



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

EEG neurofeedback e realtà virtuale: un approccio non farmacologico per il trattamento dei disturbi dell'attenzione

Relatrice: Dott.ssa Sabrina Brigadoi

Laureanda: Elisabetta Piras

ANNO ACCADEMICO 2023 – 2024

Data di laurea 25 Settembre 2024

Indice

Abstract	2
1. Elettroencefalografia	3
1.1 Da dove deriva il segnale EEG	3
1.2 Bande di frequenza cerebrale	5
1.3 Acquisizione del segnale EEG	7
2. EEG-Neurofeedback	11
2.1 Introduzione al trattamento	11
2.2 Effetti dell'EEG-Neurofeedback	12
2.2 Limitazioni della tecnica	14
3. Attention Deficit Hyperactivity Disorder	16
3.1 Descrizione del disturbo	16
3.2 Diagnostica e profili EEG caratteristici	17
3.3 ADHD e Neurofeedback	20
4. Realtà Virtuale	23
4.1 Il Reality-Virtuality Continuum	23
4.2 Dispositivi VR e ambiti applicativi	24
5. Integrazione della realtà virtuale nell'EEG-Neurofeedback per l'ADHD	27
5.1 Analisi di fattibilità	27
5.2 Il progetto BRAVO	31
6. Conclusioni	33
7. Bibliografia	34

Abstract

Il presente studio analizza come la realtà virtuale (VR) possa essere combinata all'elettroencefalografia (EEG) e al neurofeedback (NFB) per il trattamento del disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività (ADHD), partendo dalla trattazione dei singoli elementi appena citati, per poi arrivare a esaminare l'approccio EEG-NFB e i benefici che può offrire in un contesto terapeutico virtuale. Nell'analisi svolta, viene posto l'accento sull'importanza di trovare delle alternative valide alla cura farmacologica dell'ADHD, la quale non raramente può provocare effetti collaterali. In questo, l'EEG-NFB si è rivelato conforme alle esigenze, sebbene ancora non totalmente risolutivo: presenta comunque delle criticità legate al grande numero di sessioni necessario a ottenere risultati significativi e alla persistenza stessa di questi risultati nel tempo. Generalmente, i pazienti che affrontano le sessioni di EEG-NFB per l'ADHD sono bambini, di conseguenza, è facile che gli allenamenti cognitivi risultino per loro noiosi e ripetitivi; la demotivazione verso l'approccio può far sì che i risultati siano scarsi, a maggior ragione se l'approccio è considerato come estraneo, cioè se non suscita interesse. Per queste ragioni è sempre più frequente che l'EEG-NFB venga proposto sottoforma di gioco, e in questo senso, la VR si configura perfettamente adatta, offrendo agli utenti un alto grado di coinvolgimento tramite diversi livelli di immersività. Sono stati esaminati alcuni studi che hanno sperimentato l'integrazione di queste tecnologie e ne sono stati valutati i risultati, volgendo l'attenzione a come le difficoltà incontrate possano essere superate in ricerche future, al fine di arrivare alla diffusione clinica di protocolli standardizzati performanti.

1. Elettroencefalografia

1.1 Da dove deriva il segnale EEG

L'elettroencefalografia è la tecnica per eccellenza utilizzata per rilevare ed analizzare l'attività elettrica cerebrale, ad oggi largamente impiegata in quanto non invasiva e dunque di semplice applicazione. Misurare l'attività elettrica del cervello equivale a misurare la somma dell'attività elettrica di tantissimi neuroni: il neurone è l'unità base del sistema nervoso, si tratta di una cellula specializzata nella ricezione e trasmissione di informazioni che i vari neuroni si scambiano tra loro proprio tramite segnali elettrici [1].

Il corpo cellulare dei neuroni è chiamato soma, ad esso sono ancorati i dendriti, i quali ricevono le informazioni dagli altri neuroni, trasmettendole al soma stesso, mentre l'assone ha il compito di trasportare l'informazione all'interno del neurone, arrivando ai bottoni terminali, i quali rilasciano il neurotrasmettitore (che può essere eccitatore o inibitorio) nella sinapsi, dove si può ancorare ai dendriti del neurone successivo, permettendo che l'informazione venga trasmessa (Figura 1) [1].

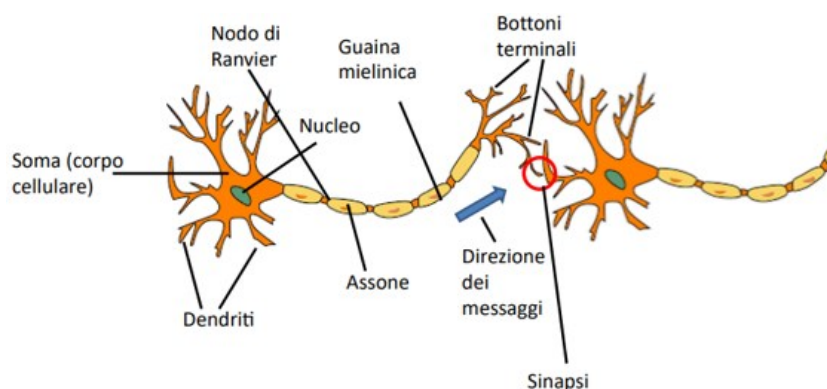


Figura 1: illustrazione della struttura di un neurone, immagine tratta da [1].

Ciò che accade è che ai dendriti di un certo neurone arrivano le informazioni dai neuroni circostanti, le quali possono essere di tipo eccitatorio o inibitorio, e vengono tra loro sommate. Se tale somma supera la soglia di depolarizzazione della membrana, parte un potenziale d'azione, ovvero l'informazione viene trasmessa nell'assone per arrivare ai bottoni terminali, in caso contrario il neurone è silente e l'informazione si ferma. Il potenziale d'azione, infatti, obbedisce alla legge del "tutto o nulla" (*all or none phenomenon*): ciò significa che, se viene raggiunta la soglia richiesta, la risposta è sempre

la stessa indipendentemente dall'intensità dello stimolo che la ha causata. Al contrario, i potenziali post-sinaptici, che arrivano ai dendriti dagli altri neuroni, sono risposte graduate, dipendenti dunque dall'intensità dello stimolo che le ha generate. Hanno, in generale, durata maggiore e ampiezza minore rispetto ai potenziali d'azione [1].

L'elettroencefalogramma viene misurato sullo scalpo, e ciò che viene misurato è il riflesso di un fenomeno macroscopico che riguarda in particolare i neuroni corticali, ovvero i neuroni che si trovano nella corteccia cerebrale, adibiti allo svolgimento delle funzioni corticali, ovvero funzioni di alto livello ognuna legata a una determinata parte della corteccia (aree funzionali del cervello, raggruppabili in sensitive, motorie e associative). È opportuno evidenziare che il segnale EEG è rappresentativo dell'attività elettrica dei neuroni corticali, e con esso non è quindi possibile misurare l'attività dei neuroni che si trovano più in profondità. Specificatamente, i neuroni corticali possono essere piramidali e non piramidali (Figura 2) [1], [2].

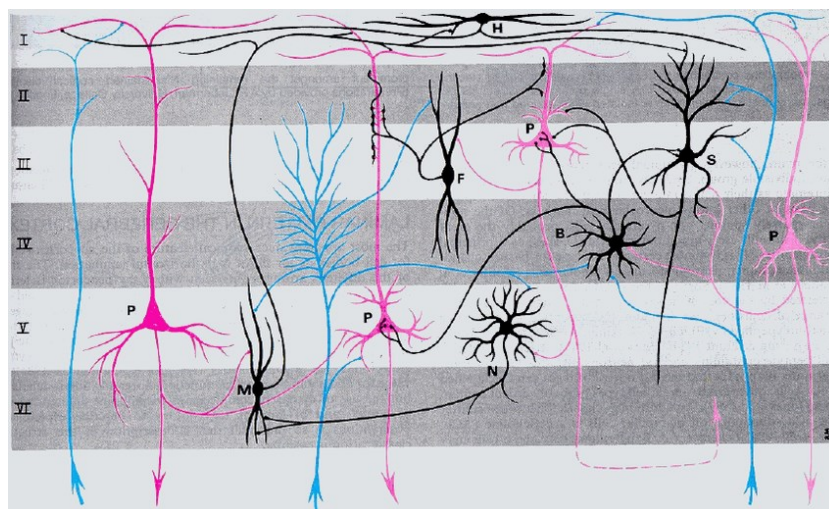


Figura 2: raffigurazione dei neuroni corticali piramidali e non piramidali, rispettivamente in rosa e in nero, immagine tratta da [3].

In particolare, ciò che viene misurato con l'EEG di superficie sono i potenziali post-sinaptici dei neuroni piramidali. Essi rappresentano i tre quarti dei neuroni corticali, hanno un soma di grandi dimensioni e a forma di piramide (da cui il nome), sempre rivolto verso l'alto (verso la l'esterno della corteccia), l'assone che proietta in zone molto profonde della corteccia e il dentrite apicale che arriva invece alla parte più superficiale: sono caratterizzati da una disposizione spaziale coerente. Tale regolarità spaziale, combinata al sincronismo temporale che caratterizza le attivazioni dei neuroni piramidali

fa sì che essi godano di sommabilità: ovvero che il segnale prodotto come somma di una vasta popolazione di neuroni sia abbastanza intenso da essere effettivamente misurabile a livello dello scalpo. È grazie a queste caratteristiche che i neuroni piramidali sono i principali generatori del segnale EEG [1], [4].

I neuroni non piramidali, invece, hanno l'assone che proietta molto vicino, e i dendriti molto corti e localizzati circolarmente intorno al soma: hanno organizzazione spaziale non coerente. Avendo i dendriti orientati in tutte le direzioni, il loro contributo al segnale EEG che viene misurato è nullo [1], [4].

1.2 Bande di frequenza cerebrale

L'attività cerebrale è caratterizzata da frequenze tipiche che permettono di definire diversi tipi di onde caratteristiche di un tracciato EEG, corrispondenti a diversi intervalli frequenziali (Figura 3). Di seguito sono elencate le principali.

Le onde γ : hanno frequenza compresa tra i 32 e i 100 Hz e sono tipiche in momenti di concentrazione profonda, alte prestazioni fisiche o mentali, si riferiscono all'elaborazione simultanea di informazioni provenienti da diverse parti del cervello; l'instabilità di queste onde può essere legata a diverse patologie cerebrali.

Le onde β : hanno frequenza compresa tra i 13 e i 32 Hz, tipiche in un soggetto che è sveglio e sta svolgendo una qualsiasi attività cerebrale, ma presenti anche nella fase del sonno REM (ovvero durante i sogni); sono divisibili in onde beta basse (caratteristiche di uno stato di attenzione rilassata, non particolarmente vigile), onde beta medie (indicano la concentrazione su qualcosa, ad esempio in fase di apprendimento) e onde beta alte (presenti nell'integrazione di nuove esperienze e in condizioni di forte emozione o stress, consumano una grande quantità di energia mentale).

Le onde α : hanno frequenza compresa tra gli 8 e i 13 Hz, tipiche a riposo, in un soggetto in condizione di veglia rilassata con gli occhi chiusi, in stato di rilassamento e di meditazione; caratterizzano la frequenza base in un EEG, la quale risulta avere l'effetto oscillatorio più rilevante.

Le onde θ : hanno frequenza compresa tra i 4 e gli 8 Hz; nei pazienti sani, si presentano nella fase precedente all'addormentamento (dormiveglia) o nella fase in cui ci si è appena svegliati, ma sono anche caratteristiche di numerose patologie cerebrali negli adulti (per questo spesso utilizzate come parametri diagnostici), oltre a caratterizzare il ritmo dominante nei bambini tra i 2 e i 6 anni.

