel caso di Media Sincrona, di Media Pesata e di Media Pesata con approccio bayesiano.

	Intensità di stimolazione	Media Sincrona	Media Pesata	Media Bayes
soggetto 1	110 dB SPL	317	269	266
soggetto 2	110 dB SPL	251	180	180
soggetto 3	110 dB SPL	433	396	413
soggetto 4	110 dB SPL	351	321	482
soggetto 5	110 dB SPL	731	636	731
	90 dB SPL	748	802	757
	70 dB SPL	730	472	473
	50 dB SPL	730	695	619
	40 dB SPL	1461	1461	836
	30 dB SPL	950	624	619

Tabella 6.1: Risultati dell'algoritmo di autoterminazione

Come ci si aspettava, a parte in due casi, con la Media Pesata e la Media Pesata che sfrutta il pre-filtraggio alla Bayes si arriva a stabilità con un numero minore di sweep e, in particolare, si nota che per i dati di soglia ricavati con intensità di stimolazione minori o uguali a 70 dB SPL, l'algoritmo che sfrutta l'approccio bayesiano è di gran lunga più conveniente rispetto agli altri due. Si può dedurre quindi che l'introduzione dell'informazione a priori, oltre a migliorare la morfologia dei segnali, può anche rendere i test più veloci. Come conferma, in Figura 6.2 sono stati rappresentati i tracciati relativi al soggetto 1 calcolati con Media Pesata e Media Pesata con pre-filtraggio alla Bayes, sia subito dopo l'arresto, sia utilizzando tutte le epoche a disposizione. Si osserva che i segnali ottenuti nei due casi sono molto simili e, cosa fondamentale, permettono entrambi di individuare tutti i picchi delle onde principali. Si può pertanto affermare che la soglia di stabilità coincide effettivamente con una soglia utilizzabile per ottenere dei segnali morfologicamente adatti alla diagnosi clinica.

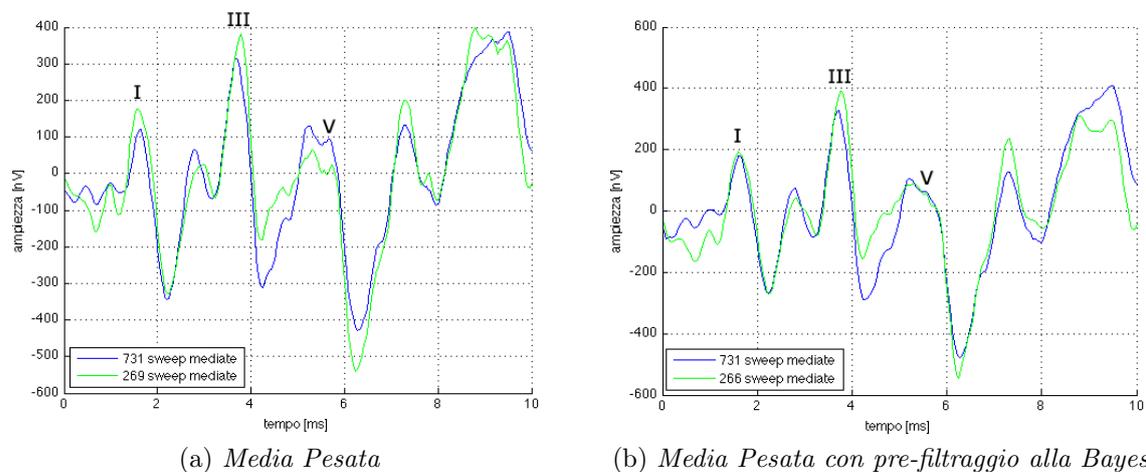


Figura 6.2: Confronto tra i tracciati ottenuti utilizzando tutte le sweep e quelli ricavati dopo l'arresto

In presenza di artefatti l'azione dell'autoterminazione diventa ancora più evidente poiché in questo caso, come si osserva nella Tabella 6.2 in cui sono riportati i risultati per i dati a cui è stato aggiunto del rumore a 200 Hz, alla Media Pesata con pre-filtraggio alla Bayes corrisponde sempre il numero minore di epoche di segnale.

