



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

PROTESI NEURALI: Tecnologie a confronto e applicazioni

Relatore: Prof. Gaudenzio Meneghesso

Laureando: Mattia Tortelli

Matricola 1217962

ANNO ACCADEMICO 2021/2022

Data di laurea 22/09/2022

Indice

1.	INTRODUZIONE.....	2
2.	SISTEMA NERVOSO E SISTEMA MUSCOLARE [1]	3
2.1	IL SISTEMA NERVOSO.....	3
2.2	IL NEURONE	4
2.3	IL SISTEMA MUSCOLARE	5
3.	BIOPOTENZIALI [2].....	7
3.1	UNITÀ MOTORIA	7
3.2	POTENZIALE D'AZIONE [3].....	7
4.	SISTEMI DI ELABORAZIONE DI SEGNALI BIOMEDICI	10
4.1	ELETTROENCEFALOGRAMMA (EEG) [4]	10
4.2	ELETTROMIOGRAMMA (EMG) [2]	12
4.3	ELABORAZIONE DI SEGNALI EEG E EMG [2] [5].....	16
5.	PROTESI NEURALI [6]	17
5.1	CONSIDERAZIONI CLINICHE SU AMPUTAZIONI DEGLI ARTI	18
5.2	CONTROLLO NEURALE DELLA LOCOMOZIONE UMANA.....	19
5.3	CONTROLLORI.....	21
5.4	INPUT NEURALE	25
5.5	FEEDBACK SENSORIALE E RESTAURO DELLA PROPRIOCEZIONE [17].....	27
5.6	CODIFICA DELLE INTERFACCE NEURALI.....	31
5.7	MODELLIZZAZIONE PARAMETRICA.....	32
5.8	MODELLIZZAZIONE NON PARAMETRICA.....	35
6.	FUTURO DELLE PROTESI NEURALI	37
6.1	CONTROLLO BIDIREZIONALE NELLE PROTESI NEURALI	37
6.2	INTERFACCE CEREBRALI	40
6.3	TRATTAMENTO DEGLI ATTACCHI EPILETTICI	41
7.	CONCLUSIONI	42
8.	BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA	43

1. Introduzione

La ricerca nell'ambito delle protesi neurali costituisce una delle principali branche innovative dell'ingegneria biomedica. Infatti non solo nel futuro queste tecnologie miglioreranno la vita a milioni di persone con disabilità motorie o mentali, ma permetteranno inoltre di potenziare l'efficienza e l'efficacia di molti processi che riguardano tutti gli esseri umani.

Al giorno d'oggi tuttavia non è stata ancora raggiunta la piena conoscenza delle potenzialità delle protesi neurali né tantomeno la completa disponibilità all'intera utenza a causa di barriere tecnologiche ed economiche.

Lo scopo dell'elaborato è quello di valutare e confrontare i progressi fino ad ora raggiunti, evidenziando lo stato dell'arte della ricerca protesica e dei modelli che la caratterizzano.

Verranno inoltre presentati molti esempi di casi di studio, principalmente condotti su animali, nei quali si evidenzieranno gli aspetti positivi e negativi di un tipo di approccio rispetto ad un altro.

2. Sistema Nervoso e sistema muscolare [1]

2.1 Il sistema nervoso

Il sistema nervoso è l'insieme di strutture e organi predisposto a garantire il coordinamento motorio e la direzione del sistema endocrino.

Da un punto di vista funzionale il sistema nervoso si suddivide in sistema nervoso somatico (si occupa di determinare risposte controllate dalla volontà) e in sistema nervoso autonomo (permette di determinare risposte non controllate dalla volontà).

Da un punto di vista anatomico invece il sistema nervoso è organizzato in sistema nervoso centrale (SNC, formato da encefalo e midollo spinale) e da sistema nervoso periferico (SNP).

Il sistema nervoso periferico comprende i recettori sensoriali, i nervi che li collegano al SNC ed i nervi che collegano il SNC agli organi effettori (muscoli e ghiandole).

Le fibre nervose che collegano i recettori ai neuroni (assoni afferenti) ed i neuroni motori agli organi effettori (assoni efferenti) sono raggruppate in fasci che formano i nervi, che vengono classificati in nervi cranici e nervi spinali.

Il SNC è composto da sostanza grigia, formata prevalentemente dai corpi cellulari e dai dendriti dei neuroni, e da sostanza bianca, costituita da fasci di fibre nervose mieliniche.

Il midollo spinale è una struttura sottile ed allungata che inizia alla base dell'encefalo, percorre la massima parte del canale midollare della colonna vertebrale e termina a livello della seconda vertebra lombare. La sostanza bianca che circonda la 'H' nel cuore del midollo spinale è formata da assoni mielinizzati raccolti in fasci che possono essere di tipo ascendente (portano i segnali dal midollo all'encefalo) o discendente (portano i segnali dall'encefalo al midollo).

Quindi i neuroni presenti nel midollo spinale rappresentano una tappa intermedia fondamentale sia nella trasmissione di segnali dalla periferia all'encefalo, sia nella trasmissione di impulsi dall'encefalo agli organi effettori. Inoltre a livello del midollo spinale si verificano le attività riflesse, ovvero risposte motorie costanti ed automatiche prodotte in seguito ad uno stimolo sensoriale, come ad esempio lo stimolo di ritrazione a fronte di dolore.

L'organo principale dell'encefalo è rappresentato dal cervello, la cui parte superficiale formata da materia grigia viene chiamata corteccia cerebrale. Dal punto di vista funzionale la corteccia cerebrale si suddivide in 3 aree:

1) Sensoriali: ricevono segnali dagli organi di senso

- 2) Motorie: controllano i movimenti volontari
- 3) Associative, connettono le precedenti aree e sono sede di attività cognitive superiori (pensiero, apprendimento, linguaggio, memoria, giudizio, personalità)

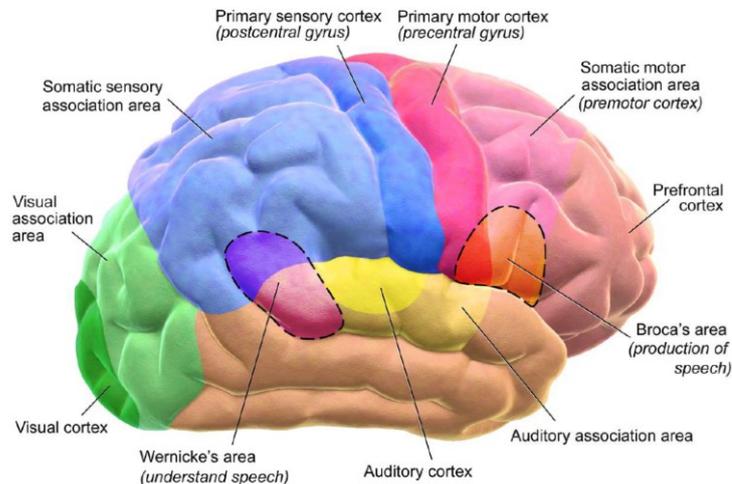


Figura 2.1.1 Aree della corteccia cerebrale [4]

La struttura che collega l'encefalo al midollo spinale prende il nome di tronco encefalico, da cui originano i dodici nervi cranici.

2.2 Il neurone

L'unità base del sistema nervoso è il neurone, una cellula specializzata che trasmette impulsi nervosi ad altri neuroni. Centinaia o migliaia di neuroni collegati formano i nervi.

Esso è caratterizzato da determinati componenti che garantiscono la ricezione e la trasmissione del segnale elettrico generato a livello cerebrale fino ai sistemi periferici.

In particolare il neurone è formato da:

- Soma: rappresenta la parte centrale del neurone, a sua volta suddivisa in pirenoforo (sede del nucleo) e in altri organelli deputati alle principali funzioni cellulari.
- Dendriti: prolungamenti citoplasmatici collegati al soma che consentono la ricezione di segnali elettrici da neuroni confinanti o afferenti e provvedono alla loro trasmissione verso il pirenoforo.
- Assone: permette di propagare il segnale nervoso verso le altre cellule in direzione centrifuga rispetto al corpo cellulare. L'isolamento del segnale elettrico è permesso dalla guaina mielinica che, avvolgendo il corpo dell'assone, impedisce la dispersione del

segnale. La mielina non è continua lungo l'intero assone, bensì presenta interruzioni chiamate nodi di Ranvier, esponendo quindi la membrana assonale all'ambiente extracellulare e garantendo in questo modo la conduzione saltatoria (da un nodo di Ranvier ad un altro) degli impulsi nervosi.

- Bottone sinaptico: parte finale dell'assone si collega con gli assoni di altri neuroni affinché il segnale nervoso possa continuare la propagazione lungo la catena.

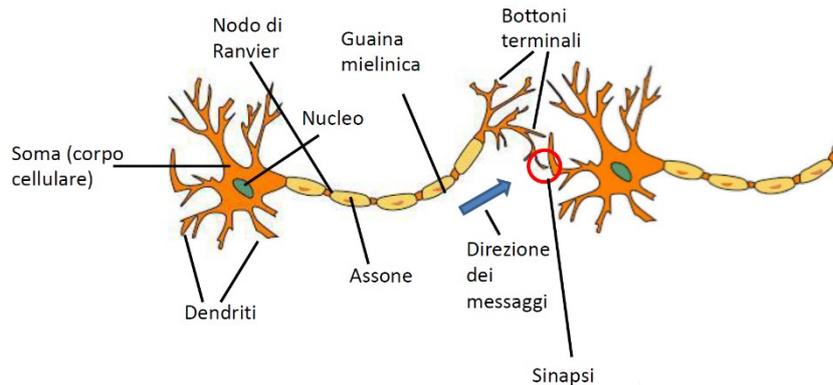


Figura 2.2.1 Struttura del neurone

2.3 Il sistema muscolare

Il sistema muscolare è composto da organi dotati di capacità contrattile chiamati muscoli, predisposti principalmente a sostenere lo scheletro, dare forma al corpo, garantire il funzionamento degli organi interni e permettere lo spostamento del corpo.

I muscoli possono essere classificati in lisci (o involontari, come le pareti dei vasi sanguigni) e striati (volontari o scheletrici in quanto sono saldati alle ossa tramite i tendini). L'unica eccezione risulta essere il cuore in quanto pur essendo un muscolo involontario è striato.

La struttura di base del tessuto muscolare striato scheletrico è la miofibrilla, che ha un diametro di circa 1 μm e lunghezza variabile da 10 a 100 μm ed è responsabile della contrazione.

La miofibrilla, a sua volta, è composta da unità elementari, denominate sarcomeri, che si ripetono regolarmente lungo l'asse della fibrilla. Il sarcomero inoltre è formato da due tipi diversi di filamenti proteici, alcuni spessi ed altri più sottili, che interagiscono tra loro.

I filamenti più spessi sono costituiti da miosina ed hanno un diametro di circa 15 nm, mentre i filamenti sottili hanno un diametro di circa 7 nm e sono formati prevalentemente da actina.

Le miofibrille sono raggruppate nelle fibre muscolari, a loro volta raggruppate tramite tessuto connettivo in fasce muscolari per formare i muscoli.

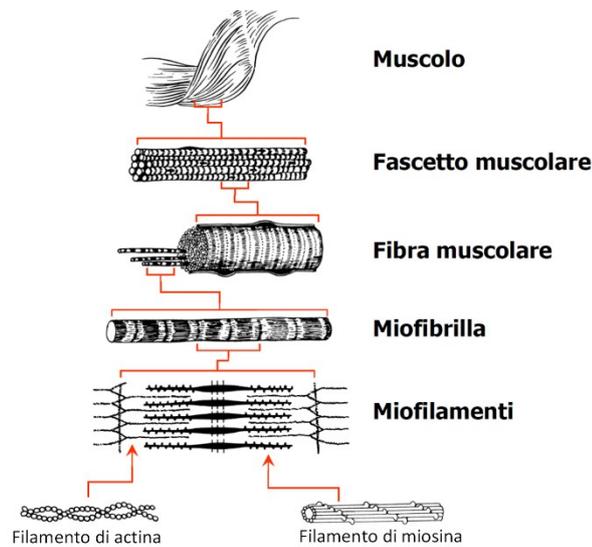


Figura 2.3.1 Struttura gerarchica del muscolo

Il muscolo inoltre è avvolto da una guaina di tessuto connettivo denso (epimisio). Da quest'ultimo partono dei setti connettivali che penetrano nell'interno del muscolo suddividendolo in fasci di fibre (perimisio). Dal perimisio partono ulteriori setti connettivali, più sottili, che avvolgono le singole fibre muscolari (endomisio). Lungo i setti connettivali, seguendo la loro ramificazione, sono infine presenti nervi e vasi sanguigni; l'innervamento del muscolo coinvolge il sistema nervoso cerebro-spinale.

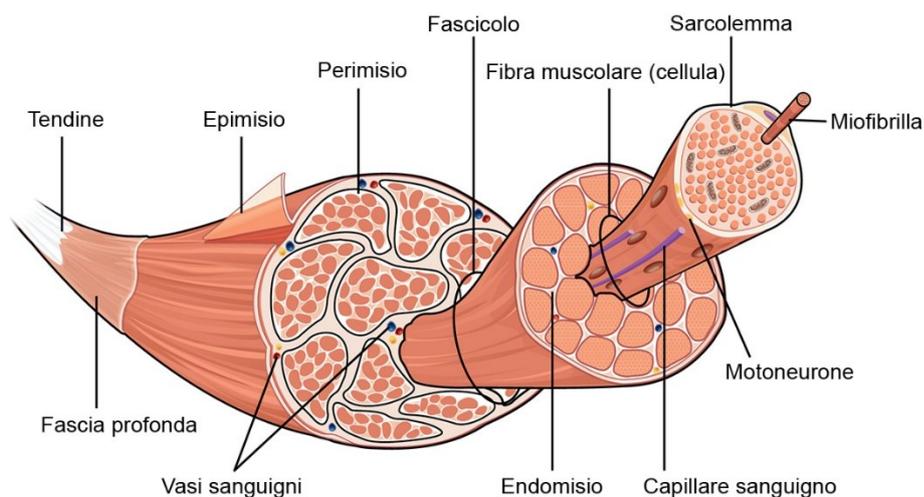


Figura 2.3.2 Sezione di una fibra muscolare (1)

3. Biopotenziali [2]

3.1 Unità motoria

L'unità motoria è formata da un singolo motoneurone, neurone del midollo spinale che trasporta il segnale dal SNC ai muscoli, e da tutte le fibre muscolari che esso innerva. Il dialogo tra fibra muscolare e motoneurone è permesso dalle sinapsi, situate tra i bottoni sinaptici dell'assone dal lato nervoso e la placca motrice dal lato muscolare.

