



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO
DI INGEGNERIA
DELL'INFORMAZIONE**

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**“INTERFACCE NEURALI:
PRINCIPIO DI FUNZIONAMENTO E RECENTI SVILUPPI”**

Relatore: Prof. Sarah Tonello

Laureanda: Camilla Caponi

ANNO ACCADEMICO 2022 – 2023

Data di laurea 21/03/2023

*Ai miei genitori e mio fratello,
per aver sempre creduto in me e avermi sostenuto con amore.*

ABSTRACT

Un'interfaccia cervello-computer (dall'inglese brain-computer interface, BCI) è un sistema che acquisisce, elabora e decodifica le intenzioni dell'utente attraverso i suoi segnali cerebrali, convertendole in comandi utilizzabili per controllare un dispositivo artificiale, indipendentemente o solo parzialmente dai canali fisiologici di esecuzione costituiti dai muscoli e dai nervi. Il flusso di segnale dell'utente viene rilevato tramite sensori dedicati, subisce un processo di elaborazione e classificazione per estrarre le informazioni rilevanti, che a loro volta vengono utilizzate per generare una risposta sotto forma di feedback. La BCI è un'innovativa tecnologia che può essere impiegata in molteplici applicazioni, in particolare nel campo biomedico come supporto per le persone affette da paralisi, ma non va trascurata la sua potenziale utilità in altri ambiti.

Questa tesi fornisce una panoramica sulla neurofisiologia, con un focus sull'anatomia della corteccia cerebrale e sui vari tipi di segnali neurali. Successivamente, vengono discusse le diverse tecniche utilizzate per registrare l'attività neurale, tra cui l'elettroencefalografia (EEG), la risonanza magnetica funzionale (fMRI) e la spettroscopia a infrarossi vicini (NIRS), nonché le interfacce neurali invasive. La tesi si addentra poi nelle Interfacce Cervello-Computer, discutendone i componenti, le classificazioni e i principi di funzionamento. I capitoli finali trattano le tecnologie azionate dal cervello, tra cui la comunicazione, il controllo del movimento e dell'ambiente e la neuroriabilitazione. L'elaborato si conclude con le prospettive future della ricerca sulle BCI.

Nel complesso, lo scopo di questa tesi è fornire una panoramica completa sulla neurofisiologia, le tecniche di registrazione neurale, la tecnologia delle BCI e le tecnologie azionate dal cervello.

ABSTRACT IN INGLESE

A brain-computer interface (BCI) is a system that acquires, processes, and decodes the user's intentions through their brain signals, converting them into usable commands to control an artificial device, independently or only partially through physiological execution channels such as muscles and nerves. The user's signal flow is detected through dedicated sensors, undergoes a processing and classification process to extract relevant information, which in turn is used to generate a response in the form of feedback. BCI is an innovative technology that can be used in various applications, particularly in the biomedical field as a support for people with paralysis, but its potential usefulness in other areas should not be overlooked.

This thesis provides an overview of neurophysiology, with a focus on the anatomy of the cerebral cortex and the various types of neural signals. Different techniques used to record neural activity are then discussed, including electroencephalography (EEG), functional magnetic resonance imaging (fMRI), near-infrared spectroscopy (NIRS), and invasive neural interfaces. The thesis then delves into Brain-Computer Interfaces, discussing their components, classifications, and operating principles. The final chapters cover brain-controlled technologies, including communication, movement and environmental control, and neurorehabilitation. The paper concludes with the future prospects of BCI research.

Overall, the purpose of this thesis is to provide a comprehensive overview of neurophysiology, neural recording techniques, BCI technology, and brain-controlled technologies.

SOMMARIO

ELENCO DELLE TABELLE	9
ELENCO DELLE FIGURE.....	11
ACRONIMI E ABBREVIAZIONI	13
INTRODUZIONE E SCOPO DELLA TESI	15
CAPITOLO 1 CENNI DI NEUROFISIOLOGIA.....	17
1.1 Anatomia	17
1.2 Corteccia cerebrale e controllo dell'attività motoria.....	18
1.3 Tipologie di segnali neurali	21
1.3.1 Segnali elettrofisici.....	21
1.3.2 Segnali magnetici	24
1.3.3 Segnali metabolici	24
CAPITOLO 2 REGISTRAZIONE DELL'ATTIVITÀ NEURALE.....	27
2.1 Elettroencefalografia (EEG)	27
2.2 Risonanza magnetica funzionale (fMRI).....	29
2.3 Spettroscopia a raggi infrarossi vicini (NIRS).....	31
2.4 Interfacce neurali invasive.....	31
CAPITOLO 3 BRAIN COMPUTER INTERFACES.....	33
3.1 Componenti di una BCI.....	33
3.2 Classificazione BCI.....	34
3.2.1 Interfacce invasive.....	36
3.2.2 Interfacce non invasive	40
CAPITOLO 4 PRINCIPIO DI FUNZIONAMENTO DI UNA BCI	43
4.1 Acquisizione del segnale utile	43
4.2 Pre processing del segnale.....	46
4.3 Analisi del segnale ed estrazione delle features	49

4.4 Traduzione delle features.....	52
4.5 Output.....	53
CAPITOLO 5 BRAIN-ACTUATED TECHNOLOGIES	55
5.1 Comunicazione (BCI speller)	55
5.2 Controllo del movimento.....	56
5.3 Controllo dell'ambiente.....	57
5.4 Neuroriabilitazione.....	58
CAPITOLO 6 CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE	61
BIBLIOGRAFIA	65
RINGRAZIAMENTI.....	69

ELENCO DELLE TABELLE

Tabella 1: Caratteristiche di interesse per tecniche di acquisizione non invasive41

ELENCO DELLE FIGURE

Figure 1-1: Anatomia di un neurone	18
Figure 1-2: Neuroni della corteccia cerebrale.....	19
Figure 1-3: Aree funzionali della corteccia cerebrale	20
Figure 1-4: Grafico dei cambiamenti dei potenziali di membrana.....	23
Figure 2-1: Configurazione dipolare in un neurone piramidale.....	28
Figure 2-2: Modelli di attivazione fMRI evocati da due diverse attività mentali	30
Figure 3-1: Componenti di una BCI	33
Figure 3-2: Formazione di una cicatrice gliale nel tempo	37
Figure 3-3: Confronto della risoluzione spaziale e temporale delle diverse tecniche di acquisizione.....	37
Figure 3-4: Panoramica schematica delle tecniche di registrazione SUA/MUA, LFP, ECoG e MEG/EEG che mostra: la scala spaziale in cui vengono registrati i segnali, la caratteristica del segnale (discreto o analogico) e la corrispondenza con le diverse scale	38
Figure 3-5: Esempio di posizionamento della griglia di elettrodi ECoG.	40
Figure 4-1: Standard internazionale 10/20 per il posizionamento degli elettrodi EEG sullo scalpo	44
Figure 4-2: Chimica all'interfaccia elettrolita-sensore di elettrodo in AgCl.....	45
Figure 4-3: Circuito equivalente per la misura EEG.....	45
Figure 4-4: Amplificatore da strumentazione.....	47
Figure 4-5: Esempio di filtro anti aliasing.....	48
Figure 4-6: Segnale nel dominio del tempo rispetto al segnale nel dominio spaziale.....	51
Figure 5-1: P300-speller.....	56
Figure 5-2: Componenti hardware del progetto D.3 dell'INAIL	58
Figure 5-3: Ipsihand.....	59

ACRONIMI E ABBREVIAZIONI

AR	Auto regressivo
ATP	Adenosintrifosfato
BCI	Brain Computer Interface
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
CMRR	Rapporto di reiezione di modo comune
DFT	Trasformata discreta di Fourier
DWT	Trasformata wavelet discreta
ECoG	Elettrocorticografia
EEG	Elettroencefalografia
EP	Potenziali evocati
fMRI	Risonanza magnetica funzionale
GHK	Goldman–Hodgkin–Katz
KF	Filtro di Kalman
LFP	Potenziali di campo locali
MEG	Magnetoencefalografia
MR	Risonanza magnetica
MUA	Attività multi-unità
NIRS	Spettroscopia a raggi infrarossi vicini
SN	Sistema Nervoso
SNC	Sistema Nervoso Centrale
SNP	Sistema Nervoso Periferico
SNR	Rapporto segnale rumore

SSVEP	State visual evoked potentials
SUA	Attività a unità singola
VEP	Visual evoked potential

INTRODUZIONE E SCOPO DELLA TESI

L'interfaccia cervello-computer (dall'inglese "Brain-Computer Interface", BCI) è un campo di ricerca multidisciplinare che ha come obiettivo la creazione di sistemi in grado di tradurre l'attività cerebrale in comandi utilizzabili per controllare dispositivi esterni, senza l'utilizzo dei muscoli periferici.

Le BCI sono composte da diverse componenti, che possono essere classificate in base alle funzioni svolte. Le componenti principali sono:

- **Acquisizione del segnale:** questa fase consiste nella registrazione dell'attività cerebrale tramite sensori, come gli elettrodi dell'EEG.
- **Elaborazione e classificazione del segnale acquisito:** una volta acquisito il segnale, questo viene elaborato e classificato per estrarne le informazioni di interesse. L'elaborazione del segnale consiste nella rimozione dei disturbi e nella riduzione del rumore. La classificazione del segnale consiste nell'identificazione dei pattern di attività cerebrale associati ai diversi comandi. Questa fase è cruciale per il funzionamento delle BCI.
- **Invio dell'output a un dispositivo esterno:** una volta classificato il segnale, questo viene utilizzato per produrre un output che viene inviato a un dispositivo esterno, come ad esempio un computer, un robot o un dispositivo medico.

Il principio di funzionamento di queste interfacce si basa, quindi, sulla capacità di registrare segnali cerebrali, come ad esempio la modulazione dell'attività cerebrale associata a specifici movimenti o l'utilizzo di stimoli visivi o uditivi.

Per comprendere la procedura operativa delle BCI, quindi, è necessario acquisire conoscenze di neurofisiologia. Il cervello, infatti, è un organo complesso costituito da miliardi di neuroni che comunicano tra di loro attraverso segnali elettrici e chimici. La sua attività elettrica può essere registrata utilizzando diverse tecniche. Tra queste l'elettroencefalogramma (EEG) è la tecnologia più diffusa per le BCI. Essa utilizza elettrodi posti sullo scalpo per registrare gli impulsi elettrici generati dai neuroni e propagati attraverso i tessuti cerebrali fino alla superficie del cuoio capelluto.

I segnali acquisiti possono essere utilizzati per controllare dispositivi esterni e le brain actuated technologies ne sono una dimostrazione.

Tra le brain actuated technologies più comuni ci sono la BCI speller, il controllo del movimento, la domotica e la neuroriabilitazione. La BCI speller è un sistema che consente a persone con gravi disabilità motorie di comunicare mediante la generazione di segnali cerebrali che vengono tradotti in parole o frasi. Il controllo del movimento consente ai pazienti di controllare dispositivi esterni come protesi robotiche, carrozzine motorizzate e persino veicoli attraverso l'attivazione del segnale cerebrale.

La domotica, ovvero il controllo degli oggetti all'interno di un'abitazione, è un altro campo di applicazione delle BCI. Esse possono essere utilizzate per controllare luci, porte, finestre, televisori e altri dispositivi domestici semplicemente attraverso il pensiero.

La neuroriabilitazione è un altro campo di grande interesse per le BCI. La tecnologia può aiutare a ripristinare le funzioni motorie perse a causa di lesioni cerebrali o di malattie neurologiche. Le BCI, infatti, possono essere utilizzate per stimolare l'attività cerebrale nei pazienti e aiutarli a riacquisire la mobilità attraverso l'allenamento neuro cognitivo e la riabilitazione fisica.

In questi modi le interfacce neurali offrono nuove opportunità per le persone con disabilità motorie, migliorando la loro qualità della vita. I pazienti, infatti, possono raggiungere maggior indipendenza e sicurezza.

In definitiva, le BCI stanno aprendo nuove prospettive nel campo della medicina, dell'assistenza e della riabilitazione delle persone con disabilità. Tuttavia, la realizzazione di una BCI affidabile ed efficace richiede l'impiego di tecnologie avanzate e l'interazione tra diverse discipline, come la neurofisiologia, l'ingegneria, l'informatica e la psicologia.

Questa tesi fornirà una panoramica sulle interfacce neurali, analizzando le caratteristiche e le prestazioni di diverse tecnologie di acquisizione del segnale cerebrale e di attuazione degli output. L'obiettivo è quello di individuare le soluzioni più efficienti e convenienti per la realizzazione di BCI affidabili ed economiche, in modo da rendere la tecnologia disponibile a un maggior numero di utenti.

Capitolo 1

CENNI DI NEUROFISIOLOGIA

Come descritto, l'obiettivo di un'interfaccia cervello-computer (o brain computer interface) è di fornire un mezzo di comunicazione diretto tra il cervello e un dispositivo esterno, utilizzando la misurazione e l'elaborazione dei segnali generati dall'attività neurale del cervello. Questo capitolo esplorerà alcune nozioni di base sulla natura e la struttura del sistema nervoso, concentrandosi sugli aspetti rilevanti per le interfacce cervello-computer.

1.1 Anatomia

Il sistema nervoso (SN) è un complesso sistema di comunicazione del corpo umano che permette di percepire e rispondere agli stimoli ambientali e di coordinare le funzioni del corpo.

Da un punto di vista macroscopico esso è costituito da due componenti principali: il sistema nervoso centrale (SNC) e il sistema nervoso periferico (SNP). Il SNC è costituito dall'encefalo e dal midollo spinale, mentre il SNP comprende i neuroni sensoriali (afferenti) e i neuroni efferenti ed è costituito da nervi e gangli nervosi che si estendono dal SNC a tutto il corpo.

Le due componenti “dialogano” seguendo il modello dei riflessi, che è un meccanismo di feedback che permette di rispondere rapidamente agli stimoli dell'ambiente. I recettori sensoriali sono distribuiti in tutto il corpo e sono in grado di percepire stimoli come la luce, il suono, il tatto, il gusto e l'odore. Quando uno di questi rileva uno stimolo, esso invia un segnale attraverso un neurone sensoriale al SNC, dove viene integrato e analizzato. Il SNC, quindi, invia un segnale attraverso un neurone efferente al muscolo o alla ghiandola bersaglio, causando una risposta fisiologica.

Da un punto di vista microscopico, invece, il SN è composto principalmente da due tipi di cellule: i neuroni, che rappresentano le unità fondamentali per la trasmissione dei segnali elettrici all'interno del sistema, e le cellule gliali, che svolgono un ruolo di supporto.

I neuroni sono le unità funzionali del sistema nervoso e costituiscono il sistema di controllo rapido dell'organismo, trasmettendo informazioni sotto forma di impulsi elettrici e chimici ad

altissima velocità, in alcuni casi su lunghe distanze, grazie alle loro estensioni sottili e ramificate.

Ogni neurone ha una struttura unica che gli permette di svolgere la sua funzione specifica. In generale, un neurone è composto da tre parti principali: il corpo cellulare, le dendriti e l'assone. Il corpo cellulare contiene il nucleo e altre strutture cellulari, mentre le dendriti sono ramificazioni che si estendono dal corpo cellulare e ricevono segnali provenienti da altri neuroni o dalle cellule sensoriali. Esse costituiscono la parte di ingresso del neurone e sono ricoperte da numerose piccole escrescenze chiamate spine dendritiche, che aumentano la superficie di contatto con altri neuroni e migliorano la capacità di ricezione dei segnali.

