

UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE
CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**NEUROSTIMOLAZIONE PER LA FIBROMIALGIA:
DALL'EVIDENZA CLINICA ALL'IMPLEMENTAZIONE
DEL CONTROLLO CLOSED-LOOP**

Relatore

Prof. Augusto Ferrante

Laureanda

Giulia Alba di Prampero

ANNO ACCADEMICO 2023-2024

Data di laurea 19/11/2024

*”La scienza può divertire e affascinare tutti noi,
ma è l’ingegneria che cambia il mondo.”*

- Isaac Asimov

Sommario

Questa tesi si pone lo scopo di illustrare soluzioni terapeutiche alternative per il trattamento della fibromialgia, una sindrome neuropatica su cui si sta ampiamente discutendo in campo medico, caratterizzata da dolore cronico diffuso e disfunzioni nell'elaborazione degli stimoli nocivi.

Dopo un preambolo riguardante la patologia, in particolare l'eziologia, la diagnosi e le cure farmacologiche attuali, nonché le cosiddette "vie del dolore", si pone il focus sulle tecniche di neurostimolazione più utilizzate in ambito clinico, sia invasive che non invasive. La tesi discute poi le evidenze sperimentali, ottenute rielaborando diversi studi clinici condotti su pazienti fibromialgici, sottoposti alle diverse tecniche neurostimolative; viene sottolineata in particolare la potenzialità della Stimolazione Transcranica a Corrente Continua (tDCS).

Successivamente, viene definito il concetto di controllo a circuito chiuso (closed-loop) in comparazione con i sistemi tradizionali open-loop, accennando ad alcuni algoritmi di controllo.

Nell'ultimo capitolo, si descrive un nuovo approccio terapeutico basato sull'implementazione del controllo closed-loop nella tDCS; a tale scopo, il neurostimolatore viene integrato con il monitoraggio in tempo reale, tramite elettroencefalografia (EEG), dell'attività cerebrale (onde alfa e beta). Questa metodologia mira ad aumentare la precisione e l'efficacia della stimolazione, personalizzando la cura in base alle risposte fisiologiche del paziente.

L'elaborato vuole essere un contributo alla ricerca di tecniche e metodologie innovative, volte a migliorare la vita quotidiana dei pazienti affetti da dolori neuropatici riducendo gli effetti collaterali associati alle terapie farmacologiche in uso.

Indice

1	Fibromialgia e dolore	1
1.1	La Fibromialgia	1
1.1.1	Eziologia	1
1.1.2	Diagnosi	2
1.1.3	Terapie Farmacologiche	2
1.2	Anatomia e Fisiologia del Dolore	3
2	Tecniche di Neurostimolazione	5
2.1	Tecniche Non-Invasive	5
2.1.1	Stimolazione Nervosa Elettrica Transcutanea (TENS)	5
2.1.2	Stimolazione elettrica Transcranica a Corrente Continua (tDCS)	6
2.1.3	Stimolazione Magnetica Transcranica ripetitiva (rTMS)	7
2.2	Tecniche Invasive	7
2.2.1	Stimolazione del Midollo Spinale (SCS)	7
2.2.2	Stimolazione Cerebrale Profonda (DBS)	8
3	Panoramica sui risultati clinici nel trattamento della fibromialgia	11
4	Il controllo Closed-Loop	15
4.1	Open-Loop vs. Closed-Loop	15
4.2	Breve rassegna delle tipologie	15
4.3	Applicabilità nella Neurostimolazione	17
5	Implementazione del controllo Closed-Loop nella tDCS tramite EEG	19
5.1	Introduzione allo studio	19
5.1.1	Cenni di Elettroencefalografia	20
5.2	Procedura e risultati	21
	Conclusioni	23

Capitolo 1

Fibromialgia e dolore

1.1 La Fibromialgia

La fibromialgia (FM) è una condizione caratterizzata da dolore cronico e diffuso nel sistema muscoloscheletrico, spesso accompagnato da disturbi cognitivi e psichiatrici, affaticamento e vari sintomi somatici. La Società Italiana di Reumatologia afferma che le persone affette da FM, in Italia, siano circa 2 milioni e che questa patologia sia la seconda più frequente tra le malattie reumatiche. Nonostante i sintomi di dolore, non vi è evidenza di infiammazione dei tessuti molli, per questo motivo la malattia non viene più denominata ‘fibromiosite’. Le conoscenze attuali suggeriscono che essa sia un disturbo della regolazione del dolore, viene infatti spesso classificata come una sindrome da sensibilizzazione centrale (si veda Par. 1.2). I pazienti percepiscono leggeri stimoli nocivi come eccessivamente dolorosi (iperalgia). Inoltre, con stimoli nocivi brevi e ripetitivi, si sperimenta un aumento nell’intensità percepita del dolore. In sostanza, la fibromialgia è definita come un disturbo neurosensoriale in cui il cervello non elabora correttamente il dolore [1].

1.1.1 Eziologia

Questa malattia ha origine ignota. Alcuni studi hanno indicato una predisposizione genetica alla FM, sebbene non sia stato identificato un gene specifico. E’ possibile, però, escludere che si tratti di una malattia infettiva, oncologica o psichiatrica.

Seppure non esista un singolo evento che la causi, essa è aggravata da molteplici fattori, quali stress fisici e/o emotivi, tra cui infezioni e traumi [1].

1.1.2 Diagnosi

In test clinici di routine, non si riscontra nessuna irregolarità negli individui affetti da FM: solo tramite tecniche di neuroimaging funzionale si è dimostrato che nei pazienti fibromialgici vi è una diversa attivazione delle aree cerebrali adibite alla nocicezione, rispetto ai pazienti sani. Ciò sembra essere dovuto a una disfunzione dei sistemi analgesici endogeni. Tale anomalia indica, dal punto di vista fisiologico, che i pazienti con fibromialgia manifestano elevati livelli di neurotrasmettitori eccitatori, come il glutammato e la sostanza P, mentre nelle vie anti-nocicettive discendenti del midollo spinale i livelli di serotonina e norepinefrina sono ridotti [1].

La fibromialgia è, ad oggi, una condizione controversa e sfidante per numerose ragioni. Molti medici, come reumatologi e psichiatri, dibattono sulla legittimità e l'utilità clinica di tale etichetta, in particolare sull'eziologia, la fisiopatologia e i trattamenti adatti. Non è raro sentire affermare da alcuni professionisti sanitari che la FM non esista, poiché, per il "modello bio-medico", una malattia deve essere causata da agenti patogeni esterni o da un disordine nelle funzioni degli organi e dei sistemi biologici. D'altra parte, nel 1994, la ICD-10¹ ha inserito la FM sotto le "malattie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo", mentre l'OMS utilizza la denominazione "disturbo", nonostante si tratti di un termine impreciso [2].

Per un paziente, una volta riconosciuta la condizione e ottenuta la diagnosi, ne derivano numerosi vantaggi: dai rimborsi per i trattamenti fino alla validazione della malattia e della sofferenza, fondamentali a livello psicologico.