I motoneuroni si suddividono in due varietà: i motoneuroni alfa che hanno grande diametro e innervano un numero variabile di fibre muscolari striate e i motoneuroni gamma, i quali hanno piccolo diametro e determinano la contrazione delle fibre muscolari contenute nei fusi neuromuscolari, aumentando in tal modo la sensibilità del recettore allo stiramento del muscolo in cui è allocato.

La forza di contrazione di un muscolo è determinata dal numero di unità motorie reclutate dal sistema nervoso, in base all'intensità dello stimolo ricevuto a livello del SNC.

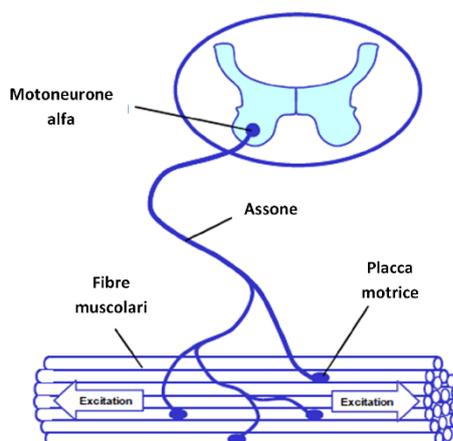


Figura 3.1.1 Struttura unità motoria

3.2 Potenziale d'azione [3]

Il potenziale d'azione si genera all'interno delle membrane dei tessuti elettricamente eccitabili: il tessuto nervoso e il tessuto muscolare. Si genera in risposta a potenziali graduati che raggiungono il valore soglia di -55mV . Durante il potenziale d'azione si ha una inversione della carica di membrana, che diventa positiva. La depolarizzazione dura 1

millisecondo, entro il cui si passa da -70mV a $+40\text{mV}$. Altra caratteristica del potenziale d'azione è che una volta iniziato si propaga a tutto l'assone senza decremento d'ampiezza.

Il principio del funzionamento del potenziale d'azione si basa sulla permeabilità selettiva del Na^+ (sodio) e K^+ (potassio) attraverso la membrana.

Il processo che permette la formazione dello stimolo del potenziale d'azione si articola in 3 fasi:

- 1) Depolarizzazione: passaggio da -70mV a $+40\text{mV}$ grazie ad un rapido e brusco aumento della permeabilità al Na^+ (g_{Na}) attraverso i canali del sodio voltaggio dipendenti.
- 2) Ripolarizzazione: aumento della permeabilità al K^+ (g_{K}), dove si passa di nuovo da uno stato positivo del potenziale ad uno negativo.
- 3) Iperpolarizzazione: fuoriuscita del K^+ oltre lo stato di equilibrio, arrivando fino ai -90mV .

Al termine di queste fasi si chiudono i canali del potassio e l'equilibrio di membrana viene ristabilito dalla pompa Na-K.

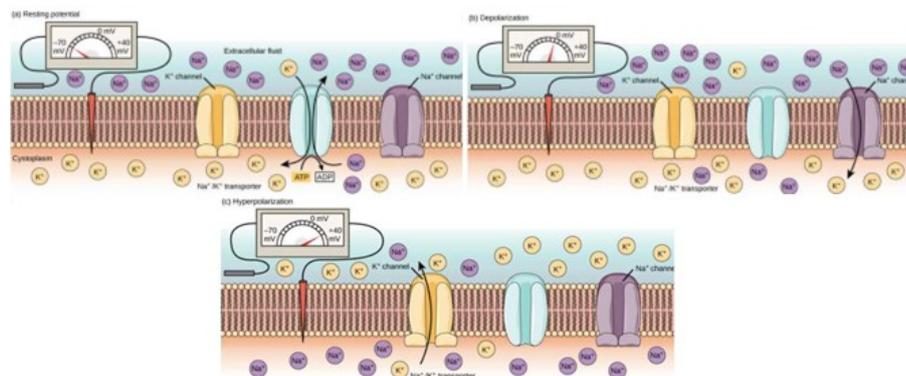


Figura 3.2.1 Processo di creazione potenziale d'azione

Durante e immediatamente dopo un potenziale d'azione la cellula presenta un'eccitabilità inferiore rispetto alla sua fase di riposo. In particolare è caratterizzata da un periodo refrattario assoluto, dove qualsiasi tipo di stimolo, per intenso che sia, non riesce ad evocare un potenziale assoluto (questa fase concerne la depolarizzazione e gran parte della ripolarizzazione) e un periodo refrattario relativo. In questa fase il potenziale d'azione non riesce ad essere attivato a parità di stimolo, ma se ne ricevesse uno più intenso allora la membrana si potrebbe eccitare (il periodo refrattario relativo si verifica dopo il periodo refrattario assoluto per circa 10-15 millisecondi).

Ovviamente se uno stimolo che inizia durante il periodo refrattario si mantiene costante e intenso fino a quando inizia il periodo refrattario relativo, e sarà maggiore dello stimolo iniziale, potrà far partire una nuova depolarizzazione.

Quindi se l'intensità del potenziale graduato aumenta, la frequenza del potenziale d'azione aumenta e di conseguenza aumenterà anche la quantità di neurotrasmettitore rilasciato.

La propagazione dello stimolo avviene in maniera unidirezionale, in quanto il periodo refrattario ne impedisce il ritorno.

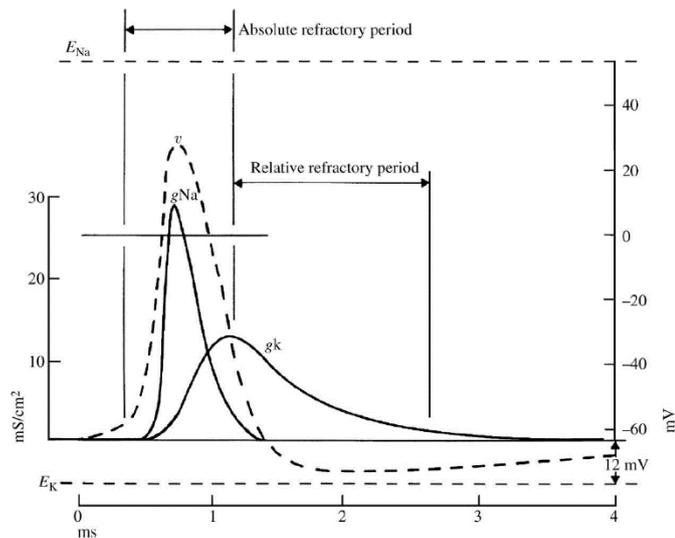


Figura 3.2.2 Grafico della permeabilità di Na^+ e K^+ a confronto

4. Sistemi di elaborazione di segnali biomedici

4.1 Elettroencefalogramma (EEG) [4]

L'elettroencefalografia rappresenta la registrazione dell'attività elettrica cerebrale ed è la metodica di eccellenza per la valutazione dello stato funzionale del cervello.

Il segnale EEG sullo scalpo è un fenomeno macroscopico che riflette l'attività sincronizzata di estese popolazioni di neuroni. In particolare l'EEG di superficie riflette principalmente l'attività post-sinaptica dei neuroni corticali piramidali, in quanto sono organizzati parallelamente tra loro in modo tale da avere i dendriti vicini alla superficie della corteccia cerebrale. La disposizione parallela e regolare dei neuroni piramidali comporta che, nel caso di attivazione sinaptica sincrona di più neuroni, le linee di flusso generate dai singoli dipoli neuronali si sommino. Inoltre i neuroni piramidali sono suscettibili ad attivazioni sinaptiche sincrone poiché una stessa sorgente corticale o sottocorticale proietta a popolazioni estese di neuroni.

L'elevato sincronismo e la somma spaziale permettono di generare potenziali di campo misurabili dallo scalpo molto più rilevanti del singolo neurone. Anche le fluttuazioni nel tempo dei singoli dipoli (dovute a modifiche di verso e modulo dei differenti input) determinano le fluttuazioni del segnale EEG.

Lo strumento per la registrazione e la visualizzazione dell'evoluzione temporale dell'attività elettrica cerebrale è l'elettroencefalografo multicanale.

Il selettore di montaggio permette, tramite elettrodi, di scegliere la modalità di montaggio per evidenziare diverse caratteristiche spaziali, come ad esempio il montaggio bipolare o unipolare.

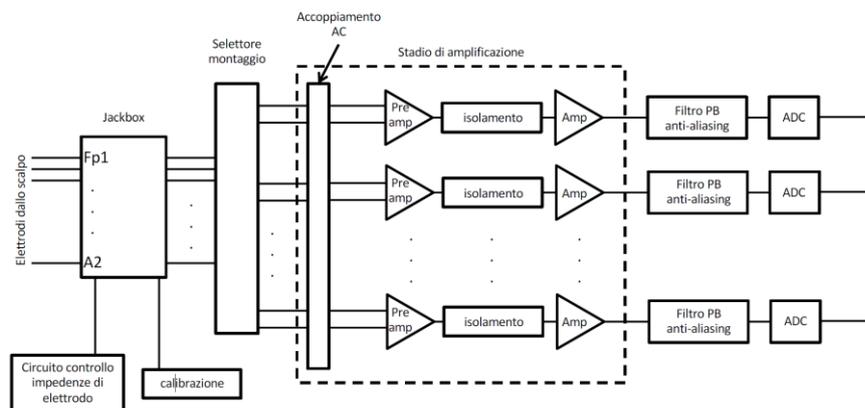


Figura 4.1.1 Elettroencefalografo multicanale

L'EEG di superficie, rispetto ad altri biopotenziali, ha ampiezza molto ridotta (50-100 μV), per cui devono essere prese alcune accortezze ai fini di permettere una corretta lettura.

In particolare lo stadio di amplificazione di un segnale EEG richiede:

- Elevato guadagno differenziale ($\sim 10^4$)
- Elevata impedenza di ingresso ($> 10 \text{ M}\Omega$)
- Elevato rapporto di reiezione di modo comune (80-100 dB)
- Accoppiamento AC agli elettrodi (condensatore agli ingressi del pre-amplificatore)

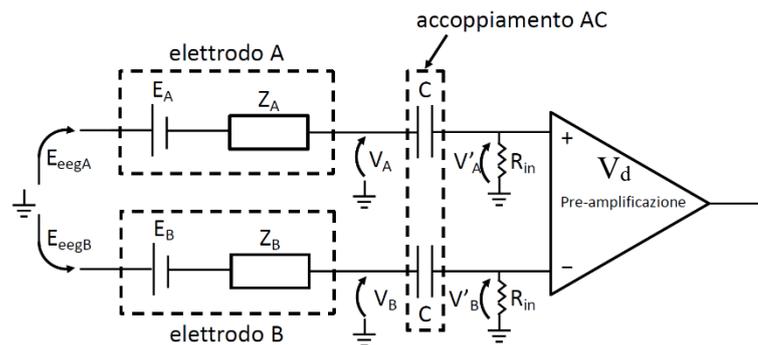


Figura 4.1.2 Accoppiamento AC

Solitamente $E_A \neq E_B$, per cui la tensione in uscita risulterebbe:

$$V_d = V_A - V_B = (E_{eegA} - E_A) - (E_{eegB} - E_B) = (E_{eegA} - E_{eegB}) + (E_B - E_A) = E_{eeg} + E_d$$

Dove E_d rappresenta il rumore in uscita.

Il filtro AC permette di attenuare le componenti DC e la bassa frequenza come se fosse un passa alto, riducendo conseguentemente il rumore.

Il rispettivo guadagno risulta:

$$G_s = \frac{V'(s)}{V(s)} = \frac{sR_{in}C}{1 + sR_{in}C}$$

Inoltre il filtro antialiasing consente di soddisfare il teorema di campionamento durante la conversione ADC, contenendo la banda del segnale entro $f_s/2$, con f_s che indica la frequenza di campionamento ed è solitamente compresa tra 256 Hz e 5 kHz.

Infine il convertitore analogico-digitale è caratterizzato dai parametri f_s e b , con b che indica il numero di bit del convertitore, normalmente a 12 o 16 bit.

L'EEG può essere utilizzato in risposta ad eventi cognitivi o motori specifici per misurare gli Event-Related Potential (ERP), ricavato dal rumore di fondo dell'EEG a seguito di una media. Gli ERP si manifestano come onde dell'ordine di microvolt, graficamente distinguibili in una

serie di flessi sia positivi sia negativi caratterizzati da una serie di picchi caratterizzabili da polarità (positivi o negativi), da posizione ordinale dell'onda (N1, N2, P1, ...) o da latenza (in ms).

Esempi di particolari ERP riconoscibili sono:

- La P300: generata nel soggetto a seguito di stimoli anomali, solitamente utilizzando il paradigma dell'odd-ball, nel quale viene visualizzato uno stimolo molto frequente a fronte di un altro altamente infrequente.
- La N1: generata a circa 100 ms successivamente a stimolo visivo o uditivo, si riferisce all'attenzione selettiva e ai processi di pattern recognition.
- La N170: picco del complesso N2 è associata al riconoscimento di volti umani.

Gli ERP sono utilizzati nella ricerca per studiare i processi cognitivi normali e patologici. Essi, inoltre, sono comuni anche nella pratica clinica per individuare l'integrità funzionale, il livello di compromissione o il grado di maturazione di vie nervose periferiche visive, uditive, somatosensoriali e delle funzioni cognitive superiori.

4.2 Elettromiogramma (EMG) [2]

L'elettromiografia è un esame strumentale che permette di esaminare la conduzione nervosa, motoria e sensitiva, e di valutare l'attività dei muscoli sia durante l'attivazione volontaria che a riposo tramite i potenziali d'azione. Con l'EMG è possibile comprendere eventuali alterazioni elettriche di conduzione di nervi e muscoli, e studiare le strutture neuromuscolari degli arti superiori e inferiori, della testa, del collo e del tronco.