	Intensità di stimolazione	Media Sincrona	Media Pesata	Media Bayes
soggetto 1	110 dB SPL	429	273	269
soggetto 2	110 dB SPL	301	244	245
soggetto 3	110 dB SPL	429	396	405
soggetto 4	110 dB SPL	351	488	321
soggetto 5	110 dB SPL	731	559	681
	90 dB SPL	960	805	805
	70 dB SPL	730	550	473
	50 dB SPL	730	609	490
	40 dB SPL	1461	748	746
	30 dB SPL	950	663	619

Tabella 6.2: Risultati dell'algoritmo di autoterminazione per dati con rumore a 200 Hz

Il caso analizzato in Tabella 6.2 è molto frequente nella pratica clinica poiché non di rado capita che al segnale utile si sovrappongano degli artefatti miogenici intorno alla frequenza di 200 Hz. Per valutare i vantaggi oggettivi degli algoritmi alternativi alla Media Sincrona, si è pensato quindi di prendere in considerazione proprio questa situazione e calcolare il tempo necessario per eseguire l'intero test di soglia del soggetto 5 (da 110 a 30 dB SPL). Osservando i risultati di Tabella 6.3, in cui sono stati riportati i tempi ottenuti con i tre algoritmi, calcolati tenendo presente che il rate di stimolazione è di 11 click/s, si nota che l'utilizzo dell'informazione a priori permette di ridurre considerevolmente i tempi dell'esame clinico. Passando da Media Sincrona a Media con approccio bayesiano, infatti, i tempi di test diminuiscono di quasi il 50% e, considerando che i dati a disposizione sono relativi ad un solo orecchio, in un test binaurale il risparmio sarebbe doppio.

	Media Sincrona	Media Pesata	Media Bayes
Tempi di test	9 min	6 min	5 min

Tabella 6.3: Tempi necessari per l'esecuzione del test di soglia del soggetto 5

# Capitolo 7

## Conclusioni e sviluppi futuri

### 7.1 Bilancio

Gli scopi di questo lavoro di tesi erano:

- miglioramento della qualità morfologica dei tracciati ABR, in modo da rendere possibile la diagnosi anche in presenza di artefatti;
- limitazione dei tempi di test;
- ottimizzazione del codice Matlab, per puntare ad un'elaborazione in tempo reale.

Per il primo scopo sono stati presi in considerazione degli algoritmi alternativi alla Media Sincrona, metodo di gran lunga più utilizzato nella pratica clinica che però è inerme in presenza di artefatti o di tracciati con basso rapporto segnale-rumore. Dai risultati ottenuti si evince che l'introduzione di una media pesata, in grado di dare poca importanza alle sweep più rumorose, unita all'introduzione dell'informazione a priori sui dati, può portare a dei notevoli miglioramenti della qualità del tracciato, rendendo visibili i picchi delle onde principali anche in situazioni non ottimali.

Per il secondo scopo si è pensato di introdurre delle tecniche che permettano di arrestare automaticamente l'acquisizione delle epoche di segnale qualora il numero delle sweep mediate risulti sufficiente per una corretta interpretazione clinica dei risultati. La tecnica analizzata, basata sulla stabilità visiva del potenziale, ha evidenziato che l'algoritmo che sfrutta l'informazione a priori, oltre ad essere utile per un miglioramento morfologico del segnale, è in grado di limitare i tempi dell'esame ABR, permettendo di ottenere dei tracciati facilmente interpretabili con un numero ridotto di sweep.

Per il terzo scopo è stato analizzato un algoritmo numerico basato sulla diagonalizzazione delle matrici tramite SVD (Singular Value Decomposition). Questo artificio, che ha permesso di evitare il calcolo di matrici inverse, ha portato ad una notevole riduzione del costo computazionale dell'algoritmo che sfrutta il pre-filtraggio bayesiano.

## 7.2 Sviluppi futuri

Tutti gli aspetti analizzati hanno portato a dei risultati promettenti sul piano clinico, sia dal punto di vista diagnostico che operativo, e hanno permesso di porre le basi per i seguenti sviluppi futuri:

- per un utilizzo delle tecnica che sfrutta l'approccio bayesiano anche in elaborazioni in tempo reale, è necessaria un'ulteriore ottimizzazione del costo computazionale degli algoritmi, che potrebbe essere realizzata tramite una riconversione del codice in un linguaggio più adatto alla pratica clinica, come ad esempio il C;
- la riduzione dei tempi di test, evidente soprattutto per i test di soglia, è molto importante in prospettiva di studi legati allo screening uditivo neonatale ed allo sviluppo di algoritmi di peak detection automatica;
- i risultati raggiunti potrebbero essere sfruttati anche per altri tipi di segnale, in particolare per studi legati agli ASSR (Auditory Steady-State Responses), risposte evocate da uno stimolo acustico continuo modulato. Questi segnali, in grado di fornire una soglia audiometrica oggettiva a frequenza specifica, sono per loro natura molto sensibili agli artefatti e la loro stima potrebbe essere perfezionata tramite l'utilizzo di algoritmi che includano l'informazione a priori.