1.1.3 Terapie Farmacologiche

La FM potrebbe essere data da una disfunzione del sistema neuroimmunoendocrino, che porta a uno squilibrio nella trasmissione dei neurotrasmettitori. In questo scenario, gli antidepressivi possono aiutare a ripristinare livelli corretti e modulare l'espressione dei recettori nel sistema nervoso centrale; in proposito, vengono usati inibitori della ricaptazione della serotonina e della norepinefrina (SNRIs) e antidepressivi triciclici (TCAs). Altri tipi di farmaci, attualmente prescritti, sono gli analgesici, come i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), e gli antiepilettici, in particolare il *gabapentin*. Negli ultimi anni, la FDA² ha approvato solamente l'utilizzo di *pregabalin*, *duloxetina* e *milnacipran*, efficaci per la fibromialgia. Dato che, in Europa, l'uso di questi principi attivi non è concesso per condizioni diverse dall'epilessia, i farmaci più frequentemente prescritti sono i FANS o gli oppioidi, in combinazione con miorilassanti. Secondo alcuni studi clinici, i risultati con tali trattamenti rimangono comunque inconclusivi [3].

¹Decima revisione della *International Classification of Diseases*

²Food and Drug Administration

1.2 Anatomia e Fisiologia del Dolore

Come accennato in precedenza, la fibromialgia è considerata una sindrome da sensibilizzazione centrale. Con quest'ultima si intende un'amplificazione anomala del segnale neuronale all'interno del sistema nervoso centrale, che porta a una maggiore percezione del dolore, quindi ad allodinia³ e a iperalgesia. La sensibilizzazione centrale è anche implicata nel dolore cronico [4].

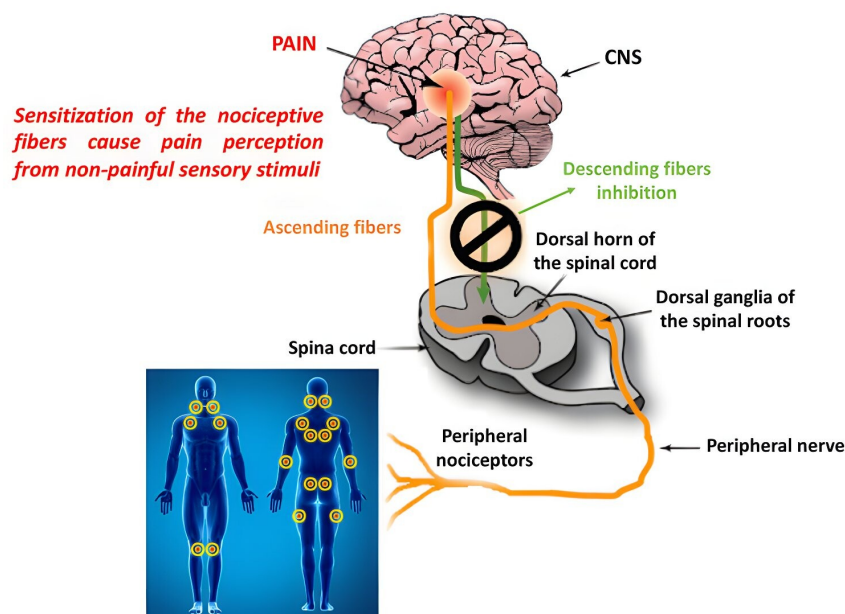


Figura 1.1: Le vie ascendenti e discendenti del dolore nel SNC in presenza di neuropatia [4]

Il dolore, in un soggetto sano, viene elaborato correttamente nel cervello attraverso quattro processi principali: trasduzione (attivazione dei nervi da parte di stimoli dannosi), trasmissione (trasporto del messaggio doloroso al cervello), modulazione (riduzione dell'attività di trasmissione del dolore) e percezione (consapevolezza soggettiva del dolore che integra vari segnali sensoriali).

Nella fase di trasmissione, il messaggio nocicettivo viene trasmesso dal sistema periferico al sistema nervoso centrale (SNC) tramite l'assone del nocicettore afferente primario. Questo neurone ha il proprio corpo cellulare nel ganglio della radice dorsale mentre l'assone procede con un ramo verso la periferia nervosa e uno nel midollo spinale. I nocicettori afferenti primari trasmettono impulsi nel midollo spinale o, se provengono dalla testa, nel bulbo del tronco encefalico. Nel midollo spinale, questi nocicettori terminano vicino a cellule nervose di secondo ordine (vd. Fig. 1.2), che vengono attivate da essi tramite rilascio di sostanze chimiche. Gli assoni di alcune di queste cellule attraversano il midollo spinale e si proiettano

³Condizione per cui stimoli non nocivi vengono percepiti come dolorosi

verso il tronco encefalico e il talamo. Le vie di trasmissione del dolore si trovano nel quadrante anterolaterale del midollo spinale. Esse sono la via spinotalamica laterale, che trasmette dolori acuti e ben localizzati, e la via spinoreticulotalamica mediale, la quale risponde a stimoli di strutture somatiche profonde [5].

In un soggetto affetto da neuropatia, come un paziente affetto da FM, è presente una

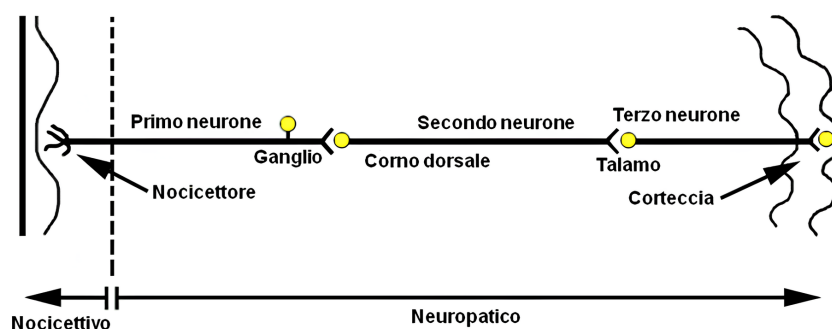


Figura 1.2: Neurone afferente primario, secondario e terziario, tratta da Azienda Sanitaria Lanciano-Vasto-Chieti

disfunzione nella successiva fase di modulazione. Alcuni studi clinici hanno confermato questa ipotesi grazie all'utilizzo della Risonanza Magnetica funzionale (fMRI); si è riscontrata, infatti, un'attivazione maggiore delle aree cerebrali adibite all'elaborazione dei segnali nocicettivi, come l'insula posteriore e le corteccie somatosensoriali secondarie [4].

In uno studio del 1978⁴, condotto dai neuroscienziati A. Basbaum e H. Fields, si è scoperto che la stimolazione elettrica di certe regioni del cervello blocca le risposte agli stimoli nocivi nelle cavie da laboratorio. Questo fenomeno, chiamato "analgesia prodotta da stimolazione", è stato dimostrato in varie specie animali e in centinaia di pazienti. Si aggiunge a ciò una pubblicazione del 2001⁵, nella quale il neuroscienziato C. Vierck afferma che se i generatori periferici del dolore potessero essere bloccati, i sintomi della fibromialgia dovrebbero scomparire o non svilupparsi affatto.

⁴Endogenous pain control mechanisms: review and hypothesis. *Annals of Neurology*

⁵Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain*.