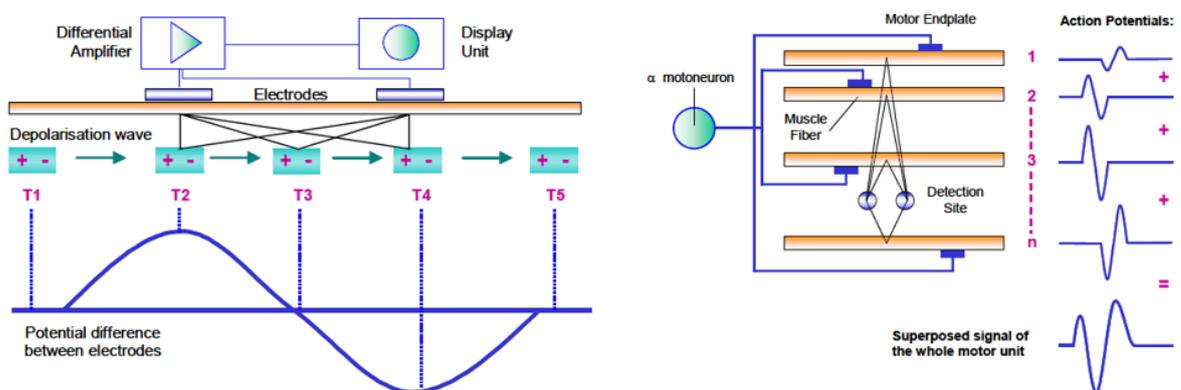


Figura 4.2.1 Schematizzazione tramite modello elettrico dell'acquisizione di un segnale EMG

Il ciclo di depolarizzazione-ripolarizzazione all'interno delle membrane del tessuto muscolare forma un'onda di depolarizzazione o dipolo elettrico che viaggia lungo la superficie delle fibre muscolari. Tipicamente sono utilizzate configurazioni di elettrodi bipolari e un'amplificazione differenziale per misure EMG. A seconda della distanza spaziale tra gli elettrodi 1 e 2, il dipolo genera una differenza di potenziale tra gli elettrodi.

Nell'esempio illustrato in figura 4.2.1, al punto temporale T1 il potenziale d'azione si genera e viaggia verso la coppia di elettrodi. La differenza di potenziale misurata tra gli elettrodi nella posizione T2 è crescente. Quando il dipolo raggiunge un'uguale distanza tra gli elettrodi, la differenza di potenziale supera la linea zero e diventa massima a posizione T4, in quanto è la posizione più vicina all'elettrodo 2.

Questo modello elettrico spiega perché il potenziale d'azione monopolare crea un segnale bipolare all'interno del processo di amplificazione differenziale. Poiché un'unità motoria è costituita da molte fibre muscolari, la coppia di elettrodi legge la grandezza di tutte le fibre innervate all'interno di questa unità motoria, a seconda della loro risoluzione e distanza spaziale.

Un segnale non filtrato e non elaborato che rileva i MUAP (Motor Unit Action Potential) sovrapposti viene chiamato segnale EMG grezzo. Nell'esempio riportato di seguito, è stata eseguita una registrazione EMG di superficie grezza (sEMG) svolta per tre contrazioni statiche del muscolo bicipite brachiale:

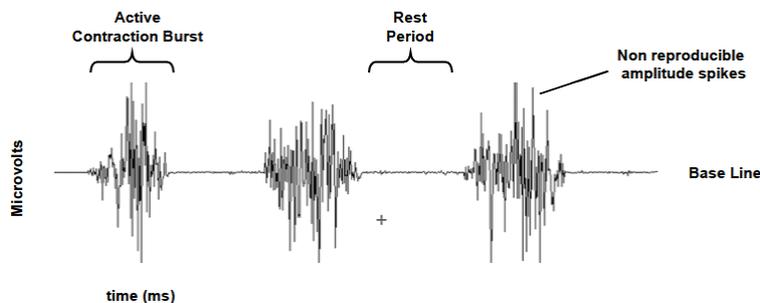


Figura 4.2.2 Misurazione EMG grezza durante la contrazione del muscolo bicipite

Quando il muscolo è rilassato, è possibile vedere una linea di base EMG più o meno priva di rumore. Il rumore della linea di base dell'EMG grezzo dipende da vari fattori, in particolare dalla qualità dell'amplificatore EMG, dal rumore ambientale e dalla qualità della condizione di rilevamento dei dati.

L'analisi della qualità di base dell'EMG è un punto di controllo delle misurazioni molto importante in quanto è necessario prestare particolare attenzione che il rumore non superi i 3/5 microvolt, considerando una variazione negli atleti del segnale di +/- 5000 microvolt.

Infatti il muscolo sano e rilassato non mostra un'attività EMG significativa a causa della mancanza di depolarizzazione e potenziali d'azione.

I picchi EMG grezzi hanno una forma casuale, il che significa che una serie di registrazioni grezze non può essere riprodotta con precisione nella forma esatta. Ciò è dovuto al fatto che l'attuale insieme di unità motorie reclutate varia costantemente all'interno della matrice delle unità motorie disponibili: se occasionalmente due o più unità motorie 'sparano' contemporaneamente e si trovano vicino agli elettrodi, producono un forte picco di sovrapposizione. Tuttavia applicando un algoritmo di smoothing (es. media mobile) o selezionando un parametro di ampiezza appropriato (es. area sotto la curva rettificata), il contenuto non riproducibile del segnale viene eliminato o almeno minimizzato.

Alcuni fattori che possono influenzare la bontà del segnale EMG sono:

- Caratteristiche del tessuto: la conduttività elettrica del corpo umano varia in base al tessuto, al suo spessore, a cambiamenti fisiologici, alla temperatura e inoltre varia di soggetto in soggetto.
- Rumore fisiologico (cross-talk): può essere causato dal segnale EMG emesso dai muscoli vicini al muscolo in esame, fortunatamente essendo semplice da individuare è semplice da eliminare.
- Cambiamenti nella distanza tra il ventre muscolare e il sito di applicazione dell'elettrodo.
- Rumore esterno: in particolare va considerato il rumore elettrico ambientale.
- Amplificatore ed elettrodi: la presenza di rumore al loro interno può aggiungere contenuto alla linea di base del segnale EMG.

La migliore qualità per un amplificatore di EMG è quella di annullare ed eliminare gli artefatti, che possono essere:

- Interferenza dall'alimentatore di dispositivi elettrici: l'amplificatore può catturare questo tipo di rumore con un conseguente aumento della linea di base dell'EMG. Per risolverlo controllare che tutti i dispositivi siano correttamente messi a terra.
- Offset della linea base del segnale EMG: può avvenire se sono stati apportati cambiamenti successivi all'autocalibrazione. Per risolverlo applicare una funzione di correzione dell'offset.

- Shift della linea di base del segnale EMG: può avvenire se i cavi si muovono eccessivamente o se la distanza tra il ventre muscolare e il sito di applicazione dell'elettrodo varia. Un corretto fissaggio dei cavi può risolvere la problematica.
- Rumore da ECG: artefatto biologico che in particolare si evidenzia per rilevazioni di misure intorno al cuore. Si può risolvere tramite routine di elaborazione del segnale all'avanguardia.

Lo stato dell'arte prevede l'utilizzo di un preamplificatore nell'elettromiografo.

Questi amplificatori miniaturizzati sono in genere integrati nei cavi o posizionati sopra gli elettrodi (elettrodi attivi). Quest'ultimo tipo di preamplificatore può avere lo svantaggio di avere degli elettrodi ingombranti, con il conseguente aumento del rischio di artefatti da pressione e inoltre in genere impedisce la libertà della selezione dei tipi di elettrodi. L'idea principale di utilizzare un piccolo preamplificatore EMG situato vicino al sito di rilevamento è quello di prelevare anticipatamente il segnale, amplificarlo e trasmetterlo ad un basso livello di Ohm, meno sensibile agli artefatti di movimento dati dal cavo.

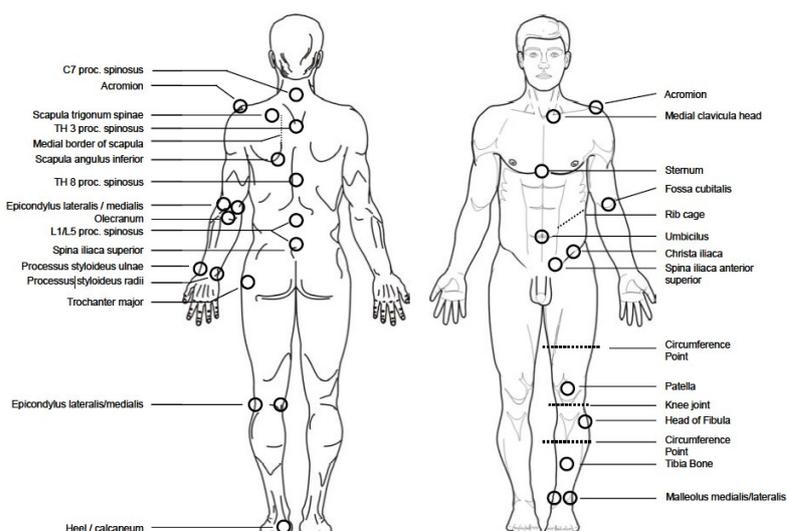


Figura 4.2.3

Per trovare i corretti punti di fissaggio degli elettrodi ai fini di una rilevazione di un segnale EMG ottimale si utilizza un sistema di riferimento anatomico.

4.3 Elaborazione di segnali EEG e EMG [2] [5]

Sia per i segnali EEG che per i segnali EMG sono necessarie delle tecniche di elaborazione per riuscire a leggere, interpretare o confrontare i segnali rilevati.

L'elaborazione dei segnali EEG tipicamente può riguardare:

- Il miglioramento del rapporto segnale/rumore (SNR): ai fini di aumentare l'SNR si deve raccogliere un numero elevato di dati. Se non è sufficiente si possono utilizzare dei filtri ad hoc, tenendo a mente i pro e i contro che ne derivano.
- Artefatti muscolari: infatti le acquisizioni EEG ricoprono l'intero scalpo, per cui la registrazione dell'EMG dai muscoli della testa è inevitabile. A tali artefatti si può sopperire utilizzando un filtro passa-basso, in quanto hanno durata breve e si distribuiscono a frequenze più elevate rispetto al segnale EEG di interesse.
- Artefatti da rete: provengono da sorgenti di rumore elettrico a 50/60 Hz. Per eliminare le interferenze a queste frequenze è possibile applicare un filtro elimina banda (filtro notch) posizionato alla frequenza di rete.

Per quanto riguarda invece l'EMG ecco alcune problematiche e rispettive soluzioni che si possono riscontrare durante l'elaborazione del segnale:

- Come già anticipato in precedenza, gli artefatti da ECG nei segnali EMG possono contaminare misurazioni della parte superiore del corpo. Tuttavia combinando tecniche che utilizzano determinati filtri adattivi a modalità di riconoscimento di modelli (pattern recognition), algoritmi sofisticati sono in grado di eliminare la maggior parte della componente ECG senza influenzare l'ampiezza reale del segnale EMG.
- Per poter confrontare efficacemente dati elettromiografici provenienti da diverse prove è possibile utilizzare il *Root Mean Square* (RMS), il quale misura la potenza media del segnale. Infatti l'RMS mostra un profilo di attività che si può sfruttare per confrontare tra loro diversi muscoli del soggetto o soggetti diversi o ancora per calcolare, dopo aver normalizzato, un profilo medio. Inoltre rende il tracciato del segnale più smooth.
- Per ridurre gli artefatti causati dal movimento dei cavi, è possibile applicare un filtro passa alto a 20-25 Hz, senza andare a modificare significativamente l'andamento medio del segnale EMG. Gli artefatti da rete possono venire trattati come nel caso dei segnali EEG.

5. Protesi neurali [6]

In questo capitolo dell'elaborato verranno discussi gli aspetti concettuali fondamentali, le problematiche critiche, i principi di funzionamento e alcuni esempi di impiego delle protesi neurali. In particolare verranno approfondite le Machine Learning Lower Limb Prosthesis (MLLP), ovvero le protesi degli arti inferiore che utilizzano una tecnologia algoritmica Machine Learning.

Supponendo che una protesi robotica possa essere fissata al moncone dell'utente e sostituire l'arto mancante, potrebbe essere possibile incorporare il sistema di acquisizione EMG su quel dispositivo. L'attività EMG di superficie è caratterizzata da alta risoluzione temporale, rendendola pertanto adatta al controllo di un dispositivo esterno. Tuttavia, la non stazionarietà del segnale, gli artefatti del movimento, le variazioni di conducibilità della pelle degli elettrodi e il cross-talk dei muscoli adiacenti richiedono tecniche di elaborazione del segnale impegnative dal punto di vista computazionale [2]. Per mitigare tali problemi e rafforzare l'affidabilità del controllo, vengono aggiunti ulteriori sensori meccanici.

Nonostante l'utilizzo di sensori extra, una corretta scelta muscolare e l'elaborazione del segnale EMG (ad es. filtraggio) sono essenziali per garantire la robustezza e l'affidabilità del controller.

Per consentire la decodifica dell'intenzione di movimento da parte dell'utente, deve essere aggiunto un livello di funzionalità di estrazione e classificazione al sistema di controllo. Alcune funzioni utili per il controllo EMG sono ben descritte in letteratura [2]. In ogni caso è importante la scelta della lunghezza della finestra di campionamento, che risulta spesso adattata all'elaborazione specificatamente scelta. In effetti, la dimensione della finestra deve essere la più ampia possibile al fine di garantire la stabilità delle caratteristiche estratte, ma al tempo stesso, a causa della non stazionarietà del segnale, la lunghezza deve essere calibrata per soddisfare la condizione di quasi stazionarietà.

I primi tentativi di introdurre segnali EMG nel circuito di controllo delle protesi d'arto inferiori furono realizzate negli anni '70. Sebbene i controller mioelettrici si siano evoluti negli ultimi 40 anni, le soluzioni attuali sono ancora lontane dall'essere integrate in dispositivi protesici commerciali degli arti inferiori. L'ostacolo principale è rappresentato dalla sicurezza e dalla valutazione del rischio successive l'introduzione dell'EMG nel circuito di controllo. Infatti l'efficacia di un quadro di controllo basato su EMG è sempre un compromesso tra intuitività, tempo di risposta del sistema e precisione nella selezione del movimento. Di

conseguenza, è difficile definire una soglia di accettabilità di una data soluzione implementata in quanto variazioni dei parametri nel controllo mioelettrico, così come nei segnali di ingresso, dipendono da numerose condizioni e possono avere un forte impatto sulle prestazioni [7]. Purtroppo ancora ad oggi non sono presenti numerose testimonianze su sicurezza e affidabilità di tali dispositivi, in quanto molti sono ancora in fase prototipica di sviluppo.

