



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

INTERFACCE NEURALI PER APPLICAZIONI BIOMEDICHE

Brain-Computer Interfaces for biomedical applications

Relatore: Prof. MENEGHESSO GAUDENZIO

Laureanda: BONATO BEATRICE

ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022

Data di laurea 20 Settembre 2022

Introduzione

1. Il neurone
 - 1.1. Struttura neurone
 - 1.2. Potenziali di membrana e potenziali d'azione
2. Il sistema nervoso
 - 2.1. Struttura del sistema nervoso
 - 2.2. Sistema nervoso centrale (SNC)
 - 2.2.1. Corteccia cerebrale e controllo della funzione motoria
 - 2.2.2. Segnale EEG
3. Interfacce neurali (BCI)
 - 3.1. Funzioni
 - 3.2. Struttura interfacce neurali (BCI)
 - 3.2.1. BCI non invasive
 - 3.2.2. BCI invasive
4. Elettroencefalografo
 - 4.1 parte analogica
 - 4.2 parte digitale
5. Applicazioni interfacce neurali
 - 5.1. Segnali di controllo EEG: MI, P300, SSVEP
 - 5.2. Applicazioni: BCI Speller
6. Conclusioni

Bibliografia

INTRODUZIONE

Le interfacce neurali (BCI) sono dispositivi che si occupano di realizzare un canale di comunicazione artificiale diretto tra cervello e un dispositivo esterno attraverso l'uso di appositi sensori e senza coinvolgere processi motori. Le BCI quindi registrano, amplificano ed interpretano gli impulsi nervosi della corteccia per poi fornire un output specifico. Tutto ciò è possibile grazie al fatto che in ogni istante il nostro cervello genera milioni di impulsi nervosi, cioè i segnali elettrici costituenti le onde cerebrali. Tali onde cerebrali possono essere rilevate da elettrodi metallici posizionati in prossimità delle zone cerebrali di interesse, a diversi livelli di profondità. Da qui, una cruciale distinzione tra le BCI invasive, semi-invasive e non invasive; rispettivamente, le prime sono installate in una parte più profonda del cervello mentre le seconde sulla superficie di esso e, infine, le ultime non necessitano un'operazione chirurgica e sono attualmente i sistemi più utilizzati nel campo delle interfacce neurali. Nel contesto dell'ingegneria biomedica e della neuroingegneria, il ruolo svolto dalle BCI è nella direzione di sistemi di supporto funzionale e ausilio per persone con disabilità, con l'obiettivo di sviluppare interfacce neurali in grado di studiare con dettaglio i principi di funzionamento del cervello e delle malattie che lo colpiscono, per mettere a punto dispositivi per il supporto di persone con disfunzioni motorie, fornendo loro un modo alternativo per comunicare e interagire col mondo esterno, e dispositivi per diagnosi e terapia di malattie come epilessia, Alzheimer e Parkinson [1][2][3].

In questa tesi presenterò i concetti fondamentali che stanno alla base delle interfacce neurali e delle loro applicazioni. Comincerò esponendo il neurone, unità funzionale del sistema nervoso, specializzato per ricevere, elaborare e trasmettere le informazioni attraverso segnali elettrici e chimici. Spiegherò l'importanza del sistema nervoso centrale nei processi mentali e nelle azioni di controllo dell'uomo concentrandomi in particolar modo sulla corteccia cerebrale e sul ruolo che riveste nel controllo delle più importanti capacità cognitive e nella gestione dei movimenti volontari. Parlerò del segnale elettroencefalografico (EEG), ossia la misura dell'attività elettrica cerebrale che è il segnale alla base delle acquisizioni dalle interfacce neurali le quali lo elaborano ed interpretano per successivi scopi applicativi di vario genere. Sarà poi esposta una presentazione generale delle BCI attualmente presenti e la loro fondamentale distinzione in BCI invasive e non invasive, con particolare attenzione alle BCI non invasive che sono attualmente quelle più utilizzate. A questo proposito ho esposto lo strumento che sta alla base delle acquisizioni delle BCI non invasive ossia l'elettroencefalografo, concentrandomi sulla parte analogica che consente l'acquisizione e amplificazione del segnale EEG eliminandone i disturbi indesiderati. Infine per concludere ho

portato l'impiego delle BCI in ambito clinico, in particolare ho presentato una delle primissime applicazioni delle BCI nella realtà quotidiana, i BCI-Speller, strumenti di supporto funzionale che permettono a pazienti impossibilitati a comunicare con gli altri a causa di varie disabilità motorie di interagire col mondo esterno attraverso il solo pensiero.

1. IL NEURONE

1.1. STRUTTURA NEURONE

I neuroni sono i componenti fondamentali del tessuto nervoso e formano circuiti complessi in grado di ricevere, elaborare, conservare e trasmettere l'informazione con grande rapidità anche a notevole distanza all'interno del corpo umano.

Ogni neurone è costituito da un voluminoso corpo cellulare, contenente il nucleo e il citoplasma e da lunghi prolungamenti che appartengono a due tipi: i dendriti, che insieme al corpo cellulare ricevono e trasformano in impulsi nervosi gli stimoli provenienti dall'ambiente esterno o interno, e l'assone, che in genere conduce gli impulsi distalmente rispetto al corpo cellulare. Per questo motivo il neurone è polarizzato.

Mediante questi prolungamenti citoplasmatici, ogni neurone è correlato anatomicamente e funzionalmente con altri neuroni o con le cellule degli organi effettori. I neuroni si differenziano da tutte le altre cellule per il fatto di essere cellule eccitabili, ovvero capaci di ricevere uno stimolo da altri neuroni o da un organo di senso e di trasformarlo in un impulso elettrico.

Il trasferimento di informazioni tra le cellule nervose è operato dai neurotrasmettitori, il cui messaggio viene riconosciuto dalla cellula ricevente e tradotto in risposte biologiche in corrispondenza di una struttura specializzata detta 'sinapsi'. Tutte le attività nervose, dalle più semplici attività riflesse alle funzioni superiori, come apprendimento e memoria, dipendono dal trasferimento di informazioni tra cellule nervose e quindi dal numero di sinapsi e dall'efficienza di ciascuna sinapsi nel rilasciare il neurotrasmettitore. La trasmissione sinaptica riveste quindi un ruolo chiave per comprendere il funzionamento del sistema nervoso, infatti numerose patologie neurologiche dipendono da alterazioni funzionali della trasmissione sinaptica.

Esistono due differenti tipi di sinapsi: la sinapsi chimica e la sinapsi elettrica. La maggior parte delle sinapsi impegnate nella trasmissione di segnali nel SNC dell'uomo è rappresentata da sinapsi chimiche. In questo tipo di sinapsi, il primo neurone secerne a livello delle sue terminazioni nervose una sostanza chimica detta "neurotrasmettitore" che a sua volta agisce su proteine recettrici della membrana del neurone ricevente per eccitarlo, inibirlo o modificarne la sensibilità. Il neurotrasmettitore modifica la permeabilità ionica della membrana postsinaptica, generando un cambiamento del potenziale di membrana detto potenziale postsinaptico. Questo tipo di sinapsi è particolarmente adatto a trasmettere segnali nel SNC in quanto il segnale è trasmesso sempre in un'unica direzione (conduzione

unidirezionale) dal neurone presinaptico al neurone postsinaptico. Nelle sinapsi elettriche invece il citoplasma di cellule adiacenti è connesso direttamente attraverso raggruppamenti di canali ionici chiamati giunzioni comunicanti che permettono il libero passaggio di ioni dall'interno di una cellula a quella successiva.

Sebbene la maggior parte delle sinapsi presenti nel cervello sia di tipo chimico, all'interno del SNC possono coesistere e interagire tra loro sinapsi elettriche e sinapsi chimiche [1].

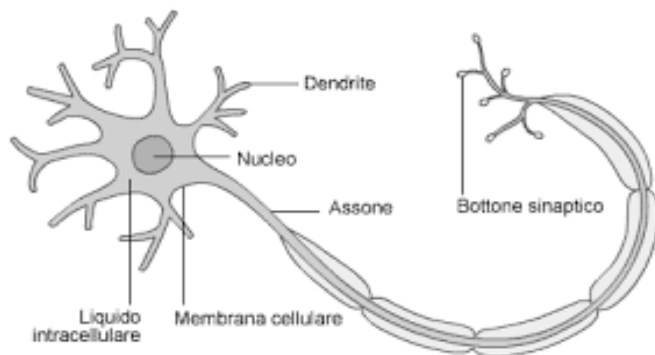


Figura 1: struttura neurone (Montalto et al., April 2018)

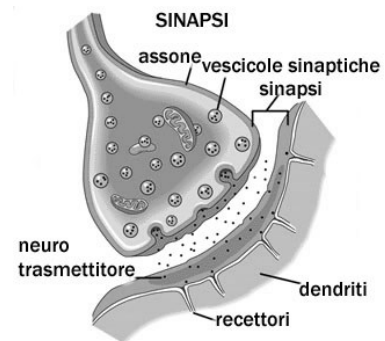


Figura 2: struttura sinapsi chimica (<http://www.pharmaceuticalchemistry.altervista.org/le-sinapsi-.html>)

1.2. POTENZIALI DI MEMBRANA E POTENZIALI D'AZIONE

In quasi tutte le cellule dell'organismo è presente una differenza di potenziale elettrico tra i due lati della membrana cellulare. Alcune cellule come quelle nervose e quelle muscolari, sono in grado di generare rapidi impulsi elettrochimici a livello della membrana, e questi impulsi sono utilizzati per trasmettere segnali lungo la membrana stessa. La differenza di concentrazione ionica attraverso una membrana selettivamente permeabile può in condizioni opportune generare un potenziale di membrana, le cui modificazioni dipendono da potenziali da diffusione che si modificano rapidamente.

Quando le fibre nervose si trovano nello stato di "riposo", sono caratterizzate da un potenziale di membrana totale di circa -90mV , ossia il potenziale all'interno della fibra è di 90mV più negativo rispetto al potenziale del liquido extracellulare presente all'esterno della fibra stessa. Il potenziale di riposo ha origine da diversi fattori, i più importanti sono: il potenziale da diffusione del potassio, il potenziale da diffusione del sodio, e il contributo della pompa sodio-potassio.

Il potenziale da diffusione è dovuto principalmente alla diversa concentrazione degli ioni potassio (K^+) e sodio (Na^+) tra i due lati della membrana. Il contributo del potenziale da diffusione del potassio (K^+) è data dal fatto che esso è molto più concentrato all'interno della membrana della fibra nervosa rispetto all'esterno, e ipotizzando che la membrana sia permeabile solo agli ioni potassio e impermeabile a tutti gli altri ioni, a causa dell'elevato gradiente di ioni K^+ all'interno della membrana, essi tenderanno a diffondere all'esterno, determinando così una condizione di elettropositività all'esterno della membrana e di elettronegatività all'interno, il cui potenziale determinato attraverso l'equazione di Nernst (corrispondente al rapporto tra la concentrazione di ioni potassio all'interno e quella all'esterno) è di $-94mV$. Il contributo del sodio nel potenziale da diffusione è invece dovuto al fatto che lo ione Na^+ è molto più concentrato all'esterno della membrana rispetto all'interno, di conseguenza sempre ipotizzando la permeabilità della membrana solo agli ioni sodio, si avrebbe la diffusione di ioni sodio verso l'interno della membrana generando così un potenziale di membrana (determinato sempre attraverso l'equazione di Nernst) di $+61mV$, con polarità opposta rispetto a quella del potassio. Nella realtà, essendo la membrana altamente permeabile al potassio ma solo poco permeabile al sodio la diffusione del potassio contribuirà molto più della diffusione del sodio, e quindi applicando l'equazione di Goldman (equazione per calcolare il potenziale da diffusione quando la membrana è permeabile a diversi ioni) si ottiene un potenziale di riposo totale per l'interno della fibra di $-86mV$.

La presenza in tutte le membrane cellulari della pompa sodio-potassio Na^+-K^+ , permette il trasporto attivo degli ioni sodio e potassio attraverso la membrana, a ogni ciclo vengono espulsi all'esterno tre ioni Na^+ e vengono trasportati all'interno due ioni K^+ , determinando così una perdita continua di cariche positive dall'interno della membrana; si genera così una carica negativa addizionale di $-4mV$ all'interno che si aggiunge a quella generata dalla diffusione, si ottiene così il valore del potenziale della membrana a riposo di $-90mV$ dovuto alla concomitanza di questi fenomeni.

I segnali nervosi si trasmettono proprio mediante rapide variazioni nel potenziale di membrana che si propagano velocemente lungo la membrana delle fibre nervose, detti "potenziali d'azione". I potenziali d'azione iniziano con una repentina variazione del potenziale di membrana, che passa dal valore negativo del potenziale di riposo a un valore positivo, ripristinando poi in modo quasi altrettanto repentino il potenziale negativo. Il potenziale d'azione si propaga lungo la fibra fino alla sua estremità conducendo così il segnale nervoso. Ciò avviene in tre fasi: nella fase di riposo la membrana è polarizzata a $-90mV$. Nella fase di depolarizzazione la membrana diventa permeabile agli ioni sodio i quali entrano nell'assone portando il potenziale verso valori positivi, depolarizzando la fibra. Infine

nella fase di ripolarizzazione, pochi decimi di millisecondo dopo i canali del sodio si chiudono e quelli del potassio si aprono facendo uscire quest'ultimi dalla membrana ripristinando il potenziale di membrana ai valori negativi del potenziale di riposo, ripolarizzando così la membrana. Il potenziale d'azione inizia grazie ad un circuito a feedback positivo che apre i canali del sodio: se un qualsiasi evento determina una variazione del potenziale verso valori positivi, cominceranno ad aprirsi i canali del sodio che faranno entrare ioni sodio all'interno della membrana aumentando ulteriormente il potenziale di membrana, di conseguenza si aprono altri canali del sodio ed entrano altri ioni sodio. Inoltre, il potenziale d'azione insorto in qualunque punto della membrana eccita le parti adiacenti, cioè si propaga lungo la membrana.

Per quanto riguarda i meccanismi di insorgenza del potenziale d'azione, qualsiasi fattore capace di far diffondere un numero sufficiente di ioni sodio attraverso la membrana cellulare può attivare il processo di apertura dei canali sodio. Questa apertura può derivare da una semplice alterazione meccanica della membrana, da un'interazione chimica con la membrana o dal passaggio di elettricità attraverso la membrana. Queste modalità sono utilizzate in diverse parti dell'organismo per determinare l'insorgenza di potenziali d'azione nervosi e muscolari: la compressione meccanica eccita i terminali nervosi nella cute, i neurotrasmettitori chimici trasmettono segnali da un neurone all'altro nel cervello, e la corrente elettrica trasmette segnali tra cellule muscolari adiacenti nel cuore e nell'intestino. Ad ogni modo qualsiasi potenziale d'azione può generarsi solo dopo aver superato una determinata soglia detta "soglia di attivazione del potenziale d'azione" che consiste nel riuscire ad aumentare il potenziale di membrana in maniera sufficiente a innescare il circuito a feedback positivo che apre i canali sodio.