Capitolo 2

Tecniche di Neurostimolazione

La neurostimolazione offre un approccio terapeutico innovativo per numerose condizioni neurologiche: è capace, infatti, di modulare reti neurali specifiche in modo selettivo. I primi risultati sulla stimolazione cerebrale nella letteratura scientifica risalgono alla seconda metà del secolo scorso; tuttavia, gli studi in questo campo hanno subito un'accelerazione massiva solo negli ultimi 20 anni. Ciò è dovuto, in particolare, all'avanzamento della neurofisiologia e del neuroimaging.

Queste metodiche spaziano da procedure non-invasive a interventi invasivi più o meno complessi, variando per la strumentazione e i principali neuroni bersaglio. A seguire, verranno illustrate le tipologie più note e utilizzate in ambito clinico, facendo riferimento alla review dei neurologi Moisset X. et al. [6].

2.1 Tecniche Non-Invasive

2.1.1 Stimolazione Nervosa Elettrica Transcutanea (TENS)

La stimolazione elettrica transcutanea viene applicata con frequenze, intensità e durate di impulso variabili. Con essa si stimolano i nervi della cute, generando un "disturbo" che compete con i segnali nocivi. Vi sono tre diverse modalità procedurali:

- **Convenzionale:** alta frequenza (> 100 Hz), bassa intensità e breve durata dell'impulso ($50-80 \mu s$). Vengono attivate le fibre nervose afferenti non nocicettive, che modulano la trasmissione nocicettiva nel midollo spinale (si veda la 'Teoria del controllo a cancello' di Melzack e Wall). Tale inibizione inizia rapidamente ma non si protrae a lungo;
- **Tipo-agopuntura:** bassa frequenza ($1-4$ Hz), alta intensità e lunga durata di impulso ($200 \mu s$). Stimola le piccole fibre nocicettive e quelle motorie. L'inizio dello stato analgesico,

in questo caso, è ritardato, ma lo stato perdura maggiormente, probabilmente per il rilascio di oppioidi endogeni;

- Burst: treni di impulsi a 100 Hz applicati da 1 a 4 volte al secondo; trattasi di un mix tra modalità convenzionale e tipo-agopuntura.

La TENS è appropriata quando la zona da trattare è limitata e la sensibilità è ancora presente. È generalmente ben tollerata, ha un costo limitato e presenta effetti collaterali minori (es. irritazione cutanea).

2.1.2 Stimolazione elettrica Transcranica a Corrente Continua (tDCS)

Nella stimolazione transcranica con corrente continua, viene fatta scorrere generalmente una corrente per 20-30 minuti in modo continuo a bassa intensità. In preparazione, vengono posizionati due elettrodi sul cuoio capelluto, con la funzione di anodo e catodo. Nella tDCS anodica, il montaggio vede l'anodo sulla corteccia motoria primaria (M1) o sulla corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra (DLPFC) e il catodo sulla regione sopraorbitaria controlaterale, mentre nella tDCS catodica gli elettrodi sono invertiti. Durante la procedura si crea un ampio flusso di corrente in varie strutture cerebrali. A un'intensità di 12 mA non vi è nessun rischio per le strutture cerebrali.

Il dispositivo atto alla tDCS è piccolo e trasportabile, adatto alle visite a domicilio, nonché relativamente poco costoso.

La tDCS non produce una stimolazione neuronale diretta come la rTMS (vedasi paragrafo successivo), poiché l'intensità della corrente indotta nel cervello è insufficiente per generare potenziali d'azione negli assoni corticali. Tuttavia, la funzionalità di questa tecnica risiede nella possibilità di modulare il potenziale di membrana: con la depolarizzazione si rende il neurone

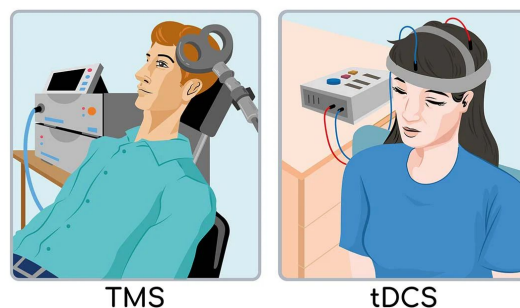


Figura 2.1: Differenza tra neurostimolazione elettrica e magnetica

più “eccitabile”, mentre con l’iperpolarizzazione si complica l’innesco di un potenziale d’azione. In pratica, viene modulata l’eccitabilità generale di una regione cerebrale.

2.1.3 Stimolazione Magnetica Transcranica ripetitiva (rTMS)

A differenza della tDCS, la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva si basa sull'induzione elettromagnetica: una bobina posizionata sul cuoio capelluto emette un breve impulso magnetico che passa attraverso il cranio senza che avvengano attenuazioni; tale campo magnetico ne induce uno elettrico a livello cerebrale. Si giunge quindi a una depolarizzazione assonale negli strati corticali superficiali e un effetto analgesico nella corteccia motoria primaria.

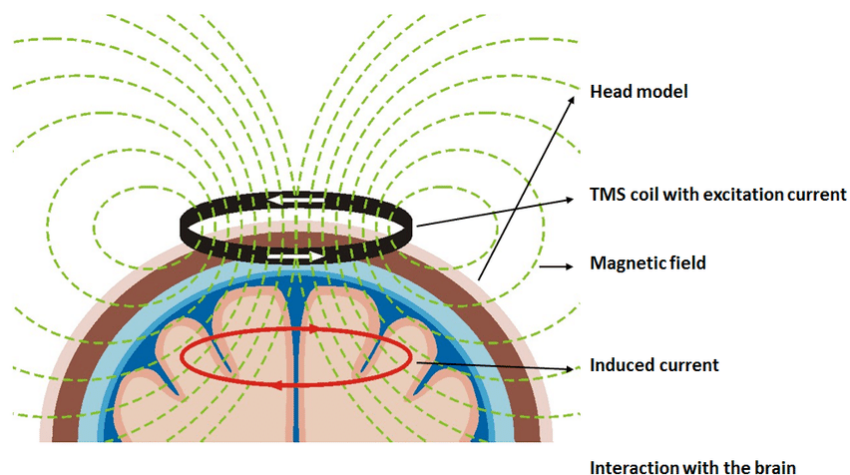


Figura 2.2: Principi di Stimolazione Magnetica Transcranica (Nele De Geeter, 2015)

A tale scopo, diversi tipi di bobine sono disponibili, seppure la quasi totalità degli studi vengano eseguiti con bobine focali a figura di otto (vd. Fig 2.1). Grazie a queste, la stimolazione viene limitata a pochi centimetri quadrati e a una profondità minima, rendendola riproducibile tra le sessioni. Esistono altri tipi di bobine atte a una stimolazione cerebrale più profonda, ma che non hanno riscosso successo nella quantità di studi clinici svolti.

2.2 Tecniche Invasive

2.2.1 Stimolazione del Midollo Spinale (SCS)

La Teoria del Controllo a Cannello (Melzack e Wall, 1965) gettò le basi per l'ideazione, nei due anni successivi, di una nuova tecnica: la stimolazione del midollo spinale; essa consiste nel fornire un impulso elettrico continuo alla colonna dorsale del midollo spinale. Poiché l'elettrodo viene impiantato chirurgicamente nello spazio epidurale posteriore, si tratta a tutti gli effetti di un intervento invasivo. Dopo un periodo di valutazione dell'efficacia, l'elettrodo viene connesso a uno stimolatore sottocutaneo. Fino alla fine del secolo scorso, la SCS induceva parestesia con una frequenza attestata sui 50-90 Hz. Negli ultimi 20 anni, sono state proposte nuove modalità, tra cui burst e ad alta frequenza (> 1000 Hz), le quali aumentano l'effetto analgesico e limitano

la sensazione parestetica.