Il ritardo di controllo risulta un parametro importante per quanto riguarda la fattibilità dell'acquisizione in tempo reale del segnale EMG nel circuito di controllo. In particolare, per garantire la stabilità del controllo mentre si considera il fattore HITL (Human-In-The-Loop), il ritardo massimo totale tra il campionamento della finestra del segnale e il valore di uscita effettivo deve essere inferiore al ritardo elettromeccanico umano (dEM). Questo ritardo è causato dal tempo che un segnale neurale generato richiede per produrre la depolarizzazione elettrica del tessuto muscolare e di conseguenza provocare una forza meccanica. Il ritardo è stato stimato essere di circa 100-150 ms per l'arto inferiore [8]. Nel caso in cui la generazione del movimento richieda tempi più lunghi, la protesi risulterebbe sempre in ritardo rispetto alla volontà dell'utente, provocando una limitazione nell'usabilità del titolare del trattamento e generando possibili condizioni di rischio.

5.1 Considerazioni cliniche su amputazioni degli arti

La letteratura descrive una prospettiva particolarmente seria per quanto riguarda le amputazioni degli arti (in particolare gli arti inferiori) e l'utilizzo delle protesi. Nonostante il miglioramento nei trattamenti medici, il tasso di amputazione degli arti è aumentato [9]. Ciò è dovuto al fatto che la popolazione a rischio di amputazione degli arti inferiori (pazienti anziani e diabetici) è in costante aumento nei paesi industrializzati.

Considerando gli aspetti clinici, è importante notare che condizioni psicosomatiche critiche e lesioni secondarie possono emergere negli amputati con il passare del tempo. In effetti, l'evidenza suggerisce che sia il dolore dell'arto fantasma che la degenerazione dell'articolazione dovuta a movimenti compensatori può essere evitata con interfacce neurali e protesi motorizzate [10]. Inoltre il tasso di accettazione delle protesi influenza un abbandono protesico relativamente elevato, associato alla percezione da parte dell'utente di una controllabilità inadeguata del dispositivo ed in particolare ad una mancanza di intuitività nel controllo. Questo è il principale scoglio da superare, in quanto attualmente contribuisce alla

popolarità relativamente bassa delle protesi motorizzate. Infatti, oltre ad essere più pesanti e più costose, le protesi motorizzate classiche non forniscono molte funzionalità aggiuntive rispetto alle loro controparti semi-attive.

Pertanto, l'implementazione del controllo volontario può potenzialmente comportare grandi miglioramenti nell'usabilità di queste protesi. In particolare, gli MLLP possono già riconoscere e controllare la maggior parte delle modalità di locomozione. Tuttavia, importanti classi di attività motorie che coinvolgono il ginocchio e la caviglia non sono ancora inserite in questo insieme di movimenti, rendendole difficili o impossibili da eseguire per gli amputati. Alcuni esempi di queste semplici attività quotidiane sono cambiare la posizione del corpo mentre si è seduti, indossare e togliersi una scarpa o entrare in un'auto. Questi movimenti infatti possono essere eseguiti per mezzo di una protesi neuro-controllata.

Pertanto, l'attuazione di questa classe di movimenti e l'aumento del numero di attività nelle protesi motorizzate, aumenterebbe la libertà di movimento dell'utente nella vita quotidiana.

5.2 Controllo neurale della locomozione umana

Il controllo neurale della locomozione umana comprende due particolari sistemi di comando: il sistema ritmico e il sistema volitivo. La locomozione ritmica si verifica quando gli esseri umani usano un movimento ripetitivo degli arti per spostarsi nello spazio, come camminare e correre. Solitamente, questa classe di pattern motori non comporta un intervento cosciente da parte del soggetto, ma deriva da riflessi sensomotori attivati da specifiche reti neurali [11]. Evidenze scientifiche individuano questi cosiddetti *Central-Pattern Generators* (CPG) nel midollo spinale o nel tronco encefalico. La loro attivazione e regolazione derivano entrambe dagli input del Sistema Nervoso Centrale e dal feedback motorio-sensoriale.

I movimenti volontari invece sono un'ampia classe di movimenti che coinvolgono la pianificazione del movimento e il controllo motorio, come la flessione del ginocchio senza carico. I movimenti coscienti richiedono costante e vigilante attenzione dal SNC coinvolgendo diverse aree della corteccia e un'intensa collaborazione attraverso il diencefalo, il tronco cerebrale e il cervelletto.

Uno studio ha classificato questi due tipi di movimenti in due generali comportamenti che un controllore di alto livello può implementare: *Computational Intrinsic Control* (CIC) e *Interactive Extrinsic Control* (IEC) [12].

Essi essenzialmente si distinguono tra controllori che si basano sul coinvolgimento consapevole dell'utente (volontario o IEC) e quelli che non lo sono (ritmico o CIC).

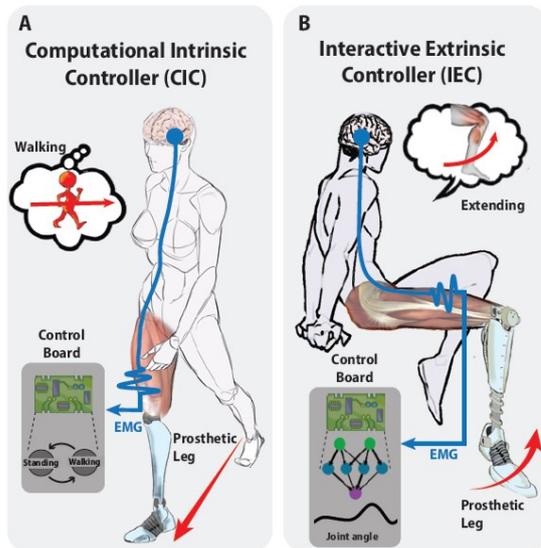


Figura 5.2.1

- a) I controllori CIC scelgono il corretto pattern motorio all'interno del pannello di controllo ottenuto tramite i segnali EMG generati durante la locomozione ritmica
- b) I controllori IEC invece trasformano le registrazioni EMG in una specifica modulazione continua dell'articolazione protesica.

L'adozione di questa particolare suddivisione consente di classificare i controlli basati su EMG a seconda di come vengono utilizzate le informazioni neurali.

I CIC in genere decodificano l'intenzione motoria dell'utente e lo stato del dispositivo protesico attraverso i dati dei sensori neurali incorporati. Queste informazioni vengono successivamente utilizzate ai fini di stabilire un controllo appropriato per accogliere le modifiche nella locomozione. La maggioranza dei CIC sono caratterizzati da un controllo neurale basato su esami adattivi dipendenti dal riconoscimento della fase di deambulazione. I CIC rappresentano lo stato dell'arte per quanto riguarda il controllo delle protesi d'arto inferiore basate su moderni microprocessori (MLLP) che non utilizzano EMG.

Le IEC, invece, sono progettate per garantire una comunicazione continua tra l'utente e il dispositivo ai fini di una modulazione diretta dello stato della protesi. Questo tipo di controllo, a differenza del CIC, non può quindi essere implementato in MLLP prive di EMG poiché non viene fornito alcun input neurale al dispositivo protesico. Pertanto, le IEC hanno potuto aprire la strada al controllo di movimenti molto importanti degli arti inferiori, impossibile con il solo concetto CIC.

E' importante sottolineare che la scelta tra CIC o IEC non influenza il tipo di controllo neurale, ma solamente i movimenti che si desiderano ottenere.

5.3 Controllori

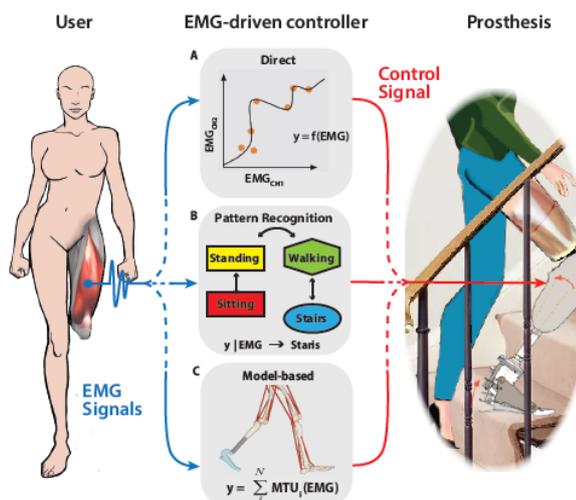
A tale scopo sono riconoscibili 3 tipologie di controllori:

- I controllori diretti (direct controller) a EMG raggruppano tutti quei controllori che utilizzano EMG come input di una specifica funzione $y = f(x_{emg})$, dove y rappresenta le variabili da controllare durante la deambulazione per la generazione del segnale di riferimento, come l'angolo articolare o il momento torcente. Esempi di questo tipo di controllori sono i regolatori proporzionali, le funzioni regressive o le funzioni di trasformazione-mappatura tramite acquisizioni di EMG multicanale elaborate e parametri di controllo.
- I controllori a riconoscimento di modelli (pattern recognition controller) rappresentano la classe più numerosa, a cui appartengono i controllori che sono attualmente utilizzati negli MLLP commerciali. Questa particolare distinzione tra diversi stati di controllo (azioni), attraverso la classificazione della percezione si adatta molto bene agli algoritmi di riconoscimento di pattern.

Tipicamente essi identificano le firme caratteristiche di particolari segnali che possono essere osservati in determinate condizioni. Queste caratteristiche possono essere utilizzate, di conseguenza, come regole di transizione nel controllore per distinguere le diverse condizioni di lavoro come ad esempio l'adattamento alla pendenza (SIA) e l'adattamento alla velocità (SpA). Per questo motivo, gli algoritmi dei controllori a riconoscimento di modelli forniscono solo un numero limitato di tipi di locomozione rispetto ai restanti controllori. Infatti, i controllori diretti consentono teoricamente tutti i tipi di movimento, mentre i controllori a riconoscimento di pattern consentono, ad esempio, il controllo solo per la salita e la discesa delle scale oppure lo stare seduto e in piedi.

- L'ultima classe di controller basati su EMG consiste nell'utilizzo di modelli muscoloscheletrici (MS) per riprodurre la cinematica e la dinamica umana in locomozione. Questo modello viene maggiormente utilizzato nei sistemi in cui risulta difficile o impossibile misurare direttamente le caratteristiche di interesse. In caso di protesi degli arti inferiori, è possibile utilizzare i MS per stimare l'impedenza articolare dall'esterno misurando forze e traiettorie articolari. Inoltre, con l'utilizzo di segnali EMG tradotti in un'appropriata attivazione muscolare, questi modelli possono essere utilizzati per modulare volontariamente l'impedenza articolare tracciata.

Figura 5.3.1 Le tre possibili soluzioni per un controllore basato su EMG



Un'altra importante distinzione nei modelli di controllo guidati da EMG è la diversa partizione tra la formazione dell'utente e il tempo di calibrazione del controllore. Entrambi descrivono il tempo che l'utente deve trascorrere con la protesi per ottenere un efficace controllo *Human-In-The-Loop* (HITL) del dispositivo, ovvero il periodo nel quale l'utilizzatore si addestra, monitora e perfeziona il rapporto con il meccanismo. Infatti, la variabilità intra e intersoggettiva del sistema biologico e dei segnali coinvolti nel circuito di controllo aumenta l'incertezza nella prestazione di controllo. La variabilità stocastica all'interno di HITL può essere ridotta ottimizzando le variabili di controllo interno, ma non può essere rimossa completamente. Per questo motivo, l'utente deve essere formato per evitare errori nel controllo e capire come utilizzare il dispositivo in modo ottimale. In quanto tale, mentre il tempo di calibrazione è correlato al numero di variabili sintonizzabili e fornisce un'indicazione della complessità del controllo, il tempo di addestramento è un indicatore di quanto sia semplice e intuitivo il controllo. Dai dati raccolti (tab. 5.3.2), si può osservare che il rapporto tra calibrazione e tempo di allenamento cambia drasticamente nei controllori a riconoscimento di modelli. In effetti, sono necessarie più registrazioni per un'opportuna calibrazione, ma successivamente allo sforzo iniziale l'utente ha bisogno di una quantità minima di formazione. Il contrario si riscontra per il controllo diretto: breve regolazione iniziale dei parametri solitamente basata su analisi, seguita da sessioni di formazione prolungate.

Tabella 5.3.2 Panoramica dei principi di funzionamento dei controller basati su EMG degli arti inferiori.