# Appendice A

## Codice Matlab utilizzato

### A.1 Lettura dei file

Funzione utilizzata per leggere i file binari che contengono le acquisizioni:

```
function [pre_stimolo,post_stimolo,N]=leggifile(file)

% function che legge i file phx. Restituisce:
% - pre_stimolo: matrice contenente i dati di prestimolo
% - post_stimolo: matrice contenente i dati di poststimolo
5 % - N: numero delle sweep acquisite

% leggo file binario
fileID=fopen(file);
10 file=fread(fileID);
N=(length(file)-37)/2004;

% fingerprint
fseek(fileID,33,'bof');
15 fingerprint=fread(fileID,1,'float32');

% acquisizioni
fseek(fileID,37,'bof');
inizio=ftell(fileID);
20
sweep=[];
for i=1:N
    acq=fread(fileID,500,'uint16=>int32');
    acq=acq-32768;
25    sweep(i,:)=acq;
```



```

20     % media pesata
    varianza(i)=var(pre_stimolo(i,:));
    pesi(i)=1/varianza(i);
    somma_pesi=somma_pesi+pesi(i);
    sweep_sm=pesi(i)*post_stimolo(i,:);
25     somma_sm=somma_sm+sweep_sm;
    uw(i,:)=round(somma_sm./somma_pesi); % uw: contiene
                                           % le medie pesate

end

30 % plot di confronto tra media aritmetica e media pesata
figure
hold on
plot([0.04:0.04:10],u(end,:), 'b', 'Linewidth',1.2)
plot([0.04:0.04:10],uw(end,:), 'r', 'Linewidth',1.2)
35 hold off
grid on
xlabel('tempo [ms]')
ylabel('ampiezza [nV]')
legend('media','media pesata')

```

## A.3 Mediana e Medie Trimmed

Codice utilizzato per calcolare la Mediana, la Media Trimmed, la Media Winsorized e la Media Tanh e confrontarle con la Media Sincrona:

```

clear all
close all
clc

5 [pre_stimolo,post_stimolo,N]=leggifile('ABR 02-1.phx');

ns=size(post_stimolo,2);
somme=0;

10 % ALGORITMO MEDIANA
for i=1:ns
    ordinati=sort(post_stimolo(:,i));
    if mod(N,2)==0
        mediana(i)=mean([ordinati(N/2),ordinati(N/2+1)]);
15     else