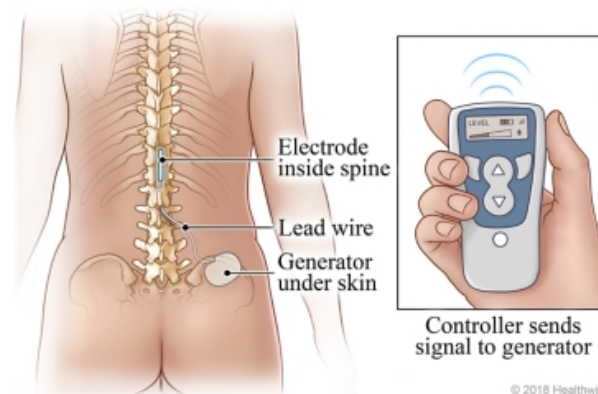


Figura 2.3: Dispositivo per la SCS (Healthwise, 2018)

Pur essendo un intervento invasivo, il rischio di danno al midollo spinale è quasi nullo, sia per quanto riguarda la lesione diretta che per la compressione indiretta. Con maggiore frequenza si hanno effetti collaterali correlati al malfunzionamento dell'hardware, come rottura dell'elettrodo o disconnessione.

2.2.2 Stimolazione Cerebrale Profonda (DBS)

La stimolazione cerebrale profonda è una tecnica in uso dagli anni '70 per il trattamento del dolore cronico. Il sistema è costituito da un elettrocattetero impiantato nella zona cerebrale di interesse, un pacemaker inserito sotto la pelle nella zona toracica e un'estensione (un filo) che

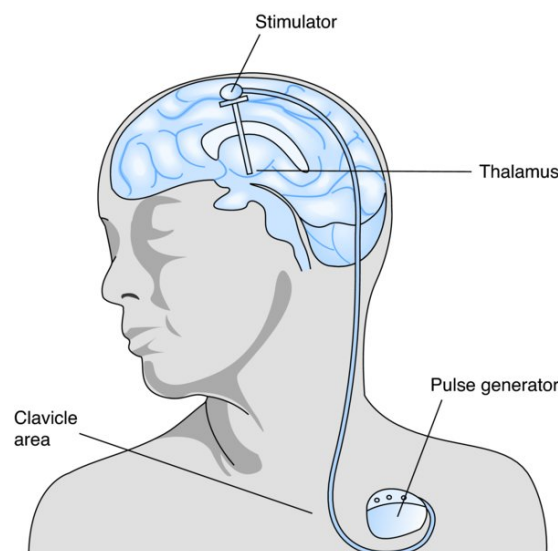


Figura 2.4: Sistema della DBS (da Comitato Italiano Parkinson 3.0)

connette elettrocattetero e pacemaker (come si vede in figura). Principalmente vengono usati

due target: il talamo sensoriale controlaterale, bersagliato per il dolore neuropatico, e la sostanza grigia periacqueduttale (PAG) o preentricolare (PVG), per il dolore nocicettivo. L'effetto analgesico della stimolazione di PAG/PVG è molto probabilmente dovuto all'attivazione del sistema oppioide endogeno.

Nonostante l'efficacia riscontrata, questo tipo di stimolazione comporta in genere rischi maggiori rispetto ad altre tipologie, come ad esempio emorragia intracranica, infezione, nonché malfunzionamento dei dispositivi.

Capitolo 3

Panoramica sui risultati clinici nel trattamento della fibromialgia

Nella trattazione di Moisset *et al.* del 2019, viene affermato che tecniche come TENS e rTMS risentono di mancanza di informazioni sufficienti a supportare o confutare la loro utilità per il trattamento della fibromialgia.

La maggior parte degli studi clinici si basano sull'utilizzo della stimolazione transcranica a corrente diretta, la quale risulta promettente sia per la gestione del dolore cronico che per la qualità della vita. In particolare, in uno studio sono stati messi a confronto in modo randomizzato due gruppi di popolazione: con il primo è stata svolta, a domicilio, la tDCS anodica sulla corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra (DLPFC), mentre con il secondo una *sham*-tDCS¹. Data la natura soggettiva dello studio, le informazioni sulla percezione del dolore sono state ricavate grazie alla Visual Analogue Scale (VAS), scala di misura psicometrica grazie alla quale, tramite questionari, è possibile valutare una caratteristica stanziata su uno spettro continuo, difficilmente misurabile in modo diretto; la scala viene generalmente rappresentata come una linea retta lunga 100 millimetri, le cui estremità sono espressioni opposte (0mm “nessun dolore”, 100mm “peggior dolore immaginabile”). Il “punteggio del dolore” fa riferimento al dolore soggettivo segnalato sulla VAS dal candidato. Si è concluso che un regime di trattamento esteso (trattasi al momento di al massimo 60 sessioni) può condurre a un miglioramento significativo e duraturo. I dati suggerirebbero, infatti, un effetto cumulativo: i punteggi del dolore dopo 20 sessioni sono diminuiti del 45,65%, mentre al concludersi dello studio la riduzione si è attestata al 62,06% [7]. Il confronto con i dati relativi alla *sham*-tDCS è riportato in Fig. 3.1.

¹“Sham”: simulazione, placebo.

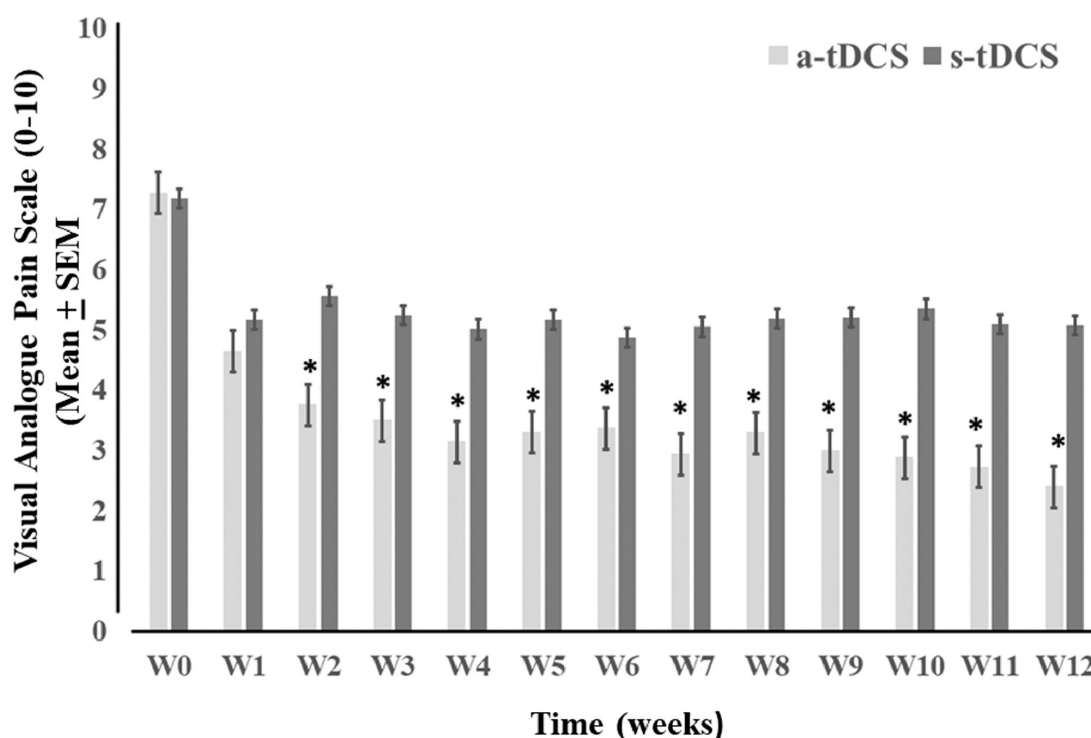


Figura 3.1: Confronto del dolore cronico tra gruppi anode-tDCS e sham-tDCS nelle 12 settimane; l'asterisco evidenzia una differenza significativa nei risultati