Il metodo più utilizzato per eccitare una fibra nervosa o muscolare in laboratorio consiste nella stimolazione elettrica mediante due piccoli elettrodi applicati sulla superficie esterna della fibra, uno caricato negativamente e l'altro positivamente. Quando la corrente elettrica viene applicata in questo modo, la membrana della fibra viene eccitata a livello dell'elettrodo negativo. Infatti il potenziale d'azione ha origine dall'apertura dei canali sodio voltaggio-dipendenti, che avviene in seguito alla diminuzione della differenza di potenziale tra il liquido intracellulare ed extracellulare: la corrente negativa erogata abbassa il potenziale del liquido extracellulare, facendolo così avvicinare al valore negativo del liquido intracellulare. Questa diminuzione della differenza di potenziale determina l'apertura dei canali del sodio e si genera così un potenziale d'azione. Al contrario la corrente positiva erogata dall'altro elettrodo aumenta la differenza di potenziale determinando quindi uno stato di iperpolarizzazione che fa diminuire l'eccitabilità della fibra anziché generare un potenziale d'azione [1].

2. IL SISTEMA NERVOSO

2.1. STRUTTURA DEL SISTEMA NERVOSO

L'unicità del sistema nervoso è data dalla complessità dei processi mentali e delle azioni di controllo che esso può mettere in atto. Il sistema nervoso, infatti, riceve dai diversi organi di senso milioni di informazioni al minuto, le integra e determina le risposte appropriate che l'organismo dovrà dare. È distinto in sistema nervoso centrale, sistema nervoso periferico e sistema nervoso autonomo. Il sistema nervoso centrale (SNC) è formato dall'encefalo (formato dal cervello, dal cervelletto e dal tronco encefalico), sede delle attività superiori e centro di elaborazione delle informazioni, e dal midollo spinale, che è la via di collegamento tra l'encefalo e il resto del corpo. Il sistema nervoso periferico collega le strutture del SNC alla periferia ed è costituito dai nervi, che raggiungono ogni regione dell'organismo trasportando le informazioni da e verso il SNC. Il sistema nervoso autonomo, che viene distinto in simpatico e parasimpatico, controlla la motilità della muscolatura liscia e la secrezione ghiandolare e presiede a complesse funzioni della vita vegetativa [1].

2.2. SISTEMA NERVOSO CENTRALE (SNC)

Nel sistema nervoso centrale (SNC) si distinguono due parti: l'encefalo e il midollo spinale. L'encefalo è contenuto nella cavità cranica ed è composto dal cervello, dal tronco encefalico e dal cervelletto. Il cervello è la sede delle funzioni integrative superiori; è suddiviso in telencefalo, comprendente gli emisferi cerebrali, uniti tra loro dal corpo calloso, e in diencefalo, costituito dal talamo e dall'ipotalamo. Il tronco cerebrale, formato dal bulbo, dal ponte e dal mesencefalo, continua in alto con il diencefalo, in basso con il midollo spinale e posteriormente con il cervelletto. Il cervelletto è contenuto nella fossa cranica posteriore ed è formato da due porzioni laterali, gli emisferi cerebellari, e una porzione centrale, il verme. Il midollo spinale è la parte terminale del SNC ed è contenuto nel canale vertebrale. Tutte le componenti del SNC sono rivestite da tre membrane, le meningi: la pia madre, a contatto con la superficie del SNC, l'aracnoide, intermedia, e la dura madre, la più esterna, a contatto con la superficie ossea che delimita la cavità cranica e il canale vertebrale. All'interno del SNC sono scavati cavità e canali, quali i ventricoli cerebrali, l'acquedotto di Silvio e il canale midollare. In tutte queste cavità circola il liquido cefalorachidiano, o liquor [1].

2.2.1. CORTECCIA CEREBRALE E CONTROLLO DELLA FUNZIONE MOTORIA

La corteccia cerebrale è lo strato di sostanza grigia che riveste la superficie esterna degli emisferi del cervello. Rappresentante il 42% dell'intera massa cerebrale, la corteccia cerebrale presenta delle evidenti scanalature, che prendono il nome di solchi, alternate a zone rialzate, il cui nome è circonvoluzioni. Dal punto di vista istologico, presenta una caratteristica disposizione in strati delle fibre e dei diversi tipi cellulari che la compongono. Le cellule che la compongono sono di tre tipi: granulari, fusiformi e piramidali.

La corteccia cerebrale riveste un ruolo cardine nel controllo delle più importanti capacità cognitive (es: memoria, apprendimento, calcolo ecc.) e nella gestione delle funzioni sensoriali e dei movimenti volontari; ciò ne fa il principale centro di elaborazione e integrazione delle informazioni nervose presente a livello del sistema nervoso centrale. Per quanto concerne le capacità cognitive, è coinvolta per esempio nella memoria, nell'apprendimento, nella comprensione del linguaggio, nel pensiero, nell'attenzione e nella coscienza; per quanto riguarda le funzioni sensoriali, è implicata nell'udito, nell'olfatto, nella vista, nel tatto e nel gusto; infine, relativamente ai movimenti volontari, contribuisce alla direzione di tutte quelle attività motorie che avvengono dietro il comando di una precisa volontà (es: camminare, correre, muovere le mani ecc.). Per convenzione, la corteccia cerebrale di ciascun emisfero del cervello è idealmente ripartita in 4 aree maggiori, chiamate lobi cerebrali, precisamente: lobo frontale, lobo temporale, lobo parietale e lobo occipitale. Dal punto di vista funzionale invece, è idealmente ripartita in 3 grandi suddivisioni: la corteccia sensitiva, la corteccia motoria e la corteccia associativa. La corteccia sensitiva comprende tutte quelle aree di corteccia cerebrale implicate nelle funzioni sensoriali (udito, olfatto, vista, tatto e gusto). La corteccia motoria include tutte quelle aree di corteccia cerebrale coinvolte nel controllo dei movimenti volontari. Il concetto di corteccia associativa inquadra tutte quelle aree di corteccia cerebrale che integrano le informazioni elaborate dalla corteccia sensitiva.

Generalmente la metà anteriore del lobo parietale è quasi completamente coinvolta nella ricezione e nell'interpretazione dei segnali somatosensitivi, mentre la metà posteriore del lobo parietale è coinvolto in livelli più complessi di elaborazione dei segnali. I segnali visivi terminano nel lobo occipitale e quelli uditivi nel lobo temporale. Invece la porzione di corteccia cerebrale che costituisce la metà posteriore del lobo frontale si definisce corteccia motoria ed è quasi completamente destinata al controllo della contrazione muscolare e ai movimenti del corpo. Parte importante del controllo motorio è data dai segnali provenienti dalle aree corticali sensitive, che informano la corteccia motoria sulla posizione e sui movimenti delle diverse parti del corpo. Il lobo parietale anteriore ha due distinte aree

sensoriali definite corteccia somatosensitiva 1 e corteccia somatosensitiva 2, distinzione dovuta alla diversa organizzazione spaziale delle differenti parti del corpo in queste due aree. Tuttavia la corteccia somatosensitiva 1 è più estesa e più importante della corteccia somatosensitiva 2. Per quanto riguarda la corteccia somatosensitiva 1, ai due emisferi cerebrali arrivano informazioni sensitive provenienti esclusivamente dalla metà controlaterale del corpo, ciò dovuto al fatto che l'emisfero cerebrale destro controlla le funzioni motorie della metà sinistra del corpo umano, mentre l'emisfero cerebrale sinistro controlla le funzioni motorie della metà destra del corpo umano. Nella corteccia sono presenti alcune zone motorie altamente specializzate che sono state individuate studiando sia l'effetto dell'applicazione di stimoli elettrici, sia attraverso l'osservazione di deficit funzionali in seguito a lesioni di regioni specifiche. Le attività della corteccia motoria sono prevalentemente influenzate da informazioni provenienti dal sistema somatosensoriale e da quello uditivo e visivo. Una volta ricevuta l'informazione sensoriale i movimenti volontari, programmati a livello della corteccia cerebrale, vengono eseguiti grazie all'attivazione da parte della corteccia di schemi moti funzionali, integrati a livello di aree cerebrali di livello inferiore (midollo spinale, trinco dell'encefalo, nuclei della base e cervelletto), le quali a loro volta, inviano comandi specifici ai muscoli effettori.

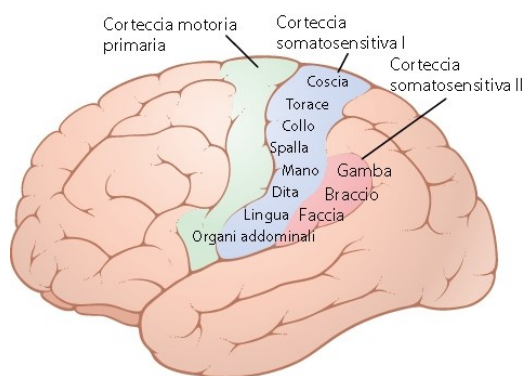


Figura 3: aree corteccia somatosensitiva I e II [1].

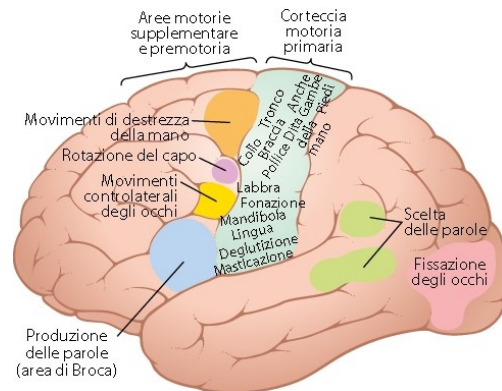


Figura 4: differenti distretti muscolari corporei nella corteccia motoria e altre aree responsabili di movimenti specifici [1].

Come si può immaginare, viste le numerose funzioni delle quali sono responsabili le diverse regioni della corteccia cerebrale, una qualsiasi lesione a carico di essa può portare a conseguenze irreversibili e deficit per la persona colpita. Le lesioni cerebrali comprendono un complesso gruppo di problemi causati da un trauma alla testa. Alcuni di questi problemi derivano da un impatto diretto su una particolare porzione del cranio o del cervello, altri problemi derivano da meccanismi indiretti come lo stiramento e lo strappo dei vasi sanguigni.

Uno degli incidenti più frequenti che danneggia il sistema di controllo motorio è l'ictus che può essere provocato ad un'emorragia cerebrale conseguente alla rottura di un vaso sanguigno o all'ostruzione di una delle arterie principali che irrorano il cervello. In entrambi i casi si ha compromissione dell'irrorazione della corteccia con gravi conseguenze sulla persona provocando diversi gradi di paralisi. La paralisi consiste nella perdita del funzionamento dei muscoli di alcune parti del corpo: la paralisi della metà inferiore del corpo, che include entrambe le gambe, è chiamata paraplegia. Quella degli arti superiori e inferiori, che coinvolge sia le braccia, sia le gambe, è chiamata tetraplegia.

In ogni caso ciò si verifica quando i messaggi che il cervello invia ai muscoli si interrompono per qualche motivo, e può dipendere da molte cause come tumori, incidenti e malattie neurologiche. Oltre all'ictus la paralisi può quindi avvenire a seguito di una lesione del midollo spinale (per esempio a causa di un incidente stradale) o anche a causa di malattie neurologiche come la sclerosi laterale amiotrofica (SLA) o la sclerosi multipla. La SLA è una malattia neurodegenerativa progressiva dell'età adulta, determinata dalla perdita dei motoneuroni spinali, bulbari e corticali, che conduce alla paralisi dei muscoli volontari fino a coinvolgere anche quelli respiratori. I motoneuroni sono le cellule responsabili della contrazione dei muscoli volontari, coinvolti principalmente per il movimento, ma anche per le funzioni vitali, come la deglutizione, la fonazione e la respirazione: la loro degenerazione implica la progressiva paralisi dei muscoli innervati. I motoneuroni arrivano dal cervello al midollo spinale e dal midollo spinale ai muscoli di tutto il corpo. La sclerosi multipla invece è una malattia cronica che colpisce il sistema nervoso centrale dovuta dal fatto che il sistema immunitario attacca il SNC danneggiando la mielina, la tunica che riveste e protegge i nervi, e i nervi stessi. La perdita di mielina (demielinizzazione) si verifica in più aree (da cui il termine "multipla") denominate placche, e provoca la formazione di un tessuto cicatriziale (da cui il termine "sclerosi"). Quando la mielina e le fibre nervose vengono danneggiate, gli impulsi nervosi sono disturbati o interrotti provocando la molteplicità dei sintomi che caratterizzano la malattia, tra cui anche la paralisi.

Altre lesioni di natura diversa del SNC possono portare alla condizione patologica nota come malattia di Parkinson, caratterizzata da rigidità, acinesia (riduzione o perdita della capacità di eseguire i movimenti automatici che caratterizzano l'attività motoria spontanea) e tremore [1].

2.2.2. SEGNALE EEG

L'elettroencefalografia è una tecnica che consente di registrare e visualizzare l'attività elettrica dei neuroni corticali attraverso l'uso di elettrodi e rappresenta uno strumento molto

importante per predire e diagnosticare alcuni tipi di patologie (es. epilessia, tumori) accompagnate da segni caratteristici. L'EEG è usato per descrivere la registrazione dei potenziali elettrici cerebrali i quali sono classificabili in tre categorie: attività spontanea, potenziali evocati, eventi bioelettrici provocati da singoli neuroni. L'attività spontanea determina l'elettroencefalogramma vero e proprio ed è misurata sullo scalpo o, in casi sperimentali/clinici, direttamente sulla corteccia cerebrale. L'attività spontanea è continuamente presente nel cervello. L'ampiezza massima dei potenziali EEG può essere di circa 10-100 μV nel caso di misura sullo scalpo, mentre è possibile rilevare ampiezze di circa 300 μV (o superiori) per registrazioni sulla superficie della corteccia cerebrale. La banda del segnale EEG si estende da circa 1 a 50 Hz anche se tipicamente la maggiore quantità del contenuto informativo si estende fino a 30 Hz. I potenziali evocati sono le componenti del segnale EEG che si presentano in risposta ad uno stimolo (visivo, tattile, uditivo, elettrico, ecc...). Essendo segnali di piccola ampiezza rispetto all'attività spontanea, vengono indotti e analizzati utilizzando in genere treni di impulsi di stimolazione, al fine di registrare segnali multipli e farne una media, così da aumentare il rapporto segnale-rumore (SNR). Gli eventi bioelettrici provocati da singoli neuroni invece possono essere registrati utilizzando dei microelettrodi impiantati direttamente nel tessuto cerebrale per acquisire i segnali delle cellule d'interesse.