Walking controller	Slope/Speed adaptation	Additional modalities	Training/Calibration time
DIRECT CONTROL			
EMG-triggered knee joint lock during stance phase	SIA*, SpA*	All (STA*)	NN
EMG-proportional modulation of knee joint velocity	SIA, SpA*	All (Not tested)	NS
ML-driven knee joint angle trajectory generation	SIA, SpA	All (Not tested)	CT: 10-15s, per 2 sessions, per 5 days
EMG-driven knee joint stiffness set-point	SIA, SpA	All (NWB*)	ST: 1h, before each use
EMG-driven knee joint stiffness set-point	SIA, SpA	All (STND*, SIT*, SQ*, STA*, NWB*)	ST: 3h, per 4 sessions; CT: 2 h trajectory tracking trials
EMG-driven multi-DoF knee and ankle joint stiffness set-point	SIA, SpA	All (NWB*)	ST: therapist session; CT: 3 s per 64 trials, per 4 sessions
ML-driven knee joint angle trajectory generation	SIA, SpA	All (Not tested)	NS
MG-driven ankle joint stiffness set-point	SIA, SpA	All (NWB*)	CT: 10 trials (~80s)
EMG-proportional plantarflexor torque generation	SIA, SpA	All (Not tested)	CT: NS
EMG-triggered ankle plantarflexion and dorsiflexion	NI	NI	CT: NS
EMG-decoded ankle and knee joint angle trajectory generation	SIA*	All (STA*, STD*)	CT: ~20 trials per task
EMG-proportional plantarflexor torque generation	SIA, SpA	All	ST: limited acclimation period
PATTERN RECOGNITION CONTROL			
EMG-driven knee FSM (Stance [Post-HS, FF and Pre-TO], swing [SF, SE])	SIA	NI	Adaptation period of 20 min; FSM CT: NS
Knee joint moment control as function of EMG-driven locomotion identification	SIA*, SpA*	STA*, STD*	FSM CT: NS
EMG-driven FSM for level ground walking and stairs climbing	SIA, SpA	STA*	FSM CT: NS; ST < 20 min
ML-driven knee joint FSM (Stance [Post-HS, Pre-TO], swing [Post-TO, Pre-HS])	SIA*	OBST*, STND*, STA*, STD*, TURN*	FSM CT: ~15min (3 times each task)
CPG-generated knee and ankle joint trajectories as function of ML-driven locomotion identification	NI	STND*, SIT*, STA*, STD*	FSM CT: NS
ML-driven knee joint FSM (Stance [Post-HS, FF, Pre-TO], swing [Post-TO, Pre-HS])	NI	STA*, STD*	FSM CT: 50 gait cycles per task
ML-driven knee joint FSM (Stance [Post-HS, FF, Pre-TO], swing [Post-TO, Pre-HS])	NI	NI	FSM CT: 70 gait cycles
ML-driven knee joint FSM (Stance [Post-HS, Pre-TO], swing [Post-TO, Pre-HS])	SIA*	STA*, STD*	ST: therapist sessions; FSM CT: ~30s (5 times per task)
ML-driven ankle joint FSM (Stance [Post-HS, Pre-TO], swing)	SIA*, SpA*	STA*, STD*	FSM CT: 21 trials in total, 6-7 steps per trial
ML-driven FSM for multi-DoF ankle joint	SIA, SpA	All (NWB*)	FSM CT: 3s per 8 trial, per 7 tasks
ML-driven knee joint FSM (Stance [Post-HS, Pre-TO], swing [Post-TO, Pre-HS])	NI	STND*, SIT*, NWB*	FSM CT: NS
Knee and ankle joint impedance characterization as function of ML-driven locomotion identification	SIA*	STA*, STD*, SIT*, NWB*	Intrinsic controller parameters tuning (NS); FSM CT: 10-20 trials per task
ML-driven ankle joint impedance characterization based terrain inclination classification	SIA*	NI	Intrinsic controller parameters tuning (NS); CT: 3 sessions; ST: ~5h
EMG-triggered knee joint motion routine	NI	NI	NS
ML-driven ankle joint FSM	SIA*	STA*, STD*	FSM CT: 5 gait cycles per trial; ST: 5 min per task
MODEL-BASED CONTROL			
EMG-driven model-based ankle joint angle trajectory generation	SIA, SpA	All (NWB*)	Virtual Environment Training: NS
EMG-driven model-based knee joint impedance characterization	SIA, SpA	All (Not tested)	CT: NS
EMG-driven model-based knee joint impedance characterization	SIA, SpA	All (NWB*)	CT: trajectory tracking trials, walking experiments
EMG-modulation of model-based ankle joint moment trajectory	SIA, SpA	All (STA*, STD*)	CT: 10 steps
Hybrid ML-NMS model-based knee joint moment generation	SIA, SpA*	All (STND*, SIT*)	CT: 3-10 trials per motor task

La classificazione del tipo di controllo guidato da EMG è strettamente correlata alla strategia di controllo neurale, poiché la letteratura mostra che gli algoritmi a riconoscimento di pattern sono tutti controllori CIC, mentre il controllo diretto e gli approcci basati su modelli MS sono IEC, come si può riscontrare nella tabella.

Quindi mentre la distinzione del controllo neurale permette di capire qual è il compito motorio obiettivo che si intende ripristinare, il principio di funzionamento descrive la metodologia utilizzata per il controllo.

I controllori moderni ad alto livello per protesi degli arti inferiori mirano a ripristinare sia la locomozione ritmica (CIC) che volitiva (IEC) dei movimenti. E' quindi logico pensare che questi due percorsi possono interagire in modo bidirezionale e cooperare tra loro.

Allo stesso modo dei CPG umani (Central Pattern Generator, ovvero una piccola rete di neuroni in grado di produrre pattern ritmici in assenza di feedback sensoriali o segnali provenienti dal sistema nervoso centrale), il CIC protesico non richiede alcun coinvolgimento umano consapevole. Gli schemi motori ritmici, come il camminare, compongono la quasi totalità della locomozione di base umana, per cui costituiscono la classe più importante di movimenti da ripristinare negli amputati.

I modelli ritmici motori sono facilmente rilevabili e riproducibili utilizzando concetti di base dell'analisi dei dati su misurazioni cinetica e cinematica della protesi. Per questo motivo, le tecniche di controllo a riconoscimento di pattern vengono utilizzate per l'implementazione delle CIC e sono le più utilizzate.

Infatti, la modellizzazione a riconoscimento di pattern utilizza i dati dei sensori incorporati nel dispositivo protesico (ad es. celle di carico/pressione, interruttore a pedale ecc.) per identificare il tipo di locomozione e modificare di conseguenza i parametri delle leggi di controllo. Ad esempio, utilizzare un interruttore a pedale è ancora il metodo principale per l'identificazione delle fasi del passo (ad es. tallone appoggiato e stacco del piede). Questa identificazione può essere utilizzata in aggiunta per adattare diverse strategie di controllo di livello inferiore o per disabilitare/abilitare il controllo guidato dall'EMG rispetto agli approcci standard [13].

L'introduzione degli EMG e quindi l'integrazione delle informazioni sulla volontà dell'utente in questo paradigma di controllo sono state studiate principalmente con due obiettivi: utilizzare i segnali mioelettrici come informazioni aggiuntive per aumentare il numero di classi di movimenti che possono essere controllati e aumentare la loro precisione di riconoscimento. Questi controllori hanno quindi ereditato le stesse capacità di alta affidabilità durante la locomozione ritmica tipica dei precedenti controllori MLLP privi di EMG, nonostante la loro mancanza di controllo intuitivo. Pertanto, i CIC sono l'opzione più efficace quando l'obiettivo principale dei MLLP è ripristinare la deambulazione.

Contrariamente ai movimenti ritmici, i movimenti volitivi non sono caratterizzati da traiettorie dipendenti dalla fase, né da condizioni correlate tra gli stessi movimenti. A causa della ridondanza cinematica nell'apparato muscolare-scheletrico, la stessa configurazione dell'arto può essere generata da diverse attivazioni muscolari [14]. Questa particolare

proprietà dell'apparato muscolare-scheletrico umano rende significativamente più difficile progettare un controllore che è in grado di ottenere una soluzione affidabile attraverso l'elaborazione del solo segnale EMG ai fini di controllare volontariamente l'articolazione artificiale. I controllori diretti e basati su modelli nelle IEC affrontano questo problema in due modi diversi: il primo impiega l'elaborazione del segnale per ridurre le suddette ridondanze, mentre il secondo utilizza la modellazione per caratterizzarle.

I risultati raccolti mostrano che solo due gruppi di ricerca hanno cercato di unificare il CIC e IEC in una strategia di controllo unica. La prima ricerca è stata condotta presso l'ex Centro di Medicina Bionica, l'Istituto di Riabilitazione di Chicago [15]. E' stato adottato un algoritmo di controllo a riconoscimento di pattern per implementare un ibrido CIC-IEC. A seconda dello stato del dispositivo, tale classe di controllo è in grado di decidere se controllare la locomozione ritmica o dare all'utente la libertà di controllare volontariamente l'articolazione.

Un'altra eccezione alla dicotomia CIC/IEC può essere vista nel lavoro condotto presso il MIT Media Lab. Nei loro studi, il segnale EMG regola proporzionalmente il guadagno attraverso il modello meccanico muscolare di Hill (modello presentato nel 1983, dimostra che la costante termica legata al calore di contrazione è legata proporzionalmente alla velocità di contrazione e al lavoro compiuto), ai fini di ottenere una forza di flessione plantare aggiuntiva. E' stata inserita una deviazione dall'uscita del controllore a seconda del tipo di locomozione eseguita e del livello di attivazione muscolare: questo è stato utilizzato soprattutto per generare ulteriore spinta quando richiesto dall'utente. Il loro approccio consisteva nell'impiegare tecniche standard di riconoscimento del modello per il controllo della locomozione e di applicare tecniche dirette volontarie o basate su modelli per deviare dal controllo intrinseco durante particolari stati della deambulazione. Questi studi hanno riconosciuto i punti di forza delle due strategie e hanno cercato di preservare contemporaneamente l'elevata affidabilità e il controllo continuo.

5.4 Input neurale

La scelta di quali segnali muscolari utilizzare rappresenta un argomento fondamentale nel controllo guidato da segnali EMG. Questa scelta è influenzata non solo dall'architettura del controllore, ma anche dalla progettazione meccanica ed elettronica del giunto artificiale, dal livello dell'amputazione e infine dal riattaccamento muscolare chirurgico. Gli ultimi due punti sono aspetti soggettivi in quanto forniscono all'utente un'inter-variabilità di scelte dei

possibili segnali muscolari e delle conseguenti tecniche di controllo. Inoltre, le articolazioni biologiche sono controllate da un numero diverso di muscoli, il che limita il numero di segnali che possono essere utilizzati dopo l'amputazione a seconda dell'articolazione. Anche la presenza di muscoli biarticolari e quindi l'accoppiamento cinematico e dinamico tra i diversi giunti, può influenzare il numero di canali utilizzabili. Infine, la meccanica e l'elettronica delle protesi (come il peso, il volume e la durata della batteria) possono influenzare il numero di sensori che devono essere incorporati.

In relazione a questo problema, la letteratura esaminata considera due opposte soluzioni. Alcuni degli studi hanno deciso di utilizzare un piccolo numero di sensori EMG, posizionandoli su un grosso gruppo muscolare prossimale che sarebbe ancora presente dopo l'amputazione. Un altro approccio di ricerca prevede invece di acquisire letture da più muscoli, raccogliendo così informazioni ridondanti, e analizzare come le prestazioni dei controllori variano utilizzando diverse tecniche di elaborazione del segnale.

Anche se richiede un'analisi iniziale, quest'ultima strategia può essere utilizzata per personalizzare al meglio il modello di controllo alle esigenze dell'utente, portando a prestazioni migliori.

L'uso di sensori meccanici supplementari (es. encoder) oltre agli elettrodi EMG può essere utilizzato anche per ripristinare il feedback sensoriale mancante dall'arto amputato. È stato riscontrato che l'approccio più comune era fornire all'utente la posizione dell'angolo articolare durante i movimenti attraverso la rappresentazione visiva tramite display.

Il feedback è particolarmente importante nella classe di controllori IEC, poiché l'utente è in continuo e completo controllo della flessione-estensione dell'articolazione, perciò risulta utile restituire informazioni sulla configurazione della protesi. L'utilizzo di feedback visivo, tuttavia, non è pratico durante le attività quotidiane. Una potenziale soluzione è impiegare la codifica dello stimolo vibrotattile per la posizione dell'angolo articolare.

L'elaborazione dei segnali EMG segue solitamente due possibili direzioni, principalmente influenzate dal tipo di controllo neurale attuato dal controllore. Per i controllori IEC, l'approccio comune consiste nell'estrarre l'inviluppo rettificato dei segnali EMG attorno alla larghezza di banda più informativa (circa da 10 a 500 Hz), e quindi normalizzare i segnali rilevanti per i loro massimi. Invece, per il caso dei CIC, dove le caratteristiche sono solitamente basate sulla frequenza impiegata, viene applicato il filtraggio passa-banda per eliminare componenti di rumore a bassa e alta frequenza.

La classificazione delle caratteristiche dell'EMG, viene solitamente applicata nel controllo a riconoscimento di pattern. Gli MLLP privi di segnali EMG si basano su classificatori euristici costruiti su regole, come i controllori di impedenza FSM o i controllori dell'albero decisionale. Fornendo il giusto insieme di regole, questi controllori possono identificare una fase dell'andatura e distinguere inoltre diversi tipi di locomozione, come camminare o arrampicarsi su pendii, guidando il controllo dell'impedenza di conseguenza [16]. Questo stesso scopo può essere ottenuto con un modello automatizzato di algoritmi di riconoscimento tramite Machine Learning (ML). Tali classificatori sono generalmente resistenti ai valori anomali, ma richiedono un addestramento offline a priori, spesso su dati derivati direttamente dall'utente finale. Linear Discriminant Analysis (LDA), Quadratic Discriminant Analysis (QDA), Gaussian Mixture Models (GMM), Super Vector Machines (SVM) e Artificial Neural Networks sono esempi di possibili soluzioni che sono state esplorate, ciascuna con relativi pregi e svantaggi. A causa di queste proprietà, gli approcci ML sono generalmente preferiti per i controllori a riconoscimento di pattern guidati da EMG sulle caratteristiche dei segnali neurali.

Studi dimostrano che le strategie ML non si limitano ai CIC ma possono essere utilizzate come strumento di mappatura per generazioni di traiettorie negli IEC.

5.5 Feedback sensoriale e restauro della propriocezione [17]

Gli attuali sistemi protesici si sono concentrati principalmente su come interfacciarsi con i percorsi neurali per controllare un movimento articolare motorizzato.

Senza alcun feedback sensoriale (ovvero informazioni in tempo reale sul movimento della protesi stessa o sull'interazione con il suolo), gli utenti non possono controllare intuitivamente la propria protesi. Il feedback sensoriale fornito dai meccanocettori situati nella pianta del piede, nei muscoli della gamba e negli organi tendinei è fondamentale per il controllo dell'equilibrio e del movimento negli esseri umani. Dal punto di vista del controllo neurale e della biomeccanica, il controllo dell'andatura richiede coordinazione cinematica e dinamica degli arti e dei muscoli, algoritmi di fusione multisensoriale (ovvero algoritmi che gestiscono stimoli unisensoriali provenienti da almeno due diverse modalità, ad esempio visiva e tattile) e robusti meccanismi di controllo. Il feedback sensoriale delle afferenze muscolari e cutanee così come altre modalità sensoriali influenzano dinamicamente l'adattamento del modello di locomozione in base alle diverse caratteristiche dell'ambiente.

A causa della mancanza di feedback, gli utenti non percepiscono la protesi come parte del proprio corpo, provocando un aumento dello sforzo cognitivo durante l'utilizzo del dispositivo stesso e influenzandone l'accettabilità, con conseguenti maggiori probabilità di cadute. Come già sottolineato questi fattori causano una riduzione di fiducia del soggetto nell'utilizzo della protesi, provocando nel 60% degli amputati degli arti inferiori l'abbandono della protesi.

A causa della mancanza di fiducia, gli amputati tendono inoltre a controbilanciare il peso sull'arto sano, aumentando di conseguenza la fatica. Infine la cinematica anormale risultante e le asimmetrie posturali producono un aumento del costo metabolico.

Per risolvere questo problema, sono state presentate diverse tecniche per fornire un feedback sensoriale agli utilizzatori di protesi dell'arto inferiore sfruttando modalità di stimolazione non invasiva, approcci chirurgici o stimolazione nervosa diretta.

Recentemente, è stato dimostrato che il feedback intraneurale in tempo reale in una protesi della gamba migliora la mobilità negli amputati sopra il ginocchio (amputati transfemorali) [18].