I benefici clinici ottenuti grazie alla tDCS anodica non riguardano solamente l'abbassamento della soglia del dolore, ma anche il miglioramento dei sintomi psicologici, quali ansia e depressione, e della qualità del sonno. L'effetto antidepressivo è stato dimostrato anche in studi precedenti, nei quali, con l'utilizzo della tDCS, vi è stata una riduzione della percezione negativa delle immagini emotivamente negative [8]. Nel caso della modulazione della percezione del dolore, invece, si pensa che la stimolazione della DLPFC vada effettivamente a incidere sulle vie discendenti del dolore (insula anteriore, ipotalamo, sostanza grigia periacqueduttale, vd. cap. 1.2) [7].

Sebbene le conclusioni siano positive, la letteratura mostra risultati contrastanti riguardo all'area anatomica di applicazione della tDCS: alcuni studi hanno riscontrato che la stimolazione della DLPFC abbia beneficio provvisorio, rispetto ad altre aree corticali, come M1, in cui è più duraturo. Ciò potrebbe essere dovuto allo stato di neuroplasticità basale individuale, ma sono necessarie ulteriori ricerche in merito [9].

Per quanto riguarda le tecniche invasive, il lavoro di Moisset X. et al. riporta l'efficacia della SCS e della DBS, applicata a PAG/PVG, in diversi studi clinici. Ad esempio, la stimolazione del midollo spinale associata alla fisioterapia ha comportato un miglioramento medio del punteggio del dolore di 3,5 punti sulla scala analogica visiva. Inoltre, in merito alla stimolazione cerebrale profonda, viene citata una metanalisi composta da sei sessioni che includeva più di

400 pazienti, nella quale i tassi di successo per il trattamento del dolore nocicettivo/neuropatico si consolidavano al 63%.

Nonostante i risultati riferiti, il numero di pazienti sottoposti a questi trattamenti è in calo. La DBS e la SCS, infatti, sono associate a un alto rischio di effetti collaterali principalmente dovuti al carattere invasivo dell'operazione chirurgica di impianto, nonché emorragie intracraniche (2-3%) e infezioni (3-5%). Altre complicanze sono legate a disfunzioni della strumentazione (4-5%), come migrazione o rottura dell'elettrodo, che rendono necessari interventi chirurgici aggiuntivi. In particolare, per la SCS, nonostante il rischio di danni al midollo spinale sia estremamente basso, è meno insolita l'occorrenza di parestesie e spasmi muscolari. Malgrado ciò, queste due tecniche rimangono le migliori opzioni per il trattamento di patologie neuropatiche resistenti ad altri trattamenti, come per la FBSS² e la CRPS³, non discusse in questa tesi [10]. Nel caso della fibromialgia, con lo sviluppo della tecnologia e l'aumento degli studi clinici sui metodi non invasivi, specialmente la tDCS, si sta procedendo sempre di più verso una terapia senza rischi, meno costosa e a portata di paziente.

²Sindrome da fallimento della chirurgia spinale

³Sindrome da dolore regionale complesso

Capitolo 4

Il controllo Closed-Loop

4.1 Open-Loop vs. Closed-Loop

Le tecniche discusse nei capitoli precedenti si rifacevano a un sistema a controllo a catena aperta (open-loop). Tale approccio ha come conseguenza il fatto che i parametri di stimolazione (intensità, frequenza, fase e forma dell'impulso) rimangono necessariamente stazionari per tutta la durata del ciclo di applicazione, nonché solitamente per l'intera sessione. Un aspetto fondamentale da considerare per quanto riguarda l'attività del sistema nervoso è la sua elevata dinamicità; risulta, quindi, evidente la necessità di eliminare le limitazioni dovute al controllo open-loop, da cui conseguono prestazioni subottimali, ampia variabilità tra soggetti diversi, nonché risposte differenti in prove condotte sullo stesso soggetto.[11]

I fattori limitanti del sistema tradizionale a circuito aperto possono essere superati dall'utilizzo del sistema a feedback o circuito chiuso (closed-loop). In tal senso, viene costantemente monitorato un biomarcatore patologico, ossia un valore fisiologico associato allo stato algico da trattare. In contemporanea, i parametri del neurostimolatore possono quindi essere modificati valutando la risposta effettiva neuronale del paziente.[11]

Nei paragrafi successivi vengono descritti i principali algoritmi di controllo a circuito chiuso, per poi analizzarne la loro possibile implementazione nelle tecniche oggetto di questa tesi.

4.2 Breve rassegna delle tipologie

La classe di controllori maggiormente utilizzati per i problemi di controllo è quella dei PID: l'acronimo equivale a Proporzionale, Integrabile e Derivativo. La relativa funzione di trasferimento

$$C(s) = K_P + \frac{K_I}{s} + K_D s \quad (4.1)$$

dipende dai tre parametri K_P , K_I e K_D , che, nell'ingresso di controllo nel dominio del tempo, compongono le tre componenti del PID: l'azione proporzionale (all'errore nell'istante attuale), l'azione integrale (proporzionale alla somma degli errori negli istanti passati) e l'azione derivativa (proporzionale alla variazione dell'errore nel tempo). Questo tipo di controllo è molto versatile, poiché i parametri vengono scelti e modificati in base al problema. Tuttavia, producono scarsi risultati se le condizioni operative sono instabili e i valori da controllare non sono stazionari [12].

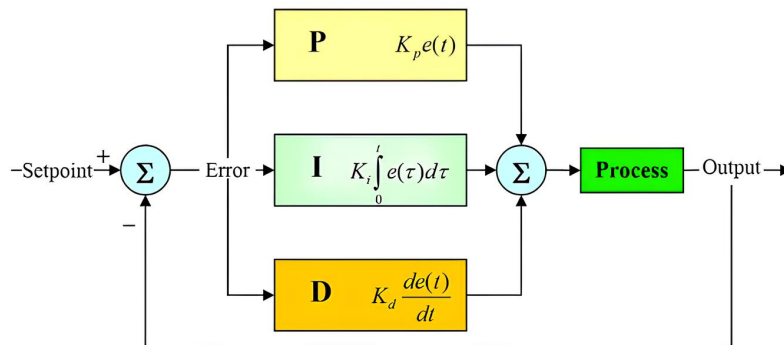


Figura 4.1: schema del controllo PID, tratta da Autonomous Robotics, Medium (2019)

Con lo scopo di perseguire l'ottimalità in molteplici campi, il Model Predictive Control (MPC) ha ottenuto nel corso degli anni un successo fenomenale. Il suo funzionamento si può descrivere in questi termini: viene utilizzato un modello per predire il comportamento futuro del sistema, avendo una sua stima dello stato attuale e futuri input ipotetici. Il procedimento viene ripetuto a ogni passo temporale che segue, con le nuove informazioni ottenute nell'istante presente; l'MPC è infatti noto anche come controllo a orizzonte recedente.

