

**ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA**

**CAMPUS DI CESENA**

**DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'ENERGIA ELETTRICA E**

**DELL'INFORMAZIONE "GUGLIELMO MARCONI"**

**CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA**

**Brain-Computer Interface per riabilitazione motoria e cognitiva**

Elaborato in

*Strumentazione Biomedica*

**Relatore**

Prof.ssa Elisa Magosso

**Presentato da**

Marcello Sicbaldi

Anno Accademico 2018/2019



**PAROLE CHIAVE**

**Segnale elettroencefalografico**

**Deficit motori e cognitivi**

**Tecnologia BCI**

**Neuroplasticità**

**Riabilitazione**

## **INDICE:**

<b>Introduzione</b> .....	6
<b>Capitolo 1: L'Elettroencefalografia</b> .....	10
<b>1.1 Segnali elettrici nei neuroni</b> .....	10
1.1.1 Basi neurofisiologiche del segnale elettroencefalografico.....	12
<b>1.2 Posizionamento degli elettrodi</b> .....	15
<b>1.3 Acquisizione e manipolazione del segnale EEG</b> .....	17
1.3.1 Elementi circuitali di un canale dell'elettroencefalografo.....	19
<b>1.4 Ritmi del segnale EEG</b> .....	24
<b>1.5 Potenziali evocati</b> .....	27
<b>1.6 Conclusioni</b> .....	31
<b>Capitolo 2: Le Brain-Computer Interface: concetti generali</b> .....	32
<b>2.1 Componenti di una BCI</b> .....	33
<b>2.2 Classificazione delle BCI</b> .....	35
2.2.1 BCI dipendenti e indipendenti.....	35
2.2.2 BCI invasive e non invasive.....	36
2.2.3 BCI sincrone e asincrone.....	37
<b>2.3 BCI attuali</b> .....	38
2.3.1 BCI basate su potenziali visivi evocati.....	39
2.3.2 BCI basate su potenziali corticali lenti.....	40
2.3.3 BCI basate sull'onda P300.....	43
2.3.4 BCI basate su ritmi sensorimotori.....	45
2.3.5 BCI basate su registrazione di singoli neuroni.....	48
<b>2.4 Estrazione delle features del segnale</b> .....	49
2.4.1 Tecniche tempo-frequenza.....	50
2.4.2 Tecniche spazio-temporali.....	55
<b>2.5 Selezione delle features del segnale e algoritmi di traduzione</b> .....	59
2.5.1 Features selection.....	60
2.5.2 Algoritmi di traduzione.....	62

<b>Capitolo 3: Brain-Computer Interface per riabilitazione motoria</b> .....	69
<b>3.1 Applicazioni a pazienti post-ictus</b> .....	70
3.1.1 L'ictus: patologia e plasticità cerebrale.....	70
3.1.2 BCI basate sul segnale elettroencefalografico (EEG-BCI) per la riabilitazione post-ictus dell'arto superiore.....	74
3.1.3 Principali limitazioni degli studi considerati.....	84
<b>3.2 Applicazioni a pazienti con lesioni del midollo spinale</b> .....	86
3.2.1 Conseguenze di lesioni del midollo spinale.....	86
3.2.2 Ripristino della funzione motoria attraverso BCI in pazienti con lesioni spinali.....	87
<b>3.3 Conclusioni</b> .....	91
<b>Capitolo 4: Brain-Computer Interface per riabilitazione cognitiva</b> .....	93
<b>4.1 Applicazioni a soggetti anziani sani e pazienti affetti da demenza</b> .....	94
4.1.1 Demenza e malattia di Alzheimer.....	94
4.1.2 Neuro-riabilitazione delle funzioni cognitive in soggetti anziani sani e in pazienti affetti da demenza attraverso BCI.....	95
<b>4.2 Applicazioni a soggetti affetti da deficit di attenzione e iperattività</b> .....	98
4.2.1 Disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD).....	98
4.2.2 Nuove prospettive per il trattamento dell'ADHD: neurofeedback basato su sistemi BCI.....	101
4.2.3 Riconfigurazione della topologia delle reti neurali in seguito a terapia BCI in bambini con ADHD.....	103
<b>4.3 Applicazioni a disturbi di memoria in pazienti post-ictus</b> .....	108
<b>4.4 Conclusioni</b> .....	113
<b>Conclusioni e prospettive future</b> .....	115
<b>Bibliografia</b> .....	119

## INTRODUZIONE

Il lavoro svolto nel presente elaborato riguarda le Interfacce Cervello-Computer (Brain-Computer Interface); in particolare, sulla base della letteratura scientifica, si è voluto fornire una panoramica sui principi di funzionamento di queste interfacce, e su come possano essere utilizzate a scopo di riabilitazione motoria e cognitiva.

Con il termine Brain-Computer Interface (BCI) si intende un sistema che consente una comunicazione diretta tra il cervello e un dispositivo esterno (ad es. un computer), senza la necessità di ricorrere alle normali vie di output del cervello che sfruttano nervi e muscoli periferici. Le tre componenti base di una BCI sono la parte di acquisizione del segnale, l'elaborazione e classificazione del segnale acquisito e il dispositivo effettore. Per quanto riguarda la parte di acquisizione del segnale, una BCI può basarsi su una varietà di metodi per monitorare l'attività cerebrale. Questi includono, oltre all'elettroencefalogramma (EEG) e metodi elettrofisiologici più invasivi, la magnetoencefalografia (MEG), la tomografia a emissione di positroni (PET), la risonanza magnetica funzionale (fMRI) e l'imaging ottico. Allo stato attuale, solo l'EEG, che ha costanti di tempo relativamente brevi, può funzionare nella maggior parte dei contesti e richiede attrezzature relativamente semplici e poco costose; per questo motivo in questo elaborato si sono presi in considerazione solo sistemi BCI basati sull'elettroencefalografia. Riguardo alla parte di elaborazione e classificazione, che ha come scopo quello di estrarre e classificare le *feature* del segnale, vi sono una molteplicità di tecniche tempo-frequenza e spazio-temporali; inoltre ultimamente si è ottenuto un notevole avanzamento con algoritmi di machine learning che apprendono in maniera adattiva. Il dispositivo effettore riceve in ingresso l'output dell'algoritmo di elaborazione; il dispositivo è solitamente lo schermo di un computer o una neuroprotesi.

Negli ultimi 15 anni, si è assistito allo sviluppo di una intensa attività di ricerca sulle BCI finalizzate al supporto e riabilitazione di funzionalità motorie. Incoraggiati da nuove conoscenze sulla funzione

cerebrale, dall'avvento di potenti apparecchiature informatiche a basso costo e dal crescente riconoscimento del bisogno di tecniche innovative nella riabilitazione di persone con disabilità, i ricercatori si sono concentrati sullo sviluppo di nuove tecnologie di comunicazione e controllo per persone con gravi disturbi neuromuscolari, conseguenti per esempio a ictus cerebrale o lesione del midollo spinale. L'obiettivo è quello di fornire a questi utenti, che nei casi più gravi possono essere completamente paralizzati (cosiddetto Locked-In State, LIS), la capacità di comunicare i loro bisogni a chi si prende cura di loro o di eseguire in maniera autonoma i più fondamentali movimenti (ad es, raggiungimento e prensione). In particolare, in questo secondo caso, le BCI motorie trasformano i segnali neurali dalle regioni motorie in segnali di comando per effettori esterni come bracci robotici o neuroprotesi, per permettere o aiutare il movimento di arti paralizzati. La ricerca ha evidenziato risultati molto promettenti, che possono essere attribuiti a diversi fattori concorrenti. Il principale fattore è senza dubbio che le fonti di input nelle BCI provengono da regioni del cervello ben precise, che codificano per i movimenti degli arti e le attivazioni muscolari. Inoltre, le caratteristiche dei segnali neurali legate al movimento possono essere estratte durante l'osservazione passiva di movimenti omologhi o attraverso l'immaginazione del movimento. Di conseguenza, gli algoritmi di decodifica del segnale possono essere implementati anche se il paziente non è in grado di compiere il movimento effettivo. Le BCI motorie con neuroprotesi ed effettori, dando un feedback propriocettivo, visivo, tattile al soggetto promuovono la plasticità neurale, un insieme di meccanismi di riorganizzazione della struttura e delle connessioni corticali che fungono da supporto al recupero della funzione motoria.

L'applicazione delle BCI per riabilitazione cognitiva è un ambito di ricerca più recente; il motivo della minore diffusione e più recente sviluppo di BCI in questo ambito può essere individuato nella maggiore difficoltà di progettazione a causa della fisiologia intrinseca dei processi cerebrali cognitivi. Infatti, le funzioni cognitive, come l'attenzione, la memoria o l'apprendimento, dipendono da un controllo dinamico e distribuito di più regioni cerebrali. Per questo motivo, durante la progettazione

di una BCI cognitiva, vanno prese in considerazione misure qualitative di questa attività coordinata, che chiameremo connettività funzionale. Le BCI cognitive, come quelle motorie, possono stimolare meccanismi di plasticità cerebrale (riconfigurazione delle reti neurali), che accompagnano il recupero delle funzioni cognitive.

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

Capitolo 1 – Il capitolo 1 tratta le basi neurofisiologiche del segnale elettroencefalografico di superficie; viene descritta l'acquisizione e la manipolazione analogica del segnale, per poi passare ad una descrizione delle componenti caratteristiche del segnale EEG, tra cui i ritmi e i potenziali evento correlati (ERP).

Capitolo 2 – In questo capitolo vengono presentate le varie tipologie di BCI sulla base delle caratteristiche del segnale EEG utilizzate (potenziali visivi evocati, potenziali corticali lenti, onda P300 e ritmi sensorimotori). Successivamente viene analizzata nel dettaglio la parte di elaborazione, descrivendo gli aspetti metodologici e le tecniche utilizzate per l'estrazione e la selezione delle *features* del segnale. Vengono infine descritti gli algoritmi di classificazione del segnale.

Capitolo 3 – Nel Capitolo 3 vengono illustrati i risultati di studi che hanno sviluppato ed applicato BCI con funzionalità di supporto/riabilitazione motoria. In particolare, sono stati esaminati studi con applicazioni a pazienti post-ictus, focalizzandosi sulla riabilitazione dell'arto superiore, e pazienti affetti da lesione del midollo spinale.

Capitolo 4 – Il Capitolo 4 è dedicato alla descrizione di BCI con finalità di riabilitazione cognitiva con particolare riferimento a pazienti affetti da demenza, da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) e pazienti con disturbi di memoria causati da un ictus.

Infine, le Conclusioni riassumono i principali risultati esaminati, individuano i maggiori limiti attuali e delineano prospettive di sviluppo futuro.

# **CAPITOLO 1**

## **L'ELETTROENCEFALOGRAFIA**

L'elettroencefalografia (EEG) è una tecnica d'indagine neurofisiologica che consente, in tempo reale, l'esplorazione funzionale e dinamica dell'attività elettrica cerebrale [1].

La maggior parte delle Brain-Computer Interface (BCI) di tipo non invasivo ad oggi sviluppate si basa proprio su tale strumento: occorre dunque preliminarmente trattarne i principi di funzionamento.

In questo capitolo ci si occuperà di elettroencefalografia di superficie, che rileva l'attività elettrica cerebrale mediante elettrodi posizionati sullo scalpo, ed è pertanto una metodica non invasiva.

A tal fine appare utile richiamare alcune nozioni fondamentali relative al Sistema Nervoso Centrale (SNC), necessarie per comprendere sia le sorgenti neuronali dei potenziali EEG, sia per consentire un'interpretazione basilare delle forme d'onda registrate.

### **1.1 Segnali elettrici nei neuroni**

Il sistema nervoso centrale è costituito da cellule gliali e cellule nervose (o neuroni). Le prime svolgono principalmente funzioni di supporto, e non sono coinvolte direttamente nella trasmissione di segnali elettrici. I neuroni hanno la funzione di generare, elaborare e trasmettere le informazioni, sotto forma di segnali elettrici, nel SNC. La cellula nervosa (figura 1.1) è costituita da 4 principali regioni: il corpo cellulare, i dendriti, l'assone e i terminali presinaptici.

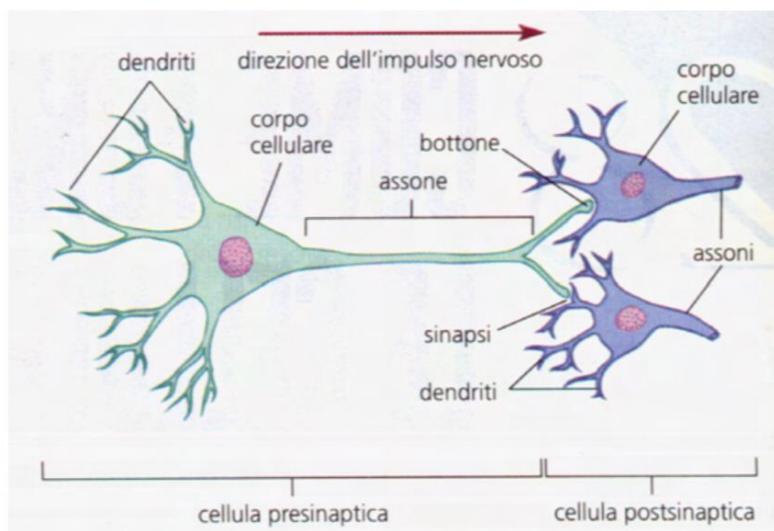


Figura 1.1. Struttura della cellula nervosa. (Tratta da [2]).

I neuroni, attivandosi, danno origine a correnti elettriche tempo-varianti a livello di membrana cellulare che si propagano attraverso l'assone fino alle sinapsi, regione in cui il terminale assonico incontra una cellula bersaglio. Il segnale elettrico trasportato dall'assone è il potenziale d'azione, una rapida variazione del potenziale di membrana, di ampiezza pari a circa 100 mV. Esso si propaga lungo la cellula senza subire alcuna attenuazione né distorsione, permettendo la trasmissione dell'informazione anche a lunga distanza.

L'arrivo del potenziale d'azione al terminale assonico della cellula presinaptica induce il rilascio di neurotrasmettitore nello spazio extracellulare, che si lega a recettori specifici sulla membrana postsinaptica. Ciò causa l'apertura di canali ionici ligando-dipendenti: i conseguenti flussi ionici modificano il potenziale di membrana della cellula postsinaptica, depolarizzandola (sinapsi eccitatoria) o iperpolarizzandola (sinapsi inibitoria) [2].

Va detto che i potenziali postsinaptici sono risposte graduate, la cui ampiezza è proporzionale alla quantità di neurotrasmettitore. Tali risposte hanno ampiezza assai inferiore rispetto al potenziale d'azione, avendo valore tipicamente compreso tra il decimo di mV a pochi mV. Ciò implica che il potenziale d'azione prodotto da una singola sinapsi eccitatoria non è in grado di innescare il

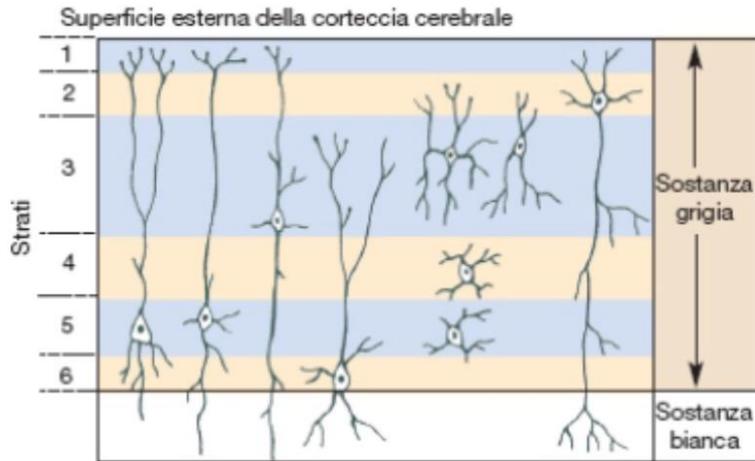
potenziale d'azione post sinaptico. Tuttavia, i dendriti di un singolo neurone ricevono migliaia di sinapsi, e i singoli potenziali si sommano nel tempo e nello spazio (integrazione sinaptica). Se, al monticolo assonico, il segnale risultante è in grado di depolarizzare la membrana sopra soglia, si ha la generazione del potenziale d'azione nel neurone postsinaptico [3].

### **1.1.1 Basi neurofisiologiche del segnale elettroencefalografico**

Dopo aver analizzato la generazione e trasmissione del segnale elettrico nei neuroni, è opportuno ora descrivere l'organizzazione della corteccia cerebrale e le basi neurofisiologiche dei segnali EEG di superficie. L'EEG superficiale, infatti, riflette principalmente l'attività dei neuroni della corteccia, la struttura dell'encefalo più prossima allo scalpo, dove i segnali vengono prelevati.

La corteccia cerebrale è organizzata in sei strati funzionali (figura 1.2), detti strati corticali. Esistono inoltre due tipi di neuroni corticali: piramidali e non piramidali. I primi sono presenti principalmente negli strati III, V e VI. Sono anche detti neuroni di proiezione in quanto il loro assone proietta a distanza, ad altre aree della corteccia o a strutture sottocorticali. Sono inoltre caratterizzati da un lungo dendrite apicale che sale dall'apice del soma lungo gli strati corticali e spesso raggiunge e termina all'interno dello strato più superficiale (strato I).

Le cellule non piramidali invece, si presentano piccole, di forma stellata e hanno assoni corti che proiettano a neuroni locali [2].



*Figura 1.2. Organizzazione in strati della corteccia. Sulla sinistra sono rappresentati schematicamente quattro neuroni piramidali. Le altre cellule sulla destra sono cellule non piramidali (Tratta da [2]).*

I dendriti apicali dei neuroni piramidali sono tutti disposti parallelamente gli uni agli altri e perpendicolarmente alla superficie corticale. Questa particolare organizzazione dendritica fa sì che siano i potenziali postsinaptici di tali neuroni i principali generatori dell'EEG di superficie.

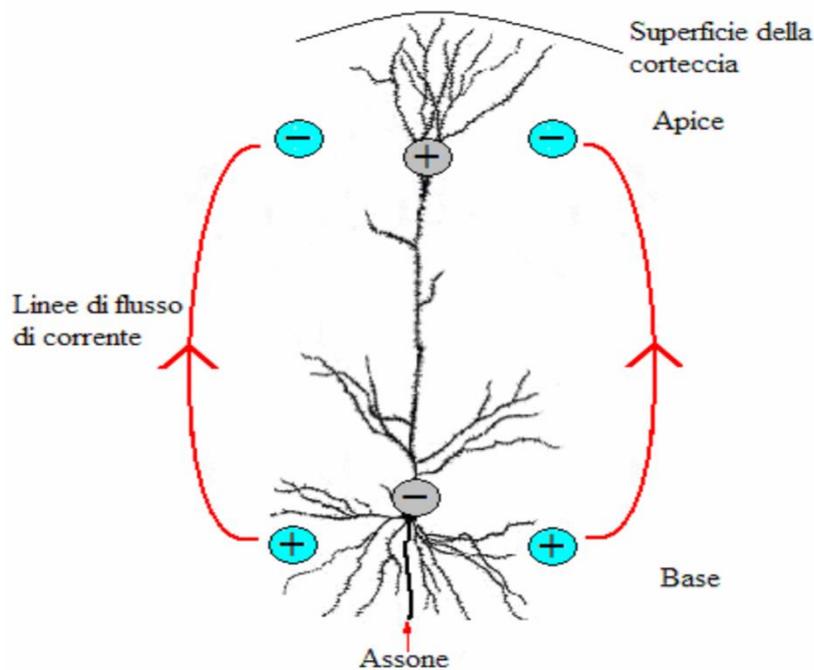
La figura 1.3 mostra i flussi di corrente nel dendrite apicale di un neurone piramidale.

Se si genera un potenziale post-sinaptico eccitatorio (PPSE) nella regione distale del dendrite (lontana dal corpo cellulare e prossima alla superficie della corteccia) si ha un flusso di cariche positive entranti nel sito di generazione del PPSE, che determina un'elettronegatività nello spazio extracellulare. Le cariche positive percorrono quindi il dendrite, ed escono attraverso la membrana in prossimità delle regioni basali del dendrite (prossime al soma), creando un'elettropositività nel fluido extracellulare in corrispondenza di quei siti. Si crea così una classica configurazione a dipolo, con il polo negativo (pozzo di corrente) rivolto verso l'alto e il polo positivo (sorgente di corrente) verso il basso, nel fluido extracellulare.

Un dipolo con la stessa orientazione si osserva anche nel caso in cui si generi un potenziale post-sinaptico inibitorio (PPSI) nelle regioni più basali del dendrite. Al sito di generazione del PPSI, si ha un flusso di cariche negative entranti (flusso di corrente uscente) che crea un'elettropositività

extracellulare. Per chiudere il percorso di corrente, le cariche negative percorrono il dendrite uscendo attraverso la membrana nei siti più prossimi alla superficie corticale, generando un'elettronegatività extracellulare.

Un elettrodo posizionato sullo scalpo in prossimità del neurone, idealmente in grado di misurare l'attività della singola cellula, registrerebbe una elettronegatività extracellulare, rappresentata per convenzione con una deflessione verso l'alto.



*Figura 1.3. Genesi del dipolo elettrico nel fluido extracellulare circostante una cellula piramidale.*

(Tratta da [4]).

Al contrario, nel caso di un PPSE nelle regioni basali del dendrite o di un PPSI nelle regioni distali, si ottiene un dipolo con orientazione opposta (polo positivo verso l'alto e polo negativo verso il basso). In questo caso l'elettrodo registrerebbe una elettropositività extracellulare, rappresentata per convenzione con una deflessione verso il basso [1].

Quanto appena descritto è però una mera semplificazione della realtà, in quanto non è possibile rilevare e registrare il PPS di un singolo neurone, data la sua ridotta ampiezza e la forte attenuazione che subisce attraversando i diversi strati che lo separano dall'elettrodo. È a questo punto che entra in gioco la disposizione estremamente regolare dei neuroni piramidali: essendo disposti parallelamente gli uni rispetto agli altri, la loro attivazione sincrona fa sì che le linee di flusso generate dai singoli dipoli neuronali si sommino.

Le cellule piramidali sono inoltre predisposte ad attivarsi in modo sincrono, dal momento che una stessa sorgente corticale o sottocorticale proietta a popolazioni estese di neuroni piramidali.

I singoli dipoli neuronali che si sommano cambiano evidentemente modulo e verso nel tempo, dando origine a fluttuazioni nei singoli dipoli. Queste oscillazioni nei singoli dipoli (e quindi nel dipolo equivalente della intera popolazione) determinano le fluttuazioni della traccia del segnale elettroencefalografico [3].

Per concludere, è opportuno aggiungere che le cellule non piramidali hanno dendriti spesso disposti radialmente o con orientamenti casuali, ossia non preferenziali, rispetto alla superficie della corteccia (a differenza delle piramidali). Questo fa sì che i campi "chiusi" da esse generati non si sommino e che le correnti intra ed extracellulari non producano campi elettrici e magnetici all'esterno: per questo motivo i neuroni non piramidali non contribuiscono alle registrazioni EEG di superficie.

## **1.2 Posizionamento degli elettrodi**

L'EEG misura la differenza di potenziale presente tra un elettrodo attivo, posto al di sopra della sede dove si svolge l'attività neuronale, ed un elettrodo di riferimento, collocato ad una certa distanza dal primo, in una regione elettricamente neutra. Per ottenere una rappresentazione spazialmente distribuita dell'attività elettrica cerebrale, il segnale EEG viene registrato utilizzando specifici elettrodi disposti in una pluralità di posizioni sullo scalpo, secondo standard internazionali riconosciuti.

La disposizione degli elettrodi sullo scalpo è regolata dal sistema internazionale 10/20, una standardizzazione definita alla fine degli anni '40. La denominazione 10-20 si riferisce al fatto che gli elettrodi sono posti in vari punti dello scalpo a distanza del 10% e 20% dell'intera lunghezza delle linee ideali che collegano specifici punti di reperi [3].

Precisamente il sistema 10-20 prevede il posizionamento degli elettrodi secondo linee ideali (linea sagittale antero-posteriore, mediale e laterale; linea coronale frontale, centrale e parietale) tracciate a partire da punti di reperi fissi: l'inion (protuberanza esterna dell'osso occipitale), il nasion (piccola depressione immediatamente al di sopra del naso) e i punti preauricolari. La distanza tra un elettrodo e l'altro è sempre il 10% o il 20% della lunghezza totale della linea, da cui il nome del sistema.

Ciascuna posizione dell'elettrodo viene denominata utilizzando una lettera e un numero (o una seconda lettera). La lettera si riferisce alla regione della corteccia sottostante (Fp = frontopolare, F = frontale, C = centrale, T = temporale, P = parietale e O = occipitale), i numeri indicano la lateralizzazione (i pari sull'emisfero destro, i dispari sul sinistro) mentre la lettera z individua la posizione sulla linea mediana.

Complessivamente quindi il sistema 10-20 comprende 21 elettrodi, 8 sul lato destro (Fp2, F4, F8, C4, P4, T4, T6, O2), 8 sul lato sinistro (Fp1, F3, F7, C3, P3, T3, T5, O1), 3 lungo la linea mediana (Fz, Cz, Pz) e A1 e A2 come elettrodi auricolari di riferimento (figura 1.4).

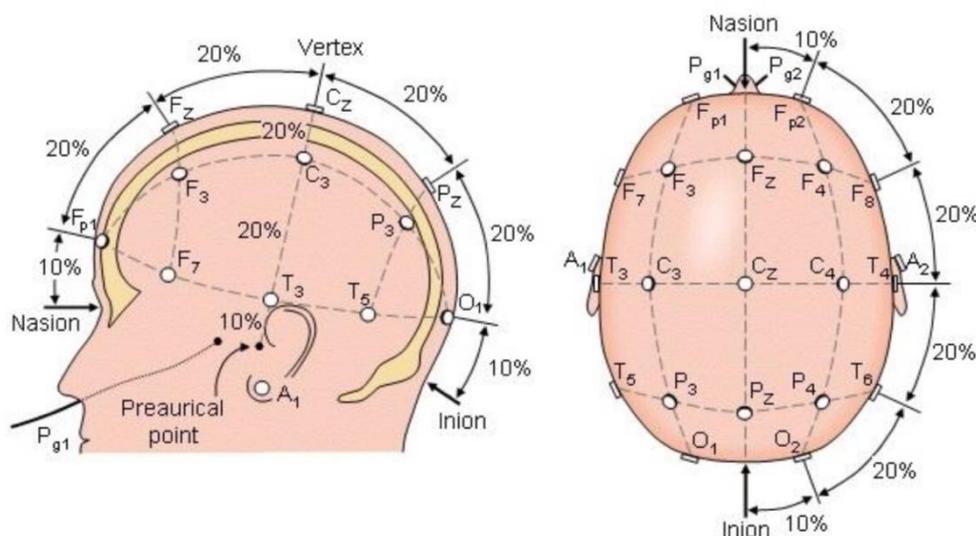


Figura 1.4. Posizioni degli elettrodi sullo scalpo definite dal sistema 10-20.

Nel 1999, l'American Clinical Neurophysiology Society (ACNS) ha introdotto un'estensione del sistema 10-20, definendola 10-10 o al 10%. Questo standard prevede il posizionamento di 75 elettrodi posti lungo 11 linee sagittali e 9 coronali permettendo così l'identificazione di 75 posizioni sullo scalpo. (Figura 1.5)

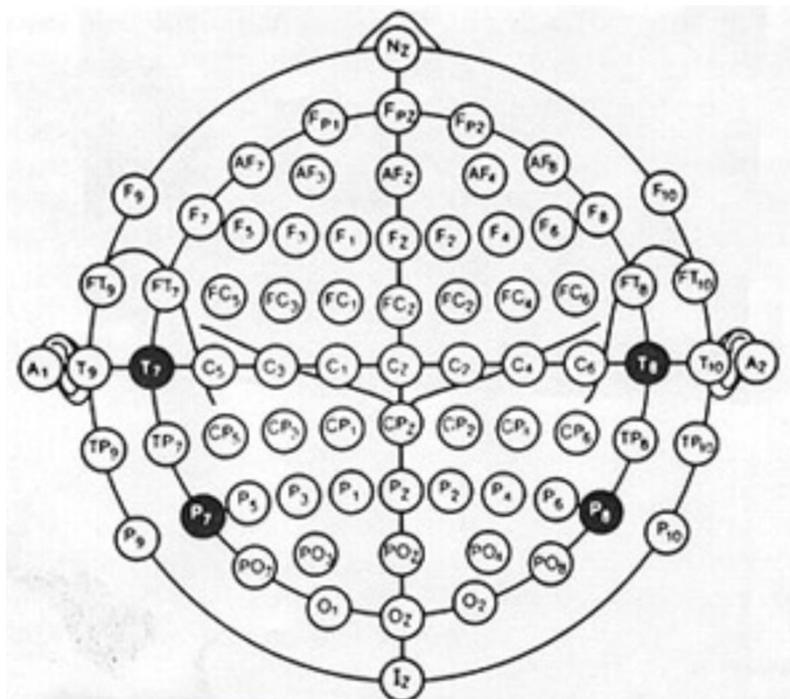


Figura 1.5. Posizionamento degli elettrodi secondo il Sistema Internazionale 10-10. Sono evidenziati in nero i quattro elettrodi con differente denominazione nei due sistemi. T3/T4 (10-20) sono denominati T7/T8 (10-10), mentre T5/T6 (10-20) sono denominati P7/P8 (10-10). (Tratta da [5]).

### 1.3 Acquisizione e manipolazione del segnale EEG

La registrazione e successiva visualizzazione dell'evoluzione temporale dell'attività elettrica cerebrale avviene attraverso l'elettroencefalografo multicanale. La sua struttura generale condivide molti aspetti con i sistemi di misura di altri biopotenziali; essendo però l'EEG di superficie un segnale ad ampiezza assai ridotta ( $50\mu\text{V}$ - $100\mu\text{V}$ ), il sistema deve soddisfare particolari requisiti per quanto riguarda l'amplificazione del segnale, il valore delle impedenze di elettrodo e la reiezione dei disturbi.

Gli elettroencefalografi più comuni sono a 16 o 21 canali, in quanto registrano da 16 o 21 posizioni sullo scalpo. Per applicazioni più avanzate, come nell'ambito delle BCI per particolari applicazioni cliniche o di ricerca, sono richieste registrazioni ad alta densità di elettrodi, per cui si utilizzano sistemi a 32, 64 o più canali.

I segnali prelevati attraverso gli elettrodi posizionati sullo scalpo confluiscono nel *jackbox*, morsettiera dotata di prese in cui vengono inseriti i connettori jack dei cavi provenienti dagli elettrodi corrispondenti. Questi segnali vengono poi inviati ad amplificatori per strumentazione, che sono amplificatori differenziali.