Le onde δ : hanno frequenza compresa tra i 0.5 e i 4 Hz, sono tipiche nella fase di sonno profondo prima della fase REM, negli adulti non compaiono in fase di veglia ma sono presenti in caso di anestesia generale o caratterizzanti per alcune patologie cerebrali, oltre ad essere dominanti nei neonati fino al secondo anno di vita.

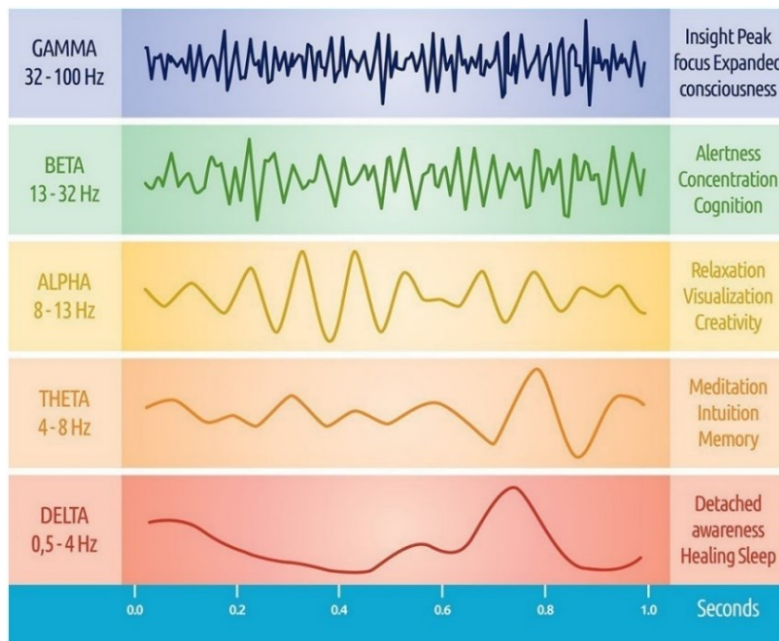


Figura 3: onde caratteristiche del segnale EEG, immagine tratta da [5].

In generale, è possibile affermare che ogni stimolo avvertito dal sistema sensoriale può alterare la percezione umana, provocando cambiamenti nelle onde cerebrali che sono quantificabili attraverso l'EEG. L'instabilità dei ritmi cerebrali rispetto all'oscillazione che normalmente è attesa per ogni tipo di onda può spesso essere ricondotta a diversi comportamenti, sintomi o malattie cerebrali quali: stress, ansia, attacchi di panico, epilessia, tic, emicrania, rabbia, diabete, ipoglicemia, disturbi ossessivi compulsivi, dell'attenzione, bipolari, o alimentari e tantissime altre condizioni. È proprio lo studio dell'instabilità di queste onde che permette l'identificazione dei parametri diagnostici per

alcune patologie, per le quali negli anni si è arrivati a riconoscere e definire un pattern caratteristico del relativo segnale elettrico cerebrale [2], [5], [6], [7].

1.3 Acquisizione del segnale EEG

Un aspetto notevole dell'elettroencefalografia è senza dubbio la non invasività: il fatto che si tratti di un esame semplice da eseguire sia per i pazienti che per gli operatori, oltre che fortemente informativo sotto diversi punti di vista, e dunque per diversi tipi di esami, è ciò che ad oggi ha permesso la sua ampia diffusione. L'elettroencefalografo multicanale è il sistema di registrazione del segnale EEG, il quale si compone di un'unità di acquisizione, una di elaborazione e una di visualizzazione/memorizzazione [1].

Per l'acquisizione vengono utilizzati degli elettrodi che vengono ancorati a un'apposita cuffia. Il posizionamento degli elettrodi sulla cuffia viene adattato al paziente in esame, seguendo degli standard di posizionamento. Gli elettrodi EEG, pur non essendo parte strutturale dell'elettroencefalografo sono parte integrante dell'apparecchiatura di acquisizione. La loro conduttanza viene migliorata ai fini della rilevazione mediante colle adesive, gel o paste conduttrici [1], [2].

Gli elettrodi per la misurazione dell'EEG di superficie possono essere di diversi tipi. Gli elettrodi a disco vengono frequentemente utilizzati in elettrochimica e vengono prodotti in acciaio inossidabile, stagno, oro o argento. Gli elettrodi a coppetta, in stagno, sono frequentemente utilizzati in ambito clinico, hanno l'interno vuoto e dispongono di un foro in cui viene inserita la pasta conduttrice; essi vengono generalmente utilizzati per esami che richiedono molto tempo (12-24 ore), come gli studi sul sonno. Gli elettrodi ad ago ipodermici, decisamente più invasivi, sono impiegati esclusivamente in ambito clinico, nei casi in cui i pazienti hanno una risposta al dolore minima o nulla (ad esempio per pazienti in coma). Gli elettrodi passivi, in argento o in cloruro d'argento, erano i più utilizzati in ambito neuroscientifico, prima di essere soppiantati dagli elettrodi attivi. Gli elettrodi attivi ricoprono le stesse funzioni dei passivi, a differenza dei quali sono dotati di un piccolo amplificatore che permette di migliorare la qualità del segnale rilevato. Gli elettrodi a spugna sono ottimali nello studio EEG nei bambini, in quanto non richiedono

l'utilizzo della pasta conduttrice, poiché la cuffia viene invece immersa in una soluzione di acqua, sale e shampoo, avente appunto una funzione analoga [1].

Prima dell'effettiva applicazione degli elettrodi sono necessarie delle operazioni preliminari al fine che la misura acquisita sia più accurata possibile: valori elevati delle impedenze di elettrodo aumentano l'errore di interconnessione, riducendo l'ampiezza del segnale utile, perciò è opportuno che la regione di interesse, ovvero lo scalpo, venga pulita e sgrassata con una pasta abrasiva apposta al fine di rimuovere sebo e cellule morte, in modo che venga favorita una buona conduzione del segnale, in quanto le cellule morte sulla superficie del cuoio capelluto non sono conduttrici di elettricità e pertanto possono ostacolare la trasmissione del segnale, riducendone la qualità. Per garantire una buona aderenza ed evitare eventuali effetti confondenti dovuti a movimento o alla presenza di aria, si ricorre spesso a cuffie EEG in tessuto elasticizzato con elettrodi incorporati; inoltre, alcune delle cuffie sono fornite di elettrodi attivi dotati di luce, che segnalano per ogni elettrodo se la relativa impedenza di elettrodo è più alta di una certa soglia [1], [2].

Tipicamente, gli elettrodi vengono applicati sullo scalpo secondo lo standard di posizionamento del Sistema Internazionale 10-20, il quale prevede che gli elettrodi vengano posti lungo linee fondamentali ideali a partire da dei punti fissi di riferimento, definendo le 21 posizioni standard degli elettrodi. Nel 1985 è stata proposta l'estensione del Sistema Internazionale da 10-20 a 10-10, il quale prevede la definizione di ben 75 posizioni. In tempi recenti, analogamente, è stata proposta un'ulteriore estensione al sistema 10-5, arrivando a 345 posizioni degli elettrodi, per studi EEG a risoluzione ancora più alta (Figura 4) [1], [2], [8].

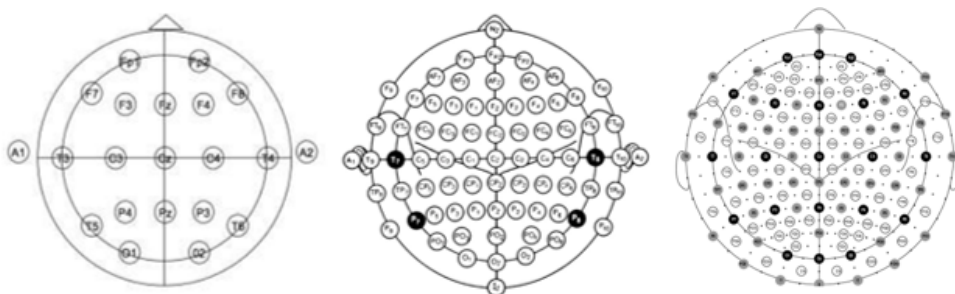


Figura 4: da sinistra a destra, disposizione degli elettrodi secondo il Sistema Internazionale 10-20, secondo il Sistema Internazionale 10-10, e secondo il Sistema Internazionale 10-5, immagini tratte da [1], [9].

Il segnale EEG che viene rilevato, rispetto ad altri biopotenziali, ha ampiezza caratteristica decisamente ridotta ($50-100 \mu V$): è perciò necessario che un buon elettroencefalografo possa garantire un buon livello di amplificazione, valore delle impedenze di elettrodo più basso possibile e buona reiezione dei disturbi. L'elettroencefalografo multicanale si struttura in due parti, ovvero la parte analogica e la parte digitale (Figura 5) [1].

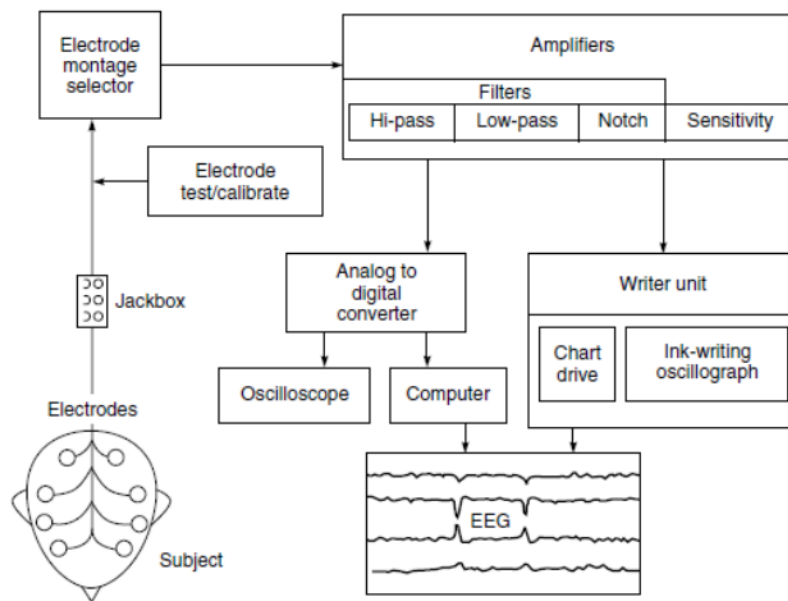


Figura 5: diagramma a blocchi dell'elettroencefalografo multicanale, immagine tratta da [10]

Nella parte analogica, il *jackbox* è ciò a cui vengono ancorati gli elettrodi posti sullo scalpo; il selettore di montaggio, invece, definisce come accoppiare gli elettrodi agli amplificatori, in quanto gli amplificatori utilizzati, essendo differenziali, hanno bisogno di due ingressi. Il montaggio può essere di diversi tipi: il montaggio bipolare ha diversi riferimenti, mentre il montaggio unipolare può o avere un solo riferimento (il che rappresenta un problema poiché ciò provoca sbilanciamento emisferico), oppure può avere un riferimento ma che sfrutta la media di tutti gli elettrodi (in questo modo viene risolto il problema, ma viene anche variata la topografia, rendendola non confrontabile con quelle ricavate con gli altri elettrodi di riferimento) [1].