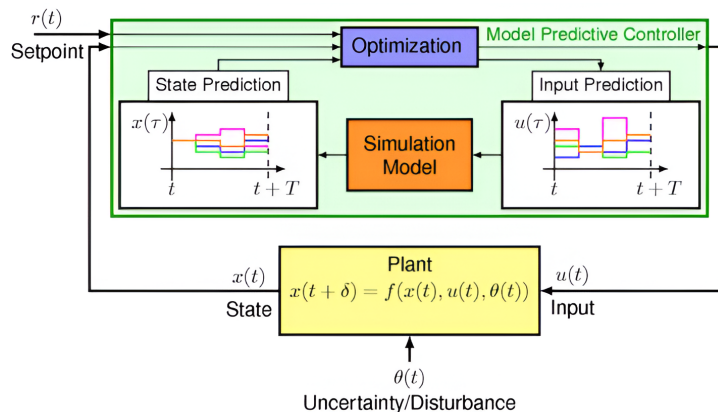


Figura 4.2: schema del controllo MPC, tratta da Universität Stuttgart / IST

Rispetto ai controllori PID, i principali vantaggi del controllo predittivo sono la maggiore robustezza per sistemi dinamici, la capacità di tenere conto di vincoli e la semplicità di utilizzo per processi multivariabili [13].

A essere estremamente utile per sistemi non lineari è il controllo adattivo; esso permette la variazione dei parametri del sistema, con il fine di adattarsi ai cambiamenti esterni, quali variazioni di dinamiche di processo o dei disturbi. In generale, questo tipo di controllo può essere suddiviso in euristico o stocastico. Nella tipologia euristica, i parametri del sistema vengono modificati partendo da regole empiriche, derivate ad esempio da esperimenti precedenti. Nel secondo caso, si utilizzano algoritmi stocastici; risulta quindi efficace specialmente quando un sistema è costituito da incertezze o errori modellabili probabilisticamente [14].

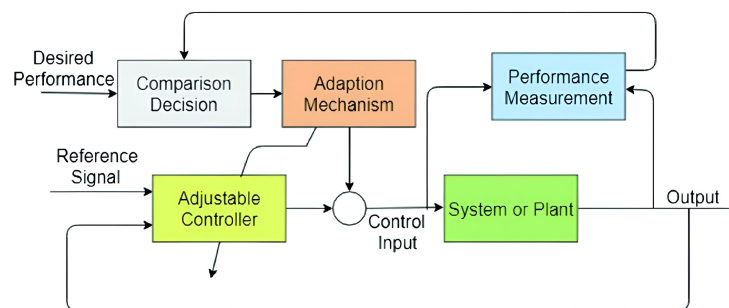


Figura 4.3: schema del controllo adattivo, da "Introduction to Adaptive Control" (2020), di R. Patel et al.

4.3 Applicabilità nella Neurostimolazione

L'attività neuronale, data la sua variabilità e complessità, può essere classificata come sistema dinamico non lineare. Nonostante i PID siano il tipo di controllore più semplice, e di conseguenza più usato nel campo dell'automazione, nel caso in esame non fornirebbero miglioramenti nelle metodologie; essi infatti sono principalmente utilizzati nell'ambito dei sistemi lineari, poiché non sono adatti a gestire efficacemente variazioni non lineari delle dinamiche di processo [12]. Due altri aspetti importanti da considerare nell'applicazione clinica della neurostimolazione sono l'inter-variabilità e l'intra-variabilità soggettiva: ogni paziente sottoposto alla terapia fornisce generalmente una risposta diversa, inoltre, per ognuno di essi, tale risposta può facilmente cambiare anche da una sessione di stimolazione all'altra. Per questo motivo, l'MPC non può essere implementato dato che richiede un modello definito e accurato, impossibile da ottenere con le conoscenze attuali. In aggiunta a ciò, il fine ultimo a cui si vuole giungere in questa trattazione non è predire gli stati futuri del biomarcatore scelto, ma aggiustare i parametri dello strumento in base al feedback istantaneo [11].

A essere particolarmente utile per i sistemi non lineari è il controllo di tipo adattivo; in particolare, gli algoritmi stocastici possono essere efficaci soprattutto se un sistema è costituito da

incertezze o errori modellabili probabilisticamente, come segnali fisiologici e rumore di fondo. Tuttavia, nella letteratura scientifica¹, gli studi clinici effettuati con controllori adattivi (euristici o stocastici) si dimostrano scarsi. Questo esito è presumibilmente dovuto alla difficoltà pratica di implementazione a livello clinico, a cui si sta ovviando solo negli ultimi anni grazie al progresso di scienza e tecnica.

Attualmente, a essere testato è un semplice controllo adattivo basato su soglia (fissa e prestabilita). Il funzionamento è intuitivo: l'azione dello stimolatore viene avviata automaticamente in risposta a un evento, come il superamento della soglia, mentre viene cessata temporaneamente quando l'evento non avviene; questa metodologia viene anche chiamata "controllo reattivo" [11]. Nel prossimo capitolo si andrà ad analizzare uno studio condotto adoperando un controllo su soglia.

¹Ricerca effettuata sui principali servizi online di banche dati come PubMed, SpringerLink, ScienceDirect e altri.

Capitolo 5

Implementazione del controllo Closed-Loop nella tDCS tramite EEG

5.1 Introduzione allo studio

Negli ultimi anni, l'interesse per i sistemi Brain-Computer Interface (BCI) ha subito una crescita esponenziale. Questi meccanismi offrono alle persone la possibilità di relazionarsi con l'ambiente eliminando l'intervento diretto del sistema nervoso periferico. Particolare attenzione si è posta nei sistemi BCI a ciclo chiuso controllati da schemi elettroencefalografici: l'apparato si basa sull'acquisizione di uno o più segnali cerebrali, la loro pre-elaborazione e l'estrazione dei segnali target, grazie ai quali è consentito il controllo di un secondo strumento. Nello studio proof-of-concept che viene affrontato in questo capitolo, si è voluto applicare tale concetto a un dispositivo di tDCS (cfr. Cap. 2.1.2) [15]. L'algoritmo utilizzato per l'attivazione controllata della stimolazione è basato sul superamento di una soglia, data dalla combinazione tra un aumento della potenza spettrale nella banda delle onde beta e una diminuzione della potenza nella banda alfa (vd. par. 5.1.1). Tale regola empirica è stata scelta per imitare uno stato di allerta cerebrale, dovuta ad esempio al dolore neuropatico.

La figura 5.1 illustra lo schema di processo e la strumentazione relativi allo studio. Viene incluso un amplificatore e un controllore che filtrano e amplificano il segnale ottenuto dall'elettroencefalografo, un computer per processare l'algoritmo e il neurostimolatore.