```

```
        mediana(i)=ordinati(floor(N/2)+1);
    end
end
20 % MEDIA TANH
    % funzione peso
    k=0.02;
    s=-0.3;
    for i=1:N
25         if i<(N/2)
            pesi_tanh(i)=tanh(k*i)+s;
        else
            pesi_tanh(i)=-tanh(k*(i-N))+s;
        end
30 end
    figure
    plot([1:N],pesi_tanh,'Linewidth',1)
    title('Funzione peso algoritmo tanh')
    xlabel('numero campioni')
35 ylabel('peso assegnato')
    axis([0 N 0 1])
    % algoritmo
    for i=1:ns
40         ordinati=sort(post_stimolo(:,i));
        camp_pesati=pesi_tanh'.*ordinati;
        somma_pesi=sum(pesi_tanh);
        somma_campPesati=sum(camp_pesati);
        tanh_media(i)=somma_campPesati/somma_pesi;
    end
45
    for i=1:N
        sweep_pre_corrente=pre_stimolo(i,:);
        sweep_corrente=post_stimolo(i,:);
50
        % media sincrona
        somme=somme+post_stimolo(i,:);
        u=somme./i;
        u(i,:)=round(u);
55
```

```
% MEDIA TRIMMED
alfa=0.2;
p=round(alfa*i);
60 for j=1:ns
    ordinati=sort(post_stimolo(1:i,j));
    for k=1:i
        if ( k>(i-p) | k<(p+1) )
            pesi_t(k)=0;
65         else
            pesi_t(k)=1/(i-2*p);
        end
    end
    camp_pesati=pesi_t' .* ordinati;
70    somma_pesi=sum(pesi_t);
    somma_campPesati=sum(camp_pesati);
    trimmed(j)=somma_campPesati/somma_pesi;
end
t(i,:)=round(trimmed);
75

% MEDIA WINSORIZED
for j=1:ns
    ordinati=sort(post_stimolo(1:i,j));
    for k=1:i
80        if ( k<=p | k>=N-(p-1) )
            pesi(k)=0;
        elseif ( k==p+1 | k==N-p )
            pesi(k)=(p+1)/N;
        else
85            pesi(k)=1/N;
        end
    end
    camp_pesati=pesi' .* ordinati;
    somma_pesi=sum(pesi);
90    somma_campPesati=sum(camp_pesati);
    winsorized(j)=somma_campPesati/somma_pesi;
end
w(i,:)=round(winsorized);
95 end
```

```
% grafici di confronto
figure
100 hold on
plot([0.04:0.04:10],u(end,:), 'b', 'Linewidth',1.2)
plot([0.04:0.04:10],mediana, 'r', 'Linewidth',1.2)
hold off
xlabel('tempo [ms]')
105 ylabel('ampiezza [nV]')
legend('media', 'mediana')
grid on

figure
110 hold on
plot([0.04:0.04:10],u(end,:), 'b', 'Linewidth',1.2)
plot([0.04:0.04:10],t(end,:), 'r', 'Linewidth',1.2)
hold off
xlabel('tempo [ms]')
115 ylabel('ampiezza [nV]')
legend('media', 'media trimmed')
grid on

figure
120 hold on
plot([0.04:0.04:10],u(end,:), 'b', 'Linewidth',1.2)
plot([0.04:0.04:10],w(end,:), 'r', 'Linewidth',1.2)
hold off
xlabel('tempo [ms]')
125 ylabel('ampiezza [nV]')
legend('media', 'media winsorized')
grid on

figure
130 hold on
plot([0.04:0.04:10],u(end,:), 'b', 'Linewidth',1.2)
plot([0.04:0.04:10],tanh_media(end,:), 'r', 'Linewidth',1.2)
hold off
xlabel('tempo [ms]')
135 ylabel('ampiezza [nV]')
legend('media', 'media tanh')
grid on
```

## A.4 Media alla Bayes

Codice utilizzato per calcolare la Media alla Bayes e confrontarla con la Media Sincrona:

```

clear all
close all
clc

5 [pre_stimolo,post_stimolo,N]=leggifile('ABR 02-1.phx');

ns=size(post_stimolo,2);
somme=zeros(1,ns);
somma_pesi=0;
10 somma_sm=zeros(1,ns);

m=5; % numero di integratori per il modello di u
pmin=3; % ordine minimo per il modello AR
pmax=15; % ordine massimo per il modello AR

15 % calcolo la prima colonna della matrice F^-1. F è la matrice
% di Toeplitz del modello random-walk integrato che rappresenta
% il potenziale incognito
primacol=zeros(ns,1);
20 primacol(1)=1;
if m>0
    for k=1:m
        primacol=filter(1,[1,-1],primacol);
    end
25 end

for i=1:N

    sweep_pre_corrente=pre_stimolo(i,:);
30 sweep_corrente=post_stimolo(i,:);

    % MEDIA ARITMETICA
    somme=somme+sweep_corrente;
    u(i,:)=round(somme./i);

35

    % MEDIA BAYES
    % definisco il filtro sbiancante per il rumore di prestimolo
    % (eeg_sbiancato=A*sweep_pre_corrente)

```

```

[AR_coeff,p_best,sigma2]=...
40     modelloAR(sweep_pre_corrente,pmin,pmax);
eeg_sbiancato=filter(AR_coeff,1,sweep_pre_corrente);

% eseguo lo smoothing della sweep di poststimolo sfruttando
% la discrepanza per la scelta di gamma
45 [uhat(i,:),gamma(i),itergamma(i),err_stima]=...
smoothing_bayes(sweep_corrente',ns,sigma2,AR_coeff,primacol);

% calcolo il peso della sweep ed eseguo la media pesata
pesi(i)=1/err_stima;
50 somma_pesi=somma_pesi+pesi(i);
sweep_sm=pesi(i)*uhat(i,:);
somma_sm=somma_sm+sweep_sm;
ub(i,:)=round(somma_sm./somma_pesi);
end
55
% plot di confronto
figure
hold on
plot([0.04:0.04:10],u(end,:), 'b', 'Linewidth',1.2)
60 plot([0.04:0.04:10],ub(end,:), 'r', 'Linewidth',1.2)
hold off
grid on
xlabel('tempo [ms]')
ylabel('ampiezza [nV]')
65 legend('media','media bayes')
```