L'assone è la parte di uscita del neurone. Si tratta di un'unica lunga estensione che parte dal corpo cellulare e trasmette i segnali ad altre cellule nervose o ai muscoli. Esso ha una lunghezza variabile, che può raggiungere anche un metro nel caso dei neuroni sensoriali delle gambe ed è circondato dalla guaina mielinica, una copertura isolante costituita da cellule gliali, in particolare cellule di Schwann e oligodendrociti, che serve a velocizzare la conduzione del segnale nervoso. Le lacune tra le cellule di Schwann o gli oligodendrociti, chiamate nodi di Ranvier, sono necessarie per permettere al segnale di saltare da un nodo all'altro, aumentando la velocità di trasmissione. [1]

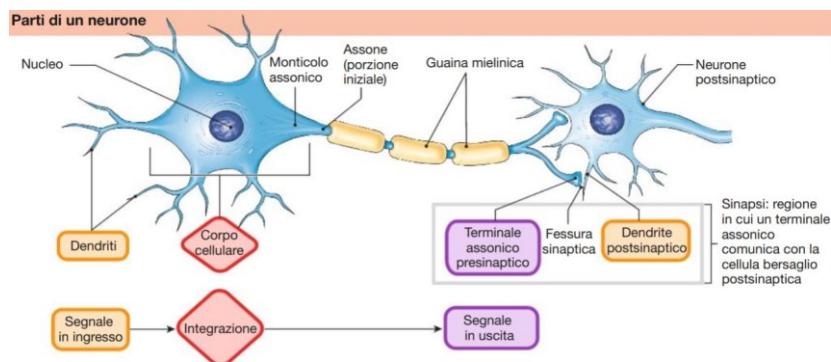


Figure 1-1: Anatomia di un neurone

1.2 Corteccia cerebrale e controllo dell'attività motoria

Per quanto riguarda lo studio delle interfacce neurali risulta particolarmente interessante comprendere il ruolo della corteccia cerebrale perché è la parte del cervello responsabile di molte delle funzioni superiori dell'organismo, tra cui il pensiero consapevole, la percezione sensoriale, la memoria, il linguaggio, la coscienza e il movimento.

La corteccia cerebrale è la parte più esterna del telencefalo, ossia una parte dell'encefalo, che a sua volta, insieme al midollo spinale, fa parte del SNC.

Essa è formata da un sottile strato di sostanza grigia, che contiene i neuroni corticali, organizzati in colonne verticali e strati orizzontali. A loro volta questi neuroni possono essere suddivisi in neuroni piramidali e non piramidali. I neuroni piramidali costituiscono la maggioranza dei neuroni corticali e sono caratterizzati da un grande soma triangolare, con la punta rivolta verso la superficie dell'encefalo e la base in direzione opposta. Essi sono disposti in maniera parallela gli uni con gli altri e hanno un dendrite apicale che arriva fino alla superficie corticale, oltre ad un assone rivolto in profondità che arriva fino all'ultimo strato della corteccia. Grazie alla loro configurazione, quando avviene una attivazione sinaptica sincrona, ovvero più neuroni si attivano allo stesso momento, i singoli dipoli neuronali si sommano, generando potenziali di campo misurabili dall'EEG.

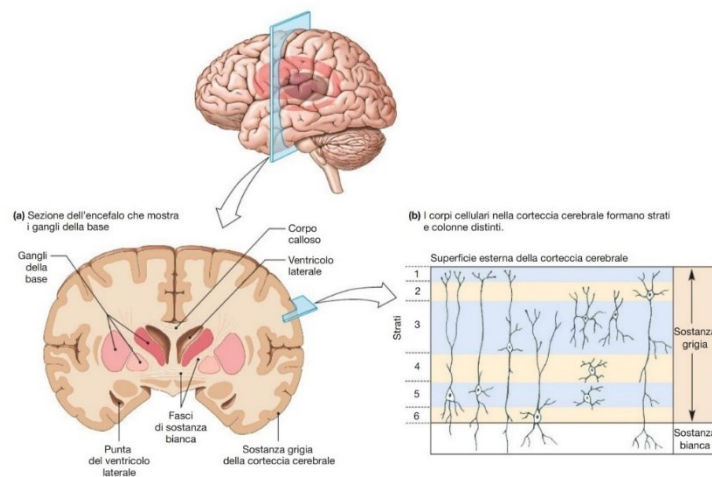


Figure 1-2: Neuroni della corteccia cerebrale

L'attività elettrica di questi neuroni è alla base di numerose funzioni cerebrali, tra cui il controllo del movimento. In particolare, la corteccia cerebrale è deputata all'elaborazione delle informazioni motorie che avviene in diversi stadi, in cui si passa dalla pianificazione alla coordinazione e all'esecuzione di tutti i movimenti volontari e automatici del nostro corpo.

Una volta che il piano di movimento è stato creato, la corteccia cerebrale attiva le regioni motorie primarie e le aree associative motorie. Queste regioni sono responsabili dell'elaborazione delle informazioni relative al movimento e della sua esecuzione.

- Le regioni motorie primarie includono: l'area motoria primaria (M1) e la corteccia premotoria.

- Le aree associative motorie sono invece coinvolte nella coordinazione dei movimenti complessi come la camminata, il parlare e il nuoto. [1]

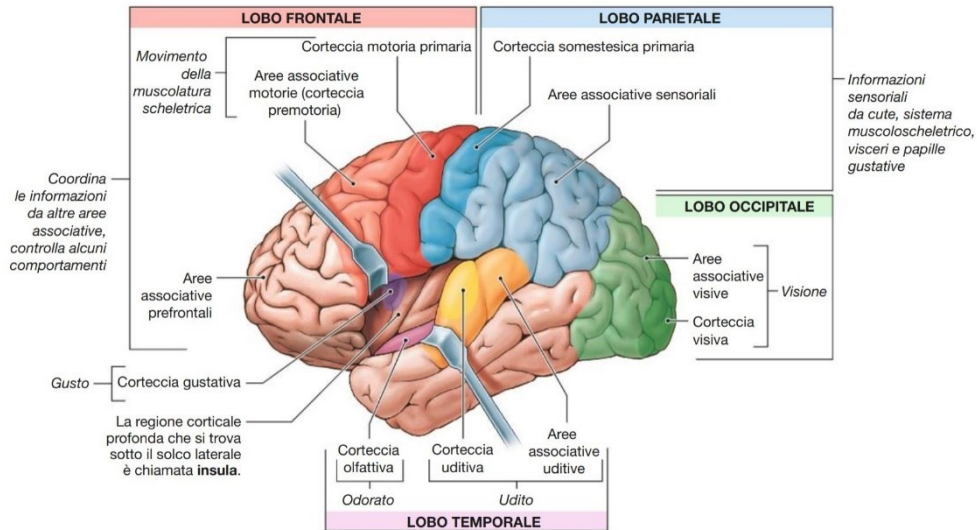


Figure 1-3: Aree funzionali della corteccia cerebrale

L'area motoria primaria, situata nel lobo frontale dell'emisfero cerebrale, rappresenta la zona in cui l'attività dei neuroni è strettamente correlata alla produzione di movimenti muscolari specifici. In particolare, i neuroni della corteccia motoria primaria rappresentano le parti del corpo che devono essere mosse, mentre il tasso di scarica dei neuroni riflette l'intensità del movimento e la direzione del movimento viene codificata dalla distribuzione spaziale dei neuroni.

Oltre alla corteccia motoria primaria, esiste un'ampia rete di aree cerebrali deputate al controllo del movimento, tra cui la corteccia premotoria, la corteccia parietale, la corteccia cingolata e la corteccia prefrontale. Insieme, queste aree cerebrali costituiscono il cosiddetto "sistema motorio corticale". Tuttavia, il controllo del movimento non è limitato al sistema motorio corticale: esistono anche altre regioni cerebrali, come il cervelletto e il tronco cerebrale, che sono altrettanto importanti per la regolazione del movimento. Il cervelletto, ad esempio, è coinvolto nella coordinazione motoria fine e nella precisione dei movimenti, mentre il tronco cerebrale è responsabile della regolazione dei riflessi e delle funzioni vitali come la respirazione e la frequenza cardiaca.

Dopo che la corteccia ha elaborato il movimento, i neuroni nella corteccia motoria primaria comunicano con i muscoli attraverso i tratti corticospinali. Quindi, lo step successivo alla

comunicazione della corteccia con i muscoli, è l'esecuzione del movimento attraverso l'attivazione dei motoneuroni nella colonna vertebrale. Questa attivazione è un processo graduale, in cui i motoneuroni sono attivati in sequenza per produrre una contrazione graduale dei muscoli. In questo modo, la corteccia cerebrale regola l'intensità e la durata del movimento. Inoltre, durante l'esecuzione del movimento, essa riceve costantemente informazioni sensoriali dai muscoli, dai tendini e dalle articolazioni. Questo feedback sensoriale è importante per mantenere il movimento preciso e coordinato, e viene utilizzato dalla corteccia cerebrale per regolare e modificare il movimento in tempo reale.

In sintesi, il controllo del movimento è un processo complesso e altamente specializzato, che coinvolge molte regioni cerebrali diverse. La corteccia cerebrale rappresenta il centro principale di controllo del movimento, ma è supportata da una vasta rete di aree cerebrali specializzate, ognuna delle quali svolge un ruolo specifico nell'organizzazione e nella regolazione del movimento del corpo. [2]

1.3 Tipologie di segnali neurali

Tutte le funzioni svolte dal sistema nervoso, da un semplice riflesso motorio a funzioni più avanzate come la creazione di un ricordo o una decisione, richiedono che i neuroni comunichino tra loro. Mentre gli esseri umani usano le parole e il linguaggio del corpo per comunicare, l'attività neurale è caratterizzata da una vasta gamma di segnali che consentono ai neuroni di comunicare tra loro e con altre cellule del corpo. Tra questi segnali vi sono quelli elettrici, magnetici e metabolici.

Di seguito si esamina in dettaglio queste tre tipologie di segnali neuronali, illustrandone le proprietà fisiche e biologiche e il loro ruolo nel funzionamento del sistema nervoso.

1.3.1 Segnali elettrofisici

La comunicazione tra neuroni dipende dalla propagazione di segnali elettrici, noti come potenziali d'azione. Questi segnali elettrofisici sono possibili perché il tessuto nervoso è un tessuto eccitabile, quindi può generare e condurre impulsi.

Ogni neurone ha una membrana cellulare carica: la differenza di tensione tra l'interno e l'esterno della stessa prende il nome di potenziale di membrana e a riposo ha un valore negativo: -70 mV.

I potenziali d'azione del neurone sono generati dalle variazioni del potenziale di membrana, il quale a sua volta è influenzato dall'inequale distribuzione degli ioni all'interno e all'esterno

della cellula. In particolare, la concentrazione di ioni potassio (K^+) è maggiore all'interno del citoplasma, mentre ioni sodio (Na^+), cloro (Cl^-) e calcio (Ca^{2+}) sono più concentrati all'esterno. Questa distribuzione degli ioni è strettamente correlata alla diversa permeabilità della membrana a ciascun ione: a riposo, la membrana è molto più permeabile allo ione potassio rispetto agli altri.

L'equazione di Goldman-Hodgkin-Katz (GHK) fornisce una stima accurata del potenziale di membrana a riposo, considerando il contributo di tutti gli ioni che possono attraversare la membrana in base al grado di permeabilità della cellula rispetto ad essi. Tuttavia, bisogna notare che normalmente le cellule a riposo non sono permeabili al calcio, quindi il suo contributo all'equazione sarà nullo.

L'equazione di GHK si può scrivere come:

$$V_m = 61 \log \frac{P_k[K^+]_{est} + P_{Na}[Na^+]_{est} + P_{Cl}[Cl^-]_{int}}{P_k[K^+]_{int} + P_{Na}[Na^+]_{int} + P_{Cl}[Cl^-]_{est}}$$

Dove V_m è il potenziale di membrana a riposo a $37^\circ C$, 61 è una costante che dipende dalla temperatura ambientale espressa in Kelvin (nel corpo umano tendenzialmente di $37^\circ C$), dalla costante dei gas ideali (pari a $8,314 J/(mol K)$) e dalla costante di Faraday ($9,649 \cdot 10^{-4} C/mol$). P_k, P_{Na}, P_{Cl} sono le permeabilità della membrana rispettivamente agli ioni K^+, Na^+, Cl^- . Con $[ione]_{est}$ e $[ione]_{int}$ si indicano le concentrazioni dello ione, rispettivamente esterna e interna. [1]

Il potenziale di membrana a riposo a $37^\circ C$, come stabilito dall'equazione di GHK, è determinato dai contributi combinati del gradiente di concentrazione moltiplicato per la permeabilità di membrana di ogni ione (che può variare a seconda di come cambia l'ambiente circostante). L'alterazione di uno di questi fattori può modificare il potenziale di membrana e causare un segnale elettrico.

Una cellula, infatti, viene eccitata quando uno stimolo apre i canali del Na^+ in modo che gli ioni sodio possano entrare nella cellula spinti dal gradiente di concentrazione. Questo processo aumenta il valore del potenziale di membrana (depolarizzazione). Se la depolarizzazione è sufficientemente forte da far raggiungere una certa soglia ($-55 mV$), i canali del sodio voltaggio-dipendenti si aprono nella membrana. Ciò porta all'entrata di più ioni Na^+ nella cellula, facendo raggiungere al potenziale di membrana un picco di $+30 mV$. Quando il potenziale di membrana raggiunge il picco, i canali del potassio voltaggio-dipendenti si aprono nella membrana mentre i canali del sodio voltaggio-dipendenti si chiudono. Gli ioni

K^+ iniziano a lasciare la cellula e il potenziale di membrana inizia a tornare verso il suo voltaggio di riposo (ripolarizzazione). [3]

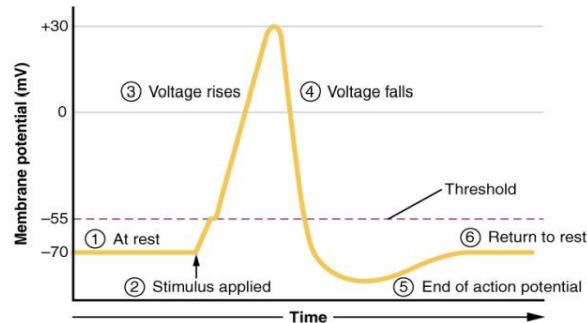


Figure 1-4: Grafico dei cambiamenti dei potenziali di membrana

Il potenziale d'azione si propaga verso la terminazione dell'assone, risultando in una conduzione continua per gli assoni non mielinizzati (dove i canali voltaggio-dipendenti sono presenti in tutta la membrana) e in una conduzione saltatoria per quelli mielinizzati (dove i canali voltaggio-dipendenti sono presenti solo ai nodi di Ranvier). La conduzione saltatoria è più veloce della conduzione continua.

Quando il potenziale d'azione raggiunge la fine dell'assone, viene trasmesso al neurone vicino attraverso le sinapsi. Le sinapsi sono i contatti tra i neuroni e possono essere elettriche o chimiche. Le sinapsi chimiche sono le più comuni: funzionano con un neurotrasmettitore che viene rilasciato dall'elemento presinaptico, si diffonde attraverso la fessura sinaptica, si lega a una proteina recettoriale e causa un cambiamento nella membrana postsinaptica.

Si definiscono potenziali post sinaptici i potenziali che si verificano dopo la sinapsi nel neurone ricevente. Essi possono essere eccitatori o inibitori e, a differenza del potenziale d'azione che viaggia nell'assone, i potenziali post-sinaptici si propagano passivamente lungo le dendriti e non obbediscono alla legge del "tutto o nulla". Sono risposte graduate che hanno un'ampiezza proporzionale all'intensità dell'evento che li ha generati e determinano se ci sarà o meno un potenziale d'azione. Questi potenziali hanno una durata maggiore rispetto al potenziale d'azione, ma un'ampiezza più ridotta. Un neurone può ricevere segnali da molti neuroni pre-sinaptici e la somma di questi effetti determina se il neurone produrrà un

potenziale d'azione, in un processo noto come integrazione sinaptica. Solo se la soglia all'inizio dell'assone supera la soglia di depolarizzazione della membrana si avrà un potenziale d'azione.

1.3.2 *Segnali magnetici*

Attualmente non esiste una prova definitiva che i neuroni generino segnali magnetici, ma ci sono alcune evidenze che suggeriscono la loro possibile esistenza.

Secondo la legge di Ampère, ogni corrente elettrica produce un campo magnetico. Nel caso dei neuroni, quando si attivano, il flusso di cariche elettriche generato dalla differenza di potenziale tra l'interno e l'esterno della cellula produce un campo elettrico intorno alla stessa. Questo campo elettrico, a sua volta, produce un campo magnetico che circonda la cellula nervosa. Tuttavia, i segnali magnetici prodotti dai neuroni sono estremamente deboli e sono influenzati da molte altre fonti di segnali magnetici nell'ambiente circostante, come quelli prodotti da dispositivi elettronici. La magnetoencefalografia (MEG) è una tecnica che registra i campi magnetici generati dalle attività neuronali del cervello, ed è utile per studiare la distribuzione spaziale delle attività neuronali e la loro correlazione con le funzioni cognitive e comportamentali.

