



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**“BRAIN-COMPUTER INTERFACE: DAI RECENTI SVILUPPI
ALLE PROSPETTIVE FUTURE”**

Relatore: Prof. Mattia Veronese

Laureando: Lorenzo Feliziani

ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022

Data di laurea 21/7/2022

“La cosa più importante per le società tecnologiche è l’ispirazione. Immaginare il futuro e ciò che le persone vogliono. L’ispirazione è più importante della conoscenza. Devi avere un’idea nella tua testa. Creare qualcosa che non esiste.”

Steve Wozniak, ingegnere co-fondatore della “Apple Computer Company”

ABSTRACT

Sin dagli anni '70 l'avvento nei laboratori clinici delle "Brain-Computer Interfaces" ha aperto la strada ad un nuovo approccio di cura per persone affette da danni neurocognitivi. Negli ultimi anni, con lo sviluppo di tecnologie e metodi, le BCI hanno dimostrato un potenziale di sviluppo che va addirittura oltre al permettere ai pazienti di ripristinare in parte o del tutto le proprie capacità fisiche e mentali rappresentando un nuovo e promettente metodo di interazione tra uomo e macchina in grado di far comunicare ad altissimo livello l'uno con l'altro. Questa tesi presenta la dinamica di sviluppo delle principali BCI attualmente in uso a partire dall'origine neurofisiologica dei segnali utilizzati fino alle componenti impiegate per il controllo delle rispettive tipologie di BCI per poi concentrarsi sui nuovi sviluppi nella materia e, nello specifico, Neuralink, ovvero quello che rappresenta a livello tecnologico il futuro delle interfacce neurali. Lo scopo di questo elaborato, dunque, non è solo quello di fare una breve presentazione dei sistemi BCI attualmente più utilizzati ma di andare a scoprire più da vicino le caratteristiche tecnologiche di quelli che sono gli ultimi prototipi nell'ottica di analizzare quali possano essere le possibili prospettive future.

INDICE

INTRODUZIONE	1
1 ORIGINE DEI SEGNALI NEURALI: CENNI DI NEUROFISIOLOGIA	4
1.1 NEURONI E SEGNALI ELETTRICI.....	4
1.2 BREVI CENNI DI ANATOMIA ENCEFALICA E CEREBRALE.....	5
1.2.1 ENCEFALO.....	5
1.2.2 CERVELLO.....	6
1.2.3 AREE FUNZIONALI DELLA CORTECCIA CEREBRALE	8
2 ACQUISIZIONE E CARATTERISTICHE DEI SEGNALI CEREBRALI NELLE BCI. 11	
2.1 METODI DI ACQUISIZIONE DELL'ATTIVITÀ CEREBRALE UTILIZZABILI NELLE BCI	11
2.1.1 METODI NON INVASIVI DI ACQUISIZIONE DELL'ATTIVITÀ CEREBRALE..	11
2.1.2 METODI INVASIVI DI ACQUISIZIONE DELL'ATTIVITÀ CEREBRALE	12
2.1.3 CONFRONTO E ANALISI DEI METODI DI ACQUISIZIONE NELLE BCI.....	13
2.2 SEGNALE ELETTROENCEFALOGRAFICO NELLE BCI.....	15
2.2.1 GENESI DEI POTENZIALI ELETTROENCEFALOGRAFICI.....	15
2.2.2 RITMI DEL SEGNALE ELETTROENCEFALOGRAFICO	17
2.2.3 POTENZIALI EVOCATI.....	18
3 BCI EEG-BASED	20
3.1 MODULI DI UNA BCI EEG-BASED.....	20
3.1.1 ACQUISIZIONE	20
3.1.2 AMPLIFICAZIONE E CONVERSIONE AD.....	22
3.1.3 ANALISI DIGITALE E OUTPUT	23
3.2 TIPOLOGIE DI BCI EEG-BASED LEGATE AI SEGNALI DI CONTROLLO	24
2.3.1 BCI BASATE SU POTENZIALI EVOCATI	24
2.3.2 BCI BASATE SU ONDE CEREBRALI SPONTANEE.....	26

4 BCI: DALLE ORIGINI AGLI ULTIMI PROTOTIPI	29
4.1 EVOLUZIONE DELLE BCI	29
4.1.1 INIZI	29
4.1.2 DALLO SVILUPPO DEL P300 SPELLER AL TTD: LE PRIME INTERFACCE A SCOPO CLINICO.....	31
4.1.3 ETÀ CONTEMPORANEA E RISVOLTI FUTURI.....	32
4.2 NEURALINK: LA NUOVA ERA	34
4.2.1 OBIETTIVI DI NEURALINK	34
4.2.2 “AN INTEGRATED BRAIN-MACHINE INTERFACE PLATFORM WITH THOUSANDS OF CHANNELS”	35
4.2.3 INNOVAZIONI, PROBLEMATICHE E PROSPETTIVE FUTURE	40
CONCLUSIONE	43

INTRODUZIONE

Con il termine 'Brain-Computer Interface' si indica un sistema che mette in comunicazione diretta il cervello umano, attraverso i segnali da esso emessi, con dispositivi tecnologici di diversa natura, senza l'utilizzo delle normali vie di output cerebrali che sfruttano nervi e muscoli [2]. Una BCI, in pratica, utilizza l'attività elettrica, magnetica o metabolica generata dai neuroni, i cui segnali vengono acquisiti da appositi sensori, processati e classificati ed inviati ad un dispositivo esterno che produce l'output desiderato. Ciò solitamente avviene attraverso la misurazione dell'attività cerebrale per mezzo di tecniche diverse, che sono comunemente distinte in letteratura tra invasive e non invasive [19]. L'approccio invasivo è caratterizzato da registrazioni intracraniche dell'attività elettrica, effettuate direttamente su assemblee di neuroni o su neuroni singoli. L'approccio non invasivo usa principalmente l'elettroencefalografia (EEG) combinata con altre tecniche come la magnetoencefalografia (MEG), la risonanza magnetica funzionale per immagini (fMRI) o la spettroscopia vicina all'infrarosso (NIRS). Entrambi gli approcci mirano, tuttavia, allo stesso obiettivo: consentire, attraverso l'analisi dei segnali cerebrali, il controllo di un dispositivo elettronico o meccanico esterno. [3]

Le attuali BCI sviluppate in ambito biomedico possono essere considerate come una tecnologia assistiva (TA) che consenta a persone con disabilità causate da traumi o da malattie invalidanti dal punto di vista fisico e mentale (Alzheimer, Parkinson, epilessia, neuropatie diabetiche, Sclerosi Laterale Amiotrofica nota come SLA) di ripristinare le loro capacità cognitive e motorie. Tuttavia, come si può ben immaginare, le potenzialità di un dispositivo simile vanno ben oltre la già fondamentale utilità assistiva rappresentando un nuovo modo di intendere la comunicazione e il rapporto tra uomo e macchina. Questi mezzi di comunicazione si pongono agli inizi di una scienza in grado di integrare le funzioni di cervello e macchina, una scienza le cui potenzialità in ambiti di ricerca come quello clinico, della realtà virtuale o dell'intelligenza artificiale sono ampissime.[4]

Lo scopo di questo elaborato è quello di fare una breve ma esaustiva descrizione delle "Brain-Computer Interfaces", o Interfacce Cervello-Computer, non limitandosi tuttavia solo a una pura presentazione delle principali caratteristiche delle BCI fino ad ora sviluppate, elencando tipologie e funzionalità, ma cercando di spingersi ancora più in là attraverso le nuove frontiere e le prospettive future.

L'obiettivo è quello di partire dall'origine anatomica e neurofisiologica dei segnali sfruttati per il controllo delle BCI per poi passare a una spiegazione di come questi vengono acquisiti e utilizzati

all'interno delle interfacce fino ad ora sviluppate, concludendo con un breve pezzo sull'evoluzione delle BCI fino ad arrivare ad uno dei prototipi di ultima generazione che più di tutti ha portato l'attenzione delle masse sulla materia analizzata, ovvero il progetto ideato da Neuralink.

Il progresso contemporaneo, attraverso le menti di nostri simili, ci dimostra come l'ingegneria, più che limitarsi semplicemente a modificare la realtà, debba cercare di immaginare situazioni ed esigenze future in modo da creare soluzioni nel presente. Ecco perché il focus vero e proprio di questo lavoro è quello di presentare in modo semplice quello che attualmente rappresenta uno dei sistemi di comunicazione più innovativi esistenti porgendo l'attenzione, attraverso gli ultimi risultati ottenuti nella materia e attraverso la nostra capacità di immaginare gli sviluppi tecnologici futuri, alle potenzialità dei dispositivi presentati e alle problematiche che separano le attuali BCI dalle future interfacce cervello-computer.

Per trattare gli aspetti precedentemente delineati, l'elaborato è stato così strutturato:

- Capitolo 1 - Il primo capitolo fornisce l'approccio neurofisiologico di base per spiegare la genesi dei segnali utilizzati per controllare i sistemi BCI a partire dallo sviluppo dei segnali elettrici nei neuroni fino ad arrivare all'organizzazione cerebrale;
- Capitolo 2 - Il secondo capitolo analizza i possibili metodi di acquisizione dell'attività cerebrale utilizzabili nelle interfacce concentrandosi poi su quello più usato negli attuali sistemi BCI, ovvero l'elettroencefalografia, presentando le caratteristiche del segnale da esso acquisito;
- Capitolo 3 – Il terzo capitolo riporta le principali caratteristiche dei sistemi BCI EEG-based presentando i moduli da cui è composta e elencando le diverse tipologie in relazione ai segnali di controllo utilizzati;
- Capitolo 4 - Il quarto capitolo presenta l'evoluzione storica dei sistemi BCI dalle origini fino alla contemporaneità per poi concentrarsi su uno degli ultimi e più avanzati prototipi di interfaccia cervello-computer ovvero quello proposto dalla società di neuroscienze Neuralink presentandone caratteristiche tecnologiche, innovazioni, problematiche e prospettive future ad esso legate;
- Conclusione – La conclusione riporta ciò che abbiamo evinto dai precedenti capitoli soprattutto analizzando le prospettive future in ambito clinico ed extra-clinico di questo tipo di tecnologia in relazione a caratteristiche, innovazioni ma anche problematiche del modello Neuralink.

1. ORIGINE DEI SEGNALI NEURALI: CENNI DI NEUROFISIOLOGIA

Come affermato, lo scopo di una interfaccia cervello-computer (o interfaccia neurale) è quello di fungere da mezzo di comunicazione diretto tra cervello e un dispositivo esterno attraverso la misura e l'elaborazione dei segnali prodotti dall'attività neurale del cervello. Introduciamo alcune nozioni elementari sulla natura e la struttura del nostro sistema nervoso, soffermandoci sugli aspetti di maggior interesse per le interfacce cervello-computer.

1.1 NEURONI E SEGNALI ELETTRICI

Il sistema nervoso è composto principalmente da due tipi di cellule: i neuroni, che rappresentano le unità essenziali per lo scambio di segnali elettrici all'interno del sistema nervoso, e le cellule gliali che svolgono diversi ruoli di supporto per i neuroni.

I neuroni hanno una conformazione particolare costituita da un corpo cellulare dal quale si sviluppano processi chiamati dendriti, se ricevono segnali in arrivo, o assoni, se trasportano informazioni in uscita. I neuroni si legano tra di loro per scambiarsi informazioni attraverso le sinapsi ovvero regioni in cui un terminale assonico incontra una cellula bersaglio.

I neuroni vengono considerate cellule eccitabili per la loro capacità di produrre e propagare rapidamente segnali elettrici in risposta ad uno stimolo.

I neuroni, attivandosi, danno origine a correnti elettriche tempo-varianti a livello di membrana cellulare che si propagano attraverso l'assone fino alle sinapsi (Figura 1). Il segnale elettrico trasportato dall'assone è il potenziale d'azione, una rapida variazione del potenziale di membrana, di ampiezza pari a circa 100 mV. Esso si propaga lungo la cellula senza subire alcuna attenuazione né distorsione, permettendo la trasmissione dell'informazione anche a lunga distanza. L'arrivo del potenziale d'azione al terminale assonico della cellula pre-sinaptica induce il rilascio di neurotrasmettitore nello spazio extracellulare, che si lega a recettori specifici sulla membrana post-sinaptica. Ciò causa l'apertura di canali ionici ligando-dipendenti: i conseguenti flussi ionici modificano il potenziale di membrana della cellula post-sinaptica, depolarizzandola (sinapsi eccitatoria) o iperpolarizzandola (sinapsi inibitoria). Va detto che i potenziali post-sinaptici sono risposte graduate, la cui ampiezza è proporzionale alla quantità di neurotrasmettitore. Tali risposte hanno ampiezza assai inferiore rispetto al potenziale d'azione, avendo valore tipicamente compreso tra il decimo di mV e i pochi mV. Ciò implica che il potenziale d'azione prodotto da una singola sinapsi eccitatoria non è in grado di innescare il potenziale d'azione post-sinaptico. Tuttavia, i

dendriti di un singolo neurone ricevono migliaia di sinapsi, e i singoli potenziali si sommano nel tempo e nello spazio (integrazione sinaptica). Se il segnale risultante è in grado di depolarizzare la membrana sopra soglia, si ha la generazione del potenziale d'azione nel neurone post-sinaptico [1].

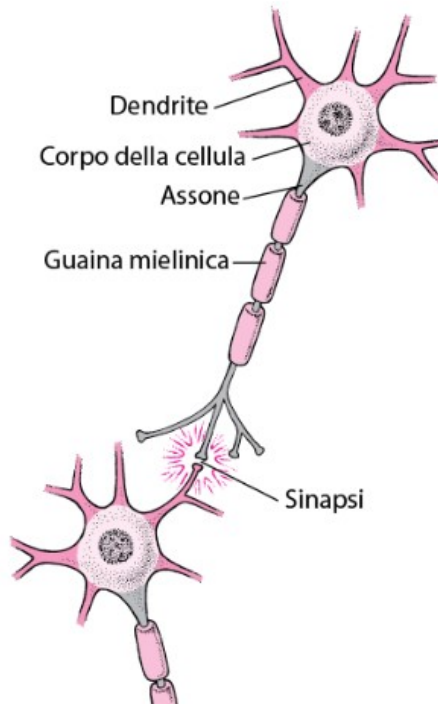


Figura 1: Neuroni e propagazione dell'impulso nervoso. Figura adattata da [1].