Funzione utilizzata per definire il modello AR della sweep di prestimolo:

```

function [AR_coeff,p_best,sigma2]=modelloAR(prestimolo,pmin,pmax)

% funzione che calcola i coefficienti del modello AR,
% scegliendo l'ordine p con il criterio FPE
5 % IN INPUT:
% - prestimolo: sweep su cui definire il modello
% - pmin: ordine minimo per il modello AR
% - pmax: ordine massimo per il modello AR
% IN OUTPUT:
10 % - AR_coeff: coefficienti del modello
% - p_best: ordine scelto
% - sigma2: varianza del rumore bianco in ingresso al modello
```

```

ns=length(prestimolo);
15
FPE=Inf;
i=1;
for p=pmin:pmax
    modello=ar(prestimolo,p,'yw'); % modello AR
20    FPE_tmp=modello.noisevariance*(ns+p)/(ns-p);
    if FPE_tmp<FPE
        FPE=FPE_tmp;
        ibest=i;
        modello_ottimo=modello;
25    end
    i=i+1;
end

p_best=pmin+ibest-1; % ordine ottimo
30 AR_coeff=modello_ottimo.a;
sigma2=modello_ottimo.noisevariance;

```

Funzione che esegue lo smoothing della sweep di poststimolo:

```

function [uhat,gamma,itergamma,err_stima]=...
    smoothing_bayes(y0,ns,sigma2,AR_coeff,primacol)

% function che esegue lo smoothing della sweep, completa di
5 % sbiancamento della misura. Per il calcolo del coefficiente
% di regolarizzazione gamma si usa il criterio di discrepanza
%
% IN INPUT:
% - y0: sweep registrata su cui va eseguito lo smoothing
10 % - ns: numero campioni della sweep
% - sigma2: varianza del rumore di ingresso del modello AR
% - AR_coeff: coeff del modello AR calcolati nel prestimolo
% - primacol: prima colonna della matrice F^-1
%
15 % IN OUTPUT:
% - uhat: sweep finale 'smussata'
% - gamma: coefficiente di regolarizzazione scelto
% - itergamma: iterazioni necessarie per arrivare a convergenza
% - err_stima: errore che verrà utilizzato nel calcolo dei pesi
20

```

```

% cambio di base: il modello nelle nuove coordinate diventa
%  $csi = D * eta + epsilon$ .
% Eseguo la diagonalizzazione tramite 'diagreg'
[csi,X,d]=diagreg(y0,primacol,AR_coeff,ns);
25
% nuove variabili
alfa=sum(csi.^2);

gmin=0;
30 gmax=100;
convergenza=0;
itergamma=0;

% criterio di discrepanza: le formule di eta e ro
35 % (vettore dei residui) sono ottenute grazie alla forma diagonale
% delle matrici. In forma estesa si avrebbe
%  $eta = ((D' * D + gamma * I)^{-1}) * D * csi$  e  $ro = csi - D * eta$ 
while convergenza==0 & itergamma<40
    itergamma=itergamma+1;
40    gamma=(gmin+gmax)/2;
    eta=(d./(d.^2+gamma)).*csi;
    ro=gamma*csi./(d.^2+gamma);
    wrss=ro'*ro;
    if (wrss>ns*sigma2)
45        gmax=gamma;
    else
        gmin=gamma;
    end
    if (abs(wrss-ns*sigma2)/wrss)<1e-4
50        convergenza=1;
    end
end

% calcolo la diagonale della matrice di covarianza
55 % dell'errore e la matrice  $Q = (A^{-1}) * (U * D) = (A^{-1}) * X$ 
% che serve per tornare alle coordinate originali
diag_coverr_eta=sigma2./(d.^2+gamma);
for i=1:ns
    Q(:,i)=filter(1,AR_coeff,X(:,i));
60 end