I potenziali d'azione trasmessi lungo gli assoni dei neuroni contribuiscono poco al segnale registrato sulla corteccia, poiché essi sono asincroni per la maggior parte degli 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 da stimoli simultanei. In tutte le altre situazioni il segnale EEG è dovuto principalmente all'effetto dei potenziali postsinaptici locali (eccitatori o inibitori) delle cellule della corteccia cerebrale. Ogni potenziale registrabile dalla superficie rappresenta la misura di una differenza di potenziale netta tra l'elettrodo di misura e quello di riferimento. Se tutti i dendriti delle cellule corticali fossero disposti casualmente nella corteccia, la corrente totale sarebbe pressoché nulla. Infatti la variazione di potenziale sulla superficie corticale è dovuta grazie alla distribuzione ordinata e simmetrica di alcune cellule nella corteccia: le cellule piramidali, le quali sono orientate verticalmente nella corteccia, con i loro dendriti disposti parallelamente uno all'altro. La variazione di potenziale di una parte della cellula rispetto ad un'altra crea un campo che imprime una corrente extracellulare; pertanto, una differenza di potenziale risulta misurabile in superficie. Quindi, un ingresso sinaptico continuo crea una serie di dipoli e flussi di corrente risultanti che sono sovrapposti nello spazio e nel tempo e permettendo così l'acquisizione del segnale EEG vero e proprio tramite elettrodi. Le cellule non piramidali

invece nella corteccia non contribuiscono in modo sostanziale alle registrazioni di segnale in superficie [2].

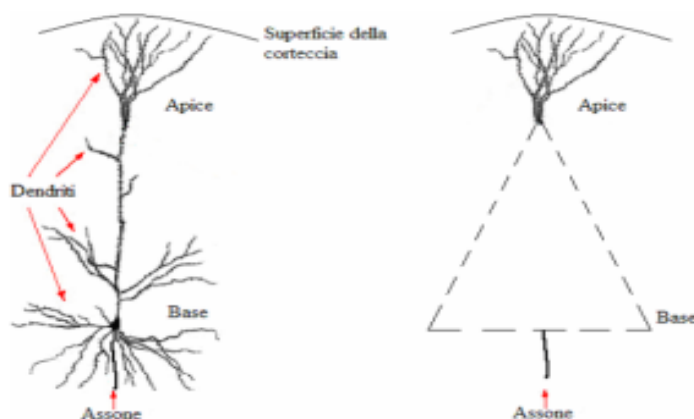


Figura 5: struttura di una cellula piramidale [2]

Le onde del segnale EEG presentano caratteristiche che hanno permesso di caratterizzare almeno quattro ritmi principali di attività elettroencefalografica, definiti α , β , θ , e δ . Le onde α si riscontrano generalmente durante la veglia, in condizioni di tranquillità e attività cerebrale di riposo. Quando l'attenzione di un soggetto è occupata in una specifica attività mentale le onde α sono sostituite dalle onde β , onde non sincronizzate ad alta frequenza e bassa ampiezza. Le onde θ invece sono normalmente registrate nei bambini, nell'adulto invece sono presenti in condizioni di stress emotivo o registrabili durante il decorso di diverse patologie anche degenerative del sistema nervoso centrale. Infine le onde δ includono le onde a bassa frequenza, sono particolarmente ampie nel sonno profondo, nei bambini e durante il decorso di patologie degenerative encefaliche gravi.

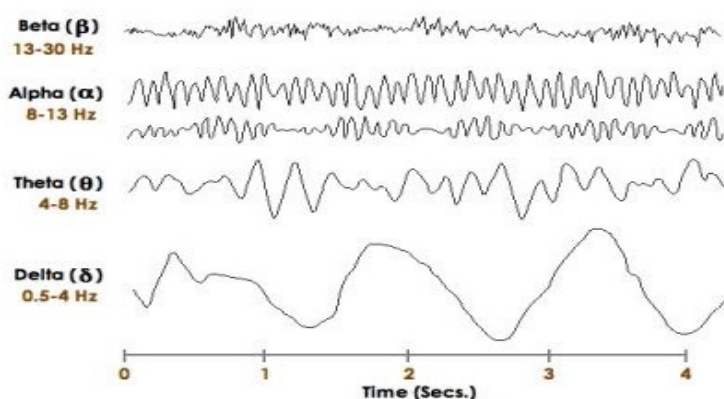


Figura 6: Tracciato EEG dei diversi tipi di onde cerebrali (<http://www.neuroscienzedipendenze.it/eeg.html>)

Vi è inoltre una correlazione generale tra il grado di attivazione cerebrale e la frequenza media del ritmo elettroencefalografico: la frequenza aumenta con l'aumentare del grado di attivazione. Dall'EEG è quindi possibile riconoscere alcune anomalie che permettono di diagnosticare condizioni patologiche come per esempio l'epilessia. Le crisi epilettiche sono interruzioni temporanee delle funzioni cerebrali causate da un'eccessiva attività neuronale non controllata, in pratica sono causate dall'interruzione del normale equilibrio tra correnti inibitorie ed eccitatorie in una o più regioni dell'encefalo. L'epilessia invece, è una condizione cronica caratterizzata dalla comparsa di crisi epilettiche ricorrenti. I suoi sintomi possono essere lievi fino ad arrivare a episodi di forti convulsioni e le cause possono essere varie, come traumi, ictus, tumori, infezioni ma anche fattori ereditari [1].

3. INTERFACCE NEURALI (BCI)

3.1. FUNZIONI

Un'interfaccia cervello-computer (BCI) è un'interfaccia neurale basata su una elettroencefalografia (EEG) che è in grado di far comunicare, attraverso appositi elettrodi, il Sistema Nervoso Centrale (SNC) con una periferica esterna. In ambito biomedicale questa “periferica” assume svariate connotazioni: dai sistemi protesici articolari, fino al controllo remoto di sedie a rotelle alimentate e dispositivi in grado di elaborare parole e immagini virtuali.

Una BCI dà la possibilità di impiegare un canale di controllo e di comunicazione con dispositivi meccanici ed elettronici che non dipende dai normali canali di uscita di nervi periferici e muscoli. Questo canale è basato sul riconoscimento da parte di un dispositivo di calcolo (usualmente un computer) di variazioni dell'attività cerebrale, indotte sia automaticamente sia volontariamente dal soggetto. Tali variazioni sono registrate con apparecchiature che rilevano l'attività elettrica cerebrale (come l'EEG). Il dispositivo di calcolo estrae dai segnali cerebrali acquisiti alcuni parametri che li descrivono sinteticamente, sia nel dominio del tempo sia in quello delle frequenze. Tali descrittori del segnale elettroencefalografico vengono classificati dal computer in relazione alla volontà del soggetto sperimentale, espressa apertamente durante una fase di addestramento [3].

Gravi disturbi neurologici e cognitivi, come la sclerosi laterale amiotrofica (SLA), l'ictus del tronco cerebrale e le lesioni del midollo spinale, possono distruggere i percorsi attraverso i quali il cervello comunica e controlla l'ambiente esterno. I pazienti gravemente colpiti possono perdere tutto il controllo muscolare volontario, compresi i movimenti degli occhi, e possono essere completamente chiusi nel loro corpo, incapaci

di comunicare con qualsiasi mezzo. Questo complesso di malattie gravi viene definita sindrome locked-in, per indicare l'incapacità di interagire con il mondo esterno e di manifestare qualsiasi intento. Una potenziale soluzione per ripristinare le funzioni e superare le disabilità motorie è proprio quella di fornire al cervello un nuovo canale di comunicazione e controllo non muscolare, un'interfaccia cervello-computer diretta (BCI) per trasmettere messaggi e comandi al mondo esterno. Inoltre studi hanno dimostrato che i pazienti con accesso alle tecnologie BCI, ottengono recuperi più rapidi da gravi traumi mentali e fisici rispetto a quelli che si sottopongono a metodi di riabilitazione tradizionali. Proprio per questo motivo, l'uso delle BCI ha cominciato ad estendersi anche ai campi della malattia di Parkinson, dell'Alzheimer e della demenza [4].

Nei sistemi BCI i segnali cerebrali acquisiti vengono inizialmente amplificati e quindi digitalizzati, il che semplifica l'estrazione delle caratteristiche o degli schemi di un particolare segnale e la sua successiva traduzione in comandi [3].

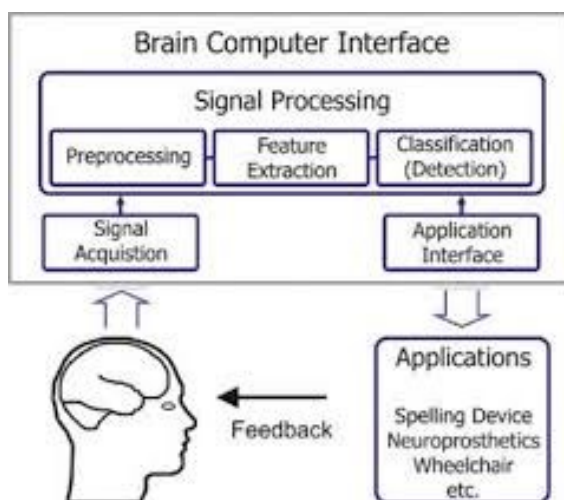
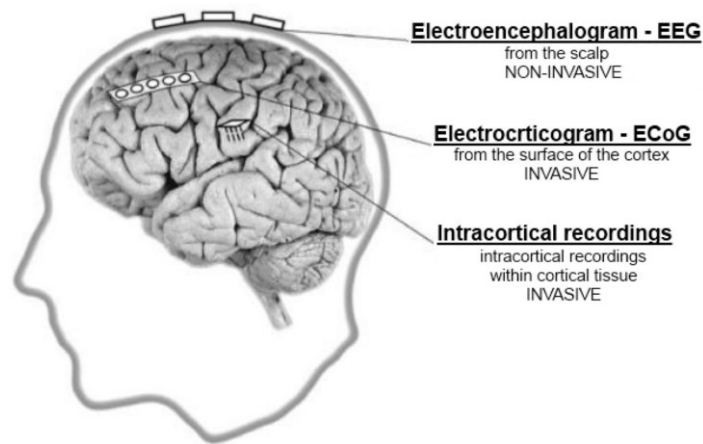


Figura 7: schema di una BCI (Kaiser et al., July 2011)

Le BCI possono essere suddivise nelle seguenti categorie:

- BCI attive: sono controllate dall'utente attraverso l'esecuzione di un compito mentale specifico. L'utente deve per esempio immaginare il movimento di un arto, che viene poi successivamente tradotto in un comando appropriato, oppure il battito delle palpebre che viene registrato nell'EEG può essere utilizzato come comando di controllo.
- BCI reattive: sono sistemi in cui l'utente produce segnali cerebrali specifici in risposta a stimoli esterni, come stimoli visivi o uditivi. I segnali registrati sono potenziali evento-correlati (ERP), ossia una risposta naturale del cervello ad un evento specifico o ad uno stimolo.
- BCI passive: sono sistemi meno tradizionali rispetto ai precedenti ma in emergente sviluppo e si basano sul feedback cognitivo dell'attività cerebrale dell'utente. Il sistema cioè funziona in modo parzialmente autonomo nel tentativo di riconoscere e analizzare lo stato mentale dell'utente e di fornirgli un feedback adeguato.

I segnali cerebrali sono ottenuti dalla superficie del cuoio capelluto o direttamente dalla superficie corticale. A seconda che vengano ottenuti in un modo o nell'altro le BCI si suddividono in BCI non invasive, che non necessitano di un'operazione chirurgica per l'acquisizione dell'attività cerebrale, e BCI invasive, le quali richiedono il contatto diretto con la corteccia cerebrale e quindi un intervento chirurgico di tipo invasivo [3].



*Figura 8: BCI invasive, semi-invasive e non invasive
(<https://medium.com/@qais8317/an-intro-into-bcis-c5ff52570be9>)*

3.2. STRUTTURA INTERFACCE NEURALI (BCI)

3.2.1. BCI NON INVASIVE

La maggior parte delle BCI non invasive si basa sull'elettroencefalogramma (EEG). L'elettroencefalogramma è un metodo di monitoraggio utilizzato in campo biomedico e informatico per capire l'attività cerebrale. Le capacità neurologiche, le disabilità e il pensiero di una persona dipendono dai segnali generati dal cervello. Pertanto, l'analisi e la classificazione di questi segnali giocano un ruolo di primo piano nella stima della volontà di una persona di fronte a determinati eventi. L'estrazione delle componenti di base dei segnali EEG, come le onde delta, theta, alfa e beta è molto importante in quanto sono legate a molteplici processi neurofisiologici, che sono utili per la previsione e la diagnosi delle malattie e per altre applicazioni basate sulle emozioni. Infatti oggi giorno l'esame EEG è uno dei metodi diagnostici più diffusi per i disturbi come: l'epilessia, disturbi da deficit dell'attenzione (ADD), malattia di Parkinson, sclerosi multipla, problemi di sonno e vari altri disturbi mentali. I sistemi BCI non invasivi basati su EEG hanno diverse applicazioni, dal gioco alla riabilitazione attraverso il controllo di vari dispositivi esterni, come ad esempio una sedia a rotelle, un braccio robotico o un display video. L'obiettivo principale dello sviluppo di sistemi non invasivi è stata la necessità di trovare un modo alternativo di controllo e comunicazione per gli utenti disabili, in quanto le persone completamente paralizzate non sono in grado di utilizzare i dispositivi di assistenza convenzionali a causa della necessità di

utilizzare un certo grado di funzioni muscolari [5]. Come abbiamo visto, l'elettroencefalografia è la misura dell'attività elettrica del cervello e viene acquisito attraverso elettrodi. Il corretto posizionamento degli elettrodi è fondamentale per una coerente interpretazione delle onde elettriche cerebrali registrate, quindi l'esatta disposizione degli elettrodi sullo scalpo è regolata da linee guida ideali secondo il sistema internazionale 10-20, il sistema 10-10 e il sistema 10-5. In questi sistemi, le posizioni degli elettrodi sulla superficie della testa sono descritte dalle distanze relative tra i punti di riferimento cranici. Questi sistemi stabiliscono le posizioni degli elettrodi nel contesto dei test EEG, garantendone la riproducibilità e standardizzazione. A causa dell'ampia gamma di dimensioni, forma e giro del cervello, diversi studi hanno dimostrato che le correlazioni cranio-cerebrali variano ampiamente [6]. Il sistema più utilizzato è il sistema internazionale 10-20. Per posizionare gli elettrodi secondo la configurazione 10-20 bisogna partire identificando due punti fondamentali della testa: il Nasion, punto d'incontro tra osso nasale e osso frontale, e l'Inion, una protuberanza esterna dell'osso occipitale. Individuati questi due punti, si traccia una linea immaginaria ad unirli chiamata mediana. Questa linea divide lo scalpo nei due emisferi: l'emisfero destro e quello sinistro.