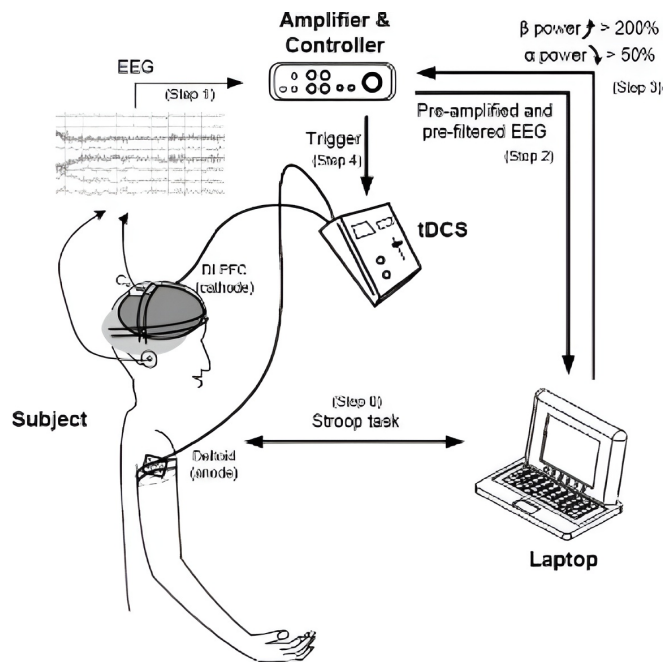


Figura 5.1: schema di processo e strumentazione [15]

5.1.1 Cenni di Elettroencefalografia

L'elettroencefalografia (EEG) studia l'attività elettrica del cervello; nel dettaglio misura la somministrazione dei potenziali post-sinaptici eccitatori o inibitori dei neuroni piramidali, presenti nella corteccia cerebrale sottostante. Lo strumento è composto da elettrodi (i più utilizzati sono quelli a base di Ag/AgCl), un amplificatore, un monitor e un processore. [16] Gli elettrodi vengono posizionati sul cuoio capelluto secondo posizioni standard (sistema 10-20): le lettere fanno riferimento alla zona cerebrale (O – Occipitale, P – Parietale, C – Centrale, F – Frontale, T – Temporale), mentre i numeri stabiliscono il lato sinistro (dispari), destro (pari) o la linea mediana (lettera "z").

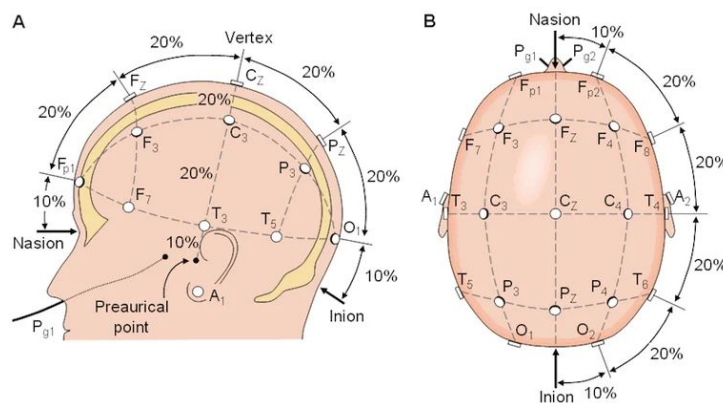


Figura 5.2: Tratto dal corso *Elaborazione di Segnali Biologici*, Prof. Andrea Facchinetti

Le onde caratteristiche del segnale EEG sono le onde alfa, beta, delta e theta; di seguito ne vengono illustrati gli andamenti e le bande di frequenza.

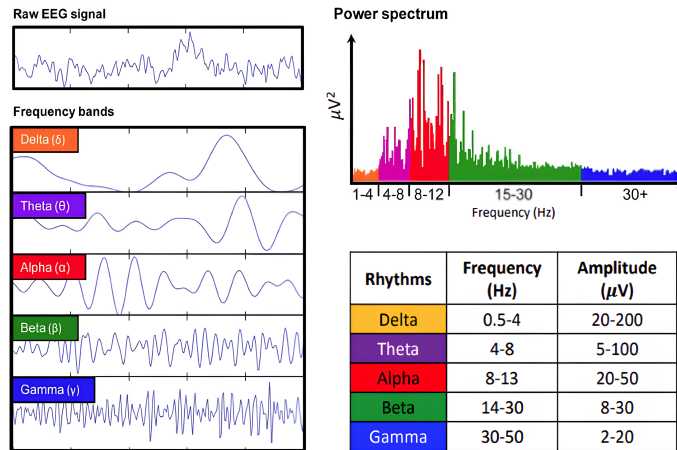


Figura 5.3: Tratto dal corso *Elaborazione di Segnali Biologici*, Prof. Andrea Facchinetti

L'ampiezza di queste onde varia sia a seconda dell'età dell'individuo sia in base allo stato di attività cerebrale. Nel dettaglio, le onde delta e theta corrispondono rispettivamente a sonno profondo e ipnosi, le onde alfa alla veglia rilassata (con occhi chiusi) e le onde beta alla veglia attiva.

5.2 Procedura e risultati

A questo studio hanno partecipato sei soggetti sani, tra cui 3 donne, di età compresa tra i 22 e i 32 anni. Sono stati esclusi casi con compresenza di condizioni neurologiche maggiori o condizioni mediche instabili. I partecipanti sono stati randomicamente suddivisi in due gruppi: sham-tDCS e active-tDCS (similmente allo studio del Cap. 3). È stata utilizzata una stimolazione catodica, con catodo in F3 (sopra la DLPFC) e anodo sul muscolo deltoide controlaterale (Cfr. Fig. 5.1). Nella stimolazione sham si sono seguite le stesse indicazioni, seppure la durata della stimolazione sia stata impostata a 30 secondi, con lo scopo di azzerare il bias (garantire l'effetto placebo). Gli elettrodi EEG sono stati posizionati in Cz e in A2 (lobo orecchio destro) in modalità unipolare, con il riferimento sull'apofisi mastoidea sinistra. [15]

Il segnale EEG è stato dapprima filtrato con filtro passa-banda tra 0,1 e 35 Hz, poi campionato a 1000 Hz e infine trasformato con Fast Fourier Transform per calcolare la potenza nelle bande di frequenza delle onde caratteristiche dell'EEG. Partendo dal valore di queste potenze spettrali, il controllo closed-loop è consistito propriamente nell'attivazione della stimolazione al superamento della soglia di potenza prestabilita: un aumento del 200% della potenza delle onde beta combinato a una riduzione del 50% della potenza delle onde alfa. Una volta concluso il ciclo

di stimolazione, il monitoraggio EEG è stato ripreso fino al nuovo raggiungimento della soglia con attivazione della tDCS. [15]

In tutti gli esperimenti, il sistema ha rilevato e messo in atto correttamente l'algoritmo di controllo closed-loop. Non sono stati ottenuti effetti collaterali causati dalla stimolazione; inoltre, la tDCS catodale non ha interferito con le bande di frequenza delle onde alfa e beta, a differenza delle potenze spettrali delle onde theta e delta che presentano una diminuzione significativa negli istanti successivi alla stimolazione, come si vede in figura. [15] Ciò potrebbe indicare che le basse frequenze siano più sensibili all'applicazione della stimolazione tDCS. Poiché le onde di interesse in questo studio sono state le onde alfa e beta, il risultato rimane soddisfacente.