Tra i diversi feedback sensoriali, la propiocezione è essenziale per il controllo della locomozione umana, l'adattamento dell'andatura e la stabilità articolare. La propiocezione è una sensazione cinestetica di consapevolezza del cinematisimo del proprio corpo, generata dalla combinazione di molti organi sensoriali, come i fusi muscolari, l'organo muscolo-tendineo, la pelle e i meccanocettori articolari.

I fusi neuromuscolari sono recettori di allungamento di un muscolo e rilevano principalmente i cambiamenti nella sua lunghezza. Tali recettori avvolgono le fibre muscolari intrafusali e controllano l'allungamento relativo di queste fibre muscolari traducendo tali informazioni in attività neurale attraverso due distinti tipi di fibre afferenti: fibre di tipo Ia e fibre di tipo II.

Le prime sono più sensibili a piccole e rapide variazioni di lunghezza muscolare mentre le fibre afferenti di tipo II sono invece responsabile dei movimenti muscolari lenti.

In relazione al movimento del corpo, le prove suggeriscono che mentre il feedback visivo è principalmente coinvolto nella pianificazione della traiettoria e della cinematica, la propiocezione sembra essere fondamentale nella trasformazione di questo processo attraverso comandi motori inviati ai muscoli. Mentre nella protesi dell'arto superiore gli utenti possono fare affidamento sul feedback visivo per comprendere meglio il movimento mano/braccio, per gli amputati degli arti inferiori questo non è pratico.

I tentativi di ripristino delle sensazioni propriocettive sono stati principalmente proposti per il ripristino sensoriale nel controllo delle protesi degli arti superiore, sia con tecniche invasive che con tecniche non invasive:

- Lo studio di [19] nel 2011 ha mostrato l'importanza di ripristinare la sensazione di feedback propriocettivo confrontando due soggetti entrambi impiantati con un'interfaccia neurale elettrica. L'accuratezza sul riconoscimento dell'oggetto del primo soggetto una volta bendato (quindi in grado di percepire la sola sensazione tattile) era dimezzata rispetto al secondo soggetto (in grado di percepire sia la sensazione tattile che quella propriocettiva).
- Nelle ricerche di [20] (2017) la mano protesica è invece stata dotata di sensori di pressione e di flessione per misurare rispettivamente la forza applicata sulle dita e la loro posizione. Entrambi i soggetti sono stati in grado di identificare accuratamente la forma e i materiali degli oggetti utilizzando solo la sensazione tattile (quindi non utilizzando i sensori). Tuttavia, entrambi i soggetti hanno ottenuto risultati migliori quando sono stati utilizzati sia i sensori di pressione che quelli di curvatura per fornire un feedback. La frequenza dell'impulso di stimolazione elettrica è stata modulata utilizzando linearmente la pressione e la posizione del dito per codificare diversi livelli di sensazioni.

Questo tipo di approccio può trovare applicazione nella fase di apprendimento dei medici chirurghi, in quanto senza operare direttamente sui pazienti permette di restituire la sensazione tattile fondamentale ai fini di perfezionare la sensibilità durante gli interventi.

- Ai due soggetti in questo studio [21] del 2018 è stata fornita la sensazione di feedback propriocettivo attraverso l'impianto di elettrodi nel nervo ulnare e radiale.

Il primo soggetto ha ricevuto una sensazione tattile associata al sensore di apertura della mano, mentre il secondo ha ricevuto una sensazione propriocettiva riferita alla chiusura della mano. I risultati degli autori hanno supportato la tesi secondo cui la maggiore congruenza della sensazione con le informazioni fornite ha reso più facile interpretare le forme degli oggetti

Per quanto riguarda le protesi degli arti inferiori, il ripristino del tocco plantare del piede e la sensazione di contrazione muscolare del gastrocnemio attraverso la stimolazione neurale periferica negli amputati degli arti inferiori ha dimostrato un aumento di sicurezza della protesi e un rimodellamento cinematico delle gambe verso un'andatura più fisiologica. Fornire all'utente informazioni esteroceettive relative all'interazione con il mondo esterno (es. pressione sotto la pianta del piede), ha permesso di aumentare la stabilità della posizione e lo

scambio delle forze con il suolo. Durante la fase di oscillazione della camminata, tuttavia non è disponibile alcun feedback esterocettivo, per cui la propriocezione risulta fondamentale ai fini di capire la corretta posizione della protesi della gamba rispetto alla struttura del corpo per evitare potenziali inciampi.

Una problematica riscontrata in questo tipo di approccio evidenzia che la stimolazione elettrica del nervo raramente evoca una sensazione propriocettiva senza attivare anche quella muscolare. Infatti, utilizzando la microstimolazione, è stato dimostrato che le sensazioni di movimento o di posizione non possono essere direttamente evocate stimolando singoli fusi muscolari, ma richiedono l'attivazione di un gruppo più ampio di afferenze per indurre la sensazione di movimento dell'articolazione. Questa difficoltà è probabilmente legata al fatto che le fibre dei fusi muscolari non sono raggruppate in base al somatotipo, ma sono invece raggruppate all'interno dei motoneuroni che innervano il muscolo.

Ecco alcuni studi che hanno affrontato l'argomento:

- Charkhkar et al. (2018) sono stati in grado di sollecitare, attraverso l'impianto del nervo sciatico, la flessione/sollevarmento delle dita dei piedi così come la flessione plantare/dorsale o l'inversione/eversione della caviglia, aumentando l'ampiezza dell'impulso di stimolazione [22].
- Petrini et al. (2019): la sensazione di "contrazione" del gastrocnemio durante la deambulazione in più soggetti è stata generata mappando linearmente l'intensità della carica di stimolazione con l'angolo dell'articolazione del ginocchio protesico [23].

Sebbene questa strategia di codifica si sia dimostrata efficace per le sensazioni tattili, degli studi scientifici sul comportamento dei fusi muscolari hanno suggerito che questi ultimi codificano le informazioni cinematiche muscolari sia attraverso il reclutamento delle fibre muscolari afferenti che dalla loro velocità di scarica. I risultati sperimentali suggeriscono infatti che, a differenza della sensazione tattile, la propriocezione è generata dall'attivazione sinergica di recettori muscolari multipli. Pertanto, al fine di ripristinare un feedback artificiale congruente, nuove strategie di codifica devono modulare la stimolazione in modo diverso a seconda del target cinematico muscolare.

Questi risultati nel ripristino del feedback attraverso l'interfaccia neurale elettrica hanno mostrato che una conoscenza più chiara dei percorsi neurali sensoriali è necessaria ai fini di definire una strategia di codifica più affidabile.

La modellizzazione umana dei trasduttori dei fusi neuromuscolari è da sempre stata una questione delicata a causa delle difficoltà tecniche dovute all'allungamento simultaneo delle

fibre e alle registrazioni microneurografiche. Per questo motivo molti dei modelli avanzati sono validati solo tramite risultati sperimentali condotti su animali. Inoltre, a causa della difficile messa a punto sperimentale, sono state registrate solo condizioni particolari (come rampe e tratti sinusoidali). Il superamento di questi problemi porterebbe comunque a una migliore comprensione di come viene generata e codificata la propriocezione nel nostro sistema nervoso periferico.

5.6 Codifica delle interfacce neurali

Lo sviluppo di tecniche di codifica della stimolazione neurale per evocare e generare una risposta desiderata è uno dei campi di ricerca più attivi per quanto riguarda le interfacce neurali. Si tratta infatti di uno strumento essenziale per l'apprendimento, per il controllo e per l'interazione con le reti neurali biologiche, e la sua applicazione ha molte implicazioni su protesi neurali e altre terapie. Le due sfide principali quando si progettano algoritmi con l'intento di correlare il modello spaziotemporale della stimolazione all'attivazione del circuito neurale sono:

1. Creazione di un modello descrittivo necessario per comprendere come funzionano effettivamente i circuiti neurali senza influenze esterne.
2. Adozione di una strategia di codifica in tempo reale che può utilizzare la conoscenza derivata dal modello per indirizzare in modo efficiente ed efficace i circuiti neurali desiderati attraverso l'interfaccia impiantata.

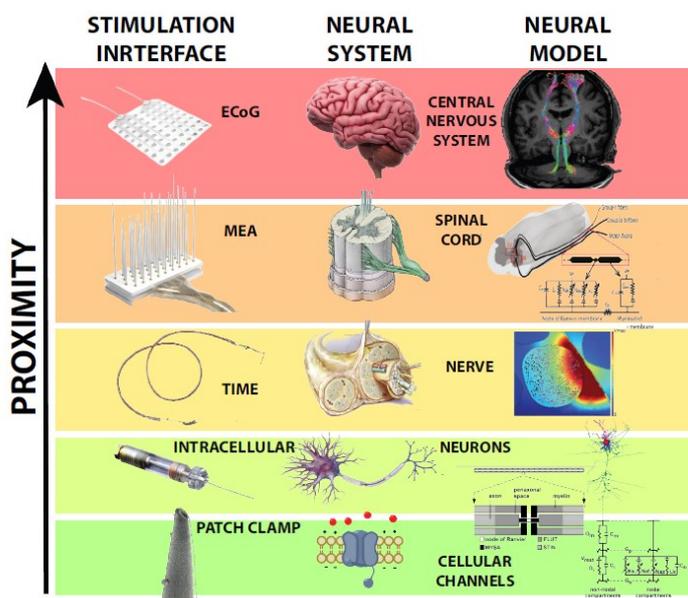


Figura 5.6.1

Nella prima colonna sono mostrate le tipologie di interfacce utilizzate.

La seconda colonna rappresenta invece la struttura neurale alla quale l'interfaccia è applicata.

Infine nella terza colonna sono mostrati alcuni esempi di modelli neurali utilizzati in fase di codifica.

Le comunicazioni all'interno del SNC e del SNP si basano sulle interconnessioni tra neuroni attraverso milioni di sinapsi e le informazioni all'interno di questa rete sono codificate tramite pattern di attivazione dei neuroni associate. In particolare la capacità del SNC non è solo quella di propagare le informazioni, ma di impiegare tali reti per elaborare le informazioni lungo il percorso. Queste trasformazioni producono rappresentazioni neurali altamente dinamiche, non lineari e non stazionarie. Pertanto è importante che l'introduzione artificiale di ulteriori informazioni nella rete attraverso la stimolazione deve considerare questo costrutto preesistente con cui integrarsi. E proprio tramite gli sforzi di modellazione sul sistema nervoso umano, è possibile acquisire le conoscenze su come sviluppare migliori interfacce neurali.

I modelli neurali possono essere creati attraverso due diversi processi di astrazione.

Il primo approccio consiste nella modellazione parametrica, o approccio "dal basso verso l'alto"; esso utilizza l'acquisizione delle conoscenze di fisiologia al fine di stabilire la formulazione analitica dei processi biologici. Tale approccio tende a scomporre i meccanismi neurali, in modo tale che sia possibile capire come interfacciarsi correttamente senza interrompere le relazioni input-output del sistema biologico modellato. La modellazione dei neuroni compartimentali di Hodgkin-Huxley è un perfetto esempio di questo approccio. Infatti, tramite la morfologia e la dinamica dei canali ionici, esso permette di descrivere un'attività di attivazione neurale realistica [24].

Il secondo approccio, l'approccio "top-down", o modellazione non parametrica, sfrutta la possibilità di personalizzare un modello non specifico al fine di imitare il comportamento input-output, invece di sfruttare le conoscenze avanzate di neurofisiologia. Con il progresso degli algoritmi di apprendimento automatico per l'identificazione di sistemi non parametrici e i sistemi di acquisizione ad alta risoluzione, questo particolare approccio consente di acquisire un comportamento complesso e non lineare, per il quale le soluzioni parametriche non hanno avuto altrettanto successo.

5.7 Modellizzazione parametrica

L'utilizzo della modellazione parametrica nella caratterizzazione di un'interfaccia migliore per l'interazione e l'ottimizzazione della selettività è stato esplorato in diversi approcci.

- In questo studio è stata utilizzata una combinazione di tecnica sperimentale e modellazione per caratterizzare la selettività di un Flat Interface Nerve Electrode (FINE)

sul nervo sciatico del gatto. La registrazione simultanea del movimento degli arti durante la stimolazione neurale ha permesso di correlare l'iniezione di corrente con la relativa forza di contrazione dell'unità motoria [25]. Il metodo degli elementi finiti ha permesso di ridurre il problema di equazioni differenziali in un problema di equazioni algebriche ed è stato utilizzato per caratterizzare i potenziali delle fibre motorie extracellulari successivi alla somministrazione di impulsi elettrici monofasici, riuscendo a stimare la forza prodotta. Un diverso approccio è stato invece utilizzato da [26], che hanno lavorato con un Transverse Intrafascicular Multichannel Electrode (TIME).

- Interfacce elettriche impiantate a lungo termine sono state utilizzate per indurre la percezione del tocco artificiale [27]. Sono state utilizzate prove sperimentali precedenti per modellare la frequenza di scarica evocata dalla stimolazione elettrica al variare di larghezza e frequenza dell'impulso elettrico. Hanno concluso che l'ampiezza sensoriale della percezione tattile, indipendentemente dal tipo di sensazione, era correlata alla quantità totale di attività nel nervo. D'altra parte, la qualità e il tipo di sensazione ripristinata dipende dalla tipologia di attività nel nervo, e quindi dalla specifica configurazione spaziotemporale.

Per ottenere una mappatura più complessa, sono necessarie nuove strategie di codifica della stimolazione. Un recente sviluppo in questa direzione è stato ottenuto da [28]. Combinando un algoritmo di codifica sensoriale biomimetico, sviluppato a partire da registrazioni di primati non umani, sono stati in grado di ripristinare sufficientemente la percezione tattile. Infatti, il partecipante all'esperimento è stato in grado di identificare gli oggetti significativamente più velocemente rispetto all'utilizzo di algoritmi di codifica tradizionali che dipendevano solo dall'intensità dello stimolo attuale.

