



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO
DI INGEGNERIA
DELL'INFORMAZIONE**

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**“Interfacce cervello-computer: approccio endovascolare per l’acquisizione
dei segnali neurali”**

Relatore: Prof. Gaudenzio Meneghesso

Laureanda: Vanessa Tommasin

ANNO ACCADEMICO 2023 – 2024

19 luglio 2024

INDICE

Abstract	5
Capitolo 1: Introduzione alle interfacce cervello-computer	7
1.1 Anatomia e funzioni dell'encefalo	7
1.2 Elettroencefalogramma (EEG)	8
1.2.1 Posizionamento degli elettrodi	8
1.2.2 Sotto-bande dell'EEG.....	10
1.3 Componenti di una BCI	12
1.4 Classificazione delle BCI.....	12
Capitolo 2: Acquisizione del segnale.....	15
2.1 Tecniche di neuroimaging per le BCI.....	15
2.1.1 Tecniche basate sull'attività elettrofisiologica del cervello	15
2.1.2 Tecniche basate sull'attività emodinamica del cervello	16
2.2 Metodi di modulazione dell'EEG per il controllo di dispositivi esterni	18
2.2.1 Motor imagery paradigms	18
2.2.2 External stimulation paradigms	19
Capitolo 3: Elaborazione del segnale	23
3.1 Pre-elaborazione del segnale	23
3.1.1 Artefatti dell'EEG.....	23
3.1.2 Tecniche di pre-elaborazione del segnale.....	24
3.2 Estrazione delle caratteristiche del segnale	26
3.3 Classificazione delle caratteristiche del segnale.....	27
Capitolo 4: EEG endovascolare per le BCI: il caso Stentrode	29
4.1 Componenti del dispositivo	30
4.2 Qualità del segnale.....	31
4.3 Effetti a lungo termine del posizionamento del dispositivo	32
4.4 Primo studio su soggetti umani	34
Capitolo 5: Conclusione	39
Bibliografia.....	41

ABSTRACT

Le interfacce cervello-computer (BCI) sono sistemi che permettono una comunicazione diretta tra il cervello e un dispositivo esterno. In particolare questi sistemi rilevano i segnali elettrici prodotti dal cervello e li traducono in segnali digitali che possono essere poi elaborati e convertiti in comandi per controllare dei dispositivi come un computer o un arto protesico.

Nella prima parte di questa tesi viene fornita una breve panoramica sulle interfacce cervello-computer, vengono descritti gli elementi che tipicamente compongono una BCI e i criteri secondo cui queste ultime possono essere classificate.

In seguito, viene discussa la fase di acquisizione del segnale e i metodi con cui è possibile modulare l'elettroencefalogramma, portando come esempio le BCI che si basano sull'immaginazione motoria e le BCI che si basano sull'utilizzo di stimoli esterni.

Successivamente viene trattata la fase di elaborazione del segnale, vengono inizialmente descritti i principali tipi di artefatti che possono contaminare l'EEG e presentate le tecniche maggiormente utilizzate per eliminare questi artefatti e per migliorare la qualità del segnale registrato, per poi descrivere le tecniche di estrazione delle caratteristiche del segnale e gli algoritmi di machine learning utilizzati per la classificazione di queste caratteristiche.

Nella parte conclusiva dell'elaborato vengono infine evidenziate le differenze tra le tecniche invasive e non invasive per l'acquisizione dei segnali neurali, prestando maggiore attenzione a quelle che sono le loro limitazioni e le loro criticità per poi introdurre una possibile alternativa a questi due tipi di approcci, ovvero l'elettroencefalogramma endovascolare. In particolare viene analizzato il caso di Stentrode, uno stent endovascolare metallico ricoperto da elettrodi, il quale può essere impiantato all'interno di un vaso sanguigno cerebrale permettendo l'acquisizione dei segnali neurali in modo sicuro, affidabile e senza la necessità di ricorrere ad una craniotomia.

Questo dispositivo rappresenta un approccio innovativo e minimamente invasivo per migliorare la qualità della vita delle persone con disabilità e con disturbi neurologici, consentendo loro di esprimersi e interagire con il mondo esterno attraverso il pensiero.

CAPITOLO 1: INTRODUZIONE ALLE INTERFACCE CERVELLO COMPUTER

1.1 ANATOMIA E FUNZIONI DELL'ENCEFALO

L'encefalo è diviso in tre parti principali: il cervello propriamente detto, il cervelletto e il tronco encefalico. Il cervelletto si trova al di sotto del cervello e il suo compito principale è quello di regolare l'equilibrio e la postura, il tronco encefalico ha invece il compito di mettere in comunicazione il cervello e il cervelletto con il midollo spinale e si occupa di altre funzioni involontarie come la digestione, la respirazione e i cicli del sonno.

Il cervello è costituito dall'emisfero destro e dall'emisfero sinistro e ciascuno dei due emisferi è poi suddiviso in quattro lobi: frontale, parietale, temporale e occipitale.

Il lobo frontale è situato nella zona anteriore del cervello e si occupa di numerose funzioni tra cui il controllo emotivo, la memoria, il pensiero, il ragionamento, il linguaggio e il controllo motorio. Il lobo frontale comprende: la corteccia motoria, responsabile della programmazione e dell'esecuzione dei movimenti; la corteccia prefrontale, responsabile delle funzioni cognitive; l'area di Broca, responsabile della produzione del linguaggio.

Posteriormente rispetto al lobo frontale, si trova il lobo parietale il quale comprende la corteccia somatosensoriale, responsabile della percezione del dolore e di stimoli visivi, uditivi e tattili.

Il lobo temporale è situato invece nella porzione laterale dei due emisferi e contiene la corteccia uditiva, responsabile dell'elaborazione di stimoli uditivi e l'area di Wernicke, fondamentale per la comprensione del linguaggio. È inoltre responsabile della coordinazione, dell'equilibrio, della memoria e del riconoscimento dei volti.

Infine, nella zona posteriore del cervello è presente il lobo occipitale, il quale è maggiormente responsabile del controllo della vista grazie alla presenza della corteccia visiva e di un'area di associazione visiva. [1], [2], [3]

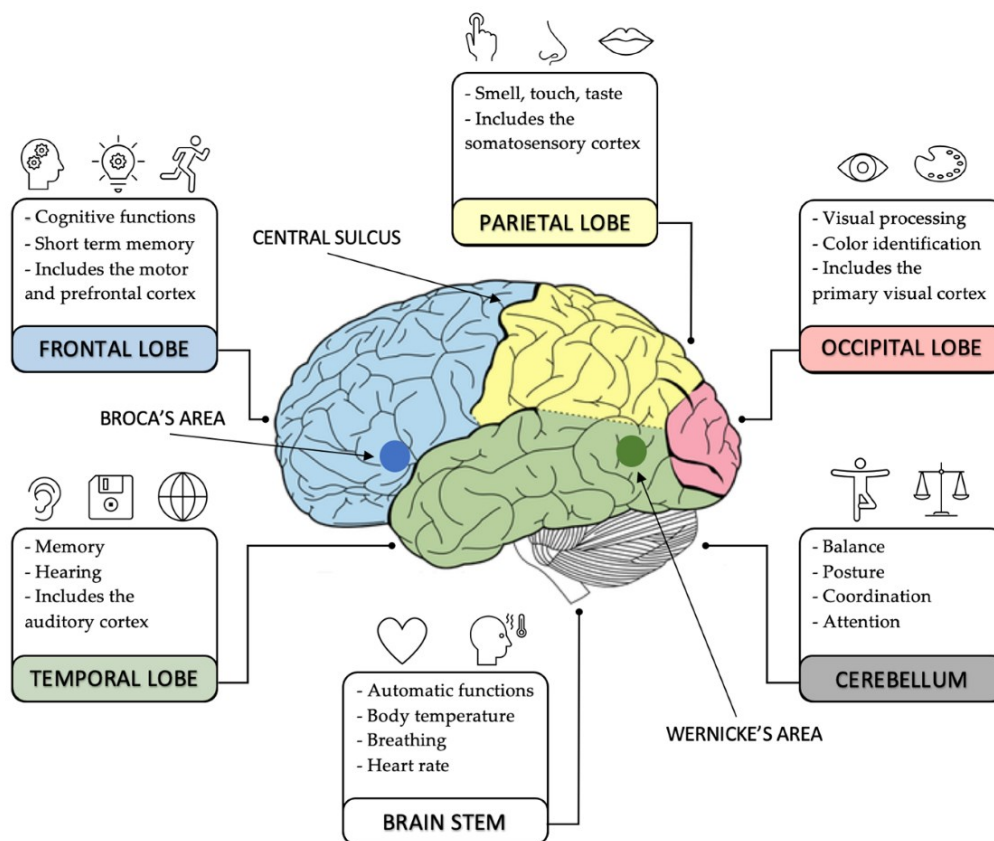


Figura 1.1 I lobi del cervello e le loro funzioni. Figura adattata da [1].

1.2 ELETTROENCEFALOGRAMMA (EEG)

L'EEG è un segnale che si ottiene amplificando e registrando, tramite degli elettrodi posti sul cuoio capelluto, il potenziale biologico spontaneo del cervello. L'EEG contiene informazioni preziose sui meccanismi di funzionamento del cervello e può essere utilizzato per l'identificazione di vari disturbi neurologici e per l'esplorazione di processi cognitivi come l'attenzione, la percezione e la memoria.[4]

1.2.1 POSIZIONAMENTO DEGLI ELETTRODI

Nelle prime acquisizioni dell'elettroencefalogramma non erano presenti regole riguardanti la disposizione degli elettrodi sul cuoio capelluto. In seguito si avvertì l'esigenza di garantire la riproducibilità di queste acquisizioni in modo tale da poter confrontare l'EEG di soggetti diversi oltre che l'EEG dello stesso soggetto nel corso del tempo. Vennero perciò definiti dei protocolli comuni, il primo dei quali fu il sistema 10-20, che ancora oggi viene utilizzato.

Nel sistema 10-20, il corretto posizionamento degli elettrodi sul cuoio capelluto è ottenuto tracciando delle linee immaginarie che connettono specifici punti di riferimento del cranio.

Queste linee immaginarie sono tra loro perpendicolari e prendono il nome di linea sagittale mediana antero-posteriore e linea coronale latero-laterale.

La prima di queste due linee connette il nasion e l'inion. Il nasion si trova subito sopra il ponte nasale, nel punto di intersezione tra l'osso frontale e l'osso nasale, mentre l'inion è il punto più alto della protuberanza dell'osso occipitale.

Lungo questa linea si possono identificare le posizioni standard di cinque elettrodi chiamate: frontopolare (Fpz), frontale (Fz), centrale (Cz), parietale (Pz) e occipitale (Oz).

Se consideriamo la distanza totale tra nasion e inion, i punti Fpz e Oz sono posti al 10% della distanza totale, rispettivamente dal nasion e dall'inion mentre il resto dei punti sono posti al 20% della distanza tra Fpz e Oz.

La seconda di queste due linee connette invece i punti pre-auricolari destro e sinistro, i quali sono identificati da delle depressioni alla base degli zigomi.

Lungo questa linea, gli elettrodi temporali (T4 a destra e T5 a sinistra) vengono posizionati, partendo dai due punti pre-auricolari, al 10% della distanza totale mentre gli elettrodi latero-centrali (C4 a destra e C3 a sinistra) vengono posti al 20% della distanza partendo da T4 e T3.

Partendo da queste due linee immaginarie è poi possibile tracciare altre due coppie di linee: le linee longitudinali laterali, che collegano Fp2 e O2, attraverso F8, T4, e T6, (a destra) e Fp1 e O1 attraverso F3, C3, e P3 (a sinistra); le linee longitudinali parasagittali, che collegano Fp2 e O2, attraverso F4, C4 e P4, (a destra) e Fp1 e O1, attraverso F3, C3 e P3; (a sinistra).

Gli elettrodi frontopolari (Fp2 e Fp1) vengono posizionati, partendo da Fpz, lungo la linea longitudinale laterale, al 10% della distanza totale; mentre gli elettrodi occipitali (O2 e O1) vengono posizionati al 10% della distanza, partendo però da Oz.