Successivamente al selettore di montaggio vi è lo stadio di amplificazione, dove l'amplificazione vera e propria è preceduta da una fase di pre-amplificazione, fondamentale in quanto garantisce: elevato guadagno differenziale ($\sim 10^4$), elevata

impedenza di ingresso ($> 10M\Omega$, per evitare che il rumore aumenti e sovrasti il segnale EEG), elevato rapporto di reiezione di modo comune (80-100 dB) e accoppiamento AC degli elettrodi. In particolare, l'accoppiamento AC si ottiene ponendo un condensatore agli ingressi, e serve per eliminare i disturbi DC, cioè i disturbi in continua dovuti ai divari tra i potenziali d'elettrodo che porterebbero ulteriore amplificazione del rumore [1].

Di fatto, se il segnale non venisse amplificato, esso non potrebbe essere misurabile digitalmente. A questo punto, infatti, si può passare alla parte digitale dell'elettroencefalografo, in cui il segnale misurato in maniera analogica viene ora salvato e visualizzato: il componente che consente di farlo è il convertitore ADC. La conversione analogico-digitale (A/D) prevede due fasi che consentono di trasformare un segnale continuo in un segnale discreto: il campionamento, che permette di discretizzare la variabile del tempo, e la quantizzazione, che permette la discretizzazione delle ampiezze. Il segnale campionato con un certo intervallo di campionamento T uniforme è dato dal prodotto tra il segnale a tempo continuo e un treno di impulsi periodico di periodo T , il che equivale alla convoluzione tra la trasformata del segnale e la trasformata del treno di impulsi: la trasformata del segnale viene, di fatto, resa periodica. È fondamentale, in questa fase, che la frequenza di campionamento venga scelta opportunamente, per evitare di incorrere in fenomeni di *aliasing*, ovvero, si rischia di non poter ricostruire il segnale originario a partire dai suoi campioni. È proprio per questo motivo che esiste il teorema di Shannon (o teorema del campionamento) ed è strettamente necessario che venga rispettato: esso prevede che per campionare correttamente un segnale a banda limitata, la banda del segnale debba essere contenuta entro la metà della frequenza di campionamento del convertitore ADC. Per questo, viene posto prima del convertitore un filtro passa basso anti-aliasing che porti il segnale ad avere banda limitata, filtrandolo in modo che il teorema sia soddisfatto [1], [11].

Una volta che il segnale viene convertito in digitale, esso può essere memorizzato ed elaborato digitalmente (attraverso il filtraggio digitale e/o altri algoritmi) e, a questo punto, può essere visualizzato. La visualizzazione può avvenire in due modi: è possibile, per ogni elettrodo, visualizzare il segnale nel tempo, oppure, è possibile la visualizzazione attraverso mappe topografiche, le quali consentono una visione spaziale rappresentativa di tutti gli elettrodi [1]

2. EEG-Neurofeedback

2.1 Introduzione al trattamento

L'EEG-Neurofeedback (EEG-NFB) è una tecnica terapeutica che utilizza l'elettroencefalografia (EEG) per visualizzare, monitorare, e soprattutto per migliorare l'attività elettrica del cervello, basandosi sull'interazione in tempo reale tra uomo e computer (Figura 7). Attraverso il feedback continuo fornito da un computer, infatti, i pazienti possono controllare e prendere consapevolezza della propria attività cerebrale, arrivando ad autoregolarla al fine di migliorare il funzionamento cognitivo e permettendo il trattamento non invasivo di diversi disturbi neuropsichiatrici [12].

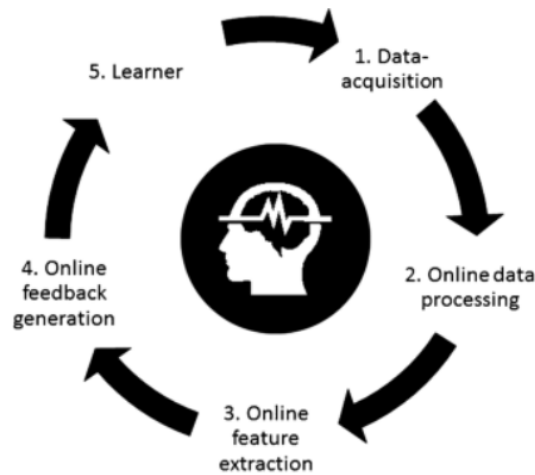


Figura 6: il ciclo operativo di un sistema di EEG-NFB, immagine tratta da [13]

L'EEG-NFB è considerabile come uno strumento di allenamento cerebrale con fini clinici o ricreativi, in generale, per raggiungere uno stato di benessere superiore grazie all'innesco di meccanismi di apprendimento che producono cambiamenti funzionali nel cervello. L'efficacia di questo tipo di terapia è inevitabilmente legata alla plasticità neuronale, la quale è noto essere massima nella prima fase di vita post-natale, e continua ad essere alta nell'infanzia e nell'adolescenza. È osservabile che, ricorrentemente, gli studi sulle tecniche di EEG-NFB vengono svolti su bambini proprio perché (trattandosi spesso di studi pilota volti a provare la validità della metodologia) è probabile che mostrino risultati più rilevanti [12].

Tuttavia, nonostante tale plasticità sia maggiore in queste fasi della vita, essa in realtà permane per tutto il suo corso, anche in età adulta e in vecchiaia, seppur in maniera

differente; infatti, il cervello umano mantiene la sua capacità di apprendere e adattarsi agli ambienti che cambiano, anche con un certo margine di miglioramento legato ad attività stimolanti come la lettura, lo studio, la musica e l'attività fisica, oltre che con approcci clinici come appunto il neurofeedback [12].

Questo trattamento funziona combinando la rieducazione comportamentale classica con la possibilità di avere un controllo diretto su parametri fisiologici specifici del segnale EEG, a seconda della patologia per cui sono considerati caratterizzanti, in modo che i partecipanti apprendano come associare il feedback che ricevono al comportamento che lo ha prodotto. Il metodo si basa dunque sul fornire continuamente ai partecipanti accesso diretto ai dati relativi alla loro attività cerebrale in corrispondenza di un certo comportamento che la ha scaturita, dandogli, in questo modo, la possibilità di migliorarla autonomamente attraverso la loro consapevolezza [12].

Ai fini della perseguibilità della tecnica, viene comunemente scelto un approccio ludico per trasmettere al partecipante l'informazione sulle sue funzioni cerebrali. Questo perché senza l'integrazione di elementi di intrattenimento, le sessioni di allenamento si dovrebbero incentrare su esercizi di concentrazione, regolazione emotiva o meditazione guidata, che potrebbero risultare più dispersivi per alcuni soggetti, in particolare per i bambini. In alcuni casi, l'intensità del segnale elettrico viene tradotta proporzionalmente nell'intensità di un segnale acustico; altrimenti, la trasmissione può avvenire tramite la visualizzazione di oggetti fittizi che si muovono o cambiano dimensioni, con schermi o visori, dando un riscontro positivo o negativo proporzionale al segnale, proprio come se si trattasse veri e propri giochi. Persino la difficoltà del "livello" che viene affrontato è regolabile in base ai progressi del partecipante. In questo modo, la relazione tra un certo comportamento e l'attività cerebrale è resa esplicita da un suono o da un'immagine che possono definire una condizione di miglioramento o peggioramento [12].

2.2 Effetti dell'EEG-Neurofeedback

L'EEG-NFB può essere impiegato con fini terapeutici o di riabilitazione per una serie di disturbi cerebrali quali depressione, ansia, fobie, stress, schizofrenia, autismo, disturbo post traumatico, della personalità, da deficit dell'attenzione e iperattività (ADHD) ma

anche per autolesionismo, dipendenze e difficoltà di apprendimento. Oltre questo, anche i pazienti sani possono beneficiare delle sedute di neurofeedback per migliorare la loro concentrazione e le loro facoltà cognitive, ma anche la loro percezione visiva. Per ogni tipo di disturbo vengono opportunamente scelti i biomarcatori più adeguati, a seconda di quali sono le onde caratteristiche i cui ritmi vengono generalmente alterati in relazione ad esso. Ad esempio, nel caso della depressione, si è dimostrata l'efficacia del neurofeedback basato sui ritmi alpha dell'EEG [12], [14].

Svariati studi hanno comprovato come l'EEG-NFB sia in grado di indurre effettivi cambiamenti a livello comportamentale nel breve termine. Per citare alcuni esempi si può menzionare uno studio pilota svolto da Peeters et al. [15], che ha esposto dei risultati clinici che suggeriscono la potenziale efficacia della tecnica nel trattamento della depressione; un altro caso è lo studio svolto da Thompson et al. [16], che invita a considerare un approccio che preveda di utilizzare l'EEG-NFB per pazienti affetti da disturbi dello spettro autistico, come la sindrome di Asperger; ancora, lo studio svolto da Kolk et al. [17] ha attestato la validità del trattamento per la riduzione dei sintomi negli individui che soffrono di Disturbo da Stress Post Traumatico (PTSD), sottolineando il fatto che la terapia con EEG-NFB a differenza di quelle tradizionalmente utilizzate per il disturbo, non si basa sull'elaborazione dei ricordi traumatici, ma bensì solo sulla regolazione dell'attività elettrica cerebrale.

Un aspetto su cui ad oggi ci si interroga, però, è quanto questi cambiamenti risultino duraturi: la validazione degli effetti dell'EEG-NFB nel lungo termine è fondamentale per confermare la rilevanza clinica della terapia stessa. Le ricerche che finora sono state svolte in merito, seppur relativamente esigue, sono in generale promettenti e suggeriscono che gli effetti possano persistere anche per mesi. In particolare, uno studio di Van Doren J. et al. [18] ha attestato che l'EEG-NFB per l'ADHD ha mostrato effetti protratti fino ai 12 mesi successivi all'ultima sessione svolta. Oppure, lo studio svolto da Surmeli T et al. [19] ha mostrato l'efficacia della tecnologia dell'NFB affiancata dall'Elettroencefalografia Quantitativa (QEEG, una tecnica avanzata di EEG utilizzata per quantificare i dati EEG grezzi e identificarne le anomalie) per quanto riguarda i pazienti con ritardi mentali, i cui miglioramenti comportamentali si sono rivelati consistenti anche dopo un *follow-up* condotto a distanza di due anni.

È stato dimostrato quindi che l'allenamento cognitivo con NFB (con EEG o tecniche ad esso complementari) è in grado di innescare cambiamenti neurofisiologici, e che questi effetti e la loro durata dipendono dalle capacità di apprendimento del soggetto sottoposto alla terapia, dalla sua plasticità cerebrale e dalle modalità di implementazione delle sessioni di allenamento [12].

Come accennato, la plasticità cerebrale è la capacità del cervello di adattarsi e riorganizzarsi, sia strutturalmente, con modifiche della mielinizzazione della materia bianca e variazioni del volume della materia grigia, che funzionalmente, con la formazione di nuove connessioni sinaptiche e l'alterazione di quelle preesistenti [12]. Ricerche recenti sull'apprendimento tramite EEG-NFB rivelano che proprio le modifiche strutturali nel cervello risultano essere dei buoni indicatori per stimare i risultati della terapia. Si sono dimostrati particolarmente rilevanti in questo senso i volumi della corteccia cingolata (regione coinvolta nella regolazione delle emozioni e del controllo cognitivo, oltre che la produzione di sensazioni soggettive), dell'insula anteriore (regione coinvolta nella consapevolezza e nell'elaborazione delle emozioni, legata a meccanismi di ricompensa) e del putamen (regione fondamentale per il controllo motorio e l'automatizzazione delle abitudini) [20], [21].

Coerentemente con quanto emerso, si può affermare che la possibilità di successo della terapia con l'EEG-NFB deriva dalla combinazione tra condizioni di partenza e le variazioni strutturali e funzionali indotte dalla stimolazione delle funzioni cognitive. Tali variazioni sono influenzate dalla neuroplasticità, cioè la capacità cerebrale di adattarsi e modificarsi in risposta alle stimolazioni tramite allenamento cognitivo, ma anche dal tipo di stimolazione data e da come essa viene percepita dal paziente [12].