Viene definito *montaggio* (unipolare o bipolare) il collegamento tra coppie di elettrodi e ingressi degli amplificatori. Nel montaggio bipolare gli ingressi degli amplificatori sono le coppie di elettrodi, in genere sequenziali lungo le linee longitudinali o trasversali; nel montaggio unipolare tutti gli elettrodi sono considerati rispetto a uno stesso riferimento, come per esempio un elettrodo auricolare A1 o A2, o la media di tutti i potenziali sullo scalpo. L'utilizzo del segnale medio totale consente una minore distorsione del segnale in presenza di attività vicina all'elettrodo di riferimento, ma presenta l'inconveniente di avere pattern spaziali che tendono a influenzarsi. I moderni elettroencefalografi digitali registrano in modalità unipolare [3].

Una volta amplificato, il segnale deve essere campionato dal convertitore analogico-digitale (ADC). Per evitare il fenomeno distorcente dell'*aliasing*, è necessario introdurre uno stadio intermedio costituito da un filtro passa basso, con opportuna frequenza di taglio. Una volta ottenuto il segnale digitalizzato, viene inviato ai blocchi digitali, che comprendono i comuni blocchi di memorizzazione, elaborazione e visualizzazione del segnale.

### 1.3.1 Elementi circuitali di un canale dell'elettroencefalografo

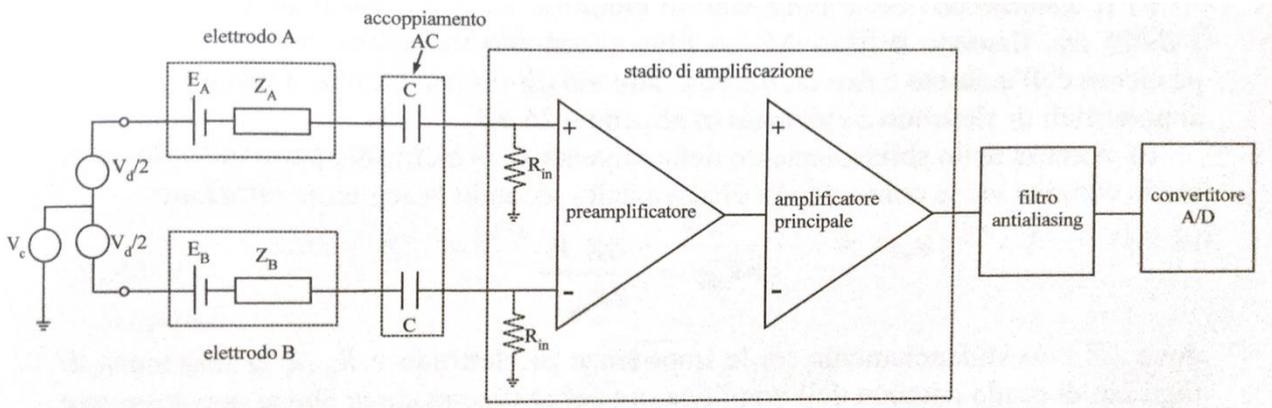


Figura 1.6. Generico canale dell'elettroencefalografo costituito da elettrodi, stadio di accoppiamento, di amplificazione, di filtraggio antialiasing, di conversione A/D. (Tratta da [1]).

Si passerà ora ad analizzare più nello specifico i singoli stadi dell'elettroencefalografo, al fine di rendere più completa l'analisi della strumentazione.

A tal fine si faccia riferimento allo schema di un generico canale, figura 1.6.

$V_d$  è il segnale utile in ingresso, mentre  $V_c$  è la tensione di modo comune, un disturbo dovuto principalmente alle interferenze alla frequenza di rete.

Le caratteristiche elettriche di un elettrodo sono determinate dall'interfaccia metallo-elettrolita tra il materiale che costituisce l'elettrodo e il gel elettrolitico impiegato per assicurare un buon contatto con la cute.

Il circuito equivalente dell'elettrodo è costituito da un generatore ideale di tensione, rappresentativo del potenziale di elettrodo, in serie a una impedenza, detta impedenza di elettrodo, che tiene conto della caduta di tensione sugli elettrodi dovuta all'inevitabile presenza di una corrente elettrodo-elettrolita. Il potenziale di elettrodo è funzione della concentrazione elettrolitica del gel e della temperatura.

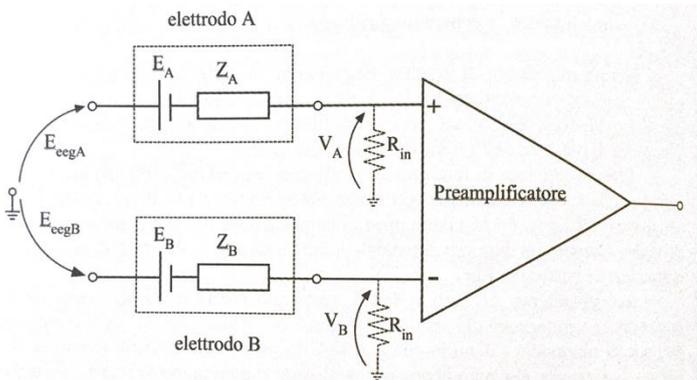


Figura 1.7. Accoppiamento DC

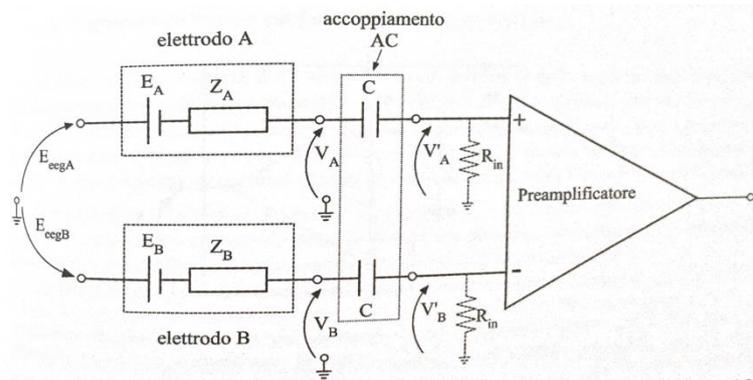


Figura 1.8. Accoppiamento AC

A causa di differenze nel valore di questi parametri in diversi punti dello scalpo, i potenziali di elettrodo non sono perfettamente uguali. Questo fa sì che il loro effetto non si cancelli in ingresso all'amplificatore: se infatti i potenziali d'elettrodo coincidessero il segnale differenziale in ingresso all'amplificatore  $V_d$  sarebbe uguale al segnale utile  $E_{cceg} = E_{ccegA} - E_{ccegB}$ .

Poiché nella realtà  $E_A \neq E_B$ , il disturbo  $E_d = E_A - E_B$  non è nullo. In tal caso, trascurando la caduta di tensione sulle impedenze di elettrodo, si ha:

$$V_d = V_A - V_B = E_{ccegA} - E_A - (E_{ccegB} - E_B) = E_{cceg} + E_d$$

$E_d$  è un disturbo in corrente continua (DC), o comunque con un contenuto a bassa frequenza, ed è di tipo differenziale: esso sarà quindi riportato in uscita amplificato con lo stesso guadagno del segnale utile, non permettendo un miglioramento del rapporto segnale-rumore (figura 1.7)

Può essere utile prima introdurre uno stadio di accoppiamento AC tra gli elettrodi e il preamplificatore (figura 1.8), costituito da un condensatore. La sezione di ingresso del preamplificatore è ora assimilabile ad un filtro passa-alto per la presenza del condensatore C e della resistenza di ingresso  $R_{in}$  a ciascun ingresso del preamplificatore; tale filtro passa alto attenua le componenti DC e al di sotto della frequenza di taglio, lasciando passare inalterate le componenti al di sopra di tale frequenza.

La frequenza di taglio  $f_t = 1/(2\pi R_{in}C)$  deve essere scelta opportunamente per attenuare il più possibile

le componenti di disturbo senza alterare le componenti del segnale utile di interesse per l'applicazione clinica o diagnostica. Nei moderni elettroencefalografi digitali con accoppiamento AC la frequenza di taglio è impostata a un valore tipicamente compreso tra 0,016 Hz e 0,5 Hz [3].

Essendo l'ampiezza dei segnali EEG molto limitata, il preamplificatore deve avere un elevato guadagno differenziale, nell'ordine di  $10^4$ .

Per limitare l'errore di interconnessione, dovuto allo scambio di energia tra la sorgente del segnale e il sistema di misura, il preamplificatore deve essere dotato di un'elevata impedenza di ingresso (superiore a 10 M $\Omega$ ), altrimenti il segnale EEG già debole sarebbe ulteriormente attenuato.

Infine è necessario che presenti un elevato rapporto di reiezione di modo comune (80 dB – 100 dB) per ridurre l'effetto delle interferenze a 50 o 60 Hz dovute alle linee di alimentazione o ad altre apparecchiature elettriche, che rappresentano i principali disturbi di modo comune.

A valle del preamplificatore è presente l'amplificatore principale, che ha l'obiettivo di realizzare, insieme al preamplificatore, l'elevato guadagno richiesto. In uscita dallo stadio di amplificazione, il segnale ha spettro continuo che si estende sull'intero asse delle frequenze.

Poiché il segnale è successivamente campionato dal convertitore A/D, è necessario soddisfare il teorema del campionamento di Shannon.

Il teorema afferma che la condizione sufficiente affinché l'operazione di campionamento temporale di un segnale *con spettro nullo per  $f \geq |f_m|$*  sia reversibile è che  $f_s \geq 2f_m$ , con  $f_s$  frequenza di campionamento e  $f_m$  frequenza massima del segnale di partenza.

Se è soddisfatta questa specifica sulla frequenza di campionamento, non vi è sovrapposizione delle trasformate  $X(f + nf_s)$ , che causerebbe una distorsione del segnale (aliasing) [6].

Risulta quindi necessario introdurre un filtro passa basso, per isolare la componente a bassa frequenza in modo che il segnale soddisfi le ipotesi del teorema del campionamento. Come filtro anti-

aliasing può essere utilizzato un filtro attivo passa basso del secondo ordine, o più filtri di di questo tipo disposti in cascata (figura 1.9).

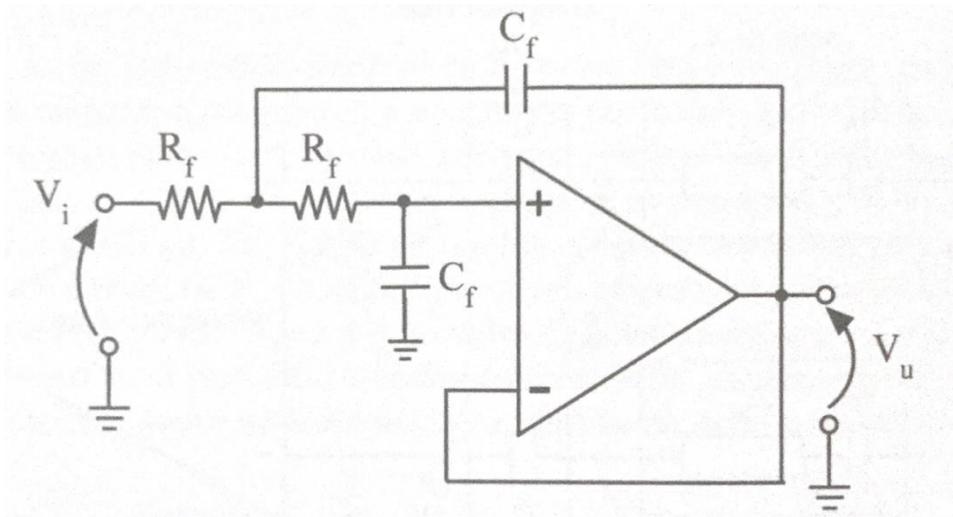


Figura 1.9: filtro antialiasing. (Tratta da [1]).

La funzione di trasferimento del filtro è:

$$G(s) = \frac{1}{(1 + sR_f C_f)^2}$$

La sua frequenza di taglio è:

$$f_t = \frac{\sqrt{\sqrt{2} - 1}}{2\pi R_f C_f}$$

In figura 1.10 sono mostrati i diagrammi di Bode del modulo e della fase del filtro.

Ovviamente i filtri ideali non esistono, ma sono caratterizzati da una regione di roll-off, contigua alla banda passante, dove le frequenze vengono attenuate ma non completamente. In particolare, essendo il filtro anti-aliasing del secondo ordine, in quella regione il modulo del filtro avrà una pendenza di -40 dB/decade e non infinita (filtro reale). In generale (qualunque sia l'ordine del filtro) è pertanto preferibile che la frequenza di taglio del filtro sia varie volte più piccola rispetto alla frequenza di campionamento, in modo che lo spettro del segnale al di sopra di  $f_s/2$  sia trascurabile entro un certo limite [3], ovvero in modo che al di sopra di  $f_s/2$  il filtro introduca un'attenuazione superiore ad un valore fissato come specifica.

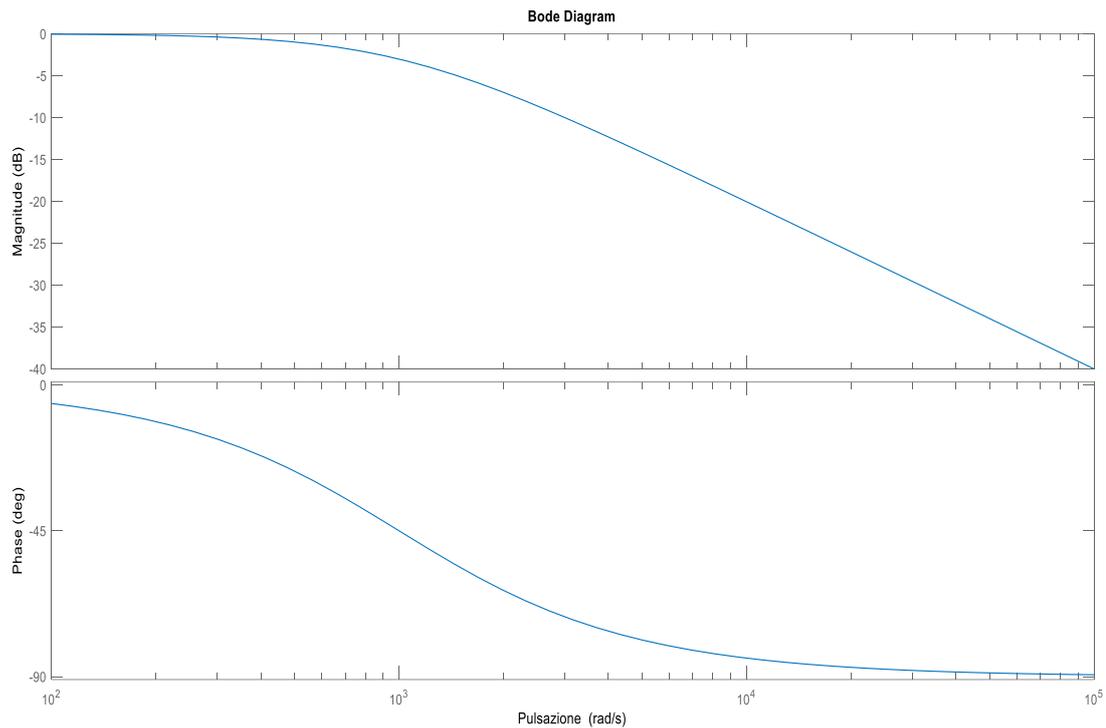


Figura 1.10. Ampiezza e fase della funzione di trasferimento del filtro anti-aliasing, nel caso in cui  $R_f C_f = 10^{-3}$  s.

Una volta filtrato il segnale entra nel convertitore analogico-digitale, che svolge tre funzioni: campionamento, quantizzazione e codifica. Il segnale viene inizialmente campionato, ottenendo così una successione temporale continua nei valori (segnale tempo-discreto). Successivamente si passa ad una successione discreta nei valori attraverso l'operazione non lineare di quantizzazione; infine si codificano tutti i possibili valori ottenuti quantizzando il segnale con altrettante n-uple di bit [6].

In questo modo ad un intervallo continuo di valori viene associato un insieme finito di livelli (livelli di quantizzazione), il cui numero dipende dai bit che compongono il dato in uscita.

La frequenza di campionamento ha un valore in genere compreso tra 128 Hz e 5KHz, mentre per la codifica si utilizzano risoluzioni di 12 o 16 bit [3].

#### **1.4 Ritmi del segnale EEG**

Il tracciato EEG (figura 1.11) si presenta come una serie di fluttuazioni nel tempo, influenzate dallo stato interno del soggetto e dalle stimolazioni esterne a cui è esposto. All'interno di tali fluttuazioni è possibile identificare oscillazioni in specifiche bande di frequenza dette *ritmi* (figura 1.12), che si differenziano in base al contenuto spettrale.

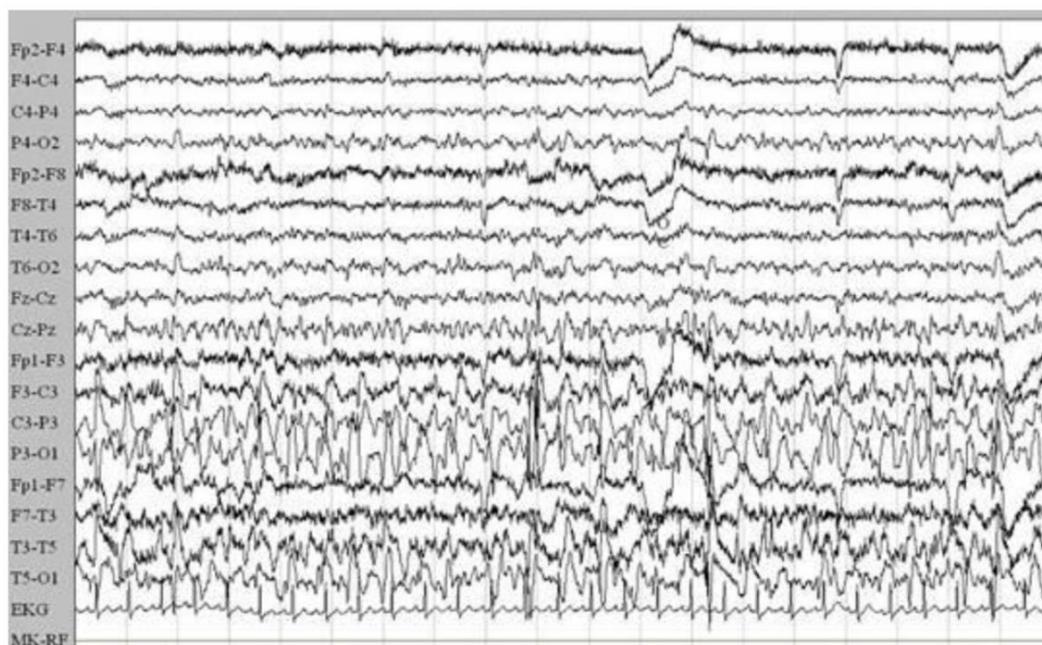


Figura 1.11. Il segnale EEG nel tempo.

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

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

*Ritmo theta:* contenuto in frequenza tra 4 Hz e 7 Hz e ampiezza tra 20  $\mu$ V e 100  $\mu$ V. È predominante durante le fasi di addormentamento e di sonno. Può essere espressione di un lieve disturbo della funzione cerebrale. Le onde theta sono principalmente localizzate nella regione temporo-parietale e frontale. Le onde theta hanno però anche un importante ruolo nelle funzioni di memorizzazione e sembrano anche implicate in funzioni di coordinamento e integrazione di informazioni tra regioni cerebrali diverse.

*Ritmo alpha:* contenuto in frequenza tra 8 Hz e 13 Hz e ampiezza tra 20  $\mu$ V e 50  $\mu$ V. Rappresenta generalmente uno stato di coscienza a riposo. È predominante nello stato di transizione dalla veglia al sonno, ed è in genere presente in modo simmetrico su entrambi gli emisferi cerebrali. Le onde alpha si interrompono all'apertura degli occhi (blocco del ritmo alpha); la loro attenuazione è infatti correlata con un maggiore propensione del soggetto a ricevere stimoli sensoriali o comandi motori. Sono tipicamente localizzate in corrispondenza del lobo occipitale. Il ritmo alpha negli ultimi anni è stato interpretato come un ritmo con funzioni inibitorie: esso è presente nelle regioni cerebrali che devono essere inibite in quanto non rilevanti per il task in esecuzione o in quanto la loro inibizione è richiesta per un isolamento da stimoli sensoriali esterni; mentre è un ritmo che si riduce nelle regioni implicate nello svolgimento di uno specifico task.

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

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

*Ritmo gamma*: contenuto in frequenza superiore ai 30 Hz e ampiezza inferiore a 20  $\mu$ V. Associato a processi cognitivi di alto livello, che richiedono di integrare una moltitudine di informazioni in più

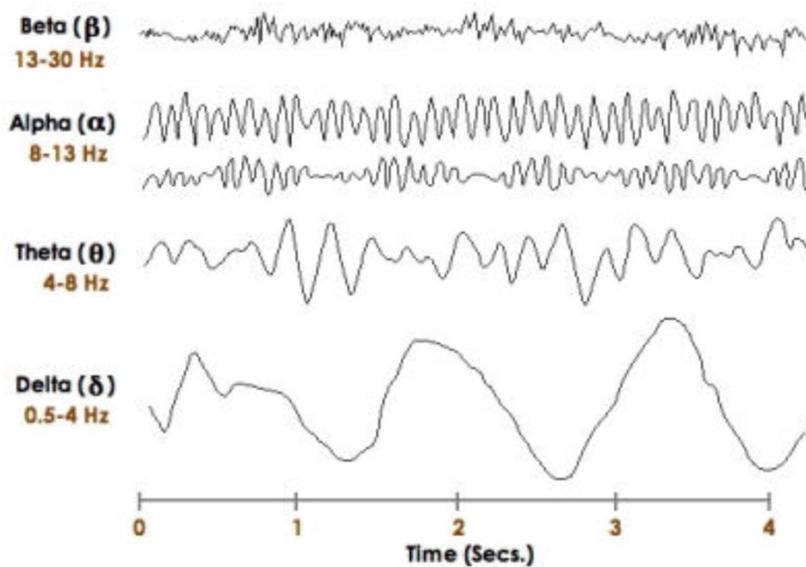


Figura 1.12. I ritmi EEG

aree cerebrali, come riconoscimento di oggetti, compiti di memoria e processi attentivi. Queste onde si localizzano principalmente nelle regioni frontali del cervello [7].

### 1.5 Potenziali evocati

Di particolare importanza nell'ambito delle BCI sono i potenziali evocati, modificazioni del tracciato elettroencefalografico in seguito alla elaborazione di stimoli o in seguito ad eventi cognitivi o motori. Mentre l'EEG descrive l'attività elettrica cerebrale di base, un potenziale evocato consiste in una variazione specifica del segnale bioelettrico conseguente alla stimolazione di una via sensoriale o ad un evento motorio o cognitivo. Esso è costituito da oscillazioni del potenziale elettrico e ha una forma d'onda caratterizzata da una serie di deflessioni positive o negative, definite componenti. Ciascuna di queste componenti viene normalmente considerata come la presenza di potenziali post sinaptici

(eccitatori o inibitori) sincroni di un gruppo di neuroni corticali, in grado di generare campi sufficientemente ampi da essere registrati in superficie [8].

La localizzazione delle componenti di un potenziale evocato permette quindi di identificare quale area corticale è attiva in seguito ad un particolare stimolo.

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

*latenza*: distanza temporale tra il momento di applicazione dello stimolo ed il momento di comparsa della componente;

*topografia*: posizione sulla superficie cranica in cui è registrabile la massima ampiezza della componente;

*ampiezza*: entità della deflessione della componente rispetto al livello basale;

*polarità del picco*: positiva (P) o negativa (N), dipende dalla posizione dell'elettrodo sullo scalpo e dalla distribuzione del campo elettrico generato dall'area corticale attivata.

I potenziali evocati si dividono in stimolo-correlati ed evento-correlati.

I potenziali stimolo-correlati dipendono dalle caratteristiche fisiche dello stimolo. La loro latenza è molto breve, tipica delle risposte percettive. In generale, le caratteristiche di tali segnali dipendono dalle proprietà fisiche dello stimolo applicato.

I potenziali evento-correlati (ERP) dipendono invece dal contenuto informativo dello stimolo e compaiono solo quando il soggetto presta attenzione allo stimolo stesso e gli attribuisce un significato.

I segnali ERP sono fondamentali nel campo delle neuroscienze poiché aiutano a comprendere come

le funzioni cognitive, e le relative manifestazioni in comportamenti ed esperienze soggettive, sono correlate all'attività cerebrale [7].

Poiché i potenziali evocati sono risposte elettriche relativamente piccole, possono essere osservate calcolando la media (tecnica dell'averaging) dei tracciati EEG su una serie di prove. Le ampie oscillazioni di fondo delle tracce EEG rendono difficile rilevare con una singola prova la risposta evocata dallo stimolo. Calcolando la media di numerose prove il rumore di fondo dell'EEG (essendo casuale) viene eliminato e resta soltanto il potenziale correlato a evento (figura 1.13).

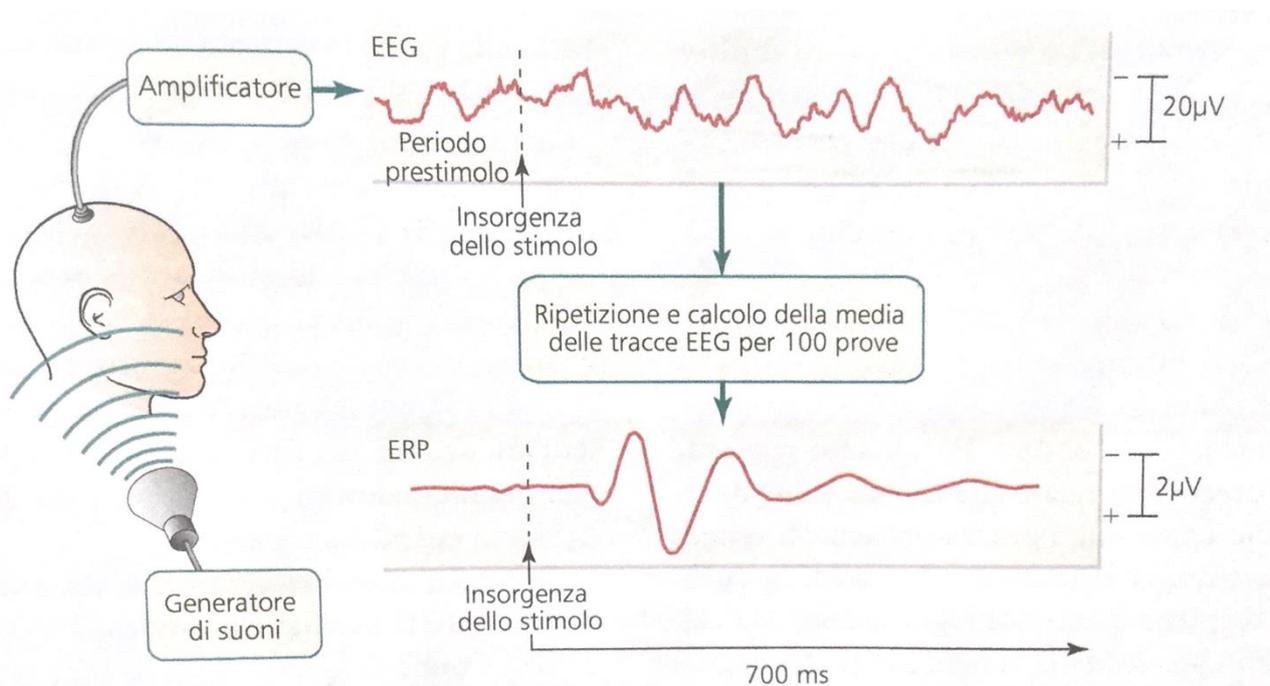


Figura 1.13. Registrazione di un ERP. (Tratta da [7])

Le componenti che caratterizzano il potenziale evocato sono collegate alle varie funzioni cerebrali e possono essere definite in termini di funzioni cognitive derivanti dall'attività cerebrale registrata sullo scalpo. Esse sono in genere definite con delle sigle, per riflettere la polarità e il loro ordine di comparsa.

Dopo uno stimolo, le componenti precoci sono associate all'elaborazione sensoriale e si verificano entro i primi 100 ms. Le onde che compaiono 100 ms dopo la presentazione dello stimolo sono modulate dall'attenzione e da processi cognitivi.

Di particolare rilevanza nel campo delle BCI è la componente P300, un potenziale positivo che per definizione compare solamente in seguito a stimoli "target" (infrequenti ma rilevanti, ad es. su cui è focalizzata l'attenzione) ed ha distribuzione caratteristica sulle derivazioni posteriori (centro-parieto-occipitali) mediane.

La P300 non riflette una specifica funzione cognitiva, ma è espressione globale dei molteplici processi cerebrali implicati nel mantenimento della memoria di lavoro: quest'onda viene generata ogni qualvolta il soggetto aggiorna la propria rappresentazione mentale del contesto ambientale nel quale si trova ad operare

La latenza della P300 esprime il tempo impiegato dal soggetto per completare il pieno riconoscimento dello stimolo atteso. L'ampiezza, invece, è funzione inversa della probabilità di comparsa (sia oggettiva che soggettiva) dello stimolo significativo e della quantità di informazione da esso trasmessa al soggetto.

Un particolare tipo di potenziali evocati sono i potenziali evocati visivi, che consistono nella registrazione, a livello della corteccia visiva, di risposte a stimoli luminosi. Questi stimoli, generati da una lampada stroboscopica o dalla *pattern reversal* (scacchiera in cui si invertono elementi bianchi e neri), provocano variazioni di luminanza o di contrasto nella retina.

La stimolazione visiva ottenuta mediante la scacchiera permette di registrare a livello occipitale una successione di tre onde: N75, P100 e N145, che complessivamente costituiscono un insieme trifasico [8].

## **1.6 Conclusioni**

Nei 7 decenni successivi alla scoperta di Hans Berger, l'EEG è stato utilizzato principalmente in ambito clinico per valutare i disturbi neurologici e in laboratorio per studiare la funzione cerebrale, mentre altri studi hanno esplorato la sua possibilità terapeutica. Solo recentemente si è ipotizzato che l'EEG potesse avere una quarta applicazione: il suo utilizzo per decodificare processi, o intenzioni, in modo che una persona possa comunicare con altri o controllare device per mezzo di attività cerebrali, senza utilizzare i normali canali di comunicazione, costituiti da nervi e muscoli periferici [9].

Grazie all'estremamente rapido e continuo sviluppo tecnologico, questa applicazione, che un tempo poteva sembrare fantascienza, sta finalmente prendendo forma.

I segnali EEG presentati in questo capitolo possono essere quindi utilizzati per creare dei canali di comunicazione non muscolare, per trasmettere messaggi e comandi al mondo esterno.