Gli elettrodi vengono identificati con lettere diverse in base alla zona dello scalpo dove andranno posizionati:

- Fp: Frontopolare
- F: Frontale
- T: Temporale
- P: Parietale
- O: Occipitale
- A: Auricolare

La lettera viene inoltre accompagnata da un numero dispari (1, 3, 5, 7) se l'elettrodo è posizionato alla sinistra della mediana, da numeri pari (2, 4, 6, 8) se è posizionato alla sua destra e dalla lettera z se l'elettrodo è proprio sulla mediana. Il "10-20" sta ad indicare la posizione in percentuale degli elettrodi, dove 10% oppure 20% si riferisce al 100% della distanza tra il Nasion e l'Inion.

Per iniziare, si prende a riferimento la mediana e si considera il 10% della sua lunghezza. Il risultato sarà la distanza tra il Nasion e il primo elettrodo posizionato: Fpz. Successivamente vengono posizionati gli altri elettrodi presenti sulla mediana, considerando il 20% di distanza l'uno dall'altro. Per gli altri elettrodi si segue un principio simile, fatta eccezione per gli elettrodi che giacciono su una seconda mediana, ovvero quella che intercorre tra i due punti

auricolari A1 e A2. In questo caso vengono posizionati gli elettrodi T3 e T4 al 10% della distanza dai punti auricolari e gli elettrodi successivi (C3 e C4) al 20% [7].

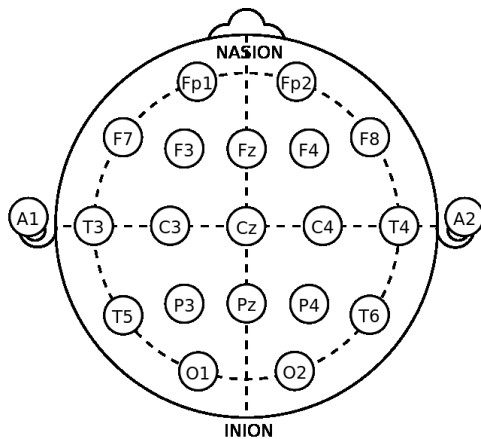


Figura 9: Posizione elettrodi col sistema internazionale 10-20 [7]

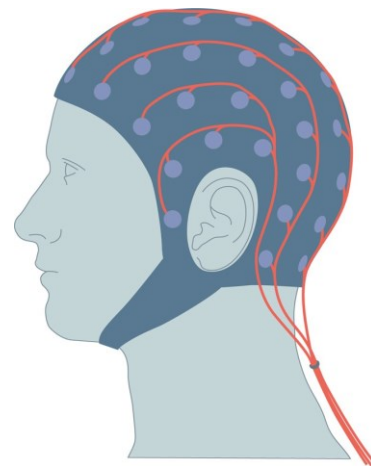


Figura 10: Cuffia per elettroencefalogramma (<https://www.nature.com/articles/nrneurol.2016.121>)

La scelta di tipi di elettrodi appropriati per l'acquisizione dei dati EEG è di estrema importanza, è possibile quindi distinguere due principali categorie di elettrodi EEG:

- Elettrodi bagnati: sono elettrodi di cloruro di argento (Ag/AgCl) col vantaggio di essere elettrodi a basso costo, richiedono però la rimozione dello strato cutaneo esterno del cuoio capelluto e l'uso di gel o paste conduttori. Richiedono tempi di preparazione abbastanza lunghi.
- Elettrodi a secco: non richiedono alcun tipo di preparazione della pelle e nemmeno l'uso di gel o pasta conduttiva. Potrebbero fornire una qualità del segnale peggiore rispetto agli elettrodi bagnati [3].

Un sistema BCI è composto da quattro fasi:

- acquisizione del segnale;
- pre-elaborazione del segnale (monitoraggio e miglioramento dei segnali acquisiti);
- estrazione e classificazione delle caratteristiche;
- interazione con il computer/applicazioni.

La pre-elaborazione e l'estrazione delle caratteristiche sono due fasi importanti nell'elaborazione del segnale EEG. Le tecniche di pre-elaborazione aiutano a rimuovere gli artefatti indesiderati dal segnale EEG e quindi migliorare il rapporto segnale/rumore (SNR). Un blocco di pre-elaborazione aiuta a migliorare le prestazioni del sistema separando il

rumore dal segnale vero e proprio. Successivamente, un blocco di estrazione delle caratteristiche aiuta a recuperare le caratteristiche più rilevanti dal segnale. Queste caratteristiche aiuteranno il meccanismo decisionale nel fornire l'output desiderato. La raccolta e il filtraggio dei dati vengono eseguiti nella fase iniziale [8]. I segnali acquisiti attraverso gli elettrodi sono deboli (tra 1 e 100 μV) è quindi necessario amplificarlo prima di poterlo trasmettere, elaborare e visualizzare. I segnali in uscita dei sensori vengono quindi inviati ad amplificatori differenziali (grazie al collegamento degli elettrodi all'amplificatore attraverso cavi), ognuno dei quali ha un ingresso invertente ed uno non invertente, pertanto gli elettrodi sono sempre utilizzati a coppie [9]. A seconda dei requisiti le coppie di elettrodi possono essere posizionate secondo derivazioni monopolari o bipolari. Nella derivazione monopolare un elettrodo viene posto sull'area elettricamente attiva, mentre l'altro rappresenta l'elettrodo di riferimento e viene posto in un sito elettricamente neutro (a potenziale nullo). Nella derivazione bipolare, invece, entrambi gli elettrodi sono posti su siti attivi dell'area di interesse e il segnale rilevato corrisponde alla differenza di potenziale che emerge tra i due siti [2]. Infine oltre ai due ingressi l'amplificatore necessita anche di una connessione a terra. L'amplificatore è un dispositivo elettrico in grado di misurare la differenza di potenziale esistente tra un elettrodo ed un punto di riferimento comune, e di amplificare il valore di tale differenza. Il fattore di amplificazione viene definito guadagno, espresso in scala logaritmica e misurato in decibel (dB). Un amplificatore differenziale ideale dovrebbe teoricamente essere in grado di annullare completamente i rumori comuni ai due ingressi (invertente e non invertente), nella realtà la banda dell'amplificatore stabilisce invece i limiti in frequenza entro i quali può operare l'amplificatore. Quindi nella fase di acquisizione, gli elettrodi catturano i segnali, li amplificano e li inviano a un computer per la memorizzazione e l'elaborazione [9]. I segnali cerebrali sono però spesso rumorosi e contaminati da vari artefatti il che influisce negativamente sulla loro potenziale utilizzabilità in fase di elaborazione [3]. La pre-elaborazione del segnale serve quindi a pulire e migliorare il segnale [10]. Gli artefatti possono essere suddivisi in due categorie principali a seconda della tipologia. Artefatti esterni, che possono essere dovuti all'alimentazione (50 Hz in Europa, 60 Hz negli Stati Uniti), oppure derivanti dall'apparecchiatura come per esempio il distacco di un elettrodo o il cattivo contatto dell'elettrodo con la superficie del cuoio capelluto. Vi sono anche gli artefatti interni-fisiologici generati dal corpo del soggetto esaminato, come per esempio gli artefatti da movimento, gli artefatti EOG causati dai movimenti oculari, artefatti respiratori e così via [3]. Gli artefatti e il rumore presenti nel segnale richiedono un'efficiente rilevamento e la rimozione. Il segnale acquisito funge quindi da ingresso al filtro il quale riduce il rumore e le

componenti indesiderate del segnale migliorando il rapporto segnale/rumore (SNR) [8]. È possibile distinguere quattro tipi principali di filtri:

- Filtri passa-basso: escludono le frequenze superiori indesiderate dei segnali.
- Filtri passa-alto: escludono le frequenze inferiori indesiderate dei segnali.
- Filtri passa-banda: lasciano passare i segnali all'interno una certa gamma di frequenze.
- Filtri notch: non permettono il passaggio di una specifica banda di frequenze e fanno passare i segnali al di sopra e al di sotto di questa banda [3].

Per la reiezione degli artefatti e del rumore vengono utilizzati filtri notch (frequenza di taglio a 50 Hz). I filtri passa-alto con frequenza di taglio inferiore a 0,5 Hz sono utilizzati per escludere le componenti a bassissima frequenza, come ad esempio le componenti respiratorie. Le componenti di rumore ad alta frequenza vengono rimosse con l'ausilio di filtri passa-basso con frequenza di taglio di 40-70 Hz [8].

In generale i filtri possono distorcere la forma del segnale nel dominio del tempo è quindi importante prestare attenzione a non perdere informazioni importanti. Tuttavia la pre-elaborazione aiuta a separare i diversi segnali e le diverse fonti [10]. Tra i vari metodi di pre-elaborazione del segnale i più utilizzati sono l'analisi delle componenti indipendenti (ICA) e l'analisi delle componenti principali (PCA), ossia strumenti che applicano l'analisi cieca delle sorgenti (blind source analysis) per isolare il segnale sorgente dal rumore quando si utilizzano registrazioni multicanale, utilizzati per la rimozione degli artefatti e la riduzione del rumore. Un altro metodo utilizzato è l'algoritmo Common Spatial Patterns (CSP) che trova filtri spaziali in grado di distinguere i segnali corrispondenti ai movimenti muscolari [3].

Una volta che i segnali sono privi di rumore, la BCI deve estrarre le caratteristiche essenziali, che verranno poi fornite al classificatore. Le caratteristiche possono essere calcolate nel dominio del tempo, frequenza, tempo-frequenza o spazio [10]. Oggi giorno vi sono numerosi algoritmi in grado di estrarre le caratteristiche cercate, tra i metodi usati per il dominio delle frequenze, il più popolare è la trasformata veloce di Fourier (FFT). Molto usata anche la Trasformata Wavelet che a differenza delle altre Trasformate di Fourier è più flessibile in quanto consente l'uso di finestre di dimensioni variabili dipendenti dalla frequenza. Lo scopo principale delle trasformate di Fourier è quello di trasformare i segnali dal dominio del tempo al dominio delle frequenze. Inoltre una tendenza particolarmente interessante nell'estrazione delle caratteristiche è quella di utilizzare reti neurali profonde. Questi sistemi ricevono i dati grezzi per evitare la perdita di informazioni e sfruttano il funzionamento delle reti neurali per ottenere automaticamente le caratteristiche rilevanti. Il processo di selezione delle caratteristiche è fondamentale perché permette di ottenere le proprietà del segnale che meglio descrivono le caratteristiche EEG da classificare. Infine dopo l'estrazione delle caratteristiche,

i segnali vengono classificati ottenendo così l'output desiderato per le diverse applicazioni. I diversi tipi di classificatori includono classificatori lineari, Reti Neurali Artificiali (ANN), Support Vector Machine (SVM), classificatori Bayesiani non lineari e i classificatori Nearest Neighbor (NN). Di questi classificatori i classificatori lineari e i classificatori Bayesiani sono i più utilizzati nella progettazione di BCI [3][4].

3.2.2. BCI INVASIVE

Le BCI invasive richiedono un intervento chirurgico e si basano per lo più su segnali misurati direttamente dalla corteccia cerebrale e rispetto ai metodi non invasivi hanno il vantaggio di fornire un segnale più forte e di maggiore ampiezza. La maggior parte di questi sistemi si basa sull'elettrocorticogramma (ECoG). L'ECoG è un segnale semi-invasivo che misura l'attività elettrica del cervello rilevata da sotto il cranio in modo simile all'elettroencefalografia non invasiva, ma gli elettrodi sono incorporati in un sottile cuscinetto di plastica che viene posizionato direttamente sopra la corteccia cerebrale, sotto la dura madre.

Gli ECoG sono spesso ottenuti da pazienti gravemente epilettici e parkinsoniani e talvolta anche da pazienti con disturbo depressivo maggiore. Nei pazienti epilettici, L'ECoG intraoperatorio è una tecnica utile da impiegare nel trattamento chirurgico dell'epilessia medicalmente intrattabile, con l'obiettivo di identificare più precisamente i focolai di crisi e facilitare l'operazione chirurgica [11]. Tuttavia, la sua efficacia può variare a seconda delle cause patologiche sottostanti le crisi. Il principio guida della chirurgia dell'epilessia è quello di rimuovere la "zona epilettogena", ovvero esportare l'area della corteccia in grado di generare crisi. Tuttavia, la delimitazione esatta della zona non è ben definita. Le matrici di elettrodi vengono quindi impiantate chirurgicamente su più aree corticali (frontali, parietali e temporali), in foci correlati all'origine del disturbo neurologico. L'uso delle registrazioni ECoG pre-resezione e post-resezione varia. Entrambe vengono eseguite con l'obiettivo di identificare/confermare i focolai convulsivi e determinare l'estensione adeguata della resezione. La frequenza, la posizione e l'ora di insorgenza dei picchi osservati vengono monitorati e analizzati proprio grazie all'ECoG [12].

I dispositivi invasivi per misurare i segnali cerebrali invece si basano su elettrodi impiantati direttamente nella materia grigia del cervello del paziente durante un intervento di neurochirurgia. Lo scopo di questi dispositivi non è solo quello di coadiuvare l'interazione tra SNC e periferiche, ma la sostituzione vera e propria di alcune funzionalità cerebrali, in caso di aree lesionate o parzialmente inattive a livello sinaptico. Si basano su microelettrodi metallici in grado di registrare i singoli potenziali d'azione nella corteccia motoria, per questo

producono i segnali di qualità più elevata tra i dispositivi BCI, ma purtroppo sono soggetti ad accumulo di tessuto cicatriziale che fa sì che il segnale diventi più debole o addirittura nullo, poiché l'organismo reagisce a un oggetto estraneo nel cervello. Tra le principali sfide degli impianti intracorticali (BCI invasive) ci sono i problemi di biocompatibilità, il degrado della qualità di registrazione in funzione del tempo e, infine, il fallimento dell'impianto a causa del danno tissutale durante l'impianto. Tuttavia, devono essere affrontate anche preoccupazioni non mediche. Poiché le BCI invasive consentono l'accesso al cervello, cioè all'individuo in quanto tale, è quindi necessario prendere in considerazione tutte le questioni socio-etiche che riguardano: privacy, "lettura della mente", controllo a distanza, potenziamento del cervello e così via.