2.3 Limitazioni della tecnica

Nell'insieme, è stato ampiamente provato che l'EEG-NFB sia uno strumento efficace per innescare la plasticità neuronale, nonostante in realtà siano ancora ridotte le conoscenze sui processi neuronali alla base, ovvero, non è del tutto chiaro se l'EEG-NFB stimoli lo sviluppo di nuove capacità cognitive o se agisca solo su circuiti neuronali già esistenti.

È anche per questi motivi che i diversi protocolli di neurofeedback, nonostante le prospettive positive, non hanno ancora conseguito approvazione unanime. I limiti che affliggono il trattamento, tendenzialmente, non sono specifici dello stesso ma bensì valgono per tutti i metodi di allenamento cognitivo [12].

In prima istanza, come anticipato, sebbene alcuni studi provino la persistenza dei benefici dovuti ad allenamento con EEG-NFB, ciò non è ancora estendibile a tutti i tipi di procedure; per ovviare a questa mancanza sarebbe necessario pianificare un'analisi sistematica degli effetti del trattamento a distanza di tempo, oltre che una standardizzazione di quali siano gli indicatori migliori per attestare la conservazione di questi benefici [12].

Un altro aspetto cruciale riguarda la traduzione di quanto appreso nel contesto di laboratorio, in cui viene svolto l'allenamento, in un contesto ordinario: gli effetti positivi della tecnica sono considerabili tali solo se il soggetto riesce a trarne vantaggio (anche parzialmente) nella sua quotidianità; è opportuno sottolineare che questo aspetto viene testato solo sporadicamente [12].

Ancora, non è da trascurare che l'EEG-NFB, mediamente, produce effetti sul 70-85% dei partecipanti (indicati con il termine *responders*), mentre la restante parte non ne ricava alcun riscontro (indicati con il termine *non-responders*). Ciò significa che ipoteticamente, in un caso di studio, fino a un terzo dei partecipanti potrebbero essere insensibili alla cura. Per superare questo aspetto, sarebbe necessario definire dei criteri per cui un dato partecipante risulta sensibile al trattamento, in modo da selezionare solo i partecipanti idonei; per farlo, anche in questo caso, sarebbe opportuno definire univocamente i parametri identificativi più adatti, su cui vi è ancora troppa ambiguità [12].

Ad ogni modo, malgrado i presenti limiti, l'EEG-NFB risulta ancora una via percorribile: la crescente evidenza che supporta le sue numerose applicazioni pratiche ne conferma il potenziale come strumento promettente, in particolare se affiancato da tecnologie adeguate. Infatti, i progressi tecnologici degli ultimi anni nell'elaborazione dei segnali biomedici, uniti all'approfondimento delle conoscenze in merito alle reti neurali, ne hanno incrementato notevolmente la potenzialità. In virtù di questo, è ragionevole pensare che continuando a perfezionare la tecnica con supporti ad essa conformi, i benefici attribuiti al neurofeedback potranno essere in futuro più rilevanti e trasformativi [12].

3. Attention Deficit Hyperactivity Disorder

3.1 Descrizione del disturbo

Il disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività, comunemente noto con il suo acronimo inglese ADHD, è un disturbo neuropsichiatrico che incide sullo sviluppo di bambini e adolescenti, ma che può persistere anche in età adulta. I sintomi principali attraverso cui si manifesta sono la disattenzione, l'iperattività e l'impulsività [22].

Chi vive con l'ADHD tendenzialmente riscontra difficoltà nel focalizzarsi su attività specifiche e nel pianificare il perseguimento di obiettivi, oltre che un costante bisogno di movimento anche in contesti non opportuni. L'impulsività, inoltre, porta a trascurare le conseguenze delle azioni, dando luogo a comportamenti sconsiderati, mossi dall'incapacità di gestire le emozioni e dalla ricerca di gratificazione immediata. Questi sintomi possono presentarsi entro i 12 anni e talvolta sono già manifesti in bambini di soli 3 anni. I bambini con questo disturbo appaiono quindi molto più inquieti e frenetici dei loro coetanei, motivo per cui talvolta vengono etichettati come bambini "difficili" e/o con problemi di autocontrollo e di condotta. Questo senza dubbio causa loro difficoltà di apprendimento oltre che nelle relazioni con gli altri, e difficoltà dei loro genitori/tutori nel gestirli e assisterli [22].

Le cause del disturbo sono tutt'oggi oggetto di studio. Non è ancora stata identificata una causa unica e definitiva, motivo per cui la comprensione della patologia è in continua evoluzione. I fattori che sono stati individuati come plausibili cause sono diversi. In primo luogo vi è il fattore genetico: l'ADHD risulta ereditaria circa nel 75% dei casi, inoltre, secondo uno studio [23], avere parenti di primo grado affetti dal disturbo quintuplica le probabilità di svilupparlo; seguono eventuali fattori ambientali, quali il fumo e/o l'assunzione di sostanze stupefacenti durante la gravidanza, la nascita pre-termine, il peso eccessivamente basso alla nascita, ma anche l'esposizione del bambino a tossine ambientali (come il piombo) e l'assunzione di additivi alimentari. Si sottolinea che si tratterebbe di cause rilevanti ma spesso non sufficienti a garantire l'insorgenza certa della patologia [22], [24].

In passato, era pensiero comune che l'ADHD potesse curarsi naturalmente con la crescita: in effetti, i sintomi possono migliorare con l'età, evento attribuibile anche al fatto che i

bambini imparano, con gli anni, a gestirli meglio; ad oggi, però, è noto che non si tratti di un fatto assolutamente vero: anche se ridotti, i sintomi possono rimanere ed evolversi, continuando ad affliggere gli adulti direttamente o attraverso problematiche correlate addizionali, come ansia e problemi del sonno. Inoltre, si è attestato che nonostante la condizione principale possa migliorare e ridursi, sintomi residui persistono circa nel 65% dei pazienti [22].

È stato attestato che, nella gran parte dei casi, il disturbo subisca dei cambiamenti nelle sue manifestazioni con l'avanzare dell'età. Infatti, sebbene i sintomi legati alla disattenzione rimangano pressoché stabili, l'impulsività si traduce in impazienza e fluttuazione emotiva; allo stesso modo l'iperattività evolve in agitazione interiore e in uno stato di stress continuo che sfocia nell'incapacità di rilassarsi. Si è osservato anche come l'impulsività e l'iperattività tendano a diminuire nel corso della vita più velocemente della disattenzione. Nei casi degli adulti che durante l'infanzia non hanno trattato in alcun modo il loro disturbo, i sintomi sono cumulativi e si manifestano in compromissioni sociali e professionali, che si riflettono in disagi nella quotidianità, come scarsi risultati accademici e lavorativi, maggiore vulnerabilità alle dipendenze, inclinazione all'isolamento, e, nei peggiori casi l'aumento del rischio di incidenti e di mortalità. In generale, un considerevole abbassamento della possibile qualità della vita [25].

Per questi motivi è essenziale che l'ADHD venga rilevato nelle sue fasi iniziali, in modo da poter avviare un protocollo terapeutico appropriato ed efficace che consenta la limitazione degli effetti del disturbo nel lungo periodo.

3.2 Diagnostica e profili EEG caratteristici

La correlazione tra anomalie nell'EEG e l'insorgenza dell'ADHD è nota ormai dal 1973, quando J. Lubar condusse uno studio pionieristico il cui risultato mostrava uno schema dell'attività EEG differente da quella caratteristica: in particolare, un'attività theta elevata e un'attività beta sostanzialmente ridotta, stabilendo una base fondamentale per le ricerche successive [26].

Tuttavia, tale correlazione ha ottenuto attenzione e riconoscimento da parte della comunità scientifica solo negli ultimi anni, in seguito all'approvazione da parte della FDA

(*Food and Drug Administration*, agenzia federale americana che regola alimenti e farmaci), nel 2013, del sistema NEBA, il quale utilizza l'EEG per valutare e fornire supporto alla diagnosi dell'ADHD sfruttando come parametro proprio il rapporto tra la potenza delle onde theta e beta (TBR, *Theta-to-Beta Ratio*) [24].

Venne attestato che il sistema NEBA dava la possibilità di migliorare la precisione delle diagnosi di ADHD, aumentando l'accuratezza dal 61% all'88%. Inizialmente, questi dispositivi NEBA si basavano solo sul rapporto TBR, che veniva misurato durante l'esposizione del paziente a stimoli di diverso tipo, per poi confrontare i dati raccolti con dati normativi (utilizzati come standard di riferimento) ed emettere una diagnosi. Tuttavia, in breve tempo emerse chiaramente che un unico parametro EEG, in questo caso il TBR, non è sufficiente come strumento diagnostico: questo potrebbe essere legato al fatto che la causa dell'ADHD non solo non è ancora totalmente chiara, ma non è nemmeno unica, cioè, implica la presenza di più difetti diversi che a loro volta si manifestano nell'attività elettrica cerebrale in modi diversi. Dunque, le evidenze ottenute utilizzando il TBR come unico parametro diagnostico dell'ADHD faticano, per ora, ad essere replicate in esperimenti successivi [24].

Essendo il TBR un indicatore non sufficientemente affidabile da solo, si ricorre ai cosiddetti metodi multi-variati, ovvero tecniche di analisi integrata che prendono in considerazione più parametri contemporaneamente. Questi metodi consentono effettivamente di migliorare l'accuratezza, ma, data la loro complessità, richiedono anche tempistiche decisamente più lunghe. Sessioni impegnative, che possono durare ore, non solo causano la stanchezza dei pazienti e del personale medico, ma anche problemi tecnici di disallineamento che fanno sì che la strumentazione non mantenga il posizionamento corretto e/o la calibrazione, influenzando la qualità dei dati raccolti [24].

Sebbene gli approcci multivariati possano migliorare l'accuratezza della diagnosi, essi risultano anche poco pratici in quanto richiedono sessioni lunghe e stancanti: ciò ne compromette la fattibilità, l'interpretabilità dei risultati e la robustezza in diverse condizioni. Date le limitazioni attuali, le metodologie EEG vengono oggi impiegate solo come supporto per monitorare l'efficacia del trattamento dell'ADHD, come nelle terapie di neurofeedback (tra cui l'EEG-NFB), piuttosto che come strumento diagnostico principale [24].

Le nuove tecnologie nell'ambito di dispositivi EEG portatili e indossabili continuano a svilupparsi, in particolare nel campo dei sistemi su chip (*Systems on Chip*, SoC), basandosi su metodi di integrazione avanzati e che si propongono di affrontare e risolvere i problemi in questi ambiti, con approcci che hanno mostrato risultati promettenti anche in termini di fattibilità, robustezza e interpretabilità, per la “prossima generazione” dei supporti alla diagnosi basati su EEG. Ad esempio, proprio la natura non ingombrante e *wireless* dei nuovi SoC può consentire sessioni di trattamento più brevi, riducendo l'affaticamento [24], [27].