Queste interfacce neurali (BCI) verranno trattate nel prossimo capitolo.

## **CAPITOLO 2**

### **LE BRAIN-COMPUTER INTERFACE: CONCETTI GENERALI**

Negli ultimi vent'anni, molti campi scientifici sono stati rivoluzionati da importanti innovazioni, che hanno inevitabilmente dato vita ad una nuova e promettente stagione nel campo della ricerca medica. Particolare influenza hanno avuto quegli ambiti della ricerca che si avvalgono di conoscenze multidisciplinari, che giovano dalla collaborazione tra i vari settori di ricerca, come medicina, informatica e ingegneria.

L'unione di queste conoscenze ha permesso infatti di sviluppare le Brain-Computer Interface (BCI), strumento ingegneristico finalizzato al miglioramento della condizione di pazienti affetti da disturbi motori e cognitivi.

Un'Interfaccia Computer Cervello (BCI) è un sistema di comunicazione che permette l'interazione tra un individuo e l'ambiente circostante, senza il coinvolgimento dei processi motori ordinari, ma sfruttando direttamente segnali di controllo generati dall'attività elettroencefalografica [9].

Si crea così una via di output che non passa attraverso l'attivazione muscolare (canale non muscolare) in grado di trasmettere le intenzioni dell'individuo a device esterni come computer, protesi neurali, sintetizzatori vocali e altri tipi di tecnologie assistive.

Una BCI fornisce quindi al suo utilizzatore una via alternativa per agire e interagire col mondo esterno.

Nel passato tecnologie di questo tipo non sono state accattivanti per i ricercatori, in quanto l'idea di poter "decifrare" i pensieri o le intenzioni per mezzo dell'attività cerebrale è sempre stata vista come strana e remota.

La progettazione di BCI era considerata troppo complessa, a causa della limitata risoluzione e ridotta affidabilità delle informazioni rilevabili dall'attività elettrica cerebrale e a causa della loro alta variabilità. Inoltre, i sistemi BCI richiedono un'elaborazione del segnale in tempo reale, e fino a poco tempo fa la tecnologia richiesta non esisteva o era estremamente costosa.

Tuttavia, questo contesto ha subito cambiamenti radicali negli ultimi due decenni. La ricerca BCI, che era limitata a soli 3 gruppi 20 anni fa e solo a 6-8 gruppi 10 anni fa, è ora un campo fiorente con più di 100 gruppi di ricerca attivi in tutto il mondo [10]. Il numero di articoli pubblicati riguardanti questa tecnologia è aumentato esponenzialmente nell'ultimo decennio [11]. Lo sviluppo di tecnologie hardware e software sempre più economiche ha permesso analisi in tempo reale più sofisticate. Allo stesso modo, la possibilità di utilizzare le BCI come tecnologia ausiliaria per individui gravemente disabili ha aumentato l'accettazione sociale di queste interfacce neurali, e la necessità di accelerarne gli sviluppi.

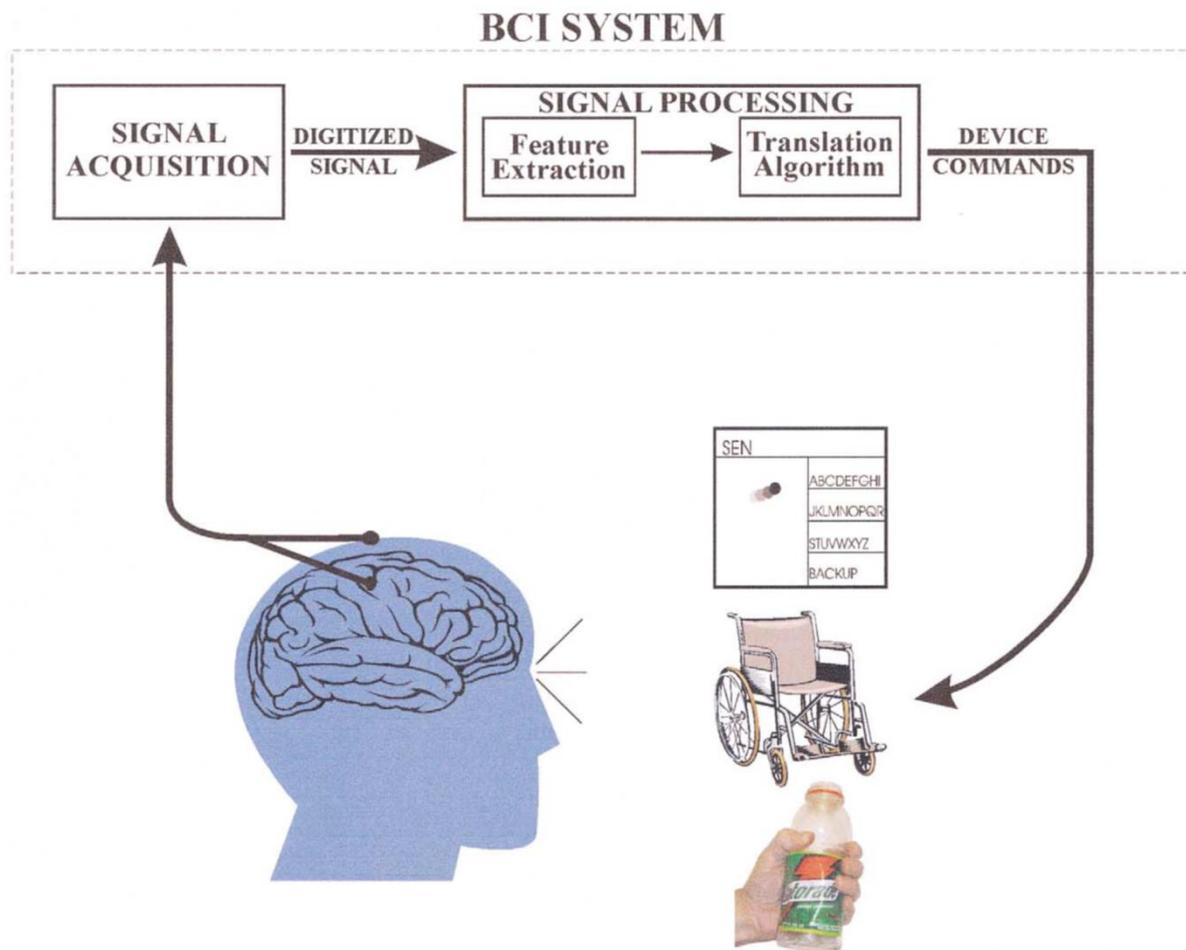
Tuttavia, nonostante questi progressi, la maggior parte delle applicazioni BCI è ancora limitata al laboratorio. Per potere espandere le applicazioni è richiesta una maggiore facilità di utilizzo, ovvero una riduzione dei tempi di preparazione e calibrazione. Inoltre, essendo un campo multidisciplinare, deve ancora emergere un linguaggio comune utilizzabile tra i vari ricercatori: ciò senza dubbio rallenta l'avanzamento della ricerca [9].

## **2.1 Componenti di una BCI**

Una BCI è uno strumento multicomponente che misura segnali cerebrali per decodificare le intenzioni dell'utente.

Le tre componenti base di una BCI sono la parte di acquisizione del segnale (*signal acquisition*), di elaborazione del segnale (*signal processing*) e lo strumento di output (*output device*) [12] (figura 2.1).

Questa descrizione è una visione semplificata in quanto ciascuno di questi componenti include altri meccanismi e operazioni.



*Figura 2.1. Struttura base di un sistema BCI. I segnali cerebrali sono acquisiti da elettrodi posti sullo scalpo o direttamente all'interno del tessuto cerebrale ed elaborati per estrarne specifiche caratteristiche (features) che riflettono le intenzioni dell'utente. Queste features sono tradotte in comandi che controllano uno strumento effettore (un sistema di word processing, una sedia a rotelle, o una neuroprotesi). (Tratta da [9])*

La componente di acquisizione del segnale ha l'obiettivo di registrare il segnale generato dal cervello, ed è stata trattata nel capitolo 1. Nella maggior parte delle BCI, l'input è l'EEG registrato mediante elettrodi posti sullo scalpo o l'attività neuronale registrata mediante elettrodi a contatto

diretto con il tessuto cerebrale. Nella parte di acquisizione del segnale della BCI, l'ingresso scelto viene acquisito dagli elettrodi di registrazione, amplificato e digitalizzato.

La componente di *signal processing* è costituita dalla parte di estrazione e selezione delle *features* (*features extraction and selection*) e dall'algoritmo di traduzione detto anche algoritmo di classificazione (*translation algorithm*), che verranno analizzati nel dettaglio nei paragrafi 2.4 e 2.5.

Per quanto riguarda lo strumento di output, nella maggior parte delle BCI attuali esso è lo schermo di un computer e l'output è la selezione di target, lettere o icone presentate su di esso. La selezione dei target è indicata in vari modi (per esempio le lettere si illuminano). Alcune BCI forniscono anche output provvisori aggiuntivi, come il movimento del cursore verso il target prima della sua selezione. L'output, oltre ad essere il prodotto finale di un'operazione BCI, costituisce un input in retroazione (feedback) al cervello sfruttato per mantenere e migliorare l'accuratezza e la velocità della comunicazione.

Studi più recenti stanno esplorando il controllo di neuroprotesi o ortesi che permettono movimenti di chiusura della mano in soggetti affetti da lesioni del midollo cervicale. In questa potenziale applicazione, lo strumento di output è la mano dell'utente [9].

## **2.2 Classificazione delle BCI**

### **2.2.1 BCI dipendenti e indipendenti**

Le Brain-Computer Interfaces si dividono in due classi: dipendenti e indipendenti.

Una BCI dipendente non usa i normali canali di output (effettori muscolari) per portare il messaggio ma l'attività in questi canali di output è necessaria per generare l'attività cerebrale di interesse, cioè alla base della BCI. Per esempio una BCI dipendente presenta all'utente una matrice di lettere che lampeggiano una alla volta; l'utente sceglie una specifica lettera fissandola, in modo che il potenziale

visivo evocato (VEP, Visual Evoked Potential) registrato sullo scalpo quando la lettera lampeggia sia molto più forte dei VEPs prodotti dalle altre lettere. In questo caso il canale di output è il segnale VEP nell'EEG, ma la generazione del segnale VEP dipende dalla direzione dello sguardo, e quindi dai muscoli extraoculari e dai nervi ottici che li attivano [9]. Una BCI dipendente è quindi un metodo alternativo per rilevare i messaggi portati nei normali percorsi di output del cervello e perciò non fornisce a quest'ultimo alcun canale nuovo di comunicazione [10].

Al contrario una BCI indipendente non dipende in nessun caso dai normali percorsi di output del cervello. Il messaggio non è trasportato da nervi periferici e muscoli e inoltre l'attività di questi percorsi non è necessaria per generare l'attività cerebrale che porta il messaggio. Ad esempio, una BCI indipendente, presenta all'utente una matrice di lettere che lampeggiano una alla volta e l'utente sceglie una specifica lettera, producendo un potenziale evocato P300 quando la lettera si illumina. (Farwell e Donchin, 1998; Donchin et al., 2000). In questo caso il canale di output del cervello è l'EEG e la generazione del segnale EEG dipende principalmente dall'intenzione dell'utente e non dall'orientamento degli occhi. Poiché le BCI indipendenti forniscono al cervello canali di output completamente nuovi, sono di maggior interesse teorico rispetto alle BCI dipendenti.

Inoltre, per le persone con disabilità neuromuscolari più gravi, che hanno carenze in tutti i normali canali di output (incluso il controllo del muscolo extraoculare), le BCI indipendenti sono più propense ad essere utili.

### **2.2.2 BCI invasive e non invasive**

È possibile effettuare un'altra distinzione tra BCI, classificandole in invasive e non invasive.

Le BCI invasive utilizzano elettrodi impiantati direttamente nella materia grigia del cervello producendo segnali di qualità più alta qualità. Tuttavia, tali elettrodi tendono a promuovere la crescita di tessuto cicatriziale, dovuto alla normale reazione dell'organismo verso l'oggetto estraneo al tessuto cerebrale. Ciò provoca una perdita di qualità del segnale molto rilevante. Le BCI invasive mirano a riparare danni alla vista e a fornire nuove funzionalità a persone paralizzate. Tecniche invasive sono

stati utilizzate con successo per il trattamento di cecità non congenita. Uno dei primi scienziati che ha sviluppato una interfaccia funzionante per ripristinare la vista fu il ricercatore William Dobelle che vinse il premio Nobel nel 2003 per la medicina e psicologia.

Le BCI parzialmente invasive utilizzano elettrodi impiantati all'interno del cranio, ma che restano fuori dal cervello e dalla materia grigia. Producono un segnale che ha una migliore risoluzione spaziale rispetto alle BCI non invasive dove il tessuto osseo del cranio deflette e deforma il segnale.

Hanno inoltre meno propensione a formare tessuto cicatriziale rispetto alle BCI invasive.

Infine, le BCI non invasive utilizzano elettrodi posti sulla superficie dello scalpo, sono facili da indossare, meno costose ma producono un segnale che ha una minore risoluzione spaziale a causa della perdita di informazione dovuta alla superficie ossea del cranio e alla pelle [9].

### **2.2.3 BCI sincrone e asincrone**

Secondo la modalità di elaborazione dei dati di input, i sistemi BCI possono essere classificati come sincroni o asincroni. Le BCI sincrone analizzano i segnali cerebrali durante finestre temporali predefinite. Qualsiasi segnale cerebrale al di fuori della finestra predefinita viene ignorato. Pertanto, l'utente è autorizzato a inviare comandi solo durante periodi determinati dal sistema BCI. Il vantaggio di un sistema sincrono è che l'inizio dell'attività cerebrale di interesse è noto in anticipo e associato a un segnale specifico [13]. I sistemi BCI asincroni analizzano continuamente i segnali cerebrali, e non importa quando l'utente agisce. Offrono una modalità più naturale di interazione uomo-macchina rispetto alla BCI sincrona. Tuttavia, le BCI asincrone sono più complesse e complesse.

La seguente tabella riassume le differenze tra BCI sincrone e asincrone.

<b>Tipologia</b>	<b>Vantaggi</b>	<b>Svantaggi</b>
BCI sincrone	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Design più semplice</li> <li>- L'utente può evitare la generazione di artefatti in quanto può sbattere le ciglia o compiere movimenti oculari quando il segnale cerebrale non è analizzato</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Interazione non naturale</li> </ul>
BCI asincrone	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Non c'è bisogno di aspettare un segnale esterno</li> <li>- Offre un modo di interazione più naturale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Design molto complesso</li> </ul>

*Tabella 2.1. Principali differenze tra BCI sincrone ed asincrone*

### **2.3 BCI attuali**

Gli attuali sistemi BCI possono essere suddivisi in 5 gruppi in base ai segnali elettrofisiologici che usano. Il primo gruppo, costituito da sistemi BCI che si basano sui potenziali visivi evocati (VEP), sono dipendenti, cioè dipendono dal controllo muscolare della direzione dello sguardo. Gli altri 4 gruppi, che si basano rispettivamente su potenziali corticali lenti (Slow Cortical Potential, SCP), potenziali evocati P300, ritmi sensorimotori (quali mu, beta) e potenziali d'azione neuronale corticale,

possono essere visti come BCI indipendenti, sebbene questa assunzione abbia ancora bisogno di conferma completa [9].

### **2.3.1 BCI basate su potenziali visivi evocati**

Negli anni '70, Jacques Vidal usò il termine 'Brain-Computer Interface' per descrivere qualsiasi sistema basato su un calcolatore che producesse informazioni dettagliate sulla funzione cerebrale. Questo utilizzo iniziale era più ampio rispetto all'utilizzo corrente, che applica il termine BCI solo a quei sistemi che supportano la comunicazione e il controllo da parte dell'utente. Tuttavia, nel corso del suo lavoro, Vidal sviluppò un sistema che soddisfaceva l'attuale definizione di BCI dipendente (Vidal, 1973, 1977). Questo sistema utilizzava il VEP registrato dallo scalpo in corrispondenza della corteccia visiva per determinare la direzione dello sguardo dell'occhio (cioè il punto di fissazione visiva), e quindi per determinare la direzione in cui l'utente desiderava spostare un cursore.

Sutter, nel 1992, ha sviluppato un sistema BCI simile a quello appena descritto, chiamandolo Brain Response Interface (BRI). Questa interfaccia usa i VEP prodotti da brevi stimoli visivi registrati dallo scalpo in corrispondenza della corteccia visiva. L'utente si trova di fronte a una schermata video che presenta 64 simboli (ad esempio lettere) in una matrice 8x8, e guarda il simbolo che desidera selezionare. I sottogruppi di questi 64 simboli vanno incontro ad un'alternanza rosso/verde alla frequenza di 40-70 volte/s [14]. Ogni simbolo è incluso in diversi sottogruppi e l'intera serie di sottogruppi viene presentata più volte. L'ampiezza VEP di ogni sottogruppo dopo circa 100 ms dallo stimolo viene calcolata e confrontata con un modello VEP già stabilito per l'utente. Da questi confronti, il sistema determina con elevata precisione il simbolo che l'utente sta guardando. Una interfaccia costituita da una tastiera consente l'accesso ai dispositivi di output. Utenti non affetti da patologie motorie possono usarla per gestire un programma di elaborazione di testi (word processing) a 10-12 parole/min.

Negli utenti le cui disabilità causano attività incontrollata della muscolatura della testa e del collo, attività EMG può impedire una misurazione VEP affidabile e ridurre le prestazioni. Per uno di questi

utenti, un uomo con SLA, questo problema è stato risolto posizionando una striscia di 4 elettrodi epidurali sulla corteccia visiva. Con questo impianto, il soggetto riusciva a comunicare 10-12 parole/min (Sutter, 1984, 1992).

Middendorf et al. (2000) hanno riportato un altro metodo per utilizzare i VEP per determinare la direzione dello sguardo, basati sugli Steady State Visual Evoked Potential (SSVEP); questi potenziali riflettono il fenomeno per cui quando il nostro sistema visivo viene stimolato da uno stimolo che lampeggia a frequenza tra 3.5 e 75 Hz, la corteccia visiva genera un'attività elettrica con la stessa frequenza dello stimolo visivo. In tale BCI, diversi pulsanti virtuali appaiono su uno schermo e lampeggiano a frequenze diverse. L'utente guarda un pulsante e il sistema determina la frequenza della risposta della corteccia visiva (che coincide con quella del pulsante che viene fissato dal soggetto). Quando questa frequenza corrisponde a quella di un pulsante, il sistema conclude che l'utente desidera selezionarlo [10].

Questi sistemi di comunicazione basati su VEP dipendono dalla capacità dell'utente di controllare la direzione dello sguardo. Pertanto possono essere classificati come sistemi BCI dipendenti.

### **2.3.2 BCI basate su potenziali corticali lenti**

I potenziali corticali lenti sono oscillazioni di tensione lente nel segnale EEG che durano uno o più secondi. Sono componenti a bassa frequenza, in genere minore di 1 Hz. Gli SCP negativi sono tipicamente associati al movimento e ad altre funzioni che implicano l'attivazione corticale, mentre gli SCP positivi sono solitamente associati ad una ridotta attivazione. Birbaumer e i suoi colleghi (2008) hanno dimostrato che gli utenti possono imparare a controllare gli SCP e quindi a controllare il movimento di un oggetto sullo schermo di un computer. Ciò è la base di una BCI denominata *dispositivo di traduzione del pensiero* (TTD, Thought Translation Device). È stata posta molta enfasi sullo sviluppo dell'applicazione clinica di questo sistema BCI. È stato inoltre ampiamente testato da Kubler et al. (2000) nelle persone con SLA in stadio avanzato e si è dimostrato in grado di fornire possibilità di comunicazione di base.

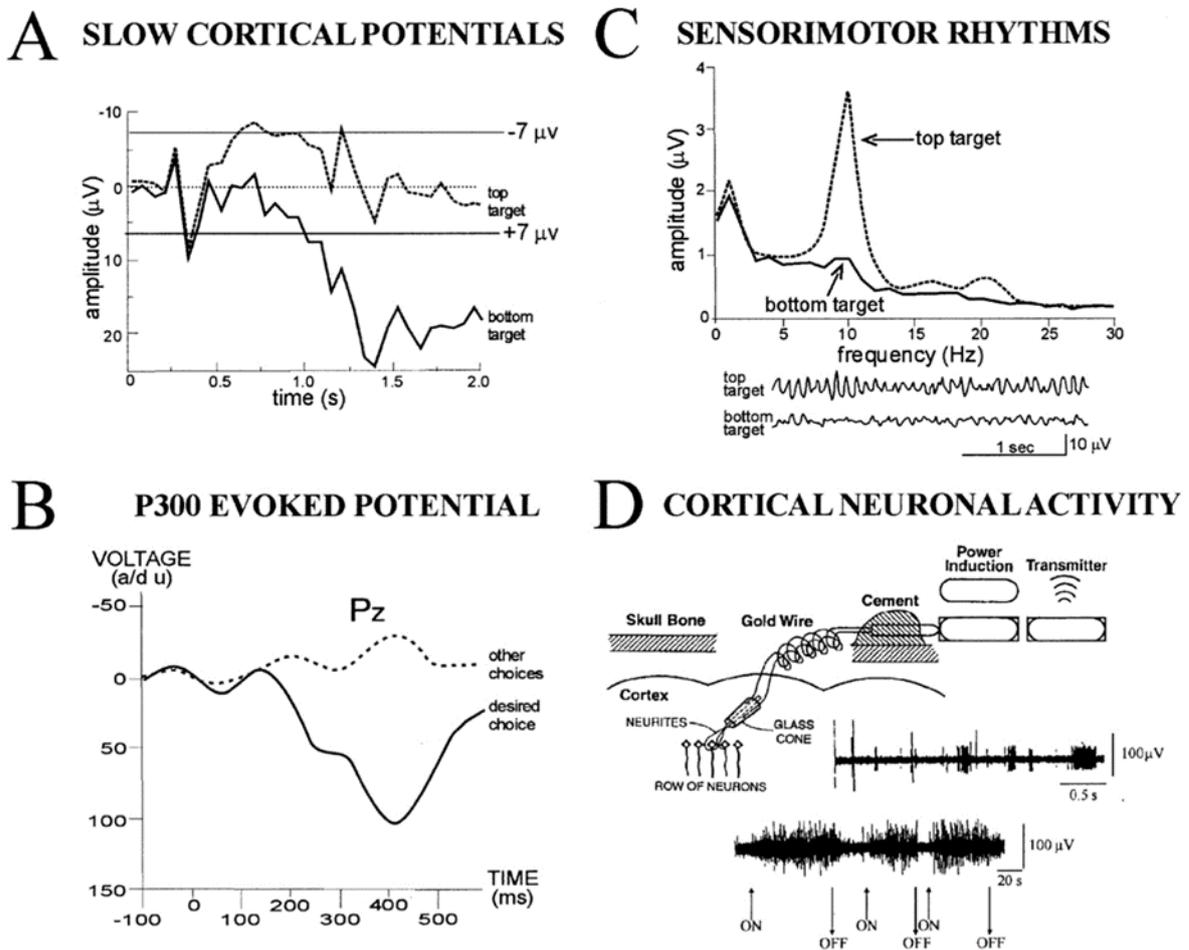


Figura 2.2. Tipologie di sistemi BCI attuali. A-C sono metodi non invasivi, D è invasivo.

(A) SCP BCI. L'utente impara a controllare i potenziali corticali lenti per muovere un cursore verso un target (per esempio una lettera o un'icona) in alto (SCP più negativo) o in basso sullo schermo del computer (SCP più positivo).

(B) P300 BCI. Una matrice di possibili scelte è presentata su uno schermo e il segnale EEG è registrato mentre queste scelte si illuminano in successione. Solo la scelta desiderata dall'utente evoca un'onda P300 (per esempio un potenziale positivo dopo 300 ms dopo il flash).

*(C) Sensorimotor rhythm BCI. L'utente controlla l'ampiezza del ritmo mu (o alpha) a 8-12 Hz (o ritmo beta a 18-26 Hz) per muovere un cursore verso un target in alto nello schermo o verso un target in basso nello schermo (o ad aggiuntivi target in locazioni intermedie). Lo spettro di frequenza (**top**) per target in basso o in alto mostra che il controllo operato dall'utente è chiaramente concentrato nella banda di frequenza del ritmo mu. Anche le tracce del segnale EEG (**bottom**) indicano che il ritmo mu è predominante quando il target è in alto e minimo quando si trova in basso.*

*(D) Cortical neurons BCI. Elettrodi conici impiantanti nella corteccia motoria individuano i potenziali d'azione di singoli neuroni corticali. L'utente impara a controllare la frequenza di scarica per muovere un cursore per selezionare lettere o icone su uno schermo.*

(Tratta da [10]).

Tipicamente (figura 2.2A), gli SCP vengono estratti mediante filtri appropriati e restituiti all'utente tramite feedback visivo sullo schermo di un computer, che mostra la possibilità di fare una scelta nella parte superiore e una nella parte inferiore dello schermo. Il tempo della selezione è 4 s. Durante i primi di 2 s, il sistema misura il livello di tensione iniziale dell'SCP dell'utente. Nei successivi 2 s, l'utente seleziona la scelta superiore o inferiore diminuendo o aumentando il livello di tensione dell'SCP di una certa quantità. La tensione viene visualizzata come movimento verticale di un cursore e la selezione finale viene indicata in vari modi. La BCI può anche operare in una modalità che fornisce un feedback uditivo o tattile (Birbaumer et al., 2000). Gli utenti si esercitano in diverse sessioni di 1-2 ore/settimana per settimane o mesi. Quando raggiungono costantemente un'accuratezza del 75%, vengono passati a un programma di supporto linguistico (LSP, Language Support Program).

LSP (Perelmouter et al., 1999; Perelmouter and Birbaumer, 2000) consente all'utente di scegliere una lettera o una combinazione di lettere mediante una serie di selezioni a due scelte. In ogni selezione, la scelta è tra selezionare o non selezionare un insieme di una o più lettere. Le prime due selezioni

riguardano le due metà dell'alfabeto, le due successive e i due quarti della metà selezionata, e così via fino a quando non viene scelta una singola lettera. Viene fornita un'opzione di backup o di cancellazione. Con questo programma, gli utenti che hanno raggiunto una precisione del 65-90% possono scrivere 0,15-3,0 lettere/min o 2-36 parole/h. Il numero di parole all'ora, come si nota, è molto basso. Tuttavia l'LSP si è rivelato utile e molto apprezzato da persone che non possono utilizzare le tecnologie di comunicazione convenzionali. Inoltre, un algoritmo predittivo che utilizza le prime due lettere di una parola per selezionare la parola da un lessico che comprende il vocabolario dell'utente può aumentare notevolmente la velocità di comunicazione.

### **2.3.3 BCI basate sull'onda P300**

Stimoli uditivi, visivi o somatosensoriali particolarmente significativi, quando intervallati da stimoli frequenti o di routine, di solito evocano nell'EEG un picco positivo a circa 300 ms dopo la presentazione dello stimolo (Walter et al., 1964; Sutton et al., 1965; Donchin e Smith, 1970).

Per spiegare come i potenziali P300 possano essere usati in una BCI, si prenderà come esempio uno dei primi sistemi BCI di questo tipo, di Farwell e Donchin del 1988 [15]. Nel sistema, su uno schermo veniva mostrata una matrice 6x6 di simboli, che potevano essere lettere o brevi comandi come "space" o "backspace" (Figura 2.3). Le righe e le colonne della matrice lampeggiavano una alla volta ogni 125 ms [43], mentre all'utente veniva chiesto di prestare attenzione contando quante volte la riga o la colonna contenente il simbolo desiderato era illuminata. Dal momento che l'evento "la riga/colonna di interesse lampeggia" è un evento improbabile frapposto a tanti più probabili, quando queste si illuminavano si manifestava il potenziale P300 (si veda Figura 2.2B), il che rendeva possibile capire quale fosse il simbolo desiderato [43][51].

<b>MESSAGE</b>					
<b>BRAIN</b>					
Choose one letter or command					
<b>A</b>	<b>G</b>	<b>M</b>	<b>S</b>	<b>Y</b>	<b>*</b>
<b>B</b>	<b>H</b>	<b>N</b>	<b>T</b>	<b>Z</b>	<b>*</b>
<b>C</b>	<b>I</b>	<b>O</b>	<b>U</b>	<b>*</b>	<b>TALK</b>
<b>D</b>	<b>J</b>	<b>P</b>	<b>V</b>	<b>FLN</b>	<b>SPAC</b>
<b>E</b>	<b>K</b>	<b>Q</b>	<b>W</b>	<b>*</b>	<b>BKSP</b>
<b>F</b>	<b>L</b>	<b>R</b>	<b>X</b>	<b>SPL</b>	<b>QUIT</b>

*Figura 2.3. Matrice di simboli utilizzata nella BCI di Farwell e Donchin nel 1988. In alto la parola composta 'B-R-A-I-N'. (Tratta da [15])*

In generale, le BCI basate su P300 sviluppate anche in seguito presentano un funzionamento di base analogo a quello di Farwell e Donchin [10]. In persone con problemi alla vista, anche stimoli di tipo auditivo sono stati tentati.

Uno dei vantaggi delle BCI basate su P300 è che queste non richiedono training [10]. Più è “improbabile” lo stimolo e più è grande è l’ampiezza della P300 [16] tuttavia, se l’utente si abitua agli stimoli “infrequenti”, si ridurrà l’ampiezza della P300 e le performance della BCI potrebbero peggiorare [5][54]. Un altro svantaggio dei sistemi BCI P300-based è il ridotto flusso di informazione in uscita, che permette la selezione di solo pochi caratteri al minuto [10]. In effetti, data la piccola entità del picco P300, per identificarlo occorre che le righe/colonne lampeggino più volte per ogni scelta, in modo da poter fare una media tra più ripetizioni cancellando così i contributi EEG non in fase. Negli anni, per migliorare l’accuratezza delle BCI basate su P300 sono stati proposte diverse strategie [10], tra cui quella di impiegare algoritmi più complessi della semplice media tra epoche per evidenziare i potenziali evocati, variare la dimensione e il colore dei simboli nella matrice di selezione, utilizzare algoritmi a correzione d’errore [16].

Nonostante il ridotto flusso d’informazione permesso dal segnale P300, oltre che nelle BCI per la comunicazione il segnale è stato negli anni utilizzato anche per il controllo di carrozzine [16]

### **2.3.4 BCI basate su ritmi sensorimotori**

Sono comunemente chiamati “ritmi sensorimotori” le oscillazioni del segnale EEG rilevabili nelle aree prossime alla corteccia motoria e sensoriale primarie, e che occupano le bande mu o alpha (8-13Hz) e beta (13- 30Hz). I ritmi sensorimotori hanno come caratteristica quella di essere modulati in corrispondenza a un qualsiasi task motorio o sensoriale, ma il grande successo di questi ritmi in ambito BCI deriva dal fatto che un soggetto può apprendere come controllarli anche senza la necessità di un vero movimento o stimolo [10]. In particolare, è stato ampiamente provato da numerosi studi che è possibile innescare anche tramite la sola immaginazione del movimento (motor imagery), cambiamenti del pattern dei ritmi sensorimotori simili a quelli che si ottengono con il movimento reale [9][10]. Un esempio di ritmo sensorimotorio utilizzato per BCI è mostrato in Figura 2.2C.