Le posizioni degli elettrodi frontali inferiori (F8 e F7) e degli elettrodi temporali posteriori (T6 e T5) sono ottenute calcolando il 20% della distanza da Fp2 a Fp1 e da O2 a O1.

Infine gli elettrodi frontali (F4 e F3) e parietali (P4 e P3) rimanenti sono posti lungo le linee coronali parietale e frontale alla medesima distanza tra le linee mesiale e temporale di ciascun lato. In questo sistema sono presenti dunque 19 elettrodi oltre che due elettrodi auricolari di riferimento chiamati A2 e A1.[5]

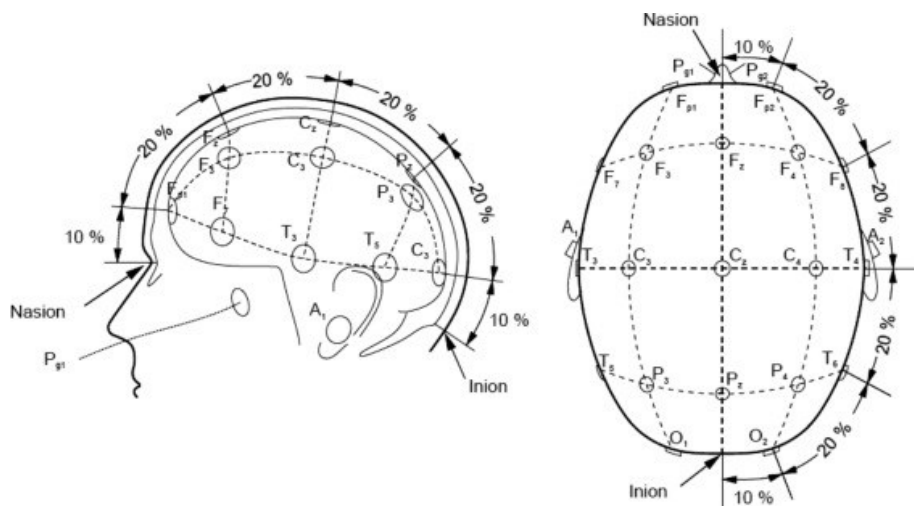


Figura 1.2 Sistema internazionale 10-20. Le lettere fanno riferimento a particolari regioni del cervello, A: lobo dell'orecchio, C: regione centrale, Pg: rinofaringe, P: regione parietale, F: regione frontale, Fp: regione frontale polare, O: area occipitale. Figura adattata da [6].

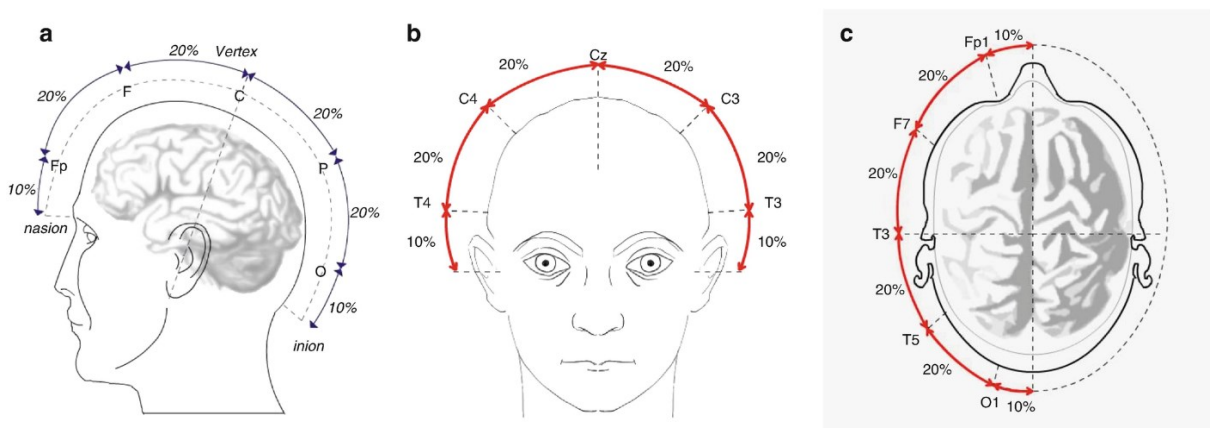


Figura 1.3 Sistema internazionale 10-20. a) Linea sagittale mediana antero-posteriore; b) Linea coronale latero-laterale; c) Linea laterale longitudinale. Figura adattata da [5].

1.2.2 SOTTO-BANDE DELL'EEG

Il segnale EEG è solitamente suddiviso in bande di frequenza. Basandosi sulla banda di frequenza e sull'ampiezza del segnale possono essere distinte cinque sotto-bande dell'EEG: le onde Delta (δ), Theta (θ), Alfa (α), Beta (β) e Gamma (γ).

Le onde delta sono le onde più lente, con una frequenza di 0.5-4 Hz, ma sono anche le onde con ampiezza maggiore (tra 20 e 200 μ V). Appaiono maggiormente durante lo stato di sonno profondo e vengono usate principalmente per misurare i cicli del sonno e per valutare la profondità dell'anestesia.

Le onde theta hanno una frequenza di 4-7.5 Hz, un'ampiezza relativamente alta (maggiore di 20 μV) e sono individuabili principalmente nei lobi temporale e parietale. Queste onde appaiono nei momenti di meditazione, di immaginazione, di sonno leggero e quando si concentra la propria attenzione nello svolgimento di un particolare compito.

Le onde alfa sono solitamente localizzate nella regione occipitale ma possono essere presenti anche nei lobi posteriori. Hanno una frequenza di 8-13 Hz, un'ampiezza moderata (tra i 30 e i 50 μV) e tendenzialmente presentano una forma di tipo sinusoidale. Queste onde possono essere associate a uno stato rilassato, senza alcuna intenzione e hanno un ruolo fondamentale nel determinare le performance della memoria.

Le onde beta hanno una frequenza di 14-26 Hz e una piccola ampiezza (tra 5 e 30 μV). Sono generate principalmente nelle zone centrali e frontali del cervello, e sono associate all'attenzione, al pensiero analitico e alla risoluzione di compiti complessi.

Le onde gamma hanno una frequenza di 30-45 Hz e un'ampiezza inferiore rispetto a quella delle onde beta (minore di 5 μV). Queste onde compaiono nei momenti di massima concentrazione e a causa della loro ridotta ampiezza sono difficili da acquisire. [1], [7]

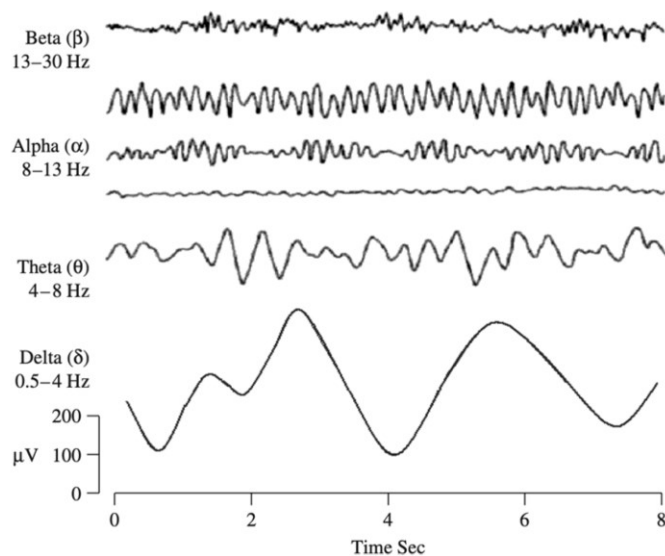


Figura 1.4 Sotto-bande dell'EEG. Figura adattata da [1].

1.3 COMPONENTI DI UNA BCI

Le interfacce cervello computer sono dei dispositivi che permettono al cervello di interagire con macchine o altri dispositivi senza la necessità di un contatto fisico, ma usando dei segnali di controllo, prodotti dall'attività cerebrale. In generale, viene creato un canale di comunicazione in grado di convertire le intenzioni dell'utente in comandi per controllare dispositivi esterni come: computer, sintetizzatori vocali e protesi. Lo scopo principale delle BCI è quello di migliorare la qualità della vita di persone con lesioni del midollo spinale o affette da patologie come la Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) e la paralisi cerebrale.[6], [8]

Le tre componenti principali di una BCI sono: l'acquisizione del segnale, l'elaborazione del segnale e il dispositivo effettore.

La componente di acquisizione del segnale si occupa di registrare i segnali generati dal cervello e questa acquisizione può essere ottenuta sia in modo invasivo che non invasivo.

La componente di elaborazione del segnale analizza il segnale rilevato con lo scopo di individuare delle caratteristiche o dei marcatori che possano essere poi tradotti nelle azioni desiderate.

L'ultima componente è il dispositivo effettore, ovvero il dispositivo esterno che deve essere controllato dall'utente, il quale può essere il cursore di un computer, un braccio protesico, uno speller o una sedia a rotelle.[8]

1.4 CLASSIFICAZIONE DELLE BCI

Le interfacce cervello computer possono essere classificate sulla base di vari fattori come ad esempio invasività, sincronizzazione, dipendenza dall'attività muscolare dell'utente e sulla base del tipo di segnale usato come input. [6]

Basandosi sull'invasività dell'acquisizione dell'attività cerebrale, le BCI possono essere classificate come invasive, semi-invasive e non invasive.

Le BCI invasive monitorano l'attività di ciascun neurone singolarmente e prevedono l'impianto di micro-elettrodi nel cervello, sotto il cranio, tramite un'operazione chirurgica. Con questo tipo di BCI vengono generati dei segnali di alta qualità e con un'elevata risoluzione spaziale, tuttavia è presente un'elevata possibilità di danneggiamento dei tessuti cerebrali e di accumulo di tessuto cicatriziale che, a lungo termine, può danneggiare la qualità del segnale.

Nelle BCI semi-invasive gli elettrodi vengono posizionati direttamente sulla superficie del cervello, senza penetrare la corteccia cerebrale, e l'acquisizione del segnale avviene tramite

l'elettrocorticografia (ECoG). Le BCI semi-invasive presentano un elevato rapporto segnale rumore e un'elevata risoluzione spaziale, inoltre presentano una maggiore stabilità a lungo termine rispetto le BCI invasive.

Le BCI non invasive invece, non prevedono alcun tipo di operazione chirurgica ma solo l'utilizzo di dispositivi indossabili. La maggior parte delle BCI non invasive utilizza l'elettroencefalogramma (EEG), in cui l'attività elettrica del cervello è misurata tramite degli elettrodi posti sul cuoio capelluto. L'approccio non invasivo è quello più economico e più sicuro, tuttavia i segnali acquisiti con questo metodo hanno una bassa qualità, una bassa risoluzione spaziale e un basso rapporto segnale-rumore.

Sulla base della sincronizzazione le BCI possono essere classificate come sincrone e asincrone. Per controllare le BCI sincrone, il soggetto ha bisogno di un segnale visivo generato dalla BCI stessa. Un vantaggio delle BCI sincrone è la conoscenza preliminare dell'inizio dell'attività mentale legata a un particolare segnale. Uno svantaggio di questo tipo di BCI è che l'interazione tra l'utente e il sistema avviene solo in determinati periodi di tempo, ovvero nei momenti in cui la BCI fornisce gli stimoli visivi, e questo rende le BCI sincrone scomode per garantire la comunicazione del paziente con l'ambiente esterno.

Le BCI asincrone invece, non comportano l'utilizzo di segnali generati dal sistema stesso e consentono quindi agli utenti di inviare dati a proprio piacimento. In questo tipo di BCI è però di cruciale importanza l'identificazione e la distinzione degli stadi di controllo intenzionale (IC) e di controllo non intenzionale (NC).

Sulla base della dipendenza dall'attività muscolare del paziente, le BCI possono essere classificate come dipendenti e indipendenti.

Le BCI dipendenti necessitano, almeno in parte, del controllo motorio da parte dell'utente mentre le BCI indipendenti no. Pazienti affetti da disabilità come la SLA e la sindrome locked-in, i quali non sono in grado di controllare ad esempio il movimento dei loro occhi o della loro testa devono dunque usare necessariamente una BCI indipendente.

Basandosi sulla natura dei segnali usati come input, le BCI possono essere classificate come esogene ed endogene.