1.2 BREVI CENNI DI ANATOMIA ENCEFALICA E CEREBRALE

1.2.1 ENCEFALO

L'encefalo è la parte del Sistema Nervoso Centrale (SNC) contenuta all'interno della scatola cranica. Esso rappresenta la sede principale dell'attività nervosa e delle facoltà intellettive. L'encefalo rappresenta sicuramente una delle parti strutturalmente più complesse dell'intero organismo tanto che buona parte del suo funzionamento e delle sue reali funzioni sono tuttora oggetto di studio.

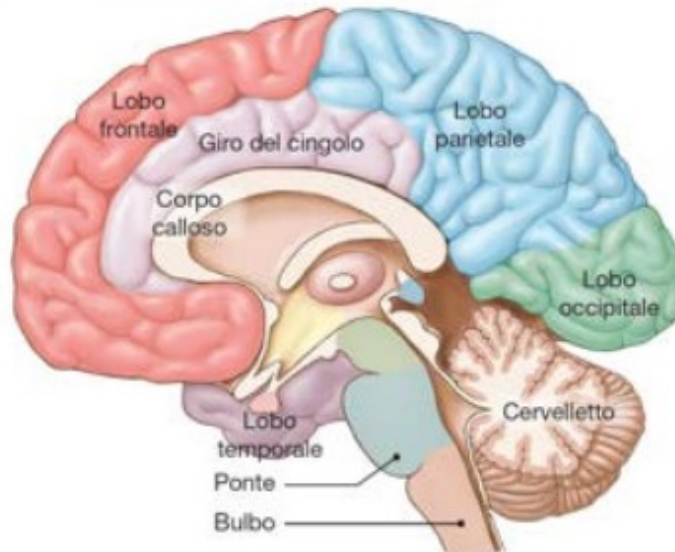


Figura 2: Vista sagittale mediana dell'encefalo. Figura adattata da [1].

Anatomicamente l'encefalo (Figura 2) è costituito da:

- Prosencefalo (o Cervello): costituisce la parte superiore dell'encefalo. Presiede al controllo delle emozioni e delle funzioni volontarie, al controllo delle funzioni sensoriali (udito, olfatto, vista, tatto e gusto), alla capacità di linguaggio e di comprensione del linguaggio, alla facoltà di memoria, all'apprendimento e all'elaborazione dei ricordi;
- Tronco encefalico: il tronco encefalico è costituito a sua volta da mesencefalo, ponte e bulbo (o midollo allungato); situato nella parte inferiore dell'encefalo, tra il prosencefalo e il cervelletto, riceve input dai nervi cranici e trasferisce impulsi sensori e motori tra il cervello e la spina dorsale; è inoltre responsabile del controllo del battito cardiaco, della respirazione e della pressione sanguigna;
- Cervelletto: il cervelletto è situato nella parte posteriore e inferiore dell'encefalo; ha un ruolo fondamentale nell'apprendimento e nella memorizzazione dei movimenti, nonché nella pianificazione e nel coordinamento.

Proprio in quanto responsabile delle principali facoltà cognitive e delle funzioni motorie volontarie, si capisce come il principale oggetto di interesse della nostra ricerca sia il cervello e le sue strutture.

1.2.2 CERVELLO

Il cervello viene a sua volta diviso in diencefalo e telencefalo.

Il diencefalo si trova tra il tronco encefalico e il telencefalo e risulta costituito da due parti principali, il talamo e l'ipotalamo (oltre a contenere due strutture endocrine, l'ipofisi e l'epifisi). Il talamo è una struttura cerebrale che riceve informazioni sensoriali e motorie rispettivamente dai tratti ottici, uditivi, tattili e dal cervelletto ed invia fibre al telencefalo per la successiva elaborazione. L'ipotalamo si trova al di sotto del talamo e svolge un ruolo fondamentale nell'omeostasi e contiene diversi centri che controllano comportamenti istintivi, come la fame e la sete.

Il telencefalo è la porzione più voluminosa e più caratteristica dell'encefalo umano e occupa la maggior parte della cavità cranica. È costituito da due emisferi connessi tra loro dal corpo calloso, una struttura costituita da assoni che passano da un lato all'altro dell'encefalo, permettendo la comunicazione tra i due emisferi e la loro coordinazione nelle risposte. Ogni emisfero è suddiviso in quattro lobi, definiti in base all'osso cranico al di sotto del quale sono situati: frontale, parietale, temporale e occipitale.

La materia grigia del telencefalo, componente tissutale del sistema nervoso centrale ad alta concentrazione di corpi neurali, può essere suddivisa in tre regioni: corteccia cerebrale, gangli della base e sistema limbico.

La corteccia cerebrale è la parte più esterna del telencefalo ed è spessa soltanto pochi millimetri. I neuroni della corteccia sono disposti in colonne verticali e in strati o lamine orizzontali. È dalle attività elettriche di queste strutture che derivano le nostre funzioni cerebrali più elevate. La corteccia cerebrale svolge un ruolo primario nell'attività bioelettrica dell'organismo grazie alle particolari conformazioni dei suoi neuroni. I neuroni corticali non sono distribuiti in maniera casuale sulla superficie della corteccia cerebrale, ma mostrano un certo ordine di disposizione, formando i cosiddetti strati corticali. I neuroni corticali vengono divisi in:

- *Neuroni piramidali*: Il corpo di queste cellule ha una forma triangolare con la base rivolta verso il basso e l'apice diretto verso la superficie della corteccia, risultando esse disposte in modo perpendicolare alla superficie stessa della corteccia. Le cellule piramidali sono composte da un lungo dendrite che sale dall'apice del corpo cellulare attraversando i vari strati corticali ed infine si ramifica in diverse terminazioni e da dense ramificazioni alla base del triangolo che si dispongono anche parallelamente alla superficie corticale. La loro attività è alla base del segnale elettrico rilevabile dall'esterno (EEG);

- *Neuroni non piramidali*: Hanno un corpo cellulare piccolo e dendriti che si ramificano in tutte le direzioni nelle immediate vicinanze della cellula. [6]

La materia grigia rimanente compete ai gangli della base, strutture coinvolte nel controllo del movimento, e al sistema limbico, parte più primitiva del telencefalo che agisce come collegamento tra le funzioni cognitive più elevate (ad esempio il ragionamento) e le risposte emotive più primitive (come la paura).

Il resto degli emisferi è costituito da sostanza bianca, ovvero fibre nervose che collegano sia la corteccia cerebrale con strutture sottocorticali, sia tra loro diverse aree cerebrali appartenenti allo stesso emisfero o a emisferi diversi permettendogli di comunicare tra di loro [1].

1.2.3 AREE FUNZIONALI DELLA CORTECCIA CEREBRALE

La corteccia cerebrale è un centro di integrazione per le informazioni sensoriali e un centro decisionale per molte risposte motorie. Se consideriamo la corteccia da un punto di vista funzionale, essa può essere suddivisa in tre grandi zone di specializzazione: aree sensoriali, che ricevono informazioni sensoriali e le trasformano in percezioni, aree motorie, che regolano il movimento dei muscoli scheletrici, e aree di associazione (o cortecce associative) che integrano informazioni da regioni sensoriali e motorie diverse e guidano il comportamento volontario.

Le aree funzionali della corteccia non sempre corrispondono ai lobi anatomici. Prima di tutto, la specializzazione funzionale della corteccia cerebrale non è simmetrica tra i due emisferi: un lobo può avere particolari funzioni che mancano nel lobo corrispondente dell'altro emisfero. Questa lateralizzazione cerebrale viene anche detta dominanza cerebrale o emisferica. Le facoltà linguistiche e verbali tendono a essere concentrate nell'emisfero sinistro del cervello mentre le capacità spaziali sono concentrate nell'emisfero destro. Andiamo a vedere le aree funzionali associate ai vari lobi cerebrali.

Lobo frontale

Protetto principalmente dall'osso frontale, e solo per una piccola parte dall'osso parietale, il lobo frontale è, per estensione, il più grande dei lobi telencefalici, comprendendo il 41% di tutta la corteccia cerebrale. Sul lobo frontale si localizzano diverse importanti aree funzionali del cervello. Tra queste figurano:

- La corteccia motoria primaria che gestisce i segnali provenienti dall'area premotoria dei lobi frontali inviando i "comandi" per attivare il movimento nei differenti distretti corporei;
- La corteccia premotoria che genera impulsi per la contrazione in sequenza di determinati muscoli (es. per scrivere);
- L'area motoria supplementare che regola il tono muscolare nei movimenti manuali fini
- L'area di Broca che controlla la produzione e la comprensione del linguaggio;
- La corteccia prefrontale la cui attività basilare è considerata la guida dei pensieri e delle azioni in accordo ai propri obiettivi.

Lobo Parietale

Protetto dall'osso parietale, tale lobo rappresenta il 19% di tutta la corteccia cerebrale. Sul lobo parietale risiedono due importanti aree funzionali del cervello, che sono:

- La corteccia somatosensoriale primaria che riceve impulsi dai recettori tattili e pressori, dai propriocettori presenti nei muscoli e nelle articolazioni, dai recettori termici e dolorifici;
- La corteccia corticale posteriore coinvolta nella produzione di movimenti pianificati.

Lobo temporale

Difeso dall'osso temporale, tale lobo ricopre un'area di corteccia cerebrale pari al 22% del totale. Sul lobo temporale prendono posto le seguenti aree funzionali del cervello:

- L'area di Wernicke che interpreta il significato del linguaggio, riconoscendo le parole pronunciate;
- L'ippocampo che svolge un ruolo importante nella trasformazione della memoria a breve termine in memoria a lungo termine;
- L'amigdala che gestisce le emozioni e in particolar modo la paura.

Lobo occipitale

Protetto dall'osso occipitale, tale lobo ricopre un'area di corteccia cerebrale pari al 18% del totale. Sul lobo occipitale prendono posto due importanti aree funzionali del cervello:

- La corteccia visiva primaria che riceve impulsi dai recettori visivi della retina;
- La corteccia visiva secondaria implicata nell'analisi, nel riconoscimento e nell'interpretazione delle immagini elaborate nella corteccia visiva primaria;

In pratica mentre la corteccia visiva primaria ci permette di vedere, la secondaria ci permette di interpretare e dare un significato a quanto visto. [1]

2. ACQUISIZIONE E CARATTERISTICHE DEI SEGNALI CEREBRALI NELLE BCI

2.1 METODI DI ACQUISIZIONE DELL'ATTIVITÀ CEREBRALE UTILIZZABILI NELLE BCI

Lo scopo delle macchine trattate in questo elaborato è ovviamente quello di poter “leggere” le informazioni presenti all'interno del cervello umano e di trasferirle direttamente, ovvero senza l'aiuto del sistema nervoso periferico, a un dispositivo tecnologico esterno.

Andiamo dunque a vedere i metodi di acquisizione dell'attività cerebrale utilizzabili in un sistema di interfaccia cervello-computer distinguendoli tra invasivi, che utilizzano apparecchiatura posta all'interno dell'organismo, e non invasivi, che utilizzano apparecchiatura posta all'esterno dell'organismo. Proprio la natura dell'acquisizione dell'attività cerebrale (invasiva o non invasiva) è alla base della distinzione tra BCI invasive e BCI non invasive.

2.1.1 METODI NON INVASIVI DI ACQUISIZIONE DELL'ATTIVITÀ CEREBRALE

Elettroencefalografia (EEG)

L'elettroencefalografia utilizza un apparato di elettrodi localizzati sul cranio per rilevare le variazioni dei campi elettrici generate dall'attività neuronale. L'EEG registrato riflette la somma dell'attività contemporanea di milioni di cellule piramidali. Come tutti i neuroni, quelle piramidali sono cellule eccitabili dai cambiamenti nel voltaggio che avvengono sulla loro membrana. A causa dell'attenuazione del segnale prodotto dai neuroni, è possibile registrare sullo scalpo solo il segnale che arriva dai dendriti. I segnali elettrici rilevati da questo metodo forniscono un'immagine in tempo reale dell'attività cerebrale, in termini di tracciati dinamici dei segnali in vari punti del cranio. [3,7]

Magnetoencefalografia (MEG)

La magnetoencefalografia permette di rilevare le perturbazioni nel campo magnetico alla superficie del capo provocate dagli effetti induttivi delle variazioni dei campi elettrici che si verificano nel cervello attraverso una serie di sensori cilindrici collocati in prossimità della testa. [3,7]

Risonanza magnetica funzionale (fMRI)

La risonanza magnetica funzionale sfrutta la capacità dei protoni (H^+), presenti all'interno dei vari tessuti dell'organismo, di allinearsi lungo la direzione di un campo magnetico quando vi sono posti

all'interno. Se questi protoni vengono poi colpiti da onde radio, il loro allineamento viene alterato, inducendo i protoni a girare su loro stessi. Mentre i protoni tornano alla loro posizione di partenza, emettono un breve segnale radio che viene intercettato da una stazione ricevente che lo elabora. Attraverso le caratteristiche del segnale di ritorno emesso l'attrezzatura utilizzata nella risonanza magnetica è in grado di creare immagini dei tessuti presenti all'interno della scatola cranica.

Tomografia a emissione di positroni (PET)

La PET è una tecnica di imaging funzionale di medicina nucleare che permette la rilevazione dei flussi sanguigni e dei consumi di glucosio attraverso l'introduzione nel sangue di una piccola quantità di traccianti radioattivi in modo da localizzare le aree cerebrali attive. Grazie alla sua capacità di tracciare i flussi ematici e metabolici nelle varie aree cerebrali, la PET permette di attribuire ruoli funzionali a specifiche regioni del cervello. [7]

Spettroscopia vicina all'infrarosso (NIRS)

La spettroscopia vicina all'infrarosso utilizza la metabolizzazione dell'ossigeno per misurare l'attività cerebrale. Usando diodi al laser, la luce penetra nello scalpo, oltrepassa i tessuti più superficiali della testa fino ad arrivare al cervello, e successivamente dal cervello si riflette fino a essere catturata da elettrodi ottici che permettono di determinare il grado di assorbimento. Infatti, durante il suo viaggio, la luce viene assorbita dall'emoglobina in modi diversi, a seconda che essa sia ossigenata o deossigenata. Sfruttando questo principio si riesce ad avere una misurazione della concentrazione del sangue, e perciò dell'attività cerebrale.