- Approcci di modellazione simili sono stati svolti per la stimolazione elettrica nel midollo spinale dei ratti [29]. Come nei casi precedenti è stato utilizzato un modello computazionale che ha fornito informazioni sul posizionamento ottimale degli elettrodi, sulla loro forma e sul numero di siti attivi per una migliore interfaccia. Sebbene il movimento dell'arto sia stato migliorato nei ratti compromessi durante la locomozione, sono state riscontrate difficoltà durante la stimolazione selettiva dei muscoli estensori e flessori negli arti. Una soluzione a questo particolare problema può consistere in una migliore codifica della stimolazione. Infatti combinando la modellazione di rete statica e dinamica in associazione con array di elettrodi ad alta densità è possibile attivare selettivamente circuiti moto-neurali in chi soffre di disturbi neurologici. L'inclusione di

una rete neurale biologicamente realistica dotata di circuiti di feedback nei fusi muscolari dei due muscoli antagonisti negli arti, consente di stimare la naturale modulazione degli interneuroni spinali, ai fini di stimolare e attivare in modo sincrono il ciclo di controllo neurale. Questi studi hanno dimostrato un controllo solido sull'attività dei motoneuroni come conseguenza della maggiore conservazione delle informazioni di feedback. Inoltre, usare una codifica ad alta frequenza e bassa ampiezza ha aiutato a evitare parzialmente la perdita di informazioni afferenti a causa della scarsa selettività delle fibre.

- In [30] è stato proposto un approccio modellistico per la stima dell'attivazione indotta dalla stimolazione delle reti neurali anatomiche ricostruita dalle dodici principali categorie corticali. Come primo passo il potenziale del campo elettrico originato a seguito dell'iniezione di corrente elettrica è stato calcolato all'interno del tessuto. Successivamente il "campo recettivo assonale-elettrico" è stato stimato in base ai diversi tipi di cellule tra gli strati e alla distanza degli elettrodi

Infine, la risposta della singola cellula è stata integrata nella rete ed è stato analizzato il comportamento del modello della colonna corticale. Il progetto ha dimostrato che esiste un'intensità di stimolazione ottimale in grado di indurre una risposta massima in alcune popolazioni di cellule corticali. Un ulteriore sviluppo di questa tecnica di modellizzazione consentirà in futuro di caratterizzare in modo specifico l'ampiezza e la frequenza della stimolazione elettrica per controllare l'attività della colonna corticale a diversi livelli, e anche mediante varie combinazioni di elettrodi.

- Allo stesso modo, McIntyre e Grill hanno proposto l'identificazione dei parametri dello stimolo con l'obiettivo di stimolare efficacemente e selettivamente popolazioni neuronali mirate all'interno del SNC. Per studiare l'eccitazione tramite elettrodi extracellulari sono stati utilizzati vari modelli di tubi neurali provvisti di assone, di segmento iniziale, di soma e dell'albero dendritico ramificato. Le geometrie cellulari e la dinamica della membrana sono state derivate dai motoneuroni dei mammiferi [31].

Anche se la modellazione parametrica ha mostrato grandi potenzialità per interfacciare e regolare i parametri di stimolazione elettrica, nessun tentativo ha mostrato prove di un'interconnessione senza soluzione di continuità tra il ripristino del feedback naturale e il controllo motorio efferente. Questo particolare problema è legato al fatto che la modellazione parametrica si basa in gran parte su un'approssimazione dei sistemi biologici, a causa della conoscenza parziale del sistema o della mancanza di potenza computazionale per simulare tutte le sue componenti.

5.8 Modellizzazione non parametrica

La modellazione non parametrica affronta il problema della messa a punto dei parametri di stimolazione elettrica non come un insieme predefinito di funzioni parametrizzate, ma approssimandolo invece attraverso distribuzioni statistiche.

Un'interessante implementazione è stata tentata attraverso la modulazione neurale ad anello chiuso dei circuiti sensomotori spinali, cercando di riprodurre la dinamica naturale dell'attivazione del motoneurone durante test sulla locomozione dei ratti con lesioni spinali.

I modelli di attivazione spaziotemporale vengono identificati attraverso simulazioni al computer, al fine di ripristinare la corretta sinergia muscolare attraverso il reclutamento dei circuiti neurali di feedback propriocettivo. Utilizzando un modello predittivo lineare per le frequenze di stimolazione elettrica e le fasi del movimento, è stato possibile controllare un'ampia gamma di traiettorie del piede durante la locomozione del ratto paralizzato. Questo particolare approccio, anche se particolarmente efficace per compiti semplici e ritmici come la locomozione, ha difficoltà a generare delle stimolazioni complesse e i correlati modelli evocati di attivazione muscolare. Infatti, a causa dell'estrazione mirata di pattern di attivazione legati al ristretto numero di movimenti, è spesso impossibile scoprire circuiti neurali non lineari attraverso queste tecniche di mappatura convenzionali. Per rendere possibile la codifica dello stimolo spaziotemporale, un algoritmo di ricerca più flessibile è stato studiato su modelli di primati non umani attraverso la stimolazione tramite microelettrodi posti nella corteccia motoria.

Vengono proposti alcuni esempi di applicazione:

- Nello studio di Laferriere et al. [32] del 2020, attraverso processi iterativi che utilizzano l'ottimizzazione bayesiana del segnale complesso, è stato possibile apprendere e scoprire rapidamente la mappatura di complessi pattern di attivazione muscolare e stimolazioni. La versatilità di questa ottimizzazione dell'algoritmo di codifica lo rende adatto per la stimolazione elettrica spinale e nervosa, permettendo quindi un adattamento al particolare insieme di movimenti eseguiti.

Applicazioni in questa direzione sono state tentate nella stimolazione del midollo spinale per trattamenti del dolore. In particolare, le osservazioni scientifiche hanno dimostrato che i parametri di stimolazione efficaci variavano in base alla postura del paziente. Le soluzioni proposte hanno permesso di regolare i parametri di stimolazione in modo adattivo in base alla posizione del soggetto, misurata tramite un accelerometro triassiale

integrato nello stimolatore impiantato che ha permesso di identificare sei diverse posizioni e di regolare la stimolazione spinale di conseguenza [33].

- Un approccio promettente di machine learning per le protesi neurali visive è stato sviluppato dal Monash Vision Group [34]. In questo caso i modelli di stimolazione degli elettrodi sono stati generati attraverso simulazioni intracorticali basate su elaborazione dell'immagine tramite telecamere. Un aspetto interessante da sottolineare è che in questo studio i modelli di attivazione degli elettrodi non miravano al ripristino di una visione biologica, bensì a trasmettere le informazioni più utili all'utente.
- La stimolazione transcorneale per le malattie retiniche e ottiche è fortemente dipendente da molti fattori. Uno degli aspetti più importanti è quello di come produrre il segnale di stimolazione richiesto al fine di provocare la risposta desiderata. Infatti, questo non è un compito facile, a causa della relazione quasi sconosciuta tra i segnali di stimolazione e la risposta.

Sono state proposte tecniche adattive per ottenere una buona approssimazione della incerta funzione relativa ai segnali di stimolazione transcorneale e alla relativa risposta. Un esempio di possibile soluzione consiste in un modello matematico interno non parametrico basato sulla relazione input-output tra retina e nervo ottico [35].

- L'adozione della stimolazione cerebrale profonda DBS per il trattamento a lungo termine al momento è relativamente limitata. Infatti trovare la combinazione appropriata di parametri di stimolazione per un'efficace terapia DBS rimane una delle sfide principali al fine di ottenere un beneficio terapeutico sul paziente. Per evitare una ricerca ad hoc di questi parametri su ogni soggetto, sono stati proposti approcci di Machine Learning in grado di stimare i valori dei parametri DBS per un dato VTA (Volume of Tissue Activated, ovvero la riproduzione virtuale in tre dimensioni della diffusione della corrente dall'elettrocatetere ai tessuti circostanti). Utilizzando una combinazione di algoritmi è stato possibile generare il VTA desiderato, rispettando la restrizione imposta dalle caratteristiche del tessuto cerebrale e dal dispositivo di stimolazione [36]. Questa particolare metodologia ha permesso di impostare un VTA target biofisicamente conforme e quindi prevedere accuratamente la configurazione richiesta dei parametri di stimolazione.

6. Futuro delle protesi neurali

6.1 Controllo bidirezionale nelle protesi neurali

La possibilità di registrare e stimolare a più livelli i percorsi neurali consente lo sviluppo di approcci e protocolli per ripristinare e/o trattare diverse patologie o disturbi. Cercando di combinare le strategie sopra presentate sia nella decodifica che nella codifica tramite elettrodi rappresenta il prossimo passo nelle future protesi neurali bidirezionali.

Inoltre, è stato dimostrato che la combinazione di queste strategie ha permesso di migliorare la manualità e l'accettazione della protesi, riducendo di conseguenza la percezione dell'arto fantasma. Questi risultati rappresentano una prova importante di come un protocollo di codifica ben progettato possa fare una grande differenza sul risultato finale, compensando alcune delle attuali limitazioni tecniche. Ecco alcuni esempi di sviluppo di questa innovazione:

- Un gruppo di ricerca della Cleveland Clinic, guidato da Paul Marasco del *Laboratory for Bionic Integration*, ha ingegnerizzato con successo il senso di movimento della mano in pazienti con amputazione degli arti superiori. I risultati sono stati pubblicati sulle pagine di *Science Translational Medicine*.

Il metodo utilizzato sfrutta il fenomeno per il quale, nei soggetti normodotati, una vibrazione di 70-115 Hz applicata ai tendini degli arti genera una percezione illusoria di movimento, sebbene l'articolazione attraversata dal tendine non stia cambiando fisicamente la propria posizione. Questo studio è stato condotto con la partecipazione di sei pazienti amputati, precedentemente sottoposti a reinnervazione mirata, una procedura che permette di ottenere un'interfaccia tra la protesi d'arto ed il cervello di chi la indossa. Nello specifico, i nervi motori e sensoriali rimasti dopo l'amputazione sono stati reindirizzati chirurgicamente per reinnervare nuovi siti prossimali di muscoli e pelle, restituendo loro funzionalità.

In primo luogo i ricercatori hanno utilizzato un dispositivo per indurre la vibrazione dei muscoli reinnervati nei pazienti amputati. Nel contempo è stato chiesto ai pazienti di imitare con la mano intatta il movimento che associavano allo stimolo indotto. I pazienti hanno riferito spontaneamente di aver percepito 22 movimenti complessi della mano mancante, tutti dovuti ad illusioni provocate dalle vibrazioni.

In successivi esperimenti il team di Marasco ha mostrato che tali illusioni potevano agire come un feedback del movimento dell'arto bionico.

I ricercatori hanno realizzato un'interfaccia neurale-macchina bidirezionale in grado di far vibrare i muscoli reinnervati a seconda dei gesti compiuti dal braccio robotico. Tale sistema a circuito chiuso rende la protesi in grado non solo di ricevere informazioni, ma anche di comunicarle al cervello.

Lo studio ha mostrato che la combinazione di intenzione e cinestesia ha permesso ai pazienti di avere una miglior consapevolezza spaziale e un controllo ottimizzato della protesi, anche senza ricorrere al monitoraggio visivo. Questa soluzione migliora il rapporto dei pazienti con la protesi aiutandoli a percepirla come parte naturale del proprio corpo.

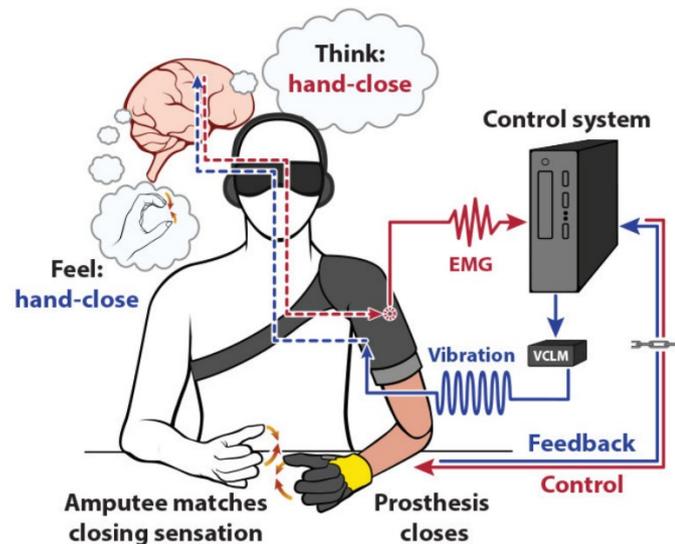


Figura 6.1.1 Interfaccia neurale bidirezionale per ripristinare il senso del movimento (2)

- In alcune prove sperimentali svolte sui ratti, è stato dimostrato come la stimolazione controllata dal cervello consenta ai ratti paralizzati di camminare e di regolare la distanza del piede dal terreno per salire le scale. Nell'uomo, invece, la stimolazione a livello spinale ha dimostrato un parziale ripristino del controllo volontario della deambulazione in individui che avevano subito una lesione del midollo spinale. L'erogazione della stimolazione selettiva ai pazienti nella zona del midollo spinale lombosacrale infatti ha ristabilito il controllo adattativo dei muscoli paralizzati durante la deambulazione nel giro di una settimana. L'accoppiamento di questa tecnologia con la possibilità di comunicazione bidirezionale con il SNC stabilirà, per molti disturbi neurologici futuri, un

quadro per l'uso quotidiano dei dispositivi di assistenza e degli strumenti riabilitativi ai fini di migliorare i tempi e la qualità del recupero.

- In caso di amputati transtibiali, è possibile decodificare dall'attività simultanea più gradi di libertà, per un controllo in tempo reale quasi naturale del dispositivo protesico grazie ai sensori mioelettrici in grado di acquisire segnali EMG da più muscoli residui contemporaneamente. Sfortunatamente, questo approccio ha forti limiti quando l'amputazione è troppo prossimale e mancano i muscoli residui.
- In caso di disfunzioni motorie, la FES (*Functional Electrical Stimulation*) consente di interfacciarsi direttamente con i muscoli desiderati dell'arto intatto. L'elevata non linearità, la variabilità nel tempo, il ritardo nella risposta e la ridondanza del sistema muscolo-scheletrico richiede ancora la progettazione di un modello inverso di sistema ai fini del controllo.

Combinare la registrazione dell'elettroencefalografia (ENG) e la stimolazione FES rimane ancora una sfida a causa delle interferenze emettitore-ricevitore.