Nelle BCI esogene viene utilizzato uno stimolo esterno, come ad esempio i potenziali evocati uditivi e visivi, per suscitare l'attività neurale del cervello.

Le BCI endogene invece, non si basano sulla presenza di stimoli esterni e in questo tipo di interfacce gli utenti, attraverso un periodo di training, imparano a generare una specifica attività cerebrale che poi verrà rilevata dal sistema e tradotta in un comando specifico. [6], [9]

CAPITOLO 2: ACQUISIZIONE DEL SEGNALE

2.1 TECNICHE DI NEUROIMAGING PER LE BCI

Con imaging si intende la modalità di formazione delle immagini biomediche utilizzate principalmente a scopo diagnostico.

Il neuroimaging è una specializzazione della scienza dell'imaging che utilizza varie tecnologie all'avanguardia per produrre immagini del cervello o di altre parti del sistema nervoso centrale.

Il neuroimaging può essere diviso in due categorie: neuroimaging strutturale e neuroimaging funzionale. Il primo viene utilizzato per visualizzare la struttura del cervello con lo scopo di individuare possibili tumori, infiammazioni o lesioni, mentre il secondo è utilizzato per studiare le funzioni del cervello durante specifici compiti.

Per quanto riguarda l'applicazione nelle BCI, siamo maggiormente interessati al neuroimaging funzionale e in particolare possiamo dividere le tecniche di neuroimaging funzionale in tecniche basate sull'attività elettrofisiologica del cervello e tecniche basate sull'attività emodinamica del cervello.

Per attività elettrofisiologica del cervello si intende l'attività elettrica prodotta come risultato dello scambio di informazioni tra neuroni attraverso trasmettitori elettrochimici.

L'attività emodinamica è invece un processo metabolico che comporta il rilascio di glucosio e di ossigeno dal sangue ai neuroni attivi ad un ritmo relativamente maggiore rispetto che ai neuroni inattivi. Questa erogazione di glucosio e ossigeno si traduce in un esubero di ossiemoglobina nella zona attivata e di conseguenza in una variazione del rapporto tra ossiemoglobina e deossiemoglobina, ed è proprio questa variazione ad essere misurata nelle tecniche di neuroimaging.[6], [10], [11]

2.1.1 TECNICHE BASATE SULL'ATTIVITÀ ELETTROFISIOLOGICA DEL CERVELLO

Le tecniche principali di neuroimaging per misurare l'attività elettrofisiologica del cervello sono: l'elettroencefalografia (EEG), l'elettrocorticografia (ECoG), la registrazione intracorticale dei neuroni (INR), la magnetoencefalografia (MEG).

L'ECoG o iEEG (EEG intracranico) comporta la registrazione dell'attività elettrofisiologica cerebrale in termini di potenziali corticali. È una tecnica invasiva in cui una griglia di elettrodi viene posizionata direttamente sopra la corteccia cerebrale esposta chirurgicamente.

L'ECOG ha un rapporto segnale-rumore più alto rispetto ad altre tecniche di neuroimaging e presenta una buona risoluzione spazio-temporale. Inoltre, artefatti come il movimento degli occhi e il battito delle palpebre hanno effetti significativamente ridotti su questo tipo di segnali. Nonostante la migliore qualità del segnale, questa tecnica presenta dei limiti dovuti alla sua invasività, infatti la necessità di una craniotomia per l'impianto della griglia di elettrodi può comportare numerosi rischi per la salute del paziente.

L'INR è una tecnica di neuroimaging invasivo impiegato per la misurazione dell'attività elettrofisiologica all'interno della materia grigia presente nel cervello. Prevede l'impianto di array di microelettrodi all'interno della corteccia cerebrale per catturare i segnali di picco e i potenziali di campo locali prodotti dagli assemblaggi neuronali. Con questa tecnica vengono registrati principalmente tre tipi di segnale: l'attività di una singola unità (SUA), l'attività multi-unità (MUA) e i potenziali di campo locali (LFP).

Per ottenere l'attività di una singola unità, il segnale acquisito da un singolo neurone viene filtrato con un filtro passa-alto con frequenza di taglio superiore a 300 Hz. Per ottenere l'attività multi-unità viene effettuato il medesimo procedimento con l'unica differenza che il segnale di partenza proviene da più neuroni anziché da uno solo. Per l'estrazione dei potenziali di campo locali viene invece impiegato un filtro passa-basso con frequenza di taglio inferiore a 300 Hz.

La magnetoencefalografia (MEG) è una tecnica di imaging non invasiva, sicura e priva di radiazioni che rileva e registra i campi magnetici generati dalle correnti elettriche nel cervello, dovute all'attivazione neuronale sincrona. Il campo magnetico viene rilevato da SQUID, dispositivi di interferenza quantistica superconduttori, altamente sensibili ai disturbi magnetici derivanti dall'attività neurale. Sebbene questa tecnologia fornisca segnali chiari e ad elevata risoluzione, non è molto utilizzata a causa del suo elevato costo e a causa delle elevate dimensioni dell'apparecchiatura. Inoltre quest'ultima richiede una schermatura dalle interferenze e deve quindi essere installata in un luogo in cui precedentemente è stata eseguita una schermatura magnetica. [6], [10], [11]

2.1.2 TECNICHE BASATE SULL'ATTIVITÀ EMODINAMICA DEL CERVELLO

Le tecniche principali di neuroimaging che misurano l'attività emodinamica del cervello sono: la risonanza magnetica funzionale (fMRI), la spettroscopia nel vicino infrarosso (NIRS), la

tomografia a emissione di positroni (PET) e la tomografia computerizzata a emissione di fotone singolo (SPET).

La risonanza magnetica funzionale (fMRI) è una tecnica di neuroimaging non invasiva che misura l'attività emodinamica e metabolica del cervello basandosi sulla variazione del volume, sulla portata e sui livelli di ossigenazione del sangue presente nel cervello. Grazie alla sua elevata risoluzione spaziale, questa tecnica è usata principalmente per mappare, in modo non invasivo, l'attività del cervello suscitata da stimoli sensoriali, motori e cognitivi. Tuttavia questo tipo di tecnica ha una bassa risoluzione temporale e presenta dei ritardi fisiologici di circa 3-6 secondi, dovuti alla risposta emodinamica.

La spettroscopia nel vicino infrarosso (NIRS) è una tecnica di neuroimaging non invasiva che utilizza luce diffusa nella banda spettrale del vicino infrarosso per indagare l'attività emodinamica del cervello. Questa tecnica prevede la penetrazione nel cranio della luce diffusa a una profondità di 1-3 cm dalla superficie e sfrutta i diversi spettri di assorbimento dell'emoglobina ossigenata e di quella deossigenata per misurare in tempo reale l'ossigenazione tissutale.

La tomografia a emissione di positroni (PET) è una tecnica di imaging della medicina nucleare che utilizza dei radiotraccianti per visualizzare e quantificare cambiamenti nei processi metabolici. Nella PET vengono iniettate nei pazienti delle molecole normalmente presenti nell'organismo (come ad esempio il glucosio) marcate con delle molecole radioattive.

Una volta in circolo queste molecole emettono positroni di breve durata che vengono poi rilevati da un particolare sistema di rivelazione.

La quantità di radiotracciante accumulata nella particolare regione d'interesse è direttamente proporzionale all'intensità del segnale rilevato in quell'area ed è quindi indicativa del livello di funzione dell'organo o del tessuto.

La tomografia computerizzata a emissione di fotone singolo (SPET) è una tecnica di imaging in cui un radiotracciante a emissione gamma viene introdotto artificialmente in una molecola biologicamente rilevante (tipicamente un peptide o un anticorpo) e somministrato per via endovenosa al paziente. Durante la SPET una o più telecamere gamma ruotano attorno al paziente in modo da catturare le radiazioni emesse dal radiotracciante da diverse angolazioni per produrre più immagini 2D.

In seguito viene applicato un algoritmo di ricostruzione tomografica per generare un'immagine 3D in modo tale da poter quantificare nel tempo l'assorbimento del radiotracciante in diversi tessuti per ottenere informazioni riguardo i processi fisiologici d'interesse.[6], [10], [11]

2.2 METODI DI MODULAZIONE DELL'EEG PER IL CONTROLLO DI DISPOSITIVI ESTERNI

2.2.1 MOTOR IMAGERY PARADIGMS

Con immaginazione motoria si intende l'immaginazione di un movimento piuttosto che l'esecuzione di un movimento reale. Precedenti studi hanno infatti dimostrato che l'immaginazione di un movimento attiva le medesime aree del cervello responsabili della generazione del movimento effettivo. I paradigmi di immaginazione motoria più comuni sono: i ritmi sensomotori (SMR) e la cinetica corporea immaginata (IBK).

Il paradigma dei ritmi sensomotori (SMR) prevede l'immaginazione, da parte del paziente, di movimenti di grandi parti del corpo come mani, piedi e lingua, che possono portare a modulazioni dell'attività cerebrale. Questo paradigma si basa sulla desincronizzazione e sulla sincronizzazione correlata agli eventi (ERD e ERS), che corrispondono a delle variazioni di ampiezza dei segnali EEG in determinate bande di frequenza.

L'ERD corrisponde a migliaia di neuroni corticali che si attivano in modo più desincronizzato rispetto alla condizione di riposo in cui non si verifica alcun evento, e questo si traduce in oscillazioni di ampiezza minore nei segnali EEG misurati. Al contrario, l'ERS corrisponde ad un'attivazione dei neuroni corticali in modo sincrono che si traduce quindi in oscillazioni di ampiezza maggiore nei segnali EEG.

Ad esempio l'esecuzione o l'immaginazione di un movimento della mano sinistra porta a un ERD nei ritmi sensomotori, ovvero nelle bande μ (8-12Hz) e β (16-24Hz), e a un ERS nella banda β una volta terminato il movimento.

Le modulazioni ERD e ERS sono maggiormente visibili nei segnali EEG acquisiti dagli elettrodi posti nelle posizioni C3 e C4 (del sistema internazionale 10-20) in quanto questi elettrodi sono posti al di sopra della corteccia sensomotoria.

Le BCI basate sui ritmi sensomotori presentano tre vantaggi principali: sono intuitive da usare, dal momento che i loro utenti devono solo immaginare un movimento specifico per inviare comandi di controllo; non necessitano di alcuno stimolo inviato dal sistema stesso, il che

consente agli utenti di dedicare tutta la loro attenzione sensoriale al feedback della BCI; possono essere gestite in modo autonomo, cioè l'utente può avviare l'attività a proprio piacimento.

Il loro svantaggio è il fatto che richiedono un lungo periodo di training da parte dell'utente per trovare la corretta strategia di immaginazione che porti all'ERD/ERS più chiaro e distinto.

Nonostante questa tecnica sia in grado di distinguere le attività motorie corrispondenti a parti del corpo di grandi dimensioni, le informazioni motorie decodificate non contengono l'entità o la direzione dei parametri cinematici, come ad esempio posizione, velocità o accelerazione.

Un paradigma che cerca invece di ottenere questo tipo di informazioni è il paradigma della cinetica motoria immaginata (IBK). Anche questo paradigma sfrutta i ritmi sensomotori, solo che in questo caso le informazioni vengono estratte dal segnale SMR a una frequenza minore di 2 HZ. L'IBK è classificato come un paradigma indipendente dall'SMR perché i protocolli di addestramento e i metodi di analisi sono fondamentalmente diversi da quelli dei paradigmi SMR.[2], [12]

2.2.2 EXTERNAL STIMULATION PARADIGMS

I principali paradigmi basati su stimoli esterni sono i paradigmi basati sui potenziali evocati allo stato stazionario (SSEP) e i paradigmi basati su potenziali correlati a un evento (ERP).

I potenziali evocati allo stato stazionario (SSEP) sono dei potenziali che vengono misurati quando il paziente percepisce uno stimolo periodico come ad esempio un'immagine lampeggiante o un suono modulato in ampiezza. I SSEP sono definiti da un aumento della potenza del segnale EEG alla frequenza dello stimolo (ad esempio la frequenza di modulazione del suono o la frequenza a cui lampeggia l'immagine). I SSEP sono modulati dall'attenzione, ovvero maggiore è l'attenzione che il paziente presta allo stimolo, maggiore è la risposta SSEP. Quindi anche se al paziente vengono forniti più stimoli con frequenze diverse, è possibile rilevare dal segnale EEG a quale di questi stimoli l'utente sta prestando maggiore attenzione. Questa particolare caratteristica dei SSEP può essere usata per creare una BCI con più comandi, in cui ciascun comando è associato ad uno stimolo diverso.