Le modulazioni dei ritmi sensorimotori che risultano da una stimolazione sensoriale, da un atto motorio o dalla sua immaginazione possono essere di due tipi, chiamati event-related desynchronization (ERD) e event-related synchronization (ERS) dei ritmi mu/alpha e beta [17].

In particolare, gli ERD si associano ad una diminuzione dell’ampiezza dei ritmi, mentre gli ERS sono legati ad un aumento [62]. Le dinamiche delle oscillazioni cerebrali possono formare pattern spaziotemporali anche complessi, per cui in una specifica locazione possono verificarsi

contemporaneamente ad esempio desincronizzazioni alle basse frequenze e sincronizzazioni alle alte frequenze.

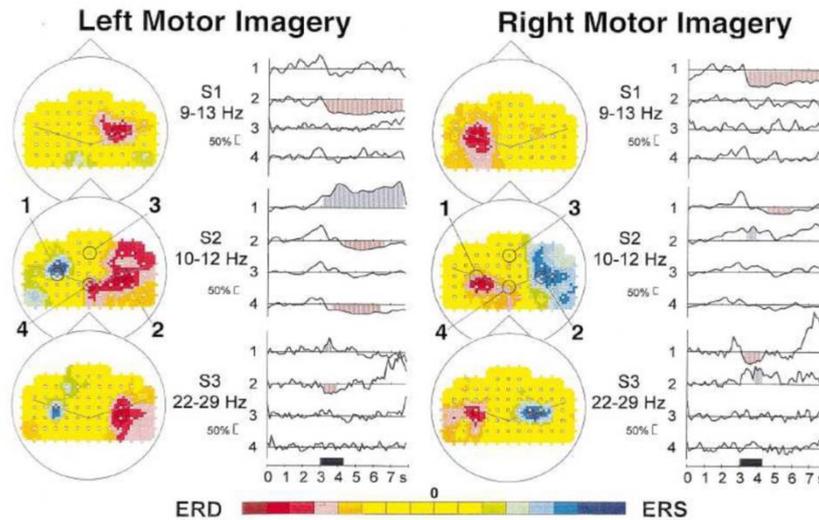


Figura 2.4. ERD e ERS nei 3 soggetti dello studio di Pfurtscheller e Neuper durante l'immaginazione del movimento della mano destra e sinistra. (Tratta da [17]). Si faccia riferimento al testo per una descrizione dettagliata.

Una caratteristica nota del movimento volontario è che questo induce la desincronizzazione ERD dei ritmi mu e beta sensorimotori. In particolare, la desincronizzazione inizia circa 2 secondi prima dell'atto motorio nell'emisfero controlaterale, e diventa simmetrica con l'esecuzione del movimento [17]. Poiché, come accennato precedentemente, l'immaginazione motoria coinvolge funzioni e regioni cerebrali simili a quelli attivi nella programmazione e preparazione dei movimenti veri [18], anche durante l'immaginazione motoria si può osservare una desincronizzazione ERD in banda mu e beta nell'emisfero controlaterale. Non solo, la desincronizzazione ERD si accompagna spesso ad una sincronizzazione ERS nell'emisfero ipsilaterale, a simili componenti di frequenza [18]. Un'importante caratteristica di queste oscillazioni è inoltre la precisa organizzazione somatotopica [17], motivo per cui i pattern associati all'immaginazione del movimento di una mano, ad esempio, saranno distinguibili (e simmetrici) rispetto a quelli associati all'immaginazione del movimento

dell'altra. Per capire meglio questo concetto, in Figura 2.4 sono riportati come esempio i tre soggetti dello studio [17] durante l'immaginazione motoria della mano destra e della mano sinistra. Per ognuno dei soggetti è stata riportata la banda di frequenza all'interno della quale si evidenziavano le maggiori differenze tra le due immaginazioni. Si noti come per il primo soggetto sia ben visibile solo l'ERD nell'emisfero controlaterale al movimento, mentre per gli altri due si possa osservare anche l'ERS nell'emisfero ipsilaterale.

Data la localizzazione degli ERD ed ERS in corrispondenza alle aree sensorimotorie, per registrare in modo appropriato questi cambiamenti è utile posizionare gli elettrodi in prossimità di queste aree. Anche se gli elettrodi solitamente ritenuti più interessanti per lo studio dell'immaginazione motoria della mano destra vs sinistra sono C3 e C4, è ragionevole pensare che più segnali si registrano dalle aree prossime alla corteccia motoria (e sensoriale) primaria e più possa migliorare, in teoria, l'accuratezza di classificazione dei due stati mentali [18]. Naturalmente, più segnali si sceglie di registrare e più diminuisce la portabilità del sistema BCI, dato il maggiore ingombro degli elettrodi e i tempi di preparazione proporzionalmente più lunghi.

Uno degli svantaggi dei sistemi BCI di questo tipo è che richiedono il training del soggetto, poiché il controllo volontario dei ritmi sensorimotori non è immediato e molte persone trovano difficile l'immaginazione motoria [5]. Tuttavia, l'indipendenza della BCI e l'endogenicità del segnale, una volta completato l'addestramento, giustificano il grande interesse verso questo tipo di controllo. Sistemi molto noti come la Graz BCI, Berlin BCI e Wadsworth BCI impiegano infatti i ritmi sensorimotori come segnali di controllo [10]. Infine, essendo i ritmi sensorimotori segnali versatili e veloci, possono essere impiegati con successo per il controllo sia di carrozzine che di cursori nello spazio sia 2D che 3D.

### **2.3.5 BCI basate su registrazione di singoli neuroni**

A partire dagli anni '60, microelettrodi metallici sono stati usati per registrare potenziali d'azione di singoli neuroni nelle corteccie cerebrali di animali svegli durante il movimento (ad esempio Evarts, 1966, Humphrey, 1986). Mentre la maggior parte degli studi si concentrava sulle relazioni tra questa attività neuronale e le prestazioni sensorimotorie, altri studi hanno esplorato la capacità degli animali di imparare a controllare i livelli di attivazione neuronale. Diversi studi hanno dimostrato che le scimmie sono in grado di imparare a controllare la scarica di singoli neuroni nella corteccia motoria (Fetz e Finocchio, 1975, Wyler e Burchiel, 1978, Wyler et al., 1979, Schmidt, 1980). Da tale ricerca è emersa l'ipotesi che gli esseri umani, compresi quelli con disabilità motorie, potessero sviluppare una capacità di controllo simile e utilizzarla per comunicare o per far funzionare neuroprotesi.

Verificare questa ipotesi è stata un'impresa difficile a causa della mancanza di elettrodi intracorticali adatti per esseri umani e in grado di registrare a lungo termine il potenziale dei singoli neuroni. Gli elettrodi convenzionali impiantati inducono tessuto cicatriziale e/o si muovono in relazione ai singoli neuroni, e ciò causa un deterioramento del segnale nel tempo. Nel 1989, Kennedy descrisse un elettrodo intracorticale costituito da un cono di vetro cavo contenente fili metallici di registrazione (Kennedy, 1989). Tessuto neurale o fattori neurotrofici collocati all'interno del cono inducono i neuroni corticali a mandare il proprio assone nel cono in modo da rendere possibile la registrazione del loro potenziale d'azione [9].

Questi elettrodi, impiantati in corteccie motorie di scimmie e umani affetti da SLA, hanno fornito registrazioni neuronali stabili per più di un anno (Kennedy e Bakay, 1998, Kennedy et al., 2000).

Vari utenti hanno imparato a controllare le frequenze di scarica neuronali e utilizzato questa abilità per muovere un cursore per selezionare icone o lettere sullo schermo di un computer. Utilizzando questa tecnica, sono stati raggiunti livelli di comunicazione fino a circa 3 lettere/min (cioè circa 15 bit/min). Mentre il training è stato limitato dagli effetti del progredire della malattia e dalla somministrazione di cure, i risultati sono stati incoraggianti e suggeriscono che una comunicazione più rapida e accurata dovrebbe essere possibile in futuro. Inoltre, vista l'efficacia di questi sistemi in

persone totalmente paralizzate, si può affermare che i neuroni corticali possono supportare un sistema BCI indipendente [10].

## 2.4 Estrazione delle features del segnale

Attività cognitive e motorie diverse sono espresse da *pattern* spatio-temporali diversi nei segnali cerebrali. Le BCI possono essere viste come un sistema di riconoscimento di *pattern*, che li classifica in classi in base alle loro caratteristiche, o *features*. L'interfaccia estrae le caratteristiche del segnale che presentano similarità ad una certa classe, così come differenze dal resto delle classi. Le *features* sono misurate o derivate dalle proprietà del segnale che contengono informazioni necessarie per distinguere le loro differenti tipologie [9].

Le informazioni di interesse nei segnali cerebrali (EEG) sono nascoste in un ambiente molto rumoroso, e il segnale comprende un largo numero di sorgenti simultanee. Un segnale di interesse potrebbe essere sovrapposto nello spazio e nel tempo a segnali multipli che derivano da altri compiti mentali che il soggetto sta eseguendo. Per questa ragione, nella maggior parte dei casi, non è sufficiente usare metodi semplici, come il filtraggio passa banda, per estrarre la desiderata feature dal segnale.

Nell'acquisizione del segnale attraverso l'elettroencefalografo, il segnale cerebrale è misurato da una pluralità di canali. Non tutte le informazioni fornite dai singoli canali sono rilevanti per comprendere i fenomeni sottostanti di interesse. Tecniche di riduzione spaziale, come la PCA (analisi delle componenti principali) o la ICA (analisi delle componenti indipendenti), possono essere applicate per ridurre la dimensione iniziale dei dati, rimuovendo così le informazioni irrilevanti e ridondanti. In tal modo, l'informazione di interesse può essere più facilmente estratte e i costi computazionali si riducono [9].

La parte di *feature extraction* è l'aspetto più importante e più impegnativo dell'elaborazione del segnale nelle BCI, a causa dei complessi processi che avvengono nel cervello.

Gli algoritmi di *feature extraction* devono trattare la sorgente del segnale, che è spesso fonte di rumore, e individuare le *features* di interesse [12].

Per estrarre queste informazioni utili, i ricercatori si basano sull'analisi tempo-frequenza o sull'analisi spazio-temporale.

Le tecniche più utilizzate nell'analisi tempo-frequenza includono la trasformata di Fourier (FT), modelli autoregressivi (AR), la trasformata Wavelet (WT), e i filtri di Kalman (KF).

Le tecniche spazio-temporali più comuni sono il filtro Laplaciano e i *common spatial patterns* (CSP) [12].

### **2.4.1 Tecniche tempo-frequenza**

#### **Trasformata di Fourier (FT)**

La trasformata di Fourier è la più tradizionale e più usata tecnica di elaborazione del segnale, in generale ma anche nell'ambito BCI.

La trasformata discreta di Fourier (DFT) è spesso usata per convertire serie temporali in una rappresentazione nel dominio delle frequenze utilizzando campioni discreti di segnali tempo-continui.

Diez et al. (2011) hanno utilizzato la DFT in un esperimento EEG-BCI con 6 soggetti per decodificare gli SSVEPs (Steady State Visual Evoked Potentials) ad alta frequenza, con l'obiettivo di ottenere il controllo del cursore di un computer. I vantaggi dell'uso di alte frequenze (> 30 Hz) sono una minore fatica dell'occhio (dovuta ad un minore tremolio percepito) e minori interferenze con la banda alfa (una banda di frequenza ricca di informazioni utili). Il monitor utilizzato dagli autori era costituito da quattro diodi ad emissione di luce (LED) in alto, in basso e a ciascun lato del monitor. Ciascun LED oscillava ad una frequenza leggermente diversa dagli altri (37, 38, 39 e 40 Hz) rappresentando i quattro movimenti possibili del cursore (sopra, sotto, destra, sinistra). Ai soggetti veniva chiesto di

controllare il cursore attraverso diversi labirinti fissando di volta in volta uno dei quattro LED, definendo così la direzione [12].

Utilizzando una combinazione lineare di serie di Fourier, alcuni ricercatori hanno provato a quantificare la relazione tra due segnali cerebrali utilizzando indici ricavabili dalla trasformata di Fourier dei segnali.

Krusiński et al. (2012) hanno comparato tre tipi di indici per quantificare l'interdipendenza statistica dei segnali: la coerenza, lo spettro di potenza, e il *phase-locking value* (PLV). Questi indici appartenevano a due segnali EEG ottenuti da sette soggetti che avevano superato una fase di training sul movimento di un cursore. I ricercatori hanno concluso che lo spettro di potenza produceva una classificazione accurata quanto gli altri due indici o qualsiasi combinazione di essi.

### **Modello autoregressivo (AR)**

Il modello autoregressivo ha l'obiettivo di modellare un segnale attraverso delle stime.

In particolare, con questa tecnica, si modella il segnale EEG come segnale random di output di un filtro lineare tempo-invariante, dove l'input è il rumore bianco.

Lo scopo della procedura AR è quello di ottenere i coefficienti del filtro, dato che si assume che diverse attività cognitive e motorie produrranno diversi coefficienti.

I coefficienti ricavati saranno utilizzati come *features* del segnale.

Il modello AR assume che la funzione di trasferimento del filtro presenti solo poli al denominatore.

Il numero di poli corrisponde all'ordine del modello autoregressivo.

Matematicamente, il modello autoregressivo di ordine  $p$  descrive il segnale  $y(t)$  come:

$$y(t) = a_1y(t-1) + a_2y(t-2) + a_3y(t-3) + \dots + a_p y(t-p) + n(t)$$

dove  $a_i$  è l' $i$ -esimo coefficiente del filtro e  $n(t)$  è il rumore che viene assunto rumore bianco (densità di potenza costante su tutto l'asse delle frequenze) con varianza  $\sigma^2$ . Ci sono vari metodi che

permettono di computare i coefficienti del filtro, come il metodo di Yule-Walker, di Burg, della covarianza, e algoritmi *backward-forward* [18].

I coefficienti così ricavati possono essere utilizzati per determinare lo spettro di potenza del segnale EEG  $Y(\omega)$ :

$$Y(\omega) = \frac{\sigma^2}{|1 - \sum_{k=1}^p a_k e^{-jk\omega}|^2}$$

dove  $a_k$  sono i coefficienti del filtro stimati e  $p$  è l'ordine del modello AR, o in altre parole il numero di poli.

Determinare un appropriato ordine  $p$  per un dato segnale di ingresso costituisce una scelta cruciale per il funzionamento corretto del modello autoregressivo [9]. Infatti, se l'ordine è troppo basso per modellare il segnale di ingresso, il risultato non rappresenterà fedelmente il segnale, perché lo spettro sarà troppo piatto. Al contrario, se è troppo alto, lo spettro potrà presentare picchi spuri.

Il modello autoregressivo è comunque preferito rispetto alla trasformata di Fourier, grazie alla sua migliore risoluzione per segnali di durata limitata nel tempo.

Tuttavia, la performance della tecnica AR si riducono quando il segnale non è stazionario [19]. Data la natura non stazionaria dei segnali EEG, è stato introdotto il modello MVAAR (Multivariate Adaptive Autoregressive Modeling), che permette la progettazione di sistemi BCI on-line più efficaci.

Wolpaw et al. (2004) hanno presentato un'applicazione del modello AR in una EEG-BCI utilizzando ampiezze nelle bande di frequenza mu e beta per un controllo bi-dimensionale del cursore di un computer in soggetti umani. Le ampiezze nelle bande mu e beta sono state modulate attraverso l'immaginazione motoria, facendo così muovere il cursore in direzione orizzontale o verticale. In questo modo il soggetto era in grado di muovere il cursore in una delle otto direzioni predefinite sullo schermo.

## Trasformata Wavelet (WT)

La trasformata Wavelet è uno strumento matematico largamente utilizzato per estrarre informazioni utili in una moltitudine di aree come il riconoscimento intelligente di immagini o di pattern [12]. Questa tecnica è particolarmente utile quando si ha a che fare con segnali non stazionari, poiché fornisce una elevata flessibilità di rappresentazione tempo-frequenza del segnale [20].

Le *wavelets* sono funzioni di varia frequenza e di durata limitata che permettono uno studio simultaneo del segnale sia nel dominio dei tempi che nel dominio delle frequenze, a differenza di altre tecniche come la trasformata di Fourier (FT), che permette un'analisi solo nel campo delle frequenze.

La FT fornisce informazioni sul contenuto in frequenza, che però non sono accompagnate da informazioni su quando tali frequenze si verificano.

Per ovviare a questo problema è stata introdotta la trasformata di Fourier a breve termine (STFT), che divide il segnale in finestre temporali successive e applica la FT in ciascuna di esse.

Con questo approccio, risulta difficile associare a ciascuna finestra una corretta lunghezza, in quanto finestre piccole consentono una maggiore risoluzione temporale, ma allo stesso tempo una minore risoluzione frequenziale.

Con la WT si riesce a superare questo svantaggio, scomponendo il segnale sia nel tempo che nella frequenza utilizzando una finestra modulabile che si sposta lungo il segnale a varie scale.

La trasformata Wavelet continua (Continuous Wavelet Transform, CWT) è definita come la convoluzione del segnale  $x(t)$  con la funzione *wavelet*  $\psi_{s,\tau}(t)$  [21]:

$$w(s, \tau) = \int_{-\infty}^{+\infty} x(t) \psi_{s,\tau}^*(t) dt$$

$w(s, \tau)$  è il coefficiente che corrisponde alla frequenza associata alla scala  $s$  e al tempo  $\tau$  della funzione *wavelet*  $\psi_{s,\tau}(t)$ . Il simbolo ‘\*’ indica il complesso coniugato. La funzione *wavelet*  $\psi_{s,\tau}(t)$  è una versione scalata (dilatata o compressa) e shiftata della *mother wavelet*  $\psi(t)$ :

$$\psi_{s,\tau}(t) = \frac{1}{\sqrt{s}} \psi\left(\frac{t-\tau}{s}\right)$$

Una *mother wavelet* può esistere in diverse forme, ma soddisfa sempre la seguente condizione:

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \psi(t) dt = 0$$

La trasformata Wavelet è uno strumento molto potente utilizzato per scomporre segnali di origine cerebrale nelle loro parti costituenti, basate su una combinazione di criteri come posizione temporale e frequenziale. Segnali con lo stesso range in frequenza possono essere distinti grazie alla posizione temporale. Allo stesso modo, è possibile separare segnali che si sovrappongono temporalmente grazie al loro diverso contenuto in frequenza.

La CWT introduce informazioni ridondanti dato che riguarda l’analisi di un segnale a un numero molto alto di frequenze utilizzando multiple dilatazioni e spostamenti della *mother wavelet*.

Per ridurre la ridondanza e la complessità è stata introdotta la trasformata Wavelet discreta (Discrete Wavelet Transform, DWT). La DWT dilata la *mother wavelet* solo per valori di scala discreti [21].

Farina et al. (2007) hanno ideato un modello di *pattern recognition* per la classificazione di potenziali corticali movimento-correlati, dove lo spazio delle *features* è costruito dai coefficienti di una trasformazione attraverso la DWT.

Anche se la DWT è meno ridondante e meno complessa della CWT, quest’ultima è ancora utilizzata per l’estrazione di *features* da P300 e da SCP, perché può portare alla luce delle *features* nascoste che la DWT non è in grado di estrarre.

Per utilizzare correttamente la WT è critica la scelta della *mother wavelet*. La scelta di una rispetto ad un’altra dipende dal tipo di *features* che devono essere estratte dal segnale.

La *Mexican Hat wavelet* è spesso usata per localizzare le componenti degli ERP nel tempo.

La *Morlet wavelet* è stata usata per l'analisi dell'attività gamma.

Infine, la *Daubechies wavelet*, una *mother wavelet* molto conosciuta, è stata usata per la classificazione di SCP [9].

### **Filtro di Kalman (KF)**

Il filtro di Kalman, o stima quadratica lineare, è un algoritmo usato per stimare variabili sconosciute da misure che contengono rumore o inaccuratezze.

L'algoritmo lavora con una serie di input e misure ricorsive per ottenere stime statistiche sulla variabile di interesse. All'inizio viene stimata la variabile compreso il rumore, e successivamente si aggiusta la stima in maniera ricorsiva.

Il vantaggio del filtro di Kalman è la facilità di utilizzo nell'analisi dei dati in tempo reale.

Malik et al. (2011) hanno applicato il filtro di Kalman *steady-state* (SSKF) su un segnale ECoG ottenuto da due pazienti, per verificare la sua efficienza computazionale rispetto al filtro di Kalman standard. Gli autori hanno registrato dei *local field potentials* (LFPs) utilizzando un microelettrodo in silicone sopra il giro precentrale opposto alla mano dominante. La velocità e posizione del cursore (i soggetti muovevano il cursore) sono state decodificate usando sia SSKF che KF. SSKF ha mostrato un'efficienza computazionale maggiore rispetto a KF, dimostrandosi un potenziale metodo per un controllo online delle neuroprotesi [12].

### **2.4.2 Tecniche spazio-temporali**

I metodi precedentemente trattati si applicano a serie temporali indipendentemente dalla loro distribuzione spaziale.

I metodi descritti in questo paragrafo trattano invece segnali multipli distribuiti spazialmente sullo scalpo o nel tessuto cerebrale (figura 2.5).

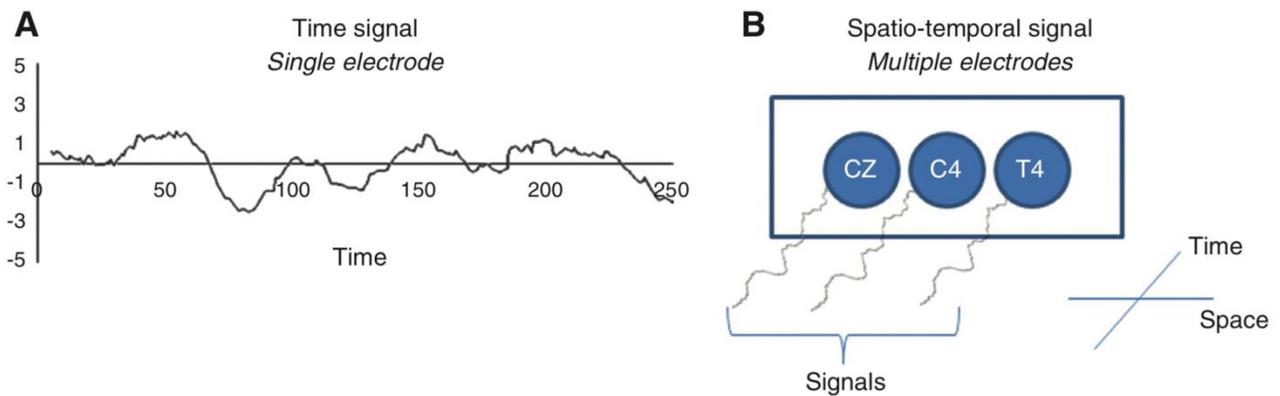


Figura 2.5. Confronto tra segnale temporale (A) e segnale spaziotemporale (B). (Tratta da [12]).

### Filtro Laplaciano

I filtri Laplaciani sono una famiglia di tecniche di elaborazione del segnale che osservano i cambiamenti nel comportamento di segnali distribuiti nello spazio.

Il filtro calcola per ciascuna posizione degli elettrodi la derivata seconda della distribuzione spaziale istantanea della tensione, e perciò enfatizza l'attività che si origina in regioni radiali subito sotto l'elettrodo. È un filtro passa alto, che accentua l'attività localizzata e riduce l'attività più diffusa. Utilizzando molti elettrodi (ad. es 64) distribuiti sullo scalpo si possono ottenere alte risoluzioni spaziali: sono quindi uno strumento utile per l'elaborazione spazio-temporale di segnali BCI.

Qin et al. (2005) hanno condotto un esperimento utilizzando la *source-analysis*, una tecnica per stimare le sorgenti corticali del segnale EEG di superficie, per la classificazione di immaginazione motoria.

Gli autori hanno utilizzato varie tecniche per pre-elaborare il segnale, come filtri Laplaciani, analisi tempo-frequenza, filtraggio temporale passa banda e analisi delle componenti indipendenti (ICA) prima di effettuare la *source-analysis* [12].

Faller et al. (2012) hanno applicato la trasformata Laplaciana a segnali EEG ottenuti da tre canali per l'autocalibrazione di una BCI basata sull'immaginazione motoria, riportando una accuratezza di calibrazione del 70%.

### ***Common Spatial Patterns (CSP)***

Uno dei possibili approcci alla classificazione di dati EEG multicanale relativi a diverse immaginazioni motorie prevede l'uso dell'algoritmo Common Spatial Pattern (CSP). L'applicazione del metodo CSP in quest'ambito fu suggerita per la prima volta da Ramoser [22] nel 2000 [23]. L'idea di base del metodo CSP è quella di trovare una matrice  $W$  che permetta di proiettare i dati EEG multicanale in un nuovo spazio, all'interno del quale i segnali presentino massima differenza di varianza tra una classe e l'altra [23]. In particolare, chiamando  $X$  la matrice  $N \times T$  dei segnali EEG eventualmente pre-elaborati (con  $N$  numero di canali,  $T$  numero di campioni per ogni canale), la matrice di proiezione  $W$  trasforma  $X$  in  $Z$  in questo modo:

$$Z = WX$$

Le righe della matrice  $W$  contengono i diversi pesi dati agli elettrodi registrati, mentre i segnali in  $Z$  sono le nuove serie temporali sulla base delle quali verrà fatta la classificazione degli stati mentali [23]. Per ottenere la matrice  $W$ , il metodo CSP prevede la simultanea diagonalizzazione delle matrici di covarianza normalizzate medie relative alle due classi di segnali. In particolare, date due matrici di segnali EEG multicanale  $X_R$  e  $X_L$  relative alle classi "R" (right) e "L" (left) con segnali a valor medio nullo, entrambe di dimensione  $N \times T$ , le corrispondenti matrici di covarianza normalizzate si calcolano come:

$$R_R = \frac{X_R X_R^T}{\text{traccia}(X_R X_R^T)} \quad \text{e} \quad R_L = \frac{X_L X_L^T}{\text{traccia}(X_L X_L^T)}$$

dove naturalmente  $X^T$  è la trasposta della matrice  $X$  e  $\text{traccia}(A)$  calcola la somma degli elementi della diagonale di  $A$ . Le matrici di covarianza normalizzate medie  $\overline{R_R}$  e  $\overline{R_L}$  si calcolano a questo punto mediando i valori di  $R_R$  e  $R_L$  rispetto alle varie ripetizioni di ciascuna classe. A partire dalle matrici

di covarianza normalizzata medie  $\overline{R}_R$  e  $\overline{R}_L$  è possibile ora definire la matrice di covarianza composita  $R$ , che deve essere diagonalizzata:

$$R = \overline{R}_R + \overline{R}_L = U_0 \Sigma U_0^T$$

dove  $U_0$  è la matrice di autovettori di  $R$ , mentre  $\Sigma$  è la matrice diagonale dei corrispondenti autovalori, con ordinamento decrescente.

Introduciamo ora la matrice di sbiancamento  $P$  della matrice  $R$ , ottenibile come:

$$P = \sqrt{\Sigma^{-1}} U_0^T = \Sigma^{-\frac{1}{2}} U_0^T$$

Si ha che

$$PRP^T = \Sigma^{-\frac{1}{2}} U_0^T \underbrace{R U_0}_{U_0 \Sigma} \Sigma^{-\frac{1}{2}} = \Sigma^{-\frac{1}{2}} \underbrace{U_0^T U_0}_I \Sigma \Sigma^{-\frac{1}{2}} = \Sigma^{-\frac{1}{2}} \Sigma \Sigma^{-\frac{1}{2}} = I$$

Avendo introdotto la matrice  $P$  è possibile trasformare le matrici di covarianza normalizzata medie  $\overline{R}_R$  e  $\overline{R}_L$  nella matrici  $S_R$  e  $S_L$ . Infatti unendo i precedenti risultati possiamo scrivere

$$\begin{cases} R = \overline{R}_L + \overline{R}_R \\ PRP^T = I \end{cases} \Rightarrow P(\overline{R}_L + \overline{R}_R)P^T = P\overline{R}_L P^T + P\overline{R}_R P^T = S_L + S_R = I$$

dove si è posto

$$S_R = P\overline{R}_R P^T \quad \text{e} \quad S_L = P\overline{R}_L P^T$$

Le matrici  $S_R$  e  $S_L$  hanno la proprietà di condividere gli stessi autovettori (matrice  $U$ ), mentre la somma dei corrispondenti autovalori per le due matrici sarà sempre pari a 1, ossia:

$$S_R = U \Sigma_R U^T \quad S_L = U \Sigma_L U^T \quad \Sigma_L + \Sigma_R = I$$

Dal momento che la somma dei due corrispondenti autovalori in  $\Sigma_R$  e  $\Sigma_L$  è sempre pari a uno, ciò significa che gli autovettori con i maggiori autovalori in  $S_R$  corrispondono a quelli con i minori autovalori in  $S_L$ , e viceversa. Questa proprietà rende gli autovettori in  $U$  utili per la classificazione delle due distribuzioni [22]. In effetti, la proiezione dell'EEG sbiancato con  $P$  sul primo e sull'ultimo autovettore di  $U$  (ossia, i due autovettori corrispondenti rispettivamente ai massimi autovalori  $\lambda_R$  e  $\lambda_L$ ), fornirà dei vettori di *feature* che saranno ottimi per la discriminazione delle due popolazioni nel

senso dei minimi quadrati [22]. Dunque, la matrice di proiezione  $W$  cercata dall'algoritmo CSP si ottiene a questo punto come:

$$W = U^T P$$

Con la matrice di proiezione  $W$ , il segnale originale EEG può essere trasformato nelle componenti scorrelate  $Z$  (equazione  $Z = WX$ ).

Il segnale originale EEG può quindi essere ricostruito a partire da  $Z$  in questo modo:

$$X = W^{-1}Z$$

dove la matrice  $W^{-1}$  è l'inversa di  $W$ , e le colonne di  $W^{-1}$  sono i cosiddetti *spatial patterns*. Gli *spatial patterns* possono essere considerati come vettori tempo-invarianti della distribuzione spaziale delle sorgenti EEG [22][23]. La prima e l'ultima colonna di  $W^{-1}$  sono i più importanti *spatial patterns*, che spiegano la massima varianza di un task contemporaneamente alla minima varianza dell'altro. Si noti come la matrice di sbiancamento  $P$  preveda l'inversione della matrice  $\Sigma$ . Questo è il motivo per cui, è importante che i segnali relativi ai canali acquisiti rimangano linearmente indipendenti anche dopo eventuali filtraggi temporali e/o spaziali. Se così non fosse, almeno uno degli 40 autovalori sulla diagonale di  $\Sigma$  sarebbe nullo, da cui deriva che  $\det(\Sigma)=0$  e dunque che  $\Sigma$  non sarebbe invertibile.