I dispositivi BCI parzialmente invasivi invece sono impiantati all'interno del cranio ma si trovano all'esterno del cervello anziché all'interno della materia grigia. Producono una risoluzione migliore rispetto alle BCI non invasive, dove il tessuto osseo del cranio devia e deforma i segnali, e hanno un rischio minore di formare tessuto cicatriziale nel cervello rispetto alle BCI completamente invasive. Ad ogni modo, le tecnologie invasive e parzialmente invasive rimangono attualmente limitate ai settori sanitari [4].

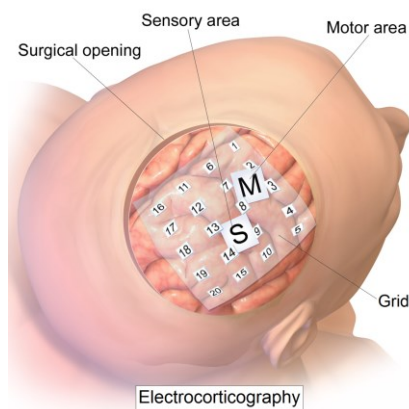


Figura 11: BCI semi-invasiva
(<http://learn.neurotechedu.com/intro/tobci/>)

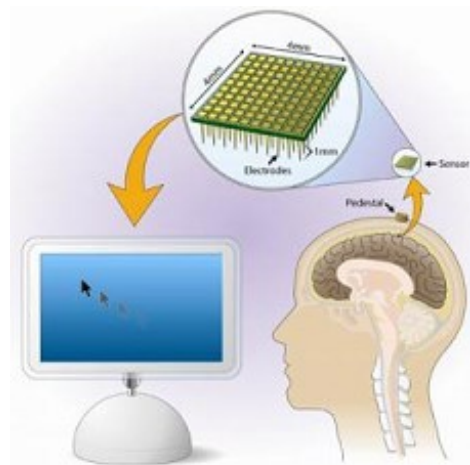


Figura 12: BCI invasiva
(https://it.wikipedia.org/wiki/Interfaccia_neurale)

4. ELETTOENCEFALOGRAFO

4.1. PARTE ANALOGICA

L'Elettroencefalografo multicanale è lo strumento utilizzato per la registrazione e la visualizzazione dell'evoluzione temporale dell'attività elettrica cerebrale (segnale EEG) e sta alla base delle applicazioni delle interfacce neurali non invasive. L'EEG di superficie, rispetto agli altri biopotenziali, ha ampiezza molto ridotta (1-100 μV), bisogna quindi prestare attenzione al livello di amplificazione del segnale, al valore delle impedenze di elettrodo e alla reiezione dei disturbi. L'elettroencefalografo è costituito da due parti, una parte analogica che consente l'acquisizione e amplificazione del segnale EEG eliminandone i disturbi indesiderati, e una parte digitale che ci permette di visualizzare il segnale sul computer ed eventualmente elaborarlo. La parte analogica è costituita da diverse componenti a partire dagli elettrodi che sono posti sullo scalpo e attaccati al Jackbox, ovvero una morsettiera al quale ogni elettrodo è collegato attraverso un cavo. Integrati al Jackbox sono presenti due circuiti: il circuito di controllo delle impedenze di elettrodo e il circuito per la calibrazione. Successivamente alla morsettiera è presente un selettore di montaggio il quale mi permette di decidere quali coppie di elettrodi vengono utilizzate come ingresso agli amplificatori differenziali. Ci sono quindi diversi tipi di montaggio che possono essere utilizzate nelle acquisizioni elettroencefalografiche. Il montaggio bipolare, nel quale ogni amplificatore differenziale ha come ingresso due elettrodi, per cui coppie di elettrodi vengono dati in ingresso agli amplificatori e l'uscita di ogni amplificatore differenziale è data dalla differenza di potenziale tra i due elettrodi in ingresso. Un altro tipo di montaggio è il montaggio unipolare, nel quale singoli elettrodi vengono dati in ingresso al canale non invertente degli amplificatori differenziali, mentre il canale invertente ha come ingresso per tutti gli amplificatori un unico elettrodo di riferimento, per cui in uscita si avranno tutti gli elettrodi in riferimento ad un singolo elettrodo. L'elettrodo usato come riferimento viene posto in punti elettricamente neutri della nostra testa come i lobi delle orecchie o i mastoidi, questo elettrodo elettricamente neutro mi permette di fare da riferimento costante a tutti gli altri elettrodi in ingresso agli amplificatori differenziali. Lo svantaggio potrebbe essere che in caso fosse presente un'attività elettrica vicina all'elettrodo di riferimento, essa potrebbe entrare come disturbo e causare un bias nel segnale che misuriamo. La soluzione è avere la media di due elettrodi (in punti pressochè elettricamente neutri) che riduce notevolmente la possibilità di avere disturbi di questo genere nel segnale misurato. Un altro tipo di montaggio unipolare che si può utilizzare sempre per avere un riferimento unico in ingresso agli amplificatori

differenziali è utilizzare la media di tutti gli elettrodi, per cui l'ingresso non invertente di ogni amplificatore differenziale è dato dal potenziale d'elettrodo mentre l'ingresso invertente è dato dalla media di tutti gli elettrodi in ingresso agli amplificatori, ciò mi permette di avere un segnale stabile che non contenga bias. Lo svantaggio di questo tipo di montaggio è che potrebbero esserci pattern spaziali che si influenzano l'un l'altro. Ad ogni modo per entrambe le configurazioni, oltre ai due ingressi, un amplificatore richiede anche una connessione a terra (elettrodo di terra), che consente alla corrente di fluire tra essa ed il conduttore attivo o di riferimento, permettendo così all'amplificatore di operare. Montaggi diversi possono evidenziare caratteristiche spaziali diverse degli stessi eventi/dati quindi montaggi diversi mi permettono di ottenere risultati diversi, perciò è bene utilizzare lo stesso montaggio per acquisizioni diverse delle quali voglio confrontare i dati. Solitamente i moderni elettroencefalografi utilizzano un montaggio unipolare con un solo elettrodo di riferimento poiché in questo montaggio è possibile in fase di post-processing simulare tutti gli altri tipi di montaggio [13].

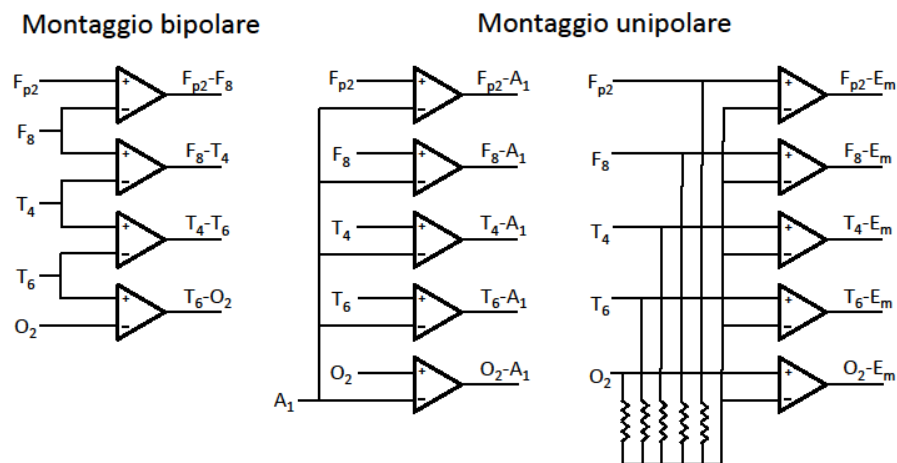


Figura 13: Montaggio bipolare e montaggio unipolare di elettrodi per EEG [13]

Successivamente al selettore di montaggio abbiamo lo stadio di amplificazione vero e proprio. Il segnale di ingresso all'amplificatore è costituito da cinque componenti: (1) il biopotenziale desiderato, (2) biopotenziali indesiderati, (3) un segnale di interferenza della linea elettrica a 50 Hz e le sue armoniche, (4) segnali di interferenza generati dall'interfaccia tessuto/elettrodo e (5) rumore. I segnali EEG devono essere amplificati per poter essere compatibili con dispositivi quali display, registratori o convertitori A/D per apparecchiature computerizzate. Gli amplificatori adeguati a misurare questi segnali devono quindi soddisfare requisiti molto specifici. Devono fornire un'amplificazione selettiva per il segnale fisiologico, respingere

segnali di rumore e di interferenza sovrapposti e garantire la protezione da danni dovuti a sovracorrenti e tensioni sia per il paziente che per le apparecchiature elettroniche [14]. Lo stadio di amplificazione è quindi costituito da un accoppiamento AC seguito da un pre-amplificatore, da un circuito di isolamento e da un amplificatore. È necessario un doppio stadio di amplificazione (pre-amplificazione e amplificazione) perché abbiamo bisogno di amplificare nel modo migliore il segnale EEG per ottenere un elevato guadagno differenziale. Nello stadio di amplificazione i segnali EEG richiedono quattro caratteristiche principali. Un elevato guadagno differenziale (circa 10^4) che si ottiene proprio mettendo in cascata il pre-amplificatore (che fornisce un guadagno modesto) e l'amplificatore che fornisce il guadagno finale. È necessaria anche un'elevata impedenza di ingresso ($>10M\Omega$), che serve a limitare l'errore di interconnessione che altrimenti attenuerebbe il segnale EEG già ad ampiezza limitata. È necessario anche un elevato rapporto di reiezione di modo comune CMRR (80-100 dB), che indica la capacità dell'amplificatore di reiettare il segnale comune ai due ingressi e serve a ridurre l'effetto delle interferenze dovute al rumore ambientale (es. rumore di rete a 50 Hz), che maschererebbe completamente il segnale EEG se non venisse attenuato in quanto è un rumore di ampiezza molto maggiore rispetto a quella del segnale utile. Infine abbiamo bisogno di un accoppiamento AC agli elettrodi, ovvero un condensatore agli ingressi del pre-amplificatore per ridurre i disturbi continui/lentamente variabili (DC) dovuti al potenziale di elettrodo. Solitamente questo tipo di disturbo è più elevato del segnale utile che vogliamo acquisire e quindi è essenziale riuscire a eliminarlo per evitare di mascherare il segnale EEG o saturare l'amplificatore. Considerando il problema del potenziale di elettrodo, i due elettrodi posti sullo scalpo misurano i potenziali in corrispondenza dei due siti dove vogliamo acquisire il segnale di interesse, ma in aggiunta si ottiene anche un potenziale d'elettrodo dovuto a vari fattori come la temperatura dell'elettrodo e alla composizione elettrochimica della soluzione elettrolitica. Quindi in ingresso all'amplificatore abbiamo la differenza di potenziale fra i due elettrodi dato dal segnale utile EEG e dal segnale di disturbo dato dai potenziali d'elettrodo. Se il potenziale dei due elettrodi fosse uguale il loro contributo si cancellerebbe e quindi in ingresso all'amplificatore avrei solo il segnale utile EEG che voglio misurare. Tuttavia questo non avviene quasi mai perché la temperatura fra i due elettrodi può essere leggermente diversa come potrebbe essere leggermente diversa la composizione della soluzione elettrolitica o la presenza di sudorazione che interferisce e modifica temperatura e composizione elettrochimica influenzando sui potenziali d'elettrodo e fa sì che i due potenziali di elettrodo non siano mai uguali. Essendo questo disturbo di qualche ordine di grandezza maggiore rispetto al segnale utile, se entrasse in ingresso all'amplificatore verrebbe ulteriormente amplificato mascherando completamente il segnale utile, col rischio di portare

in saturazione l'amplificatore. Per risolvere questo problema si interpone un condensatore di accoppiamento AC tra gli elettrodi e l'ingresso del pre-amplificatore che serve ad attenuare questo tipo di disturbo che è un disturbo alle basse frequenze, per cui il condensatore agisce come un filtro passa alto che permette di ridurre il più possibile i potenziali di offset dell'elettrodo e consente un fattore di CMRR più elevato per il pre-amplificatore [13].

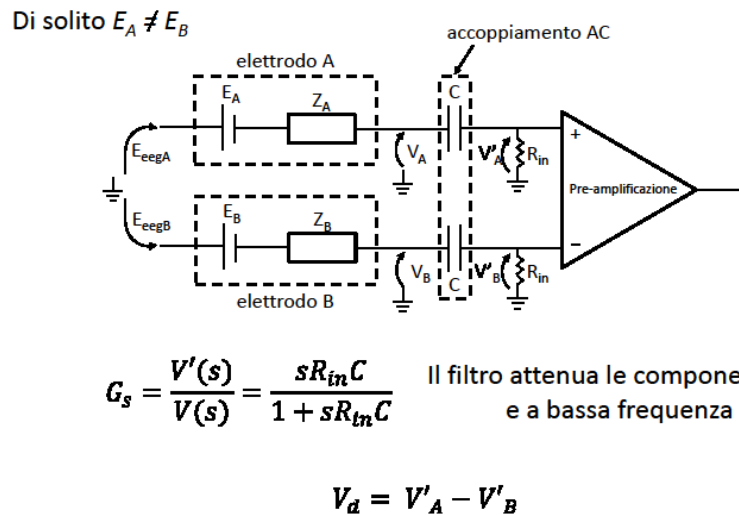


Figura 14: Accoppiamento AC agli elettrodi [13]

Molto importante è il circuito di misura delle impedenze di elettrodo attaccato al Jackbox, infatti valori elevati di impedenze di elettrodo aumentano l'errore di interconnessione riducendo l'ampiezza del segnale utile all'ingresso dell'amplificatore differenziale. Inoltre uno sbilanciamento tra le impedenze di elettrodo converte parte del disturbo di modo comune in ingresso in disturbo differenziale. Una soluzione per ridurre le impedenze di elettrodo è l'utilizzo di elettrodi attivi. Gli elettrodi attivi sono elettrodi con annesso dei sensori luminosi che quando diventano rossi indicano un'elevata impedenza di ingresso all'elettrodo. Eliminando le cellule morte e inserendo la pasta conduttrice riusciamo a ridurre l'impedenza di ingresso e quando la luce diventa verde significa che abbiamo raggiunto una soglia accettabile di impedenza d'elettrodo (per poter ottenere un buon rapporto segnale rumore SNR). Solitamente la soglia di impedenza per avere un buon segnale misurabile è intorno ai 5 KΩ [13].