Per controllare una BCI possono essere usati vari tipi di SSEP come i SSEP uditivi e i SSEP somatosensoriali e i potenziali visivi allo stato stazionario (SSVEP). Quest'ultimi sono i SSEP più utilizzati per la progettazione di BCI, infatti sono stati usati con successo in molteplici applicazioni. In una classica interfaccia cervello-computer basata su SSVEP vengono presentati all'utente una serie di stimoli visivi, ciascuno a una frequenza differente e situati in punti diversi

del campo visivo dell'utente. Ciascuno di questi stimoli rappresenta uno specifico output della BCI (ad esempio digitare una specifica lettera oppure muovere la sedia a rotelle in una specifica direzione) e in genere l'utente sceglie il comando da far eseguire alla BCI fissando il proprio sguardo sullo stimolo corrispondente all'output desiderato. L'interfaccia cervello-computer calcola poi lo spettro di potenza del segnale EEG, che di solito mostra un picco in corrispondenza della frequenza dello stimolo su cui l'utente sta concentrando la propria attenzione e in questo modo la BCI produce l'output desiderato.

Il limite principale di questo tipo di paradigma è la sua dipendenza dall'attenzione visiva dell'utente, e proprio per questo motivo non può essere usato da persone con disabilità visive. Inoltre l'uso di stimoli lampeggianti, soprattutto quando si usa una bassa frequenza, porta ad un affaticamento della vista dell'utente. [2], [12], [13]

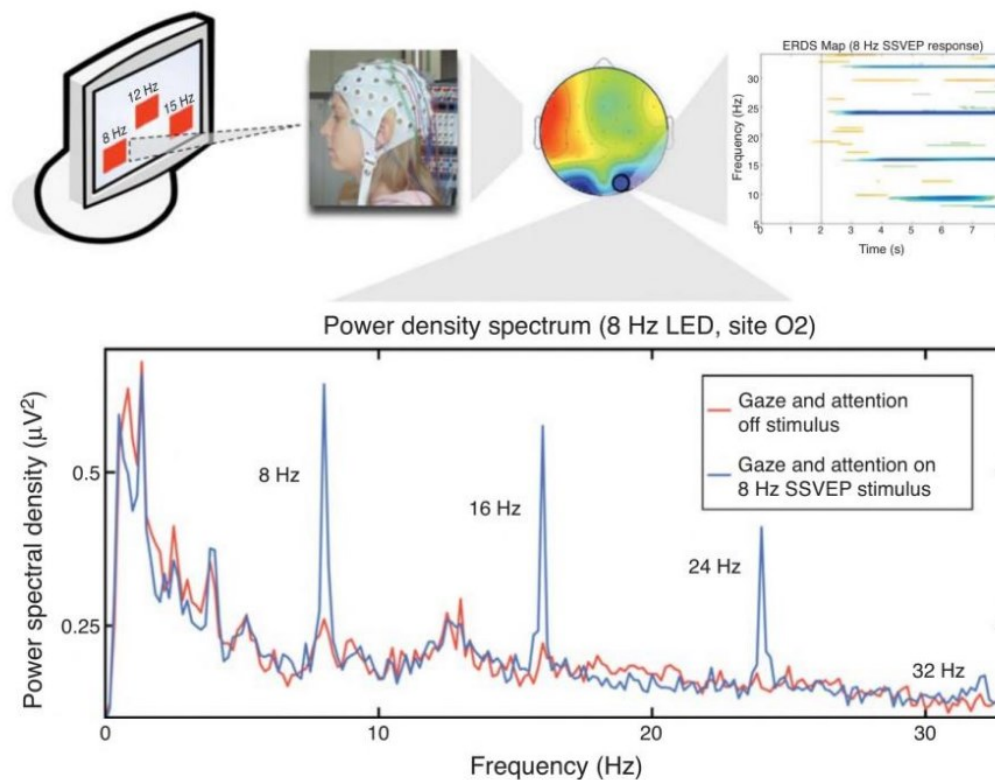


Figura 2.1 BCI basata su SSVEP. L'utente visualizza tre quadrati rossi, ciascuno dei quali lampeggia ad una frequenza diversa degli altri. L'utente decide di focalizzare la propria attenzione sul quadrato che lampeggia ad una frequenza di 8 Hz e per questo nello spettro di potenza del segnale EEG sono presenti dei picchi alla frequenza di 8 Hz e nelle sue armoniche. Figura adattata da [13].

Gli ERP sono delle deflessioni del segnale EEG correlate a un particolare evento sensoriale, cognitivo o motorio, il quale deve avvenire in un istante di tempo preciso e misurabile. Le deflessioni misurate dagli ERP, nonostante molto spesso vengano chiamate onde, non mostrano oscillazioni sostenute come avviene invece nella ERD/ERS.

Un particolare esempio di ERP, che trova utilizzo nelle interfacce cervello-computer, è l'onda P300. Quest'ultima consiste in una deflessione positiva del segnale EEG, di ampiezza compresa tra 5 e 10 μ V, che si verifica 250-500 ms dopo l'insorgenza dell'evento. La componente P300 viene suscitata in risposta ad eventi presentati di rado utilizzando quello che è noto come paradigma "oddball". In questo paradigma vengono presentati all'utente, in una sequenza randomica, due stimoli diversi, uno dei quali appare più frequentemente rispetto l'altro. È proprio quando si presenta lo stimolo meno frequente che la componente P300 viene generata, e in particolare se all'utente viene chiesto di occuparsi attivamente degli stimoli meno frequenti, ad esempio contando il numero di volte in cui si presentano, l'onda P300 ha un'ampiezza maggiore rispetto a quando gli stimoli vengono percepiti solo in modo passivo.

L'ampiezza dell'onda P300 è strettamente legata alla probabilità di comparsa dello stimolo (più raro è lo stimolo, maggiore è l'ampiezza della componente P300) ed è strettamente legata alla durata del processo e allo stato di attenzione del paziente. L'instabilità della latenza, ovvero del tempo che intercorre tra lo stimolo e la generazione dell'onda P300, rende molto difficile l'estrazione della componente P300 e per questo motivo è necessario effettuare più prove e calcolare la media del segnale EEG per aumentare il rapporto segnale-rumore e migliorare quindi l'accuratezza della decodifica.

Una possibile applicazione della componente P300 è lo speller P300, un dispositivo che può permettere di comunicare o scrivere a delle persone che hanno delle gravi difficoltà a parlare, come ad esempio le persone affette dalla SLA. Questo tipo di dispositivo non richiede alcun tipo di training da parte dell'utente, il quale deve solo concentrare la propria attenzione sul simbolo che vuole digitare. Lo speller è infatti costituito da uno schermo in cui le lettere dell'alfabeto sono organizzate in vari gruppi che lampeggiano in modo alternato ed è in grado di prevedere il simbolo su cui l'utente sta concentrando la propria attenzione, perché il lampeggio di quel determinato simbolo provoca nell'EEG la cosiddetta onda P300. [2], [12]

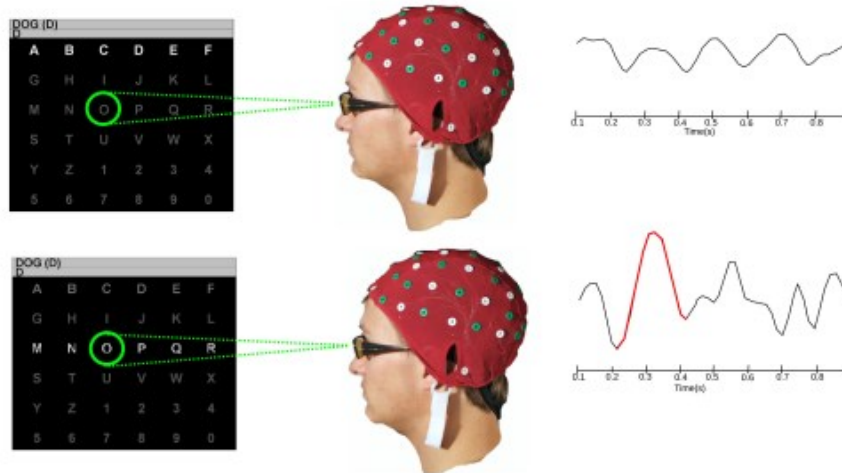


Figura 2.2 L'utente vuole digitare la lettera "O". Egli conta il numero di volte in cui la lettera target lampeggia nello schermo e ogni lampeggio genera un potenziale evocato, l'onda P300, legato temporalmente all'istante in cui la lettera compare sullo schermo. Figura adattata da [2].

CAPITOLO 3: ELABORAZIONE DEL SEGNALE

3.1 PRE-ELABORAZIONE DEL SEGNALE

3.1.1 ARTEFATTI DELL'EEG

L'attività elettrica del cervello provoca variazioni del potenziale elettrico misurato sullo scalpo solo nell'ordine di qualche micro-volt e per questo motivo è necessario prestare molta attenzione alla fase di acquisizione e di elaborazione del segnale, in modo da poter preservare tutte le informazioni utili ed eliminare quelle componenti del segnale che non derivano dall'attività elettrica del cervello. L'insieme di questi segnali che contaminano l'elettroencefalogramma vengono chiamati artefatti dell'EEG. I principali tipi di artefatti sono: gli artefatti oculari, gli artefatti muscolari, gli artefatti cardiaci e gli artefatti estrinseci.

Gli artefatti oculari sono dovuti ai movimenti oculari e ai battiti delle palpebre, che possono propagarsi sulla superficie del cuoio capelluto ed essere quindi registrati dagli elettrodi per l'acquisizione dell'EEG. In particolare, gli artefatti dovuti ai movimenti oculari derivano dai cambiamenti nell'orientazione del dipolo costituito dalla retina e dalla cornea, mentre gli artefatti dovuti ai battiti delle palpebre sono causati dalla conducibilità oculare dovuta alle variazioni del contatto tra la cornea e la palpebra. Questi segnali oculari possono essere registrati utilizzando l'elettrooculogramma (EOG). La loro ampiezza è relativamente maggiore rispetto a quella dell'EEG mentre la loro frequenza è confrontabile e in particolare si è osservato che il movimento verticale degli occhi (che si verifica ad esempio quando si sbattono le palpebre) produce delle deflessioni nel segnale EEG acquisito dagli elettrodi frontali polari, mentre i movimenti laterali influenzano le acquisizioni degli elettrodi frontali laterali.

Gli artefatti muscolari possono essere causati da qualsiasi attività muscolare vicino ai siti di registrazione del segnale come parlare, deglutire, ecc. Gli artefatti muscolari misurati tramite elettromiografia (EMG) hanno una vasta gamma di frequenze, che va da 0 Hz a oltre 200 Hz e la loro ampiezza e forma d'onda è influenzata dal grado di contrazione muscolare.

Gli artefatti cardiaci si verificano quando gli elettrodi sono posizionati nelle vicinanze di un vaso sanguigno, dove si verificano dei movimenti dovuti alla contrazione del cuore. Questi artefatti prendono il nome di artefatti di polso, hanno una frequenza di circa 1,2 Hz e possono presentare una forma d'onda simile a quella dell'EEG, il che li rende difficili da rimuovere. Un altro tipo di artefatti cardiaci sono gli artefatti elettrocardiografici (ECG), dovuti al segnale

elettrico emesso dal cuore. A differenza degli artefatti da polso, l'ECG presenta una forma regolare ed è più facilmente rimovibile.