Il primo approccio basato sull'implementazione dei SoC prevede l'introduzione di nuove tecniche di analisi nell'ambito della diagnostica del disturbo; per farlo è necessario identificare nuovi parametri del segnale EEG che possano essere misurati e considerati caratterizzanti dello stesso: ciò è possibile sfruttando le conoscenze teoriche già esistenti nell'elaborazione dei segnali. Essendo il TBR non sufficiente a rappresentare la complessità e variabilità dell'ADHD, si pensa a utilizzare caratteristiche più generiche e a loro volta più complesse [24]. Le caratteristiche non lineari sono attualmente considerate la migliore proposta, in quanto possono rappresentare più fedelmente la non-idealità dei segnali EEG che vengono trattati, catturandone le anomalie. Le risposte del cervello umano agli stimoli esterni, infatti, sono spesso imprevedibili e pertanto, il cervello è considerabile, per gli scopi dell'analisi, come un sistema non lineare. Generalmente, l'ADHD viene associato alla mancata sincronizzazione dell'attività neuronale, questo difetto comporta la visualizzazione di un segnale più irregolare: questa irregolarità è quantificabile con un parametro noto come dimensione frattale. Altri due criteri utili a misurare caratteristiche rilevanti sono il massimo esponente di Lyapunov e l'entropia approssimativa, che quantificano il disordine e la desincronizzazione del segnale. A seconda dei casi, per evitare ridondanza, è opportuno scegliere le caratteristiche più significative con algoritmi di selezione appositi. Utilizzando le caratteristiche non lineari, i risultati fanno ben sperare sia per quanto riguarda l'accuratezza che per la fattibilità, sebbene si tratta ancora di ricerche eseguite su campioni ridotti di pazienti o volontari, che è necessario estendere per validarne anche la robustezza [24], [28].

Il secondo approccio per la progettazione dei futuri dispositivi EEG, al contrario, non fonda più la sua analisi sul monitoraggio delle caratteristiche del segnale, ma bensì mira

a definire direttamente le aree interessate dalla patologia, ovvero le zone del cervello che mostrano attività aumentata o ridotta nei pazienti con ADHD rispetto a soggetti sani. L'identificazione diretta di queste regioni cerebrali coinvolte può essere realizzata mediante tecniche avanzate di neuroimaging complementari all'EEG [24].

In generale, il processo di diagnosi dimostra di essere impegnativo e spesso strettamente legato alle competenze dello specialista medico. Sebbene le potenzialità dei dispositivi NEBA che utilizzano l'EEG come strumento diagnostico per l'ADHD siano tangibili, è chiaro che necessitano ancora di significativi miglioramenti perché raggiungano al massimo la loro efficacia e, successivamente, vengano resi accessibili e di conseguenza diffusi per l'ausilio clinico, permettendo la standardizzazione di una diagnosi che talvolta può risentire della soggettività di chi la esegue [24].

3.3 ADHD e Neurofeedback

Le strategie terapeutiche classiche per l'ADHD prevedono principalmente l'utilizzo di farmaci stimolanti come il metilfenidato (noto con il nome commerciale Ritalin) e l'amfetamina, i quali mirano ad incrementare i livelli di noradrenalina e dopamina nel cervello, neurotrasmettitori associati ai sintomi del disturbo. Sebbene i farmaci manifestino una certa efficacia, è bene evidenziare che non tutti i bambini rispondono positivamente ad essi: molti sperimentano effetti collaterali, tra cui insonnia, perdita dell'appetito, ansia e mal di testa, ciò fa sì che alcuni genitori siano riluttanti per quanto riguarda l'utilizzo di farmaci; inoltre, il 44% dei bambini che assumono farmaci non raggiungono comunque la remissione completa, anzi, da alcuni studi è emerso che farmaci usati per trattare l'ADHD, non hanno alcun effetto su certi bambini [12], [29].

Un altro aspetto degno di nota riguarda l'aderenza e la persistenza nel seguire una terapia farmacologica da parte di bambini che affrontano problemi legati proprio alla concentrazione: in questo inevitabilmente subentrano fattori individuali come l'età, l'influenza genitoriale e l'interesse per la terapia in sé. Anche per questo si ritiene che vi sia un urgente bisogno di cure innovative che siano personalizzabili, in grado di adeguarsi alle esigenze specifiche. In effetti, si tratta di complessità in linea con l'eterogeneità che caratterizza il disturbo stesso, nelle sue cause e nella sua manifestazione [29], [30].

Le linee guida nazionali e internazionali raccomandano un approccio terapeutico multimodale, che include l'integrazione della terapia farmaceutica con quella cognitivo-comportamentale, e sottolinea l'importanza dell'educazione psicologica per il bambino e per chi se ne occupa. L'approccio combinato è attualmente considerato stato dell'arte nel trattamento dell'ADHD, tuttavia, vi sono anche studi a lungo termine, come il *Multimodal Treatment of ADHD* (MTA) [31], che non hanno ancora fornito una risposta definitiva su quale approccio (tra puramente farmacologico o comportamentale, o combinato) offra i migliori risultati nel lungo periodo. Mediamente, le analisi più recenti suggeriscono che il trattamento combinato è più efficace di quello esclusivamente farmacologico [29].

Da un lato, la riabilitazione cognitiva non è ugualmente efficace per tutti i pazienti, ma, d'altra parte, i farmaci possono non raramente causare effetti collaterali che portano i pazienti e le loro famiglie a sfiduciare il trattamento. È in questo contesto che il neurofeedback basato sull'elettroencefalografia (EEG-NFB) emerge come alternativa promettente ai farmaci tradizionali. Questo approccio non invasivo permette di ridurre i sintomi dell'ADHD aggirando le problematiche della terapia cognitiva tradizionale e di quella farmaceutica, offrendo un'opzione valida a coloro che non rispondono adeguatamente ai farmaci e/o non ne tollerano gli effetti collaterali. L'EEG-NFB per l'ADHD viene eseguito utilizzando come biomarcatori il rapporto Theta/Beta (TBR) di cui si è precedentemente trattato, il ritmo sensomotorio (SMR) e i potenziali corticali lenti (SCPs). Per l'esecuzione dell'EEG-NFB basato sul monitoraggio di ciascuno dei tre biomarcatori si seguono dei protocolli standard che in ogni caso mirano a "migliorare" il valore del parametro stesso [13].

Il TBR è dato dal rapporto della potenza delle onde theta e quella delle onde beta, esso è indicatore dello stato di attenzione del soggetto, ovvero, un TBR alto viene associato a problemi di concentrazione, e di conseguenza nelle prove di NFB-TBR si mira a ridurre la potenza theta e aumentare la potenza beta. Studi recenti hanno confrontato l'efficacia di questo tipo di trattamento con quella del metilfenidato, non trovando sostanziali differenze tra un gruppo di partecipanti sottoposto a 30 sessioni di trattamento e un gruppo a cui invece è stato somministrato il farmaco [13].

L'SMR è un'onda cerebrale che viene registrata vicino alla corteccia sensomotoria e che viene associata ad uno stato di calma (inibizione comportamentale), cioè un SMR alto

indica una buona capacità di controllare l'iperattività; l'onda SMR ha una frequenza caratteristica tra i 13 e i 15 Hz. Alcuni studi hanno attestato che gli effetti dell'NFB con TBR e con SMR si sono rivelati approssimativamente gli stessi, anche con una quantità comparabile di sessioni, ma ottenuti attraverso processi differenti (i due marcatori interessano regioni cerebrali diversi) [13].

Gli SPCs rappresentano cambiamenti lenti nell'attività elettrica, si tratta di potenziali positivi se correlati a inibizione cerebrale, negativi se correlati invece a eccitazione cerebrale: migliorare la capacità di controllarli è importante per regolare i processi cognitivi. Rispetto ai protocolli con TBR o SMR, queste prove di apprendimento sono più numerose e decisamente più brevi [13].

È necessario rimarcare che l'EEG-NFB, così come i farmaci, può produrre risultati variabili in dipendenza del protocollo applicato e della metodologia con cui lo stesso è stato implementato. Nel complesso, i tre protocolli standard introdotti sono stati valutati accuratamente e ne è stata dimostrata la validità. Inoltre, è emerso da una meta-analisi [18] un fenomeno potenzialmente di grande interesse: essa avrebbe confermato che mentre l'efficacia dei farmaci tende a diminuire col tempo, gli effetti dell'NFB tendono a migliorare; ciò è stato attestato in seguito a dei follow-up effettuati 12 mesi dopo l'ultima sessione di trattamento, senza sessioni "rafforzative". Questi dati offrono una prospettiva positiva per quanto riguarda l'efficienza delle applicazioni dell'EEG-NFB oltre il breve termine [13].

Nonostante esistano protocolli standardizzati (metodi o linee guida) ben definiti che sono stati dimostrati efficaci per l'uso dell'EEG-NFB, la loro effettiva applicazione in clinica non è regolamentata, ovvero non vi sono normative ufficiali che controllano come deve essere somministrato il trattamento. L'assenza di criteri concordati ufficialmente nella comunità scientifica, crea il rischio aggiuntivo che vengano utilizzati protocolli che non sono efficaci [13]. Dunque, anche se il trattamento multimodale resta ancora quello preferito, l'EEG-NFB rappresenta una soluzione valida che potrebbe migliorare la qualità della vita dei pazienti e ridurre la dipendenza dai farmaci. Sono la continua ricerca e l'innovazione in questo campo che potrebbero consolidare ulteriormente il ruolo dell'EEG-NFB come opzione efficace e sicura nel trattamento dell'ADHD.

4. Realtà Virtuale

4.1 Il Reality-Virtuality Continuum

La realtà virtuale (VR) è una tecnologia in grado di trasportare l'utente che la utilizza in un ambiente interamente digitale, distaccandolo dal mondo reale che lo circonda. Questa tecnologia permette la generazione di esperienze completamente immersive e di scenari che nella realtà fisica non esistono, con cui l'utente può interagire. L'implementazione della VR può essere sviluppata in una varietà di forme, ciascuna delle quali necessita di un dispositivo specifico per il suo utilizzo [32].

La definizione teorica della VR viene attribuita al *Reality-Virtuality Continuum* [33], modello pubblicato nel 1994 da Paul Milgram e Fumio Kishino, in cui venne proposta una rappresentazione della transizione graduale tra il concetto di mondo reale, privo di immaterialità digitale, e quello di mondo virtuale, interamente fittizio (Figura 8).

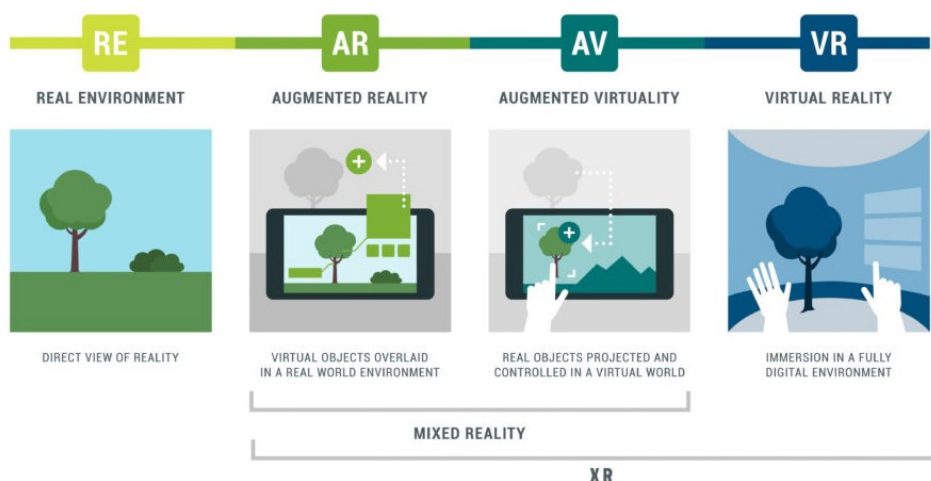


Figura 7: semplificazione del Reality-Virtuality Continuum, immagine tratta da [34]

Le possibili esperienze “intermedie” che si possono avere rientrano nella realtà mista (*mixed reality*, MR): in essa, la realtà fisica viene combinata a elementi digitali a diversi livelli, quali la realtà aumentata (*augmented reality*, AR), in cui vengono sovrapposti i contenuti virtuali al mondo reale, e la virtualità aumentata (*augmented virtuality*, AV) in cui sono gli elementi reali ad essere integrati nell'ambiente simulato. In generale, AR, AV e VR sono distinzioni della cosiddetta realtà aumentata (*extended reality*, XR), concetto molto ampio che copre ogni tipo di interazione tra realtà e virtualità [32].