Il pre-amplificatore d'ingresso contribuisce in modo sostanziale alla qualità complessiva del sistema. Il compito principale del preamplificatore è quello di rilevare la tensione tra due elettrodi di misura, scartando il segnale di modo comune e riducendo al minimo l'effetto dei potenziali di elettrodo. L'impedenza di ingresso, che deve essere la più alta possibile, è fondamentale per le prestazioni del preamplificatore. La soluzione generale al problema

prevede l'impiego di inseguitori di tensione, o amplificatori non invertenti, per ottenere impedenze di ingresso elevate. Il circuito di isolamento invece è utilizzato per interrompere i loop di terra, eliminare le connessioni di terra della sorgente e fornire una protezione di isolamento alle apparecchiature elettroniche e ai pazienti. Lo scopo principale del circuito di isolamento è la protezione del paziente, eliminando il pericolo di scosse elettriche derivanti dall'interazione tra il paziente, l'amplificatore e altri dispositivi elettrici presenti nell'ambiente del paziente, in particolare defibrillatori e apparecchiature elettrochirurgiche. Infine con l'aggiunta di un ulteriore amplificatore supplementare si va ad aumentare ulteriormente il guadagno fino ad ottenere il valore complessivo voluto [14].

Dopo il circuito di amplificazione il segnale in uscita andrà in ingresso ad un filtro anti-aliasing e successivamente ad un convertitore analogico digitale (ADC) che ci permette di trasdurre il segnale che stiamo misurando in digitale. Per il teorema di Shannon: se f_s è la frequenza di campionamento del convertitore ADC, la banda del segnale deve essere contenuta entro $f_s/2$ per non indurre aliasing. Il filtro anti-aliasing filtra il segnale in modo da soddisfare il teorema del campionamento. I parametri che caratterizzano il convertitore analogico-digitale (ADC) sono f_s e b , numero di bit del convertitore. Solitamente f_s è compresa tra 256 Hz e 5KHz, mentre b è solitamente pari a 12 o 16 bit (che permettono di codificare 4096 e 65536 valori, rispettivamente) [13].

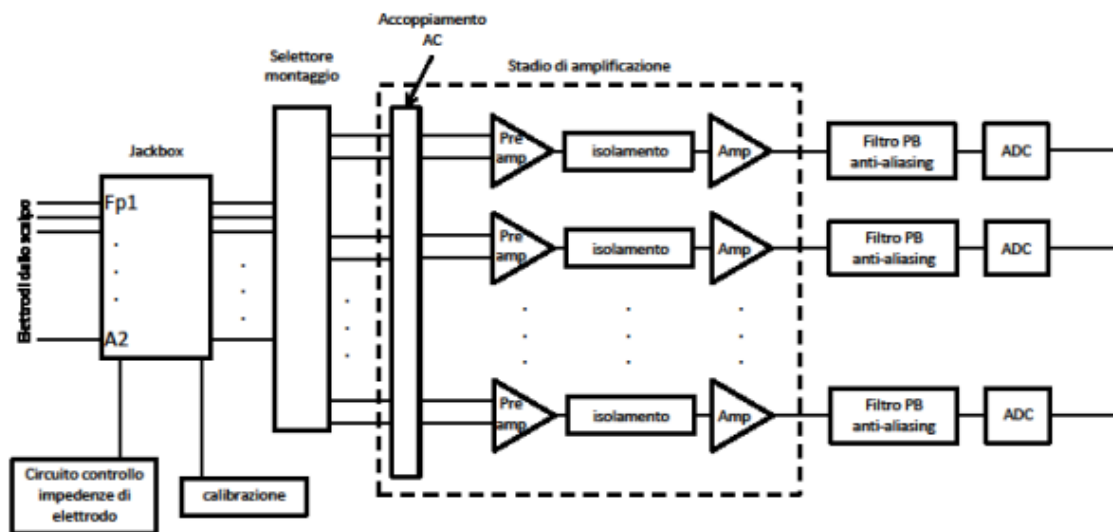


Figura 15: Parte analogica elettroencefalografo [13]

4.2. PARTE DIGITALE

Dopo i passi analogici di amplificazione, campionamento e quantizzazione, il segnale è reso fruibile sul pc dove può essere visualizzato, filtrato e salvato dall'utente. La parte digitale comprende quindi un blocco di memorizzazione del segnale e poi una parte di elaborazione e visualizzazione del segnale che ci permette di fare per esempio un processing del segnale online. Una volta acquisiti per via digitale, i segnali EEG possono essere manipolati in varie elaborazioni numeriche che consentono di descriverne le caratteristiche. L'analisi dell'attività bioelettrica spontanea (EEG) può essere effettuata nel dominio del tempo (EEG poligrafico), delle frequenze (analisi spettrale, EEG quantitativo) e dello spazio (indice di asimmetria, coerenza). Tra le analisi di struttura applicate all'EEG, l'analisi spettrale è senza dubbio la più importante e consiste nel trasformare il tracciato dal dominio del tempo a quello delle frequenze e fornisce informazioni sul contenuto armonico del segnale.

Il segnale EEG può essere visualizzato graficamente in due modi principali, il segnale dei singoli elettrodi, ossia un andamento temporale dei singoli elettrodi (segnale EEG che varia nel tempo), oppure posso visualizzare il segnale attraverso una mappa topografica, ovvero andare a vedere in una singola immagine quello che succede nelle varie zone dello scalpo in un certo istante temporale. La rappresentazione topografica del segnale EEG può essere spesso considerata quella di più immediata lettura. È una metodologia di rappresentazione grafica del contenuto informativo ottenuto tramite la tradizionale elettroencefalografia poligrafica. Le mappe topografiche EEG sono una rappresentazione convenzionale bidimensionale dell'attività elettrica cerebrale. Esse consentono di riassumere un'immensa mole di dati in poche immagini di facile lettura, permettendo una valutazione della distribuzione topografica dell'attività EEG secondo una scala colorimetrica o a tonalità di grigi [13].

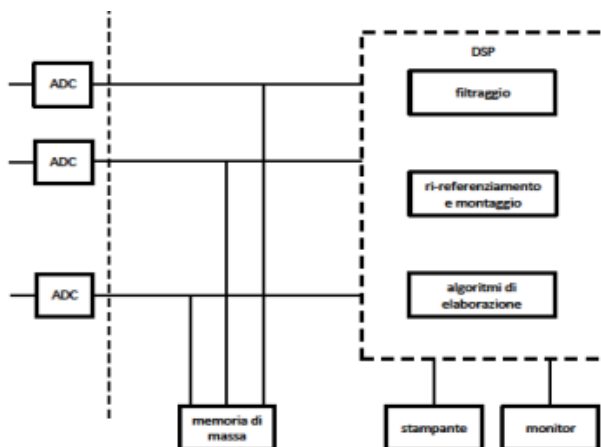


Figura 16: Parte digitale elettroencefalografica [13]

5. APPLICAZIONI INTERFACCE NEURALI

5.1. SEGNALI DI CONTROLLO EEG: MI, P300, SSVEP

Un'interfaccia cervello-computer (BCI) utilizza algoritmi informatici per rilevare modelli di attività mentale e manipolare dispositivi esterni. Come abbiamo visto per la sua semplicità e non invasività, una delle tecnologie di imaging più utilizzate è l'elettroencefalogramma (EEG). Il metodo di valutazione utilizzato per analizzare i risultati di un sistema BCI basato sull'EEG è la classificazione dei segnali EEG per particolari applicazioni. La crescita della tecnologia dell'intelligenza artificiale ha permesso di usare tecniche di apprendimento automatico (Machine Learning) e approcci di apprendimento profondo (Deep Learning) per classificare le BCI basate sull'EEG. Lo scopo del processo di classificazione è quello di convertire le caratteristiche estratte dal segnale EEG in output basati sull'applicazione per realizzare l'intento dell'utente. Per consentire alla BCI di comprendere le intenzioni della persona, sono stati decodificati alcuni segnali neurofisiologici, denominati segnali di controllo EEG. Sebbene esistano diversi segnali di controllo EEG, per la classificazione vengono usati tre parametri EEG principali:

- a) le immagini motorie (MI);
- b) l'onda p300
- c) il potenziale evocato visivo allo stato stazionario (SSVEP) [15].

a) IMMAGINE MOTORIA (MI)

L'immagine motoria può essere definita come uno stato dinamico durante il quale un soggetto simula mentalmente una determinata azione. Questo tipo di esperienza implica che il soggetto percepisce se stesso nell'esecuzione di una determinata azione senza però svolgerla realmente. Le prove convergenti provenienti da diverse fonti indicano che l'immagine motoria appartiene alla stessa categoria di processi che sono coinvolti nella programmazione e nella preparazione delle azioni, con la differenza che in quest'ultimo caso l'esecuzione sarebbe bloccata a un certo livello [16]. Quindi una BCI decifrerà l'azione dell'immagine motoria dall'EEG, assegnandola ad una particolare area dello scalpo dalla quale viene generata. Le frequenze alfa e beta dell'EEG sono le più importanti per le immagini motorie. Per esempio, l'azione evocata dalla MI della mano sinistra è generata dalla regione C3 e quella della mano destra dalla regione C4 del cervello, mentre l'immaginazione del movimento del piede ha origine dalla regione Cz. L'azione di queste parti del nostro organismo può quindi essere regolata dai sistemi BCI attraverso l'immaginazione [15].

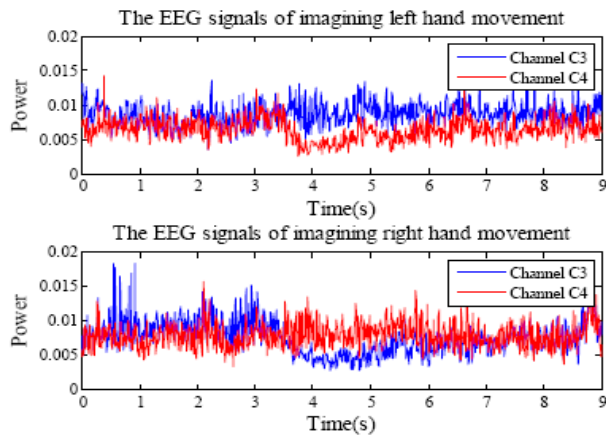


Figura 17: Segnali EEG delle immagini motorie dei movimenti della mano destra e della mano sinistra in uscita dalle regioni C3 e C4 della corteccia cerebrale (Zhaoyun et al., 2017)

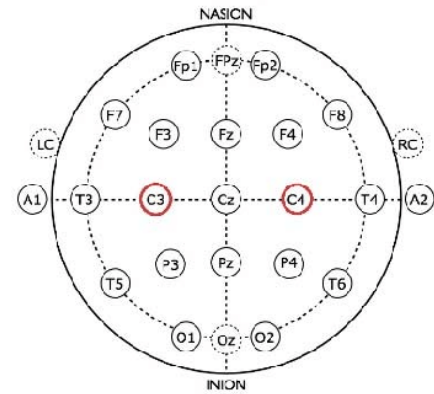


Figura 18: regioni C3 e C4 della configurazione internazionale 10-20 (Celecia et al., May 2017)

b) POTENZIALE EVOCATO (ERP)

I potenziali evocati (ERP) sono tutte risposte EEG a stimoli esterni come stimoli visivi, audio o tattili. L'onda P300 è l'ERP più comunemente utilizzato nei sistemi BCI, che si manifesta come una deflessione EEG positiva nella porzione Pz del cervello umano che si sviluppa circa 300 ms dopo la presentazione dello stimolo esterno [15]. La P300 è una componente delle onde cerebrali che si verifica dopo uno stimolo ritenuto "importante" [4]. L'onda P300 può essere indotta attraverso il paradigma "oddball" (modello usato nelle ricerche sull'attenzione, in cui il soggetto deve porre attenzione a uno stimolo specifico) che include due tipi di stimoli, quelli target e quelli non target, con lo stimolo target che appare meno frequentemente di quello non target [15]. Inoltre minore è la probabilità che appaia lo stimolo target, maggiore è l'ampiezza della P300 [17]. Sebbene la maggior parte delle BCI basate sulla P300 utilizzino le risposte P300 a stimoli visivi, gli stimoli visivi non sono adatti ai pazienti con problemi di vista o di movimento oculare. Per questi utenti, sono state sviluppate BCI alternative che utilizzano stimoli uditivi o tattili [4]. Uno dei motivi per cui viene molto utilizzata una BCI basata sulla P300 è che richiede un addestramento minimo o nullo [15].

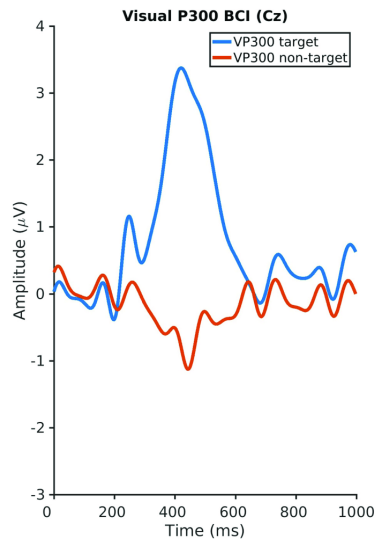


Figura 19: Risposta P300 ad uno stimolo target visivo a confronto con la risposta ad uno stimolo visivo non-target (Hammer et al., May 2018)

c) POTENZIALE EVOCATO ALLO STATO STAZIONARIO (SSEP)

I potenziali evocati allo stato stazionario (SSEP) sono indotti da stimoli a frequenza costante. Gli SSEP sono classificati in potenziali evocati visivi allo stato stazionario (SSVEP) potenziali evocati uditivi allo stato stazionario (SSAEP) e potenziali evocati somatosensoriali allo stato stazionario (SSSEP), basati su segnali visivi, uditivi e somatosensoriali. Le BCI basate su SSVEP sono le più ricorrenti di questo genere, e vengono attivate esponendo l'utente a stimoli visivi a frequenza costante [15]. Lo stimolo visivo lampeggiante eccita la retina che genera un'attività elettrica alla stessa frequenza dello stimolo visivo. Quando il soggetto guarda un modello visivo che lampeggia alla frequenza comprese nell'intervallo 3-70 Hz, si osserva un SSVEP alla stessa frequenza dello stimolo osservato in un segnale EEG registrato attraverso elettrodi posti in prossimità della corteccia visiva [4].