La maggior parte delle ricerche si concentra ancora sui segnali elettrici nei neuroni, che sono meglio compresi e documentati. [4]

1.3.3 *Segnali metabolici*

I segnali metabolici nei neuroni sono essenziali per il funzionamento del cervello e per la trasmissione di informazioni. Questi segnali sono generati dalle variazioni del consumo di ossigeno e glucosio e delle concentrazioni di ioni come calcio, magnesio e potassio, e possono essere divisi in diversi tipi in base alla loro natura e funzione.

Uno dei principali segnali metabolici nei neuroni è l'ATP (adenosina trifosfato), una molecola energetica prodotta durante la respirazione cellulare che viene utilizzata dalle cellule per alimentare i processi biologici. L'ATP gioca un ruolo importante nella segnalazione neuronale, poiché è coinvolto nella trasmissione di segnali tra le cellule nervose e nella regolazione della funzione sinaptica.

Un altro importante segnale metabolico nei neuroni è il NADH (nicotinammide adenina dinucleotide ridotto), un cofattore coinvolto nella produzione di energia nelle cellule che rappresenta un indicatore dell'attività metabolica delle cellule nervose.

Infine, un altro segnale di questo tipo è la concentrazione di glucosio nei tessuti cerebrali poiché il glucosio è il principale substrato energetico utilizzato dal cervello. Il cervello, infatti, richiede una quantità significativa di energia per funzionare e il glucosio ne rappresenta la

principale fonte. Per questo motivo la regolazione del trasporto di glucosio nei neuroni è cruciale ed è a carico di proteine di trasporto, chiamate GLUT, presenti sulla membrana cellulare. [5]

Capitolo 2

REGISTRAZIONE DELL'ATTIVITÀ NEURALE

Il funzionamento delle interfacce cervello-computer (BCI) si basa sulla registrazione dell'attività neurale umana. I segnali neurali acquisiti possono successivamente essere utilizzati per controllare un dispositivo esterno, come un computer o una protesi robotica. Le tecniche di registrazione dell'attività neurale che verranno discusse in questo capitolo includono l'elettroencefalografia (EEG), la risonanza magnetica funzionale (fMRI), la spettroscopia a raggi infrarossi vicini (NIRS) e le interfacce neurali invasive.

2.1 Elettroencefalografia (EEG)

L'EEG è una tecnica di misura non invasiva che riflette, posizionando degli elettrodi sullo scalpo, l'attività sincronizzata di estese popolazioni di neuroni della corteccia (neuroni corticali). In particolare, si studiano i potenziali post-sinaptici dei neuroni piramidali, la cui struttura è stata descritta nel Capitolo 1.

La loro posizione e disposizione regolare rendono questi neuroni particolarmente sensibili all'attivazione sincrona delle sinapsi, cioè quando più neuroni si attivano contemporaneamente da una stessa sorgente, che a sua volta proietta e trasmette a diverse popolazioni di neuroni. Quando avviene una sinapsi eccitatoria localizzata in una posizione distale dal soma (PPSE), si ha un flusso di cariche elettriche positive verso il sito di generazione della stessa, che crea nell'ambiente circostante una negatività extracellulare per bilanciare il fenomeno. Le cariche positive percorrono il dendrite apicale del neurone, andando verso il soma, e fuoriescono dalla sua parte finale, generando una positività extracellulare. Si crea, quindi, una configurazione dipolare con le cariche negative verso l'alto e quelle positive verso il basso come mostrato in Figura. Posizionando un elettrodo sulla superficie dello scalpo in questa configurazione, misureremo una negatività perché il dipolo è rivolto verso l'alto con il segno meno.

La stessa configurazione dipolare si può ottenere in presenza di potenziali post-sinaptici inibitori vicino al soma (PPSI). In questo caso sono le cariche negative entranti a generare una positività extracellulare vicino al soma e una regione negativa nella zona apicale.

Misureremo, invece, una positività nel caso di configurazioni opposte a quelle presentate.

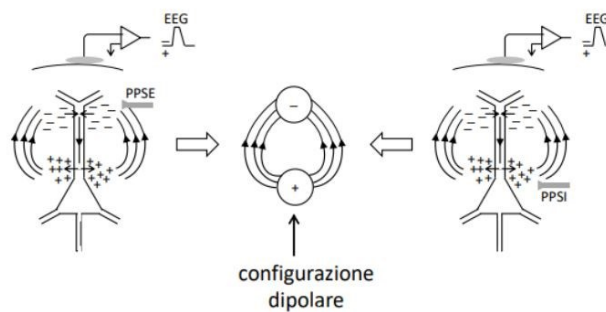


Figure 2-1: Configurazione dipolare in un neurone piramidale

I due principali parametri numerici da considerare nell'analisi del segnale EEG sono l'ampiezza e la frequenza del segnale. Solitamente, l'ampiezza viene misurata in microvolt e rappresenta la somma totale di tutte le scariche elettriche rilevate dall'elettrodo. Tuttavia, le informazioni più utili ed interessanti che si possono estrarre da un tracciato EEG riguardano principalmente le sue caratteristiche in termini di frequenza, le quali variano all'interno di una banda compresa tra 0,4 e 40Hz, a seconda dello stato di attività cerebrale al momento dell'acquisizione.

L'analisi di un tracciato EEG può rivelare diverse onde, le quali vengono solitamente classificate sulla base della loro frequenza, del loro sito di rilevazione o della loro forma.

Tuttavia, queste onde non appaiono mai singolarmente ma si presentano in modo più o meno evidente a seconda dello stato di coscienza e di impegno del soggetto, riflettendo l'attività ritmica di grandi popolazioni di neuroni sincronizzati.

Tra le principali onde del tracciato EEG troviamo l'onda Alfa (8-13Hz), caratteristica delle condizioni di veglia e di riposo mentale, l'onda Beta (13,5-30Hz), tipica delle condizioni di attenzione e di allerta, l'onda Theta (4-7,5Hz), associata a stati di tensione emotiva e creatività, l'onda Delta (frequenza inferiore a 4Hz), presente soprattutto durante il sonno non-REM, e l'onda Gamma (35-42Hz), associata ad elevate attività mentali e risoluzione di problemi complessi che richiedono la cooperazione di differenti funzioni cerebrali. Inoltre, è presente l'onda Mu (8-10Hz), caratteristica delle aree della corteccia motoria, la quale può essere facilmente modulata tramite la programmazione di attività muscolari che ne riducono l'ampiezza. [6]

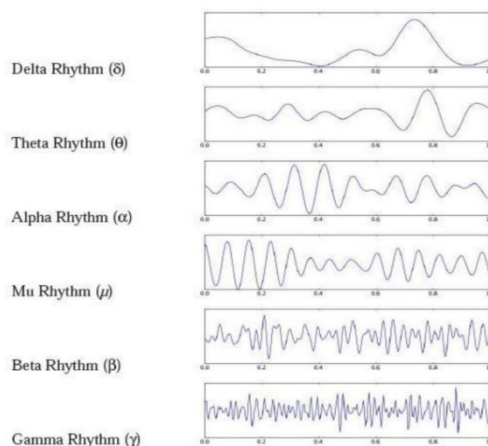


Figura 2-1: Rappresentazione dei diversi ritmi cerebrali. All'aumentare della frequenza diminuisce l'ampiezza.

2.2 Risonanza magnetica funzionale (fMRI)

La fMRI è una tecnica di imaging cerebrale che sfrutta l'effetto della risonanza magnetica per produrre immagini tridimensionali del cervello. Questa tecnica permette di valutare l'attività cerebrale confrontando le differenze tra l'attività cerebrale in stato di riposo e quella attiva. Quando una regione cerebrale è attiva, infatti, c'è un maggiore consumo di ossigeno e glucosio rispetto ad una regione a riposo.

L'fMRI, quindi, rileva le variazioni del flusso sanguigno cerebrale e dell'ossigenazione associati all'attività neurale, utilizzando un potente magnete. Esso è collocato all'interno di un tubo orizzontale, dove viene inserito il soggetto oggetto della misurazione, per creare un campo magnetico costante. Questo campo magnetico provoca l'allineamento degli atomi di idrogeno presenti all'interno del tubo nella stessa direzione, poiché i protoni al loro interno si allineano in modo simile quando si trovano in un campo magnetico. Le onde radio colpiscono questi protoni e alterano il loro allineamento, costringendoli a girare su sé stessi. Durante il loro ritorno alla posizione di partenza, emettono un segnale radio breve, che viene catturato da una stazione ricevente e analizzato. [7]

Per rilevare l'attività neurale localizzata, la fMRI utilizza il segnale Blood Oxygen Level Dependent (BOLD). Quando l'attività neuronale aumenta, anche la richiesta di ossigeno aumenta e porta ad un aumento del flusso sanguigno locale. Il sangue contiene emoglobina, che è diamagnetica quando ossigenata e paramagnetica quando satura di anidride carbonica. Questa differenza di proprietà magnetiche porta a differenze nel segnale di risonanza

magnetica (MR), che sono utilizzate dalla fMRI per rilevare quali aree del cervello sono attive in un determinato momento. Infatti, il segnale BOLD aumenta proporzionalmente all'attività neuronale e raggiunge un plateau se lo stimolo viene mantenuto per un tempo sufficiente.

La fMRI è stata utilizzata per il BCI perché gli studi hanno riportato che un soggetto può imparare ad aumentare o diminuire la risposta BOLD come feedback [8].

La ricerca, inoltre, ha dimostrato che le persone possono generare intenzionalmente ed efficacemente attività cerebrali differenziabili eseguendo diverse attività mentali. Ciò è sfruttato nell'approccio di codifica dell'informazione "indiretto" in cui non viene utilizzata l'attività cerebrale naturalmente presente, ma viene utilizzata un'attività cerebrale "delegata". Questo approccio richiede l'implementazione di un codice di traduzione specifico condiviso dall'utente BCI per la codifica e dal sistema BCI per la decodifica. Ad esempio, per codificare le risposte a una domanda binaria (ad esempio, sì/no), l'utente BCI potrebbe, ad esempio, recitare mentalmente una poesia (per codificare "sì") o immaginare di navigare spazialmente attraverso una casa (per codificare "no"). Queste due attività mentali evocano schemi di attività cerebrale chiaramente diversi (facilmente osservabili guardando le mappe di attivazione fMRI risultanti come mostrato in Figura). [9]

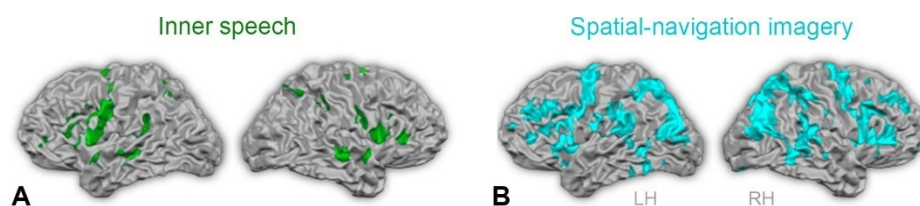


Figure 2-2: Modelli di attivazione fMRI evocati da due diverse attività mentali

A causa della sua disponibilità (può essere eseguita su uno scanner di risonanza magnetica clinica), della non invasività e della buona risoluzione spaziale, questa tecnica è stata largamente utilizzata sin dai primi anni del 1900. Gli scopi che ne hanno visto un impiego sono molteplici: biomarcatore di malattia [10], monitoraggio terapeutico [11], studi farmacologici [12].

Recentemente, la possibilità di utilizzare la fMRI in tempo reale ha portato a molteplici applicazioni in BCI. Ad esempio, un BCI basato sulla fMRI è stato sviluppato per consentire ad un soggetto di selezionare lettere da una tastiera, attivando mani e dita dei piedi. [13]

2.3 Spettroscopia a raggi infrarossi vicini (NIRS)

La NIRS è una tecnica di imaging che misura la concentrazione di emoglobina nel cervello, fornendo informazioni sul flusso sanguigno cerebrale e l'ossigenazione. Si tratta di un metodo di spettroscopia che impiega luce infrarossa per rilevare il metabolismo cerebrale durante l'attività neurale. La NIRS identifica le variazioni nella concentrazione di ossiemoglobina e desossiemoglobina misurando l'attenuazione della luce e, a causa della penetrazione superficiale della luce nel cervello, è limitato alla superficie corticale esterna. Può essere utilizzato per la BCI sfruttando il fenomeno di accoppiamento neuro vascolare, in modo che il soggetto possa indurre una risposta vascolare durante l'esecuzione di un compito cognitivo. I sistemi NIRS-BCI utilizzano l'immaginazione motoria [14] e compiti cognitivi come ad esempio aritmetica mentale, canto mentale e il task n-back, spesso combinando diversi compiti nello stesso test [15].

2.4 Interfacce neurali invasive

Le interfacce neurali invasive, infine, implicano la posizione di elettrodi direttamente nel tessuto cerebrale attraverso un intervento chirurgico, il cui grado di invasività è proporzionale al rischio associato. L'ubicazione degli elettrodi dipende dal loro tipo e dall'obiettivo dell'acquisizione: possono essere applicati sulla superficie della corteccia, sotto la scatola cranica e alla dura madre, o direttamente all'interno della corteccia e delle zone profonde del cervello. Già nel primo congresso (nel 2000) sulle interfacce cervello-computer, si discusse di problemi e potenzialità riguardanti i metodi di acquisizione invasivi di segnali biologici, stabilendo la necessità di collaborazione interdisciplinare [16]. Sin dalle prime sperimentazioni, le metodiche invasive dimostrano una qualità di segnale molto superiore rispetto a quelle non invasive e permettono registrazioni precise nel sito di interesse, spingendo la ricerca ad investire sulle interfacce invasive nonostante i rischi associati.

Tra i sistemi BCI basati su tecniche di acquisizione invasive possiamo distinguere:

- Tecniche completamente invasive (registrazioni intracorticali)
- Più recenti applicazioni parzialmente invasive, in particolare i sistemi BCI basati sull'elettrocorticografia (ECoG) [17].

Si tratta di tecnologie basate sullo stesso principio dell'EEG, ma caratterizzate da maggior precisione nella rilevazione dell'attività cerebrale grazie al posizionamento degli elettrodi direttamente sulla corteccia cerebrale invece del cuoio capelluto. Questo è particolarmente utile per pazienti con epilessia grave, in cui l'attività cerebrale più profonda potrebbe non essere rilevabile con le tecniche EEG standard. [18]

Capitolo 3

BRAIN COMPUTER INTERFACES

3.1 Componenti di una BCI

Una BCI è un dispositivo multicomponente che misura i segnali cerebrali al fine di scoprire le intenzioni dell'individuo. Le tre componenti fondamentali di una BCI sono l'acquisizione del segnale, l'elaborazione del segnale e il dispositivo effettore (Figura). Questa rappresentazione è una prospettiva semplificata poiché ciascuna di queste componenti include altri meccanismi e operazioni.