## 2.5 Selezione delle features del segnale e algoritmi di traduzione

Gli algoritmi di traduzione (Translation algorithm) convertono le *feature* del segnale, come l'ampiezza dei ritmi o la frequenza di scarica dei neuroni, in comandi di controllo del device di output [12].

I comandi possono essere continui (come il movimento verticale del cursore) o discreti (come la selezione di una lettera).

I comandi dovrebbero essere il più possibile indipendenti gli uni dagli altri, in modo tale che, per esempio, il movimento verticale del cursore e il movimento orizzontale del cursore non dipendano l'uno dall'altro [10].

L'efficacia di un algoritmo di traduzione è determinata dalla appropriatezza della selezione delle *features* del segnale (*features selection*), da quanto incoraggia e facilita l'utente a controllare tali *features* e da quanto traduce in modo efficace questo controllo nei comandi del device.

Se l'utente non è in grado di controllare tali *features* (per esempio se le intenzioni dell'utente non sono correlate con le *features* del segnale) l'algoritmo non può compensare tale mancanza e la BCI non funzionerà correttamente [9].

### **2.5.1 Features selection**

Molteplici *feature* possono essere estratte da una verità di canali e da vari segmenti temporali prima di essere concatenate in un vettore di *features* singolo.

Una delle maggiori difficoltà nella progettazione di BCI è la scelta delle *features* rilevanti all'interno del vasto numero di quelle possibili. Vettori di *features* di grandi dimensioni non sono desiderabili, in quanto diminuiscono l'efficacia degli algoritmi di traduzione (cosiddetto '*curse of dimensionality*') [10].

La selezione delle *features* potrebbe essere effettuata esaminando tutte le possibili sottocategorie di *features*. Tuttavia, il numero di possibilità cresce esponenzialmente, rendendo impossibile una ricerca esaustiva anche con un numero più moderato di *features*. Per ovviare a questo problema si possono utilizzare degli algoritmi di ottimizzazione, con l'obiettivo di minimizzare il numero di *features* e massimizzare allo stesso tempo la performance dell'algoritmo di traduzione [9].

#### **Algoritmo genetico (GA)**

L'algoritmo genetico è una procedura di ottimizzazione che serve per stabilire se un certo insieme di *features* è il più efficiente.

GA è stato usato in diversi ambiti per risolvere problemi di ottimizzazione.

Nell'ambito delle BCI viene utilizzato come un metodo automatico per estrarre un insieme ottimale di *features* rilevanti.

La linea di base di questo algoritmo è una popolazione di soluzioni di partenza chiamate individui, codificate da stringhe chiamate cromosomi o genotipi del genoma. Queste stringhe sono codificate da informazione binaria o informazione non binaria.

I passi standard del GA possono essere descritti come segue (figura 2.6).

Si inizia con una popolazione iniziale che è generata in modo random. Nel caso in cui si abbiano delle informazioni iniziali, la popolazione iniziale può essere diretta verso aree in cui le soluzioni ottimali hanno più probabilità di ridurre il numero di iterazioni. L'adeguatezza di ogni popolazione individuale è valutata, calcolando le performance di classificazione. In accordo con la loro idoneità, alcuni rappresentanti della popolazione possono essere scartati per generare spazio per nuovi individui generati. Altri individui possono essere selezionati come genitori per dare origine a nuovi individui. Inoltre, alcuni individui possono venire selezionati stocasticamente per mantenere diversità nella popolazione e prevenire una convergenza prematura. Dopo lo step di selezione, gli individui vengono incrociati tra loro. In questo step, chiamato *crossover*, avviene l'accoppiamento tra i parenti selezionati per generare uno o più individui figli. Per mantenere una popolazione stabile e fissa, il numero di figli è solitamente uguale a quello di individui scartati.

Dopo il *crossover* avviene lo step di mutazione, nel quale vengono introdotte mutazioni che alterano la popolazione in modo da evitare la convergenza verso una soluzione locale sub-ottimale prima di esplorare l'intero spazio delle possibilità. Come risultato di questo step si ha che è possibile scoprire aree che non erano esplorabili con il semplice *crossover*.

Infine, viene valutata l'adeguatezza o idoneità della nuova popolazione. Quando si raggiunge una soluzione accettabile o viene prodotto il massimo numero possibile di generazioni, l'algoritmo termina. Altrimenti si procede con un'altra iterazione [10].

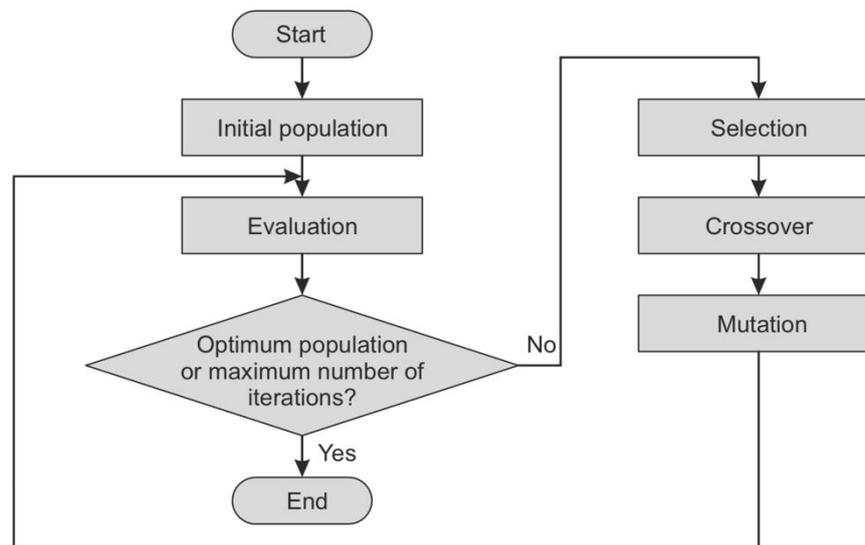


Figura 2.6. Algoritmo genetico (GA). (Tratta da [10])

## 2.5.2 Algoritmi di traduzione

L'obiettivo dello step di traduzione (o classificazione) in una BCI è il riconoscimento delle intenzioni dell'utente sulla base di un vettore di *features* che caratterizza l'attività cerebrale.

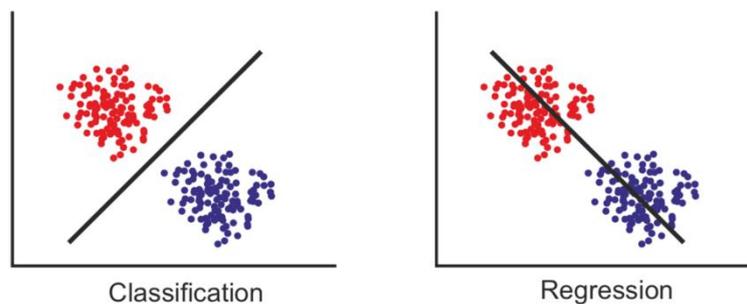
Per raggiungere questo scopo si possono usare sia algoritmi di regressione che algoritmi di classificazione, e proprio questi ultimi costituiscono l'approccio più popolare nell'ambito BCI [].

Gli algoritmi di regressione usano le *features* estratte dal segnale EEG come variabili indipendenti per prevedere le intenzioni dell'utente.

Al contrario, gli algoritmi di classificazione le utilizzano come variabili indipendenti per definire confini tra target diversi nello spazio delle *features*.

McFarland et al. [24] hanno illustrato le differenze tra le due alternative. Per un caso a doppio target, sia l'approccio di regressione che l'approccio di classificazione richiedono la determinazione dei parametri di una singola funzione. In un caso a quadruplo target, supponendo che i target siano

distribuiti linearmente, l'approccio di regressione richiede comunque solo una singola funzione. Al contrario, l'approccio di classificazione richiede la determinazione di tre funzioni, una per ciascuno dei tre limiti tra i quattro obiettivi. Pertanto, l'approccio di classificazione potrebbe essere più utile per le applicazioni a due target e l'approccio di regressione potrebbe essere preferibile per un numero maggiore di target, quando questi target possono essere ordinati lungo una o più dimensioni. Inoltre, l'approccio di regressione è migliore per il feedback continuo, ad esempio applicazioni che implicano il controllo continuo del movimento del cursore [10]. La Figura 2.7 illustra le differenze tra gli approcci di classificazione e regressione.



*Figura 2.7. Approcci di regressione e classificazione in una BCI con controllo di due target. Si noti come la classificazione utilizza le features per definire dei confini tra i diversi target nello spazio delle features. (Tratta da [10]).*

Le BCI esistenti utilizzano una varietà di algoritmi di traduzione, come equazioni lineari, analisi discriminante o reti neurali.

Nel più semplice dei casi, in cui viene utilizzata una sola *features* del segnale, l'output dell'algoritmo di classificazione può essere una semplice funzione lineare del valore della *feature* (per esempio funzione lineare dell'ampiezza del ritmo mu). L'algoritmo deve usare dei valori appropriati per l'intercetta e la pendenza della funzione. Se il comando è il movimento verticale di un cursore,

l'intercetta deve assicurare che movimento verso l'alto e verso il basso siano ugualmente possibili per l'utente.

Ramoser et al. (1997) hanno dimostrato che il valore medio della *feature* del segnale su un intervallo subito precedente la performance fornisce una buona stima dell'intercetta.

L'efficacia di un algoritmo di traduzione si può verificare determinando quanto bene riesce a soddisfare i tre seguenti livelli di adattamento con l'utente [9]:

- Adattamento iniziale con l'utente: l'algoritmo si adatta alle *features* del segnale dell'utente. Se la *feature* è l'ampiezza del ritmo mu, l'algoritmo si adatta al range delle ampiezze del ritmo mu del paziente; stessa cosa se la *feature* è per l'ampiezza della P300 o la frequenza di scarica di un neurone corticale. Una BCI che possiede solo questo primo livello di adattamento, può essere efficace solo se la performance dell'utente è molto stabile. Tuttavia, l'EEG può subire variazioni in base al momento del giorno, ai livelli ormonali, l'ambiente circostante, fatica, malattie e altri fattori: c'è quindi bisogno di un secondo livello di adattamento.
- Adattamento continuo a cambiamenti spontanei nella performance dell'utente (causati dai fattori visti al punto precedente): una BCI efficace deve fare dei periodici aggiustamenti online per ridurre l'impatto di queste variazioni continue. Questo livello di adattamento può essere anche ottenuto attraverso un'analisi offline che imita la situazione online (adattamento basato su dati precedenti e applicato a dati futuri).
- Adattamento continuo che incoraggia e guida l'utente ad adattarsi e ambientarsi con la BCI (training dell'utente). Per questo tipo di adattamento non è possibile una valutazione offline: questo livello risponde alla continua interazione tra l'utente e la BCI, e può essere solo valutato online. L'obiettivo di questo adattamento è di indurre l'utente a sviluppare e mantenere il livello di correlazione più alto possibile tra le sue intenzioni e le *features* del segnale che la BCI usa per decifrarle. In questo caso l'algoritmo può soddisfare questi obiettivi permettendo all'utente una performance migliore: per esempio muovendo il cursore

o selezionando la lettera più velocemente quando la *feature* del segnale ha una correlazione più forte con il segnale.

Come già accennato, gli algoritmi di traduzione utilizzano metodi statistici per raggruppare le *features* in classi [12].

La scelta dell'algoritmo dipende dal tipo di problema che si affronta, e una scelta sbagliata può portare a rappresentazioni sbagliate delle *features* selezionate o errori operazionali nella BCI.

Successivamente saranno confrontati gli algoritmi LDA (Linear Discriminant Analysis) e SVM (Support Vector Machine), per poi analizzare più nel dettaglio le reti neurali artificiali (ANN).

La LDA è un classificatore molto semplice che fornisce un'accuratezza accettabile senza requisiti computazionali elevati. È molto diffusa nell'ambito delle BCI e costituisce una buona scelta per progettare sistemi BCI on-line a rapida risposta, ma con limitate risorse computazionali.

Questa tecnica fornisce un'accuratezza relativamente accettabile ed è stata implementata con successo in numerosi sistemi BCI, tuttavia può portare a classificazioni completamente sbagliate in presenza di rumore elevato.

Considerando un problema a due classi, la LDA cerca di minimizzare la varianza delle classi e massimizzare allo stesso tempo la distanza tra le medie delle classi. L'algoritmo assume che i dati abbiano una distribuzione normale e li separa utilizzando un iperpiano lineare.

Per un problema a classi multiple, si utilizza una generalizzazione della LDA chiamata MDA (Multiple Discriminant Analysis), che applica una serie di iperpiani per separare le *features*.

Essendo la LDA e MDA dei metodi lineari, non possono risolvere efficacemente problemi di classificazione non lineari, che capitano spesso nel contesto delle BCI.

Questo tipo di algoritmi è stato implementato con successo in *Speller* basati sulla P300; Iturrate et al. (2009) lo hanno utilizzato per la classificazione di una P300-BCI non invasiva per il movimento automatizzato di una sedia a rotelle.

La tecnica SVM, simile alla LDA, utilizza iperpiani per distinguere classi differenti. La principale differenza tra le due sta nell'applicazione di un iperpiano ottimo che massimizza la distanza tra l'iperpiano e ciascuna classe utilizzando dei vettori di supporto (*Support Vectors*, punti di confine tra le classi da differenziare). Grazie all'utilizzo dell'iperpiano ottimo, la SVM ottiene una maggiore generalizzazione per la classificazione, diventando così più robusto rispetto alla LDA [12].

Un altro vantaggio è che la SVM può essere convertita in un classificatore non lineare, trasformando lo spazio delle *features* in uno spazio di dimensionalità maggiore utilizzando una funzione kernel, di solito Gaussiana o una funzione radiale di base (RBF, Radial Base Function).

Spuler et al. (2012) hanno utilizzato un algoritmo RBF SVM per migliorare la performance nella classificazione P300.

Furdea et al. (2012) hanno usato RBF SVM ed altri algoritmi, incluso la LDA, per la classificazione in uno pseudo test di rilevazione di verità (*lie detection test*). Hanno dimostrato che i migliori risultati di classificazione si sono ottenuti con l'algoritmo RBF SVM.

### **Reti neurali artificiali (ANN)**

Le reti neurali artificiali sono classificatori non lineari utilizzate in molti ambiti e discipline come l'informatica, fisica e le neuroscienze [10].

Questi algoritmi si ispirano a come il cervello elabora le informazioni. L'obiettivo è quello di imitare l'attività cerebrale che risolve immediatamente certi problemi, che un convenzionale programma su un computer fa fatica ad elaborare. Per esempio, le ANN sono utilizzate largamente in problemi di riconoscimento di *pattern*, grazie alla loro capacità di apprendimento: l'abilità di apprendere e imparare da esempi è una delle proprietà più importanti delle ANN. Una volta allenata una ANN è in grado di riconoscere un set di *patterns* legato ai dati presentati nel *training*, e di generalizzare questa capacità di riconoscimento a nuovi dati mai presentati prima (dati di *testing*) Di conseguenza sono molto utilizzate nel campo delle BCI, in quanto lo step di riconoscimento del *pattern* è molto importante per accertare le intenzioni dell'utente.

Una ANN comprende un insieme di nodi e connessioni che cambiano la loro struttura basandosi su informazioni esterne o interne che scorrono attraverso la rete durante la fase di apprendimento (*training*).

La rete neurale riceve in ingresso un insieme di dati di apprendimento e si osserva l'output. Se l'output non è corretto, l'algoritmo di apprendimento modifica la struttura della rete per minimizzare la differenza tra l'output attuale e quello desiderato. Il *training* continua fino a che la rete raggiunge uno stato stabile, dopo il quale non si ottiene più un miglioramento significativo.

In questo stato, non solo la rete dovrebbe produrre gli output corretti per input presentati durante il *training*, ma anche per input che non erano stati incontrati durante la fase di apprendimento.

Da un punto di vista matematico, una ANN definisce una mappatura da uno spazio input ad uno spazio output, che può essere descritta come una funzione vettoriale  $\mathbf{y} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$ , dove sia  $\mathbf{x}$  che  $\mathbf{y}$  sono vettori di qualsiasi dimensione. La funzione  $\mathbf{f}$  è a sua volta una combinazione di funzioni, che sono esercitate individualmente dai singoli nodi o neuroni. Ogni neurone elabora l'informazione in modo non lineare e perciò anche la funzione risultante sarà non lineare.

Questa proprietà è molto importante, specialmente in quei casi in cui il meccanismo fisico che genera l'input è di natura non lineare.

Una delle ANN più conosciute e utilizzate è il percettone multistrato (MLP, MultiLayer Perceptron), introdotto da Rumelhart e McClelland nel 1986 [10].

L'MLP è un classificatore molto flessibile in grado di classificare qualsiasi numero di classi e di adattarsi a una moltitudine di problemi.

Nel campo delle BCI, l'MLP è stato usato per classificare due, tre e cinque task diversi, e per la progettazione di BCI sincrone e asincrone [10].

Inoltre, l'MLP è stato utilizzato per pre-elaborare segnali EEG prima dello step di *features extraction* invece che nello step di classificazione, per migliorare la separabilità delle *features* del segnale.

Oltre all' MLP sono state utilizzate nella progettazione di sistemi BCI anche altre tipologie di reti neurali artificiali, come le reti neurali probabilistiche (PNN), reti neurali di tipo Fuzzy ARTMAP, reti

neurali a risposta impulsiva finita (FIRNN) e PeGnc (Probability estimating Guarded Neural Classifiers) [10].

## **CAPITOLO 3**

### **BRAIN COMPUTER INTERFACE PER RIABILITAZIONE MOTORIA**

Molte malattie possono distruggere i canali neuromuscolari attraverso i quali il cervello comunica e controlla l'ambiente esterno.

Lesioni del midollo spinale, ictus cerebrale, sclerosi laterale amiotrofica (SLA), paralisi cerebrale, distrofie muscolari, sclerosi multipla e molti altri disturbi possono compromettere le vie neurali che controllano i muscoli o i muscoli stessi.

Questi disturbi affliggono quasi due milioni di persone solo negli USA, e molte di più nel mondo.

Le persone in condizioni più gravi possono perdere il completo controllo dei muscoli volontari, incluso il movimento degli occhi e la respirazione; in questi casi il soggetto potrebbe essere completamente paralizzato, incapace di comunicare col mondo esterno.

Per compensare la funzionalità motoria persa nelle persone afflitte da disturbi motori si può fornire al paziente un canale non muscolare attraverso il quale compiere atti motori semplici, ovvero una Brain-Computer Interface.

Gli attuali sistemi BCI sono adatti allo svolgimento di azioni semplici, come rispondere a domande si/no, e per l'elaborazione di parole a bassa frequenza (ad esempio 1-2 parole/min). Potrebbero anche far funzionare dispositivi come una sedia a rotelle [9]. I sistemi BCI sono anche in grado di controllare semplici neuroprotesi o ortesi, come quelle che consentono movimenti di *grasping* (presa) della mano a persone con disabilità motorie (Lauer et al., 2000; Pfurtscheller et al., 2000).

Tra tutti i disturbi neurologici elencati sopra, la terapia BCI è stata testata soprattutto su pazienti afflitti da ictus cerebrale o da lesione del midollo spinale. Per questo motivo, in questo capitolo verranno descritti gli approcci riabilitativi attraverso BCI per questi due tipi di patologie.

### **3.1 Applicazioni a pazienti post-ictus**

#### **3.1.1 Ictus: patologia e plasticità cerebrale**

L'ictus (dal latino "colpo", stroke in inglese), conosciuto anche come apoplessia o attacco cerebrale, si verifica quando una scarsa perfusione sanguigna al cervello provoca la morte delle cellule.

I tre principali meccanismi patogenetici sono: l'occlusione trombotica, causata da un coagulo formatosi in sede, l'occlusione embolica, causata da un frammento di trombo proveniente da un'altra zona, e l'emorragia causata dalla rottura di un vaso. La denominazione clinica di ictus si applica in tutte e tre le condizioni quando i sintomi iniziano in maniera acuta, cioè con rapida ed improvvisa insorgenza [25]. Nei primi due casi l'ictus, è di tipo ischemico, dovuto appunto alla mancanza del flusso di sangue; nel terzo caso è di tipo emorragico, causato da un'emorragia. In tutti i casi, l'esito è una porzione del cervello incapace di funzionare correttamente [26].

L'ictus ischemico presenta un'incidenza maggiore di quello emorragico, con circa l'80% dei casi; le emorragie intraparenchimali occupano circa il 15-20%, mentre quelle subaracnoidee circa il 3%. L'ictus ischemico è fortemente legato all'anzianità, infatti è l'evento infartuale più comune nei pazienti di età superiore ai 70 anni; l'emorragia intraparenchimale colpisce invece individui di età inferiore, con leggera prevalenza negli uomini, mentre l'ictus subaracnoideo ha un'incidenza maggiore nelle donne intorno ai 50 anni. Il tasso di mortalità si aggira attorno al 40% nelle emorragie, mentre nel caso di ictus ischemico è del 10-20% nei primi 3 mesi dall'evento e del 30-40% nell'anno. Inoltre nel totale dei casi di ictus che si contano in Italia, che superano i 200 mila, l'80% è di nuova insorgenza e il restante 20% recidivo [29].

I segni e i sintomi di un ictus possono comprendere, tra gli altri, l'incapacità di muoversi o di percepire un lato del corpo, problemi alla comprensione o all'esprimere parole o la perdita di visione di una parte del campo visivo [27][28]. Se i sintomi durano meno di una o due ore, l'episodio viene chiamato attacco ischemico transitorio (TIA). Gli ictus emorragici possono essere associati ad un forte mal di

testa [27]. I sintomi possono essere permanenti e le complicanze a lungo termine possono includere parkinsonismo, afasia, paraplegia, tetraplegia, paresi o perdita di controllo della vescica.

Il principale fattore di rischio per l'ictus è la pressione alta, mentre altri possono essere il fumo di tabacco, l'obesità, il colesterolo alto, il diabete mellito, un precedente TIA e la fibrillazione atriale [26].

La diagnosi viene generalmente formulata attraverso l'esame clinico. Le tecniche di neuroradiologia, in particolare la tomografia computerizzata e la risonanza magnetica, risultano fondamentali per confermare il sospetto clinico, escludere altre patologie, caratterizzare e quantificare le lesioni, pianificare il trattamento. Altri test, come un elettrocardiogramma (ECG) e gli esami del sangue sono solitamente eseguiti per determinare i fattori di rischio e per escludere altre possibili cause. L'ipoglicemia, ovvero l'abbassamento dei livelli di glucosio nel sangue, può causare sintomi simili.

L'ictus è una malattia grave. Alcuni pazienti, a causa di lesioni più estese o un decorso aggravato da complicanze, non superano la fase acuta della malattia e muoiono durante le prime settimane. Per altri, una volta superata la fase acuta, si assiste in genere a un miglioramento. Quando si verifica un ictus alcune cellule cerebrali vengono lesionate in modo reversibile, altre muoiono. Le cellule che non muoiono possono riprendere a funzionare. Inoltre nelle fasi acute dell'ictus, intorno alle aree lese il cervello si gonfia per effetto dell'edema. Quando l'edema si riduce, il funzionamento delle aree sane del cervello riprende regolarmente. Infine altre aree sane del cervello possono sostituire le funzioni di quelle lesionate. Questa capacità intrinseca del cervello di riadattarsi in seguito ad eventuali cambiamenti fisiologici viene chiamata plasticità neuronale. In seguito all'ictus si verifica una serie di cambiamenti nell'eccitabilità corticale, nelle connessioni e nella codifica finale (gli specifici pattern di scarica che codificano per un determinato movimento). Questi cambiamenti avvengono con

scale temporali diverse: alcuni immediatamente dopo la lesione, altri si stabilizzano lentamente nel corso dei mesi.

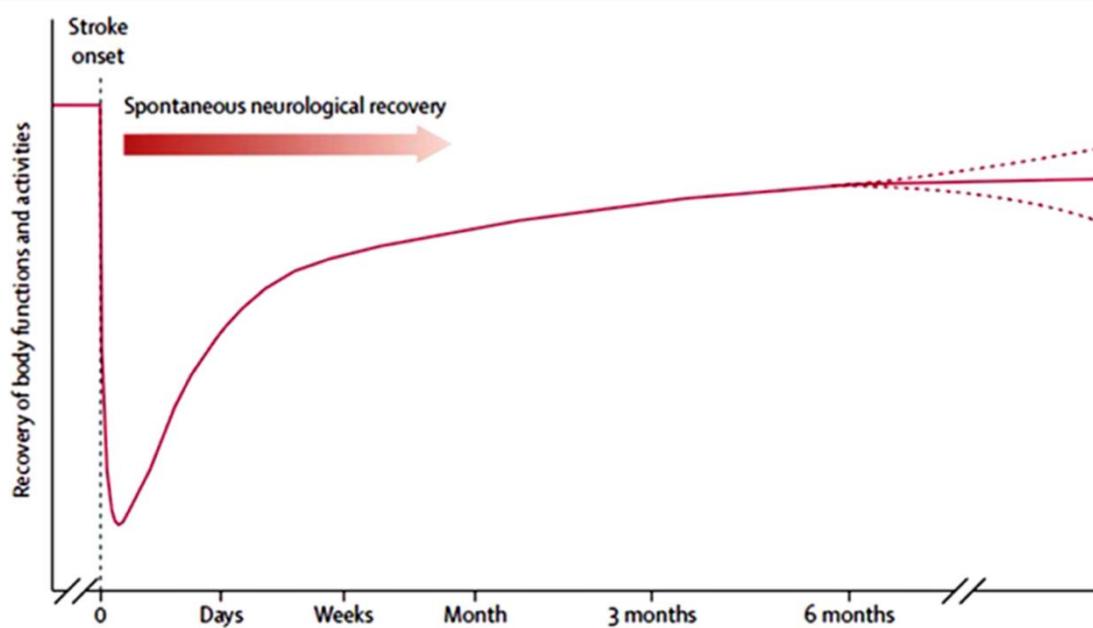


Figura 3.1. Recupero della funzione motoria in funzione del tempo dall'attacco cerebrale.

In particolare, si identificano diverse finestre temporali in cui il paziente mostra capacità di recupero diverse: una prima fase, appena successiva all'evento ischemico, che dura fino a circa 3 mesi, definita come fase acuta; una seconda tra i 3 ed i 6 mesi, chiamata subacuta; infine, se il paziente non ha recuperato completamente le disabilità sviluppate, si entra nella fase cronica.

Come mostra la Figura 3.1 il recupero motorio post-ictus è rappresentato da un andamento non lineare ma logaritmico, con la maggior parte del recupero che ha sede nella prima finestra temporale (fase acuta).

Infatti ischemia e riperfusione evocano un gran numero di processi biochimici, metabolici e immunologici che si evolvono sequenzialmente. In un primo momento, vi sono rapidi cambiamenti nell'espressione di geni, neurotrasmettitori e mediatori neurotrofici implicati nei substrati molecolari collegati alla riorganizzazione perilesionale. Questi cambiamenti biochimici sono accompagnati a livello microscopico dalla crescita degli assoni e dalla formazione di nuove sinapsi, sia nelle vicinanze

perilesionali sia in posizioni remote in aree funzionalmente connesse alla regione lesa ed appartenenti all'emisfero colpito dall'ictus e al controlesionale non interessato dalla lesione.

Inoltre, studi di fMRI evidenziano che nei primi giorni dopo l'ictus si assiste ad una forte bilateralizzazione dell'attività neurale nelle aree sensorimotorie, che successivamente lascia il posto ad una più fisiologica lateralizzazione nei mesi tra il terzo ed il sesto. È importante che qualsiasi intervento riabilitativo che si inserisca in questa fase favorisca la lateralizzazione fisiologica dei pattern di attivazione corticale.

Analisi di neuroimaging PET e fMRI rilevano un'aumentata attivazione neuronale legata allo svolgimento di un compito, nelle aree motorie controlesionali, sia primarie sia premotorie, nel cervelletto ipsilesionale, nelle aree supplementari bilateralmente e nella corteccia parietale, quando il soggetto deve eseguire movimenti della mano controllata dall'emisfero lesionato.

Un'aumentata attivazione delle aree motorie e non motorie dell'emisfero sano è spesso associata a scarsi risultati riabilitativi: i pazienti che ottengono risultati migliori nella riabilitazione mostrano un'attivazione più lateralizzata dell'emisfero ipsilesionale nei movimenti della mano deficitaria, mentre pazienti con minori risultati continuano a mostrare questo pattern bilaterale di attivazione anche a distanza temporale dall'evento ischemico, in maniera cronica.

Nella fase cronica spesso si attribuisce il modello dell'inibizione interemisferica (IHI, Interhemispheric Inhibition) all'architettura cerebrale instauratasi. Infatti, in condizioni fisiologiche normali, ad un movimento unilaterale di un arto corrisponde l'attivazione della corteccia controlaterale che contemporaneamente esercita un effetto inibitorio sulla ipsilaterale; in fase cronica post-ictus, avviene il fenomeno opposto: si attiva, cioè, la corteccia ipsilaterale che si incarica di svolgere le funzioni della controlaterale lesionata, ed al contempo esercita un'inibizione su quest'ultima attraverso il corpo calloso.

Osservando il grafico si nota che la curva rallenta il tasso di crescita nella sua ultima parte, il che suggerisce che il recupero in fase cronica diventi certamente più difficile e limitato, ma non per questo nullo: è possibile attraverso la terapia favorire un certo grado di recupero anche in quest'ultima fase.

È bene quindi che in un primo momento si favorisca un recupero funzionale nella maggior misura possibile e poi si proceda ad affinare i risultati raggiunti.

### **3.1.2 BCI basate sul segnale elettroencefalografico (EEG-BCI) per la riabilitazione post-ictus dell'arto superiore**

#### **Principi alla base dell'uso di EEG-BCI in pazienti post-ictus**

Il recupero della funzione motoria dopo un ictus è cruciale per poter riprendere a compiere attività tipiche della vita di tutti i giorni. Tuttavia, questo recupero è spesso incompleto [30]. La maggior parte dei pazienti che sopravvivono all'ictus soffrono di disfunzioni dell'arto superiore (UL, Upper Limb). Il principale predittore del risultato a lungo termine della riabilitazione è senza dubbio l'entità dell'ictus iniziale; altri fattori determinanti sono anche il danneggiamento anatomico (luogo e dimensione), la natura della lesione e l'età del soggetto [31].