Ad oggi, queste denominazioni sono importanti in quanto ogni etichetta inquadra un modo di operare specifico e caratteristico, ovvero, non esiste ancora una tecnologia così avanzata che riesca a coprire tutto lo spettro del Continuum, cioè capace di integrare la realtà fisica e quella digitale a qualsiasi livello, in un'unica esperienza “fluida”. A questo punto, è possibile definire la VR come l'estremo opposto del Continuum rispetto alla realtà effettiva: una dimensione integralmente simulata al computer che prende il posto del mondo fisico, portando l'utente a perdere la connessione diretta con esso [32].

Dal 1994 ad oggi, il modello proposto da Milgram e Kishino è servito come riferimento per capire e sviluppare le tecnologie di XR, tuttavia, è evidente che negli ultimi anni la tecnologia ha compiuto enormi progressi, ciò implica che le definizioni originali possano non essere sufficientemente complete e/o accurate per descrivere le tecnologie attuali di XR, motivo per cui esso è stato riesaminato in uno studio del 2021 [35].

Tra le nuove considerazioni emerse viene evidenziato in primo luogo che, sebbene il Continuum venne pensato come una scala di continuità, esso è in realtà discontinuo: non solo è impossibile la transizione fluida da un'estremità all'altra, ma le attuali limitazioni tecnologiche impediscono il raggiungimento una “realtà virtuale perfetta”, ovvero della VR proprio come è stata definita; ciò comporta non solo che lo spettro della MR sia decisamente più ampio di quanto si pensasse, ma che comprenda in esso anche la VR “convenzionale”, poiché in qualsiasi esperienza permane almeno un contatto minimo con la realtà che ostacola il raggiungimento della virtualità completa. Per questo, nei paragrafi a seguire, si parlerà della VR “convenzionale” ma anche delle sue diverse manifestazioni, includendo sfaccettature che integrano realtà e digitale in modi differenti [35].

4.2 Dispositivi VR e ambiti applicativi

I componenti fondamentali per la creazione di un sistema VR includono un computer che generi le immagini digitali, un sistema di visualizzazione che mostra le immagini generate all'utente (come un visore) e un dispositivo di tracciamento che rilevi continuamente la posizione e i movimenti dell'utente, per l'aggiornamento delle immagini in tempo reale. Gli apparecchi VR più diffusi sono senza dubbio i visori, tra i quali i più comuni sono i visori HDM (*Head-Mounted Displays*, visori indossabili sulla testa) e i visori VR,

dispositivi multisensoriali che coinvolgono principalmente la vista, consentendo il senso di profondità visiva e della distanza, e l'udito, anch'esso percepito tridimensionalmente, permettendo la percezione dell'intensità e della direzione di provenienza [32], [36].

I diversi tipi di sistemi VR possono variare notevolmente, ad esempio, il sistema CAVE (*Cave Automatic Virtual Environment*) prevede la proiezione delle immagini generate dal computer sulle pareti di una stanza, in cui gli utenti indossano degli occhiali stereoscopici tracciati che permettono l'immersione nella scena tridimensionale. Le tecnologie VR non sono statiche, anzi, tendono a migliorare e svilupparsi sempre di più nel corso degli anni. Negli ultimi tempi l'attenzione della ricerca è stata posta soprattutto sui visori HDM e sui relativi dispositivi complementari, esistono però anche sistemi con requisiti tecnici meno avanzati, che utilizzano schermi di computer o grandi schermi di proiezione per visualizzare i contenuti virtuali, offrendo livelli di immersione e interazione limitati, che portano a sollevare questioni sulla loro classificazione come esperienze VR. Tale ambiguità riflette il problema di categorizzazione all'interno del modello del *Reality-Virtuality Continuum*, precedentemente menzionato [36].

L'alto livello di coinvolgimento della VR è garantito da alcune caratteristiche chiave. In primis, la connessione emotiva: anche se il soggetto è conscio di trovarsi in un ambiente fittizio, l'immersività dell'esperienza fa scaturire reazioni emotive autentiche; a seguire, l'attenzione totale: essa è dovuta al totale isolamento dall'ambiente fisico circostante, che porta l'utente a focalizzare la sua attenzione esclusivamente sull'esperienza virtuale; e infine, la libertà creativa: essa dà la possibilità di vivere scenari anche non realizzabili nella vita reale, ampliando infinitamente le possibilità simulate ed esplorative [32].

La tecnologia alla base della creazione di tali ambienti sintetici, con cui è possibile interagire in tempo reale, è molto simile a quella impiegata nel mondo del *gaming*; in un certo senso, infatti, la VR rappresenta un'estensione delle tecnologie utilizzate nello sviluppo dei videogiochi, i quali, per questo, possono configurarsi come una delle applicazioni più immediate della VR stessa. Tuttavia, nonostante l'ampio impiego nel mondo dell'intrattenimento, sono ormai numerose le possibilità applicative della tecnica. Nell'ambito dell'apprendimento la VR è impiegata ad esempio per mostrare il funzionamento di nuovi macchinari, quando ancora non se ne ha la disponibilità fisica. Nell'edilizia, permette tour virtuali e la valutazione di progetti. Nel campo medico, la VR

dà la possibilità ai medici di effettuare simulazioni chirurgiche per prepararsi a operazioni e procedure, e per valutarne le criticità, oltre a rivelarsi utile ai pazienti per scopi riabilitativi e rieducativi [32]. Restando nell'ambito, la VR viene impiegata sempre più spesso per affrontare i vari aspetti dei disturbi della salute mentale: per la loro diagnosi, ma anche per il loro studio e trattamento. Gli ambienti virtuali creati dalla VR permettono ai pazienti di rivivere e affrontare, in un ambiente controllato, situazioni problematiche che riscontrano nella realtà come conseguenza del loro disturbo; così, i pazienti possono apprendere e praticare nuove strategie per affrontare le loro difficoltà. Questi approcci hanno la potenzialità di rivoluzionare le strategie di intervento per i disturbi mentali, ampliando le opzioni di trattamento possibili e rendendo la terapia più efficace [36].

Molti dei problemi di salute mentale sono strettamente legati alle difficoltà che le persone incontrano nell'interagire con gli altri, per questo si pensa che affrontare queste sfide di interazione sociale e adattamento sia fondamentale per capire le condizioni di questi disturbi: per intervenire efficacemente è assolutamente necessario cambiare il modo in cui il paziente percepisce queste situazioni, inevitabilmente coinvolgendo il suo modo di pensare e di agire. Utilizzando la VR come strumento terapeutico, gli utenti possono vivere ripetutamente delle simulazioni delle situazioni per loro problematiche, seguendo la guida di operatori specializzati che possono indicare loro come reagire. In questo scenario, la VR offre un punto di forza significativo, legato al fatto che coloro i quali si sottopongono ad essa sono consci del fatto che l'ambiente virtuale non sia reale, ma comunque reagiscono ad esso come se lo fosse. Così, i pazienti sono più propensi a sottoporsi a situazioni che normalmente eviterebbero, e i terapeuti hanno maggiori possibilità per provare nuove strategie di cura. Inoltre, il fatto che i pazienti reagiscano realisticamente agli scenari virtuali suggerisce che le competenze apprese hanno possibilità di essere applicate alla vita reale [36].

5. Integrazione della realtà virtuale nell'EEG-Neurofeedback per l'ADHD

5.1 Analisi di fattibilità

Oltre alle applicazioni terapeutiche menzionate nel capitolo precedente, la VR si è affermata come un potente strumento di supporto per tecniche avanzate come l'EEG-NFB, mostrando significativi progressi nel trattamento dei disturbi dell'attenzione, come l'ADHD, e ampliando così le prospettive per gli interventi clinici personalizzabili. È stata già discussa l'urgenza di trovare dei trattamenti non farmacologici per l'ADHD, in quanto, sebbene i farmaci psicostimolanti siano attualmente la strategia terapeutica più utilizzata, essi spesso producono effetti collaterali indesiderati. Si è precedentemente parlato anche del fatto che nell'implementazione dell'EEG-NFB si tende a preferire un approccio ludico, per mantenere l'attenzione dei partecipanti, visto che si tratta, in genere, di bambini. In tale prospettiva, si vuole mostrare l'adeguatezza della VR come supporto in questo campo.

Gli attuali metodi di EEG-NFB presentano una limitazione principale, relativa al fatto che per vedere risultati benefici e duraturi i pazienti devono partecipare anche a 30-40 sessioni di allenamento ripetute, oltre al fatto che le attività tipicamente svolte in questi protocolli, spesso non riproducono il modo in cui viene mantenuta l'attenzione in situazioni di vita vera: questa discrepanza tra le attività di allenamento e la quotidianità può impedire che le competenze sviluppate attraverso l'EEG-NFB siano trasferibili nella vita di tutti i giorni [37].

Per affrontare questi problemi è stato creato, da un gruppo di ricerca in Svizzera, un nuovo protocollo di EEG-NFB che utilizza una simulazione di un'aula scolastica virtuale pensata proprio per migliorare la capacità dei bambini di assimilare le abilità di concentrazione, e in cui è possibile regolare le distrazioni, adattando a ogni bambino le sfide proposte. Lo studio di fattibilità è stato svolto su un piccolo campione di bambini sani tra i 6 e gli 11 anni, con lo scopo di dimostrare le potenzialità di miglioramento del livello dell'attenzione e la conseguente applicabilità a bambini con ADHD [37].

L'aula virtuale è stata realizzata con il sistema CAVE, con il proposito che l'ambiente risultante fosse il più vicino possibile alla realtà scolastica familiare ai partecipanti, con tutti gli elementi tipici di una classe (*Figura 9*), compresa la presenza di altri alunni, un

docente e molteplici fonti di distrazione, sia visive che sonore. Ogni bambino veniva immerso in questo ambiente sedendosi in un vero banco di scuola posto al centro della “grotta” virtuale. In ogni sessione i bambini svolgevano diverse attività cognitive, ciascuna delle quali iniziava senza alcuna distrazione, per poi introdurre gli elementi di disturbo uno alla volta in modo casuale (da una lista predefinita), a intervalli di 30 secondi. Nei momenti senza distrazioni, i personaggi virtuali nell’aula si muovevano a rallentatore e restavano in silenzio, mentre, nel momento in cui si presentava una distrazione, essi reagivano voltandosi verso la fonte del disturbo, per poi tornare alle loro attività “di base” [37].



Figura 8: l’ambiente di classe virtuale, la configurazione del sistema CAVE e l’inserimento del partecipante nel setup sperimentale, immagini tratte da [37].

L’intensità e la frequenza dei fattori distraenti venivano modulate in base al livello di concentrazione del bambino, misurato tramite il TBR: se la concentrazione era bassa, le distrazioni erano meno frequenti (al minimo una ogni 30 secondi), mentre, se la concentrazione era al livello massimo, poteva essere raggiunta una frequenza di una distrazione ogni tre secondi. In questo modo, si cercava di bilanciare, per ogni bambino, il coinvolgimento nel compito e la difficoltà dello stesso, evitando momenti di noia o di frustrazione [37].