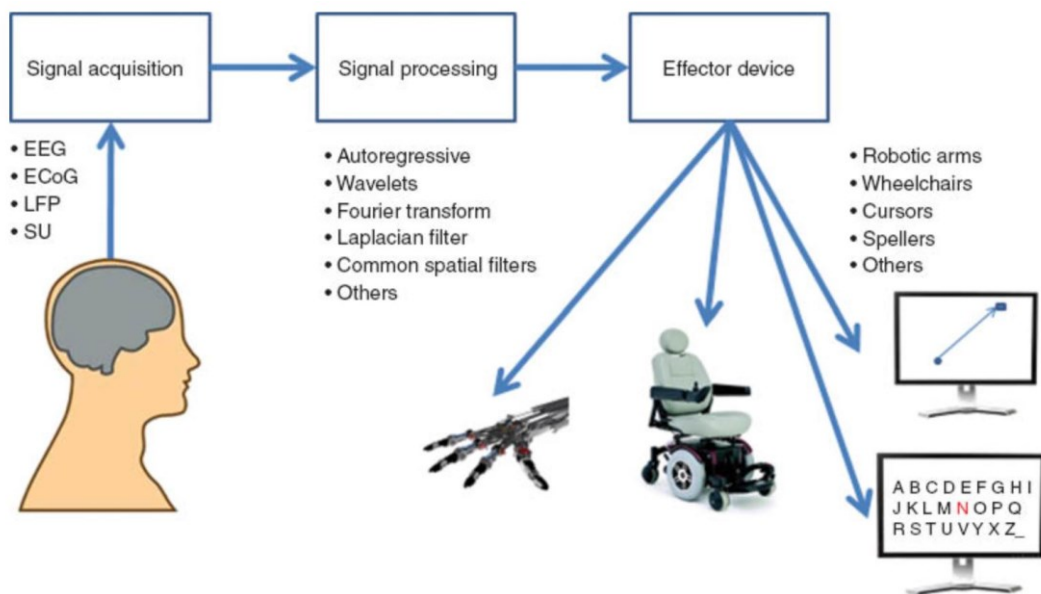


Figure 3-1: Componenti di una BCI

- 1) La componente di acquisizione del segnale registra i modelli creati dal Sistema Nervoso Centrale. Questa acquisizione può essere eseguita sia in modo invasivo che non invasivo.
- 2) La seconda componente, invece, elabora e classifica i segnali registrati al fine di identificare le caratteristiche e i marcatori che devono essere convertiti in azioni desiderate.

- 3) Infine, la terza componente consiste in un dispositivo di output specifico per eseguire le azioni, come ad esempio un cursore per il computer, un arto protesico, uno speller o una sedia a rotelle. [19]

Tutti questi aspetti verranno approfonditi singolarmente nelle sezioni successive.

È, inoltre, importante che le tre componenti del sistema di BCI siano regolate da un protocollo operativo. Questo protocollo definisce quando iniziare le procedure, i tempi di esecuzione, i dettagli dell'elaborazione del segnale, la natura dei comandi del dispositivo e la supervisione delle prestazioni. Un protocollo operativo ben strutturato è cruciale per garantire che il sistema di BCI sia flessibile e in grado di soddisfare le esigenze specifiche di ogni utente. [20]

3.2 Classificazione BCI

Dopo aver introdotto il concetto di Interfaccia Cervello-Computer (BCI), risulta pertinente esporre le categorie principali in cui tali interfacce possono essere classificate.

Una prima classificazione distingue le BCI in dipendenti e indipendenti.

Le interfacce neurali dipendenti non utilizzano le normali vie sensoriali per comunicare con l'ambiente esterno o per compiere un'azione, ma richiedono comunque l'attività cerebrale generata dalle normali vie sensoriali. Ad esempio, una BCI dipendente può presentare all'utente una matrice di lettere che lampeggiano e l'utente sceglie una lettera guardandola direttamente, in modo che il VEP (visual evoked potential) registrato dallo scalpo sulla corteccia visiva, quando la lettera lampeggia, sia superiore a quello prodotto quando lampeggia un'altra lettera. Anche se il canale di output è un tracciato EEG, il funzionamento di questo sistema dipende dal controllo dei muscoli oculari da parte dell'utente.

Le interfacce neurali indipendenti, invece, non dipendono dalle normali vie di input o di output. Ad esempio, le interfacce basate sui ritmi senso-motori non richiedono alcun controllo muscolare da parte dell'utente. In questo caso, l'unico output è un tracciato EEG che dipende esclusivamente dall'intento dell'utente e non dall'orientamento degli occhi. [21]

La differenza tra queste due categorie determina chi può utilizzare la BCI: i soggetti con paralisi totale sarebbero esclusi dall'utilizzo delle BCI dipendenti, ma potrebbero trarre i maggiori vantaggi dalle interfacce indipendenti, se integrate con appositi attuatori.

Un'altra possibile classificazione è in BCI invasive e non invasive.

Le interfacce non invasive utilizzano apparecchiature esterne per interagire con il cervello, come nel caso dell'elettroencefalografia che registra l'attività neurale tramite elettrodi posti sul cuoio capelluto. Le interfacce invasive, invece, richiedono l'impianto di dispositivi all'interno dell'organismo, ad esempio utilizzando elettrodi posizionati direttamente sulla corteccia cerebrale tramite un intervento chirurgico. La scelta tra i due tipi comporta differenze significative in termini di rischi, costi e tecnologie utilizzate [21]. Nel caso dell'interfaccia cervello-computer, la tecnica più largamente utilizzata è la tecnica non invasiva dell'elettroencefalografia per la sua facilità di utilizzo e mancanza di rischi chirurgici.

I sistemi di interfaccia cervello-computer basati su tecniche non invasive presentano una qualità di segnale inferiore rispetto a quelli invasivi. Questo è dovuto al fatto che gli elettrodi vengono posizionati all'esterno della cute e il segnale deve attraversare numerosi strati di tessuti, tra cui la dura madre, i tessuti molli, i liquidi fisiologici, il cranio e la cute, prima di giungere agli elettrodi. Questi strati di tessuti spesso alterano il segnale in maniera irreversibile. Tuttavia, i sistemi di interfaccia cervello-computer non invasivi sono considerati i più sicuri in assoluto se comparati con qualsiasi altro tipo di applicazione anche minimamente invasiva. Infatti, questi sistemi hanno dimostrato di essere in grado di restituire al paziente la capacità di controllare effettori che possono sostituire alcune attività muscolari e recuperare parzialmente alcuni movimenti elementari.

A seconda del tipo di comunicazione, le interfacce BCI si possono classificare in due tipi: sincrone e asincrone. Nelle BCI sincrone, l'utilizzatore può comunicare solo in momenti prestabiliti dal sistema, controllati da un supervisore. Nei sistemi asincroni, invece, il sistema BCI è in grado di rilevare autonomamente se l'utilizzatore sta cercando di comunicare attraverso l'interfaccia. Anche se i protocolli sincroni facilitano l'analisi dell'EEG, perché il momento d'inizio di uno stato mentale è noto, sono lenti e solitamente riconoscono solo due stati mentali, indipendentemente dal numero di elettrodi utilizzati. Nei sistemi sincroni sperimentali, il soggetto deve seguire uno schema ripetitivo per passare da una funzione mentale ad un'altra. D'altra parte, i protocolli asincroni utilizzano protocolli più flessibili, poiché il soggetto decide in modo autonomo quando interrompere una funzione mentale e quando cominciarne una nuova. Il tempo di risposta di un sistema asincrono può essere inferiore a un secondo [22]. Tuttavia, i sistemi basati su quest'ultimi possono essere più difficili da controllare, poiché devono supportare due stati: uno in cui il soggetto non genera alcun comando (Non-Control state) e l'altro in cui il soggetto esegue comandi sul sistema (Intentional Control state) [23].

In generale, sembra che sia più sensato creare sistemi asincroni che riconoscano le intenzioni dell'utilizzatore ogni volta che queste vengono espresse. [24]

Le modalità di funzionamento dei sistemi BCI possono essere suddivise, inoltre, in base al tipo di attività neuronale impiegata per la comunicazione tra cervello e macchina. In pratica, esistono diversi tipi di attività neurale che possono essere utilizzati per creare un'interfaccia BCI e sono:

- Spontanei (o user-generated): nella BCI sono generati dal cervello senza l'interazione di stimoli esterni. Ad esempio, possono essere generati quando l'utente decide di eseguire un'azione motoria o anche solo quando la immagina. Tra i segnali spontanei più comuni utilizzati nelle interfacce cervello-macchina vi sono i ritmi Sensory-Motor Rhythms (SMR), che consistono in oscillazioni regolari dell'attività di un gruppo di neuroni sincronizzati, come i ritmi mu e beta che possono essere registrati quando il soggetto decide o immagina di compiere un movimento [25]. Inoltre, gli Slow Cortical Potentials (SCP) sono segnali registrati sullo scalpo durante i lenti cambiamenti di voltaggio della corteccia, che sono associati a movimenti o funzioni che richiedono l'attivazione della stessa. [22]
- Gli Evocati (EP) sono segnali che si verificano in specifici momenti, ad esempio in risposta a stimoli esterni come luce o suoni. Una sottocategoria di segnali EP sono gli Evento-correlati (ERP), i quali dipendono anche dal modo in cui il cervello elabora lo stimolo e rappresentano l'attività media dell'EEG che si verifica durante la stimolazione e il compito motorio o cognitivo specifico.

A seconda dei segnali cerebrali scelti, varieranno le tecnologie utilizzate nell'interfaccia e la quantità di addestramento richiesta dall'utente per controllare la BCI. Tuttavia, l'uso di stimolazioni esterne limita l'applicabilità dei potenziali evocati. Quindi, l'opzione migliore risulta essere l'attività cerebrale spontanea o intenzionale, in particolare le interfacce basate sui ritmi sensomotori, poiché i risultati pubblicati in letteratura sembrano essere i più promettenti.

3.2.1 *Interfacce invasive*

La BCI invasiva, come è stato precedentemente accennato, è una tecnologia che utilizza sensori impiantati direttamente nel cervello per registrare i segnali neurali con la massima precisione possibile. Questi sensori, chiamati microelettrodi, sono posizionati nella corteccia cerebrale in modo da essere il più vicino possibile alle fonti di attività neuronale. I microelettrodi possono rilevare sia i potenziali d'azione di singoli neuroni sia i potenziali di campo locale generati da molte unità dendritiche. [26] L'impianto di questi sensori richiede

un'operazione invasiva che comporta l'apertura del cranio e la penetrazione di microelettrodi nella corteccia cerebrale per alcuni millimetri. Questo può causare danni ai tessuti cerebrali e portare alla formazione di cicatrici gliali intorno agli elettrodi, rendendoli inefficaci nel tempo, come si può vedere nella Figura [27].

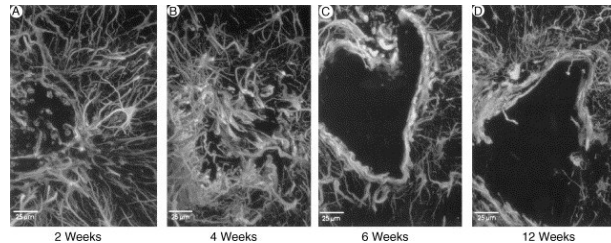


Figure 3-2: Formazione di una cicatrice gliale nel tempo

Questa reazione avversa del tessuto cerebrale può anche causare infiammazione che può portare alla morte neuronale. [27]

A causa dei rischi per la salute, la maggior parte delle ricerche sulla BCI invasiva è stata condotta su animali o su pazienti che devono già sottoporsi a un intervento di neurochirurgia. Tuttavia, la BCI invasiva offre una risoluzione temporale e spaziale superiore rispetto alle tecniche non invasive come l'EEG. Ciò significa che può registrare i segnali neurali con maggiore precisione e distinguere meglio le fonti di attività neuronale ravvicinate spazialmente.

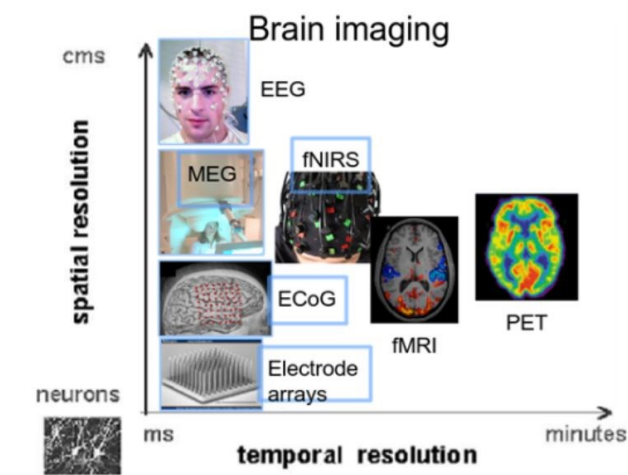


Figure 3-3: Confronto della risoluzione spaziale e temporale delle diverse tecniche di acquisizione

Di seguito verranno approfondite in modo più dettagliato due di queste tecnologie.

1) RegISTRAZIONI INTRACORTICALI PER SISTEMI BCI

La registrazione intracorticale dei neuroni è una tecnica di neuroimaging che misura l'attività elettrica all'interno della materia grigia del cervello.

È una modalità di registrazione che richiede l'impianto di array di microelettrodi all'interno della corteccia per catturare i segnali di spike e i potenziali di campo locali dei neuroni.

La registrazione intracorticale dei neuroni permette di ottenere tre segnali: attività a unità singola (SUA), attività multi-unità (MUA) e potenziali di campo locali (LFP). La SUA si ottiene con un filtraggio passa alto (>300 Hz) del segnale di un singolo neurone. Il MUA si ottiene nello stesso modo, ma i segnali possono provenire da più neuroni. Le LFP, invece, sono estratte mediante filtraggio passa-basso (<300 Hz) dell'attività dei neuroni in prossimità di un elettrodo.

Le LFP sono segnali analogici, mentre SUA e MUA misurano l'attività di spike di singoli neuroni e possono essere ridotti a eventi discreti nel tempo. [28]

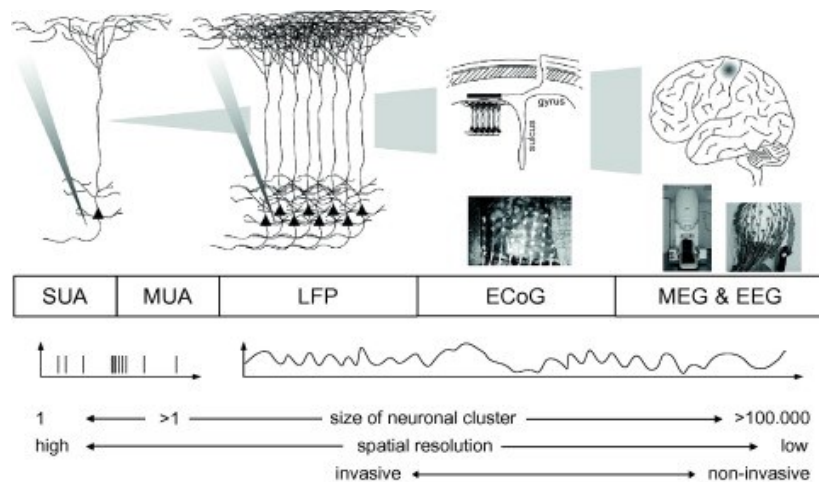


Figure 3-4: Panoramica schematica delle tecniche di registrazione SUA/MUA, LFP, ECoG e MEG/EEG che mostra: la scala spaziale in cui vengono registrati i segnali, la caratteristica del segnale (discreto o analogico) e la corrispondenza con le diverse scale

La registrazione invasiva intracorticale dei segnali neurali, grazie alla sua elevata precisione spaziale e temporale rispetto alla registrazione EEG, rende i segnali intracorticali più facili da utilizzare. Tuttavia, la qualità del segnale potrebbe essere influenzata dalla reazione del tessuto cerebrale al microelettrodo di registrazione impiantato e dalle variazioni della sensibilità del microelettrodo, che possono danneggiarsi progressivamente nel corso dei giorni e degli anni. Anche se gli utenti possono adattarsi gradualmente a tali variazioni senza necessità di un retraining specifico, potrebbe essere necessario ricalibrare la sensibilità del microelettrodo.

2) ECoG

Questa tecnica misura l'attività elettrica della corteccia cerebrale. È principalmente utilizzata per identificare le aree epilettogene nel cervello, al fine di rimuoverle successivamente. Gli elettrodi vengono posizionati direttamente sulla corteccia sotto la dura madre, la membrana più esterna delle meningi. Il segnale registrato proviene dai potenziali generati dai neuroni corticali piramidali che vengono diffusi attraverso i vari strati e membrane perpendicolarmente alla corteccia fino a raggiungere gli elettrodi.

A differenza dell'EEG, che deve attraversare il tessuto osseo del cranio, che è scarsamente conduttivo, l'ECoG dimostra di avere una risoluzione spaziale molto maggiore e di avere un segnale molto migliore in termini di SNR e risoluzione spettrale. Questa tecnica è risultata essere un buon compromesso tra le tecnologie invasive e non invasive per l'acquisizione di segnali per sistemi BCI, poiché è molto meno invasiva rispetto alle tecniche di registrazione intracorticale neuronali.