Gli artefatti estrinseci comprendono gli artefatti dovuti al posizionamento non corretto degli elettrodi e al movimento dei cavi, le interferenze di alimentazione a 50/60 Hz, il rumore elettrico proveniente dalle apparecchiature e dai componenti elettrici e le fluttuazioni di impedenza degli elettrodi. [1], [14], [15]

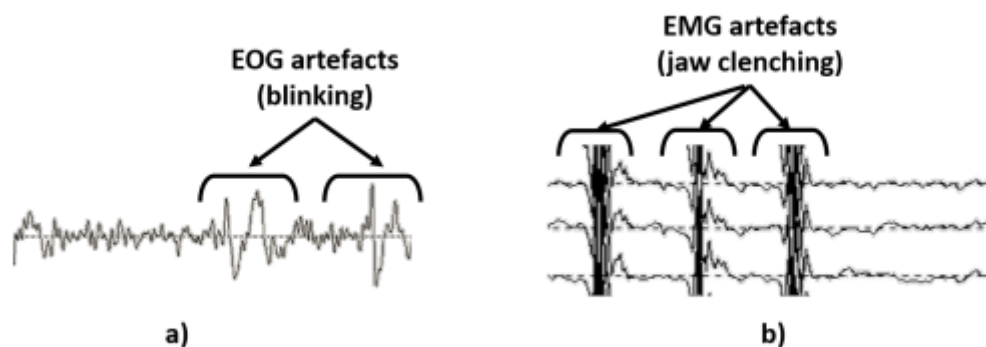


Figura 3.1 Esempi di artefatti del segnale EEG: a) artefatti elettrooculografici (EOG) dovuti al battito delle palpebre, b) artefatti elettromiografici (EMG) dovuti al serramento della mandibola. Figura adattata da [2]

3.1.2 TECNICHE DI PRE-ELABORAZIONE DEL SEGNALE

Una tecnica di elaborazione utilizzata per rimuovere gli artefatti che non hanno bande di frequenza sovrapposte con quelle dei segnali cerebrali è il filtraggio lineare. Esempi di algoritmi di filtraggio lineare sono il filtro passa basso, il filtro passa alto e il filtro notch. I filtri passa basso eliminano le frequenze superiori ai 50-70 Hz e vengono usati per rimuovere la maggior parte degli artefatti EMG, i filtri passa alto eliminano le frequenze inferiori ai 0.5 Hz e vengono usati per rimuovere le interferenze a bassa frequenza come il respiro e gli artefatti EOG, mentre i filtri notch vengono usati per rimuovere gli artefatti dovuti all'alimentazione elettrica a 50-60 Hz.

Uno dei principali vantaggi del filtraggio lineare è la sua facilità di implementazione e il fatto che non richiede informazioni aggiuntive sull'artefatto stesso. Tuttavia, il principale svantaggio di questo filtro è che, in caso di sovrapposizione tra le componenti di interesse e gli artefatti, il filtro non è in grado di rimuovere gli artefatti senza anche eliminare parte del segnale d'interesse.[1], [14]

Il metodo tradizionale per rimuovere gli artefatti dai segnali EEG è il metodo di regressione. Questo approccio viene applicato assumendo che ciascun canale sia la somma cumulativa di dati EEG puri e una proporzione di artefatti. L'analisi di regressione definisce per prima cosa la relazione di ampiezza tra il canale di riferimento e gli artefatti stimati dai segnali EEG, per poi sottrarre gli artefatti stessi dal segnale EEG. Pertanto questo algoritmo richiede segnali di riferimento esterni come ECG, EOG e EMG per poter stimare e poi rimuovere gli artefatti. Nel caso in cui gli artefatti siano dovuti all'attività oculare, i segnali EEG corretti possono essere ottenuti come segue:

$$EEG_{cor} = EEG_{raw} - \gamma F(HEOG) - \delta F(VEOG)$$

dove γ and δ dipendono dal coefficiente di trasmissione tra EOG e EEG, mentre EEG_{cor} e EEG_{raw} rappresentano rispettivamente l'EEG corretto e l'EEG originale. HEOG e VEOG indicano invece le registrazioni provenienti dai canali EOG orizzontali e verticali.[15], [16]

Una tecnica particolarmente adatta per elaborare segnali non stazionari come l'EEG è la trasformata Wavelet (WT) poiché offre una buona risoluzione sia nel dominio del tempo, sia nel dominio della frequenza. L'approccio convenzionale della WT consiste nel suddividere il segnale EEG in componenti wavelet (piccole onde). Le componenti che contengono artefatti vengono identificate e rimosse, lasciando solo le componenti pulite che poi verranno utilizzate per ricostruire il segnale d'interesse.[4]

Un'ulteriore tecnica di processamento del segnale EEG è la Separazione Cieca delle Fonti (BSS). Questa tecnica viene usata per separare un insieme di segnali di origine da un segnale misto, senza ausilio di informazioni (o con pochissime informazioni) sui segnali di origine e sul processo di miscelazione. I principali metodi di separazione delle fonti cieche utilizzati nel campo dell'ingegneria biomedica sono l'Analisi delle Componenti Principali (PCA) e l'Analisi delle Componenti Indipendenti (ICA).

L'obiettivo principale della PCA è quello di ridurre la dimensionalità dei dati mantenendo al contempo le informazioni più significative. Si tratta di un processo che converte un insieme di variabili possibilmente correlate in un insieme di variabili non correlate, chiamate componenti principali.

L'ICA, invece, assume che i segnali siano una combinazione lineare di segnali cerebrali e artefatti ed è in grado di decomporre il segnale osservato in componenti indipendenti (CI). Una volta estratte le componenti indipendenti dai segnali originali, è possibile ricostruire il segnale pulito scartando le componenti indipendenti che contengono artefatti. [4], [15], [16]

3.2 ESTRAZIONE DELLE CARATTERISTICHE DEL SEGNALE

L'estrazione delle caratteristiche dai segnali EEG è un passaggio cruciale nell'ambito delle interfacce cervello-computer poiché solo estraendo e classificando le caratteristiche del segnale è possibile tradurre l'attività cerebrale in informazioni significative per il controllo di dispositivi esterni. Le principali tecniche di estrazione delle caratteristiche sono: l'analisi delle componenti principali (PCA), l'analisi delle componenti indipendenti (ICA), la trasformata Wavelet e la trasformata di Fourier veloce.

L'analisi delle componenti principali (PCA) viene usata sia nella fase di pre-elaborazione che nell'estrazione delle caratteristiche. È una tecnica che riduce la dimensione dei segnali rimuovendo gli artefatti e producendo i componenti principali. Un vantaggio di questa tecnica è che è estremamente adatta a grandi set di dati come gli EEG, un suo punto debole è però il fatto che questo approccio presuppone che i dati siano lineari e continui e nel caso di set di dati più complessi non è in grado di elaborarli.

Un'altra tecnica che viene usata sia nella fase di pre-elaborazione che nella fase di estrazione delle caratteristiche è l'analisi delle componenti indipendenti (ICA). Anche questa tecnica è estremamente adatta a grandi set di dati come gli EEG e la sua funzione principale è quella di identificare i segnali indipendenti (partendo da un segnale che è dato dalla fusione di più segnali) e separare il rumore dai segnali cerebrali.

La trasformata Wavelet è una tecnica matematica in grado di estrarre informazioni distintive dai segnali sia nel dominio del tempo che in quello della frequenza. Un vantaggio di questa tecnica è che è in grado di analizzare anche dei segnali che presentano delle discontinuità mediante l'utilizzo di finestre di dimensioni variabili. Tuttavia, lo svantaggio è la mancanza di una metodologia specifica da applicare nel caso di rumore pervasivo.

La trasformata di Fourier veloce è una tecnica matematica che estrae le caratteristiche del segnale trasformandolo dal dominio del tempo al dominio della frequenza. Questa tecnica funziona bene in processi casuali lineari e per segnali stazionari, tuttavia non è applicabile per i segnali non stazionari e non è in grado di lavorare sia nel dominio del tempo che nel dominio della frequenza.[17]

3.3 CLASSIFICAZIONE DELLE CARATTERISTICHE DEL SEGNALE

Una volta che l'estrazione delle caratteristiche è stata eseguita con successo, i dati EEG elaborati possono essere classificati per mezzo di algoritmi di machine learning (apprendimento automatico). Quest'ultimi possono essere definiti come degli algoritmi informatici in grado di adattarsi e apprendere automaticamente dai dati e dall'esperienza senza la necessità di istruzioni esplicite o dell'intervento umano. I metodi di machine learning possono essere classificati in: apprendimento supervisionato, apprendimento non supervisionato, apprendimento per rinforzo e apprendimento profondo.

Gli algoritmi di apprendimento supervisionato utilizzano input predefiniti e output noti per costruire un modello. Successivamente, il sistema è in grado di prendere decisioni o fare previsioni (predire risultati futuri utilizzando nuovi dati) basandosi sull'esperienza acquisita durante l'addestramento. L'apprendimento supervisionato può essere suddiviso in due categorie: regressione e classificazione. Gli algoritmi di regressione sono utilizzati per la previsione di variabili continue mentre gli algoritmi di classificazione vengono impiegati per variabili di output categoriche, in cui sono possibili solo due classi di valori, come ad esempio si-no oppure vero-falso.

Gli algoritmi di apprendimento non supervisionato, invece, coinvolgono solo insiemi di dati di input, senza output noti, e derivano i risultati senza alcun riferimento. In questo tipo di approccio la macchina non ha dunque bisogno di supervisione esterna per apprendere i dati. L'apprendimento non supervisionato può essere diviso in due categorie: clustering e riduzione della dimensionalità. Gli algoritmi di clustering raggruppano dati non etichettati in base alle loro somiglianze o differenze mentre gli algoritmi di riduzione della dimensionalità riducono il numero di variabili di input, mantenendo le componenti più significative, in modo da semplificare la classificazione.

Nell'apprendimento per rinforzo, gli algoritmi imparano dalle loro esperienze e sono capaci di prendere la migliore decisione secondo una procedura in cui le decisioni corrette vengono ricompensate. Un sistema di apprendimento per rinforzo è costituito da cinque elementi principali: l'agente, ovvero il programma addestrato con l'obiettivo di ottenere una specifica attività; l'ambiente, ovvero il mondo, reale o virtuale, in cui l'agente esegue azioni; l'azione,

ovvero i cambiamenti apportati dall'agente che modificano lo stato dell'ambiente; la politica, ovvero i criteri seguiti dall'agente nel prendere decisioni; la ricompensa, ovvero la valutazione dell'azione, che può essere positiva o negativa. Gli algoritmi di apprendimento per rinforzo sono classificati in: algoritmi senza modello e algoritmi con modello. Gli algoritmi senza modello non costruiscono un modello esplicito dell'ambiente, ma eseguono delle azioni sull'ambiente per derivare direttamente la politica ottimale, con un procedimento simile agli algoritmi di apprendimento per tentativi ed errori mentre gli algoritmi con modello costruiscono un modello concreto dell'ambiente che viene esplorato dall'agente per impararlo.

L'apprendimento profondo si basa principalmente su reti neurali multistrato (strati di input, strati nascosti e strati di output) che imparano da grandi quantità di dati, emulando le funzioni e il funzionamento del cervello umano. Gli strati nascosti, che possono variare da pochi a diversi strati a seconda della complessità del problema da risolvere, sono posti tra gli strati di input e gli strati di output e ciascuno di essi crea un output da un insieme di input pesati. Lo strato di output produce poi i risultati finali per gli input forniti, in questo modo gli algoritmi di apprendimento profondo eseguono ripetutamente previsioni in ciascuno degli strati, imparando progressivamente e migliorando gradualmente l'accuratezza dei risultati.[1]

CAPITOLO 4: EEG ENDOVASCOLARE PER LE BCI: IL CASO STENTRODE

Le attuali interfacce cervello-computer utilizzano, per misurare i segnali neurali, elettrodi posizionati sulla superficie del cuoio capelluto o impiantati chirurgicamente sulla superficie del cervello o che penetrano direttamente in quest'ultimo.

Le misurazioni di EEG eseguite con elettrodi posizionati sul cuoio capelluto sono state utilizzate con successo per il movimento bidimensionale di una protesi e per il controllo volontario di un computer. Tuttavia, questi elettrodi sono ingombranti e richiedono un'applicazione quotidiana oltre ad essere soggetti a rumore e ad artefatti di movimento. Inoltre i tessuti intermedi che si trovano tra gli elettrodi e il cervello, tra cui il cranio, la dura madre e il liquido cerebrospinale, agiscono come filtri passa basso temporali e spaziali, diminuendo la capacità di questo tipo di elettrodi di misurare con precisione e localizzare i segnali neurali ad alta frequenza.