La struttura sperimentale prevedeva 12 sessioni complessive, delle quali 8 erano quelle condotte nella classe virtuale in cui veniva appunto svolto l'allenamento cognitivo con EEG-NFB; in queste sessioni, l'EEG è stato registrato utilizzando 32 elettrodi Ag/AgCl (in argento/cloruro d'argento) montati su una cuffia elastica regolabile seguendo il Sistema Internazionale di montaggio 10-20. Prima dell'applicazione degli elettrodi il cuoio capelluto è stato preparato per assicurare un buon contatto elettrico. Inoltre, prima dell'inizio dell'acquisizione del segnale si è verificato che le impedenze di elettrodo fossero al di sotto dei 30 $k\Omega$, per garantire una buona qualità del segnale. Il rilevamento del segnale EEG è stato svolto con una frequenza di campionamento di 500 Hz, utilizzando un amplificatore a 32 canali [37].

I dati raccolti venivano elaborati in tempo reale da un apposito software: per ridurre rumore e artefatti dalla registrazione di ogni elettrodo, il software calcolava un riferimento medio comune, effettuando la media del segnale di ogni elettrodo e sottraendola da ciascuno, rimuovendo così i disturbi comuni a tutti i tracciamenti EEG; successivamente veniva eseguita la trasformata di Fourier (FFT) sull'elettrodo Fz, il quale viene spesso utilizzato per studiare l'attività delle regioni frontali del cervello, coinvolte in molte funzioni cognitive (quali l'attenzione); con l'FFT si analizzava quali frequenze fossero presenti nel segnale e con quale intensità; infine, veniva calcolata la potenza spettrale nelle bande di frequenza di interesse, ovvero, in questo caso, le frequenze theta e quelle beta, per capire quale attività cerebrale fosse prevalente in ogni momento. A questo punto poteva essere calcolato il TBR, e i dati potevano essere inviati a un altro software utilizzato per controllare la simulazione VR sulla base del livello di attenzione del bambino. I valori del TBR calcolati sono unici per ogni bambino, motivo per cui, ai fini del confronto e dell'adattamento delle distrazioni e dei compiti da svolgere, ogni dato grezzo doveva per prima cosa essere normalizzato. Per questo era prevista anche una fase di calibrazione, comprensiva dell'alternarsi di due fasi di rilassamento e due di concentrazione, in cui venivano determinati i valori TBR minimi e massimi nelle due situazioni [37].

Durante ogni allenamento con EEG-NFB, i bambini partecipavano a tre attività cognitive diverse, intervallate da due fasi di esercizio chiamate *run*, ciascuna della durata di tre minuti. Nel corso di ogni *run*, veniva mostrato sulla lavagna dell'aula un elicottero, il

quale fungeva da elemento visivo rappresentativo del feedback in tempo reale sull'attività cerebrale del bambino, cioè, l'altezza di volo dell'elicottero era dipendente dal TBR, aggiornato istante per istante secondo una formula matematica apposita che teneva conto dello spostamento verticale legato al controllo tramite NFB (dipendente dal TBR normalizzato e dalla velocità dell'elicottero, assunta fissa e costante) e dello spostamento dovuto alla gravità simulata. In questa fase, i bambini venivano invitati a sviluppare delle strategie per controllare l'elicottero mantenendolo all'altitudine maggiore possibile attraverso la regolazione del proprio stato di attenzione [37].

La prima delle attività cognitive proposte prevedeva la risoluzione di calcoli aritmetici, scegliendo la risposta corretta tra le opzioni presentate. I calcoli iniziali si limitavano a addizioni e sottrazioni a una sola cifra. La difficoltà del compito veniva regolata dinamicamente in base al tasso di successo raggiunto: se maggiore del 70%, la difficoltà aumentava (includendo anche calcoli a due cifre e moltiplicazioni), in caso contrario, restava stabile. Il secondo compito consisteva nel premere un pulsante ogni volta che veniva mostrata una lettera, ad eccezione della lettera "X". Veniva considerato errore di omissione sia se il pulsante veniva premuto dopo più di un secondo, sia se non veniva premuto affatto, e veniva considerato errore di commissione se il tasto veniva premuto per la lettera "X". Infine, l'ultima attività è stata concepita come un esame conclusivo, volto a verificare le competenze acquisite dai bambini nell'autoregolazione della propria attività elettrica cerebrale: è stato richiesto ai partecipanti di mettere in pratica le tecniche apprese durante l'addestramento con EEG-NFB, senza però ricevere alcun feedback visivo [37].

I riscontri di questo studio suggeriscono che l'integrazione della VR con il protocollo EEG-NFB può rappresentare una promettente innovazione terapeutica per i bambini con ADHD, dimostrando, nonostante le limitazioni esistenti, un potenziale significativo. Infatti, sebbene la piccola dimensione del campione e l'assenza di disturbi attentivi nei partecipanti rappresentino dei vincoli, i risultati indicano una buona accettazione (100% di completamento delle sessioni) e un elevato grado di motivazione tra i bambini, nonché un miglioramento delle capacità di concentrazione, con l'89% di accuratezza media nelle risposte date. Tuttavia, la difficoltà nel trasferire le strategie apprese nel contesto scolastico reale (manifestata dall'83% dei partecipanti) sottolinea la necessità di interventi futuri mirati, come ad esempio tutorial pre-sessione e l'uso di ulteriori

stimolazioni visive per migliorare il coinvolgimento e potenziare l'adesione al protocollo. Questi risultati, sebbene preliminari, aprono la strada a ulteriori ricerche per valutare in modo più completo l'efficacia terapeutica dell'approccio, specialmente in popolazioni cliniche più ampie ed eterogenee. Lo studio non solo evidenzia gli esiti favorevoli dell'implementazione del protocollo, ma sottolinea anche l'importanza di continuare a esplorare interventi innovativi nella cura delle patologie neuropsichiatriche infantili. Infatti, l'elevata plasticità neurale fa sì che l'uso di approcci coinvolgenti come questo possa avere un impatto positivo sostanziale sul benessere dei bambini con ADHD [37].

5.2 Il progetto BRAVO

Tra i lavori di ricerca condotti successivamente, è sicuramente degno di nota il progetto BRAVO (*Beyond the tReatment of the Attention deficit hyperactiVity disOrder*), un'iniziativa innovativa nell'ambito terapeutico per i giovani affetti da ADHD. Si tratta della creazione di uno spazio interattivo che utilizza i *serious games* (videogiochi progettati per raggiungere obiettivi educativi, formativi o terapeutici) al fine di migliorare il rapporto dei pazienti con la terapia, rendendola più coinvolgente e facendo sì che si adatti alle esigenze di ciascun bambino. L'utilizzo della piattaforma fornisce anche un ampio supporto ai terapeuti, permettendo loro il monitoraggio dei progressi dei pazienti grazie alla raccolta e all'elaborazione dei dati sul loro stato psicofisico. Questi dati consentono la modulazione dinamica degli scenari di gioco; in particolare, il sistema suggerisce le attività ludiche corrispondenti agli obiettivi terapeutici personali prefissati, con la possibilità di regolarne la difficoltà in base alla valutazione medica iniziale e agli sviluppi riscontrati [38].

Oltre al trattamento clinico, il progetto BRAVO consente l'estensione della terapia al contesto domestico: il terapeuta, infatti, può assegnare delle attività da svolgere a casa tramite dispositivi portatili, rafforzando ancora di più il coinvolgimento del bambino nel percorso. Inoltre, il sistema consente di salvare i progressi, facilitando la raccolta di informazioni utili per la supervisione dei miglioramenti e per la personalizzazione continua del trattamento in base ai risultati ottenuti in clinica e a casa. Il fine ultimo del progetto è quello di superare le resistenze che spesso i giovani pazienti mostrano verso i

metodi terapeutici tradizionali, usando il potere attrattivo dei videogiochi per renderli più propositivi [38].

I *serious games*, in particolare quelli basati su EEG-NFB, si configurano come adatti alla gestione dei sintomi dell'ADHD; essi, offrendo e restituendo costantemente stimoli (visivi e uditivi) e riscontri immediati, promuovono un miglioramento delle funzioni esecutive, come la pianificazione, l'organizzazione e il completamento dei compiti. La VR, in questi giochi, si è dimostrata un supporto significativo, in grado di potenziare le possibilità di interazione dei pazienti negli ambienti di gioco, creando un forte senso di presenza che semplifica il trasferimento delle competenze nella vita reale. Per questi motivi l'adozione di questi sistemi è destinata a crescere, con previsioni di efficacia maggiore e miglioramenti sempre più rapidi rispetto alle terapie tradizionali [38].

L'ambiente di gioco BRAVO era strutturato intorno a tre *serious games* (*Topological Categories*, *Infinite Runner*, *Planning*), impiegati dagli operatori sanitari e dai medici nel corso delle sessioni terapeutiche con l'integrazione di altri dispositivi di supporto come visori VR e sensori di movimento, che rilevavano in tempo reale il comportamento del paziente durante il trattamento. La scelta di uno dei giochi rispetto agli altri rifletteva lo scopo di ottenere obiettivi educativi prefissati, sia di tipo logopedico (la comprensione di concetti spaziali e categorie di parole, l'associazione tra concetti l'espressione emotiva) che comportamentale (il rispetto delle regole, il miglioramento del livello di pazienza, la comprensione delle conseguenze delle proprie azioni, il controllo posturale) [38].

Il gioco delle *Topological Categories* ha lo scopo di insegnare ai bambini i concetti spaziali. In esso i giocatori devono posizionare sé stessi o altri oggetti all'interno di scenari virtuali (come una camera da letto o un giardino) seguendo le istruzioni date. L'attività viene svolta dal bambino muovendosi liberamente nello spazio, indossando un visore VR, sotto l'attenzione del terapeuta. La difficoltà aumenta gradualmente in base alle prestazioni del giocatore, per mantenere adeguato il livello di sfida. Il gioco *Infinite Runner* è pensato per insegnare il rispetto delle regole, le capacità di attesa e di ascolto attivo e la consapevolezza dei propri limiti. In esso il proprio avatar viene controllato muovendo il corpo, senza che ci sia bisogno di un controller; il bambino deve correre sul posto mentre una strada virtuale scorre, evitando degli ostacoli e raccogliendo determinati oggetti. I progressi tengono conto degli ostacoli superati e degli oggetti raccolti, oltre che

della capacità di rispettare regole (come attraversare correttamente le strisce pedonali o attendere ai semafori). Il gioco *Planning* ha l'obiettivo di migliorare le capacità di risoluzione dei problemi e di interazione sociale dei pazienti; in esso il giocatore impersonifica un astronauta con la missione di portare un'astronave dalla terra a un altro pianeta affrontando diverse sfide, mentre il terapeuta valuta le sue capacità di pianificazione in tempo reale. Infine, le attività programmate per casa sono disponibili sottoforma di altri tre minigiochi, assegnati con l'opportuno livello di difficoltà tenendo conto dei dati e dei progressi del paziente [38].

In conclusione, il progetto BRAVO ha evidenziato l'efficacia dei *serious games* nel trattamento dei bambini con ADHD, registrando dei miglioramenti significativi nella comprensione linguistica, nell'attenzione e nell'inibizione motoria, in particolare nel gioco *Planning*, nel quale si è osservato come i punteggi siano aumentati nonostante la crescente complessità dei livelli. Inoltre, i parametri dell'EEG-NFB hanno fornito informazioni preziose sulle reazioni emotive dei pazienti, come frustrazione o stress, anche in giochi che erano meno intensi fisicamente, come *Topological Categories*. Sviluppi futuri del progetto prevedono l'integrazione di avatar interattivi e di un protocollo per valutare l'impatto della terapia, basandosi sulle osservazioni del personale esperto. I risultati incoraggiano a valutare positivamente il potenziale dei *serious games* nel trasformare il trattamento dell'ADHD, continuando ad ampliare le possibilità per potenziare l'efficacia delle cure non-farmacologiche e per aumentare, in esse, il coinvolgimento attivo dei pazienti.