```

```

% errore di stima nelle coordinate originali
err_stima=0;
for i=1:ns
65     err_stima=err_stima+sum((Q(i,:).^2).*diag_coverr_eta');
end

% ritorno alle coordinate originali: u=(A^-1)*(U*D)=(A^-1)*X;
uhat=filter(1,AR_coeff,X*eta);

```

Funzione che è in grado di eseguire il cambio di variabili tramite SVD:

```

function [csi,X,d]=diagreg(y0,primacol,AR_coeff,ns)

% funzione che, dopo aver effettuato lo sbiancamento della
% misura, esegue un cambio di vadiabili tramite SVD
5 %
% IN INPUT:
% - y0: sweep di poststimolo registrata
% - primacol: prima colonna della matrice F^-1
% - AR_coeff: coefficienti del modello AR del prestimolo
10 % - ns: numero di campioni
%
% IN OUTPUT:
% - csi: misura nelle nuove coordinate, csi=D*eta+epsilon
% - X: matrice che servirà per tornare alle coord originali
15 % - d: diagonale della matrice D X=U*D

% sbiancamento misura: y=A*y0
y=filter(AR_coeff,1,y0);

20 % creo la matrice H da diagonalizzare con SVD: H=A*(F^-1)
primacol_H=filter(AR_coeff,1,primacol);
primariga_H=zeros(ns,1);
primariga_H(1)=primacol_H(1);
H=toeplitz(primacol_H,primariga_H);

25 % eseguo svd e il cambio di variabili: csi=U'*y
[U,D,V]=svd(H);
d=diag(D);
csi=U'*y;

30 % calcolo la matrice X=U*D che serve per tornare alle coordinate

```

```

% originali: u=(A^-1)*X*eta
for i=1:ns
    X(:,i)=U(:,i)*d(i);
35 end

```

## A.5 Simulazione

Codice utilizzato per la eseguire la simulazione. Nei file *rumoreEEG* e *filtrato* sono contenuti rispettivamente la matrice *rumore\_sim* con il rumore simulato e il vettore *y2* con il potenziale di riferimento:

```

load rumoreEEG
load filtrato

cost=(5/65536)/(10*6000)*10^9; % fattore per convertire in nV
5 u_true=zeros(1,500);
u_true(251:500)=y2;
NswEEP=700;
for i=1:NswEEP
    sweep_sim(i,:)=u_true+rumore_sim(i,:);
10 end
sweep_sim=sweep_sim.*cost;
for i=1:NswEEP
    pre_stimolo(i,:)=sweep_sim(i,1:250);
    post_stimolo(i,:)=sweep_sim(i,251:500);
15 end
Ntot=700;
ns=size(post_stimolo,2);
somme=0;
somma_pesi=0;
20 somma_sm=0;
somma_pesi_b=0;
somma_sm_b=0;
m=5;
pmin=3;
25 pmax=15;

% calcolo la prima colonna della matrice F^-1.
% F è la matrice di Toeplitz del modello random-walk
% integrato che rappresenta il potenziale incognito
30 primacol=zeros(ns,1);