2.1.2 METODI INVASIVI DI ACQUISIZIONE DELL'ATTIVITÀ CEREBRALE

Elettrocorticografia (ECoG)

L'elettrocorticografia è una metodica invasiva che registra l'attività elettrica cerebrale da elettrodi posizionati chirurgicamente sulla superficie della corteccia. Questi elettrodi misurano gli stessi segnali dell'EEG, ma la loro maggiore vicinanza al cervello e l'eliminazione delle caratteristiche isolanti dei tessuti che si frappongono tra gli elettrodi e la corteccia cerebrale si traducono in una maggiore ampiezza del segnale, una gamma di frequenze rilevabile più ampia e una migliore risoluzione topografica. [8]

Metodi intracorticali

I metodi intracorticali registrano, al pari di EEG e ECoG, l'attività elettrica cerebrale in modo, tuttavia, più specifico rilevando potenziali di campo locale (LFP) e potenziali d'azione neuronali (spikes). Questi metodi intracorticali rappresentano i metodi più invasivi poiché registrano l'attività elettrica da elettrodi impiantati all'interno della corteccia cerebrale. Le registrazioni intracorticali forniscono una gamma di frequenze più ampia, una risoluzione topografica più elevata e una migliore qualità del segnale rispetto ad EEG e ECoG. [8]

2.1.3 CONFRONTO E ANALISI DEI METODI DI ACQUISIZIONE NELLE BCI

Nonostante, come visto precedentemente, esistano molti metodi per acquisire e analizzare i segnali neurali cerebrali, solo pochi di questi si rivelano effettivamente utilizzabili attualmente in un'interfaccia neurale per diversi motivi.

L'EEG è una tecnica medica con degli enormi vantaggi a livello pratico in quanto richiede l'utilizzo di una tecnologia poco costosa, portatile e facilmente reperibile. È una tecnica non invasiva e completamente sicura che permette di ottenere rilevazioni con una ottima risoluzione temporale ma una limitata risoluzione spaziale. Nonostante sia possibile registrare segnali nell'ordine di pochi millisecondi, la risoluzione spaziale è, infatti, piuttosto bassa (nell'ordine di un centimetro), non permettendo quindi una sempre corretta localizzazione del segnale. Un altro svantaggio riguarda l'attenuazione del segnale, che, dovendo attraversare i tessuti frapposti tra cervello e scalpo prima di essere rilevati, giungono agli elettrodi di acquisizione con un'ampiezza (10-100 μ V) e una banda di frequenza (0-70 Hz) notevolmente minore rispetto a quelle con cui vengono prodotti. [3,7]

La fMRI permette di ottenere rilevamenti con una grande risoluzione spaziale, nell'ordine dei millimetri ma con una risoluzione temporale (dell'ordine dei secondi) troppo bassa per poter rilevare alcuni processi cerebrali. È una tecnica sicura che non prevede alcun intervento chirurgico ma allo stesso tempo le apparecchiature utilizzate per la fMRI sono parecchio costose e non portatili, rendendole particolarmente inadatte a “guidare” un sistema BCI. [3,7,9]

La MEG viene considerata come una tecnica di compromesso, in quanto offre le potenzialità temporali dell'EEG e le potenzialità spaziali della fMRI. I vantaggi di questa tecnica sono però controbilanciati dai suoi costi e dalla necessità di porre la sua attrezzatura in una stanza schermata in modo da essere protetta da tutti i campi magnetici non provenienti dall'attività cerebrale. I campi rilevati dalla MEG sono di una intensità talmente bassa da essere soggetti alle interferenze non solo

del campo magnetico terrestre, ma potenzialmente di qualsiasi fonte elettrica che sia nelle vicinanze. Proprio per gli alti costi e per la difficoltà di garantire la schermatura magnetica e elettrica completa, nelle applicazioni biomediche le viene quasi sempre preferito l'EEG, nonostante la sua migliore risoluzione spaziale.

La PET è una tecnica di imaging di medicina nucleare non invasive (se non per le iniezioni endovenose di radioisotopi), poco adatta per essere utilizzate nell'ambito delle BCI sia per la bassa risoluzione spaziale (dell'ordine dei centimetri) che, come nel caso delle fMRI, per la bassa risoluzione temporale (senza contare il tempo necessario affinché i radioisotopi si dispongano nelle aree interessate). È una tecnica sicura anche se necessita di qualche precauzione visto l'utilizzo di sostanze radioattive. Utilizza, inoltre, apparecchiature ingombranti e non portatili, mostrando elevati costi. [7,9]

Il rilevamento basato sulla NIRS si effettua per mezzo di varie tecniche non invasive, normalmente utilizzando laser piuttosto deboli che rendono queste tecniche estremamente sicure. Questa tecnica possiede inoltre ulteriori vantaggi, rispetto ad altre tecniche: utilizza attrezzature relativamente portatili (anche se senza dubbio più ingombranti di quelle encefalografiche), con un costo moderato (ma sempre maggiore di EEG) e hanno una ottima risoluzione spaziale (intorno a poche unità di millimetri), nonostante la risoluzione temporale sia invece limitata come nella fMRI. [3,9,10]

L'elettrocorticografia e le tecniche intracorticali si basano sullo stesso principio di funzionamento dell'EEG, mantenendone l'elevata risoluzione temporale, ma riuscendo allo stesso tempo a fornire una rilevazione più accurata dell'attività cerebrale, in quanto gli elettrodi si trovano a diretto contatto con la corteccia cerebrale, anziché posizionati sullo scalpo. L'elettrocorticografia, ad esempio, ha una risoluzione spaziale maggiore dell'elettroencefalografia (dell'ordine dei decimi di millimetro) e permette di registrare segnali con un'ampiezza (50-120 μ V) e una banda (0-200 Hz) maggiori. Ovviamente i grandi benefici di questo tipo di tecniche sono controbilanciati dai costi e, soprattutto, dai rischi che comporta un intervento chirurgico nell'area corticale. In aggiunta a ciò, nonostante gli elettrodi abbiano una stabilità dell'ordine degli anni, essa non è comunque illimitata, richiedendo un controllo periodico. [11]

Analizzando dunque quanto appena detto, risulta evidente come, la tecnica di acquisizione più utilizzata per "guidare" le BCI, al momento sviluppate, sia senza dubbio l'EEG.

Grazie ai notevoli sviluppi avvenuti negli ultimi anni in campo tecnologico e chirurgico, di notevole interesse per applicazioni mirate alle BCI si sono dimostrate i metodi di acquisizione corticali ed intracorticali. I principali svantaggi di queste tecniche, dovuti principalmente ai rischi da attribuire ad un'operazione invasiva nella corteccia cerebrale, sono stati notevolmente ridotti negli anni grazie all'avvento di tecnologie che permettono di svolgere operazioni chirurgiche con precisione micrometrica in totale sicurezza. Proprio per questo motivo, come vedremo nel capitolo 3, la possibilità di impiantare in sicurezza nel cervello l'attrezzatura che rileva i segnali elettrici cerebrali ha portato allo sviluppo e alla realizzazione di nuove e promettenti interfacce neurali. [5]

Concentriamoci però adesso sulla metodica maggiormente utilizzata per le odierne BCI sviluppate: l'EEG.

2.2 SEGNALE ELETTROENCEFALOGRAFICO NELLE BCI

Come abbiamo precedentemente osservato, la gran parte delle BCI attualmente sviluppate si basano sull'acquisizione del segnale elettrico corticale tramite metodi non invasivi (EEG). Andiamo dunque ad analizzare le caratteristiche principali di un sistema di rilevazione del segnale elettroencefalografico.

2.2.1 GENESI DEI POTENZIALI ELETTROENCEFALOGRAFICI

A differenza di quanto si possa pensare, i segnali EEG non derivano dalla somma dei potenziali di azione degli assoni neuronali, bensì da potenziali dendritici incrociati delle cellule piramidali.

I potenziali misurati sono originati da medie nello spazio dei campi elettrici dendritici degli strati superficiali della corteccia. Questi campi sono generati dagli alberi dendritici delle cellule piramidali e sono composti dalla sommatoria di potenziali post-sinaptici eccitatori (EPSP) e inibitori (IPSP). In condizioni normali, i potenziali d'azione trasmessi lungo gli assoni contribuiscono poco al segnale registrato sulla corteccia, poiché essi sono asincroni e per la maggior parte provenienti da assoni che corrono in molte direzioni rispetto alla superficie. Quindi il loro contributo al potenziale di superficie è trascurabile. Si ha un'eccezione nel caso delle risposte evocate (ER) da stimoli simultanei, nelle quali oltre ai potenziali post-sinaptici anche i potenziali assonici contribuiscono al segnale EEG. In tutte le altre situazioni il segnale EEG è dovuto

principalmente all'effetto dei potenziali post-sinaptici locali (eccitatori o inibitori) delle cellule corticali piramidali.

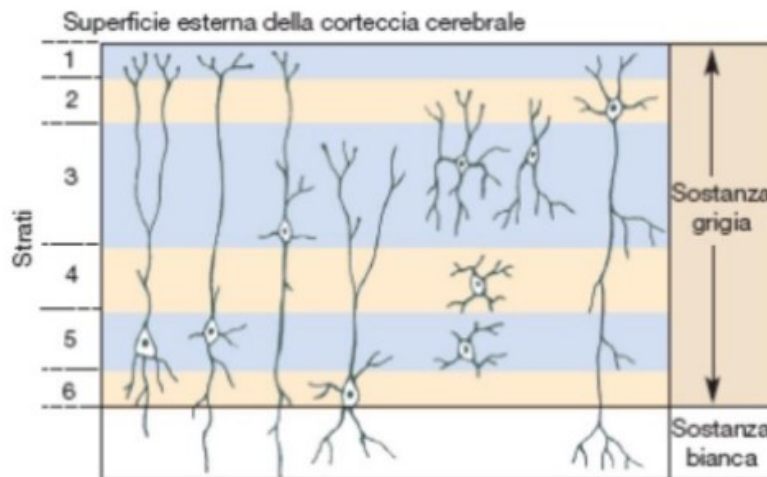


Figura 3: Organizzazione in strati della corteccia. Sulla sinistra sono rappresentati schematicamente quattro neuroni piramidali. Le altre cellule sulla sinistra sono neuroni non piramidali. Figura adattata da [1].

Se tutti i dendriti delle cellule corticali fossero disposti casualmente nella corteccia, la corrente totale sarebbe pressoché nulla. Se ne deduce che ogni variazione di potenziale sulla superficie corticale deve essere dovuta all'arrangiamento ordinato e simmetrico di alcune classi di cellule nella corteccia. Le cellule piramidali, come precedentemente menzionato, sono orientate verticalmente nella corteccia, con i loro dendriti disposti parallelamente uno all'altro (Figura 3). L'influenza di un particolare potenziale post-sinaptico (PPS) dendritico sul segnale superficiale dipende dal suo segno (eccitatorio (-) o inibitorio (+)) e dalla sua localizzazione rispetto al sito di misura. L'effetto di ogni PPS può dunque essere interpretato considerando la genesi di un dipolo orientato radialmente alla corteccia. Quindi, un ingresso sinaptico continuo crea una serie di dipoli e flussi di corrente risultanti che sono sovrapposti nello spazio e nel tempo.

A differenza delle cellule piramidali corticale, le cellule non piramidali nella corteccia non contribuiscono in modo sostanziale alle registrazioni di segnale in superficie.

Sebbene il maggior contributo per i potenziali EEG provenga da regioni corticali, è opportuno precisare che in realtà non tutti i segnali registrati sullo scalpo hanno necessariamente origine nella corteccia. Ad esempio, alcuni potenziali evocati in condizioni normali possono essere generati a livello sub-corticale; inoltre, stati patologici delle strutture sub-corticali possono alterare, anche considerevolmente, i segnali misurabili sullo scalpo. [6]

2.2.2 RITMI DEL SEGNALE ELETTROENCEFALOGRAFICO

Come vedremo prossimamente alcuni dei sistemi BCI attualmente impiegati utilizza come segnali di controllo alcune componenti spettrali del segnale acquisito tramite elettroencefalogramma. È importante, dunque, per l'analisi finalizzata alla localizzazione di tali componenti, conoscere i principali ritmi da cui è composto il segnale elettroencefalografico.

Il tracciato individuato tramite EEG si presenta come una serie di fluttuazioni nel tempo, influenzate dallo stato interno del soggetto e dalle stimolazioni esterne a cui è esposto. All'interno di tali fluttuazioni è possibile identificare oscillazioni in specifiche bande di frequenza dette ritmi, che riflettono l'attività ritmica di vaste popolazioni di neuroni sincronizzati.

Nel seguito sono presentati tali ritmi in ordine di banda di frequenza crescente.

Ritmo delta (contenuto in frequenza tra 0.5 Hz e 4 Hz e ampiezza tra 20 μ V e 200 μ V): Si tratta di onde lente, che si manifestano soprattutto nella fase SWS (slow wave sleep) del sonno non-rem [7] o in condizioni patologiche quali coma. Rappresentano uno stato di inconscio profondo.

Ritmo theta (contenuto in frequenza tra 4 Hz e 8 Hz e ampiezza tra 20 μ V e 100 μ V): è associato agli stati di veglia in cui la focalizzazione è verso l'interno, ma anche alla spontaneità, alla spiritualità e alla creatività per quanto riguarda la parte alta della banda (6-8 Hz).

Ritmo alpha (contenuto in frequenza tra 8 Hz e 13 Hz e ampiezza tra 20 μ V e 50 μ V): La presenza delle onde alfa è associata alla chiusura degli occhi (Alpha Blocking) e a stati di calma, rilassatezza, sogno ad occhi aperti (pur in completa veglia). Le onde alpha si interrompono all'apertura degli occhi: la loro attenuazione è infatti correlata con un maggiore propensione del soggetto a ricevere stimoli sensoriali o comandi motori. La loro presenza è evidente soprattutto in corrispondenza del lobo occipitale.

Ritmo mu (stesso contenuto in frequenza del ritmo alpha): a differenza del ritmo alpha, si manifesta nella regione centrale, in corrispondenza della corteccia motoria. Sono onde particolarmente asimmetriche, infatti talvolta appaiono evidenti in un solo emisfero. L'apertura degli occhi non interrompe il ritmo mu, che persiste quindi anche con ritmo alpha bloccato. Le onde mu sono attenuate quando il soggetto esegue o vede eseguire un gesto motorio.