Per migliorare la risoluzione dei segnali generati, si può ricorrere a degli elettrodi penetranti, impiantati direttamente nel cervello. Tuttavia, la capacità di questi elettrodi di registrare l'attività di singole unità neuronali si degrada nel tempo perché il loro posizionamento nel cervello del paziente provoca l'attivazione locale delle cellule gliali con la conseguente formazione di tessuto cicatriziale che incapsula gli elettrodi, aumentando l'impedenza di quest'ultimi e limitandone il potenziale di registrazione cronica.

Un'alternativa a queste tecniche è quella di impiantare degli array di elettrodi piatti sopra o sotto la dura madre attraverso un foro applicato nel cranio. I segnali ECoG, misurati da questi elettrodi, presentano una minore sensibilità agli artefatti, un rapporto segnale-rumore maggiore, una maggiore risoluzione spaziale e una banda passante più ampia rispetto ai segnali EEG di superficie, inoltre la stabilità cronica di questo tipo di elettrodi è stata dimostrata in numerosi studi.

Tuttavia, sia l'inserimento di elettrodi penetranti sia il posizionamento di elettrodi epidurali o subdurali richiedono una craniotomia, un intervento chirurgico a cervello aperto estremamente invasivo. Questo tipo di intervento comporta un rischio chirurgico elevato, infatti più del 26% delle persone che necessitano di una craniotomia per l'impianto di elettrodi soffriranno di deficit neurologici, infezioni della ferita, meningite o emorragia, tutte condizioni che possono essere fatali. Lo sviluppo di una tecnica endovascolare per la registrazione dei segnali neurali offre, invece, un percorso minimamente invasivo per registrare l'EEG dalle strutture profonde

del cervello. È stato sviluppato un dispositivo di registrazione neurale costituito da degli elettrodi montati su uno stent che può giungere sino al seno sagittale superiore utilizzando tecniche angiografiche minimamente invasive e senza la necessità di un intervento a cranio aperto. Questa procedura è estremamente sicura, infatti le procedure di stent venoso hanno un tasso di successo tecnico del 99% con complicanze non letali che si verificano solo nel 2% dei casi. Inoltre, poiché gli elettrodi endovascolari non sono a contatto diretto con il cervello e non danneggiano la barriera emato-encefalica, non si osservano fenomeni di infiammazione cronica e gliosi, che sono i principali responsabili del rigetto degli elettrodi e della perdita della sensibilità di registrazione nel corso del tempo.[18], [19]

4.1 COMPONENTI DEL DISPOSITIVO

L'interfaccia cervello-computer completamente impiantata comprende un dispositivo di rilevamento a sedici elettrodi (Stentrode, Synchron, CA, USA) impiantato endovascolarmente, connesso da un cavo transvascolare a un'unità di telemetria interna (ITU), posta in una tasca sottocutanea infra-clavicolare. Il segnale elettrocardiografico vascolare viene poi trasmesso senza fili a un'unità di telemetria esterna (ETU) utilizzando luce infrarossa e viene poi inviato a un computer tramite un'unità di controllo del segnale. Infine i segnali neurali vengono tradotti, tramite un decodificatore, in vari comandi per controllare un computer portatile, come ad esempio il comando di clic singolo oppure il comando di zoom.[20], [21]

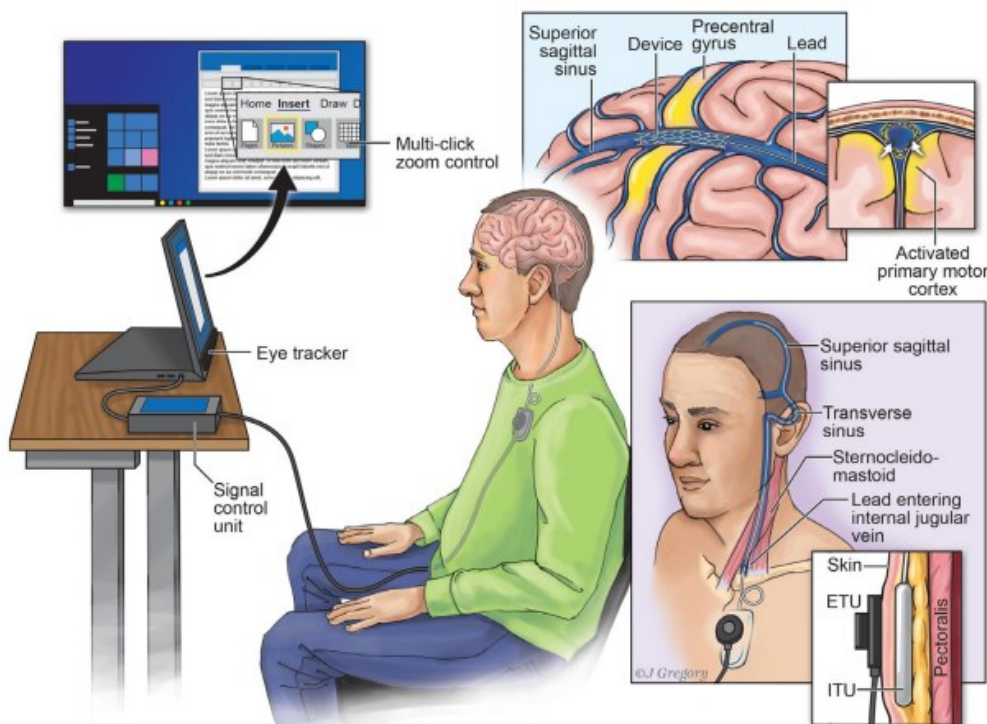


Figura 4.1 Il dispositivo è stato impiantato nel seno sagittale superiore (SSS), immediatamente adiacente alla circonvoluzione precentrale. La regione del cervello evidenziata in giallo rappresenta l'attivazione della corteccia motoria primaria, che si verifica quando si muovono (o si immagina di muovere) gli arti. Un cavo di trasmissione esce dalla vena giugulare interna, tra le teste dello sternocleidomastoideo, e viene incanalato sottocutaneamente. Questo cavo è collegato all'unità di telemetria interna (ITU) che è alimentata induttivamente dall'unità di telemetria esterna (ETU). Figura adattata da [21].

4.2 QUALITÀ DEL SEGNALE

Per valutare la qualità dell'elettroencefalogramma endovascolare sono stati condotti numerosi studi. In uno studio è stata confrontata la qualità del segnale acquisito tramite un array endovascolare (EV) con quelli acquisiti tramite i classici array subdurali (SD) ed epidurali (ED). Lo studio è stato eseguito su delle pecore e le misure sono state eseguite tre settimane dopo l'impianto, in modo tale da fornire tempo sufficiente per l'incorporazione del dispositivo nella parete del vaso sanguigno. La qualità dei segnali, acquisiti tramite le tre tipologie di array, è stata valutata sulla base di tre fattori: la larghezza di banda di registrazione, il rapporto segnale-rumore (SNR) e la risoluzione spaziale.

Nonostante siano state osservate alcune differenze nella forma d'onda e nella potenza dei segnali misurati tramite le tre tipologie di array di elettrodi, il rapporto segnale-rumore (SNR) era molto simile e questo sta ad indicare che il rumore e il segnale sono cambiati in modo proporzionale in tutti e tre gli array. Per quanto riguarda la risoluzione spaziale, è stato osservato che gli array SD avevano una risoluzione spaziale migliore rispetto di array ED e EV solo a frequenze inferiori a 25 Hz, mentre a frequenze superiori la loro risoluzione spaziale era confrontabile.

Nello studio è stato ipotizzato che la poca differenza tra la qualità del segnale acquisito tramite i tre array potrebbe essere dovuta al momento in cui è stata valutata la qualità del segnale. L'analisi è stata svolta circa 20 giorni dopo l'impianto e alcuni studi istologici svolti precedentemente hanno mostrato che una normale risposta immunitaria agli array SD e ED è la formazione di tessuto fibroso che va ad incapsulare gli elettrodi entro 14 giorni dall'impianto. Tale formazione di tessuto fibroso non si verifica negli array EV, che vengono invece ricoperti da uno strato sottile di endotelio, molto più conduttivo rispetto al tessuto fibroso. È quindi ragionevole pensare che la miglior qualità del segnale registrato con l'array SD, dovuto alla sua maggior vicinanza al cervello, possa essere compensata dalla presenza di questo tessuto fibroso.

L'obiettivo principale delle interfacce cervello-computer è quello di decodificare i segnali neurali con precisione per controllare delle interfacce esterne e proprio per questo motivo nel corso dello studio è stata misurata anche l'accuratezza di decodifica dei potenziali evocati ed è stato mostrato che non c'erano differenze nell'accuratezza di decodifica degli array ED, EV o SD e si è notato, inoltre, che è presente una forte correlazione tra il rapporto segnale-rumore e l'accuratezza di decodifica in tutti e tre gli array.[22]

In un altro studio è stata valutata la possibilità dell'uso di un array endovascolare per la decodifica dell'attività motoria. Due pecore sono state addestrate, tramite un compito a scelta forzata, ad eseguire dei movimenti con la testa a destra e a sinistra per toccare un pulsante all'interno della loro gabbia. Questi movimenti della testa provocano la generazione di segnali sensomotori che sono stati registrati e utilizzati per classificare i vari stati di movimento tramite un algoritmo di apprendimento automatico chiamato Support Vector Machine (SVM).

Lo studio è stato svolto su due pecore, nella prima era stato impiantato solo lo Stentrode mentre nella seconda erano stati impiantati lo Stentrode e gli array subdurali ed epidurali.

Per prima cosa è stata valutata l'accuratezza del classificatore nel distinguere, nelle due pecore, il movimento dal riposo. Nella prima pecora è stata raggiunta un'accuratezza di classificazione superiore al 70%, nella seconda invece, sia con Stentrode che con l'array SD sono state ottenute accuratze di classificazione vicine all'85% mentre con l'array ED è stata ottenuta un'accuratezza dell'80%. È stata poi valutata l'accuratezza di classificazione nel distinguere i movimenti a sinistra rispetto quelli a destra. Nella prima pecora l'accuratezza era vicina a 65% mentre nella seconda pecora è stata osservata un'accuratezza di classificazione del 58% con lo Stentrode, del 51% con l'array ED e del 55% con l'array SD.

Questi risultati forniscono delle prove preliminari a sostegno dell'utilizzo dello Stentrode come interfaccia cervello-computer, in accordo anche con i risultati dello studio esposto precedentemente che ha dimostrato che i tre tipi di array hanno prestazioni di decodifica comparabili. [23]

4.3 EFFETTI A LUNGO TERMINE DEL POSIZIONAMENTO DEL DISPOSITIVO

La fattibilità di un'interfaccia neurale endovascolare che possa essere impiantata in sicurezza e registrare informazioni neurali ad alta fedeltà per un periodo prolungato di tempo è stata esplorata in numerosi studi condotti su animali.