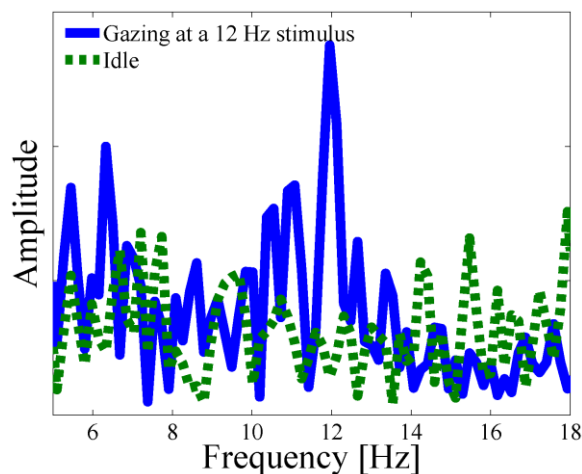


Figura 20: mostra gli spettri di potenza dei segnali registrati quando un soggetto guarda un'immagine che lampeggia alla frequenza di 12 Hz e quando il soggetto non guarda alcun elemento. Quando il soggetto pone lo sguardo sullo stimolo attivo, lo spettro di potenza presenta un picco a 12 Hz [4].

5.2. APPLICAZIONI: BCI SPELLER

Un sistema di interfaccia cervello-computer (BCI) è un mezzo di comunicazione per i pazienti con varie disabilità motorie e si propone di utilizzare i segnali cerebrali dei soggetti per trasmettere e realizzare i loro pensieri senza alcun movimento muscolare. Tra le varie cause di disabilità motorie ricordiamo la Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA), la sindrome Locked-in (LIS), l'ictus, lesioni cerebrali o del midollo spinale, paralisi cerebrale, distrofie muscolari e sclerosi multipla, tutte condizioni che finiscono per far perdere ai pazienti affetti la capacità di controllare i muscoli volontari, per lo più costituiti dai muscoli scheletrici e dalla lingua, causando così disabilità funzionali e cognitive. Di conseguenza, questi pazienti trovano sempre più difficile comunicare con l'ambiente circostante, non potendo parlare o usare le mani per il linguaggio dei segni.

Per aiutare i pazienti a recuperare la loro vita sociale, è necessario un modo alternativo di comunicazione. Un BCI Speller può essere considerato come una delle prime applicazioni BCI pubblicate e indubbiamente il sistema BCI più utilizzato da persone con disabilità. Questo sistema traduce l'attività cerebrale in azioni telematiche che consentono all'utente di eseguire azioni. In questo caso l'attività cerebrale misurata dalla BCI viene interpretata con l'intenzione di selezionare il codice desiderato (lettera, numero o simbolo) visualizzato sullo schermo. A differenza delle tastiere fisiche standard tradizionalmente utilizzate nella maggior parte dei sistemi informatici, dove l'utente seleziona il tasto desiderato premendolo fisicamente, in un sistema BCI, l'utente seleziona un tasto guardandolo (o con altre modalità sensoriali in alcuni casi), e la lettera verrà "premuta" dal computer in base ai segnali cerebrali misurati e classificati [18].

Esistono diversi metodi disponibili per misurare le attività cerebrali ma nelle applicazioni cliniche e di ricerca, il segnale EEG è quello che viene utilizzato più frequentemente in quanto acquisito in modalità non invasiva, con bassi costi e una maggiore trasportabilità del sistema di acquisizione dei dati EEG che lo rendono più adatto alle applicazioni pratiche [19].

I sistemi di spelling principali sono classificati secondo i principali parametri BCI: P300, potenziale evocato visivo allo stato stazionario (SSVEP) e immaginazione motoria (MI). I diversi parametri BCI richiedono specifiche caratteristiche del segnale elettroencefalografico

(EEG) e portano allo sviluppo di appropriati sistemi di interfacce grafiche (GUI). Questi sistemi di spelling sono di solito una rappresentazione grafica di lettere, numeri e simboli che vengono pilotati utilizzando diversi tipi di BCI per sillabare e digitare. Un esempio di tali sistemi di comunicazione, in circolazione da anni, sono i sistemi di tracciamento oculare sillabare, che dipendono dal movimento dell'occhio che controlla un cursore su una tastiera virtuale e seleziona le lettere desiderate [18]. Questi e altri sistemi simili potrebbero non essere adatti ad alcuni pazienti che hanno perso la capacità di controllare con precisione i movimenti oculari fini o che si trovano in una condizione di paralisi totale. Per questo tipo di pazienti si sta sviluppando la possibilità di utilizzare BCI basate sul parametro ASSR (risposta uditiva allo stato stazionario), in cui a differenza dei paradigmi SSVEP e P300, gli utenti non devono muovere gli occhi per impartire i comandi desiderati [3] [18].

Gli speller attualmente più utilizzati di seguito descritti sono:

- a) P300 Speller;
- b) SSVEP Speller;
- c) MI Speller.

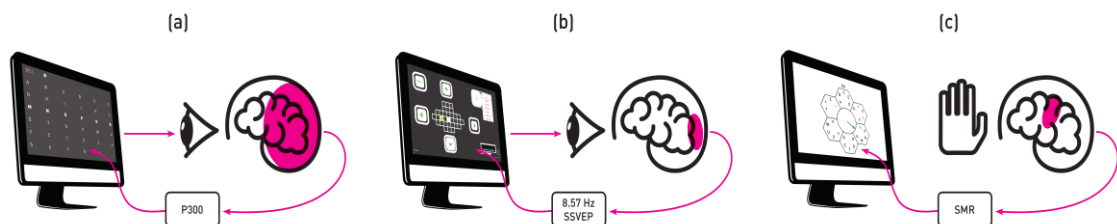


Figura 21: a) P300 Speller; b) SSVEP Speller; c) MI Speller [18].

a) P300 SPELLER

Uno dei primi sistemi BCI fu proprio il BCI Speller, introdotto nel 1988 da Farwell e Donchin e consisteva in un sistema di spelling basato sul parametro P300 per il riconoscimento dei caratteri. Il segnale P300 è solitamente intensificato nella regione parietale centrale del cervello (Pz) e compare nel segnale EEG quando il soggetto si concentra su uno stimolo casuale. Esistono diversi tipi di modelli di P300 Speller, come il modello riga-colonna (RC), il modello a carattere singolo (SC), il modello a regioni (RB) e il modello di testo su 9 tasti (T9).

Il P300 Speller basato sul modello RC è anche chiamato P300 Matrix Speller ed è il formato più popolare utilizzato nelle applicazioni di spelling BCI, grazie alla sua semplice struttura

dell'interfaccia grafica (GUI) [18] [19]. Consiste in un diagramma di dimensioni 6×6 o 8×8 . Un modello di spelling 6×6 contiene diversi caratteri, numeri o simboli speciali da sillabare, e le righe e le colonne della matrice del sillabatore si intensificano/illuminano in modo casuale. Il compito del soggetto è quello di prestare attenzione al carattere desiderato. Per questo motivo, nell'onda EEG compare la P300 quando la riga o la colonna del carattere desiderato si intensifica. Pertanto, dalla P300 rilevata, si possono determinare le informazioni sulla riga e sulla colonna del carattere voluto. Infine, il carattere desiderato viene determinato dall'intersezione di riga e colonna [19].

Negli anni sono state proposte molte varianti basate sull'interfaccia grafica del P300 Matrix Speller, una delle principali variazioni è la modifica degli stimoli lampeggianti. Invece di far lampeggiare singoli simboli o righe e colonne, poiché il lampeggio può risultare fastidioso per alcuni soggetti, sono stati utilizzati effetti grafici come traslazioni, rotazioni, zoom in/out e diversi tipi di nitidezza delle immagini. Le diverse tecniche di stimolazione proposte hanno avuto un relativo successo dimostrando che la migliore intensificazione dei caratteri non è la stessa per tutti i soggetti. Ciò significa che lo Speller può essere personalizzato per ottenere le migliori prestazioni di ciascun soggetto [18].

Il modello SC consiste in una matrice di caratteri come il modello RC con la differenza che viene intensificato un singolo carattere piuttosto che l'intera riga o colonna. In questo caso, un singolo carattere si intensifica in modo casuale con un certo ritardo tra un lampeggio e l'altro, il che migliora la qualità della P300 in quanto la probabilità di apparizione del carattere desiderato è minore nel paradigma SC, e ciò implica un'ampiezza maggiore dell'onda P300 nel segnale EEG. Ciò è dovuto al fatto che minore è la probabilità di comparsa dello stimolo desiderato maggiore sarà l'ampiezza dell'onda alla sua comparsa. Tuttavia, il paradigma SC richiede più tempo del paradigma RC per completare un ciclo. Ad esempio, uno speller 6×6 RC richiede 12 stimoli, mentre uno speller 6×6 SC richiede 36 stimoli per completare un'epoca. Il modello RB (region-based) invece consiste in uno Speller diviso in regioni con ogni regione contenente alcuni caratteri e nel quale il riconoscimento del carattere avviene in due fasi. Nel primo passo, viene selezionata la regione che include il carattere desiderato. Nella seconda fase, la regione selezionata viene ingrandita e il carattere desiderato viene riconosciuto dalla regione selezionata. Infine il modello T9 ha la matrice dello Speller di dimensione 3×3 e ogni posizione contiene un gruppo di caratteri e un dizionario di parole è integrato con lo Speller. Il soggetto continua a sillabare i pochi caratteri iniziali della parola finché il numero di parole suggerite nell'elenco non diventa inferiore ad un certo valore di soglia. Dopodiché, la parola viene selezionata da quelle suggerite sullo schermo.

Tra i punti di forza di questi Speller c'è da considerare che il modello di spelling basato sulla P300 è caratterizzato dalla presenza di un'unica frequenza, che crea un minore affaticamento all'utente rispetto allo spelling basato sulla SSVEP il quale utilizza molte frequenze diverse. Inoltre, il P300 Speller non richiede la calibrazione o l'addestramento del soggetto all'uso del sistema come quelli basati su MI [19].



Figura 22: Interfaccia grafica di un modello RC di un P300 speller [19].

b) SSVEP SPELLER

le BCI basate sui potenziali evocati visivi allo stato stazionario (SSVEP) sono uno dei sistemi più sviluppati soprattutto grazie all'elevato rapporto segnale/rumore (SNR), alle prestazioni ad alta velocità e al fatto che richiedono addestramento minimo o nullo [3]. La SSVEP è riconoscibile nel segnale EEG come oscillazioni di tensione che poi vengono ulteriormente elaborate per rilevare importanti caratteristiche come la frequenza e l'ampiezza. Gli SSVEP Speller si basano sul fatto che quando un soggetto fissa uno stimolo visivo oscillante con una specifica frequenza costante, si genera un SSVEP con una frequenza di picco corrispondente allo stimolo, principalmente nella corteccia visiva, situata nella regione occipitale del cervello, dato che gli occhi del soggetto sono fissi sullo stimolo. Di solito si utilizza una tecnica di analisi in frequenza, come la trasformata veloce di Fourier (FFT) per rilevare la frequenza di stimolazione e quindi il picco. In un sistema SSVEP standard, prendendo ad esempio un'applicazione per sillabare, i target possono essere singole lettere o gruppi di caratteri o caselle di comando dove ogni target oscilla con una frequenza propria. Uno dei primi BCI Speller basati su SSVEP ad alta velocità fu il Bremen-BCI Speller, costituito da una tastiera virtuale a forma di diamante contenente 32 caratteri. Sono inoltre presenti cinque caselle (quattro con le frecce e una con il comando "Selezione") che vengono utilizzate per controllare il movimento del cursore. Il cursore si sposta lungo i caratteri e seleziona il bersaglio desiderato. Ciascuna di queste caselle lampeggia con una certa frequenza per

suscitare una risposta SSVEP. Inoltre le lettere sono disposte in base alla loro frequenza d'uso (nella lingua inglese). All'inizio di ogni prova e dopo ogni selezione, il cursore viene posizionato di default al centro, sopra la lettera "E". In seguito è stato anche aggiunto un dizionario integrato che fosse in grado di prevedere le parole desiderate permettendo la velocizzazione del processo [18].

In generale il soggetto non ha bisogno di alcun addestramento per utilizzare gli Speller basati su SSVEP, il che rappresenta un vantaggio per l'utente. Tuttavia, questo tipo di Speller causa affaticamento e stress al soggetto, poiché vengono utilizzate più frequenze per gli stimoli. Pertanto, le prestazioni di classificazione sono in generale ridotte per l'utente. Inoltre lo Speller SSVEP ha scarse prestazioni quando le frequenze degli stimoli sono molto vicine tra loro [19].

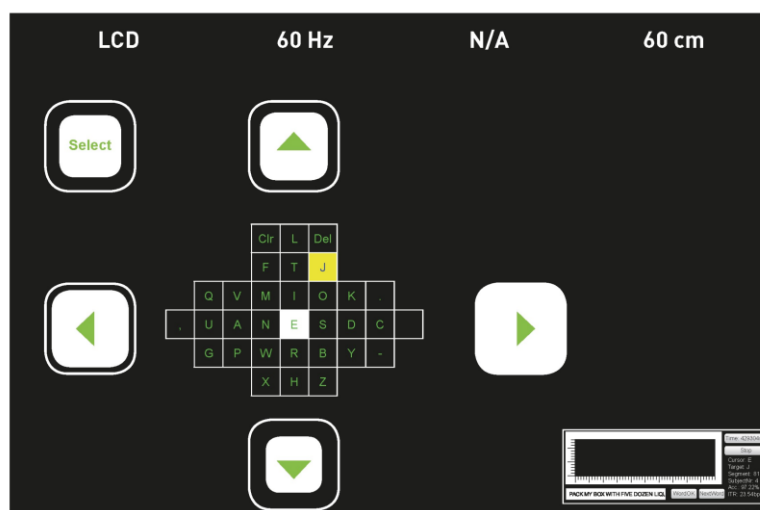


Figura 23: Interfaccia grafica di un Bremen-BCI speller basato su SSVEP [18].

c) MI SPELLER

La rappresentazione mentale del comportamento motorio viene mostrata attraverso la MI. Il sistema BCI basato su MI fornisce un sistema di comunicazione non muscolare per i pazienti disabili. Il vantaggio degli MI Speller è che non richiede stimoli esterni. Uno dei modelli più rappresentativi degli Speller BCI basati su MI è denominato Hex-O-Spell [19]. L'Hex-O-Spell è uno Speller indipendente dallo sguardo dell'utente, che si basa sul movimento immaginario di alcune parti del corpo, e si propone di sviluppare un sistema BCI sincrono con il minor numero possibile di controlli (due) per 30 target (26 lettere + punteggiatura). I due controlli sono basati su due stati mentali: il movimento immaginario della mano destra e il movimento immaginario del piede. L'interfaccia grafica è rappresentata da sei esagoni disposti attorno a

un cerchio contenente una freccia che dal centro puntava verso gli esagoni. I 30 caratteri sono stati suddivisi equamente tra gli esagoni, cinque caratteri ciascuno. Immaginando il movimento della mano destra o del piede, il soggetto può rispettivamente ruotare la freccia o selezionare l'esagono che punta la freccia che contiene la lettera target. Nella seconda fase di selezione i caratteri del gruppo selezionato si distribuiscono in modo che ogni lettera o simbolo occupi uno degli esagoni. Se si è commesso un errore durante la prima selezione, il sesto esagono (vuoto) offre all'utente la possibilità di tornare alla prima fase. Questo processo in due fasi viene ripetuto per sillabare una parola completa. Essendo uno Speller indipendente dallo sguardo, potrebbe essere adatto a pazienti affetti da SLA in fase avanzata. Nel complesso, si tratta di un sistema di spelling all'avanguardia con i vantaggi dell'uso del parametro MI: nessuna stimolazione esterna necessaria e l'indipendenza dallo sguardo. Tuttavia sono presenti anche gli svantaggi tipici di un sistema MI, ossia i lunghi periodi di addestramento, l'affaticamento dell'utente e la maggiore complessità dell'analisi dei dati [18].