Gli elettrodi utilizzati per l'acquisizione del segnale sono principalmente di due tipi: a forma di striscia, detti STRIP, (una riga con n elettrodi) o a forma di griglia, detti GRID (m righe per n elettrodi). [29]

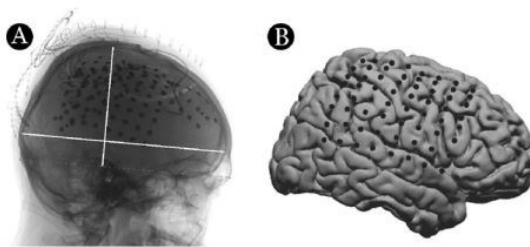


Figure 3-5: Esempio di posizionamento della griglia di elettrodi ECoG.

In Figura 3-5 la parte A mostra un'immagine a raggi X del cervello del paziente con una griglia e degli elettrodi a striscia impiantati sulla superficie del cervello. Le linee bianche sono utilizzate per stimare le posizioni tridimensionali degli elettrodi dall'immagine, in combinazione con altre immagini a raggi X. La parte B mostra le posizioni degli elettrodi come posizionate su un modello computerizzato tridimensionale di un cervello standardizzato.

3.2.2 Interfacce non invasive

Le tecniche per le BCI non invasive sono molteplici e si avvalgono di diverse tecniche di monitoraggio dell'attività cerebrale, ciascuna con i propri vantaggi e svantaggi. Ciò che accomuna le interfacce non invasive, com'è intuibile dal nome, è che non richiedono operazioni di neurochirurgia. A differenza di quelle invasive, infatti, i dispositivi medici di scansione o imaging, e i sensori, vengono adattati e montati su caschi o cuffie, e successivamente posizionati sulla testa del paziente per acquisire il segnale.

Tra le più importanti, che utilizzano la rilevazione di segnali attraverso il cranio, ci sono l'elettroencefalogramma (EEG), la risonanza magnetica funzionale (fMRI), la magnetoencefalografia (MEG) e la spettroscopia vicina all'infrarosso (NIRS), precedentemente analizzate. [30]

La seguente tabella riassume alcune caratteristiche di interesse per le diverse tecniche di acquisizione.

Tecnica	Risoluzione temporale	Risoluzione spaziale	Portabilità	Costo
EEG	~ 1 ms	~ 1 cm	Alta	Basso
fMRI	4 – 5 s	< 1 mm	Non portabile	Alto
NIRS	4 – 5 s	< 3 cm	Bassa	Moderato

Tabella 1: Caratteristiche di interesse per tecniche di acquisizione non invasive

Alcune metodologie appaiono più adatte alla creazione di sistemi di interfaccia cervello-computer (BCI).

La fMRI offre una precisione notevole nella localizzazione di aree cerebrali, con una precisione spaziale di millimetri. Tuttavia, poiché la registrazione delle variazioni di ossigeno richiede tempo, la risoluzione temporale è limitata a qualche secondo. Inoltre, le attrezzature necessarie per effettuare la risonanza magnetica funzionale sono costose e non portatili, destinandola soprattutto ad utilizzi in laboratorio.

Anche la NIRS offre una buona risoluzione spaziale ma, pur avendo una risoluzione spaziale di 100 ms, che è migliore di quella della fMRI, la risoluzione temporale del metodo rimane limitata a causa dei tempi fisiologici necessari per l'aumento del flusso sanguigno correlato all'attività neurale. Questi tempi di latenza, che si estendono per qualche secondo, influenzano la capacità del metodo di rilevare rapidi cambiamenti nell'attività cerebrale.

Infine, l'EEG risulta la tecnica più utilizzata e diffusa per la ricerca e lo studio dei BCI, grazie alla possibilità di ottenere segnali e analisi in tempi dell'ordine dei millisecondi, ideali per la creazione di una comunicazione immediata e in tempo reale. [21]

Si tratta di una delle opzioni meno invasive, con costi accettabili e quindi più gettonate per acquisire il segnale cerebrale. Questo ha permesso una diffusione capillare nei contesti di ricerca e la produzione di un vasto quantitativo di materiale scientifico.

Uno dei principali filoni di ricerca nell'ambito EEG riguarda proprio l'evoluzione dei setup tradizionali, ingombranti, caratterizzati da lunghe fasi preparatorie e quindi utilizzabili solo in laboratori dedicati, verso configurazioni portatili e indossabili con prospettive interessanti per futuri utilizzi domestici dei BCI.

Capitolo 4

PRINCIPIO DI FUNZIONAMENTO DI UNA BCI

Tra le varie tecniche esposte per l'acquisizione dell'attività neurale l'EEG è la tecnica più largamente utilizzata e per questo motivo merita un'analisi più approfondita. Per questo motivo il seguente capitolo si articola negli step di funzionamento di una BCI EEG based.

4.1 Acquisizione del segnale utile

Una BCI EEG based prevede la registrazione dell'attività cerebrale umana attraverso l'utilizzo di elettrodi posizionati sullo scalpo. [31]

Per registrare l'attività elettrica del cervello, gli elettrodi vengono applicati al cuoio capelluto utilizzando un adesivo o una cuffia elastica e per garantire una buona conduzione elettrica, una pasta conduttiva viene posta tra l'elettrodo e la pelle. Poiché l'elettroencefalografia misura la differenza di potenziale all'interno del cervello, sono necessari almeno due elettrodi, uno dei quali funge da riferimento.

Esistono due tipi di configurazioni, a seconda di come gli elettrodi sono posizionati:

- Il montaggio bipolare, dove ogni elettrodo misura la differenza tra due elettrodi adiacenti.
- Il montaggio referenziale, dove invece ogni elettrodo misura la differenza tra un certo elettrodo e un riferimento che può essere posto sulla linea mediana o sull'orecchio. Questo riferimento è considerato neutro, cioè non influenzato dall'attività cerebrale [32].

Il posizionamento degli elettrodi sullo scalpo è regolato da un'ampia gamma di standard e il Sistema 10-20 è uno dei più utilizzati e prevede la posizione da 18 a 21 elettrodi equidistanti tra loro. Questo sistema prende il nome dalle distanze tra gli elettrodi che sono il 10% o il 20% della distanza dai quattro siti di repere anatomici. Questi quattro siti sono l'inion, il nasion e i meati acustici esterni. Quando gli elettrodi vengono posizionati sullo scalpo di un soggetto, sono in grado di registrare le differenze di potenziale. In questo modo, è possibile evidenziare la differenza elettrica tra le zone attive del cervello e quelle di riferimento neutro [21].

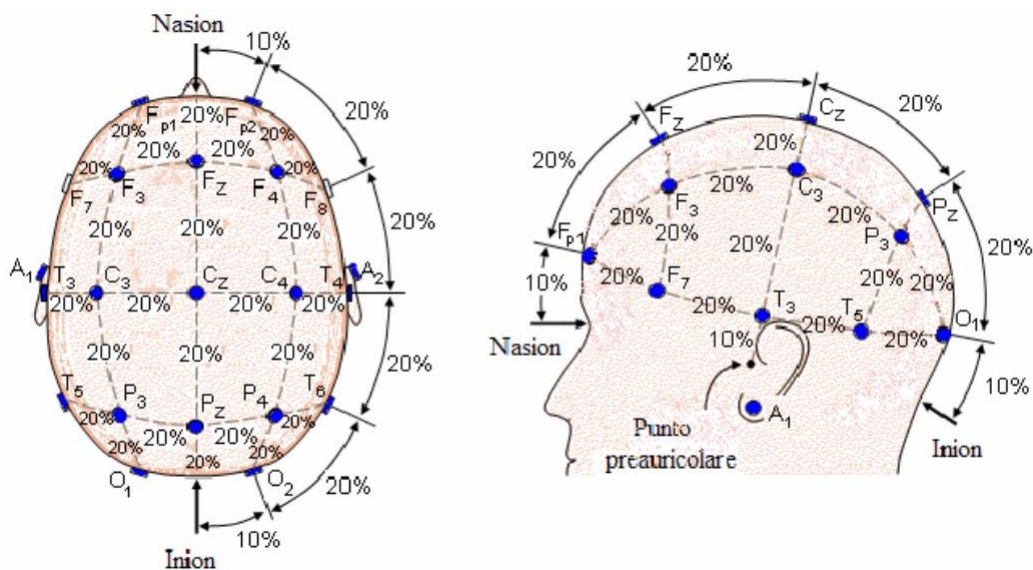


Figure 4-1: Standard internazionale 10/20 per il posizionamento degli elettrodi EEG sullo scalpo

Convenzionalmente l'attività elettrica cerebrale è registrata tramite gli elettrodi per biopotenziali posizionati sullo scalpo come è stato descritto. Dato che gli strati superficiali della cute del cuoio capelluto tendono a mostrarsi come cattivi conduttori, la preparazione preliminare della pelle risulta necessaria prima di applicare gli elettrodi. La procedura di preparazione comprende una fase di pulizia iniziale della regione di interesse mediante l'uso di una speciale pasta abrasiva, seguita dall'applicazione dell'elettrodo utilizzando del gel o una soluzione elettrolitica. Lo scopo principale dell'applicazione di un elettrolita prima di posizionare l'elettrodo sulla pelle è quello di ottenere un contatto ideale tra la cute e l'elettrodo per migliorare la trasmissione del segnale. La reazione chimica tra l'elettrolita e l'elettrodo, che avviene nell'interfaccia tra i due, consente la trasformazione degli atomi nell'elettrodo in cationi ed elettroni, che vengono poi scaricati nell'elettrolita. Le cariche elettriche, infatti, non sono in grado di muoversi direttamente da un tessuto biologico a un metallo e questi strumenti sono in grado di rilevare la distribuzione ionica sulla superficie del tessuto e di convertirla in segnali elettrici, grazie alla loro funzione di trasduttori.

Gli elettrodi per biopotenziali sono, infatti, costituiti da una parte metallica conduttiva, che si connette all'attrezzatura di misurazione tramite un cavo guida, e una superficie che entra in contatto con il tessuto. La corrente attraversa l'interfaccia fintanto che gli atomi nell'elettrodo ossidano formando cationi ed elettroni. I cationi sono poi scaricati nell'elettrolita mentre gli elettroni trasportano la carica attraverso i cavi guida precedentemente citati. Similmente gli

anioni nell'elettrolita viaggiano verso l'interfaccia per trasportare gli elettroni liberi all'elettrodo.

Il cloruro di argento è un materiale eccellente per la creazione di sensori non polarizzabili in quanto è l'unico materiale in grado di scambiare ioni continuamente. Questo gli conferisce una costante di tempo infinita, che permette la registrazione di potenziali lenti senza distorsione del segnale [33].

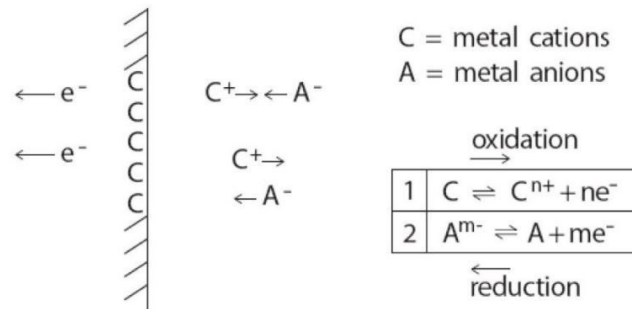


Figure 4-2: Chimica all'interfaccia elettrolita-sensore di elettrodo in AgCl

La relazione tensione-corrente che descrive i fenomeni all'interfaccia elettrodo-elettrolita è funzione della frequenza. Nell'intorno del punto di lavoro può essere descritta mediante un'impedenza di elettrodo del tipo:

$$Z(j\omega) = A \frac{1 + j\omega t_1}{1 + j\omega t_2}$$

Il processo di misura del segnale EEG tramite una coppia di elettrodi superficiali può quindi essere rappresentato dal circuito equivalente:

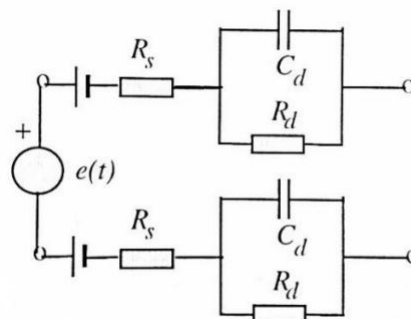


Figure 4-3: Circuito equivalente per la misura EEG

Dall'analisi di questo circuito si possono ricavare le costanti di tempo dell'espressione precedente.

L'impedenza di elettrodo si può esprimere, infatti, come:

$$Z(j\omega) = (R_s + R_d) \frac{1 + j\omega C_d \frac{R_d R_s}{R_s + R_d}}{1 + j\omega C_d R_d}$$

Dove R_s è la resistenza dell'elettrolita, R_d e C_d sono la resistenza e la capacità del doppio strato di cariche che si forma nella polarizzazione dell'interfaccia. [34]

4.2 Pre processing del segnale

Dopo essere stato acquisito, il segnale deve passare per il blocco di pre-processing, che consiste nell'insieme di passaggi per rendere il segnale analizzabile da un calcolatore e migliorare il rapporto tra il segnale d'interesse e il rumore di fondo presente nel segnale registrato. Questo rapporto, noto come SNR (Signal/Noise Ratio), è un indice della qualità del segnale estratto e ripulito dalle interferenze. Definiamo questo valore come:

$$SNR = \frac{P_{segnale}}{P_{rumore}}$$

Dove P è la potenza rispettivamente del segnale e del rumore.

Nel blocco di pre-processing, quindi, vengono eseguite alcune operazioni preliminari sul segnale grezzo, in modo da limitare il contributo di tensioni di modo comune o interferenze, aumentando così la robustezza e la coerenza delle informazioni registrate.

Il segnale, infatti, deve avere un'ampiezza adeguata, ma quelli acquisiti sono spesso molto deboli, dell'ordine di grandezza di 100 microvolt, specialmente se ottenuti con metodi non invasivi come l'EEG. Di conseguenza, è necessario aumentare l'ampiezza del segnale di un fattore di 4-6 ordini di grandezza. Questa amplificazione è eseguita mediante un amplificatore per strumentazione, caratterizzato da alta precisione e bassa tolleranza di errore, il cui guadagno è di solito espresso in scala logaritmica e misurato in decibel (dB).

L'amplificatore utilizzato per l'EEG è di tipo differenziale, il che significa che fornisce in uscita la differenza amplificata dei segnali presi come ingressi relativi ad uno stesso riferimento, evitando così di amplificare i voltaggi comuni ad entrambi gli elettrodi. Questa proprietà è chiamata reiezione di modo comune e viene stimata dal rapporto di reiezione di modo comune (CMRR), misurato in decibel, che dipende dal guadagno di modo comune (Acm). Per gli strumenti EEG moderni, il CMRR ha valori tipici intorno ai 100 dB ma può

essere influenzato dalla presenza di asimmetrie nelle impedenze degli elettrodi, causate anche da fenomeni di usura. Per mantenere il CMRR il più costante possibile, le impedenze di ingresso devono essere elevate.