5. Conclusioni

Questa tesi si propone di indagare le potenzialità della VR nel supporto dell'EEG-NFB per il trattamento dell'ADHD. Dalle ricerche sull'integrazione di queste tecnologie è emerso che il sistema risultante si è dimostrato, in diversi contesti, di successo. Si è trattato di come i protocolli di EEG-NFB per la cura dell'ADHD, sebbene validi, possano rischiare di ricadere in problematiche ricorrenti, spesso aventi a che fare con la sfera emotiva del paziente, quali la noia dovuta al ripetersi della stessa attività o la frustrazione dovuta alle difficoltà che vengono riscontrate nello svolgimento, ma anche per quanto riguarda la concretizzazione dei progressi clinici nella vita reale. Introducendo la VR come strumento di potenziamento di questi protocolli, si aprono le possibilità di rivoluzionare il trattamento dell'ADHD, nella prospettiva di definire, in futuro, nuovi standard medici. È stato riscontrato che l'impiego della VR può trasformare completamente l'approccio terapeutico, rendendolo significativamente più stimolante e coinvolgente: aspetti fondamentali per catturare l'interesse dei giovani pazienti e per facilitare il trasferimento di quanto appreso nella loro quotidianità, oltre che per fare sì che tali risultati possano essere apprezzabili anche nel lungo termine. Tuttavia, l'implementazione di protocolli di questo genere richiede non solo che vengano condotte ulteriori ricerche nell'ambito, ma anche che vengano standardizzate, in modo che i loro risultati siano confrontabili; l'allineamento dovrebbe riguardare in primis la selezione di un campione ampio e diversificato, per garantire la rappresentatività dei risultati, e a seguire la scelta della strumentazione, aspetto critico per via della ridotta disponibilità di apparecchiature VR accessibili, ma anche per via dell'eterogeneità della tecnologia VR stessa, la quale esiste in diverse forme più o meno praticabili e con diversi gradi di integrazione tra realtà e virtualità. Per superare questa pluralità è imprescindibile la regolamentazione della terminologia, classificando ogni gruppo di dispositivi con l'opportuna etichetta. In questo modo gli studi futuri sarebbero discriminabili non solo in base al protocollo di EEG-NFB utilizzato, ma anche in base al tipo di tecnologia VR, evidenziando quali siano quelle ottimali. Ciononostante, i risultati positivi delle prove di ricerca mostrano che superare le attuali barriere scientifiche è possibile e che le debolezze riscontrate non devono risultare scoraggianti, poiché mettono in luce la necessità di uno sviluppo tecnologico che, sebbene impegnativo, è perseguibile e può offrire soluzioni realizzabili.

6. Bibliografia

- [1] S. Brigadoi, “Slide del seminario sull’Elettroencefalografia del corso di ‘Tecnologia e Strumentazione Biomedica,’” 2024.
- [2] F. Carpi and D. De Rossi, “Potenziali elettroencefalografici e potenziali evocati,” in *Fenomeni Bioelettrici*, 2013. [Online] Available: <https://www.centropiaggio.unipi.it/sites/default/files/course/material/11.Potenziali%20evocati%20e%20EEG.pdf>
- [3] “Cerebral cortex layers and the most frequent types of neo-cortical neurons”. [Online] Available: https://www.researchgate.net/figure/Cerebral-cortex-layers-and-the-most-frequent-types-of-neo-cortical-neurons-connections_fig1_288725728
- [4] F. Conti, “Corteccia cerebrale” *Treccani*. 2010. [Online] Available: [https://www.treccani.it/enciclopedia/corteccia-cerebrale_\(Dizionario-di-Medicina\)/](https://www.treccani.it/enciclopedia/corteccia-cerebrale_(Dizionario-di-Medicina)/)
- [5] V. Brankov, “Brainwaves”. [Online] Available: <https://pogledi.net/en/brain-waves/>
- [6] G. S. Canova, “Elettroencefalogramma (eeg): cos’è, indicazioni e come si svolge.” [Online] Available: <https://www.nurse24.it/studenti/indagini-diagnostiche/elettroencefalogramma-eeg-cosa-e-indicazioni-come-si-svolge.html>
- [7] S. Cadri, “Onde cerebrali: cosa sono e come funzionano.” [Online] Available: <https://www.emianopsia.com/onde-cerebrali/>
- [8] R. Oostenveld and P. Praamstra, “The five percent electrode system for high-resolution EEG and ERP measurements,” *Clinical Neurophysiology*, vol. 112, no. 4, pp. 713–719, Apr. 2001, doi: 10.1016/S1388-2457(00)00527-7.
- [9] O. Mecarelli *et al.*, “Elettroencefalografia Standard e Prove di Attivazione.” [Online] Available: https://www.lice.it/LICE_ita/gruppi/pdf/EEGinEpil-def.pdf
- [10] B. Barsy, G. Gyori, and P. Szemes, “Development of EEG measurement and processing system in LabVIEW development environment,” 2020, doi: 10.1556/1848.2020.00151.
- [11] S. Tonello, “Slide del corso ‘Misure e Acquisizione di Dati Biomedici,’” 2024.
- [12] C. Loriette, C. Ziane, and S. Ben Hamed, “Neurofeedback for cognitive enhancement and intervention and brain plasticity,” *Rev Neurol (Paris)*, vol. 177, no. 9, pp. 1133–1144, Nov. 2021, doi: 10.1016/J.NEUROL.2021.08.004.
- [13] S. Enriquez-Geppert, D. Smit, M. G. Pimenta, and M. Arns, “Neurofeedback as a Treatment Intervention in ADHD: Current Evidence and Practice,” May 2019, doi: 10.1007/s11920-019-1021-4.
- [14] J. Fernández-Álvarez *et al.*, “The Efficacy of Bio- and Neurofeedback for Depression: A Meta-analysis,” 2020, doi: <https://doi.org/10.31234/osf.io/yr7w>.
- [15] F. Peeters, M. Oehlen, J. Ronner, J. Van Os, and R. Lousberg, “Neurofeedback As a Treatment for Major Depressive Disorder -A Pilot Study,” *PLoS One*, vol. 9, no. 3, 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0091837.

- [16] L. Thompson, M. Thompson, and A. Reid, "Neurofeedback outcomes in clients with Asperger's Syndrome," *Applied Psychophysiology Biofeedback*, vol. 35, no. 1, pp. 63–81, 2010, doi: 10.1007/s10484-009-9120-3.
- [17] B. A. van der Kolk *et al.*, "A Randomized Controlled Study of Neurofeedback for Chronic PTSD," 2016, doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215940>.
- [18] J. Van Doren, M. Arns, H. Heinrich, M. A. Vollebregt, U. Strehl, and S. K. Loo, "Sustained effects of neurofeedback in ADHD: a systematic review and meta-analysis," vol. 28, pp. 293–305, 2018, doi: 10.1007/s00787-018-1121-4.
- [19] T. Surmeli, A. Ertem, and I. Kos, "Schizophrenia and the Efficacy of qEEG-Guided Neurofeedback Treatment: A Clinical Case Series," 2012, doi: 10.1177/1550059411429531.
- [20] Z. Zhao *et al.*, "Putamen volume predicts real-time fMRI neurofeedback learning success across paradigms and neurofeedback target regions," pp. 1879–1887, 2021, doi: <https://doi.org/10.1002/hbm.25336>.
- [21] M. De Tommaso, "L'insula e la corteccia cingolata anteriore." [Online] Available: <https://misofonia.com/2016/05/20/linsula-e-la-corteccia-cingolata-anteriore/>
- [22] R. Gindro, "Sindrome ADHD: sintomi, cause, cura in adulti e bambini." [Online] Available: <https://healthy.thewom.it/salute/adhd/>
- [23] S. Faraone, J. Biederman, and M. Monuteaux, "Toward guidelines for pedigree selection in genetic studies of attention deficit hyperactivity disorder," Dec. 1999, doi: 10.1016/j.psychres.2024.115997.
- [24] D. Freismuth and N. TaheriNejad, "On the Treatment and Diagnosis of Attention Deficit Hyperactivity Disorder with EEG Assistance," 2022, doi: <https://doi.org/10.3390/electronics11040606>.
- [25] A. Kosheleff, O. Mason, R. Jain, J. Koch, and J. Rubin, "Functional Impairments Associated With ADHD in Adulthood and the Impact of Pharmacological Treatment," vol. 27, no. 7, pp. 669–697, 2023, doi: 10.1177/10870547231158572.
- [26] A. Alim and M. Imtiaz, "Automatic Identification of Children with ADHD from EEG Brain Waves," *Signals*, vol. 4, no. 1, pp. 193–205, 2023, doi: <https://doi.org/10.3390/signals4010010>.
- [27] S. Panchapakesan, "Understanding System-on-Chip (SoC): Components, Construction, & Capabilities." [Online] Available: <https://www.synopsys.com/blogs/chip-design/system-on-chip.html>
- [28] "Esponente di Ljapunov." [Online] Available: https://it.wikipedia.org/wiki/Esponente_di_Ljapunov
- [29] K. Mechler, T. Banaschewski, S. Hohmann, and A. Häge, "Evidence-based pharmacological treatment options for ADHD in children and adolescents," *Pharmacol Ther*, vol. 230, p. 107940, Feb. 2022, doi: 10.1016/J.PHARMTHERA.2021.107940.

- [30] R. Drechsler, S. Brem, D. Brandeis, E. Grünblatt, G. Berger, and S. Walitza, “ADHD: Current Concepts and Treatments in Children and Adolescents,” *Neuropediatrics*, vol. 51, no. 5, pp. 315–335, 2020, doi: 10.1055/s-0040-1701658.
- [31] “Multimodal Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (MTA) Study.” [Online] Available: <https://www.nimh.nih.gov/funding/clinical-research/practical/mta/multimodal-treatment-of-attention-deficit-hyperactivity-disorder-mta-study>
- [32] F. La Trofa, “Realtà virtuale: cos’è, a cosa serve, i visori e le applicazioni di business.” [Online] Available: <https://tech4future.info/realta-virtuale-visori-applicazioni/>
- [33] P. Milgram and F. Kishino, “A taxonomy of mixed reality visual displays,” *IEICE Trans Inf Syst*, vol. 77, no. 12, pp. 1321–1329, Dec. 1994.
- [34] D. Rani, “Utilizing AR/VR in Product Development A Step-By-Step Guide for Product Managers.” [Online] Available: <https://medium.com/@deepika.rani/utilizing-ar-vr-in-product-development-a-step-by-step-guide-for-product-managers-4d17250087ec>
- [35] R. Skarbez, M. Smith, and M. Whitton, “Revisiting Milgram and Kishino’s Reality-Virtuality Continuum,” *Front Virtual Real*, vol. 2, Mar. 2021, doi: <https://doi.org/10.3389/frvir.2021.647997>.
- [36] D. Freeman *et al.*, “Virtual reality in the assessment, understanding, and treatment of mental health disorders,” *Psychol Med*, vol. 47, no. 14, pp. 2393–2400, Mar. 2017, doi: 10.1017/S003329171700040X.
- [37] C. Guedj *et al.*, “Self-Regulation of Attention in Children in a Virtual Classroom Environment: A Feasibility Study,” *Bioengineering*, vol. 10, no. 12, Nov. 2023.
- [38] V. De Luca *et al.*, “Serious Games for the Treatment of Children with ADHD: The BRAVO Project,” *Information Systems Frontiers*, Jan. 2024, doi: 10.1007/s10796-023-10457-8.