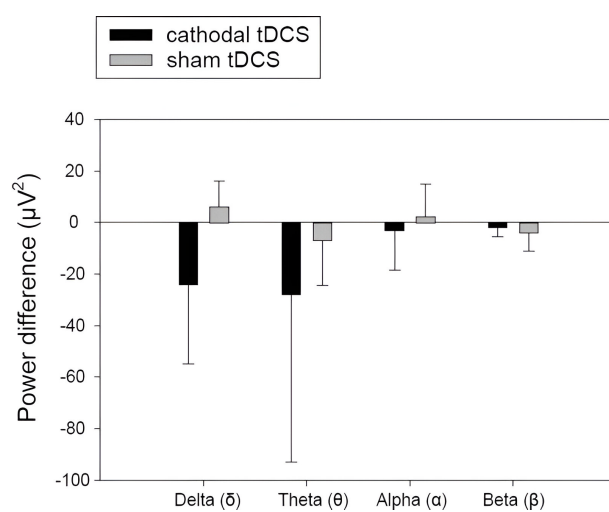


Figura 5.4: Differenze nell'interferenza tra tDCS e bande di frequenza [15]

Conclusioni

La fibromialgia, oltre ad essere un disturbo di diagnosi complessa, è associata attualmente a un trattamento farmacologico insufficiente e inadeguato. Considerando che non si è ancora trovata una cura per questa malattia, sono necessari nuovi approcci che accompagnino i pazienti fibromialgici nel corso della loro vita e che ne migliorino la qualità. Poiché gli effetti collaterali legati agli oppioidi non sono trascurabili, è fondamentale l'avanzamento di metodi innovativi per la gestione del dolore. Con questo obiettivo, la neurostimolazione si è presentata come un'ottima soluzione, con un notevole potenziale pratico nella terapia analgesica. Gli studi esaminati indicano come la stimolazione non invasiva sia un compromesso ideale tra il raggiungimento degli scopi terapeutici e l'azzeramento degli effetti avversi legati al trattamento, migliorando anche sintomi come depressione, ansia e la qualità del sonno. In particolare, tra i diversi studi clinici risulta efficace l'utilizzo della Stimolazione transcranica a Corrente Diretta (tDCS).

Nella letteratura scientifica, tuttavia, le tecniche sopracitate in modalità open-loop hanno varie limitazioni. L'implementazione dei sistemi closed-loop apre quindi nuove prospettive di miglioramento. Tale tipo di controllo permette una maggiore personalizzazione delle sessioni di terapia, poiché i parametri della stimolazione possono essere adattati in base ai cambiamenti fisiologici del paziente. Ad oggi, questa tipologia di trattamento è supportata da un numero limitato di studi clinici pratici, a causa della complessità legata all'integrazione degli algoritmi di controllo a circuito chiuso. Nonostante ciò, l'interesse riguardante questi metodi è in crescita esponenziale, e la combinazione con l'avanzamento tecnologico può portare, nei prossimi anni, a cure sempre più efficaci.

Nell'elaborato è stato trattato uno dei primi studi basati sull'utilizzo della neurostimolazione in closed-loop, nello specifico un sistema integrato EEG-tDCS. I risultati hanno confermato la fattibilità tecnica del metodo, seppure la robustezza del sistema richieda ulteriori ricerche dato il campione esiguo di partecipanti. A titolo di esempio, un aspetto da sviluppare è la ricerca di biomarcatori (elettrofisiologici e non) più precisi e causali, che oltre ad aumentare l'efficienza clinica porterebbe a una migliore comprensione delle cause e dei sintomi legati alla malattia.

Concludendo, questa tesi si propone di promuovere la ricerca clinica su tecniche alternative per il trattamento del dolore cronico, nonché di aumentare la consapevolezza riguardo al disagio provato dai pazienti affetti da fibromialgia. Nonostante l'attuale scarso riscontro nella letteratura scientifica, il futuro si prospetta luminoso grazie all'applicazione dell'ingegneria in ambito medico, con il fine di migliorare significativamente la vita delle persone.

Bibliografia

- [1] J. Bhargava e H. John, «Fibromyalgia,» *StatPearls*, 2023.
- [2] W. Hauser e M.-A. Fitzcharles, «Facts and myths pertaining to fibromyalgia,» *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 2018.
- [3] M. Di Franco, C. Iannuccelli, F. Atzeni et al., «Pharmacological treatment of fibromyalgia,» *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2010.
- [4] R. Siracusa, R. Di Paola, S. Cuzzocrea e D. Impellizzeri, «Fibromyalgia: Pathogenesis, Mechanisms, Diagnosis and Treatment Options Update,» *International Journal of Molecular Sciences*, 2021.
- [5] M. Osterweis, A. Kleinman e D. Mechanic, «Pain and Disability: Clinical, Behavioral, and Public Policy Perspectives,» in Washington (DC): National Academies Press (US), 1987, cap. The Anatomy and Physiology of Pain.
- [6] X. Moisset, M. Lanteri-Minet e D. Fontaine, «Neurostimulation methods in the treatment of chronic pain,» *Journal of Neural Transmission*, 2019.
- [7] A. Brietzke, M. Zortea e F. Carvalho et al., «Large Treatment Effect With Extended Home-Based Transcranial Direct Current Stimulation Over Dorsolateral Prefrontal Cortex in Fibromyalgia: A Proof of Concept Sham-Randomized Clinical Study,» *The Journal of Pain*, 2019.
- [8] C. Pena-Gomez, D. Vidal-Pineiro e I. Clemente et al., «Down-regulation of negative emotional processing by transcranial direct current stimulation: Effects of personality characteristics,» *Plos One*, 2011.
- [9] C. Zhu, B. Yu e W. Zhang et al., «Effectiveness and safety of transcranial direct current stimulation in fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis,» *Journal of Rehabilitation Medicine*, 2016.
- [10] M. Szymoniuk, H. Chin e L. Domagalski et al., «Brain stimulation for chronic pain management: a narrative review of analgesic mechanisms and clinical evidence,» *Neurosurgical review*, 2023.

- [11] I. Iturrate, M. Pereira e J. Millàn, «Closed-loop electrical neurostimulation: Challenges and opportunities,» *Current Opinion in Biomedical Engineering*, 2018.
- [12] A. Ferrante, *Appunti di Automatica per Ingegneria Biomedica*. Edizioni Progetto Padova, 2022.
- [13] B. Kouvaritakis e M. Cannon, *Model Predictive Control: Classical, Robust and Stochastic*. Springer International Publishing Switzerland, 2016.
- [14] K. J. Astrom, «Adaptive Control (Technical Report),» Department of Automatic Control, Lund Institute of Technology, rapp. tecn., 1979.
- [15] J. Leite, L. Morales-Quezada e S. Carvalho et. al, «Surface EEG-Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Closed-Loop System,» *International Journal of Neural Systems*, 2017.
- [16] A. Rayi e N. Murr, «Electroencephalogram,» *StatPearls*, 2022.