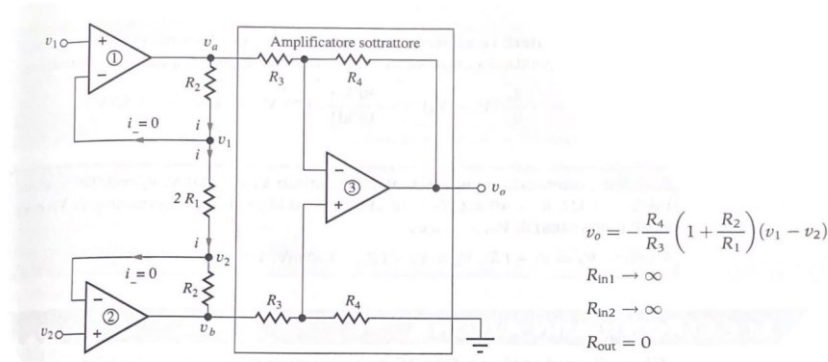


Figure 4-4: Amplificatore da strumentazione

$$A_D = \frac{|v_u|}{|v_D|} \quad A_C = \frac{|v_u|}{|v_C|} \quad CMRR = \frac{|A_D|}{|A_C|} \quad CMRR_{[dB]} = \log_{10} \frac{|A_D|}{|A_C|}$$

Dopo l'amplificazione del segnale, il processo di registrazione EEG prosegue con la presenza di filtri per eliminare i contenuti in frequenza non rilevanti per l'analisi successiva ed evitare che costituiscano del rumore indesiderato sovrapposto al segnale utile. In genere, per questa operazione si utilizzano quattro tipi di filtri: passa-alto (per eliminare componenti a bassa frequenza), passa-basso (per eliminare componenti ad alta frequenza), passa-banda (combinazione dei due filtri precedenti) ed elimina-banda (per eliminare singole componenti). I sistemi EEG moderni utilizzano canali di registrazione dotati di filtri passabasso e passa-alto, che consentono di regolare la banda passante in base alla frequenza del segnale di interesse, generalmente compresa tra 0,4 e 70 Hz. L'amplificatore utilizzato deve avere una risposta in frequenza lineare all'interno di tale banda, al fine di evitare distorsioni del segnale.

Per limitare gli effetti di distorsione del segnale (aliasing) la principale soluzione a livello circuitale (hardware) è l'introduzione di filtri limitatori di banda, il cui obiettivo è quello di limitare il fattore di sovra campionamento (dato dal rapporto tra la banda completa e la banda di interesse del segnale). Per fare ciò si applica un filtro passa basso caratterizzato da una banda passante, delimitata dalla frequenza Bp e da una banda attenuata, delimitata dalla

frequenza B_A . In questo modo le frequenze in banda passante saranno inalterate e quelle in banda attenuata saranno ridotte. Si definisce banda di transizione l'intervallo definito da:

$$B_P < |f| < B_A$$

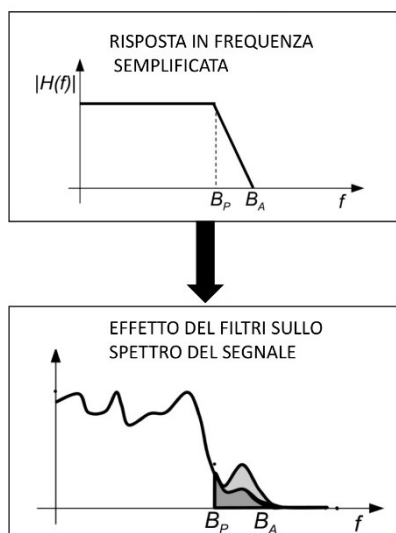


Figure 4-5: Esempio di filtro anti aliasing

L'ultima fase del pre-processing è la digitalizzazione, un processo in cui il segnale analogico viene convertito in formato digitale da un convertitore analogico-digitale. Questa operazione è irreversibile e si compone di tre fasi:

- 1) Campionamento: in cui si estraggono i valori dell'ampiezza del segnale analogico in determinati intervalli temporali. Affinché il segnale di input possa essere ricostruito da quello discreto è necessaria una frequenza di campionamento (f_c) che rispetti il teorema di Shannon. In particolare, è necessario scegliere un valore di f_c maggiore del doppio della massima frequenza del segnale (f_m) per evitare sovrapposizione delle trasformate e quindi fenomeni di aliasing. Tuttavia, bisogna anche fare attenzione a non scegliere una frequenza di campionamento troppo alta, altrimenti si potrebbe avere una quantità eccessiva di dati senza alcun significato utile.
- 2) Quantizzazione: consiste nel discretizzare i valori delle ampiezze che il segnale può assumere, suddividendoli in un determinato numero di intervalli di quantizzazione. Ad ogni intervallo è associato un livello di quantizzazione, che viene utilizzato per codificare tutti i valori che rientrano in quel determinato intervallo. In altre parole, tutti i valori del segnale che cadono all'interno di un intervallo di quantizzazione vengono

rappresentati con una stessa sequenza numerica corrispondente al livello di quantizzazione associato a quell'intervallo.

- 3) Codifica: La sequenza numerica viene associata a dei bit. In generale, si utilizzano configurazioni da 8 a 16 bit [35].

4.3 Analisi del segnale ed estrazione delle features

L'estrazione delle "features" dal segnale utile rappresenta un processo finalizzato alla riduzione della quantità di informazione raccolta dal segnale acquisito, e ciò avviene tramite la selezione di attributi o variabili che possano essere utilizzati per discriminare il segnale. Per "feature" si intende il valore di un attributo o di una variabile che può essere utilizzato per descrivere alcune proprietà del segnale e, in particolare, per identificare quei parametri che possono essere utilizzati per distinguere tra diverse attività cerebrali o per individuare eventuali anomalie del segnale. [36]

Per identificare caratteristiche o marcatori del segnale correlati all'intento del soggetto vengono utilizzati algoritmi di estrazione del segnale. Il risultato dell'estrazione viene inviato a un algoritmo di classificazione delle features, che associa le caratteristiche estratte al dispositivo di output. Le tecniche di elaborazione del segnale utilizzate nella ricerca BCI sono numerose e possono essere di analisi in tempo frequenza o spazio-temporali.

L'analisi tempo-frequenza costituisce un approccio di indagine consolidato e prevede l'utilizzo di differenti tecniche, tra cui la trasformata di Fourier, i modelli auto regressivi, la trasformata Wavelet e i filtri di Kalman. Tali metodologie risultano particolarmente utili per effettuare una disamina accurata e dettagliata dei dati, permettendo di estrarre informazioni di valore dai segnali registrati [37]. D'altra parte, le tecniche spazio-temporali, tra cui il filtro Laplaciano e i common spatial patterns (CSP), si basano sull'analisi di segnali multicanale, consentendo di individuare le regioni cerebrali coinvolte in specifiche attività cognitive. Questo tipo di approccio rappresenta un valido strumento per la comprensione dei processi mentali sottostanti a determinate attività.

La trasformata di Fourier è una delle tecniche di elaborazione del segnale più tradizionali e comunemente utilizzate, sia in generale che nell'ambito delle interfacce cerebro-computer. In particolare, la trasformata discreta di Fourier (DFT) viene spesso utilizzata per convertire segnali temporali in una rappresentazione nel dominio delle frequenze, utilizzando campioni discreti di segnali tempo-continui. Uno studio condotto da Diez et al. nel 2011 ha utilizzato la DFT in un esperimento EEG-BCI con sei soggetti, al fine di decodificare gli SSVEP (Steady State Visual Evoked Potentials) ad alta frequenza e ottenere il controllo del cursore di un

computer. Per raggiungere questo obiettivo, i soggetti sono stati posti di fronte a un monitor dotato di quattro diodi ad emissione di luce (LED) oscillanti a frequenze leggermente diverse tra loro (37, 38, 39 e 40 Hz), rappresentando i quattro movimenti possibili del cursore (sopra, sotto, destra, sinistra). Attraverso la fissazione di uno dei quattro LED, i soggetti sono stati in grado di controllare la direzione del cursore in diversi labirinti. [19]

Il modello auto regressivo (AR) è un metodo di elaborazione del segnale che cerca di stimare un insieme di dati o segnali utilizzando una combinazione lineare di valori precedenti pesati. Questo metodo è efficiente poiché utilizza solo equazioni di regressione lineare per fare le previsioni. La maggior parte delle informazioni estratte dal segnale avviene attraverso la conversione del dominio del tempo nel dominio della frequenza e la ricerca di ampiezze spettrali nel dominio della frequenza. Tuttavia, il modello AR può anche utilizzare direttamente i valori acquisiti.

In un esperimento di EEG-BCI condotto da Wolpaw et al. (2004), sono state utilizzate le ampiezze di frequenza delle bande μ (8-12 Hz) e β (18-26 Hz) per il controllo bidimensionale di un cursore di computer su soggetti umani. Le ampiezze sono state modulate attraverso immagini motorie, facendo muovere il cursore in direzione orizzontale o verticale. Utilizzando questo controllo, il soggetto è stato in grado di spostare il cursore in una delle otto posizioni predefinite su uno schermo. [19]

La trasformata wavelet utilizza il concetto di risonanza per acquisire caratteristiche all'interno di una specifica banda di frequenza, scomponendo il segnale in componenti di scala sia nel dominio della frequenza che nel dominio del tempo. Questo permette di estrarre, elaborare e/o analizzare specifiche bande di frequenza, il che risulta particolarmente utile per i segnali non periodici e non stazionari con discontinuità.

La trasformata wavelet discreta (DWPT) fornisce più coefficienti rispetto alla trasformata wavelet discreta convenzionale (DWT), rappresentando ulteriori dettagli sottili di un segnale e può essere considerata una generalizzazione di DWT. Una delle sfide dell'elaborazione del segnale EEG è la posizione della banda ottimale basata sul soggetto, poiché ci sono leggere differenze nelle bande di frequenza dei soggetti a causa di differenze fisiologiche.

Hsu et al. (2012) hanno utilizzato wavelet di Daubechies e modulazione di ampiezza per classificare EEG di sollevamento del dito sinistro e di riposo ottenuti da soggetti umani di sesso maschile e femminile. Altre applicazioni della wavelet includono l'elaborazione di segnali EEG per la classificazione dell'immaginazione motoria in compiti come giocare a basket usando la mano sinistra o destra, e frenare usando il piede destro. [19]

Il filtro di Kalman, o stima quadratica lineare, è un algoritmo utilizzato per stimare variabili sconosciute da misurazioni che contengono rumore o imprecisioni. L'algoritmo funziona con una serie di input e misurazioni ricorsive per ottenere le sue stime statisticamente ottimali. Il vantaggio del KF è la sua facilità d'uso per l'analisi dei dati in tempo reale. Ci sono molte applicazioni del KF in diverse aree, tra cui la neuroprotesica. Gli autori di alcuni studi hanno dimostrato che il KF può migliorare il controllo neuroprotesico online e l'operazione BCI.

I metodi sopra descritti si applicano a serie temporali indipendentemente dalla loro distribuzione spaziale e solitamente prelevano segnali da un singolo elettrodo. Le tecniche spazio-temporali, invece, trattano segnali multipli distribuiti sullo scalpo. [37]

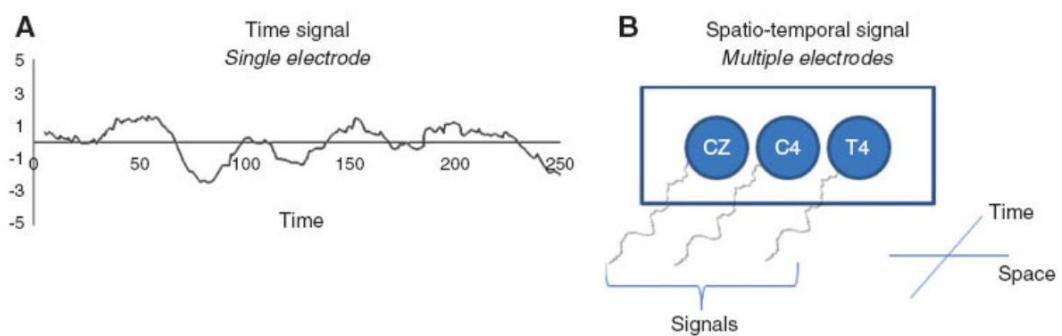


Figure 4-6: Segnale nel dominio del tempo rispetto al segnale nel dominio spaziale

I filtri Laplaciani sono una famiglia di tecniche di elaborazione del segnale che analizzano i cambiamenti nel comportamento di segnali distribuiti nello spazio. Questo tipo di filtro calcola la derivata seconda della distribuzione spaziale istantanea della tensione per ogni posizione degli elettrodi, enfatizzando l'attività che si origina in regioni radiali subito sotto l'elettrodo e riducendo l'attività più diffusa. Questi filtri passa alto sono utili per l'elaborazione spazio-temporale di segnali BCI, specialmente quando si utilizzano molti elettrodi distribuiti sullo scalpo per ottenere una risoluzione spaziale elevata. Qin et al. (2005) hanno utilizzato i filtri Laplaciani insieme ad altre tecniche di preelaborazione del segnale per la classificazione di immaginazione motoria utilizzando la source-analysis, una tecnica per stimare le sorgenti corticali del segnale EEG di superficie. [37]

L'algoritmo CSP (Common Spatial Pattern) è un approccio comune per l'estrazione di funzionalità in BCI (Brain-Computer Interface) e viene spesso utilizzato come filtro spaziale per la classificazione dei segnali EEG. Il suo principio fondamentale consiste nell'identificare una matrice di proiezione W in grado di trasformare i dati EEG multicanale in uno spazio di nuova dimensione, dove i segnali sono caratterizzati dalla massima differenza di varianza tra

le due classi da distinguere. Questo viene fatto proiettando la matrice dei segnali pre-elaborati X nella nuova matrice Z , dove ogni riga della matrice W rappresenta i pesi assegnati ai singoli elettrodi registrati. La matrice Z è poi utilizzata per la successiva fase di classificazione degli stati mentali.

L'algoritmo CSP è stato dimostrato efficace nella classificazione di diversi tipi di segnali EEG, come quelli associati all'immaginazione del movimento, alla pronuncia di parole o all'ascolto di suoni. Inoltre, può essere utilizzato insieme ad altri algoritmi di classificazione, come la regressione logistica o le macchine a vettori di supporto (SVM), per migliorare la precisione della classificazione.

Un vantaggio dell'algoritmo CSP è che non richiede una conoscenza a priori dei segnali EEG specifici per l'applicazione BCI, ma può essere utilizzato con qualsiasi tipo di segnale EEG. Inoltre, l'algoritmo CSP è relativamente semplice e facile da implementare, ed è stato dimostrato che funziona bene anche con un numero limitato di elettrodi EEG. Queste caratteristiche lo rendono un metodo di estrazione di funzionalità molto utile e versatile per l'analisi dei segnali EEG in un contesto BCI.

4.4 Traduzione delle features

La fase successiva all'estrazione delle features è l'algoritmo di traduzione. Quest'ultimo traduce le caratteristiche del segnale in comandi-disposizioni del dispositivo che eseguono l'intento dell'utente. Questo algoritmo potrebbe utilizzare metodi lineari (ad esempio, analisi statistica classica) o metodi non lineari (ad esempio, reti neurali). Qualunque sia la sua natura, ogni algoritmo trasforma le variabili indipendenti (cioè le caratteristiche del segnale) in variabili dipendenti (cioè i comandi di controllo del dispositivo).

Gli algoritmi efficaci si adattano a ciascun utente su tre livelli.

In primo luogo, quando un nuovo utente accede per la prima volta alla BCI, l'algoritmo si adatta alle caratteristiche del segnale di quell'utente. Se la caratteristica del segnale è l'ampiezza del ritmo μ , l'algoritmo si adatta all'intervallo di ampiezze del ritmo μ dell'utente; se la caratteristica è l'ampiezza P300, si adatta all'ampiezza caratteristica P300 dell'utente; e se la caratteristica è il tasso di fuoco di un singolo neurone corticale, si adatta all'intervallo caratteristico di tassi di fuoco del neurone. Una BCI che possiede solo questo primo livello di adattamento, cioè che si adatta all'utente inizialmente e mai più dopo, continuerà ad essere efficace solo se le prestazioni dell'utente sono molto stabili. Tuttavia, i segnali elettrofisiologici, come l'EEG, mostrano tipicamente variazioni a breve e lungo

termine legate all'ora del giorno, ai livelli ormonali, all'ambiente immediato, agli eventi recenti, alla fatica, alla malattia e ad altri fattori.

Pertanto, le BCI efficaci hanno bisogno di un secondo livello di adattamento: adeguamenti online periodici per ridurre l'impatto di tali variazioni spontanee. Un buon algoritmo di traduzione si adatterà a queste variazioni per abbinare il più possibile il range corrente dei valori delle caratteristiche del segnale dell'utente al range disponibile dei valori dei comandi del dispositivo.