Ritmo beta (contenuto in frequenza tra 13 Hz e 30 Hz e ampiezza tra 5 μ V e 30 μ V): Si identifica generalmente con uno stato di coscienza vigile ed è predominante durante un'attività mentale intensa. Questo tipo di onde si localizza tipicamente nelle regioni cerebrali frontali e centrali.

Ritmo gamma (contenuto in frequenza superiore ai 30 Hz e ampiezza inferiore a 20 μ V): è associato a processi cognitivi di alto livello, che richiedono di integrare una moltitudine di informazioni in più aree cerebrali durante attività di massima performance (fisica e mentale). Queste onde si localizzano principalmente nelle regioni frontali del cervello.

2.2.3 POTENZIALI EVOCATI

Alcuni dei segnali elettroencefalografici su cui parte dei sistemi BCI si basano sono i potenziali che si generano da specifiche stimolazioni sensoriali e motorie la cui individuazione ed analisi pone le fondamenta della ricostruzione dell'attività cognitiva di un soggetto sottoposto a stimolazione esterna. Questi potenziali vengono chiamati potenziali evocati (PE) e si sommano all'onde spontanee cerebrali. Mentre l'EEG a riposo descrive l'attività elettrica cerebrale di base, un potenziale evocato consiste in una variazione specifica del segnale bioelettrico conseguente alla stimolazione di una via sensoriale o ad un evento motorio.

Un potenziale evocato è costituito da oscillazioni del potenziale elettrico e ha una forma d'onda caratterizzata da una serie di deflessioni positive o negative, definite componenti.

I parametri analizzati nello studio delle componenti dei potenziali evocati sono i seguenti:

- latenza: distanza temporale tra il momento di applicazione dello stimolo ed il momento di comparsa della componente;
- topografia: posizione sulla superficie cranica in cui è registrabile la massima ampiezza della componente;
- ampiezza: entità della deflessione della componente rispetto al livello basale.
- polarità del picco: positiva (P) o negativa (N), rappresenta il segno del potenziale del componente.

Le componenti che caratterizzano il potenziale evocato sono collegate alle varie funzioni cerebrali e possono essere definite in termini di funzioni cognitive derivanti dall'attività cerebrale registrata sullo scalpo. Questi picchi sono in genere indicati con delle sigle che riportano come primo carattere la polarità in ampiezza (positiva(P) o negativa(N)) della componente seguita da un numero che indica la cardinalità della componente positiva o negativa che sia (ad esempio P1, N1,

P2, N2...) oppure la sua latenza dall'inizio dello stimolo espressa in millisecondi (come la P300 o la N400).

Il problema principale nell'individuazione dei potenziali evocati nel tracciato elettroencefalografico riguarda la loro ampiezza. Mentre, infatti, le variazioni spontanee sono visibili direttamente nel tracciato EEG avendo un'ampiezza di decine di μV , le variazioni evocate hanno un'ampiezza molto bassa (tipicamente intorno ai pochi μV) e sono mascherate dall'attività di fondo. Il primo passo, dunque, nell'analisi del segnale elettroencefalografico per la rilevazione dei potenziali evocati consiste nel separare la parte dell'EEG correlata con il fenomeno da quella parte che consegue a un'attività indipendente da quella sotto osservazione (EEG di base). Per questo motivo, si provvede a registrare i potenziali mentre vengono presentati stimoli ripetitivi. I tracciati vengono così sottoposti a procedure standard di elaborazione come la scomposizione in "epoche" discrete e sincronizzate con gli eventi stimolanti. I campioni del segnale vengono quindi mediati (averaging), ottenendo la risposta media del cervello allo stimolo o all'evento. Attraverso questo processo l'attività di fondo, essendo fondamentalmente casuale rispetto all'evento, tende ad annullarsi. Pertanto, la risposta media viene teoricamente a coincidere con la risposta evocata, le cui componenti (picchi positivi o negativi) sono riconducibili ai vari stadi di processamento dell'informazione sensoriale o evento-correlata nel cervello.

I potenziali evocati possono essere distinti in due tipi fondamentali:

- Stimolo-correlati: dipendono dalle caratteristiche fisiche dello stimolo applicato (ad esempio tono e intensità per il sistema uditivo, contrasto, luminanza e frequenza spaziale per il sistema visivo, intensità e modalità di stimolazione per il sistema somatosensoriale, ecc.);
- Evento-correlati o ERPs (Event Related Potentials): sono dipendenti dal contenuto informativo dello stimolo e compaiono solo quando il soggetto presta attenzione a quest'ultimo e vi attribuisce un "significato".

Si capisce subito come i potenziali visti siano fondamentali non solo per lo sviluppo di interfacce neurali ma, in generale, nel campo delle neuroscienze poiché aiutano a comprendere come le funzioni cognitive, e le relative manifestazioni in comportamenti ed esperienze soggettive, sono correlate all'attività cerebrale.

3. BCI EEG-BASED

Dopo aver analizzato i possibili metodi di acquisizione dei segnali utilizzabili nelle BCI per poi esserci concentrati sull'elettroencefalografia andiamo ad analizzare le caratteristiche delle BCI attualmente sviluppate.

Come abbiamo detto nello scorso capitolo la maggior parte delle attuali BCI si basa sull'acquisizione e la manipolazione del segnale elettroencefalografico.

Andiamo, dunque, a descrivere brevemente i moduli standard di un'interfaccia basata sull'EEG per poi concentrarci sulle tipologie di BCI EEG-based relative ai rispettivi segnali di controllo utilizzati.

3.1 MODULI DI UNA BCI EEG-BASED

Le interfacce cervello-computer basate sull'elettroencefalografia sono costituite principalmente da tre blocchi: un blocco di acquisizione del segnale, un blocco di amplificazione e conversione analogica-digitale (AD), che fa una prima elaborazione a basso livello del segnale e lo converte per renderlo disponibile alle unità digitali, e un blocco digitale, che lo elabora a più alto livello e restituisce il feedback all'utente.

3.1.1 ACQUISIZIONE

Come già detto precedentemente, per rilevare l'attività elettrica corticale attraverso EEG si applicano sul capo del soggetto degli elettrodi.

Gli elettrodi utilizzati per le registrazioni devono essere il più possibile stabili e refrattari alle interferenze esterne e debbono consentire la registrazione corretta dei segnali compresi fra 0,5 e 70 Hz. Gli elettrodi utilizzati di routine sono d'argento ed occorre quindi clorurarli per impedirne la polarizzazione che provoca distorsione del segnale.

Gli elettrodi utilizzati per EEG possono essere di diversa tipologia. Le due tipologie principali impiegati nelle interfacce BCI sono:

- Elettrodi a ponte (o a tampone): tenuti fermi da una cuffia elastica regolabile, sono affidabili e consentono facili spostamenti e riposizionamenti. La preparazione non è però stabile per lunghi periodi;
- Elettrodi a coppetta: consentono preparazioni più stabili per periodi molto prolungati e sono tenuti adesi alla cute mediante collodio o paste adesivo/conduttrici che hanno il duplice

scopo di creare un contatto ottimale elettrodo-cute, favorendo in tal modo la conduzione del segnale, e di compensare gli effetti dovuti ad eventuali movimenti, mantenendo un'adesione costante tra elettrodo e pelle.

Convenzionalmente, gli elettrodi sono posizionati sulla cute avendo cura di rispettare alcune corrispondenze tra aree corticali e sito di apposizione; a questo scopo si segue la dislocazione standardizzata nota come Sistema Internazionale Standard 10/20 (Figura 4). Precisamente il Sistema 10-20 prevede il posizionamento di 21 elettrodi sulla superficie dello scalpo secondo linee ideali (linea sagittale antero-posteriore, mediale e laterale; linea coronale frontale, centrale e parietale) tracciate a partire da punti di repere fissi: l'inion (protuberanza esterna dell'osso occipitale), il nasion (piccola depressione immediatamente al di sopra del naso) e i punti preauricolari. La distanza tra un elettrodo e l'altro è sempre il 10% o il 20% della lunghezza totale della linea, da cui il nome del sistema.

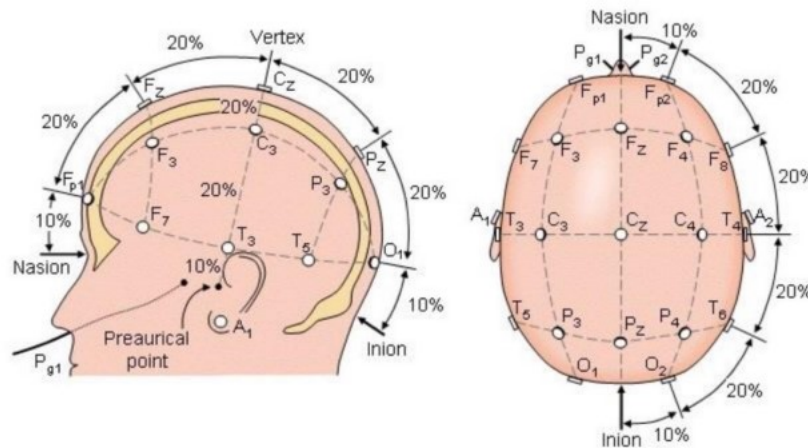


Figura 4: Posizioni degli elettrodi sullo scalpo definite dal sistema 10-20. Figura adattata da [17].

Nel 1999, l'American Clinical Neurophysiology Society (ACNS) ha introdotto un'estensione del sistema 10-20, definendola 10-10 (Figura 5). Questo standard, che permette ovviamente una migliore acquisizione del segnale elettrico corticale, prevede il posizionamento di 75 elettrodi posti lungo 11 linee sagittali e 9 coronali permettendo così l'identificazione di 75 posizioni sullo scalpo.

3.1.3 ANALISI DIGITALE E OUTPUT

Il segnale viene, infine, inviato ai blocchi digitali, che permettono di elaborare, memorizzare e visualizzare la risposta identificata dall'elaborazione del segnale al termine del processo. Attraverso l'elaborazione digitale nelle BCI, il segnale ottenuto dalla pre-elaborazione analogica e dalla digitalizzazione viene sottoposto a diverse procedure di eliminazione dei segnali non di interesse e di estrazione delle caratteristiche (features) di interesse del segnale stesso, utili all'interpretazione dell'attività cerebrale del soggetto su cui è operativa l'interfaccia. [6,12,13]

Come abbiamo visto precedentemente, infatti, attività e risposte cognitive e motorie diverse sono espresse all'interno del tracciato elettroencefalografico acquisito da pattern tempo-frequenziali diversi. L'analisi digitale nelle BCI prevede dunque un sistema di riconoscimento di pattern, che li classifica in base alle loro caratteristiche, o features. Le features sono misurate o derivate dalle proprietà del segnale e contengono informazioni necessarie per capire e analizzare le risposte cerebrali che stanno dietro ai rispettivi segnali. Tuttavia, come abbiamo visto nel capitolo precedente, i pattern di interesse nell'interpretazione dell'attività cerebrale nelle BCI, come i potenziali evocati, non sono immediatamente individuabili all'interno dei segnali rilevati attraverso elettroencefalografia in quanto essi sono spesso di ampiezza molto minore rispetto ai segnali multipli, ai quali sono sovrapposti, che derivano da altri compiti mentali che il soggetto sta eseguendo. Per ottenere le caratteristiche delle forme d'onda desiderate che permettono di interpretare l'attività cerebrale del soggetto che utilizza il sistema BCI, vengono dunque utilizzati modelli di filtraggio sia nel dominio del tempo che nel dominio della frequenza.

Una volta completata la fase di estrazione delle caratteristiche tramite filtraggio digitale e ottenuta una matrice numerica di valori caratteristici, avviene la "features translation" che per mezzo di un classificatore genera funzioni correlate ai dati. In particolare, a partire dalla matrice delle features, il classificatore, attraverso algoritmi specifici (algoritmi di classificazione) genera funzioni che permettono di generalizzare il problema di interpretazione delle intenzioni dell'utente.

A questo punto il dispositivo è pronto per presentare l'output ricavato dall'analisi del segnale cerebrale. Per la maggior parte delle moderne BCI finalizzate alla comunicazione, il dispositivo di output è lo schermo di un computer, mentre il vero e proprio output consiste nella selezione di lettere, simboli target o icone che vi sono rappresentati. Per quanto riguarda, invece, le applicazioni BCI che, come obiettivo, hanno il controllo di una neuroprotesi, in quel caso il dispositivo di output è la mano o il braccio dell'utente stesso.

3.2 TIPOLOGIE DI BCI EEG-BASED LEGATE AI SEGNALI DI CONTROLLO

Lo scopo di una BCI è interpretare le intenzioni dell'utente attraverso il monitoraggio dell'attività cerebrale. I segnali cerebrali legati ai compiti cognitivi coinvolgono numerosi fenomeni simultanei. La maggior parte di loro sono ancora incomprensibili e le loro origini sono sconosciute. Tuttavia, i fenomeni fisiologici di alcuni segnali cerebrali sono stati decodificati in modo tale che le persone possano imparare a modularli a piacimento, per consentire ai sistemi BCI di interpretare le loro intenzioni. Alcuni di questi segnali vengono utilizzati come segnali di controllo nei sistemi BCI. [17]

In particolare, i dispositivi BCI EEG-based attualmente sviluppati sfruttano principalmente la modificazione volontaria di due tipologie di attività elettriche cerebrali:

- I potenziali evocati (P300, VEP);
- Le onde spontanee cerebrali (Slow Cortical Potential, Ritmi sensomotori).

3.2.1 BCI BASATE SU POTENZIALI EVOCATI

BCI P300-based

Di notevole importanza per comprendere le funzioni cognitive cerebrali è la componente P300 dei segnali ERP, un potenziale positivo che compare solamente in seguito a stimoli “target” ed ha distribuzione caratteristica sulle derivazioni posteriori (centro-parieto-occipitali). Si tratta di un fenomeno elettrofisiologico che si colloca al termine di una complessa sequenza di elaborazioni cognitive, attivate dal paradigma di stimolazione e concluse periodicamente dalla presentazione dello stimolo significativo. La latenza della P300 esprime il tempo impiegato dal soggetto per completare il pieno riconoscimento dello stimolo atteso (il picco di potenziale si evidenzia dopo circa 300 ms dalla presentazione dello stimolo, da cui il nome). L’ampiezza, invece, è funzione inversa della probabilità di comparsa (sia oggettiva che soggettiva) dello stimolo significativo e dalla quantità di informazione da esso trasmessa al soggetto.