In accordo con il Copenhagen Stroke Study [32], che ha valutato il recupero funzionale dell'arto superiore in pazienti post-ictus attraverso riabilitazione tradizionale (non basata sull'uso di BCI), il completo recupero della funzione si raggiunge nel 79% dei pazienti che presentano una lieve paresi iniziale, mentre in pazienti con una grave paresi iniziale la percentuale scende al 18%. Inoltre, il 60% dei pazienti con un arto superiore non funzionante una settimana dopo l'ictus, non avranno recuperato interamente la funzione prima di sei mesi. Questi valori suggeriscono come sia necessario introdurre nella pratica clinica metodologie di riabilitazione/compensazione che mirino ad un più generale ed elevato recupero di funzionalità motoria dell'arto superiore in tali soggetti.

L'utilità di sistemi BCI nella riabilitazione post-stroke si basa principalmente sulla possibilità di sfruttare meccanismi di plasticità neurale. La riorganizzazione della rete neurale motoria in seguito ad un attacco cerebrale è dipendente dal tempo e dall'attività del soggetto. L'attivazione coincidente di neuroni presinaptici e postsinaptici aumenta la forza della connessione sinaptica secondo i noti meccanismi di plasticità Hebbiana, e ciò consente una comunicazione più efficace tra i neuroni. La

rilevanza potenziale di questo concetto per cambiamenti nel comportamento può essere illustrata particolarmente bene nel contesto della riabilitazione post ictus. Assumendo che la connessione tra i muscoli periferici e la corteccia sensorimotoria sia stata distrutta a causa di una lesione corticale o subcorticale, un'attivazione contemporanea di circuiti di feedback sensoriali e della corteccia motoria primaria potrebbe rinforzare connessioni corticali precedentemente dormienti, attraverso meccanismi di rinforzo Hebbiano. Ciò sarebbe di supporto al recupero della funzione motoria.

Per questo motivo è necessario sviluppare approcci basati sull'apprendimento di abilità che includano un aumento dell'attività della corteccia motoria primaria, in modo da promuovere la plasticità neuronale.

In questo contesto, sistemi BCI possono essere utilizzati per individuare un'attivazione della corteccia motoria primaria (intenzione del movimento), e fornire una stimolazione sensoriale in accordo con certe procedure di feedback [31].

Tenendo in considerazione quanto sopra, le BCI utilizzate con lo scopo di neuromodulazione sono utilizzate per indurre una plasticità *activity-dependent* (dipendente dall'attività). Ciò è possibile perché l'utente presta molta attenzione ad uno specifico compito che richiede l'attivazione o la deattivazione delle aree di interesse del cervello.

Di particolare rilevanza in questo ambito riabilitativo sono le BCI basate sul segnale EEG, grazie alla loro alta risoluzione temporale e alla loro facilità di utilizzo in ambiente clinico.

Le EEG-BCI permettono la caratterizzazione in tempo reale di attività cerebrali motorie, per ottenere informazioni predittive riguardo ai movimenti immaginati. È stato dimostrato che questo tipo di informazioni è molto utile per fornire dei feedback in momenti specifici inducendo plasticità corticale e il recupero della normale funzione motoria.

In particolare, Pfurtscheller et al. (1980) hanno dimostrato che il segnale EEG fornisce informazioni utili sull'attivazione neuronale durante la preparazione e l'esecuzione di movimenti volontari.

Un evento motorio implica ovviamente dei cambiamenti nell'attivazione corticale. Come visto nel capitolo 2, le modulazioni dei ritmi sensorimotori che risultano da un atto motorio o dalla sua

immaginazione possono essere di due tipi, ERD e ERS dei ritmi mu e beta. Inoltre un altro *pattern* corticale che si verifica durante un atto motorio sono i potenziali corticali *movement-related* (MRCP), caratterizzati da una bassa frequenza.

Gli MRCP usati per valutare *patterns* di attivazione corticale forniscono informazioni molto interessanti, in quanto sono associati con la pianificazione e l'esecuzione dei movimenti volontari.

In questo contesto è di particolare interesse la componente premotoria degli MRCP (Bereitschaftspotential), vista la sua natura predittiva. Questa componente è caratterizzata da una lenta deflessione negativa dell'ampiezza media dell'EEG, che si presenta nelle regioni precentrali (sopra la corteccia motoria supplementare e la corteccia premotoria) circa 1.5s prima dell'inizio del movimento volontario, raggiungendo un picco massimo negativo all'inizio del movimento.

Cui e Deecke (1999) hanno mostrato che la distribuzione spazio-temporale dello Bereitschaftspotential associato al movimento si verifica prima nella corteccia motoria supplementare, poi nella corteccia motoria controlaterale e infine nella corteccia motoria ipsilaterale. Per quanto riguarda i ritmi sensorimotori, la diminuzione della potenza del segnale si può intendere come un ERD. In soggetti sani, durante movimenti volontari, l'ERD dei ritmi mu e beta inizia in posizione controlaterale rispetto al lato del movimento, circa 2 secondi prima del suo inizio, diventando bilaterale quando il movimento inizia. Questo suggerisce la presenza di un ruolo dell'emisfero controlaterale nella preparazione dei movimenti volontari e di entrambi gli emisferi nello svolgimento del movimento. Dopo che il movimento è completato, si osserva invece l'ERS. Esso è associato con un incremento della potenza del ritmo beta, dopo che il movimento è terminato, e indica una deattivazione della corteccia motoria.

Studi passati hanno valutato l'attività elettroencefalografica in soggetti colpiti da ictus, analizzando i processi di riorganizzazione della corteccia durante il periodo di guarigione.

Diversi autori (Platz, Serrien; 2000, 2004) hanno trovato ERD significativamente ridotta nell'emisfero lesionato per movimenti dell'arto superiore in pazienti con difficoltà maggiori nel

recupero delle funzioni. I pazienti invece con una prognosi buona hanno mostrato un maggiore coinvolgimento dell'emisfero lesionato, comparabile a ciò che si osserva in persone sane.

Per quanto riguarda gli MRCP, il Bereitschaftspotential è significativamente ridotto nell'emisfero lesionato in pazienti colpiti da ictus.

Inoltre si è osservata la presenza di una marcata ampiezza degli MRCP nelle aree frontali: ciò indica un'automazione minore del compito, il che forza il paziente ad utilizzare strategie compensatorie per l'esecuzione motoria.

I precedenti risultati indicano che, sebbene alterate, anche nei pazienti con ictus sono presenti modificazioni di attività corticale che accompagnano la preparazione e l'esecuzione del movimento dell'arto lesionato e che possono essere sfruttate in EEG-BCI per favorire il movimento stesso. Tuttavia, di grande rilievo in questi pazienti, è la possibilità di sfruttare l'immaginazione motoria (Motor Imagery, MI). Studi passati, infatti, hanno dimostrato che i pazienti colpiti da ictus sono in grado di operare EEG-BCI basate sulla Motor Imagery (MI) con la stessa efficacia dei soggetti sani. La MI, l'immaginazione dell'atto motorio, ha dimostrato di attivare *pattern* corticali simili a quelli dei movimenti reali ed è in grado di stimolare la neuroplasticità. Una BCI basata su *motor imagery* può essere utilizzata anche per i pazienti con controllo motorio gravemente compromesso. Va detto anche che l'MI-BCI non è completa senza una forma di feedback sensoriale all'utente che gli fornisca informazioni circa lo stato di attivazione cerebrale e lo guidi nel modularla appropriatamente.

### **Stato dell'arte sull' uso di EEG-BCI in pazienti post-ictus**

Monge-Pereira et al. (2017) [31] hanno effettuato una revisione sistematica delle uso delle BCI in pazienti colpiti da ictus, analizzando studi compiuti tra il 2005 e il 2016 che soddisfacevano i seguenti criteri:

- Utilizzo di EEG-BCI per il recupero delle funzioni dell'arto superiore in pazienti post-ictus, indipendentemente dallo strumento di output (*output device* della BCI ) utilizzato o dalla concomitanza con altre terapie.

- Utilizzo di strumenti clinici convalidati per valutare la funzione motoria, come la scala Fugl-Meyer.

La scala Fugl Meyer viene stilata in seguito ad un compito motorio eseguito dal soggetto post-ictus, che può ottenere un punteggio massimo di 226 (guarigione sensorimotoria totale).

Gli articoli selezionati contenevano risultati basati su un totale di 141 partecipanti post-ictus. Lo stato clinico dell'ictus era acuto in 7 soggetti, sub-acuto in 4, cronico in 78, e per i restanti 52 pazienti non era specificato. L'emisfero lesionato era il destro per 65 pazienti, sinistro per 55 e non specificato per i restanti 21. L'eziologia dell'ictus era ischemica in 31 soggetti, emorragica in 45 e non c'erano dati per i restanti 65.

I soggetti non mostravano aprassia né disturbi del linguaggio.

Le tecniche utilizzate in alcuni studi erano di immaginazione motoria (9 studi), in altri veniva compiuto il movimento effettivo (4 studi); i compiti eseguiti nei vari studi erano i seguenti:

- Muovere l'arto paralizzato verso un target sullo schermo di un computer (*reaching*).
- Prensione (*grasping*) della mano.
- Estensione e flessione delle dita.
- Apertura e chiusura della mano.

I tredici studi esaminati da Monge-Pereira et al (2017) [31], sfruttavano le seguenti feature del segnale EEG per la BCI: a) l'ERD ipsilesionale del ritmo mu (3 studi); b) l'ERS e l'ERD bilaterale dei ritmi mu e beta (1 studio); c) l'ERD bilaterale dei ritmi mu e beta (9 studi). In figura 3.2 si può vedere come funziona una EEG-BCI basata sui SMR per il controllo di un'ortesi.

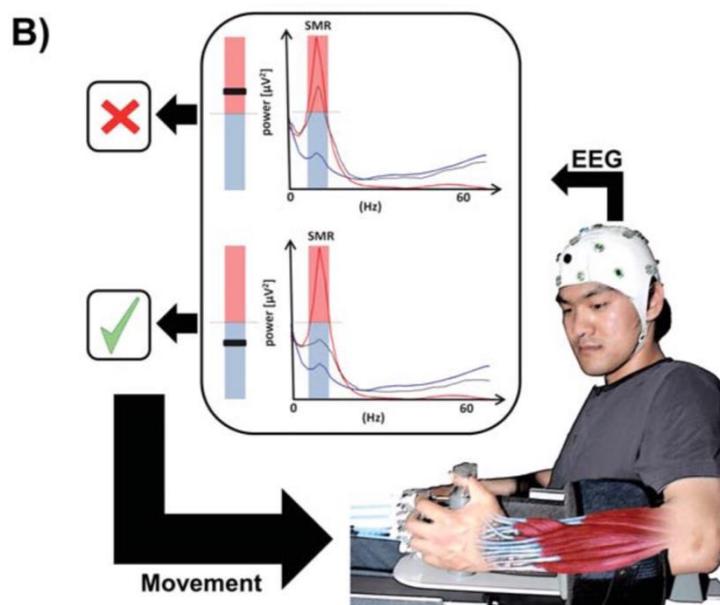


Figura 3.2. Utente che indossa un EEG a 16 canali con la mano collegata ad un'ortesi che consente l'estensione/flessione delle dita e la apertura/chiusura della mano. La potenza dei ritmi sensorimotori registrata dagli elettrodi ipsilesionali (linea grigia) è tradotta nei movimenti dell'ortesi. Una soglia (linea tratteggiata) calcolata come il punto di uguale distanza tra media della distribuzione di potenza durante il riposo (linea rossa) e l'intenzione del movimento (linea blu) calcolata negli ultimi 15 secondi definisce le aree di classificazione del riposo (area rossa) e dell'intenzione motoria (area blu). Se la potenza dei SMR è costantemente nell'area di classificazione dell'intenzione motoria (area blu) per 200 millisecondi, l'ortesi si sposta; il movimento dell'ortesi si interrompe se la potenza dei SMR ritorna all'altra area di classificazione del riposo (area rossa) per 200 millisecondi, altrimenti mantiene lo stato precedente. (Tratta da [33]).

Cinque dei tredici studi analizzati combinavano la terapia BCI con fisioterapia.

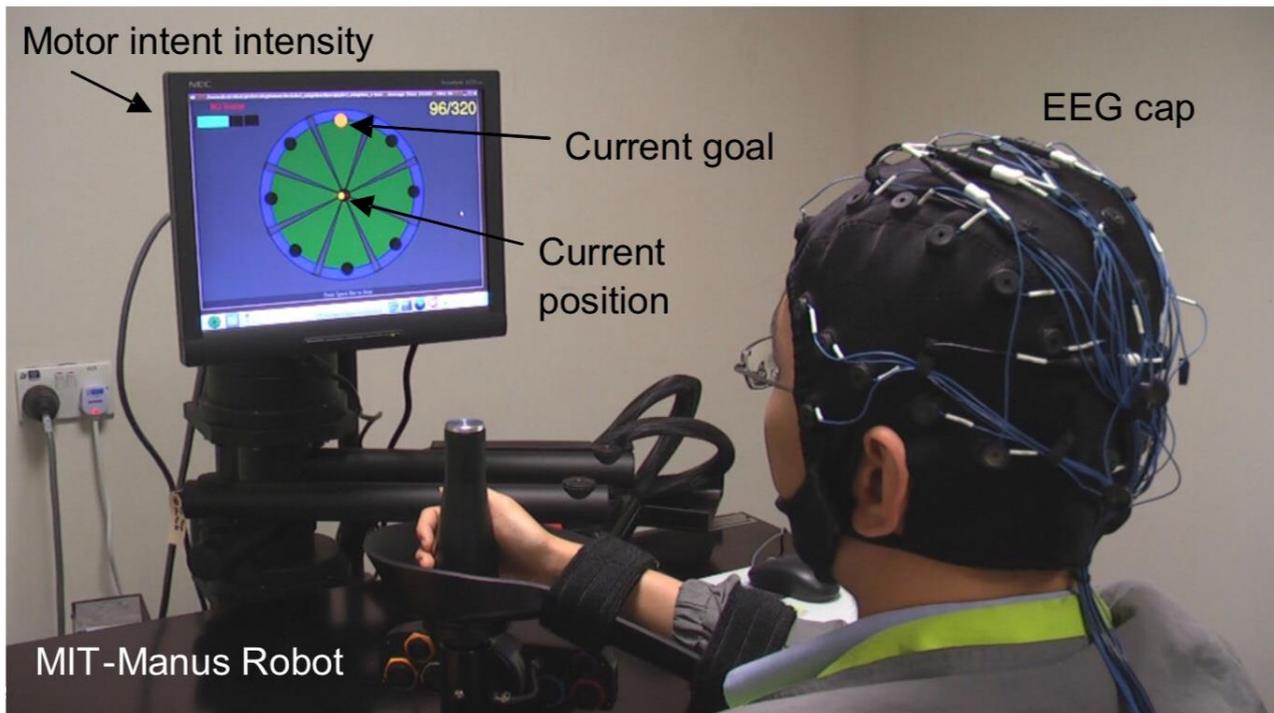
Il feedback utilizzato era di tipo visivo, tattile, uditivo o una combinazione di essi.

Per quanto riguarda gli studi che hanno utilizzato feedback tattile, 3 studi hanno utilizzato un'interfaccia di stimolazione elettrica, 7 studi hanno applicato un robot riabilitativo e 1 studio ha usato un'ortesi meccanica. La metodologia applicata negli studi che combinavano 2 tipi di feedback era la seguente: dopo aver ascoltato o visto lo stimolo uditivo o visivo (il soggetto riceve il feedback tattile dall'ortesi sia il feedback visivo del movimento compiuto, ad es. nel caso di reaching, quando l'arto si avvicina al target), il paziente era incaricato di eseguire o di immaginare un compito motorio specifico. Successivi cambiamenti di attività corticale misurati con EEG innescavano l'attivazione immediata di dispositivi robotici, ortesi meccaniche o stimolazione elettrica.

Per quanto riguarda i risultati, sono stati osservati miglioramenti significativi nei punteggi della scala Fugl-Meyer in diversi studi, sia immediatamente dopo l'intervento sia dopo diverso tempo da esso, in pazienti con ictus cronico e subacuto.

In tutti i *trial* i pazienti hanno dimostrato un grande impegno e dedizione nei confronti della terapia, e sono stati riportati solo rari casi di abbandono, in particolare non dovuti a cause legate alla terapia o al fatto di essere insoddisfatti o stanchi del trattamento. Ciò suggerisce che questo tipo di approccio è ben tollerato dal paziente.

In accordo con i risultati di alcuni di questi studi, l'utilizzo di una EEG-BCI per guidare un device di output robotico (figura 3.3) ha generato dei miglioramenti nei punteggi nella scala Fugl-Meyer di tutti i gruppi di pazienti.



*Figura 3.3. Device di output robotico accoppiato con una EEG-BCI non invasiva basata su MI. L'algoritmo della BCI individua l'immaginazione del movimento nell'EEG del soggetto e il device di output robotico assiste il soggetto a muovere l'arto compromesso verso il goal.*

Tuttavia, ciò non dimostra che questa tecnica fornisca dei risultati migliori rispetto alla terapia robot-assistita convenzionale (che avviene attraverso dispositivi programmabili che presentano un motore meccanico che consente il movimento): la maggior parte degli studi non ha osservato differenze significative tra le due. Solo uno studio ha rilevato una netta superiorità della terapia BCI accoppiata con un'ortesi robotica rispetto alla terapia convenzionale robot-assistita [34].

Uno studio confrontava il trattamento BCI alla terapia fisica convenzionale, indicando un miglioramento in entrambi i gruppi di pazienti ma più elevato nei pazienti sottoposti a BCI. Alcuni studi hanno analizzato il trattamento BCI accoppiato con trattamento fisioterapico convenzionale, mobilizzazioni articolari passive e fisioterapia *goal-oriented*. Secondo i risultati di tali studi, la combinazione della terapia BCI con tecniche fisioterapiche convenzionali fornisce maggiori benefici e maggiore recupero funzionale che nel caso di terapia BCI utilizzata da sola.

Ciò deriva dal fatto che i sistemi BCI possono rafforzare le connessioni funzionali tra le aree della corteccia e i muscoli, consentendo la creazione di una migliore “condizione neurofisiologica”. È proprio questo che permette di massimizzare gli effetti della fisioterapia convenzionale applicata dopo la stimolazione attraverso la terapia BCI.

Alcuni studi hanno anche utilizzato delle tecniche di neuro-imaging per analizzare i cambiamenti ottenuti attraverso la terapia BCI in termini di connettività cerebrale. È stato osservato un incremento della connettività funzionale nella area motoria supplementare, nella corteccia motoria controlesionale e ipsilesionale, e varie aree della corteccia visiva e associativa. Ciò dimostra che le BCI sono in grado di stimolare e promuovere la plasticità neuronale, fondamentale per il recupero del paziente post-ictus.

Alcuni studi hanno anche analizzato i pazienti nel *follow-up* dello studio, per verificare se gli effetti del trattamento perduravano anche successivamente la fine della terapia. Secondo questi articoli, la terapia BCI aumenta l'eccitabilità corticale anche a trattamento finito, e potrebbe quindi avere benefici a lungo termine; tuttavia sono necessari ulteriori studi che facciano uso di tecniche di neuroimaging per verificare questi effetti.

Tutti gli studi hanno dimostrato che il training con sistemi BCI porta a miglioramenti nella funzionalità dell'arto superiore, in movimenti come estensione delle dita, apertura e chiusura della mano e movimenti di *reaching* del braccio.

Molto importante per la riuscita del trattamento è stato l'utilizzo della Motor Imagery (MI), che attiva le stesse aree cerebrali coinvolte nell'effettivo atto motorio: ciò è stato dimostrato attraverso tecniche di neuroimaging, che descrivevano una sovrapposizione dei *pattern* di attivazione cerebrale dell'esecuzione vera e immaginata. I miglioramenti nei pazienti trattati con tecniche di MI erano indipendenti dal fatto che fossero in uno stato cronico, subacuto o acuto. Questo suggerisce che la terapia BCI stimola plasticità cerebrale che risulta in un miglioramento della funzionalità motoria indipendentemente dal tempo passato dall'ictus.

Un altro aspetto che va preso in considerazione riguarda il tipo di segnale EEG utilizzati nei singoli studi, se quello di un solo emisfero (quello lesionato) o segnali EEG provenienti da entrambi gli emisferi. Mentre vari studi hanno scelto una delle due vie, la scelta del tipo di segnale EEG utilizzato è stata coerente all'interno dei singoli studi. Ciò è in contrasto con quanto affermato in altri articoli, come quello di Di Pino et al. (2014) nei quali si afferma che la scelta della terapia utilizzata su ogni paziente dovrebbe essere patient-specific e basarsi sulla riserva cerebrale strutturale dello specifico paziente (la quantità di vie neurali risparmiate dalla lesione che sono in grado di sostituire le funzioni iniziali o crearne delle nuove). Detto ciò, studi futuri dovrebbero concentrarsi su come gli algoritmi di decodifica dei segnali EEG (**in termini di aree spaziali considerate**) influenzano il risultato della terapia BCI in fasi post-ictus differenti.

Per quanto riguarda il feedback, solo uno studio ha presentato dei risultati differenti in base al tipo di feedback applicato, ottenendo risultati migliori per i pazienti che hanno ricevuto feedback tattile invece che feedback visivo. Sulla base di questi risultati, un'area interessante per studi futuri potrebbe essere il confronto tra diversi tipi di feedback. Tuttavia, tutti gli studi tranne uno hanno utilizzato una stimolazione tattile meccanica, che fornisce un approccio più naturale per indurre feedback sensoriali perché mima il movimento reale.

Il tempo che passa tra l'intenzione motoria e il feedback associato è un fattore essenziale per un'efficace terapia BCI. Infatti una latenza piccola, ovvero il tempismo del feedback, è essenziale per il rafforzamento a lungo termine delle sinapsi, che è il meccanismo alla base della plasticità neuronale.

Tutti gli studi hanno utilizzato un metodo non invasivo per acquisire le caratteristiche dell'attivazione della corteccia motoria, permettendo ai pazienti di modulare i loro segnali attraverso l'apprendimento basato sulla ricezione di feedback afferenti. In particolare, come caratteristiche del segnale EEG, sono stati utilizzati ERD e ERS. Nessuno degli articoli considerati ha considerato gli MRCP per valutare la pianificazione motoria. Per questo motivo, è impossibile fare luce sul ruolo dei cambiamenti cognitivi post-ictus sul controllo motorio. Infatti, gli MRCP hanno un'altissima risoluzione

temporale, fornendo così importanti informazioni riguardo alla pianificazione cognitiva del movimento [35]. Inoltre, la detezione dell'intenzione motoria attraverso i ritmi sensorimotori è meno precisa, a causa della loro minore risoluzione temporale: il feedback innescato dalla detezione dell'attività corticale motoria potrebbe raggiungere la corteccia motoria troppo in ritardo per promuovere un sufficiente livello di plasticità. Utilizzando gli MRCP invece si avrebbe un ritardo minore (nell'ordine delle centinaia di millisecondi). Un punto importante per un futuro utilizzo clinico di routine delle BCI riguarda il numero di elettrodi. Gli studi considerati utilizzavano una varietà di EEG, ma la maggior parte utilizzavano elettroencefalografi a 64 elettrodi: questo numero dovrebbe essere ridotto, sia per un maggior comfort del paziente che per ridurre i tempi di preparazione.

### **3.1.3 Principali limitazioni degli studi considerati**

Ci sono vari fattori che potrebbero avere un'influenza sul recupero di pazienti post-ictus durante la terapia BCI, come:

- Il luogo in cui il paziente riceve la terapia
- Il supporto sociale
- Il contesto familiare
- L'inizio e la frequenza della terapia
- Il mezzo di trasporto utilizzato per raggiungere il luogo della terapia

Nessuno di questi fattori è stato affrontato in maniera esaustiva negli articoli presi in considerazione.

Nella maggior parte dei casi, questo deriva da una carenza di campioni di pazienti sufficientemente grandi.

Per questo motivo, studi futuri sulla terapia EEG-BCI dovrebbero includere alcuni di questi fattori per fornire nuove informazioni riguardo a come queste tecnologie possono promuovere il recupero della funzione motoria nell'ampio scenario di pazienti colpiti da ictus.

Gli articoli considerati presentano inoltre limitazioni metodologiche, come il numero limitato di soggetti (campioni) per studio, e l'eterogeneità nelle caratteristiche cliniche dei pazienti e nei protocolli utilizzati all'interno dei singoli studi.

Gli studi futuri dovrebbero affrontare queste limitazioni, continuando a sviluppare dei *trials* con un numero maggiore di soggetti, con caratteristiche cliniche post-ictus omogenee.

Il compito di questi studi sarebbe anche quello di stabilire un criterio ben definito per selezionare i partecipanti per assicurarsi che il gruppo sia il più omogeneo possibile.

Inoltre, c'è bisogno di *trials* che stabiliscano un confronto tra soggetti con evoluzioni temporali diverse.

Gli studi futuri dovrebbero inoltre fare uso di valutazioni neurofisiologiche avanzate per definire con precisione i meccanismi d'azione della terapia BCI. Infine dovrebbero utilizzare i risultati ottenuti e confrontarli con cambiamenti dell'organizzazione cerebrale visibili con tecniche di neuroimaging, per poter fare delle assunzioni sull'efficacia della terapia per quanto riguarda la vita di tutti i giorni, e per verificare anche l'impatto sociale di tale terapia. In particolare, per fare luce sui meccanismi neurofisiologici (tra cui la plasticità) alla base del recupero funzionale mediato da terapie BCI, possono essere di grande utilità modelli matematici che simulano aree cerebrali interconnesse e che possono simulare gli effetti di training riabilitativi.

In generale, nonostante le varie limitazioni, il risultato degli studi suggerisce che la terapia EEG-BCI può essere utile nel migliorare la funzionalità motoria dell'arto superiore in pazienti post-ictus.

Ovviamente, poiché la terapia BCI è un tipo di trattamento nuovo e ancora in grande sviluppo, molti studi attuali hanno una bassa qualità metodologica: per questo motivo i risultati presentati da essi vanno interpretati con cautela prima di fare raccomandazioni nella pratica clinica [31].

## **3.2 Applicazioni a pazienti con lesioni del midollo spinale**

### **3.2.1 Conseguenze di lesioni del midollo spinale**

Ogni anno, in tutto il mondo, la vita di migliaia di persone cambia drasticamente dopo una paralisi dovuta a una lesione midollare, sia essa di origine non traumatica (con un'incidenza del 32.5%) o traumatica (67.5%). Si stima che la maggior parte siano uomini, con un'età media di 45 anni e che le cause più frequenti siano gli incidenti su strada e le cadute, seguite da incidenti sul lavoro [36].

Esistono due tipi di lesione midollare, in base all'estensione del danno:

- Lesione completa: il soggetto non è più in grado di avere né il controllo motorio, né la sensibilità al di sotto del livello della lesione. Comporta para o tetraplegia.
- Lesione incompleta: il soggetto generalmente potrà mantenere parzialmente integre le funzioni motorie e sensitive al di sotto della zona lesionata.

A causa della complessità del quadro, esistono diverse sindromi correlate a questo tipo di lesione.

In generale vi sono quattro possibili quadri clinici in base all'estensione, alla completezza o meno e al livello della lesione midollare. Essi sono distinti in:

- Tetraplegia, che comporta la perdita della funzione motoria e/o sensitiva nei quattro arti, al tronco e agli organi pelvici.
- Paraplegia, caratterizzata dalla perdita della funzione motoria e/o sensitiva negli arti inferiori, al tronco e agli organi pelvici (in base alla sede di lesione), con risparmio degli arti superiori.
- Tetraparesi, una paralisi incompleta dei quattro arti a causa di un danno a livello cervicale dei centri superiori.
- Paraparesi, una paralisi incompleta degli arti inferiori, dovuta a lesione allocata in sede toracica o lombare.

Una volta che la lesione midollare avviene, le fibre ascendenti e/o discendenti presenti all'interno del midollo sono interrotte, e ciò comporta un deficit della funzione motoria e/o sensitiva al di sotto del livello della lesione. I sintomi sono variabili in natura ed entità e vanno relazionati in base al tipo di

lesione. In via generica si trovano i seguenti segni e sintomi, che verranno poi differenziati in base al livello neurologico della lesione: quelli più frequenti sono il deficit motorio e l'ipertono, che comportano paralisi muscolare spastica o flaccida; i deficit della propiocezione e quelli sensitivi, che rendono impossibile la percezione del calore e della pressione causando, talvolta, sensazione di parestesie. Con l'impossibilità del movimento accadono anche limitazioni articolari, contratture (uno studio ha indicato che il 66 % delle persone con lesione midollare ha almeno una contrattura rilevante ad un anno dalla lesione), ipostenia e diminuzione della massa ossea (osteoporosi sotto-lesionale) che può provocare fratture durante le attività della vita quotidiana. Vi sono poi i sintomi genito-urinari (nei quali la funzione della vescica è strettamente dipendente dal livello lesionale); problematiche respiratorie (la lesione cervicale da C3 in su non permette al diaframma, ai muscoli toracici, del collo e addominali di contrarsi per la mancanza di stimoli nervosi); possibile insorgenza di insufficienza respiratoria o infezioni polmonari; sintomi neurovegetativi (iper/ipo tensione arteriosa, disreflessia autonoma); problematiche di motilità intestinale e regolazione della temperatura corporea (febbre frequente); alterazioni cardiovascolari [37].

### **3.2.2 Ripristino della funzione motoria attraverso BCI in pazienti con lesioni spinali**

La lesione del midollo spinale causa la perdita di funzioni sensoriali e motorie, riducendo drasticamente la qualità di vita del soggetto lesionato e creando una dipendenza a vita da servizi di assistenza a domicilio. Il ripristino della funzione motoria può alleviare la loro sofferenza psicologica e sociale. Il ripristino dei movimenti, come quelli di *grasping*, è possibile nei pazienti tetraplegici, attraverso neuroprotesi guidate da stimolazione elettrica funzionale (FES, Functional Electrical Stimulation). La FES compensa la perdita dei movimenti volontari innescando contrazioni muscolari artificiali. Le correnti elettriche generano un potenziale d'azione artificiale depolarizzando i nervi motori periferici intatti che innervano il muscolo, causando una contrazione muscolare. Un sistema EEG-BCI può essere utilizzato per generare un segnale di controllo per l'operazione di FES [10]. Grazie alla fusione di BCI e FES, Pfurtscheller et al. 2003 [38] hanno realizzato un'applicazione

BCI-FES in cui un paziente tetraplegico, colpito da una lesione traumatica del midollo spinale, era in grado di controllare la mano sinistra (l'unico arto con una ridotta mobilità residua) per afferrare un cilindro. In questo studio, il paziente dopo un intenso periodo di training, era in grado di generare oscillazioni beta nell'EEG mediante MI (Motor Imagery) del piede (immaginava il movimento del piede completamente paralizzato). La BCI analizzava e classificava la scarica beta e il segnale di output veniva utilizzato per controllare il dispositivo FES che attivava il muscolo.