Mentre sono chiaramente importanti, né il primo né il secondo livello di adattamento affrontano il fatto centrale del funzionamento efficace della BCI: la sua dipendenza dall'interazione efficace di due controller adattivi, la BCI e il cervello dell'utente. Il terzo livello di adattamento si adatta e coinvolge le capacità adattive del cervello. Quando una caratteristica del segnale elettrofisiologico, che normalmente riflette semplicemente la funzione cerebrale, diventa il prodotto finale di quella funzione, cioè quando diventa un output che porta l'intento dell'utente al mondo esterno, si attivano le capacità adattive del cervello. Come l'attività nei canali di comunicazione e controllo neuromuscolare convenzionali del cervello, le caratteristiche del segnale BCI saranno influenzate dai comandi del dispositivo in cui vengono tradotte: i risultati dell'operazione BCI influenzeranno l'input futuro della BCI. Nel caso più desiderabile (e speriamo tipico), il cervello modificherà le caratteristiche del segnale per migliorare il funzionamento della BCI. Se, ad esempio, la caratteristica è l'ampiezza del ritmo mu, la correlazione tra quella ampiezza e l'intento dell'utente aumenterà probabilmente nel tempo. Un algoritmo che incorpora il terzo livello di adattamento potrebbe rispondere a questo aumento premiando l'utente con una comunicazione più veloce. Riconoscerebbe e incoraggerebbe così lo sviluppo delle capacità dell'utente in questa nuova forma di comunicazione. D'altra parte, un adattamento eccessivo o inappropriato potrebbe compromettere le prestazioni o scoraggiare ulteriori sviluppi di abilità. La progettazione adeguata di questo terzo livello di adattamento è probabilmente cruciale per lo sviluppo della BCI. Poiché questo livello implica l'interazione di due controller adattivi, il cervello dell'utente e il sistema BCI, la sua progettazione è tra i problemi più difficili che la ricerca sulla BCI deve affrontare. [21]

4.5 Output

Per la maggior parte delle attuali BCI, il dispositivo di output è uno schermo del computer e l'output è la selezione di obiettivi, lettere o icone presentati su di esso. La selezione è indicata in vari modi (ad es. la lettera lampeggia). Alcune BCI forniscono anche un output intermedio

aggiuntivo, come il movimento del cursore verso l'elemento prima della sua selezione. Oltre ad essere il prodotto inteso dell'operazione BCI, questo output è il feedback che il cervello utilizza per mantenere e migliorare l'accuratezza e la velocità della comunicazione. In altre applicazioni di BCI che esplorano il controllo di una protesi che fornisce la chiusura della mano alle persone con lesioni al midollo spinale cervicale, il dispositivo di output è proprio la mano dell'utente. [21]

Capitolo 5

BRAIN-ACTUATED TECHNOLOGIES

5.1 Comunicazione (BCI speller)

Le BCI possono essere utilizzate per selezionare lettere da una tastiera virtuale presente su uno schermo e per comporre frasi, quindi per comunicare. Esistono diverse varianti di speller che utilizzano segnali differenti. Le principali sono: spontaneous speller, P300 speller, speller basate su SSVEP e speller basate su MI (motor imagery).

Risulta particolarmente interessante presentare la P300 speller poiché è stata la prima interfaccia cervello-computer descritta su un articolo scientifico nel 1988 da Farwell e Donchin. [38]

Sono stati condotti studi che dimostrano come i potenziali evocati P300 possano essere utilizzati come un nuovo canale di comunicazione per pazienti che soffrono di disabilità muscolari. Il termine P300 deriva dal fatto che si tratta di un picco positivo nel tracciato elettroencefalografico che avviene circa 300ms da uno stimolo. Ciò che lo rende interessante è il compito discriminativo chiamato oddball paradigm, in cui due stimoli vengono presentati in una serie random, uno di questi appare in maniera relativamente meno frequente e viene chiamato oddball. Il paziente deve distinguere tra i due toni notando l'occorrenza del soggetto di interesse.

La P300 speller, inizialmente, era una matrice di caratteri 6x6 con righe e colonne illuminate in un ordine casuale. L'utente presta attenzione al simbolo che desidera comunicare, l'illuminazione della riga/colonna che contiene il carattere desiderato evoca un aumento della componente P300. Successivi modelli si basano principalmente su questo, ma sono stati apportati miglioramenti visivi, come il colore, le dimensioni dei simboli e lo spazio tra di essi, al fine di aumentare l'accuratezza di classificazione.

Alcune modifiche includono l'uso di una diversa grandezza per le matrici di selezione. Per aumentare l'accuratezza di classificazione, si è iniziato ad usare l'analisi discriminante lineare (LDA), macchine a vettori di supporto (SVM) e ulteriori algoritmi avanzati. Il flusso di informazioni ottenibile da un dispositivo di spelling così generato rimane modesto, ma questa

tecnologia è in costante miglioramento e offre grandi possibilità per i pazienti che ne traggono beneficio. [39] [40]

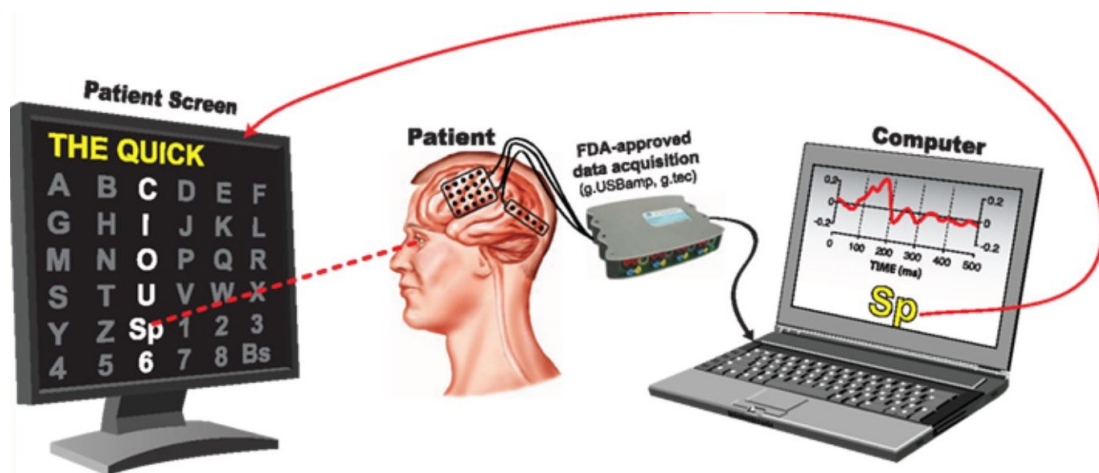


Figure 5-1: P300-speller

5.2 Controllo del movimento

Le BCI possono essere impiegate per controllare dispositivi che supportano il movimento, ad esempio sedie a rotelle o apparecchiature in grado di assistere persone con disabilità motorie agli arti. Diverse tecniche sono state sviluppate per rilevare i segnali cerebrali utilizzati per il controllo, sia attraverso metodi invasivi (come gli elettrodi impiantati in pazienti tetraplegici) sia non invasivi (come l'EEG o la MEG). Uno dei segnali più comuni utilizzati per il controllo dei dispositivi è il ritmo sensorimotorio. Si tratta di un segnale che ha un ciclo di variazione tra gli 8 e i 12 Hz e si genera nelle aree motorie del cervello quando una persona immagina di compiere un movimento, ma non lo esegue fisicamente.

I circuiti talamo-corticali sono responsabili di tale fenomeno. Utilizzando la sincronizzazione correlata a un evento, nota come incremento del ritmo mu, e la desincronizzazione correlata a un evento, nota come diminuzione del ritmo mu, è stato possibile far controllare a un paziente una protesi della mano, sfruttando l'immaginazione dei comandi motori. Grazie a questi e ad altri studi, è stato dimostrato in modo convincente il potenziale di una BCI basata sul ritmo sensorimotorio (SMR) per la riabilitazione motoria delle funzioni prensili della mano.

La riabilitazione motoria attraverso l'utilizzo delle BCI è basata sull'idea che l'attività cerebrale possa essere modificata per aiutare il recupero della funzionalità motoria. L'obiettivo della

riabilitazione motoria attraverso le BCI è di favorire la riorganizzazione funzionale della corteccia motoria, per adattarla alle nuove esigenze motorie dell'individuo. [7]

5.3 Controllo dell'ambiente

Il campo dell'automazione dedicato allo sviluppo di soluzioni per abitazioni private, che mirano a migliorare il comfort e la sicurezza dei residenti, è noto come domotica. L'obiettivo principale è la creazione di un sistema intelligente che possa controllare e integrare le diverse apparecchiature presenti in casa, come ad esempio l'aria condizionata, la ventilazione, il riscaldamento, l'illuminazione, l'erogazione dell'acqua, l'impianto audio e video e l'intercomunicazione. Sebbene in passato sia stata considerata una tecnologia di lusso, la domotica rappresenta oggi una soluzione valida per migliorare la qualità della vita di persone con disabilità, grazie alla sua capacità di interazione diretta con l'ambiente circostante. [41]

Un esempio di applicazione delle BCI per il controllo ambientale è il progetto INAIL D3 che si basa sulla realizzazione di un sistema per il controllo dell'impianto domotico "MyHome" di Bticino. [42]

La tecnologia utilizzata per il sistema di controllo della casa domotica del Centro Protesi si basa sull'acquisizione dei segnali EEG attraverso una periferica collegata a vari sensori che rilevano i segnali elettrici tramite una connessione con un gel conduttivo. I sensori sono posizionati in posizioni predefinite su una particolare cuffia elastica che l'utente deve indossare. La connessione al computer avviene tramite interfaccia USB. Inoltre, il sistema utilizza uno stimolatore visuale per fornire stimoli sincronizzati con il software di analisi, che consente di evocare una risposta specifica e rilevabile sui segnali EEG.

Il software di analisi elabora i segnali acquisiti tramite un algoritmo matematico, basato su tecniche di analisi in frequenza, che si compone di due parti principali: training e runtime. Nel primo caso, l'algoritmo analizza i segnali per individuare i parametri che consentono di effettuare una classificazione. Nel secondo caso, l'algoritmo analizza i segnali sulla base dei parametri individuati durante il training e li classifica in tempo reale.

Dopo la classificazione dell'attività cerebrale, un secondo modulo software si occupa di controllare le funzioni della casa domotica in base all'attività classificata. Inoltre, il software è stato modificato per consentirne l'impiego mediante l'EMOTIV EPOC, un hardware già ingegnerizzato di facile installazione.

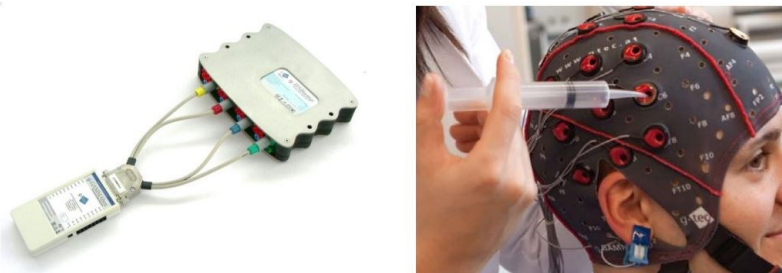


Figure 5-2: Componenti hardware del progetto D.3 dell'INAIL

5.4 Neuroriabilitazione

Una BCI per la neuroriabilitazione è un sistema che utilizza i segnali cerebrali generati durante l'immaginazione del movimento per controllare un dispositivo esterno, come un braccio robotico o un dispositivo di stimolazione elettrica muscolare.

Il processo inizia con la registrazione dell'attività cerebrale dell'utente, di solito tramite elettroencefalogramma (EEG) o elettrocorticogramma (ECoG), mentre immagina di muovere il braccio o la mano. Questi segnali cerebrali vengono quindi elaborati da un software di analisi e classificati in base all'intenzione di movimento.

La classificazione dei segnali è possibile grazie all'uso di algoritmi di apprendimento automatico, che sono stati addestrati su una grande quantità di dati di segnali cerebrali e di movimento. Per quanto riguarda i modelli matematici e gli algoritmi di elaborazione dei segnali utilizzati nei sistemi BCI, questi possono variare a seconda del tipo di segnale cerebrale utilizzato per acquisire i comandi motori. Ad esempio, se si utilizza l'EEG, uno dei modelli matematici più comuni è la classificazione basata sulla potenza spettrale, che consiste nell'analizzare la potenza delle diverse bande di frequenza del segnale EEG per identificare i pattern di attivazione cerebrale associati ai comandi motori.

Altri modelli matematici utilizzati nei sistemi BCI basati sull'EEG includono la classificazione basata sulla coerenza, che analizza la correlazione tra i segnali EEG registrati da diverse aree del cervello durante l'immaginazione motoria, e la classificazione basata sulle caratteristiche spazio-temporali, che analizza sia la distribuzione spaziale che la dinamica temporale dei segnali EEG.

In generale, i modelli matematici utilizzati nei sistemi BCI per la classificazione dei comandi motori sono spesso basati sull'analisi di feature del segnale, come la potenza spettrale

o la concentrazione di ossigeno ematico, e sulla classificazione di questi feature utilizzando algoritmi di apprendimento automatico, come le reti neurali o i classificatori bayesiani.

Una volta classificati, i segnali cerebrali vengono tradotti in comandi per il dispositivo esterno, come un braccio robotico o un dispositivo di stimolazione elettrica muscolare, che si muove o si attiva in risposta all'intenzione di movimento dell'utente.

Il dispositivo esterno viene quindi utilizzato come parte del processo di neuroriabilitazione per fornire all'utente feedback visivo o tattile sul movimento del braccio o della mano. L'obiettivo è quello di utilizzare la BCI per aiutare l'utente a riabilitare il proprio braccio o la propria mano, migliorando il controllo del movimento e ripristinando la funzione muscolare dopo un ictus o un infortunio.

Un esempio di tecnologia riabilitativa BCI based è il sistema di riabilitazione post-ictus IpsiHand della società americana che si dedica alla produzione di dispositivi medici, Neuroolutions, Inc. Il dispositivo è progettato per aiutare le persone che hanno subito un ictus a riprendere il controllo del braccio e della mano, e ha mostrato di essere efficace in uno studio su 40 pazienti.

Il sistema è costituito da un esoscheletro robotico indossabile, appositamente progettato per la mano e il polso del paziente, un tablet e una cuffia biometrica che si basa su EEG. In questo modo esso è in grado di decodificare i segnali cerebrali dall'emisfero cerebrale non colpito, noto come emisfero ipsilaterale, per attivare il movimento dell'esoscheletro. Il paziente può così controllare l'esoscheletro con la mente, migliorando la sua funzione motoria degli arti superiori e facilitando la rieducazione motoria per recuperare importanti abilità quotidiane come l'alimentazione e la presa degli oggetti. Questo innovativo dispositivo è il primo di tipo post-ictus ad utilizzare un'interfaccia cervello-computer.

Si tratta di un importante passo avanti nella cura degli ictus e potrebbe beneficiare milioni di pazienti in tutto il mondo. [43]

The IpsiHand System

Robotic Exoskeleton



Headset



Tablet



Figure 5-3: IpsiHand

Capitolo 6

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

Una tecnologia di interfaccia cerebrale (BCI) consente ad un individuo di comunicare o di interagire con l'ambiente circostante senza dover utilizzare i propri attuatori fisici come muscoli e nervi. I segnali e i comandi non sono trasmessi attraverso la contrazione muscolare, ma piuttosto attraverso fenomeni elettrofisiologici come l'attività cerebrale misurata tramite EEG o le altre tecniche esposte in questa tesi.

Le BCI sono influenzate dalla capacità di fornire un feedback accurato e di adattarsi alle variazioni dell'attività cerebrale. In altre parole, un sistema BCI deve essere in grado di generare risposte efficaci reagendo adeguatamente ai cambiamenti nel cervello dell'utente. Questa forma di interazione cerebrale richiede la presenza di due elementi chiave: il cervello dell'individuo, il quale emette i segnali che vengono poi rilevati dalla BCI, e la BCI stessa, che traduce questi segnali in comandi specifici. L'abilità acquisita dall'utilizzatore attraverso l'utilizzo della BCI non si basa sul controllo diretto dei muscoli, ma piuttosto sulla capacità di generare segnali elettrofisiologici precisi ed è importante sottolineare che molte di queste tecnologie sono ancora in fase di sperimentazione e non sono pronte per l'utilizzo in situazioni reali. Molti dei risultati positivi sono stati ottenuti solamente in ambienti controllati di laboratorio e le sfide metodologiche, che si presentano nell'identificazione di modifiche volontarie nel tracciato EEG attraverso sistemi automatici, sono molteplici e complesse.