Il paradigma “oddball” è quello più utilizzato per indurre tale potenziale, esso è composto da un treno di stimoli standard (detti anche stimoli “non target”) all’interno del quale vengono inseriti degli stimoli rari (“target”). Tale paradigma genera di conseguenza un potenziale P300 nella zona parietocentrale dello scalpo nel momento in cui si distingue lo stimolo target da quello standard. Come già detto precedentemente, l’ampiezza dell’onda P300 cresce se diminuisce la probabilità di

presentazione dello stimolo target. Per quanto riguarda la latenza invece essa cresce quando i target sono più difficili da discriminare dai no-target.

Per spiegare come i potenziali P300 possano essere usati in una BCI, si prenderà come esempio uno dei primi sistemi BCI di questo tipo, di Farwell e Donchin del 1988 [20]. Nel sistema, su uno schermo veniva mostrata una matrice 6x6 di simboli, che potevano essere lettere o brevi comandi come “space” o “backspace”. Le righe e le colonne della matrice lampeggiavano una alla volta ogni 125 ms, mentre all’utente veniva chiesto di prestare attenzione contando quante volte la riga o la colonna contenente il simbolo desiderato era illuminata. Dal momento che l’evento “la riga/colonna di interesse lampeggia” è un evento improbabile frapposto a tanti più probabili, quando queste si illuminavano si manifestava il potenziale P300, il che rendeva possibile capire quale fosse il simbolo desiderato. In generale, le BCI basate su P300 sviluppate anche in seguito presentano un funzionamento di base analogo a quello di Farwell e Donchin.

Uno dei vantaggi delle BCI basate su P300 è che queste non richiedono training. Come abbiamo già detto più è “improbabile” lo stimolo e più grande è l’ampiezza della P300. Tuttavia, se l’utente si abitua agli stimoli “infrequenti”, si ridurrà l’ampiezza della P300 e le performance della BCI potrebbero peggiorare. Un altro svantaggio dei sistemi BCI P300-based è il ridotto flusso di informazione in uscita, che permette la selezione di solo pochi caratteri al minuto. In effetti, data la piccola entità del picco P300, per identificarlo occorre che le righe/colonne lampeggino più volte per ogni scelta, in modo da poter fare una media tra più ripetizioni cancellando così i contributi EEG non in fase. Negli anni, per migliorare l’accuratezza delle BCI basate su P300 sono stati proposte diverse strategie [17], tra cui quella di impiegare algoritmi più complessi della semplice media tra epoche per evidenziare i potenziali evocati o variare la dimensione e il colore dei simboli nella matrice di selezione. Nonostante il ridotto flusso d’informazione permesso dal segnale P300, oltre che nelle BCI per la comunicazione il segnale è stato negli anni utilizzato anche per il controllo di supporti meccanici esterni e intrattenimento. In letteratura si possono infatti trovare diversi usi di questa tecnologia per la comunicazione [30], controllo di carrozzine [33], applicazioni interattive [31] o per il controllo di ambienti reali e virtuali [32].

BCI VEP-based

I Visual Evoked Potentials (VEP) sono potenziali evocati rilevabili sulla corteccia occipitale a seguito della ricezione di uno stimolo visivo e riflettono il processamento dell’informazione visiva da parte del cervello. A seconda della frequenza della stimolazione, possiamo distinguere i

potenziali VEP “transienti” (TVEP) dai potenziali VEP “steady-state” (SSVEP). In particolare, se la frequenza di stimolazione visiva è bassa (<4Hz), allora il segnale indotto è una risposta transiente, chiamata appunto TVEP. Se invece la stimolazione visiva è ripetuta ad una frequenza superiore ai 4Hz ciò che viene generato è un SSVEP.

Un potenziale TVEP può essere indotto con diverse strategie, purché queste comportino cambiamenti nel campo visivo. In particolare, gli stimoli utilizzati possono essere di due tipi:

- stimoli flash, se sono emessi da punti luminosi che lampeggiano;
- stimoli pattern, se prevedono o la comparsa/scomparsa improvvisa di un pattern sul background o l’inversione del pattern (ad esempio una scacchiera).

Chiaramente, le risposte evocate sono diverse a seconda del tipo di stimolo presentato. I segnali SSVEP sono indotti dagli stessi stimoli visivi dei TVEP, ma ripetuti nel tempo. Ad esempio, se lo stimolo è di tipo flash, l’SSVEP tende ad assomigliare a una sinusoide con frequenza fondamentale uguale a quella di stimolazione, perciò un’analisi dello spettro del segnale riesce ad individuarlo. Grazie alle loro caratteristiche, gli SSVEP possono essere sfruttati in ambito BCI, ad esempio per la selezione di bottoni/lettere.

Un esempio di interfaccia basata su SSVEP ancora utilizzato ampiamente nell’ambito clinico è quella realizzata da Middendorf et al. nel 2000. Quest’interfaccia, come detto precedentemente, utilizza gli SSVEP per determinare la direzione dello sguardo. In particolare, in tale BCI, diversi pulsanti virtuali appaiono su uno schermo e lampeggiano a frequenze diverse. L’utente guarda un pulsante e il sistema determina la frequenza della risposta della corteccia visiva (che coincide con quella del pulsante che viene fissato dal soggetto). Quando questa frequenza corrisponde a quella di un pulsante, il sistema conclude che l’utente desidera selezionarlo.

Il fatto che non necessitano di training, la velocità e l’affidabilità raggiunta negli anni rendono le BCI VEP-based facilmente utilizzabili sia per la comunicazione sia per il controllo di dispositivi esterni.[35]

3.2.2 BCI BASATE SU ONDE CEREBRALI SPONTANEE

BCI SCP-based

Gli Slow Cortical Potentials (SCP) sono piccole e lente variazioni del potenziale corticale rilevabili tramite EEG. In particolare, gli SCP fanno parte dello spettro delle onde lente del segnale

elettroencefalografico avendo una frequenza minore di 1 Hz. Valori negativi sono solitamente associati ai movimenti ed altre funzioni coinvolgenti attivazioni corticali, mentre valori positivi di essi rilevano riduzioni di tale attività. Uno dei gruppi più attivi nell'ambito dei sistemi BCI basati su SCP è quello di Birbaumer et al. In particolare, Birbaumer e i suoi colleghi hanno dimostrato che è possibile, attraverso un addestramento specifico, imparare a controllare i propri SCP. In particolare, è possibile che un soggetto prenda consapevolezza dello stato psicologico che induce modifiche in questi potenziali, ed impieghi opportunamente tale stato psicologico per indurre le variazioni volute sull'EEG prodotto. Con la realizzazione dell'interfaccia TTD ("Thought Translation Device"), Birbaumer ha provato che grazie a queste modifiche volontarie del tracciato EEG rilevate all'esterno è possibile produrre risposte desiderate su dispositivi esterni. Nella pubblicazione di Birbaumer del 2000 [36] viene descritto il TTD e i risultati ottenuti su cinque pazienti totalmente paralizzati.

Il sistema TTD è un sistema che integra sia la fase iniziale di training della persona sia il conseguente programma di comunicazione, utilizzabile una volta che l'accuratezza della classificazione abbia superato stabilmente il 75%. Durante una prima fase di training, il soggetto impara a controllare sia gli shift SCP positivi che negativi attraverso la visualizzazione del movimento verticale di un cursore sullo schermo. Dopo questa prima fase, viene chiesto alla persona se si trova meglio ad utilizzare come segnale di controllo l'SCP positivo oppure negativo, continuando poi il training fino ad arrivare alla fase di "free spelling". In quest'ultima fase, la lettera viene selezionata, attraverso continue scelte a due, dimezzando di volta in volta l'alfabeto, fino ad arrivare al carattere desiderato. Di cinque pazienti testati, tre sono arrivati alle fasi di spelling, uno di questi dopo qualche settimana di training mentre gli altri due dopo alcuni mesi. Con un programma di questo tipo, gli utenti che riuscivano a ottenere un'accuratezza superiore al 65% sono in grado di scrivere da 0.15 fino a 3 lettere al minuto. La velocità di scrittura poteva essere eventualmente migliorata applicando algoritmi di predizione delle parole più probabili basati sulle prime lettere digitate.

In generale, anche se il successo del training SCP dipende da numerosi fattori, tra cui ad esempio lo stato psicologico del paziente, la motivazione e il contesto sociale, e nonostante il flusso di informazione relativamente basso fornito da un sistema BCI SCP-based, questo segnale di controllo rimane comunque utile soprattutto per permettere la comunicazione a pazienti privi di alcuna capacità motoria (locked-in).[36]

BCI SMR-based

Sono comunemente chiamati “ritmi sensorimotori” (SMR) le oscillazioni del segnale EEG rilevabili nelle aree prossime alla corteccia motoria e sensoriale primarie, e che occupano le bande mu (8-13Hz) e beta (13- 30Hz). In corrispondenza del movimento o della preparazione dello stesso si nota, in particolare, un decremento dei ritmi Mu e Beta detto “event-related desynchronization” (ERD). Successivamente al movimento e in corrispondenza del rilassamento si verifica, invece, un incremento dei ritmi o “event-related synchronization” (ERS). La peculiarità dei ritmi sensorimotori risiede nel fatto che sono naturalmente collegati alle aree cerebrali proprie del movimento, sono potenziabili tramite allenamento e soprattutto vengono generati non solo in corrispondenza dell’azione eseguita, ma anche della sola immaginazione dell’azione stessa (Motor Imagery). Quest’ultimo aspetto è di fondamentale importanza per l’utilizzo di questi ritmi da parte di soggetti con severe disabilità motorie come feature per il controllo di sistemi meccanici esterni.[38] Uno degli svantaggi dei sistemi BCI SMR-based è che richiedono il training del soggetto, poiché il controllo volontario dei ritmi sensorimotori non è immediato e molte pazienti hanno dimostrato di trovare difficile l’immaginazione motoria.[17] Tuttavia, essendo i ritmi sensorimotori segnali versatili e veloci possono essere impiegati con successo per la comunicazione [37] e per il controllo sia di dispositivi meccanici [38] sia di cursori nello spazio bidimensionale.[39]

4. BCI: DALLE ORIGINI AGLI ULTIMI PROTOTIPI

Per la loro capacità di mettere in connessione diretta il cervello umano con le tecnologie che stanno alla base della nostra vita ormai da decenni, le Brain-Computer Interfaces rappresentano sicuramente ad oggi uno dei sistemi di comunicazione più promettenti sviluppati. Sebbene già presente nell'immaginario collettivo ma distante dalle più promettenti evidenze scientifiche, l'idea di un collegamento diretto tra cervello e macchina prende piede per la prima volta già negli anni '70 del Novecento attraverso le prime sperimentazioni animali di interfacce che promettevano di rappresentare una possibilità di comunicazione con l'ambiente esterno per persone affette da malattie degenerative neuro-muscolari. Negli ultimi decenni lo sviluppo delle BCI, come dimostra la crescita esponenziale delle pubblicazioni sull'argomento (Figura 6), ha subito un'enorme accelerazione diventando non solo una delle più promettenti tecnologie assistive per pazienti con gravi disfunzionalità motorie ma anche una delle più avveniristiche tecnologie, passando dai laboratori di medicina a sperimentazioni su possibili strumentazioni plug-and-play per il mercato di massa.

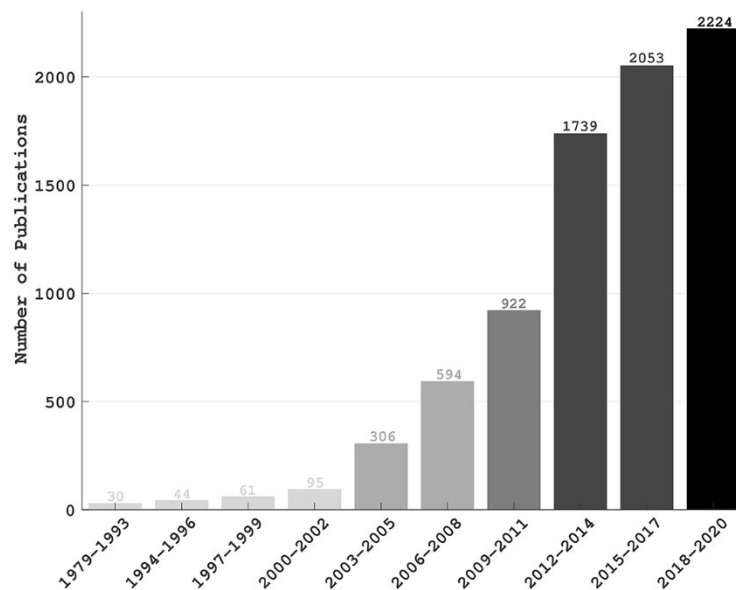


Figura 6: Il grafico mostra la crescita del numero di pubblicazioni sulle BCI avvenuta soprattutto negli ultimi decenni. Figura adattata da [22].

4.1 EVOLUZIONE DELLE BCI

4.1.1 INIZI

Colui che per primo pose le basi per una tecnologia in grado di utilizzare i potenziali cerebrali fu il neuropsichiatra tedesco Hans Berger (1873-1941) che, nel 1929, pubblicò su "Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie" l'articolo "Über das Elektrenkephalogramm des Menschen",

il primo di una serie di quattordici resoconti sull'elettroencefalografia, il primo sistema che permetteva di misurare dalla superficie di uno scalpo le differenze di potenziale delle sinapsi corticali. Probabilmente, tuttavia, all'epoca della sua scoperta, Hans Berger non poteva neanche immaginare che in poco più di quarant'anni il sistema da lui ideato avrebbe spinto qualcuno a usare l'elettroencefalografia per comandare delle macchine direttamente tramite l'attività cerebrale (Vidal, 1973).

Sin dall'inizio degli anni Settanta, si diffuse l'idea di utilizzare il condizionamento operante di eventi neurali per controllare dispositivi meccanici. L'obiettivo era ambizioso, ma i progressi tecnologici erano abbastanza avanzati da permettere di adattare l'EEG a tal fine. L'articolo del 1968 di Joseph Kamiya, che attestava la possibilità dell'uomo di condizionare a suo piacimento il ritmo alfa, diede il via all'era del "neurofeedback" e supportò fortemente la corsa al controllo cerebrale.