La stimolazione elettrica funzionale ha dimostrato essere un metodo efficace per ripristinare il movimento. Tuttavia questa tecnica ha un'efficacia elevata solo se il paziente è in grado di effettuare dei movimenti residui, cosa non possibile in pazienti con lesioni spinali più gravi. Per questo motivo, alcuni ricercatori hanno iniziato a esplorare approcci che associano neuroprotesi e BCI senza l'intervento della FES.

Pfurtscheller et al. [39] hanno dimostrato che lo stesso paziente tetraplegico dello studio precedentemente citato [38], la cui attività muscolare residua degli arti superiori era – come detto - limitata al bicipite sinistro, a causa di una lesione del midollo spinale superiore, poteva controllare efficacemente un'ortesi della mano (figura 3.4) attraverso cambiamenti nelle oscillazioni del ritmo beta prodotte attraverso *motor imagery*.



Figura 3.4. Paziente tetraplegico con le componenti hardware della BCI portatile. Nella mano sinistra può essere vista nel dettaglio l'ortesi elettrica. (Tratta da [39]).

Affinchè questo trattamento desse i primi risultati è stato necessario un lungo periodo di addestramento. Tuttavia, al termine del *training* il paziente era in grado di aprire e chiudere l'ortesi della mano con un'alta percentuale di successo (figura 3.5).

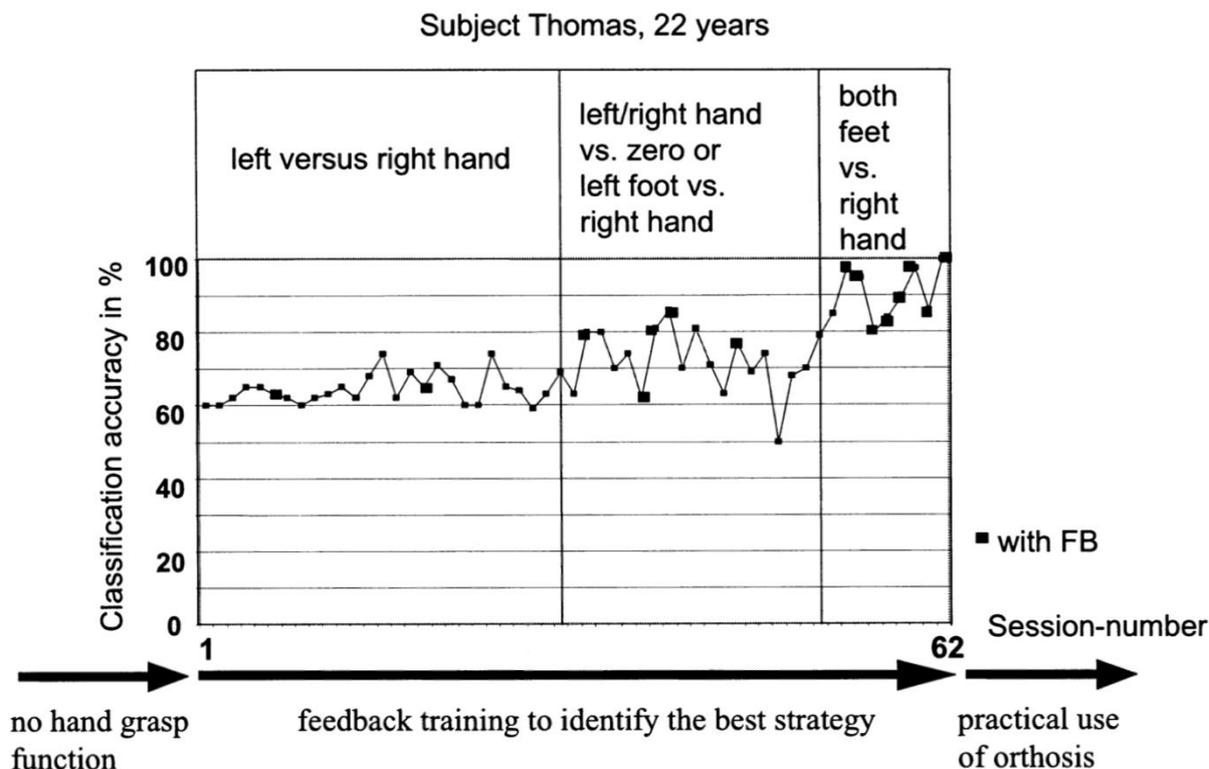


Figura 3.5. Il grafico mostra il progresso del paziente nell'utilizzo dell'ortesi durante il training. L'immaginazione di due diversi movimenti (ad es. mano sinistra vs mano destra oppure piede sinistro verso mano destra) serviva a guidare rispettivamente l'apertura e la chiusura della ortesi. Si noti come dopo un numero di 62 sessioni il soggetto aveva acquisito un uso pratico dell'ortesi, passando da un'accuratezza del 65% (prime sessioni) ad un'accuratezza del 100% e ottenendo i risultati miglior con l'immaginazione del movimento dei piedi vs il movimento della mano destra..

(Tratta da [39]).

Alcuni anni dopo, lo stesso gruppo di ricercatori ha utilizzato l'accoppiamento di una EEG-BCI e una neuroprotesi impiantata, confermando che i sistemi BCI sono un'opzione possibile per il controllo di una neuroprotesi. In questo studio, la BCI classificava i *patterns* del segnale EEG che comportavano

diminuzioni di potenza in specifiche bande di frequenza. Questi *patterns* venivano generati dall'utente attraverso l'immaginazione del movimento della sua mano sinistra paralizzata [40].

Più recentemente, sono stati utilizzati anche gli ERP per il ripristino della funzione motoria. Müller et al. [41] hanno presentato un nuovo dispositivo neuroprotetico per il ripristino del movimento di *grasping* per un possibile utilizzo in soggetti con lesione del midollo spinale. La neuroprotesi consisteva in una protesi di mano elettrica controllata da una BCI basata su SSVEPs. Attraverso questo sistema era possibile selezionare quattro tipi di movimenti basati su quattro luci LED oscillanti (tremolanti) a diverse frequenze. I LED erano montati sulla protesi.

L'utente aveva il compito di spostare lo sguardo tra i vari LED con lo scopo di selezionare un movimento. La luce montata sull'indice della protesi oscillante alla frequenza di 6 Hz e quella sul mignolo a 7 Hz servivano per eseguire movimenti di pronazione e supinazione della mano. Le due luci rimanenti sul polso, oscillanti a 8 Hz e 13 Hz consentivano i movimenti di apertura e chiusura della mano (figura 3.6).

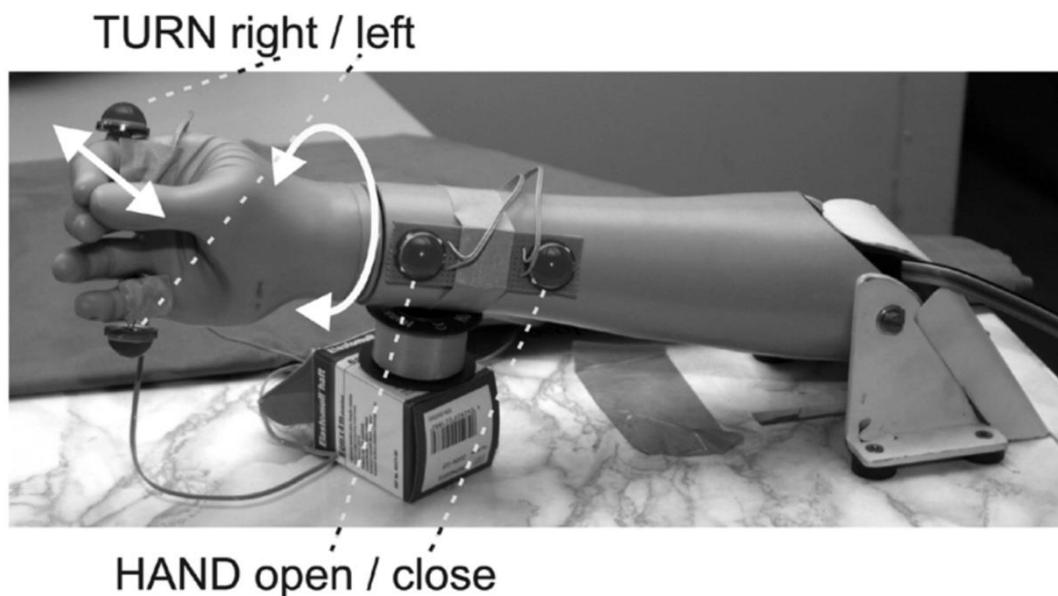


Figura 3.6. Neuroprotesi della mano utilizzata nello studio di Müller et al. (Tratta da [40]).

Il vantaggio di un sistema basato su SSVEPs è che i pazienti non devono sottoporsi ad un training intensivo. Ciò deriva dal fatto che l'utente non deve concentrarsi sulla simulazione dell'atto motorio, come per i sistemi basati sulla *motor imagery*, ma ha solo il compito di spostare lo sguardo verso lo

stimolo visivo. Ciò richiede sicuramente uno sforzo minore da parte dell'utente, che però deve necessariamente avere il pieno controllo del muscolo oculare.

I risultati dello studio di Müller et al. sono stati ottenuti considerando soggetti sani, in quanto è stato ipotizzato che non ci siano differenze nella corteccia visiva tra soggetti sani e soggetti con lesioni del midollo spinale [10].

### **3.3 Conclusioni**

L'interesse per la ricerca nel campo dei sistemi BCI è destinato ad aumentare, e la loro progettazione e sviluppo continueranno a portare benefici alla vita di tutti i giorni dei soggetti con disabilità motorie. In un futuro non troppo lontano, le BCI potrebbero diventare un nuovo modo di interazione uomo-macchina, con livelli di utilizzo giornaliero simili ad altre interfacce attuali.

Attualmente però, anche se è stato dimostrato che le BCI possono indurre un significativo recupero della funzionalità motoria, un ripristino totale di essa non è ancora stato ottenuto: queste tecnologie sono ancora allo stadio iniziale dello sviluppo, e presentano varie limitazioni.

L'obiettivo degli studi futuri dovrebbe essere quello di verificare l'impatto della terapia BCI a lungo termine sul ripristino della funzione motoria, attraverso sperimentazioni controllate randomizzate [42].

Lo sviluppo di sistemi BCI dà speranza per quanto riguarda la riabilitazione in persone con disabilità motorie. In particolare queste tecnologie costituiscono un'efficiente soluzione riabilitativa se accoppiati con tecniche fisioterapiche tradizionali. Si è visto che BCI basate sull'immaginazione motoria hanno dato grandi risultati in soggetti post-ictus, migliorando di gran lunga l'efficacia della fisioterapia. Tuttavia, quando si studiano gli effetti della terapia BCI accoppiata a fisioterapia, è difficile discernere l'esito del trattamento come risultato della BCI, della fisioterapia o di una combinazione dei due trattamenti [43].

Inoltre, la maggior parte degli studi pubblicati fino ad ora non ha un'evidenza clinica di persone con disabilità motorie che utilizzano queste interfacce nella vita di tutti i giorni. L'accettabilità e la facilità

d'uso di queste tecnologie dipende principalmente dalla complessità e dalle dimensioni dell'apparecchiatura EEG, che costituiscono quindi un problema da affrontare in futuro.

Un altro aspetto da tenere in considerazione è l'effetto che ha la terapia BCI in base alla gravità della disabilità motoria. Ad esempio, la BCI può avere impatti diversi su individui con problemi motori lievi rispetto agli individui con problemi più gravi.

Dal punto di vista della registrazione del segnale, l'abilità di decodificare correttamente tutti i gradi di libertà del braccio o della gamba per consentire un controllo naturale degli arti (*grasping* o manipolazione di oggetti) rimane ancora una sfida. Infatti, anche se gli elettrodi impiantabili possono fornire codifiche molto accurate delle intenzioni del movimento, l'accettazione da parte degli utenti verso BCI invasive è ovviamente molto bassa, a causa delle possibili complicanze legate alla chirurgia cerebrale. Dall'altro lato, sistemi BCI non invasivi hanno generalmente una bassa accuratezza. Molto di recente sono state progettate delle BCI ibride (hBCI, BCI composta a sua volta da due sistemi BCI: sono in grado di analizzare due tipi di *pattern* nel segnale EEG, ad esempio ERD dei ritmi sensorimotori e SSVEPs), che sembrano in grado di poter migliorare i risultati raggiunti fino ad adesso per quanto riguarda il collegamento tra attività cerebrale e muscolare residua col movimento. In particolare hanno avuto grande successo le BCI ibride cortico-muscolari, con l'obiettivo di costruire sistemi di riabilitazione più robusti che superino i limiti di sistemi BCI singoli. hBCI di questo tipo includono l'attività muscolare residua nel controllo BCI, e possono portare a una decodifica dell'intenzione del movimento più accurata e a più gradi di libertà del movimento, riflettendosi in un controllo degli effettori più fluido [43]. Sarasola et al. hanno effettuato uno studio in cui si è dimostrata l'efficacia (in pazienti post-stroke semi-paralizzati) di un sistema ibrido, che comprendeva attività sia cerebrale che muscolare, che controllava un braccio robotico a 7 gradi di libertà. Il sistema utilizzava l'EEG per monitorare l'intenzione del movimento del soggetto, e quando ciò era individuato l'attività EMG era utilizzata per stimare la cinematica del robot. Nonostante i risultati molto incoraggianti, le BCI ibride devono ancora essere testate in diversi interventi di riabilitazione motoria affinché si possa verificare il loro effettivo potenziale [10].

## **CAPITOLO 4**

### **BRAIN-COMPUTER INTERFACE PER RIABILITAZIONE COGNITIVA**

Le Brain-Computer Interface sono state sviluppate con lo scopo primario di fornire una tecnologia assistiva per soggetti con gravi disabilità motorie.

Un campo emergente di ricerca riguarda l'utilizzo delle BCI come approccio riabilitativo per ripristinare la funzione motoria (capitolo 3) e quella cognitiva.

La valutazione e la riabilitazione delle funzioni cognitive rappresentano un'area particolarmente innovativa e meno esplorata [44].

In particolare, la valutazione delle abilità cognitive in pazienti con forme gravi ed avanzate di paralisi rappresenta un compito impegnativo, in quanto gli strumenti valutativi delle funzioni cognitive verbali e non verbali richiedono una risposta motoria.

In pazienti con SLA, l'evidenza suggerisce il bisogno di attuare modificazioni nei task di valutazione delle abilità cognitive, in modo da rendere possibile l'analisi cognitiva in persone con gravi disturbi motori e verbali [45].

La valutazione delle capacità cognitive in pazienti con gravi disabilità motorie ha anche delle implicazioni importanti per quanto riguarda gli aspetti di usabilità delle tecnologie BCI.

Infatti, oltre ai fattori fisiologici e psicologici che influenzano l'utilizzo di questo tipo di tecnologie, vari studi hanno dimostrato che le performance di una BCI dipendono anche dal carico mentale e da funzioni cognitive più specifiche.

Per esempio, i segnali ERP P300, utilizzati nei molto diffusi sistemi P300-BCI, dipendono da processi attentivi e dalla memoria di lavoro; in approcci di questo tipo, livelli bassi di attenzione o livelli più alti del carico di memoria di lavoro sono associati con ampiezze più basse e latenze più ampie dell'onda [44].

Studi recenti hanno confermato l'importanza del ruolo della memoria di lavoro, del livello di intelligenza generale e dell'attenzione sulla performance delle P300-BCI.

Alcuni ricercatori hanno tentato di gestire tali aspetti utilizzando diversi tipi di interfacce e metodi di stimolazione, in modo da ridurre il carico mentale dell'operazione BCI [46].

I risultati ottenuti dimostrano l'importanza dell'allenamento della memoria di lavoro per consentire un aumento della performance e dell'accessibilità delle BCI.

In questo capitolo verrà descritto l'attuale stato dell'arte delle applicazioni BCI per la riabilitazione delle funzionalità cognitive.

In particolare ci si concentrerà su patologie come demenza, disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) e su disturbi di memoria in pazienti post-ictus.

## **4.1 Applicazioni a soggetti anziani sani e pazienti affetti da demenza**

### **4.1.1 Demenza e malattia di Alzheimer**

Secondo il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (5 ° ed., DSM-5, American Psychiatric Association, 2013), la demenza è caratterizzata da un declino della cognizione che coinvolge uno o più domini cognitivi. Di conseguenza, possono emergere sintomi neuropsicologici (perdita di memoria a lungo termine, disorientamento) che influenzano la vita del paziente e delle persone che gli stanno intorno. La malattia di Alzheimer (AD, Alzheimer Disease) è la forma più comune di demenza, specialmente nei paesi occidentali.

L'AD coinvolge un insieme di diverse disfunzioni cognitive, funzionali e comportamentali derivanti da cambiamenti neuropatologici e biochimici nel cervello dei pazienti e può culminare in una drammatica perdita di autonomia. La malattia comporta un progressivo declino neurale che si traduce nel tempo in prestazioni peggiori nello svolgimento di compiti cognitivi. Nel complesso, in pazienti affetti da AD si osserva una progressiva perdita di memoria oltre a sostanziali difficoltà nell'apprendimento e nei processi decisionali. Altri effetti sono il declino di altre funzioni cognitive come l'attenzione e l'orientamento visuospatiale.

Attualmente, l'AD è una malattia incurabile. Gli approcci farmacologici aiutano ad attenuare i sintomi, migliorare la cognizione e ostacolare il declino cognitivo nel breve-medio termine.

In termini patofisiologici, l'AD è correlato a un processo devastante di perdita neuronale e restringimento di grandi gruppi di neuroni corticali, con una successiva perdita sinaptica, che si verifica nelle fasi iniziali. L'estrazione di *features* da segnali EEG può svolgere un importante ruolo diagnostico nella ricerca di marker biologici rilevanti per guidare i protocolli di riabilitazione cognitiva. I marker neurofisiologici basati sull'elettroencefalogramma sembrano essere buoni candidati per studiare l'impatto dell'AD e la neurodegenerazione come indicatori del declino cognitivo e dell'efficacia del trattamento. Molti sintomi dell'AD possono condurre all'alterazione di alcuni processi cognitivi (attenzione, memoria). Queste alterazioni possono essere osservate come cambiamenti nelle proprietà del segnale EEG. Pertanto, un sistema BCI in grado di decodificare e classificare queste alterazioni nel segnale EEG costituisce una promettente tecnica di neuropsicoterapia (NeuroPsychoTherapy, NPT) per persone con AD.

#### **4.1.2 Neuro-riabilitazione delle funzioni cognitive in soggetti anziani sani e in pazienti affetti da demenza attraverso BCI**

Sempre più studi e ricercatori stanno dimostrando come fasi di *training* BCI, attraverso il meccanismo del *neurofeedback* (NF), possa dare dei benefici e miglioramenti in funzioni cognitive come attenzione e memoria.

Il neurofeedback, una tecnica non invasiva, derivata dal biofeedback, utilizza il segnale EEG come segnale di retroazione al fine di intervenire a livello neurocognitivo. Lo scopo del neurofeedback è far sì che il paziente apprenda come modulare e autoregolare il proprio sistema nervoso centrale. Tale autocontrollo si acquisisce per mezzo dell'informazione che proviene dall'elettroencefalogramma (EEG) elaborato da un computer. Il computer visualizza con un ritardo di pochi millisecondi l'elettroencefalogramma del soggetto, fornendogli un feedback in tempo reale del segnale prodotto dai suoi processi neurofisiologici, ed aiutandolo così nel provare a modularli. Quando la modificazione avviene nella direzione voluta il soggetto viene premiato (con uno stimolo visivo,

acustico o tattile). In questo modo, grazie ad un esercizio continuativo, diventa in grado di praticare stabilmente questa forma di autocontrollo.

Una delle sfide dell'implementazione di sistemi BCI per la riabilitazione cognitiva è il come adattare queste interfacce in modo che possano essere utilizzate da individui con disturbi cognitivi.

Liberati et al. (2013) hanno proposto un affinamento della terapia BCI, in modo tale che anche i pazienti affetti da AD che avevano perso l'abilità di parlare e comunicare potessero beneficiare di questi sistemi. Gli autori hanno ottenuto dei risultati promettenti attraverso l'utilizzo di sistemi BCI avanzati basati su tecniche di neuroimaging (che si basano su segnali di fMRI): 6 pazienti con AD sono riusciti a controllare il sistema BCI con un'accuratezza del 71-85%. Lo step successivo dovrebbe essere quello di implementare questi paradigmi in sistemi BCI basati sul segnale elettroencefalografico, per ridurre i costi ed aumentarne l'accessibilità.

Lee et al. (2013) sono riusciti a sviluppare un sistema EEG-BCI per il training cognitivo attraverso *neurofeedback*. In questo studio, gli autori hanno reclutato 31 soggetti adulti sani (età media 65 anni), divisi in gruppo sottoposto al training (*intervention group*) e gruppo di controllo. L'*intervention group* ha sostenuto 24 sessioni di training BCI di 30 minuti ciascuna. I risultati hanno rivelato miglioramenti nella memoria (rievocazione immediata e ritardata) e nell'attenzione. Questi risultati promettenti dovrebbero guidare ulteriori studi nella ricerca dell'interazione ottimale tra questi sistemi BCI e pazienti con AD per la riabilitazione cognitiva.

Sempre gli stessi autori, nel 2015, hanno utilizzato lo stesso protocollo per allenare la performance cognitiva in soggetti anziani. I risultati di questo studio erano in linea con quelli dello studio effettuato nel 2013, mostrando come sia praticabile l'aggiunta di sistemi BCI a protocolli di allenamento cognitivo per persone anziane.

Sulla base di questi risultati, lo step successivo dovrebbe essere quello di effettuare studi mirati sull'effetto del training cognitivo basato su BCI e *neurofeedback* in pazienti affetti da demenza e altri disturbi neurocognitivi.

Luijmes, Pouwels e Boonman (2016) hanno esaminato gli effetti del *training* cognitivo attraverso *neurofeedback* basato sul segnale EEG in pazienti con AD (10 pazienti, età da 61 a 90 anni). Gli autori hanno concluso che la terapia attraverso *neurofeedback* può fornire miglioramenti sostanziali in vari domini cognitivi come il riconoscimento di informazioni, la memoria a breve termine (compresa la memoria di lavoro) e l'apprendimento.

Con uno studio molto simile, Surmeli et al. (2016) hanno studiato 20 pazienti affetti da demenza (9 dei quali con AD e i restanti 11 affetti da demenza vascolare). I partecipanti venivano allenati attraverso una fase di *training* per migliorare le performance cognitive attraverso un sistema di *neurofeedback* basato su EEG. Dopo il *training* i pazienti hanno mostrato un incremento di 6 punti nella Mini-Mental State Examination (MMSE, test neuropsicologico per la valutazione della presenza di deterioramento cognitivo), dimostrando un miglioramento significativo rispetto alla valutazione effettuata prima del *training*. Questi risultati dimostrano l'efficacia terapeutica di sistemi basati sul *neurofeedback*.

In un futuro prossimo, questi sistemi dovrebbero diventare uno strumento terapeutico consolidato per la riabilitazione e il *training* cognitivi per persone che stanno andando incontro ad un declino delle funzioni cognitive come attenzione e memoria.

Gli studi svolti fino ad ora hanno dimostrato che i sistemi BCI che utilizzano *neurofeedback* generano modulazioni significative in specifiche *features* del segnale elettroencefalografico, promuovendo cambiamenti nelle connessioni e nell'organizzazione corticale. Sulla base di ciò, questi sistemi di riabilitazione cognitiva sono uno strumento promettente per trattare persone affette da demenza, portando a benefici in diversi domini cognitivi, come attenzione, memoria a breve termine e orientazione visuospatiale.

Studi futuri devono avere l'obiettivo di chiarificare il meccanismo della modulazione dei ritmi EEG facilitato dalla BCI, così da sviluppare protocolli di riabilitazione cognitiva basati su BCI e *neurofeedback* adatti per persone con demenza o morbo di Alzheimer.

## **4.2 Applicazioni a soggetti affetti da deficit di attenzione e iperattività**

### **4.2.1 Disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD)**

Il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (DDAI o anche ADHD, dall'inglese Attention Deficit Hyperactivity Disorder) è uno dei disturbi cognitivi maggiormente diagnosticato in età infantile, e colpisce il 3-10% dei bambini.

L'ADHD è un disturbo del neurosviluppo caratterizzato da problematiche nel mantenere l'attenzione, eccessiva attività e/o difficoltà nel controllare il proprio comportamento (impulsività) che non appare adeguato all'età della persona. I sintomi appaiono prima dei 12 anni di età, durano almeno 6 mesi e causano problemi in almeno due contesti (ad esempio a casa, a scuola, al lavoro, negli hobby ecc.).

Almeno la metà delle persone con ADHD in età infantile e adolescenziale continua a soffrirne in età adulta; il 2-5% degli adulti presenta tale condizione. I bambini che presentano un ADHD con caratteristiche di iperattività tendono a mostrare sintomi meno marcati, ad esempio irrequietezza interna, tensione, nervosismo, durante l'adolescenza e l'età adulta o a non mostrare più questi sintomi continuando però spesso ad avere sintomi inattentivi e/o di impulsività; questi sono i sintomi più significativi dell'ADHD in età adulta.

Un altro sintomo rilevante dell'ADHD è la disregolazione della motivazione. Tendenzialmente chi ha l'ADHD è motivato solo o soprattutto sulle attività di suo interesse ma fatica, si annoia, procrastina per quanto riguarda tutto il resto e per questo motivo cambia spesso attività, hobby e lavori. Queste caratteristiche sono causate da disfunzioni neurobiologiche e non da fattori psicologici.

L'ADHD porta ad un tasso più alto di abbandono scolastico e lavorativo rispetto alla media; altre conseguenze di questo disturbo possono essere disturbi ansioso-depressivi, disturbi oppositivo-provocatori, disturbi della condotta, disturbi del sonno e del ritmo circadiano, maggior rischio di incidenti stradali e dipendenze patologiche. In molti casi le conseguenze sono causate direttamente dalla neurobiologia del disturbo, in particolare negli squilibri sonno-veglia (ritmo circadiano) e nelle dipendenze. I sintomi secondari della sindrome ADHD possono essere visualizzati nella mappa di figura 4.1 All'ADHD possono accompagnarsi altri disturbi come l'ansia o la depressione. Tali elementi possono complicare notevolmente la diagnosi e il trattamento. Studi

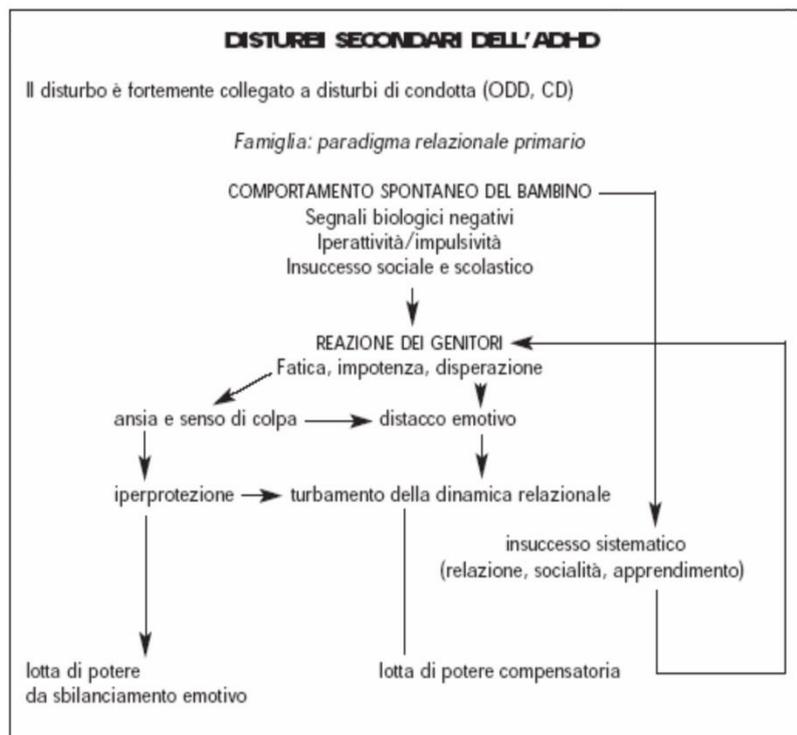


Figura 4.1. Collegamenti tra i disturbi secondari dell'ADHD.

accademici e ricerca in ambito pratico suggeriscono che la depressione nell'ADHD sembra incrementarsi nei bambini parallelamente alla loro crescita, con un più alto tasso di crescita nelle ragazze che nei ragazzi..

La fisiopatologia dell'ADHD non è chiara, essendoci allo stato attuale un certo numero di ipotesi concorrenti. È stato osservato che nei bambini con ADHD vi è una generale riduzione di volume di

tessuto cerebrale, con una diminuzione proporzionalmente maggiore nel lato sinistro della corteccia prefrontale. Nel grafico di figura 4.2 si può visualizzare la curva dello sviluppo tipico in BLU, quella dello sviluppo ADHD in VERDE e quella dell'autismo in ROSSO. Si può notare il ritardo di sviluppo corticale dei bambini affetti da ADHD.

Sembra che siano coinvolti nella condizione anche i percorsi cerebrali che collegano la corteccia prefrontale e il corpo striato (o nucleo della base). Questo suggerisce che la disattenzione, l'iperattività e l'impulsività possono riflettere una disfunzione del lobo frontale che coinvolge ulteriori regioni, come il cervelletto, che possono essere implicate. Differenze nelle strutture cerebrali legate all'attenzione sono state trovate tra le persone con e senza ADHD.