```

```
primacol(1)=1;
if m>0
    for k=1:m
        primacol=filter(1,[1,-1],primacol);
35    end
end

for i=1:Ntot
    sweep_pre_corrente=pre_stimolo(i,:);
40    sweep_corrente=post_stimolo(i,:);

    % MEDIA ARITMETICA
    somme=somme+sweep_corrente;
    u(i,:)=somme./i;
45

    % MEDIA PESATA
    varianza=var(pre_stimolo(i,:));
    pesi(i)=1/varianza;
    somma_pesi=somma_pesi+pesi(i);
50    sweep_sm=pesi(i)*post_stimolo(i,:);
    somma_sm=somma_sm+sweep_sm;
    uw(i,:)=somma_sm./somma_pesi;

    % MEDIA BAYES
55    % definisco il filtro sbiancante per il rumore di prestimolo
    [AR_coeff,p_best,sigma2]=...
        modelloAR(sweep_pre_corrente,pmin,pmax);
    eeg_sbiancato=filter(AR_coeff,1,sweep_pre_corrente);

60    % eseguo lo smoothing della sweep di poststimolo sfruttando
    % la discrepanza per la scelta di gamma
    [uhat(i,:),gamma(i),itergamma(i),err_stima]=...
        smoothing_bayes(sweep_corrente',ns,sigma2,AR_coeff,primacol);

65    % calcolo il peso della sweep ed eseguo la media pesata
    pesi_b(i)=1/err_stima;
    somma_pesi_b=somma_pesi_b+pesi_b(i);
    sweep_sm_b=pesi_b(i)*uhat(i,:);
    somma_sm_b=somma_sm_b+sweep_sm_b;
70    ub(i,:)=somma_sm_b./somma_pesi_b;
end
```

```

figure
hold on
75 plot([0.04:0.04:10],u(i,:), 'b', 'Linewidth',1.2)
plot([0.04:0.04:10],uw(i,:), 'g', 'Linewidth',1.2)
plot([0.04:0.04:10],ub(i,:), 'r', 'Linewidth',1.2)
plot([0.04:0.04:10],y2*cost, 'y', 'Linewidth',1.2)
hold off
80 xlabel('tempo [ms]')
legend('media', 'media pesta', 'media bayes')
title(['N= ' num2str(i) ' sweep'])
grid on

85 % ERRORE PERCENTUALE
n=size(u,1);
e_ac=[];
e_w=[];
e_b=[];
90 for i=1:n
    num1=sum((y2-u(i,:)).^2);
    num2=sum((y2-uw(i,:)).^2);
    num3=sum((y2-ub(i,:)).^2);
    den=sum(y2.^2);
95    e_ac(i)= 100 * (num1/den);
    e_w(i)= 100 * (num2/den);
    e_b(i)= 100 * (num3/den);
end

100 epoche=[5:700];
figure
hold on
plot(epoche, e_ac(5:700), 'b', 'Linewidth',1.2)
plot(epoche, e_b(5:700), 'r', 'Linewidth',1.2)
105 plot(epoche, e_w(5:700), 'k', 'Linewidth',1.2)
hold off
xlabel('numero epoche mediate')
ylabel('indice E')
ylim([0 4100])
110 legend('media sincrona', 'media bayes', 'media pesata')
title('Confronto tra gli errori di stima')

```

## A.6 Algoritmo di autoterminazione

Funzione utilizzata per arrestare automaticamente il calcolo delle medie qualora il tracciato risulti visibilmente stabile:

```
function [delta_lines,delta_somme,last_line,do_check]=...
    auto_term(i,n,u_hat,delta_lines,delta_somme,last_line,do_check)

% inizializzazioni
5 Ncampioni=length(u_hat);
  threshold=99.4;
  below_threshold=Ncampioni-20;
  below=Ncampioni;

10 % scelgo la riga di delta_lines in cui scrivere
  riga=mod(i-1,n);
  if (riga==0)
    riga=n;
  end

15 % se i>n elimino il contributo della riga
  % più vecchia di delta_lines dalla somma
  if (i>n)
    delta_somme=delta_somme-delta_lines(riga,:);
20 end

% se i>n allora do_check diventa vero ed eseguo tutti
% i passi successivi (in caso contrario faccio solo le
% differenze e le accumulo in delta_somme)
25 if (i>n)
  do_check=1;
end

if (i>1)
30   if (do_check~=0)
     f=abs(max(u_hat)-min(u_hat));
     if (f<1e-6)
       f=1;
     end
35   f=1/f;
     f=100*f/n;

  end
```

```

40 % per ogni campione eseguo la diff, la scrivo in delta_lines
% (nella riga corrente) e incremento l'accumulatore di somme.
% Se ho troppi campioni non stabili, considero già tutta
% la sweep non stabile
for j=1:Ncampioni
    diff=abs(last_line(j)-u_hat(j));
45    delta_lines(riga,j)=diff;
    delta_somme(j)=delta_somme(j)+diff;

    if (do_check~=0)
        percent=100-delta_somme(j)*f;
50        if (percent<threshold)
            below=below-1;
            if (below<below_threshold)
                do_check=0;
            end
55        end
        end
    end
end
60 last_line=u_hat;

```

Esempio di come è stata utilizzata la funzione di autoterminazione, nel caso di Media Sincrona:

```

clear all
close all
clc

5 [pre_stimolo,post_stimolo,N]=leggifile('ABR 02-1.phx');

%inizializzazioni
ns=size(post_stimolo,2);
somme=zeros(1,ns);
10 n=15;
delta_lines=zeros(n,ns);
last_line=zeros(1,ns);
delta_somme=zeros(1,ns);
do_check=0;
15