A partire dagli anni 70', lo sviluppo delle interfacce neurali ricevette un grande impulso grazie agli ingenti finanziamenti messi in campo nella ricerca universitaria statunitense dall'Advanced Research Projects Agency (ARPA, poi ribattezzata Defense Advanced Research Projects Agency, DARPA), la stessa agenzia che si era occupata dello sviluppo della prima versione di Internet (allora ARPANET). Tra i progetti finanziati dalla ARPA quello che destò il maggior interesse, almeno all'interno delle istituzioni governative americane, fu quello affidato al professor George Lawrence. Il punto centrale delle ricerche di Lawrence era lo studio sui meccanismi cognitivi del biofeedback, con lo scopo di sviluppare nuove tecniche che potessero permettere l'accrescimento delle prestazioni umane. Essendo un progetto interno di un'agenzia il cui obiettivo era principalmente rivolto alla guerra, l'obiettivo finale erano soprattutto applicazioni militari, e le prestazioni che si intendevano migliorare erano quelle dei soldati impegnati in compiti che richiedevano grandi carichi di lavoro mentale. Tuttavia, nonostante gli enormi finanziamenti, questa ricerca non produsse risultati degni di nota. Infatti, dopo la fine di questo progetto, il focus delle ricerche supportate dall'ARPA venne spostato su altri tipi di approcci. [3]

Contemporaneamente, veniva portato avanti un progetto per certi versi simile all'Università della California a Los Angeles (University of California – Los Angeles, UCLA), finanziato prima dalla National Science Foundation (NSF) e poi dalla stessa ARPA. All'interno di questo progetto, diretto dal dottor Jacques J. Vidal, responsabile del "Brain-Computer Interface Laboratory", venne utilizzato per la prima volta il termine "brain-computer interface", tanto da rendere conosciuto il professor Vidal come il padre delle BCI [23]. All'interno della ricerca realizzata nel 1973, Vidal

enunciò la cosiddetta “sfida BCI” con cui proponeva la possibilità di controllare oggetti esterni utilizzando segnali EEG. Successivamente in una ricerca del 1977, Vidal e il suo gruppo di ricerca dimostrarono che era possibile utilizzare come canale di comunicazione per BCI i potenziali evocati visivi (Visual Evoked Potentials, VEP). Vidal utilizzò la stimolazione visiva generata dal computer e sofisticati algoritmi di elaborazione del segnale per consentire ad un utente di controllare un cursore all’interno di un labirinto mostrato su uno schermo. Uno degli aspetti più importanti della ricerca di Vidal, sottolineata successivamente nel “Primo incontro internazionale sulle interfacce cervello-computer” del 2000, fu la discriminazione da lui posta tra l’attività elettroencefalografica e quella elettromiografica (EMG) derivante dai muscoli facciali come segnale utilizzabile nelle BCI. Per questa ragione, infatti, uno degli obiettivi principali del “Primo incontro internazionale” fu di definire le BCI in modo da escludere il coinvolgimento di qualsiasi attività muscolare. [24]

4.1.2 DALLO SVILUPPO DEL P300 SPELLER AL TTD: LE PRIME INTERFACCE A SCOPO CLINICO

Nel 1988 Farwell e Donchin pubblicarono un articolo in cui riportavano i risultati dello sviluppo della prima “protesi mentale” esistente, il P300 Speller, che si proponeva come ausilio alla comunicazione per pazienti incapaci di utilizzare le normali vie motorie. Questo sistema, che viene ancora utilizzato in molte applicazioni, permetteva di registrare e utilizzare la componente P300 dei potenziali evento-correlati (ERP) come segnale di controllo. Il P300 Speller metteva in pratica il già descritto paradigma oddball utilizzando una matrice dove sono presenti lettere, numeri e altri comandi e facendo in modo che ogni colonna e riga di questa matrice venisse intensificata in maniera casuale. Quando un utente del P300 Speller desiderava comunicare, focalizzava la propria attenzione su una cella della matrice. Ciò facendo, il contenuto della cella diventava rilevante e raro, evocando quindi un potenziale P300. Basandosi sul meccanismo utilizzato da Farwell e Donchin, negli anni successivi diverse applicazioni P300-based sono state sviluppate sia per la comunicazione sia per l’intrattenimento, tanto da rappresentare, anche al momento attuale, una delle tipologie di BCI più utilizzate.

Una vera rivoluzione si ebbe con l’effettiva realizzazione di interfacce basate non più sui potenziali evocati, che necessitavano di una stimolazione sensoriale esterna, ma sulle onde spontanee cerebrali.

Nel 1991, ad esempio, il professor J. R. Wolpaw e colleghi introdusse il primo sistema BCI finalizzato al supporto della comunicazione per persone con gravi deficit motori basato sul movimento immaginato (Motor Imagery) dimostrando che, attraverso un certo tipo di training mentale, si può essere in grado di modificare i ritmi μ e β tanto da poter controllare un cursore su uno schermo. [26] Questa ricerca, accompagnata dalle nuove importanti scoperte sui ritmi sensorimotori, diedero impulso a nuove importanti ricerche spinte soprattutto dalla convinzione di essere vicini alla realizzazione di nuove interfacce in grado di collegare l'individuo ad arti meccanici.

Tuttavia, per avere un sostanziale progresso in tal senso si dovette aspettare fino al 2003 quando, utilizzando l'incremento e la diminuzione del ritmo μ come segnali di controllo, Pfurtscheller e il suo gruppo di lavoro realizzarono un sistema in grado di far controllare a un paziente un'ortesi della mano, facendogli immaginare i relativi comandi motori. Grazie a questo e ad altri lavori, Pfurtscheller riuscì a dimostrare in modo convincente il potenziale utilizzo di una BCI basata su SMR per la riabilitazione motoria delle funzioni prensili degli arti.

Contemporaneamente, ulteriori importanti passi avanti avvennero grazie al gruppo di lavoro guidato da Birbaumer all'Università di Tübingen. Dopo anni di ricerche sulle onde cerebrali lente, nel 2003 Birbaumer e i suoi colleghi fecero uscire una pubblicazione in cui esponevano la creazione di un macchina ("Thought-Translation Device", TTD) che, grazie all'analisi degli SCP, era in grado di "tradurre" il pensiero in comandi per un dispositivo esterno. In particolare, il dispositivo presentato da Birbaumer integrava un meccanismo di addestramento degli SCP con un programma che permetteva, attraverso continue scelte tra due gruppi di lettere, la comunicazione con l'esterno di pazienti completamente paralizzati.

4.1.3 ETÀ CONTEMPORANEA E RISVOLTI FUTURI

I promettenti risultati dell'applicazione di sistemi BCI nel setting clinico hanno favorito, negli ultimi decenni, lo sviluppo di dispositivi BCI di tipo extra-clinico e commerciale per il pubblico generico (anche detti "consumer-grade BCI", cioè "BCI per il consumatore"). Negli ultimi 15 anni, numerose applicazioni di dispositivi BCI basati sull'analisi in tempo reale di dati da elettroencefalografia (EEG) sono state commercializzate e sono oggi disponibili sul mercato per il largo pubblico per supportare attività quotidiane. Ad esempio, le compagnie statunitensi Emotiv e Neurosky, già a partire dal 2009, sono state pioniere nella commercializzazione di dispositivi BCI a controllo EEG da utilizzare per attività quali il gioco virtuale, la TV interattiva, nonché per il

controllo di sistemi hand-free. In virtù di questa tendenza commerciale, le tecnologie BCI hanno ricevuto grande attenzione anche all'interno dell'industria della telecomunicazione mobile. Ad esempio, nel 2011 è stato messo sul mercato (al prezzo di 99\$) il BCI XWave come accessorio compatibile per i dispositivi Apple iPhone, iPod Touch e iPad per esercitare il controllo di tali dispositivi esclusivamente attraverso l'attività mentale.

Va detto tuttavia che, sebbene la possibilità di acquisto a prezzi progressivamente sempre più competitivi e la sempre maggiore comodità dei mezzi abbia permesso una sempre maggiore diffusione di questi strumenti, soprattutto nella fascia di popolazione tra i 14 e i 24 anni, i risultati ottenuti dalla maggior parte di questi dispositivi è ancora molto limitata e i prezzi di vendita dei prototipi più interessanti nell'ottica di una diffusione di massa sono ancora fuori portata per gran parte della popolazione.

Nuova linfa alla diffusione e allo sviluppo delle BCI è stata data negli ultimi anni dall'interessamento nella materia dell'investitore, visionario e personaggio di spicco della scena economica mondiale Elon Musk che nel 2016 ha fondato la società di neurotecnologie Neuralink con l'intento di dare vita a dispositivi per il trattamento di gravi malattie cerebrali a breve termine. Se l'obiettivo iniziale era quello di un miglioramento della situazione clinica di persone affette da malattie paralizzanti, lo scopo finale, a detta di Musk, è quello di creare un "laccio neurale" tra cervello e macchina ispirandosi al concetto fantascientifico presentato in *The Culture*, una serie di 10 romanzi di Iain M. Banks. Come spiega Musk, lo scopo a lungo termine è raggiungere una totale "simbiosi con l'intelligenza artificiale", che, lo stesso Musk, vede come una minaccia per l'umanità se lasciata incontrollata. [27] Nel 2019 l'azienda di Musk ha presentato un prototipo di interfaccia invasiva altamente innovativa costituita da array composti da fili di elettrodi piccoli e flessibili, con una quantità di 3072 elettrodi distribuiti su 96 fili, denotando un approccio alla BCI con una densità di confezionamento e una scalabilità senza precedenti in un pacchetto clinicamente rilevante. Questo sistema presenta tutti i vantaggi di un'interfaccia invasiva affrontando il problema chirurgico tramite l'utilizzo di un robot in grado di inserire ogni filo individualmente nel cervello con precisione nell'ordine dei micron, evitando così di danneggiare aree cerebrali.

Nonostante gli elevati sforzi fatti negli ultimi decenni e il miglioramento delle tecnologie, soprattutto a causa delle scarse conoscenze dei segnali cerebrali e dei costi elevati, le interfacce sviluppate non hanno avuto risultati significativamente migliori rispetto a quelle sviluppate quasi vent'anni fa e non rappresentano ancora un elemento facilmente e ampiamente utilizzabile né per

la cura clinica a pazienti che soffrono di malattie che provocano danni al sistema neuro-motorio né tanto meno nella vita quotidiana.

Tuttavia, dato l'estremo potenziale beneficio del controllo cerebrale per la tecnologia clinica ed extra clinica e gli enormi margini di miglioramento delle tecnologie e delle tecniche utilizzate, molti studiosi della materia predicono che i sistemi BCI non solo rappresenteranno un metodo per ripristinare completamente o quasi le capacità motorie e cognitive nei pazienti, ma inoltre rimpiazzeranno gradualmente i metodi di interazioni tradizionali con le interfacce digitali (tastiera, touch-screen, mouse e comando vocale) come modalità di interazione preferita dagli esseri umani per interagire con i computer. [28,29]

4.2 NEURALINK: LA NUOVA ERA

Nell'ultimo periodo, a causa degli elevati sforzi economici fatti, dell'attenzione mediatica portata alla materia e delle innovazioni tecnologiche portate nel campo, il progetto di interfaccia cervello-computer che più si è distinto tra tutti è quello di Neuralink.

I risultati ottenuti e l'enorme portata mediatica del progetto non solo hanno dato nuova linfa alla materia ma hanno catturato senza dubbio l'immaginazione collettiva alimentando il pensiero "fantascientifico" della simbiosi uomo-macchina.

Andiamo, dunque, ad analizzare le principali caratteristiche del progetto e dell'ultimo prototipo presentato dal team di Musk, dando spazio alle principali innovazioni tecnologiche portate e parlando anche di quali potrebbero essere le prospettive future guidate dall'esperienza di Neuralink.

4.2.1 OBIETTIVI DI NEURALINK

Neuralink, come già visto nel paragrafo precedente, è una società di neuroscienze che viene fondata nel 2016 dall'imprenditore sudafricano Elon Musk e che raggruppa insieme un team composto da esperti di neuroscienze, biologia e robotica. Poco era veramente noto sull'azienda e sui suoi obiettivi fino a quando, nel luglio del 2019, viene dichiarato attraverso la presentazione del progetto avvenuta presso la California Academy of Sciences che il progetto alla base di Neuralink è quello di un'interfaccia BCI che mira non solo a "capire e curare i disturbi cerebrali" come le interfacce fino ad allora utilizzate in ambito clinico, ma anche a "preservare e migliorare il nostro cervello" e a "creare un futuro ben allineato".[40]

Tra i primi obiettivi del progetto di Neuralink vi è, dunque, senza dubbio l'impegno clinico nel permettere non solo la comunicazione e l'assistenza a persone con gravi disabilità motorie ma anche il ripristino delle capacità neuro-muscolari dei pazienti con gravi danni neurologici (danni cerebrali o al midollo spinale). Il progetto di Neuralink non intende proporre solo la possibilità di leggere i segnali elettrofisiologici di "uscita" del cervello umano per interpretare i pensieri dell'individuo ma anche di stimolare le cellule nervose cerebrali in modo tale da permettere di "dialogare" con esse e di restituire vista, funzionalità degli arti e memoria a persone con disturbi specifici.

Se l'approccio clinico di Neuralink è quello più concreto, l'esperienza dell'azienda nel campo delle BCI non si limita a ciò. Come ha dichiarato lo stesso fondatore di Neuralink durante la presentazione del progetto aziendale avvenuta a luglio del 2019, l'obiettivo del progetto non è solo di restituire autonomia a pazienti con disabilità ma il bioenhancement, ovvero il miglioramento delle nostre performance cognitive e sensoriali grazie all'utilizzo della tecnologia.

"L'idea è quella di raggiungere una specie di simbiosi con l'intelligenza artificiale" ha dichiarato Musk a più riprese. L'obiettivo a lungo termine è dunque quello di creare un'interazione macchina-individuo talmente avanzata da costituire un sistema di acquisizione delle potenzialità tecnologiche da parte dell'individuo.

Il primo, e fino ad ora unico, prototipo presentato da Neuralink nel 2019 all'interno dell'articolo "An Integrated Brain-Machine Interface Platform With Thousands of Channels" presenta progressi interessanti nella tecnologia su cui si fondano le BCI seppur, ovviamente, ancora lontani dagli straordinari obiettivi prefissati.

4.2.2 "AN INTEGRATED BRAIN-MACHINE INTERFACE PLATFORM WITH THOUSANDS OF CHANNELS"

L'interfaccia realizzata da Neuralink si basa su un approccio invasivo intracorticale che, a differenza dei metodi non invasivi visti fino ad adesso, permette la lettura dei singoli segnali neurali per una più precisa individuazione degli schemi cerebrali.