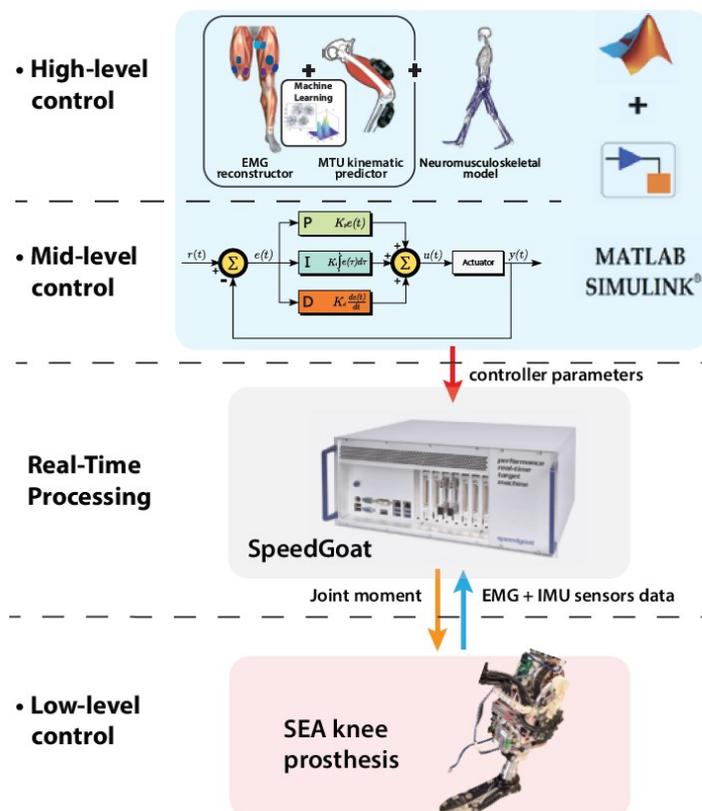


Figura 6.2.2 Esempio di un modello di controllore capace di decodificare in tempo reale per una protesi al ginocchio [6]

6.2 Interfacce cerebrali

Uno degli obiettivi delle neuroscienze ad oggi è quello di sviluppare interfacce cerebrali sempre più innovative e tecnologiche.

Una delle aziende che sta investendo nello sviluppo di questa tecnologia è *Neuralink* tramite il progetto *Link*. Tale progetto si propone non solo di trattare un'ampia gamma di disturbi neurologici ripristinando le funzioni sensoriali e motorie, ma anche di espandere il modo in cui l'essere umano interagisce con il mondo.

Link sarà in grado di connettersi a milioni di neuroni all'interno del cervello tramite 1024 elettrodi registrandone l'attività ed elaborando i segnali in tempo reale. Questa nuova tecnologia potrà aiutare i pazienti tetraplegici a comunicare efficacemente tramite computer e altri dispositivi collegati a *Link*.

Inoltre sarà possibile collegare *Link* ad un'applicazione da telefono per mantenere costantemente monitorati diversi parametri.

Le maggiori problematiche nella progettazione del progetto ad oggi sono:

- Le dimensioni degli elettrodi, che dovrebbero risultare circa come quelle dei neuroni.
- La presenza di chip negli elettrodi per decodificare istantaneamente i segnali.
- La costruzione di un alloggiamento biocompatibile sufficientemente piccolo per contenere *Link* e consentire il passaggio dei 1024 elettrodi.
- Le dimensioni dei fili che risulta troppo piccola perché essi vengano inseriti a mano nel cervello, per cui saranno necessari dei robot chirurgici.
- Progettazione di algoritmi adattivi in grado di decodificare al meglio i segnali neurali.

Nel futuro questo progetto aiuterà milioni di persone, anche grazie ad una più vasta conoscenza della mappa neurale umana.



Figura 6.2.1 Struttura interna ed esterna di *Link* (3)

6.3 Trattamento degli attacchi epilettici

Gli attacchi epilettici sono una problematica che al giorno d'oggi affligge moltissimi individui. In particolare mentre per molti pazienti risulta efficace la terapia classica che prevede la somministrazione di specifici farmaci, per molti altri tale terapia risulta inefficace, rendendo molto pericolosa e dannosa la loro condizione clinica.

Già ad oggi esistono aziende che si occupano di progettare protesi neurali in grado di fornire un trattamento di prevenzione per questo disturbo.

L'azienda NeuroPace in particolare ha da qualche anno sviluppato dispositivi biomedicali *RNS System* (Responsive NeuroStimulation System) in grado di fornire un trattamento personalizzato e in tempo reale a fronte di crisi epilettiche nei pazienti farmacoresistenti.

In particolare la protesi permette di monitorare in modo continuo l'attività cerebrale tramite EEG, in modo tale da personalizzare al massimo il trattamento e riconoscere il pattern che porta ad una crisi prima che avvenga ed intervenire per bloccarla.

Attualmente ci sono già moltissimi casi di pazienti tutelati da questa terapia.

Sicuramente con il progredire di tale tecnologia sempre più soggetti che soffrono di crisi epilettiche potranno ricevere questo trattamento in modo sempre più efficace, efficiente e personalizzato.



Figura 6.3.1 Dispositivo biomedicale RNS System (4)

7. Conclusioni

Lo sviluppo dell'elaborato ha evidenziato come la direzione di ricerca comune di molte realtà biomedicali si stia concentrando sullo sviluppo di protesi neurali sempre più innovative.

Le tecnologie state dell'arte prese in considerazione, sebbene avessero pro e contro, possono permettere un diverso approccio alle problematiche da risolvere e quindi una personalizzazione massima per andare incontro alle esigenze specifiche dell'utenza.

Inoltre analizzando gli aspetti critici che attualmente precludono l'adozione delle protesi neurali su larga scala è stato possibile comprendere su quali punti focalizzare gli sforzi delle future ricerche affinché tali scogli vengano superati.

In particolare la necessità di una maggiore comprensione della mappa neurale umana e quindi lo sviluppo di migliori algoritmi adattivi ha evidenziato la possibilità di sfruttare appieno il potenziale che le protesi neurali possono offrire.

Infine uno sguardo alle prospettive future ha mostrato quanto la branca delle neuroscienze sia un campo ancora da scoprire ed esplorare e quanto margine di sviluppo sia ancora possibile.

8. Bibliografia e sitografia

- [1] Bagno A. *Materiali e appunti del corso di Biomateriali*, (2020-2021).
- [2] Konrad P. *The ABC of EMG* volume 1 Noxar INC. USA, (2005).
- [3] Del Favero S. *Materiali e appunti del corso di Strumentazione biomedica*, (2021-2022).
- [4] Brigadoi S. *Materiali e appunti del corso di Strumentazione biomedica*, (2021-2022).
- [5] Moccia C. Tesi: *Sviluppo di un metodo per l'acquisizione del segnale EEG e la rimozione degli artefatti in uno studio finalizzato all'individuazione dei Readiness Potentials*, (2017-2018).
- [6] Cimolato A. Tesi: *Bidirectional control in lower limb prosthesis*, (2021).
- [7] Mohammadreza Asghari Oskoei, Huosheng Hu. *Myoelectric control systems-A survey*, (2007).
- [8] Egbert J. Vos, Jaap Harlaar, Gerrit Jan Van Ingen Schenau. *Electromechanical delay during knee extensor contractions*, (1991).
- [9] Joe Feinglass, Jacqueline L. Brown, Anthony LoSasso, Min Woong Sohn, Larry M. Manheim, Sanjiv J. Shah, William H. Pearce. *Rates of lower-extremity amputation and arterial reconstruction in the United States, 1979 to 1996*. American Journal of Public Health, (1999).
- [10] Eva Lendaro, Enzo Mastinu, Bo Håkansson, Max Ortiz-Catalan. *Real-time classification of non-weight bearing lower-limb movements using EMG to facilitate phantom motor execution: Engineering and case study application on phantom limb pain*. Frontiers in Neurology, (2017).
- [11] M MacKay-Lyons. *Central pattern generation of locomotion: a review of the evidence*. Physical therapy, (2002).
- [12] Jay Martin, Andrew Pollock, Jessica Hettinger. *Microprocessor lower limb prosthetics: Review of current state of the art*. Journal of Orthotists and Prosthetists, (2010).
- [13] Levi J. Hargrove, Ann M. Simon, Aaron J. Young, Robert D. Lipschutz, Suzanne B. Finucane, Douglas G. Smith, Todd A. Kuiken. *Robotic Leg Control with EMG Decoding in an Amputee with Nerve Transfers*. New England Journal of Medicine, (2013).

- [14] Peter E. Latham, Sheila Nirenberg. *Synergy, redundancy, and independence in population codes*, revisited. *Journal of Neuroscience*, (2005).
- [15] Levi J. Hargrove, Ann M. Simon, Aaron J. Young, Robert D. Lipschutz, Suzanne B. Finucane, Douglas G. Smith, Todd A. Kuiken. *Robotic Leg Control with EMG Decoding in an Amputee with Nerve Transfers*. *New England Journal of Medicine*, (2013).
- [16] Frank Sup, Huseyin Atakan Varol, Michael Goldfarb. *Upslope walking with a powered knee and ankle prosthesis: Initial results with an amputee subject*. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, (2011).
- [17] Burak Guklu *Somatosensory Feedback for Neuroprosthetics* Elsevier cap. 20, (2021)
- [18] Francesco Maria Petrini, Marko Bumbasirevic, Giacomo Valle, Vladimir Ilic, Pavle Mijović, Paul Cvancara, Federica Barberi, Natalija Katic, Dario Bortolotti, David Andreu. *Sensory feedback restoration in leg amputees improves walking speed , metabolic cost and phantom pain*. *Nature Medicine*, (2019).
- [19] Kenneth Horch, Senior Member, Sanford Meek, Tyson G Taylor, Douglas T Hutchinson. *Object Discrimination With an Artificial Hand Using Electrical Stimulation of Peripheral Tactile and Proprioceptive Pathways With Intrafascicular Electrodes*. *Transaction on Neural Systems and Rehabilitation Engineering* pag. 483–489, (2011).
- [20] Matthew Schiefer, Daniel Tan, Steven M Sidek, and Dustin J Tyler. *Sensory feedback by peripheral nerve stimulation improves task performance in individuals with upper limb loss using a myoelectric prosthesis*, (2017).
- [21] Emily L. Graczyk, Linda Resnik, Matthew A. Schiefer, Melissa S. Schmitt, Dustin J. Tyler. *Home use of a neural-connected sensory prosthesis provides the functional and psychosocial experience of having a hand again*. *Scientific Reports*, (2018).
- [22] Hamid Charkhkar, Courtney E Shell, Paul D Marasco, Gilles J Pinault, Dustin J Tyler, Ronald J Triolo. *High-density peripheral nerve cuffs restore natural sensation to individuals with lower-limb amputations*. *Journal of Neural Engineering*, (2018).
- [23] Francesco Maria Petrini, Giacomo Valle, Marko Bumbasirevic, Federica Barberi, Dario Bortolotti, Paul Cvancara, Arthur Hiairassary, Pavle Mijovic, Atli Örn Sverrisson, Alessandra Pedrocchi, Jean Louis Divoux, Igor Popovic, Knut Lechler, Bogdan Mijovic, David Guiraud, Thomas Stieglitz, Asgeir Alexandersson, Silvestro Micera, Aleksandar Lesic, Stanisa Raspopovic. *Enhancing functional abilities and*

- cognitive integration of the lower limb prosthesis*. Science Translational Medicine, (2019).
- [24] Nicholas Ted Carnevale Michael L. Hines. *The NEURON book*, (2006).
- [25] Daniel L. Leventhal, Dominique M. Durand. *Subfascicle Stimulation Selectivity with the Flat Interface Nerve Electrode*. Annals of Biomedical Engineering, (2003).
- [26] Stanisa Raspopovic, Marco Capogrosso, Silvestro Micera. *A computational model for the stimulation of rat sciatic nerve using a transverse intrafascicular multichannel electrode*. IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering (2011).
- [27] Emily L. Graczyk, Matthew A. Schiefer, Hannes P. Saal, Benoit P. Delhayé, Sliman J. Bensmaia, Dustin J. Tyler. *The neural basis of perceived intensity in natural and artificial touch*. Science Translational Medicine, (2016).
- [28] J. A. George, D. T. Kluger, T. S. Davis, S. M. Wendelken, E. V. Okorokova, Q. He, C. C. Duncan, D. T. Hutchinson, Z. C. Thumser, D. T. Beckler, P. D. Marasco, S. J. Bensmaia, G. A. Clark. *Biomimetic sensory feedback through peripheral nerve stimulation improves dexterous use of a bionic hand*. Science Robotics, (2019).
- [29] Marco Capogrosso, Nikolaus Wenger, Stanisa Raspopovic, Pavel Musienko, Janine Beauparlant, Lorenzo Bassi Luciani, Grégoire Courtine, Silvestro Micera. *A computational model for epidural electrical stimulation of spinal sensorimotor circuits*. Journal of Neuroscience, (2013).
- [30] Maxim Komarov, Paola Malerba, Ryan Golden, Paul Nunez, Eric Halgren, Maxim Bazhenov. *Selective recruitment of cortical neurons by electrical stimulation*, volume 15, (2019).
- [31] Cameron C. McIntyre Warren M. Grill. *Selective Microstimulation of Central Nervous System Neurons*. Annals of biomedical Engineering, (2000)
- [32] Samuel Laferriere, Marco Bonizzato, Sandrine L. Cote, Numa Dancause, Guillaume Lajoie. *Hierarchical Bayesian Optimization of Spatiotemporal Neurostimulations for Targeted Motor Outputs*. IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering, (2020).
- [33] Cristy M. Schade, David Schultz, Nancy Tamayo, Sudha Iyer, Eric Panke. *Automatic Adaptation of Neurostimulation Therapy in Response to Changes in Patient Position: Results of the Posture Responsive Spinal Cord Stimulation (PRS) Research Study*. Pain Physician Journal, (2011).

- [34] Arthur James Lowery, Jeffrey V. Rosenfeld, Marcello G. P. Rosa, Emma Brunton, Ramesh Rajan, Collette Mann, Mark Armstrong, Anand Mohan, Horace Josh, Lindsay Kleeman, Wai Ho Li, Jeanette Pritchard. *Monash Vision Group's Gennaris Cortical Implant for Vision Restoration*. (2017).
- [35] Iván Salgado, Mariel Alfaro-Ponce, Oscar Camacho, Isaac Chairez. *Robust identification of unknown inputs in electrical stimulation of ex-vivo animal models*. Biomedical Signal Processing and Control, (2019).
- [36] Viviana Gómez-orozco, Iván de la Pava, Andrés Álvarez-meza, Mauricio A. Álvarez, Álvaro Orozco-Gutiérrez. *A machine learning approach to support deep brain stimulation programming*. Revista Facultad de Ingeniería, (2020).
- (1) <https://unostudentediscienzemotorie.it/anatomia-morfologia-microscopica-del-muscolo-striato-scheletrico/>
- (2) <https://biomedicalcue.it/ripristino-senso-movimento-protesi/10749/>
- (3) <https://neuralink.com/approach/>
- (4) <https://www.neuropace.com/>