In un primo studio, per testare la capacità di questo tipo di elettrodi di registrare in modo affidabile e cronicamente i segnali neurali, è stata calcolata la massima larghezza di banda dell'EEG registrato a riposo in un gruppo di dieci pecore nel corso di 190 giorni. Il risultato ottenuto è che la larghezza di banda massima è rimasta stabile nel corso dei 190 giorni: $197,4 \pm 42,0$ Hz (media \pm deviazione standard) durante le prime due settimane e $196,4 \pm 20,7$ Hz oltre la ventesima settimana. Nel medesimo studio è stata valutata inoltre la possibilità di questo tipo di dispositivo di portare all'occlusione dei vasi sanguigni nelle vicinanze dell'impianto. Per svolgere questa valutazione sono state eseguite ripetute misurazioni del diametro del lume del seno sagittale superiore (SSS) in vivo utilizzando l'angiografia cerebrale durante le prime dodici settimane, poi sono state utilizzate delle tecniche di imaging con luce di sincrotrone ex vivo per valutare l'area del lume del SSS. Non è stata osservata alcuna riduzione del diametro del lume del SSS valutato in vivo durante le prime dodici settimane. È stato però osservato che subito dopo l'inserimento del dispositivo tutte le pecore presentavano il 100% delle vene corticali, che entrano nel SSS nel punto d'impianto dello stentode, completamente aperte, mentre dopo due settimane la percentuale è scesa al 92% e dopo tre mesi è scesa ulteriormente fino al 63%. Nessuna delle pecore con vene occluse ha però mostrato conseguenze patologiche come difficoltà a camminare o deficit neurologici focali. La letteratura sulla trombosi venosa cronica e sull'occlusione dopo l'impianto di pacemaker cardiaci mostra infatti che emergono dei canali venosi collaterali che deviano il flusso sanguigno intorno all'occlusione, e un fenomeno simile può dunque verificarsi anche in questo tipo di impianto.[24]

In un altro studio gli elettrodi sono stati impiantati su nove pecore e le loro prestazioni sono state valutate nel corso di un periodo di sei mesi. Sebbene siano state osservate variazioni nella potenza del segnale tra gli animali e tra tentativi successivi effettuati sullo stesso animale, la larghezza di banda massima complessiva è rimasta stabile per tutta la durata dei sei mesi: $212,9 \pm 65,1$ Hz (media \pm deviazione standard) durante la prima settimana e $190,9 \pm 35,4$ Hz dopo i primi cento giorni. Durante la prima settimana successiva all'impianto si è verificato un aumento significativo dell'angolo di fase a 100 Hz che si è poi stabilizzato dopo l'ottavo giorno. Tale fenomeno è attribuito all'assorbimento di proteine sulla superficie degli elettrodi ed è in buon accordo con il periodo di tempo in cui si osserva l'incorporazione delle strutture dello stent nella parete vascolare. Infatti quasi tutte le strutture dello stent negli animali che avevano ricevuto l'impianto da più di cento giorni erano coperte da endotelio mentre, negli animali che avevano ricevuto l'impianto da meno di sette giorni meno del 20% era coperto da endotelio. Sono state poi misurate le aree del lume interno del seno sagittale superiore utilizzando radiazioni di sincrotrone non distruttive ed è stata osservata una lieve riduzione dell'area del

lume: $5,48 \pm 0,78 \text{ mm}^2$ (media \pm deviazione standard) negli animali che hanno ricevuto l'impianto da meno di una settimana e $4,06 \pm 0,94 \text{ mm}^2$ negli animali che hanno ricevuto l'impianto da più di cento giorni, tuttavia ciò non ha avuto alcun effetto sulla salute e il benessere degli animali.[19]

4.4 PRIMO STUDIO SU SOGGETTI UMANI

Da maggio 2019 a giugno 2021, cinque pazienti sono stati arruolati nello studio e inviati al Royal Melbourne Hospital per condurre le procedure di ricerca. Quattro dei pazienti hanno soddisfatto tutti i requisiti preoperatori e hanno ricevuto l'impianto, mentre uno dei pazienti è stato ritirato dal progetto. Tutti i pazienti erano maschi, la loro età media era di 61 anni e tutti avevano una grave paralisi degli arti superiori (quattro con sclerosi laterale amiotrofica e uno con sclerosi laterale primaria) e un certo grado di compromissione della capacità vocale. In tutti e quattro i pazienti il dispositivo è stato impiantato nel seno sagittale superiore, adiacente alla circonvoluzione precentrale e collegato all'unità elettronica impiantata in una tasca sottocutanea infra-clavicolare. I partecipanti hanno eseguito delle sessioni di allenamento nelle proprie abitazioni per imparare ad usare il dispositivo e sono stati osservati per un periodo complessivo di dodici mesi dopo l'intervento chirurgico. In particolare la data di inizio dello studio è il 27 maggio 2019 e l'ultimo controllo è stato completato il 9 gennaio 2022.

Nel corso dello studio non si sono verificati effetti avversi gravi correlati al dispositivo ma solo effetti avversi che sono stati classificati come lievi e risolvibili senza la necessità di un intervento, quali mal di testa e lividi nei siti di incisione.

Un neurologo vascolare ha valutato la presenza di fenomeni di occlusione del vaso bersaglio e di migrazione del dispositivo. L'occlusione del vaso bersaglio è stata valutata confrontando le dimensioni e la forma del vaso tra la venografia eseguita prima dell'impianto del dispositivo e quelle eseguite 3 mesi e 12 mesi dopo l'impianto. La migrazione del dispositivo è stata valutata invece confrontando la distanza dell'elettrodo distale da una linea fiduciaria tra le venografie eseguite rispettivamente 3 mesi e 12 mesi dopo l'intervento. Tale linea fiduciaria è stata definita tracciando una linea retta, ortogonale al dispositivo di registrazione, attraverso il centro della ghiandola pineale fino a un punto di riferimento osseo sul cranio.

La revisione delle venografie non ha rilevato occlusione del vaso bersaglio o trombosi in nessuno dei quattro pazienti. La differenza assoluta media della distanza tra l'elettrodo distale e la linea fiduciaria nelle venografie, eseguite rispettivamente 3 mesi e 12 mesi dopo l'impianto,

era di 0,45 mm, indicando nessun cambiamento clinicamente significativo nella posizione del dispositivo.[20]

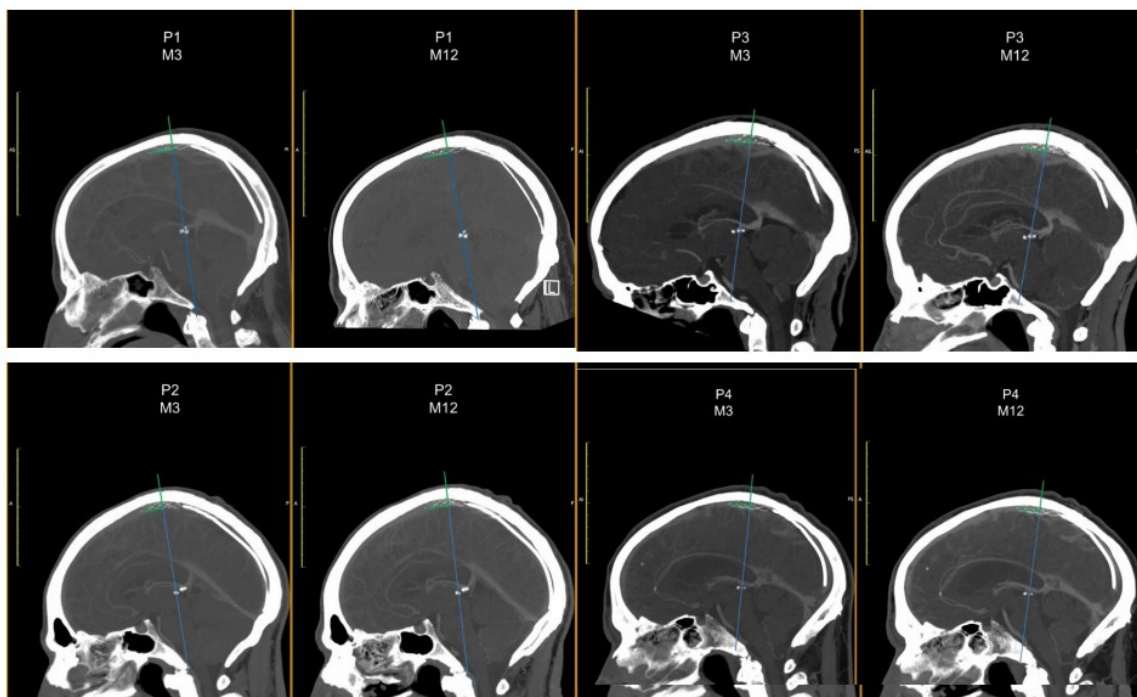


Figura 4.2 È stata disegnata una linea di riferimento (blu) ortogonale alla testa di registrazione del dispositivo che congiunge il centro della ghiandola pineale ad un punto di riferimento osseo. Una linea di misurazione (verde), ortogonale alla linea di riferimento, è stata tracciata dal centro dell'elettrodo posto più anteriormente nell'immagine fino alla linea di riferimento e la sua lunghezza è stata misurata. Figura adattata da [20].

Durante lo studio è stata poi valutata la stabilità del segnale durante 12 mesi, il numero di switch (ovvero i diversi tipi di comandi digitali che la BCI può generare da segnale neurali distinti) decodificati e come il sistema è stato usato per il controllo di dispositivi digitali. La fedeltà e la stabilità del segnale sono state valutate calcolando la larghezza di banda del segnale con il paziente a riposo durante ciascuna sessione di allenamento. La capacità dei pazienti di eseguire attività della vita quotidiana usando il sistema è stata invece testata facendo svolgere ai quattro pazienti una serie di compiti quali: la navigazione in un browser e l'invio di un'email, l'invio di un messaggio tramite un'applicazione messaggistica, l'accesso a un conto bancario online e il controllo del saldo e l'acquisto di articoli in un negozio online.

I risultati dello studio hanno mostrato che la larghezza di banda media del segnale per i quattro pazienti era di 233 Hz e che quest'ultima è rimasta stabile per tutto il periodo di 12 mesi.

I pazienti hanno controllato il sistema con una precisione media del 93,9%, con una media di caratteri corretti al minuto di 16,6, dove il 97,2% del testo totale prodotto era corretto.

Il paziente 1 è stato in grado di eseguire compiti informatici di routine entro la nona sessione, mentre tutti gli altri pazienti sono riusciti ad eseguirli durante la prima sessione. Con l'aiuto di una persona che si occupasse di loro, i pazienti sono stati in grado di utilizzare volontariamente il sistema a casa senza alcun intervento da parte del team di ricerca dopo la dodicesima sessione per il paziente 1 e dopo la seconda sessione per tutti gli altri.[20]

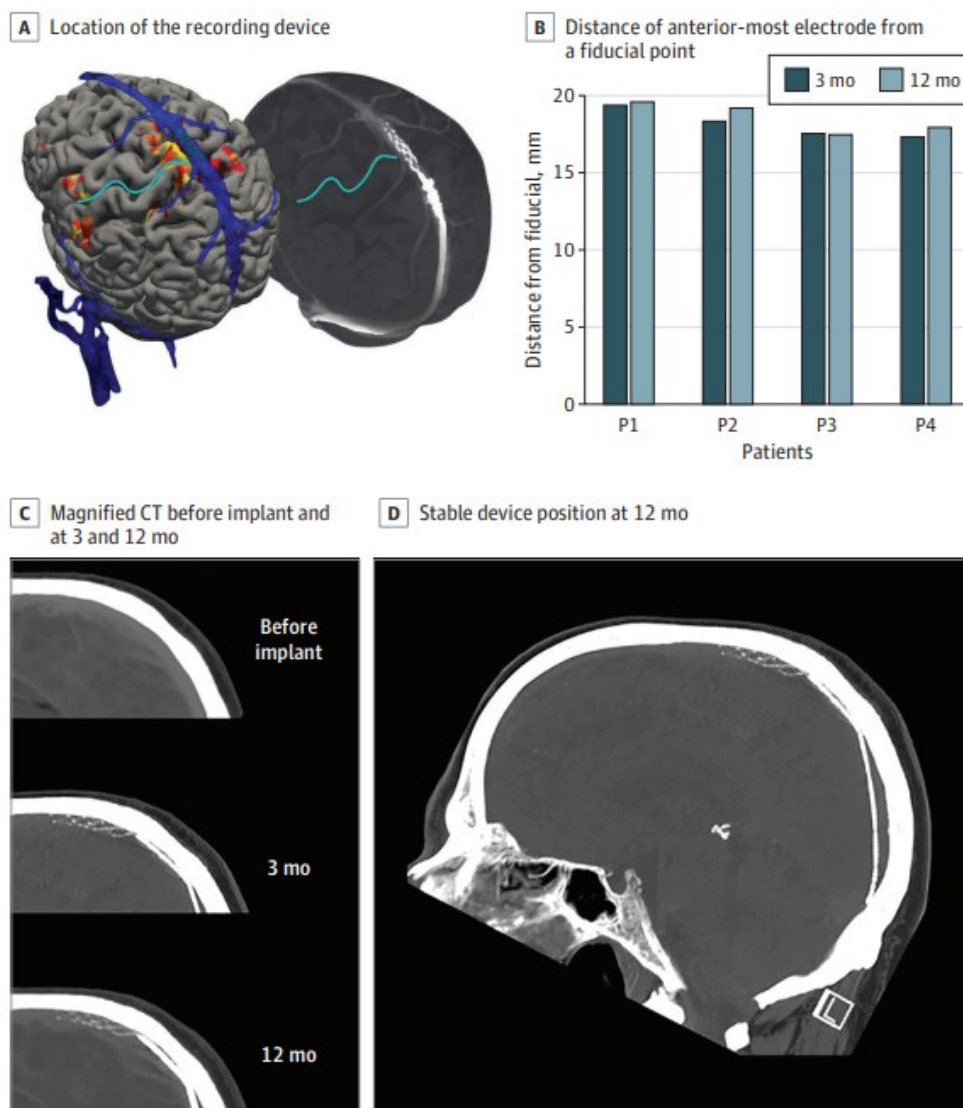


Figura 4.3 a) posizione del dispositivo di registrazione nel seno sagittale superiore adiacente alla corteccia motoria. L'immagine a sinistra mostra una rappresentazione tridimensionale della risonanza magnetica preimpianto, con evidenziati gli elettrodi impiantati (punti verdi) e le regioni di significativa attivazione. L'immagine a destra mostra un rendering tridimensionale della tomografia computerizzata (TC) effettuata tre mesi dopo l'intervento. b), rappresentazione

della distanza dell'elettrodo più anteriore da una linea fiduciale misurata 3 mesi e 12 mesi dopo l'impianto. c) TC ingrandita eseguita rispettivamente prima, 3 e 12 mesi dopo l'impianto. d) TC dell'intera testa eseguita 12 mesi dopo l'impianto. [20]