Il sistema ideato è composto da tre componenti principali: sonde polimeriche ultrafini, un robot neurochirurgico ed elettronica personalizzata ad alta densità.

Fili

Il sistema di acquisizione del segnale neurale è composto da un array di 48 o 96 fili polimerici costituiti, a loro volta, da array di “fili” (Figura 7) composti da 32 elettrodi piccoli e flessibili per un totale di 1536 o 3072 elettrodi di acquisizione. Questo gran numero di elettrodi consente un enorme aumento dell'accuratezza, della classificazione e dell'interpretazione dell'attività elettrica cerebrale e un aumento del trasferimento di un elevato volume di dati che possono essere letti, amplificati e inviati a una macchina per l'interpretazione. Le sonde neurali così proposte impiegano una varietà di materiali a film sottile biocompatibili tra i quali quello principale è il poliimmide. Rispetto alle precedenti soluzioni che classicamente utilizzavano array di elettrodi realizzati con metalli rigidi o semiconduttori, l'utilizzo di sonde polimeriche multi-elettrodo sottili e flessibili rappresenta un approccio innovativo che propone una risposta immunitaria ridotta e una migliore biocompatibilità, consentendo al contempo ai fili di spostarsi con il movimento del cervello ed evitare la vascolarizzazione cerebrale.

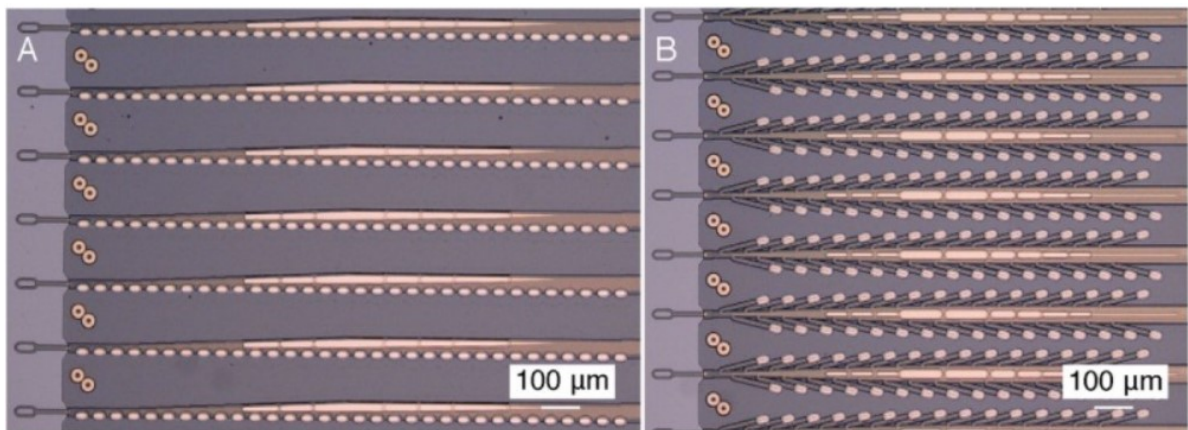


Figura 7: Due possibili configurazioni degli array di elettrodi presenti nelle sonde polimeriche. (A) Sonda "Linear Edge", con 32 contatti di elettrodi distanziati di $50\ \mu\text{m}$. (B) Sonda "Tree" con 32 contatti di elettrodi distanziati di $75\ \mu\text{m}$. Figura adattata da [5].

Ogni array a film sottile è composto da un'area "filettata" che presenta contatti e tracce di elettrodi e un'area "sensore" in cui il film sottile si interfaccia con chip integrati personalizzati che consentono l'amplificazione e l'acquisizione del segnale. I fili di un array misurano $4\text{-}6\ \mu\text{m}$ di diametro con una lunghezza di 20mm . Per gestire questi fili lunghi e sottili prima dell'inserimento, vengono posizionati su una pellicola di parilene-c legata ai chip alla quale rimangono attaccati fino a quando, al momento dell'inserimento, il robot chirurgico non li stacca. Ciascun filo termina

inoltre con un anello di $16 \times 50 \mu\text{m}^2$ che, come vedremo, aiuta l'inserimento dei dispositivi nella corteccia del paziente.

Robot

Le dimensioni ridotte e la flessibilità dei singoli fili rendono difficile l'impianto e creano un processo molto lento e noioso. Per superare questo ostacolo, Neuralink ha creato un robot chirurgico (Figura 8) in grado di inserire individualmente ogni filo con elevata precisione e sicurezza evitando la vascolarizzazione superficiale e mirando a specifiche zone cerebrali.

La testa di inserimento del robot è costituita da un unico gruppo pinzetta-ago sostituibile rapidamente. La punta dell'ago è progettata sia per agganciarsi agli anelli di inserimento, per il trasporto e l'inserimento di singoli fili, sia per penetrare nelle meningi e nel tessuto cerebrale. L'ago è azionato da un motore lineare, che consente velocità di inserimento variabili e una rapida accelerazione di retrazione (fino a 30.000 mm/s^2) per favorire la separazione della sonda dall'ago. La pinzetta invece è un filo di tungsteno lungo $50 \mu\text{m}$ piegato in punta e azionabile sia assialmente che rotazionalmente: viene utilizzato sia come supporto per le sonde durante il trasporto sia come guida per garantire che i fili vengano inseriti lungo il percorso dell'ago.

Questo robot chirurgico esegue questo compito attraverso l'utilizzo di immagini provenienti da quattro telecamere differenti focalizzate sull'ago durante l'inserimento. Le immagini, in particolare, vengono utilizzate durante l'operazione per guidare l'ago nel cappio del filo, il targeting dell'inserimento, la visualizzazione dell'inserimento in tempo reale e la verifica dell'inserimento. La testa dell'inseritore contiene sei moduli luminosi indipendenti, ciascuno in grado di illuminare indipendentemente con 405 nm, 525 nm e 650 nm o luce bianca. Le diverse illuminazioni della luce consentono una migliore visualizzazione dei fili utilizzati e della corteccia cerebrale del paziente e consentono al robot di illuminare e localizzare con precisione il cappio del filo per infilare l'ago e di inserire con precisione le sonde nella superficie corticale. Attraverso un meccanismo software integrato personalizzato vengono delineati i siti di inserimento in un quadro di coordinate con punti di riferimento posti sul cranio e pianificati i percorsi di inserimento ottimali per evitare sollecitazioni su fili e, soprattutto, gravi danni cerebrali per il paziente. Il robot registra i siti di inserimento e i percorsi selezionati nel sistema di coordinate individuato, che, combinato con il rilevamento della profondità, consente al sistema robotico un preciso targeting delle strutture cerebrali anatomiche.

Il robot è dotato di una modalità di inserimento automatico, che può inserire fino a sei fili (192 elettrodi) al minuto. Sebbene l'intera procedura di inserimento possa essere dunque automatizzata, il chirurgo mantiene il pieno controllo sull'intera procedura e, se lo desidera, può apportare microregolazioni manuali alla posizione del filo prima di ogni inserimento nella corteccia.

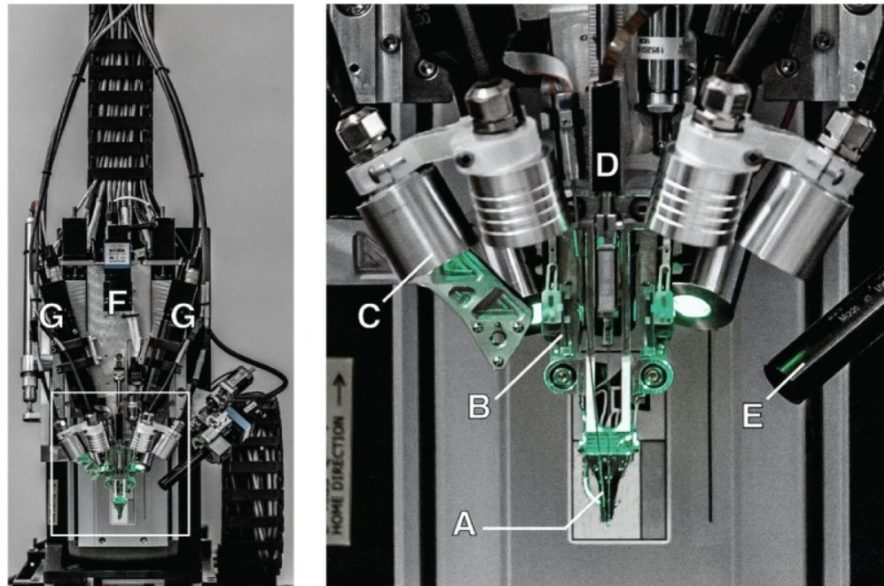


Figura 8: Il robot chirurgico con vista ingrandita della testa di inserimento. (A) Testa pinza-ago. (B) Sensore di posizione del cervello. (C) Moduli luminosi con più lunghezze d'onda indipendenti. (D) Motore dell'ago. (E) Una delle quattro telecamere focalizzate sull'ago durante l'inserimento. (F) Telecamera con vista grandangolare del campo chirurgico. (G) Telecamere stereoscopiche. Figura adattata da [5].

Dopo 19 test su cavie di roditori, l'approccio robotico presentato ha dimostrato una percentuale di successo nell'operazione di inserimento dell'87,1%.

Elettronica

L'elettronica è costruita attorno al circuito integrato specifico per l'applicazione (ASIC) personalizzato da Neuralink, che consiste in 256 amplificatori programmabili individualmente ("pixel analogici"), convertitori da analogico a digitale (ADC) su chip e circuiti di controllo periferici per la serializzazione delle uscite digitalizzate. Negli assemblaggi presentati nell'articolo, un certo numero di ASIC è integrato a sua volta in un circuito stampato standard (PCB). Ogni sistema (Figura 9) è costituito da un array di gate programmabile sul campo, sensori di temperatura, accelerometro e magnetometro in tempo reale. L'uscita del sistema è ottenuta attraverso un normale connettore USB-C per il trasferimento dei dati a larghezza di banda completa.

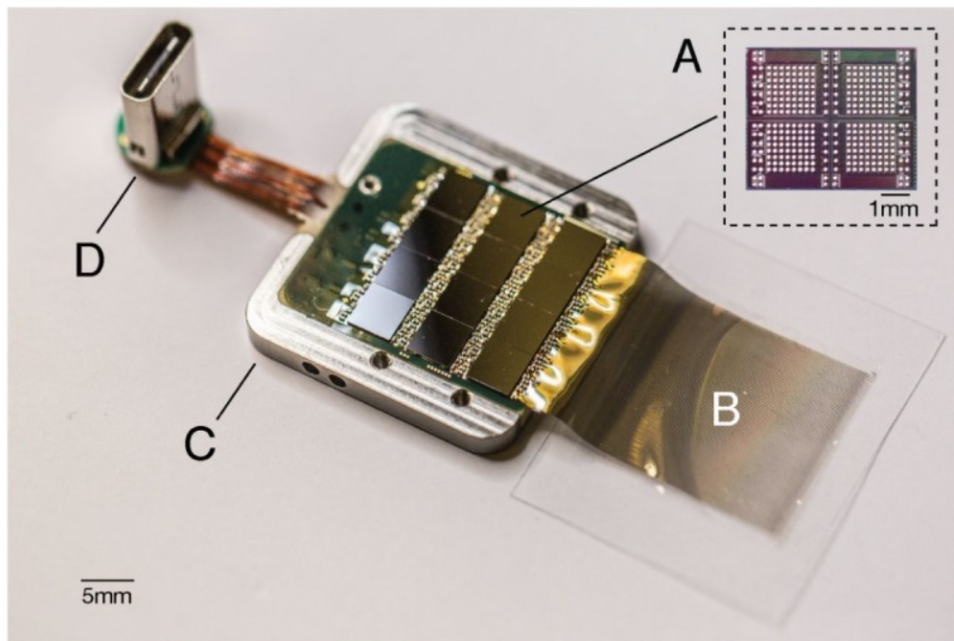


Figura 9: Un dispositivo sensore confezionato. (A) ASIC di elaborazione neurale individuale in grado di elaborare 256 canali di dati. Questo particolare dispositivo confezionato contiene 12 di questi chip per un totale di 3072 canali. (B) Fili polimerici su substrato di parilene-c. (C) Custodia in titanio (coperchio rimosso). (D) Connettore USB-C digitale per alimentazione e dati. Figura adattata da [5].

Una stazione base collegata a Ethernet riceve i segnali e li elabora permettendone la visualizzazione. I dispositivi sono supportati, una volta collegati alla stazione, da un ecosistema software che consente l'usabilità plug-and-play: i dati neurali iniziano automaticamente lo streaming quando viene collegato un cavo. I segnali digitalizzati a banda larga vengono poi elaborati in tempo reale per identificare potenziali d'azione (picchi) utilizzando un algoritmo di rilevamento online.

Risultati

Nell'articolo il team di Neuralink presenta i risultati ottenuti attraverso due specifiche configurazioni costruite. Il "sistema A" impiega un metodo di acquisizione a 1536 canali, di cui solo 1344 possono registrare contemporaneamente, e utilizza l'ASIC Neuralink di ultima generazione. Il "sistema B", invece, possiede un sistema di acquisizione a 3072 canali in grado di registrare tutti contemporaneamente e utilizza una revisione precedente dell'ASIC Neuralink con funzionalità comparabili a quello di nuova generazione ma specifiche prestazionali inferiori.

Il sistema B è stato progettato per massimizzare la densità dei canali e viene utilizzato per applicazioni che richiedono un numero di canali estremamente elevato. Al contrario, il sistema A è stato progettato per facilitare una produzione più rapida e affidabile.

Entrambi i sistemi sono stati installati in ratti maschi di razza Long-Evans e sono state effettuate registrazioni elettrofisiologiche mentre gli animali esploravano liberamente un'arena all'interno della quale potevano muoversi in maniera illimitata.

Nell'articolo sono presentati i risultati, in particolare, di un esperimento che utilizza esclusivamente il sistema A come configurazione del dispositivo. Utilizzando dunque questo sistema, 40 tentativi di inserimento su 44 hanno avuto successo. Su questi 40 tentativi riusciti la resa nella produzione dei picchi nel 43.4% dei canali. In tutti gli esperimenti realizzati dal team di Neuralink basati sul sistema A il meccanismo ha riportato un massimo di resa di produzione di picchi del 70% dei canali utilizzati.