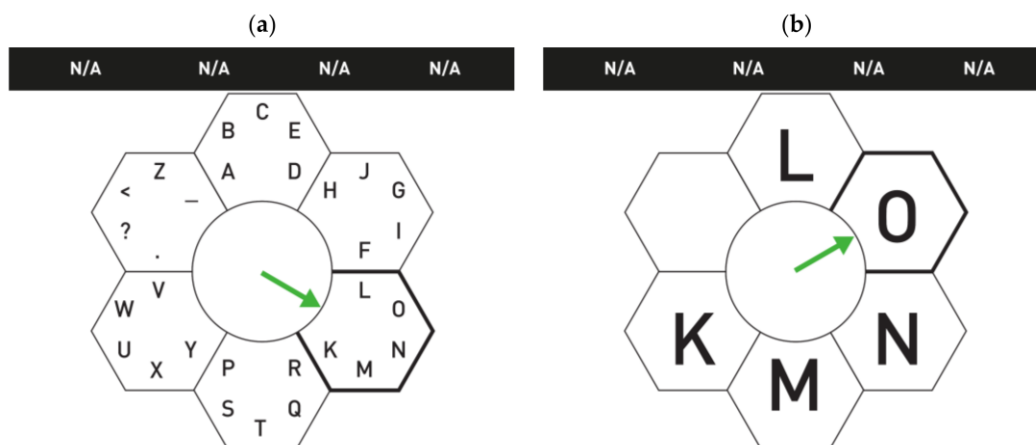


Figura 24: Interfaccia grafica del modello Hex-O-Spell basato su MI. a) prima fase di selezione del gruppo di caratteri b) seconda fase di selezione del singolo carattere desiderato [18].

Tutti i BCI Speller possono essere classificati anche in base alle seguenti tipologie: Speller dipendenti o indipendenti, sincroni o asincroni, con riferimento al tipo di stimolo e alla dipendenza dallo sguardo. La P300 e la SSVEP dipendono dalla stimolazione visiva per indurre un'attività cerebrale specifica che può essere successivamente interpretata dal sistema BCI. Pertanto, è necessario che uno stimolo esterno sia fisicamente presente nell'ambiente per avviare il segnale richiesto. Quindi tali BCI sono solitamente implementate come BCI

dipendenti. Le MI-BCI, invece, dipendono dall'immaginazione del movimento di qualsiasi arto, dalle attività del corpo intero, dall'esecuzione di specifici compiti cognitivi e così via. Questa immaginazione avvia un'attività cerebrale nella regione della corteccia motoria del cervello, che può essere rilevata e interpretata dal sistema BCI. In questo caso, solo il soggetto è responsabile della creazione e dell'attivazione del segnale cerebrale desiderato, per questo i sistemi MI-BCI sono quindi classificati come BCI indipendenti, in quanto non sono necessari stimoli esterni (ad esempio, visivi).

Un sistema sincrono definisce gli intervalli di tempo in cui la BCI elabora l'attività cerebrale misurata e processata in azioni. Fornisce un punto di partenza e misura uno specifico segnale cerebrale che si verifica successivamente. In questo modo, il sistema definisce e specifica il momento in cui la BCI può utilizzare l'attività misurata per produrre un output utile. Di solito, le BCI sincrone non considerano la possibilità che, in un momento specifico, l'utente non abbia intenzione di usare il sistema. Le applicazioni di spelling P300 comunemente utilizzate sono generalmente BCI sincrone dipendenti. Anche alcune applicazioni MI specificano l'intervallo di tempo in cui l'utente deve immaginare il movimento, cioè l'utente deve attendere un segnale per eseguire l'immaginazione del movimento, altrimenti si verificherebbe un errore. Un sistema asincrono è invece l'opposto in quanto l'utente ha il controllo finale sul sistema. Le BCI asincrone consentono un'interazione più naturale e dinamica tra l'utente e il sistema. L'utente non deve aspettare un segnale per controllare il sistema. Uno Speller basato su SSVEP può essere creato anche come BCI asincrono, ad esempio l'utente dirige la propria attenzione sugli stimoli lampeggianti quando ha intenzione di usare il sistema, quando non vuole più utilizzarlo distoglie lo sguardo dagli stimoli e ciò implica che non c'è alcuna classificazione da fare.

Le prestazioni dei BCI Speller vengono comunemente misurate calcolando l'accuratezza e la velocità di trasferimento delle informazioni del sistema (ITR). L'accuratezza è calcolata dividendo il numero di istruzioni corrette per il numero totale di istruzioni. L'ITR combina l'accuratezza e la velocità del sistema in un'unica variabile ed è espresso come numero di bit privi di errori per unità di tempo e può essere utilizzato solo in modo oggettivo per confrontare le prestazioni di sistemi dello stesso tipo. Per esempio Il primo P300 Speller, introdotto da Farwell e Donchin, è stata la prima applicazione BCI basata sulla P300 e l'accuratezza massima raggiunta in questo studio è stata del 95% a una velocità di 12 bit/min. Questo significa che un carattere può essere selezionato dalla matrice in circa 26 s. Ciò può essere considerato molto lento rispetto ai sistemi di scrittura convenzionali per le persone sane, tuttavia può significare molto per una persona che non ha altri mezzi di comunicazione.

Il Matrix Speller è la base della maggior parte dei P300 Speller e i ricercatori hanno condotto e continuano a condurre molti studi per renderlo più veloce, per ottenere una migliore classificazione, accuratezza e facilità d'uso, nel tentativo di renderli in grado di competere con i metodi di comunicazione tradizionali [18].

CONCLUSIONE

Con l'avvento delle interfacce neurali BCI si è scoperta la possibilità di comunicare e interagire col mondo esterno in un modo alternativo da quello naturale che conosciamo. Tutto ciò è possibile grazie ad uno studio approfondito e continuo dell'organo più complesso del corpo umano, il cervello, e di tutte le tecnologie in grado di interagire con esso per conoscerlo e per estrarne informazioni che possono essere elaborate per uno scopo finale. Le BCI permettono all'uomo di comunicare con un dispositivo esterno senza l'uso della muscolatura o di altri dispositivi di controllo (come una tastiera), e per fare ciò applica vari segnali biomedici tra cui il più utilizzato è l'elettroencefalografia (EEG), ossia la registrazione dell'attività elettrica cerebrale che è tutt'ora lo strumento più utilizzato per lo studio del cervello e per la diagnosi di gravi malattie neurodegenerative. Nel corso del tempo sono state sviluppate e testate numerosa interfacce neurali (BCI) che possono essere invasive o non invasive, ognuna con i propri punti di forza e debolezza. La maggior parte dei sistemi BCI finora sviluppati sono principalmente di natura non invasiva e si basano sull'elettroencefalogramma (EEG), sono preferibili ai sistemi invasivi in quanto non necessitano di un'operazione chirurgica, con tutti i rischi che potrebbero derivare da essa, ma a scapito di una minore qualità del segnale acquisito. Il potenziale applicativo di questi sistemi è molto ampio e spazia dal campo clinico a quello ludico. Le BCI possono infatti essere applicate all'istruzione, all'intrattenimento domestico, al neurogaming e molto altro ma fin da subito lo scopo principale di questi sistemi è stato quello di consentire una comunicazione non muscolare col mondo esterno per persone con handicap, impossibilitate a comunicare con gli altri in modo naturale. Lo sviluppo delle BCI in ambito clinico si presenta quindi come importantissimo mezzo di supporto funzionale per persone disabili a causa di disturbi come: SLA, paralisi cerebrale, ictus, lesioni del midollo spinale, distrofie muscolari e molto altro, delle quali una delle primissime applicazioni sono stati i BCI Speller, in grado di fornire una forma di comunicazione alternativa per questo tipo di pazienti. Tra le sfide attuali vi è una continua ricerca scientifica per velocizzare questi sistemi di comunicazione alternativi in modo tale da renderli competitivi con quelli tradizionali. Ciò significa dover migliorare anche tutti quegli aspetti legati all'acquisizione e alla classificazione del segnale EEG, il quale è caratterizzato da artefatti e disturbi che rendono difficile l'estrazione di informazioni rilevanti per la classificazione e successiva traduzione in comandi. Inoltre i sistemi BCI si stanno dimostrando molto utili per quanto riguarda la ricerca in malattie come il Parkinson, l'epilessia e l'Alzheimer, e chissà quali altre applicazioni future potranno avere.

Negli ultimi tempi si sta quindi cercando di accelerare la transizione della ricerca BCI dal laboratorio a prodotti clinici utili nella vita quotidiana il cui problema principale è un fattore di praticità. I lunghi tempi di calibrazione, l'uso di pasta abrasiva o gel per migliorare la conduzione e il tempo necessario per posizionare le cuffie con gli elettrodi sul cuoio capelluto rendono i sistemi BCI non invasivi scomodi e difficili da utilizzare, soprattutto per le persone affette da varie disabilità motorie. Una volta risolti questi ostacoli, le BCI diventeranno una parte reale della nostra vita, offrendo il loro contributo a diversi aspetti della nostra società non solo quelli legati all'ambito medico. A tal proposito alcune questioni etiche, come la sicurezza dei dati, preoccupano il futuro delle applicazioni non cliniche. Il dibattito sulla possibilità da parte di questi dispositivi di "leggere il pensiero" è ancora aperto, ma le capacità computazionali delle nuove tecnologie rendono tale pratica sempre più realizzabile. Le implicazioni della loro capacità di stabilire una connessione diretta tra i processi cerebrali umani e la computazione artificiale, in particolare i sistemi di intelligenza artificiale (IA), sollevano questioni etiche (ma anche sociali e legali) importanti, in ragione del possibile coinvolgimento di costrutti fondamentali quali il libero arbitrio, l'integrità psichica, la riservatezza e altro. Occorre quindi vietarne l'uso improprio per impedire la violazione della mente umana, in modo tale da limitare il campo di utilizzo di questi sistemi fin dove è moralmente giusto farlo.

Nonostante certe problematiche, gli evidenti aspetti positivi sono davvero molti e credo che questi sistemi possano avere un impatto davvero importante nelle vite di persone affette da una qualche forma di disabilità. Questi sistemi di supporto hanno infatti la possibilità di contribuire notevolmente nei processi di inclusione ed integrazione, diminuendo la necessità di assistenza e migliorando così l'autonomia della persona e di conseguenza anche la qualità della vita [3] [4].

BIBLIOGRAFIA

- [1] Arthur C. Guyton and John E. Hall, “Fisiologia medica” 13^a edizione, January 2017
- [2] Federico Carpi e Danilo De Rossi, Capitolo 17 “Potenziali elettroencefalografici e potenziali evocati”
- [3] Aleksandra Kawala-Sterniuk, Natalia Browarska, Amir Al-Bakri , Mariusz Pelc, Jaroslaw Zygarlicki, Michaela Sidikova , Radek Martinek and Edward Jacek Gorzelanczyk, “Summary of over Fifty Years with Brain-Computer Interfaces—A Review”, January 2021
- [4] Andrea Bonci, Simone Fiori, Hiroshi Higashi, Toshihisa Tanaka and Federica Verdini, “An Introductory Tutorial on Brain–Computer Interfaces and Their Applications”, February 2021
- [5] Venkata Phanikrishna, Allam Jaya Prakash and Paweł Pławiak, “A Brief Review on EEG Signal Pre-processing Techniques for Real-Time Brain-Computer Interface Applications”, September 2021
- [6] José Angel Iván Rubianes Silva, Fabio Enrique Suarez Burgos and Shin-Ting Wu, “Interactive Visualization of the Cranio-Cerebral Correspondences for 10/20, 10/10 and 10/5 Systems”, January 2017
- [7] Biomed Cue, “Elettroencefalografia: cos'è e come funziona”, November 2017
<https://biomedicalcue.it/elettroencefalografia-cose-funziona/10469/>
- [8] Swati Vaid, Preeti Singh and Chamandeep Kaur, “EEG Signal Analysis for BCI Interface: A Review” April 2015
- [9] Joachim H. Nagel, Chapter 70 “Biopotential Amplifiers”
- [10] Edgar P. Torres, Edgar A. Torres, Myriam Hernández-Álvarez and Sang Guun Yoo, “EEG-Based BCI Emotion Recognition: A Survey”, September 2020
- [11] Alexis Ortiz-Rosario and Hojjat Adeli, “Brain-computer interface technologies: from signal to action”, September 2013
- [12] Tong Yang, Shahin Hakimian and Theodore H. Schwartz, “Intraoperative ElectroCorticoGraphy (ECog): indications, techniques, and utility in epilepsy surgery”, October 2014
- [13] Sabrina Brigadoi, “Elettroencefalografia”, seminario Marzo 2022
- [14] Joachim H. Nagel, “Biopotential Amplifiers.”, The Biomedical Engineering Handbook: Second Edition
- [15] Swati Aggarwal and Nupur Chugh, “Review of Machine Learning Techniques for EEG Based Brain Computer Interface”, January 2022
- [16] Jean Decety, “The neurophysiological basis of motor imagery”, May 1996

- [17] Tao Fang, Zuoting Song, Lan Niu, Song Le, Yuan Zhang, Xueze Zhang, Gege Zhan, Shouyan Wang, Hui Li, Yifang Lin, Jie Jia, Lihua Zhang and Xiaoyang Kang, “Recent Advances of P300 Speller Paradigms and Algorithms”, April 2021
- [18] Aya Rezeika ID , Mihaly Benda ID , Piotr Stawicki ID , Felix Gemblar, Abdul Saboor and Ivan Volosyak, “Brain–Computer Interface Spellers: A Review”, March 2018
- [19] S.Kundua,b and S.Arib, “Brain-Computer Interface Speller System for Alternative Communication: A Review”, August 2022