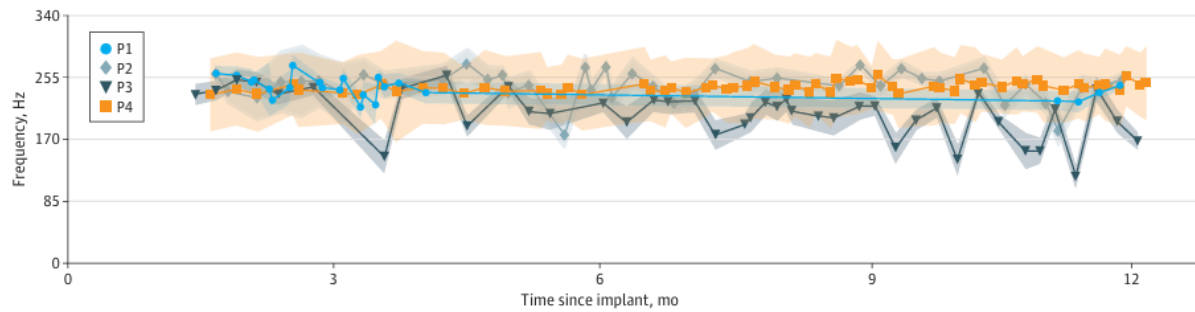


Figura 4.4 Larghezza di banda del segnale per i quattro pazienti nel corso di 12 mesi.[20]

CAPITOLO 5: CONCLUSIONE

Le interfacce cervello-computer sono dei sistemi che permettono all'uomo di interagire con macchine o altri dispositivi esterni senza ricorrere ad un contatto fisico, ma usando vari segnali biomedici tra cui l'elettroencefalogramma (EEG), ovvero la registrazione dell'attività elettrica cerebrale. Esistono varie tipologie di interfacce cervello-computer e ciascuna di esse presenta dei vantaggi e delle limitazioni. Le BCI non invasive, nonostante siano totalmente sicure per la salute del paziente, hanno una risoluzione spaziale e temporale inferiore rispetto alle BCI invasive e sono soggette a rumore e artefatti biologici che rendono complicato ottenere delle misurazioni precise, inoltre gli elettrodi non invasivi sono ingombranti e necessitano di essere applicati frequentemente, diventando quindi scomodi per l'utente. Le BCI invasive d'altra parte, hanno una buona risoluzione spaziale e temporale, ma in questo caso l'impianto degli elettrodi richiede una craniotomia, una procedura chirurgica estremamente rischiosa e invasiva. È stato inoltre osservato che la capacità di queste interfacce di registrare l'attività cerebrale non è stabile ma si degrada con il tempo a causa della formazione di tessuto fibroso che va ad incapsulare gli elettrodi.

Nel presente elaborato, è stato esaminato il caso di Stentrode, un dispositivo innovativo che rappresenta un notevole passo avanti nel campo delle interfacce cervello-computer in quanto cerca di superare molti dei limiti associati alle BCI tradizionali. L'interfaccia Stentrode è costituita da uno stent endovascolare metallico ricoperto da elettrodi, il quale viene collocato nel seno sagittale superiore a livello della corteccia motoria senza la necessità di ricorrere ad una craniotomia, evitando quindi ai pazienti di incorrere nel rischio di danni neurologici permanenti. Alcuni studi hanno mostrato che la qualità del segnale acquisito con questo tipo di interfaccia è paragonabile a quella dei segnali acquisiti con le tradizionali BCI e che il segnale registrato si mantiene stabile almeno per un periodo di 12 mesi dopo l'impianto.

I risultati ottenuti indicano che Stentrode ha il potenziale di fornire una connessione diretta e stabile tra il cervello e i computer, portando miglioramenti significativi nella vita quotidiana di coloro che soffrono di gravi limitazioni motorie, tuttavia sono necessarie ulteriori ricerche per garantire la sicurezza e l'efficacia del dispositivo a lungo termine.

BIBLIOGRAFIA

- [1] M. Luján, M. Jimeno, J. Mateo Sotos, J. Ricarte, e A. Borja, «A Survey on EEG Signal Processing Techniques and Machine Learning: Applications to the Neurofeedback of Autobiographical Memory Deficits in Schizophrenia», *Electronics*, vol. 10, fasc. 23, p. 3037, dic. 2021, doi: 10.3390/electronics10233037.
- [2] F. Lotte, L. Bougrain, e M. Clerc, «Electroencephalography (EEG)-Based Brain–Computer Interfaces», in *Wiley Encyclopedia of Electrical and Electronics Engineering*, 1^a ed., J. G. Webster, A c. di, Wiley, 2015, pp. 1–20. doi: 10.1002/047134608X.W8278.
- [3] Y. J. Choo, M. Boudier-Revéret, e M. C. Chang, «The Essentials of Brain Anatomy for Psychiatrists: Magnetic Resonance Imaging Findings», *Am. J. Phys. Med. Rehabil.*, vol. 100, fasc. 2, pp. 181–188, feb. 2021, doi: 10.1097/PHM.0000000000001558.
- [4] A. Chaddad, Y. Wu, R. Kateb, e A. Bouridane, «Electroencephalography Signal Processing: A Comprehensive Review and Analysis of Methods and Techniques», *Sensors*, vol. 23, fasc. 14, p. 6434, lug. 2023, doi: 10.3390/s23146434.
- [5] O. Mecarelli, A c. di, *Clinical Electroencephalography*. Cham: Springer International Publishing, 2019. doi: 10.1007/978-3-030-04573-9.
- [6] D. Yadav, S. Yadav, e K. Veer, «A comprehensive assessment of Brain Computer Interfaces: Recent trends and challenges», *J. Neurosci. Methods*, vol. 346, p. 108918, dic. 2020, doi: 10.1016/j.jneumeth.2020.108918.
- [7] B. Venkata Phanikrishna, P. Pławiak, e A. Jaya Prakash, «A Brief Review on EEG Signal Pre-processing Techniques for Real-Time Brain-Computer Interface Applications», preprint, set. 2021. doi: 10.36227/techrxiv.16691605.v1.
- [8] A. Ortiz-Rosario e H. Adeli, «Brain-computer interface technologies: from signal to action», *Rev. Neurosci.*, vol. 24, fasc. 5, gen. 2013, doi: 10.1515/revneuro-2013-0032.
- [9] A. T. Chan, J. C. Quiroz, S. Dascalu, e F. C. Harris, «An Overview of Brain Computer Interfaces».
- [10] M. Das, «Neuroimaging Techniques and What a Brain Image Can Tell Us».
- [11] P. K. Bhatia, A. Sharma, e S. Kumar, «Neuroimaging Techniques for Brain Computer Interface», *Int. J. Bio-Sci. Bio-Technol.*, vol. 7, fasc. 4, pp. 223–228, ago. 2015, doi: 10.14257/ijbsbt.2015.7.4.21.
- [12] R. Abiri, S. Borhani, E. W. Sellers, Y. Jiang, e X. Zhao, «A comprehensive review of EEG-based brain–computer interface paradigms», *J. Neural Eng.*, vol. 16, fasc. 1, p. 011001, feb. 2019, doi: 10.1088/1741-2552/aaf12e.
- [13] B. Z. Allison, J. Faller, e C. Neuper, «14 BCIs That Use Steady-State Visual Evoked Potentials or Slow Cortical Potentials □».
- [14] N. Elsayed, Z. Saad, e M. Bayoumi, «Brain Computer Interface: EEG Signal Preprocessing Issues and Solutions», *Int. J. Comput. Appl.*, vol. 169, fasc. 3, pp. 12–16, lug. 2017, doi: 10.5120/ijca2017914621.

- [15] X. Jiang, G.-B. Bian, e Z. Tian, «Removal of Artifacts from EEG Signals: A Review», *Sensors*, vol. 19, fasc. 5, p. 987, feb. 2019, doi: 10.3390/s19050987.
- [16] S. Kotte e J. R. K. Kumar Dabbakuti, «Methods for removal of artifacts from EEG signal: A review», *J. Phys. Conf. Ser.*, vol. 1706, fasc. 1, p. 012093, dic. 2020, doi: 10.1088/1742-6596/1706/1/012093.
- [17] M. Z. Ilyas, P. Saad, e M. I. Ahmad, «A survey of analysis and classification of EEG signals for brain-computer interfaces», in *2015 2nd International Conference on Biomedical Engineering (ICoBE)*, Penang, Malaysia: IEEE, mar. 2015, pp. 1–6. doi: 10.1109/ICoBE.2015.7235129.
- [18] N. L. Opie *et al.*, «Chronic impedance spectroscopy of an endovascular stent-electrode array», *J. Neural Eng.*, vol. 13, fasc. 4, p. 046020, ago. 2016, doi: 10.1088/1741-2560/13/4/046020.
- [19] N. L. Opie *et al.*, «Feasibility of a chronic, minimally invasive endovascular neural interface», in *2016 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, Orlando, FL, USA: IEEE, ago. 2016, pp. 4455–4458. doi: 10.1109/EMBC.2016.7591716.
- [20] P. Mitchell *et al.*, «Assessment of Safety of a Fully Implanted Endovascular Brain-Computer Interface for Severe Paralysis in 4 Patients: The Stentrode With Thought-Controlled Digital Switch (SWITCH) Study», *JAMA Neurol.*, vol. 80, fasc. 3, p. 270, mar. 2023, doi: 10.1001/jamaneurol.2022.4847.
- [21] T. J. Oxley *et al.*, «Motor neuroprosthesis implanted with neurointerventional surgery improves capacity for activities of daily living tasks in severe paralysis: first in-human experience», *J. NeuroInterventional Surg.*, vol. 13, fasc. 2, pp. 102–108, feb. 2021, doi: 10.1136/neurintsurg-2020-016862.
- [22] S. E. John *et al.*, «Signal quality of simultaneously recorded endovascular, subdural and epidural signals are comparable», *Sci. Rep.*, vol. 8, fasc. 1, p. 8427, mag. 2018, doi: 10.1038/s41598-018-26457-7.
- [23] I. A. Forsyth *et al.*, «Evaluation of a minimally invasive endovascular neural interface for decoding motor activity», in *2019 9th International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering (NER)*, San Francisco, CA, USA: IEEE, mar. 2019, pp. 750–753. doi: 10.1109/NER.2019.8717000.
- [24] T. J. Oxley *et al.*, «Minimally invasive endovascular stent-electrode array for high-fidelity, chronic recordings of cortical neural activity», *Nat. Biotechnol.*, vol. 34, fasc. 3, pp. 320–327, 2016.