In primo luogo, è necessario adottare una tecnica di apprendimento adeguata che permetta al soggetto di imparare a controllare specifiche caratteristiche del proprio EEG. Questa tecnica richiede l'utilizzo di una strumentazione adeguata in grado di analizzare in tempo reale il tracciato EEG e fornire un riscontro istantaneo al soggetto. Inoltre, l'operatore deve avere conoscenze appropriate del software di addestramento per poter correggere efficacemente i parametri della BCI e facilitare il controllo per ogni singolo soggetto.

La seconda difficoltà deriva dal fatto che l'EEG corticale non è direttamente accessibile agli elettrodi, se non attraverso tecniche invasive come l'impianto di elettrodi epidurali o l'esposizione della corteccia cerebrale a micro-elettrodi. Attualmente, i sensori invasivi hanno un problema di affidabilità a lungo termine a causa dell'ambiente ostile all'interno del cervello,

il che li rende inadatti per le applicazioni commerciali. D'altra parte, la maggior parte dei sensori non invasivi richiede l'applicazione di gel, rendendo la loro implementazione complicata e non immediatamente utilizzabile. Inoltre, la conduzione delle correnti elettrotoniche prodotte dalla corteccia cerebrale attraversa le diverse strutture craniche e cutanee, causando una distorsione e un'attenuazione spaziale del segnale EEG registrato sullo scalpo.

Un'altra difficoltà nel riconoscimento dell'attività mentale attraverso l'analisi dell'EEG è rappresentata dal basso rapporto segnale/rumore tipicamente presente su questo segnale. Infatti, il segnale EEG è caratterizzato da un comportamento oscillatorio che rende difficili la rilevazione delle variazioni di ampiezza del ritmo μ e il riconoscimento dei segnali P300. Per affrontare questo problema, è necessario adottare specifiche tecniche di elaborazione del segnale al fine di estrarre le caratteristiche rilevanti dal tracciato EEG di base e confrontarle con quelle ottenute durante le fasi di addestramento dell'utente.

Un'altra sfida delle BCI è l'"analfabetismo BCI", ovvero una percentuale di persone che non sono in grado di utilizzare il BCI a causa di avanzati stadi di malattie neuromuscolari o altre ragioni sconosciute. In alcuni casi, come negli stadi avanzati della sindrome di locked-in (LIS) o della LIS completa (CLIS), i segnali necessari per il BCI diventano sempre più difficili da acquisire man mano che la malattia progredisce. Allo stesso modo i pazienti affetti da malattie come la Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA), oltre a problemi motori possono sviluppare problemi cognitivi che compromettono l'apprendimento del soggetto durante la fase di training. Essi, infatti, non riescono a sostenere questo periodo di formazione a lungo termine e, spesso, le BCI non possono essere sfruttate al massimo. [37]

Nonostante le sfide, le interfacce neurali basate sul segnale elettroencefalografico sono utili in numerose applicazioni, tra cui la ricerca scientifica, la diagnosi clinica di alcune patologie cerebrali e il controllo di dispositivi tecnologici. Negli ultimi anni, nuove tecniche di elaborazione dei segnali EEG stanno cercando di risolvere problemi come il rumore e le interferenze, attraverso l'uso di algoritmi di filtraggio avanzati e tecniche di analisi di segnale non lineari. Alcuni ricercatori stanno anche esplorando nuove tecnologie di sensori EEG non invasivi, come i sensori a secco, che offrono una maggiore comodità ai pazienti.

Per ora, le interfacce non invasive basate sull'EEG sembrano essere preferite rispetto a quelle invasive, soprattutto per la comunicazione, dove hanno ottenuto risultati paragonabili alle interfacce invasive e sono state ben accolte dai pazienti con differenti esigenze di comunicazione per la loro facilità d'uso e la possibilità di utilizzare più tipi di segnali

contemporaneamente. Tuttavia, il futuro sembra prospettare l'integrazione di tecniche invasive e non invasive per migliorare le prestazioni delle protesi.

Prima di fondere le due tecniche è necessario, però, approfondire la conoscenza di ogni singola modalità e sviluppare nuovi algoritmi per l'estrazione delle caratteristiche e l'acquisizione dei dati in modo sicuro. L'obiettivo è di sviluppare sistemi di controllo che combinino le informazioni neurali con la conoscenza a priori del problema e i segnali acquisiti direttamente dall'ambiente, in modo da ridurre il carico cognitivo.

In questo modo, sebbene nessun dispositivo possa sostituire completamente l'assistenza umana, i dispositivi BCI potrebbero alleviare l'onere della costante presenza al fianco del paziente, aumentando la sua autonomia, il senso di indipendenza e un certo grado di privacy.

BIBLIOGRAFIA

- [1] D. U. Silverthorn, *Fisiologia Umana - Un approccio integrato, ottava a cura di*, Pearson, 2020.
- [2] N. Wenderoth, «Cortical control of motor imagery: A Focused Review,» *Neuroscience*, 2008.
- [3] J. G. Betts, *Anatomy and physiology*, OpenStax , 2013.
- [4] U. c. o. L. Gareth R. Barnes, «Imaging the Magnetic Fields of Neuronal Currents: A Review of Magnetoencephalography».
- [5] T. P. Herman, «Imaging the Magnetic Fields of Neuronal Currents: A Review of Magnetoencephalography,» *Frontiers in Neuroenergetics*, 2013.
- [6] S. D. H. R. E. A. Herrmann CS, «EEG oscillations: From correlation to causality.,» *Int J Psychophysiol*, pp. 12-21, 2016.
- [7] S. F. M. O. B. N. B. E. Pasqualotto, «Braincomputer interface: la nuova frontiera delle tecnologie assistive.,» in *Manuale di valutazione delle tecnologie assistive* , S. Federici, M. J. Scherer, 2013, pp. 393-410.
- [8] R. V. M. E. K. M. W. G. R. G. a. N. B. N. Weiskopf, «Physiological self-regulation of regional brain activity using real-time functional magnetic resonance imaging (fmri): Methodology and exemplary data,» *Neuroimage*, vol. 19, n. 3, 2003.
- [9] R. G. Bettina Sorger, « Real-time fMRI for brain-computer interfacing,» in *Handbook of Clinical Neurology*, Nick F. Ramsey, José del R. Millán, 2020, pp. 289-302.
- [10] J. S. S. R. T. W. D. S. M. V. P. B.-C. H. S. C. S. a. V. D. C. D. I. Kim, «Identification of imaging biomarkers in schizophrenia: A coefficient-constrained independent component analysis of the mind multi-site schizophrenia,» *Neuroinformatics*, 2010.

- [11] T. L. R. a. V. W. Berninger, «Abnormal fmri connectivity in children with dyslexia during a phoneme task: Before but not after treatment,» *Journal of neurolinguistics*, 2008.
- [12] R. G. W. a. C. Preston, «What is the value of human fmri in cns drug development?,» *Drug discovery today*, 2010.
- [13] M. A. H. O. A. Y. a. H. K. A. Eklund, «A brain computer interface for communication using real-time fmri,» *Pattern Recognition (ICPR), 2010 20th International Conference*, 2010.
- [14] H. V. H. L. H. S. a. S. C. B. Koo, «Motor imagery detection with wavelet analysis for nirs-based bci,» *2016 4th International Winter Conference on Brain-Computer Interface (BCI)*, 2016.
- [15] J.-H. L. D.-W. K. a. C.-H. I. H.-J. Hwang, «Evaluation of various mental task combinations for near-infrared spectroscopy-based,» *Journal of Biomedical Optics*, 2014.
- [16] N. B. W. J. H. D. J. M. P. H. P. G. S. E. D. L. A. Q. C. J. R. a. T. M. V. Jonathan R. Wolpaw, «Brain-Computer Interface Technology: A Review of the First International Meeting,» in *IEEE TRANSACTIONS ON REHABILITATION*, 2000.
- [17] N. D. o. C. S. a. E. R. V. C. o. E. B. I. L. D. o. I. S. M. S. R. I. o. T. B. I. Anupama.H.S, «BRAIN COMPUTER INTERFACE AND ITS TYPES - A STUDY,» *International Journal of Advances in Engineering & Technology*, 2012.
- [18] S. G., «Towards a clinically practical brain-computer interface,» PhD thesis, Rensselaer Polytechnic Institute,, Troy, New York, 2006.
- [19] A. a. A. H. Ortiz-Rosario, «Brain-computer interface technologies: from signal to action,» *Reviews in the Neurosciences*, vol. 24, n. 5, pp. 537-552, 2013.
- [20] K. D. W. J. Shih JJ, «Brain-computer interfaces in medicine.,» *Mayo Clinic Proceedings*, 2012.
- [21] B. N. M. D. P. G. V. T. Wolpaw JR, «Brain-computer interfaces for communication and control,» *Clin Neurophysiol*, pp. 767-791, 2002.

- [22] P. W. F. A. B. J.d.R. Mill'an, «Non Invasive Brain-Machine Interfaces: Final Report,» 2007.
- [23] R. R.-A. M. A. L.-G. F. Velasco-Alvarez, «BCIbased Navigation in Virtual and Real Environments,» in *Advances in Computational Intelligence*, Malaga, Springer, Berlin, Heidelberg, 2013.
- [24] U. Hoffmann, J.-M. Vesin e T. Ebrahimi, «Recent Advances in Brain-Computer Interfaces,» *IEEE International Workshop on Multimedia Signal Processing (MMSP07)*, pp. 17-17, 2007.
- [25] F. R. J. M. W. G. J.d.R. Millàn, «Brain-actuated interaction,» *Artificial Intelligence*, pp. 241-259, 2004.
- [26] M. U, «Current source-density method and application in cat cerebral cortex: investigation of evoked potentials and EEG phenomena,» *Physiological Reviews*, pp. 37-100, 1985.
- [27] T. P. R. W. Polikov VS, «Response of brain tissue to chronically implanted neural electrodes,» *Journal of Neuroscience Methods*, pp. 1-18, 2005.
- [28] P. T. B. C. B. T. A. A. M. C. Waldert S, «A review on directional information in neural signals for brain-machine interfaces,» *Journal of Physiology-Paris*, vol. 103, pp. 244-254, 2009.
- [29] M. K. O. J. R. R. Shenoy P, «Generalized features for electrocorticographic BCIs,» *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 55, n. 1, pp. 273-80, 2008.
- [30] C. N. K. G. M. L. Anupama.H.S, «BRAIN COMPUTER INTERFACE AND ITS TYPES - A STUDY,» *International Journal of Advances in Engineering & Technology*, vol. 3, n. 2, pp. 739-745, 2012.
- [31] M. O'Shea, «The Brain: a very short introduction,» *Oxford University Press*, 2005.
- [32] B. Allison, «P300 or not P300: Toward a Better P300 BCI,» University of California, San Diego, 2003.
- [33] S. a. J. K. Lee, «Biopotential electrode sensors in ECG/EEG/EMG systems,» *Analog Devices 200*, pp. 1-2, 2008.

- [34] E. a. G. A. Magosso, «Strumentazione biomedica: progetto e impiego dei sistemi di misura,» in *Strumentazione biomedica*, Bologna, Pàtron Editore, 2015.
- [35] S. Tonello, *Misure e acquisizione di dati biomedici*, Padova, 2022.
- [36] I. I. a. P. L. Yvan Saeys, «A review of feature selection,» *Bioinformatics Review*, vol. 23, n. 19, pp. 2507-2517, 2007.
- [37] A. O.-R. e. H. Adeli, «Brain-computer interface technologies: from signal to action,» *Reviews in the Neurosciences*, vol. 24, n. 5, pp. 537-552, 28 settembre 2013.
- [38] D. E. Farwell LA, «Talking off the top of your head: toward a mental prosthesis utilizing event-related brain potentials.,» *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, pp. 510-523, 1988.
- [39] M. N. C. N. V. H. M. Mora-Cortes A, «Language model applications to spelling with Brain-Computer Interfaces,» *Sensors (Basel)*, pp. 5967-93, 2014.
- [40] H. S. K. T. Akram F, «An efficient word typing P300-BCI system using a modified T9 interface and random forest classifier,» *Comput Biol Med.* , 2015.
- [41] L. M. S. P. G. A. P. Perego, «A Home Automation Interface for BCI application validated with SSVEP protocol,» in *4th Graz BCI Conference 2008*, Milano, 2008.
- [42] «inail,» 2010. [Online]. Available: https://www.inail.it/cs/internet/docs/pr_d3-scheda.pdf. [Consultato il giorno 2 03 2023].
- [43] «Biomed CuE,» 8 maggio 2021. [Online]. Available: <https://biomedicalcue.it/prima-interfaccia-cervello-computer-bci-riabilitazione-ictus/30687/>.
- [44] G.-G. J. Nicolas-Alonso LF, «Brain computer interfaces, a review,» *Sensors (Basel)*, pp. 1211-1279, 2012.
- [45] P. R. Malmivuo J., «Bioelectromagnetism: Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields,» *Oxford University Press*, 1995.

RINGRAZIAMENTI

Vorrei ringraziare in generale coloro che mi hanno sempre incoraggiato e spronato a credere in me stessa, anche quando le sfide sembravano insormontabili. Grazie per avermi dato la forza di perseverare e di non arrendermi di fronte alle difficoltà. Inoltre, sono grata a tutte le persone che mi hanno concesso l'opportunità di crescere e di imparare, consentendomi di raggiungere traguardi che non avrei mai pensato di poter conquistare.

Desidero esprimere la mia profonda gratitudine alla mia relatrice e professoressa Sarah Tonello per la passione e la competenza dimostrate durante la stesura di questa tesi e durante la frequenza alle sue lezioni. La sua guida e il suo sostegno costante sono stati fondamentali per il successo di questo progetto accademico e per la mia crescita personale e professionale. La sua dedizione e la sua capacità di trasmettere con entusiasmo il suo sapere sono state una fonte di ispirazione. Grazie per avermi accompagnato in questo percorso di formazione e per avermi fornito gli strumenti necessari per affrontare le sfide future con consapevolezza e competenza.

Inoltre, vorrei ringraziare i miei genitori e mio fratello Federico per essere sempre presenti e avermi sostenuto in ogni fase del mio percorso accademico. Grazie per l'affetto, la comprensione e il sostegno che mi dimostrate ogni giorno. Grazie per avermi sempre incoraggiata a perseguire i miei sogni più grandi e per avermi supportata lungo ogni fase del mio viaggio. Senza il vostro aiuto e la vostra guida, non avrei mai raggiunto i risultati che ho oggi e non sarei la persona che sono diventata.

Un ringraziamento speciale va anche ai miei amici, che mi hanno accompagnato e sostenuto durante questa avventura, condividendo con me le gioie e le difficoltà di questo percorso.

In particolare desidero esprimere la mia profonda gratitudine alle mie amiche Marta, Marta ed Elena, le quali hanno dimostrato di essere presenti con costanza e generosità, condividendo con me ogni momento di questo percorso. La loro preziosa amicizia e il loro

sostegno costante sono stati fondamentali per il raggiungimento di questo importante traguardo, e per questo ne sono estremamente grata.

In aggiunta, desidero porre un particolare ringraziamento a Marta, una persona che ho avuto il privilegio di conoscere grazie a questo percorso universitario. La sua notevole determinazione e forza d'animo hanno rappresentato una fonte costante di ispirazione, e mi hanno permesso di comprendere che ogni obiettivo è raggiungibile con un impegno e una dedizione costante. Vorrei ringraziarla per la sua sincera amicizia e il suo supporto lungo tutto il percorso accademico.

Desidero infine ringraziare me stessa per non aver mai mollato e per aver continuato a lottare per raggiungere questo obiettivo. Grazie per aver creduto in me stessa, per aver perseverato e per aver superato le difficoltà incontrate lungo il percorso. Questa tesi è il risultato del mio duro lavoro e della mia determinazione, e sono orgogliosa di aver raggiunto questo traguardo.