4.2.3 INNOVAZIONI, PROBLEMATICHE E PROSPETTIVE FUTURE

Il sistema di interfaccia cervello-macchina sviluppato da Neuralink presenta numerosi vantaggi rispetto agli approcci visti precedentemente.

La scelta di un'interfaccia invasiva intracorticale con una grande densità di canali permette di ottenere una registrazione dei segnali neurali con pochi eguali tra le applicazioni realizzate fino a questo momento.

Le dimensioni e la composizione delle sonde a film sottile si adattano meglio alle proprietà del materiale del tessuto cerebrale mostrando una maggiore biocompatibilità rispetto alle sonde metalliche o al silicio comunemente utilizzate nelle precedenti applicazioni invasive.

La possibilità di scegliere, attraverso il tracciamento ad altissima precisione, siti dove inserire le sonde, anche nelle strutture sottocorticali, e la realizzazione del meccanismo robotico chirurgico consente di creare geometrie di array personalizzate per prendere di mira specifiche regioni cerebrali evitando sia la vascolarizzazione sia danni cerebrali al soggetto. Questa caratteristica è importante per la creazione di un'interfaccia cervello-macchina ad alte prestazioni, poiché la distribuzione degli elettrodi può essere personalizzata in base ai requisiti necessari al caso.

La miniaturizzazione e il design dell'ASIC Neuralink offre una grande flessibilità nella progettazione del sistema e supporta conteggi di canali molto elevati entro limiti pratici di dimensioni e potenza. Inoltre, la capacità, anche se non dimostrata nella pubblicazione del 2019, dei circuiti applicati nella corteccia delle cavie non solo di raccogliere ed elaborare i dati elettrici neuronali ma anche di stimolare elettricamente attraverso ogni canale apre le strade a prospettive importanti. La modulazione dell'attività neurale rappresenterà, secondo i creatori dell'interfaccia,

una parte importante delle interfacce cliniche cervello-macchina di prossima generazione, ad esempio, per fornire un senso del tatto o propriocezione durante l'utilizzo di neuroprotesi.

Andando un po' oltre gli aspetti tecnologici innovativi, un'idea così radicale come quella proposta dall'interfaccia di Neuralink fa sorgere molte domande su problematiche che riguardano la sua utilizzabilità a breve termine.

Il primo problema riguarda i rischi dell'operazione di impianto dei chip. Nonostante i miglioramenti ottenuti grazie alla realizzazione di un impianto di piccole dimensioni e all'approccio chirurgico robotizzato ad elevata precisione, i rischi per la salute dei soggetti sottoposti all'operazione, come dimostrano la percentuale di successo dell'inserimento nelle cavie pari a 87,1%, rimangono ancora elevati sebbene non ancora dimostrati sull'uomo.

Tra i problemi pratici vi è, ad esempio, l'utilizzo, nell'installazione del dispositivo, di un approccio robotico guidato da un neuroscienziato. Sebbene, infatti, l'impianto del dispositivo richieda sia un robot che un neurochirurgo, il neurochirurgo necessita di un vasto addestramento per imparare ad utilizzare la macchina e aumentare il comfort con essa. Proprio questa formazione necessaria richiesta per operare con il dispositivo è un fattore generale che contribuisce alla lenta introduzione di veri sistemi robotici nella neurochirurgia e, ovviamente, Neuralink non è escluso da questo fenomeno.

Un altro ovvio problema riguarda l'enorme costo della tecnologia che, allo stesso modo di buona parte delle BCI precedentemente realizzate, rappresenta al giorno d'oggi una delle problematiche principali legate a questi dispositivi rendendoli, per il momento, elitari.

Ultime, ma non meno importanti, sono le spiacevoli conseguenze future alle quali potrebbe portare l'utilizzo in modo massiccio di questo tipo di tecnologia nelle dinamiche di massa, sollevate soprattutto nell'ultimo periodo dall'enorme riscontro mediatico avuto dal progetto. Se da un lato questo dispositivo, come altri, prevede di migliorare la qualità della vita generale, dall'altro queste nuove tecnologie portano con loro la preoccupazione di poter essere, in futuro, facilmente manipolabili dall'esterno con conseguenze devastanti dal punto di vista sociale e della salute dell'individuo.

In sintesi, sebbene sia necessario affrontare sfide tecnologiche e pratiche significative prima che un dispositivo come quello presentato sia adatto per l'applicazione clinica, la nuova neurointerfaccia di Elon Musk e Neuralink ha tutte le possibilità di diventare un vero passo avanti

verso la prossima generazione di interfacce cervello-macchina utilizzabili per applicazioni cliniche e non cliniche.

CONCLUSIONE

Nonostante le problematiche legate ad aspetti tecnologici e pratici che ne hanno impedito la massiccia diffusione, le interfacce cervello-computer rappresentano uno dei sistemi di comunicazione più interessanti presenti in ambiente tecnologico.

Come abbiamo visto nell'ultimo capitolo, molti difetti e problemi legati ai modelli di interfaccia cervello-computer realizzati in passato, sono stati in parte risolti grazie all'introduzione di nuove tecnologie ed approcci alternativi.

Attraverso l'utilizzo di metodiche invasive intracorticali, permesso da un approccio chirurgico robotizzato, le problematiche di scarsa ampiezza del segnale e bassa risoluzione spaziale relative all'utilizzo dell'EEG, che rappresenta il sistema di acquisizione maggiormente utilizzato per le BCI fino ad ora, sono state positivamente superate.

Il problema riguardo la biocompatibilità, che rappresenta un ostacolo comune in tutti i dispositivi impiantabili, è stato risolto per mezzo di utilizzo di materiali polimerici del tutto innovativi per il tipo di applicazione.

L'elettronica d'avanguardia, che in futuro permetterà un collegamento non cablato dell'interfaccia con l'esterno, ha permesso una raccolta e un trattamento senza precedenti dei segnali registrati dalla corteccia.

Sebbene dunque molte problematiche relative a questo tipo di tecnologie siano ancora presenti (elevati costi, rischi dovuti alle metodiche invasive, non affidabilità delle metodiche non invasive, scarsa conoscenza dei segnali cerebrali) il progresso tecnologico ha permesso negli ultimi anni di giungere allo sviluppo di interfacce dai risultati che fino a pochi decenni fa sarebbero stati considerati fantascientifici.

Proprio per questo motivo, dati gli ultimi conseguimenti e l'enorme potenziale che hanno queste tecnologie, le BCI possono essere considerate non solo il futuro delle tecnologie assistive per pazienti afflitti da problemi neuromuscolari ma anche il prossimo passo nell'evoluzione del rapporto tra uomo e macchina nella vita quotidiana.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Silverthorn. 2020. Fisiologia Umana. Un approccio integrato. Pearson. Ottava edizione.
- [2] Vaughan TM, Heetderks WJ, Trejo LJ, Rymer WZ, Weinrich M, Moore MM, Kübler A, Dobkin BH, Birbaumer N, Donchin E, Wolpaw EW, Wolpaw JR. 2003. Brain-computer interface technology: a review of the Second International Meeting. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.
- [3] Federici S, Scherer M. J. 2013. Manuale di valutazione delle tecnologie assistive. Pearson.
- [4] Mattioni L. 27 agosto 2019. Guidare un braccio robotico con il cervello: la Brain-Computer Interface. State of Mind. Il giornale delle scienze psicologiche.
- [5] Musk E, Neuralink. 2019 An Integrated Brain-Machine Interface Platform With Thousands of Channels. J Med Internet Res.
- [6] Federico Carpi, Danilo De Rossi. 2013. Fenomeni Bioelettrici. Potenziali elettroencefalografici e potenziali evocati. Research Center “E. Piaggio” Faculty of Engineering, University of Pisa.
- [7] Roskies A, Petersen S. 1999. Visualizzare il funzionamento del cervello umano. Frontiere della vita. Enciclopedia Treccani.
- [8] Mak JN, Wolpaw JR. 2009. Clinical Applications of Brain-Computer Interfaces: Current State and Future Prospects. IEEE Rev Biomed Eng.
- [9] The Society for Neuroscience. 2002. Brain Facts: A Primer on the Brain and Nervous System. Fourth edition.
- [10] Chiarelli AM, Zappasodi F, Di Pompeo F, Merla A. 2017. Simultaneous functional near-infrared spectroscopy and electroencephalography for monitoring of human brain activity and oxygenation: a review. Neurophotonics.
- [11] G. Schalk, E. C. Leuthardt. 2011. Brain-Computer Interfaces Using Electrocorticographic Signals. IEEE Reviews in Biomedical Engineering.
- [12] Mecarelli O, Coppola G, Elia M, Franzoni E, Mastrangelo M, Monti F, Muscas G, Striano S. Elettroencefalografia Standard e Prove di Attivazione. Gruppo di Studio LICE “Metodiche Neurofisiologiche in Epilettologia”.
- [13] Barsotti M. 2010/2011. Metodi di analisi di segnali EEG in applicazioni di Brain-Computer Interface. Tesi di specializzazione in “Ingegneria Biomedica”. Università degli studi di Pisa.

- [14] Aloise F. 2009/2010. Sviluppo di un sistema Brain-Computer Interface per il controllo ambientale. Tesi di dottorato di ricerca in “Sistemi e tecnologie per lo spazio”. Università degli studi di Roma “Tor Vergata”.
- [15] Bracale M. 2002. Rassegna sui potenziali evocati. Università degli Studi di Napoli Federico II. Università degli Studi di Napoli Federico II.
- [16] Fois S. Le onde cerebrali. Come funziona il cervello. studioneurofeedback.it.
- [17] Nicolas-Alonso LF, Gomez-Gil J. 2012. Brain Computer Interfaces, a Review. Department of Signal Theory. Communications and Telematics Engineering. University of Valladolid.
- [18] Jarmolowska J. 2011/2012. Nuovi sistemi di comunicazione alternativa basati su Brain-Computer Interface. Tesi di dottorato di ricerca in “Neuroscienze e scienze cognitive”. Università degli studi di Trieste.
- [19] Lebedev MA, Nicolelis MA. 2006. Brain-machine interfaces: past, present and future. *Trends Neurosci*.
- [20] Farwell LA, Donchin E. 1988. Talking off the top of your head: toward a mental prosthesis utilizing event-related brain potentials. *Electroencephalogr. Clin Neurophysiol*.
- [21] Micera S, Carpaneto J, Dario P. Interfacce neurali invasive corticali e periferiche. ARTS e CRIM Lab, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa.
- [22] Saha Simanto, Mamun Khondaker A., Ahmed Khawza, Mostafa Raqibul, Naik Ganesh R., Darvishi Sam, Khandoker Ahsan H., Baumert Mathias. 2021. Progress in Brain Computer Interface: Challenges and Opportunities. *Frontiers in Systems Neuroscience*.
- [23] Vidal, J. J. 1973. Toward direct brain-computer communication. *Annu. Rev. Biophys. Bioeng.*
- [24] Jonathan R. Wolpaw, Niels Birbaumer, William J. Heetderks, Dennis J. McFarland, P. Hunter Peckham, Gerwin Schalk, Emanuel Donchin, Louis A. Quatrano, Charles J. Robinson, and Theresa M. Vaughan. 2000. Brain-computer interface technology: a review of the First International Meeting. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*.
- [25] Allison BZ, Wolpaw EW, Wolpaw JR. 1991. Brain-computer interface systems: progress and prospects. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*.

- [26] Jonathan R. Wolpaw, Dennis J. McFarland, Gregory W. Neat, Catherine A. Forneris. 1991. An EEG-based brain-computer interface for cursor control. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*.
- [27] Newitz, Annalee. 27 marzo 2017. Elon Musk sta creando una società che collegherà cervelli e computer. *Ars Technica*.
- [28] B. Dupont. 2013. Cybersecurity Futures: How Can We Regulate Emergent Risks? *Technology Innovation Management Review*.
- [29] Barcellona G. S. 20 maggio 2020. Elon Musk: "Pronto il collegamento cerebrale fra uomo e macchina in un anno". *Repubblica*
- [30] Donchin Emanuel, Spencer Kevin, Wijesinghe Ranjith. 2000. The Mental Prosthesis: Assessing the Speed of a P300-Based Brain-Computer Interface. *IEEE transactions on rehabilitation engineering: a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*.
- [31] Funk Markus, Raschke Michael. 2013. Brain Painting: Action Paintings based on BCI-Input.
- [32] Duvinage M., Castermans T., Petieau M. 2013. Performance of the Emotiv EPOC headset for P300-based applications. *BioMed Eng OnLine*.
- [33] Ravden e J. Polich. On P300 measurement stability: habituation, intra-trial block variation, and ultradian rhythms. *Biological psychology*, vol. 51, n. 1, pagg. 59–76, 1999.
- [34] Erich E. Sutter. 1992. The brain response interface: communication through visually induced electrical brain responses. *Journal of Microcomputer Applications*.
- [35] M. T. Al-maqtari, Z. Taha and M. Moghavvemi, 2009. Steady state-VEP based BCI for control gripping of a robotic hand. 2009 International Conference for Technical Postgraduates (TECHPOS)
- [36] Birbaumer N, Kübler A, Ghanayim N, Hinterberger T, Perelmouter J, Kaiser J, Iversen I, Kotchoubey B, Neumann N, Flor H. 2000. The thought translation device (TTD) for completely paralyzed patients. *IEEE Trans Rehabil Eng*.
- [37] Pfurtscheller G, Neuper C, Müller GR, Obermaier B, Krausz G, Schlögl A, Scherer R, Graimann B, Keirnath C, Skliris D, Wörtz M, Supp G, Schrank C. 2003. Graz-BCI: state of the art and clinical applications. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*.

- [38] Choi, Kyuwan & Cichocki, Andrzej. 2008. Control of a Wheelchair by Motor Imagery in Real Time.
- [39] Wolpaw, J. R., & McFarland, D. J. 2004. Control of a two-dimensional movement signal by a noninvasive brain-computer interface in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(51), 17849–17854.
- [40] Fiani B, Reardon T, Ayres B, et al. (30 marzo 2021) Un esame degli usi futuri e delle direzioni future di Neuralink: l'interfaccia cervello-macchina. *Cureo* 13(3): e14192.
- [41] Pisarchik AN, Maksimenko VA, Hramov AE. 2019. Dalla nuova tecnologia alle nuove applicazioni: commento su "Una piattaforma integrata di interfaccia cervello-macchina con migliaia di canali" di Elon Musk e Neuralink. *J Med Internet Res*.