```

```
% media sincrona
for i=1:N
    sweep_pre_corrente=pre_stimolo(i,:);
    sweep_corrente=post_stimolo(i,:);
20    somme=somme+post_stimolo(i,:);
    uca=somme./i;
    u_hat_ca(i,:)=round(uca); % media sincrona

    [delta_lines,delta_somme,last_line,do_check]=...
25    auto_term(i,n,u_hat_ca(i,:),delta_lines,...
        delta_somme,last_line,do_check);

    if (do_check~=0)
        num_sweep_ca=i
30    break;
    end
end

if (do_check==0)
35    num_sweep_ca=N;
    display(num_sweep_ca)
end
```



# Bibliografia

- [1] [http://it.wikipedia.org/wiki/Orecchio\\_esterno](http://it.wikipedia.org/wiki/Orecchio_esterno).
- [2] E.H. Carlton and S. Katz. Is wiener filtering an effective method of improving evoked potential estimation? *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 27(4):187–192, 1980.
- [3] C. D’Avanzo, S. Schiff, P. Amodio, and G. Sparacino. A bayesian method to estimate single-trial event-related potentials with application to the study of the p300 variability. *Journal of Neuroscience Methods*, 198(1):114–124, 2011.
- [4] C.E. Davila and M. S. Mobin. Weighted averaging of evoked potentials. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 39(4):338–345, 1992.
- [5] G. De Nicolao, G. Sparacino, and C. Cobelli. Nonparametric input estimation in physiological systems: problems, methods, and case studies. *Automatica*, 33(5):851–870, 1997.
- [6] J.D. Durrant. “*Fundamentals of sound generation*”, in *Bases of Auditory Brain-Stem Evoked Responses*. E. J. Moore (Grune & Stratton, New York), 1983.
- [7] C. Elberling and M. Don. Quality estimation of averaged auditory brainstem responses. *Scandinavian Audiology*, 13(3):187–197, 1984.
- [8] C. Elberling, M. Don, and M. Waring. Objective detection of averaged auditory brainstem responses. *Scandinavian Audiology*, 13(4):219–228, 1984.
- [9] M. Fatourehchi, A. Bashashati, R.K. Ward, and G.E. Birch. Emg and eog artifacts in brain computer interface systems: a survey. *Clinical Neurophysiology*, 118(3):480–494, 2007.
- [10] F.W. Ganong. *Fisiologia Medica*. Piccin Editore, 2011.
- [11] F. Grandori and A. Martini. *Potenziali evocati uditivi: basi teoriche e applicazioni cliniche*. Piccin Editore, 1995.

- 
- [12] J. Katz. *Handbook of clinical audiology, Sixth Edition*. Lippincott Williams and Wilkins, 2009.
- [13] M.R. Keshtkaran and Z. Yang. A fast, robust algorithm for power line interference cancellation in neural recording. *Journal of Neural Engineering*, 11(2), 2014.
- [14] D.E. Knuth. *Art of Computer Programming, Volume 2, 3rd Edition*. Boston: Addison-Wesley, 1997.
- [15] Z. Leonowicz, J. Karvanen, and S.L. Shishkin. Trimmed estimators for robust averaging of event-related potentials. *Journal of Neuroscience Methods*, 142(1):17–26, 2005.
- [16] S. Milani. Sistema per l’acquisizione e metodologie di filtraggio ottimo dei potenziali evocati uditivi. Tesi di laurea in ingegneria elettronica, Università degli Studi di Padova, 1997.
- [17] C. Olds and J.S. Oghalai. Audiologic impairment associated with bilirubin-induced neurologic damage. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 20(1):42–46, 2015.
- [18] O. Özdamar and T Kalayci. Median averaging of auditory brain stem responses. *Ear and Hearing*, 20(3):253–264, 1999.
- [19] R.M. Rangayyan. *Biomedical Signal Analysis: a case-study approach*. IEEE Press, 2002.
- [20] T. Rhane, H. Von Specht, and R. Mühler. Sorted averaging-application to auditory event-related responses. *Journal of Neuroscience Methods*, 172(1):74–78, 2008.
- [21] G. Sparacino, S. Milani, E. Arslan, and C. Cobelli. A bayesian approach to estimate evoked potentials. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 68(3):233–248, 2000.
- [22] M. Von Spreckelsen and B. Bromm. Estimation of single-evoked cerebral potentials by means of parametric modeling and kalman filtering. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 35(9):691–700, 1988.