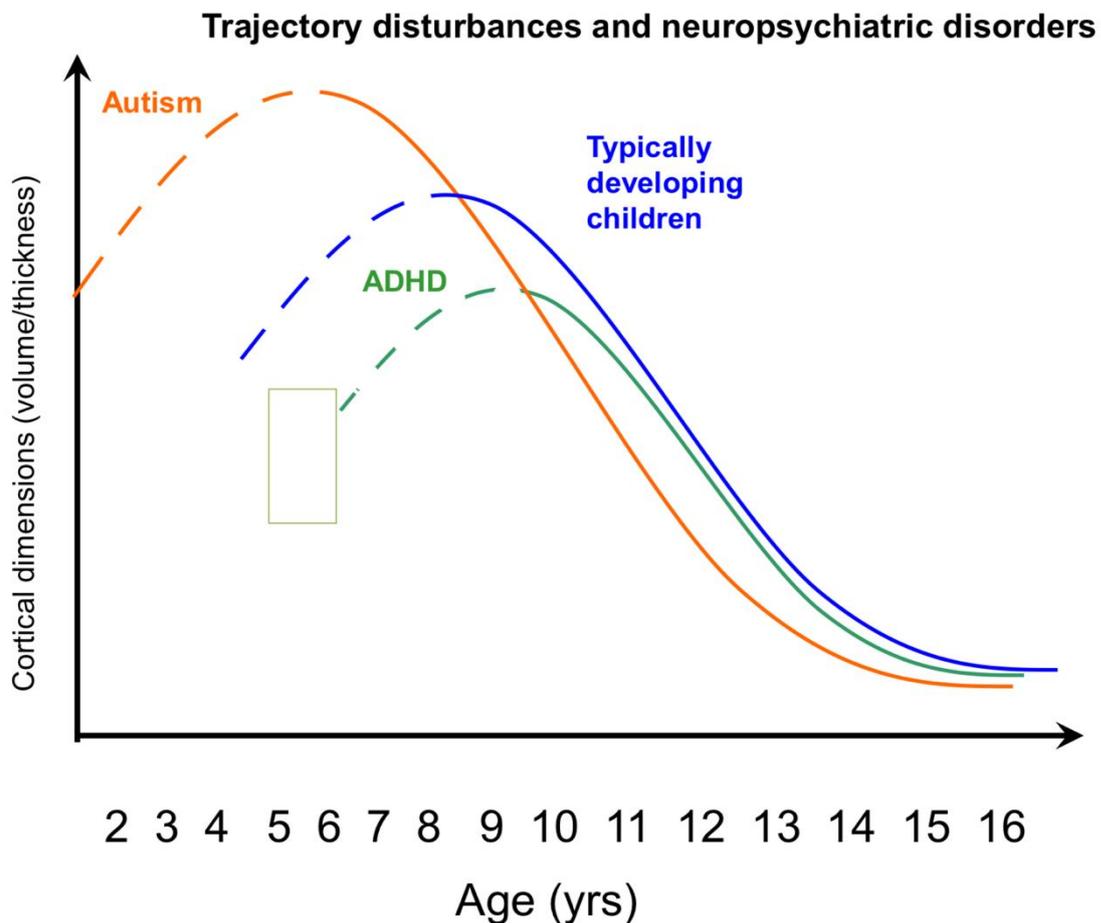


Figura 4.2. Dimensione della corteccia cerebrale (volume/spessore) in funzione dell'età.

Il trattamento più comune per l'ADHD è la farmacoterapia. Farmaci utilizzati nel passato per curare l'ADHD come metilfenidati, anfetamine, atomoxetine indicano un deficit dopaminergico come base neurochimica dell'ADHD, ma l'eziologia della malattia è più complessa.

Inoltre, questi agenti chimici, soprattutto se utilizzati insieme, hanno vari effetti collaterali negativi sull'organismo.

Per questo motivo, nonostante il beneficio potenziale della farmacoterapia per l'ADHD nei bambini, il farmaci devono essere dosati con molta cautela.

Altre terapie standard prevedono dei trattamenti psicologici/comportamentali, che possono migliorare il problema dell'interazione sociale del bambino, ma hanno un'efficacia ancora di difficile valutazione per quanto riguarda i deficit dell' attenzione.

#### **4.2.2 Nuove prospettive per il trattamento dell'ADHD: neurofeedback basato su sistemi BCI**

Recentemente sono state sviluppate tecniche di neurofeedback basate sul segnale EEG come una modalità alternativa per training attentivi in bambini affetti da ADHD, mostrando un'efficacia nel recupero di questa funzione cognitiva [47][48].

Alcuni studi hanno ipotizzato che il neurofeedback basato su sistemi BCI possa indurre cambiamenti nella plasticità neuronale dei pazienti.

Basandosi su questa ipotesi, Lim et al (2012) hanno progettato un sistema di training dell'attenzione basato su una BCI per il trattamento dell'ADHD in bambini con seri deficit di attenzione [49]. Il sistema proposto richiedeva ai bambini di modulare la propria attività cerebrale grazie a dei giochi che allenavano l'attenzione (gioco Cogoland, si veda anche la sezione 4.2.3 per una descrizione del sistema), nei quali il feedback rappresentava il livello di concentrazione misurata. Questo sottolinea il valore del mantenere l'interesse del giocatore e di utilizzare la realtà virtuale per massimizzare la trasferibilità a contesti reali. Seguendo questo allenamento basato sul sistema BCI i bambini hanno ottenuto miglioramenti significativi per quanto riguarda i deficit attentivi, dimostrando che questa

tecnica può rappresentare un trattamento potenzialmente utile per l'ADHD. Questo trattamento sembra regolare l'attività cerebrale intervenendo sulla plasticità neuronale.

Tecniche di neuro-imaging non invasive possono fornire una comprensione del meccanismo della plasticità a livello macroscopico delle reti neurali funzionali, in modo da fornire informazioni sul meccanismo alla base sia della perdita che del recupero delle funzioni cognitive. Varie collegamenti neurali intrinseci (ICNs, Intrinsic Connectivity Networks), che giocano ruoli funzionali distinti, sono stati regolarmente identificati in soggetti sani utilizzando tecniche di imaging come la risonanza magnetica funzionale a riposo (Resting State – functional Magnetic Resonance Imaging, RS-fMRI), che misura le fluttuazioni del segnale BOLD tra le varie regioni cerebrali quando il soggetto non sta svolgendo nessun compito. Questa scoperta ha anche aperto nuove strade per quanto riguarda lo studio dello sviluppo del cervello. Tra questi ICNs, molti vanno incontro a riconfigurazioni significative e maturazioni durante lo sviluppo, per supportare processi cognitivi più flessibili in età adulta. Per esempio, una di queste reti (salience network) è responsabile per l'orientamento dell'attenzione verso lo stimolo saliente, mentre un'altra (default mode network, DMN) è associata ad attività mentale autoreferenziale. Deficit in queste reti cognitive giocano un ruolo importante in molti disturbi del neurosviluppo, incluso l'ADHD. Evidenze recenti suggeriscono che un'alterata organizzazione dei collegamenti neurali intrinseci sia implicata nelle disfunzioni del disturbo ADHD, che presentano un'iper-connettività tra il DMN e le reti dell'attenzione ventrali e tra le reti dell'attenzione ventrali e quelle dorsali. Inoltre, la teoria dei grafi è stata recentemente applicata nell'analisi della connettività funzionale per mettere alla luce la complessa organizzazione delle reti neurali. Questa analisi ha evidenziato che i bambini affetti da ADHD mostrano un'architettura neurale anormale caratterizzata da un'alta efficienza locale combinata con una bassa efficienza globale in confronto a soggetti sani, mostrando caratteristiche simili alla configurazione di tipo '*regular networks*'. Questo tipo di configurazione ha appunto un'alta efficienza locale a discapito di una bassa efficienza globale, mentre una configurazione di tipo '*random networks*' ha una bassa efficienza

locale e un'alta efficienza globale. Questa caratteristica dei bambini con ADHD sembra portare ad un rallentamento dello sviluppo delle reti funzionali in tutto il cervello. Studi passati hanno dimostrato che la maturazione dello sviluppo di un cervello sano prevede il passaggio da *regular networks* a *random networks*, e quindi una riduzione dell'efficienza locale ed un aumento dell'efficienza globale. Anche se il training attraverso BCI ha mostrato miglioramenti comportamentali promettenti in bambini con ADHD, non sono ancora chiari i meccanismi neurali alla base di questi miglioramenti, in particolare non è ancora chiaro se questi miglioramenti siano mediati da cambiamenti nelle reti funzionali intrinseche che facilitano la maturazione del cervello.

#### **4.2.3 Riconfigurazione della topologia delle reti neurali in seguito a terapia BCI in bambini con ADHD**

Per contribuire a chiarire i precedenti aspetti, Qian et al. (2018) [50] hanno effettuato uno studio per indagare la possibile riorganizzazione delle reti neurali in seguito a terapia BCI applicata a bambini affetti da ADHD, utilizzando imaging RS-fMRI. Gli autori, sulla base di quanto detto sopra, si aspettavano di trovare un cambiamento nell'organizzazione delle reti neurali, in particolare un passaggio dalla configurazione *regular networks* a quella *random networks*. In tale studio, sono stati reclutati 66 ragazzi con ADHD, di cui 44 hanno sostenuto 8 settimane di terapia BCI (*intervention group*, ADHD-I) e i restanti 22 non sono stati sottoposti a terapia (*non-intervention group*, ADHD-NI). Il gruppo ADHD-I ha sostenuto tre sessioni di terapia per settimana, ciascuna costituita da 30 minuti di training per settimana, incluse le pause.

Durante il training dell'attenzione veniva acquisito il segnale EEG attraverso una fascia su cui erano montati elettrodi EEG, che trasmettevano le registrazioni del segnale cerebrale ad un computer attraverso un protocollo di trasmissione via Bluetooth. La fascia era applicata attorno alla fronte, con l'elettrodo di riferimento in corrispondenza al lobo dell'orecchio. Due elettrodi EEG erano posizionati nei siti frontali FP1 e FP2. Il segnale elettroencefalografico veniva elaborato attraverso tecniche avanzate di *signal processing* basate su algoritmi di machine learning, che isolavano ed estraevano

informazioni utili riguardo alle attività di attenzione dal segnale EEG. Le *features* del segnale utilizzate per valutare il livello attentivo erano i ritmi sensorimotori. Sulla base del livello di attenzione decodificato, veniva generato un feedback attraverso un gioco grafico 3D presentato sullo schermo. In questo gioco, ciascun partecipante controllava un avatar con l'obiettivo di completare un task, per esempio far correre l'avatar attorno a un'isola nel minor tempo possibile. Il feedback consisteva nel far correre tanto più velocemente l'avatar quanto più i partecipanti prestavano attenzione. Una piccola pausa era permessa durante le varie prove (trial). Il sistema BCI in considerazione era in grado di quantificare il livello di attenzione di una persona dall'analisi delle onde EEG, che gli autori hanno utilizzato per far funzionare una serie di *training games* (Cogoland). Questa BCI sfruttava la suddivisione delle onde EEG in varie sottobande di frequenza che coprivano l'intervallo da 4 Hz a 36 Hz (ovvero onde theta 4-7Hz, alpha 8-13 Hz, beta 1 13.5-18 Hz e beta 2 18.5-30Hz), che poi venivano ulteriormente analizzate. È stato applicato un metodo di machine learning per derivare un modello parametrico dai segnali EEG multi-banda, e quindi utilizzato questo modello per classificare l'EEG in ingresso in stati di attenzione o non-attenzione, con un punteggio corrispondente per indicare il livello di attenzione del soggetto.

Il gioco Cogoland (figura 4.3) allena l'individuo a produrre e mantenere uno stato di attenzione ottimale per procedere nel gioco, motivando in tal modo il bambino a imparare a mantenere l'attenzione per proseguire nel gioco [49].



Fig 4.3 Interfaccia del gioco Cogoland. Il gioco presenta tre livelli di difficoltà. L'obiettivo principale del livello base (a sinistra) è quello di guidare l'avatar lungo un percorso chiuso per completare il

*maggior numero di giri possibile in dieci minuti. Nel livello intermedio (al centro), l'obiettivo dei partecipanti è quello di guidare l'avatar lungo un percorso chiuso intorno a un'isola e raccogliere i frutti che apparivano lungo il percorso e che corrispondevano a quello presentati nella parte inferiore dello schermo. Nel livello avanzato (a destra), i partecipanti devono raccogliere i frutti che apparivano lungo il percorso nello stesso ordine mostrato nella parte inferiore dello schermo. I partecipanti utilizzavano un tasto specifico sulla tastiera fornita per far saltare l'avatar per raccogliere i frutti. Durante ogni sessione di allenamento, i partecipanti completavano due giochi da 10 minuti e veniva consentita una breve pausa tra i giochi. (Tratta da [49]).*

Mentre nello studio di Lim et al. [49] i risultati della terapia BCI attraverso il gioco Cogoland sono stati valutati sulla base di prove cliniche basate su test o questionari, Qian et al [50] sono riusciti a quantificare i risultati attraverso tecniche avanzate di neuro-imaging. In particolare, gli autori hanno acquisito immagini RS-fMRI utilizzando la risonanza T2-*weighted*, mentre ai soggetti veniva chiesto di rilassarsi e guardare un punto al centro di uno schermo. L'acquisizione dei dati RS-fMRI era divisa in due parti, per minimizzare gli artefatti da movimento. Le immagini acquisite sono state pre-elaborate attraverso i seguenti step:

- Riduzione del rumore;
- Rimozione del cranio e del tessuto non cerebrale;
- *Despiking* (detezione dei picchi anomali dei dati e loro sostituzione con una media attentamente costruita);
- *Grand mean scaling* (computazione della media di tutti i voxel rispetto al volume totale);
- *Smoothing* spaziale dell'immagine usando un kernel Gaussiano per migliorare il rapporto segnale-rumore e ridurre la variabilità intra-soggetto;
- Filtraggio temporale passa-banda (0.009-0.1 Hz);

- Riduzione del rumore di fondo attraverso regressione di segnali stimati dal fluido cerebrospinale e dalla materia bianca. Non è stata effettuata una regressione del segnale globale in quanto esso può contenere informazioni neurali utili.

È stata successivamente ricavata la matrice di connettività funzionale (FC) sulla base di una media delle serie temporali basate su 144 regioni di interesse (ROIs, Regions Of Interest), definite precedentemente da uno schema di suddivisione funzionale *data-driven*. Le 144 ROIs sono state a loro volta raggruppate in 30 regioni sottocorticali e 7 ICNs (reti neurali intrinseche). Attraverso misure basate sulla teoria dei grafi gli autori sono riusciti a caratterizzare la topologia di queste reti, e attraverso un'analisi statistica basata sull'analisi della varianza (ANOVA) applicata su tali misure sono stati in grado di osservare gli effettivi cambiamenti topologici delle reti neurali intrinseche dopo la terapia BCI.

In figura 4.4 si possono osservare nel dettaglio i vari step dello studio.

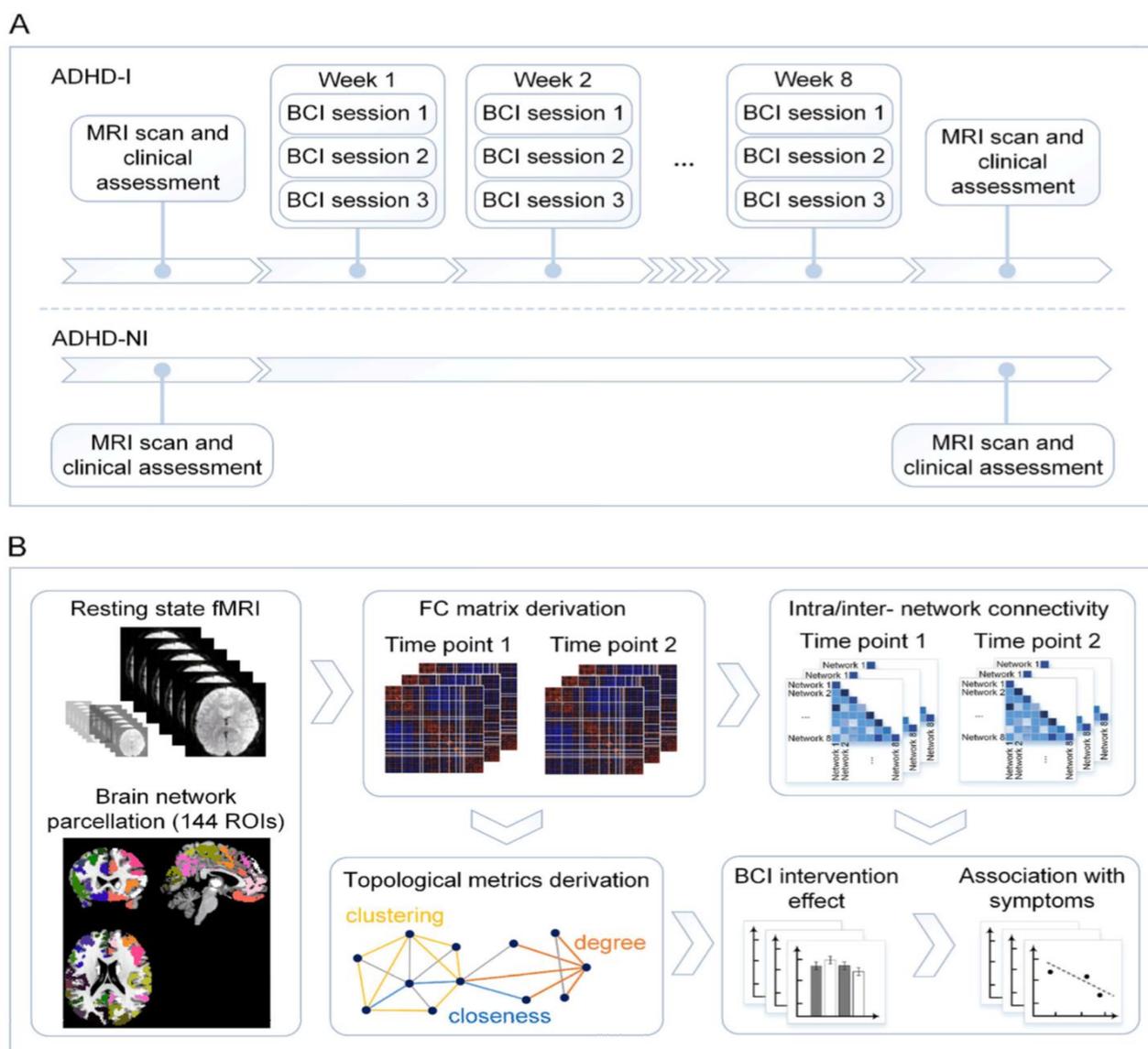


Figura 4.4. (A) Tutti i partecipanti (ADHD-I) e (ADHD-NI) hanno sostenuto esami di RS-fMRI e valutazioni psicologiche all'inizio e alla fine delle 8 settimane. Tra le 2 visite i soggetti ADHD-I hanno sostenuto la terapia BCI basata sul training game Cogoland. (B) La matrice di connettività funzionale (FC) tra 144 regioni di interesse è stata ricavata per ciascun partecipante. Sono state poi effettuate delle misure inter e intra-network e sono state derivate delle misure sulla topologia delle network. Queste misure sulla matrice di connettività funzionale sono state utilizzate per esaminare l'effetto della terapia BCI sulla riorganizzazione delle reti (network) neurali associata ad un cambiamento comportamentale. (Tratta da [50]).

Attraverso questo studio gli autori hanno dimostrato che avviene un'effettiva riconfigurazione delle reti neurali in seguito ad una terapia BCI in bambini affetti da ADHD. In particolare tale studio enfatizza il valore di metodi di neuro-imaging *network-sensitive* (che riescano a rilevare la topologia delle reti neurali) per evidenziare meccanismi di plasticità cerebrale legati all'efficacia di terapie nel campo dei disturbi del neurosviluppo.

Studi futuri potrebbero verificare l'effetto di terapie più intensive, con una frequenza di training maggiore. In ogni caso la terapia si è dimostrata efficace, e questo approccio potrebbe essere sviluppato in un trattamento *home-based*, in modo da aumentare l'accessibilità e ridurre i costi.

#### **4.3 Applicazioni a disturbi di memoria in pazienti post-ictus**

Un'alta percentuale di pazienti sopravvissuti a un ictus mostra gravi deficit sia nelle funzioni motorie che cognitive. I deficit cognitivi sono causati dal blocco del flusso di informazioni tra diverse aree cerebrali dedicate a funzioni corticali superiori come linguaggio, memoria e attenzione. Attualmente, la diagnosi dei deficit cognitivi riportati in un paziente colpito da ictus e la valutazione del loro recupero funzionale, si basano su una serie di test neuropsicologici in grado di indagare la funzionalità residua di ciascuna funzione cognitiva. Tuttavia, diversi studi neurofisiologici condotti negli ultimi anni hanno dimostrato come tutti i fenomeni di plasticità neuronale associati a specifici interventi riabilitativi siano basati su modifiche nella struttura delle reti cerebrali stimulate durante tali processi cognitivi [51]. Una ricostruzione dettagliata di queste connessioni potrebbe quindi migliorare la conoscenza delle basi neurofisiologiche di tali processi e portare allo sviluppo di nuovi approcci per la valutazione delle loro modifiche relative ad un intervento di riabilitazione.

Toppi et al. (2014) [52] hanno proposto l'utilizzo di metodologie avanzate per studiare il meccanismo cerebrale alla base della plasticità neuronale stimolato dalla riabilitazione attraverso un'accurata stima e valutazione della connettività, combinata con un approccio per l'estrazione di indici salienti che descrivono le caratteristiche più importanti delle reti neurali analizzate.. Lo scopo del loro lavoro era quello di cercare indici neurofisiologici che potessero essere sensibili a diversi risultati del training

BCI, e quindi fornire una valutazione dell'efficacia del training BCI basato su *neurofeedback* per promuovere un miglioramento delle funzioni di memoria in pazienti post-stroke. Nello studio di Toppi et al. è stata arruolata una persona di 70 anni con una lesione nell'emisfero destro causata da

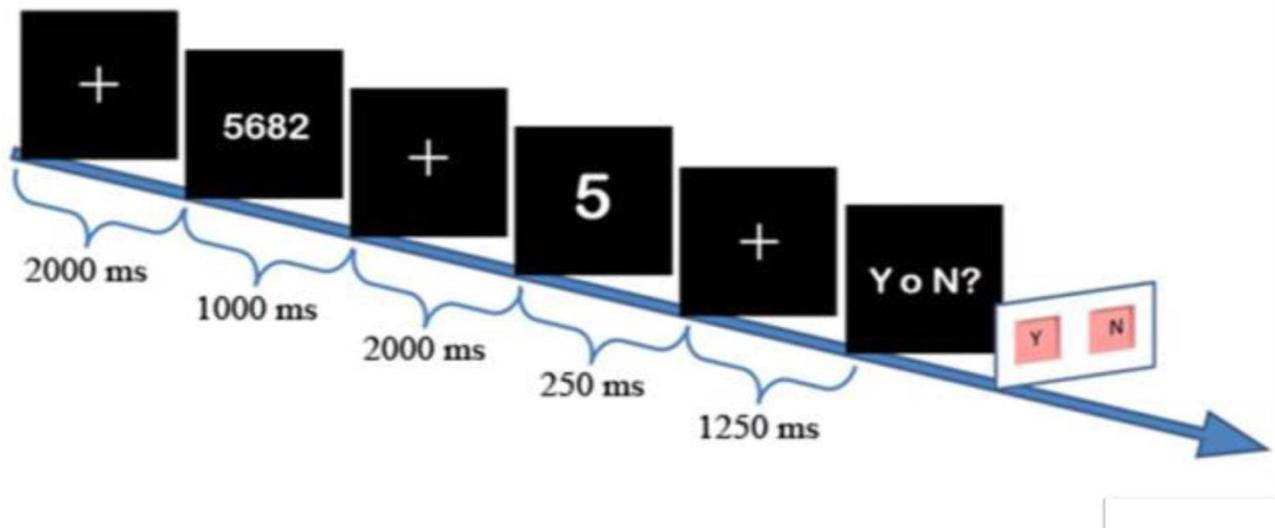


Figura 4.5. Test di Sternberg. (Tratta da [52]).

un ictus, che presentava deficit di memoria. Il paziente ha svolto 10 sessioni di terapia BCI, durante le quali veniva allenato a incrementare volontariamente l'ampiezza dei propri ritmi sensorimotori al di sopra di una soglia stabilita. Ogni volta che la soglia veniva superata per un tempo maggiore di 250 ms, il partecipante veniva premiato acquisendo punti. Il valore della soglia era automaticamente adattato sulla base dei risultati precedenti. Prima (PRE) e dopo (POST) l'intero trattamento riabilitativo venivano registrati i segnali elettroencefalografici sullo scalpo (EEG a 64 canali, frequenza di campionamento 200 Hz) mentre i pazienti svolgevano un compito di memoria che consisteva nel test di Sternberg (figura 4.5). In questo test, ogni prova inizia con la presentazione di un punto di fissazione al centro di uno schermo (simbolo '+' nella figura 4.5), per 2000 ms. Successivamente, un insieme di 4-6 caratteri viene presentato per 1000 ms per permettere la memorizzazione (fase di *encoding*) [7]. La presentazione dell'insieme di caratteri è seguita da un altro intervallo di 2000 ms in cui ricompare il punto di fissazione (fase di *storage*). Dopodichè un singolo carattere "sonda" viene presentato per 250 ms (fase di *retrieval*), seguito da un altro periodo di

fissazione di 1250 ms. Successivamente, la domanda “yes or no?” appare sullo schermo per un tempo massimo di 1500 ms, durante il quale il paziente deve dare una risposta riguardo alla presenza o no del carattere ‘sonda’ nella stringa di caratteri presentata all’inizio.

I segnali EEG PRE e POST sono stati filtrati attraverso un filtro passa-banda nel range di frequenze 1-45Hz, ripuliti da artefatti da movimento oculare per mezzo dell’analisi a componenti indipendenti (ICA) e soggetti ad un approccio di stima della connettività neurale. Successivamente è stata fatta una media tra i patterns di connettività nelle tre fasi di memorizzazione (*encoding, storage, retrieval*), e sono state caratterizzate le proprietà salienti delle reti neurali così ottenute attraverso un approccio basato sulla teoria dei grafi. Per descrivere i cambiamenti nei processi di memoria indotti dal trattamento riabilitativo, sono stati effettuati dei confronti statistici tra misure PRE e POST (come test neuropsicologici, informazioni comportamentali, indici della teoria dei grafi). I test neuropsicologici usati (RAVLT, CBTT) avevano lo scopo di fornire una valutazione delle funzioni

di memoria e apprendimento del paziente. I risultati si sono rivelati positivi per il paziente considerato, che è stato infatti in grado di imparare a modulare i suoi ritmi sensorimotori, incrementando la loro ampiezza da  $7.7 \mu V^2$  a  $8.4 \mu V^2$  durante le 10 sessioni di training.

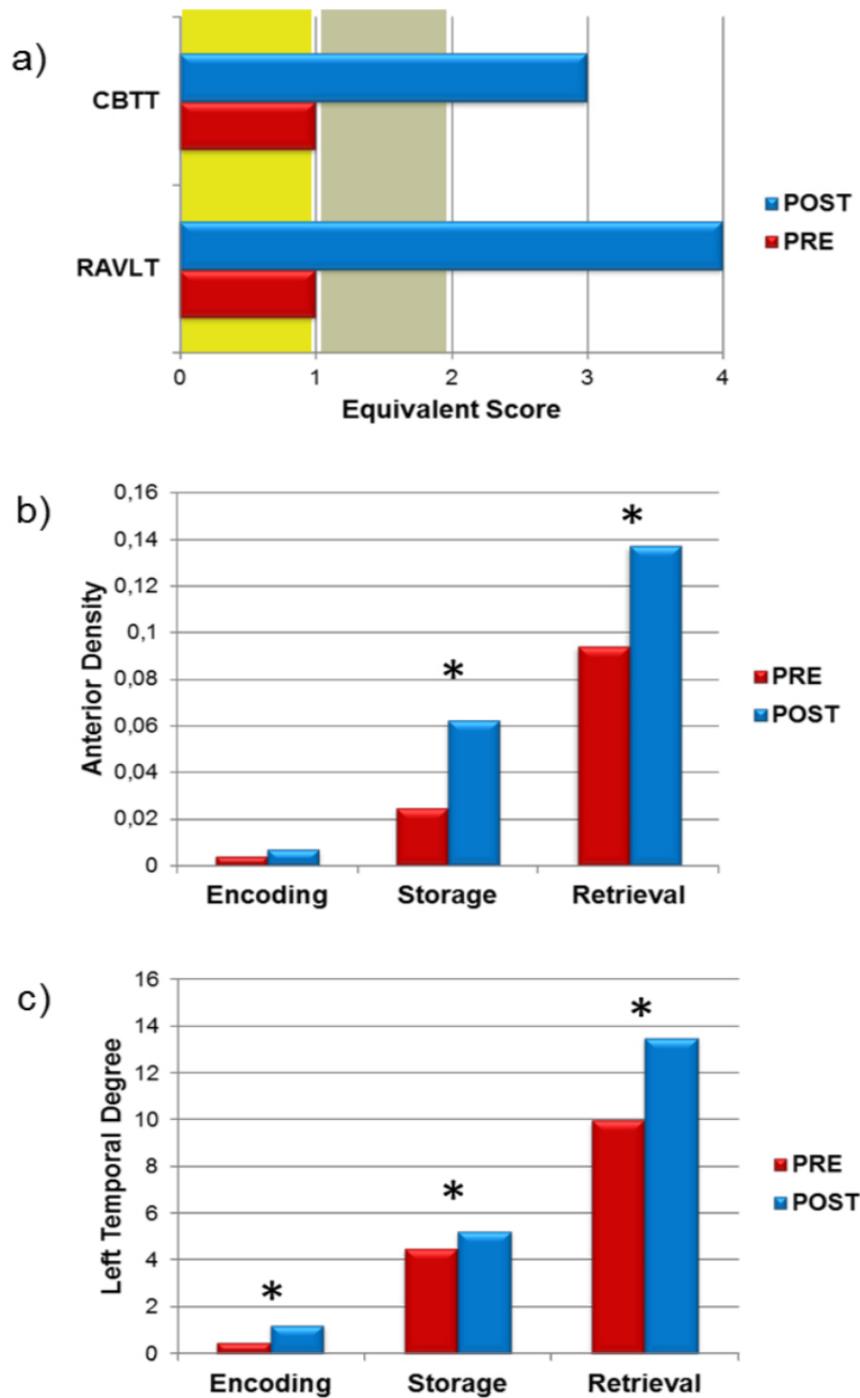


Figura 4.6. a) I diagrammi a barre rappresentano i punteggi ottenuti nei test RAVLT e CBTT prima (PRE, barre rosse) e dopo (POST, barre blu) il periodo di riabilitazione. Un punteggio minore di 2 indica una condizione patologica nella funzione cognitiva valutata dal test.

*b, c) indici di densità anteriore (rappresenta il numero di connessioni scambiate tra gli elettrodi nella parte anteriore dello scalpo) e grado temporale sinistro (rappresenta il numero di collegamenti connessi direttamente con tale area) il raggiunti durante il task di Sternberg prima (PRE, barre rosse) e dopo (POST, barre blu) le sessioni di training. Il simbolo (\*) riportato sopra le barre indica una differenza statistica significativa tra le sessioni PRE e POST*

(Tratta da [52]).

Come riportato in figura 4.6a, i test neuropsicologici hanno mostrato un miglioramento significativo nella funzione di memoria dopo il training, indicando la transizione da una condizione patologica (PRE) ad una fisiologica (POST). L'analisi della performance comportamentale ottenuta grazie al test di Sternberg ha rivelato un significativo aumento del numero di risposte corrette e una diminuzione altrettanto importante del tempo di reazione. Per quanto riguarda l'analisi della connettività, essa ha mostrato un incremento dell'indice di densità anteriore (Anterior Density index, figura 4.6b) per quanto riguarda la fase di *storage e retrieval* dello Sternberg task. Si è anche osservato un incremento del indice del grado del noto temporale sinistro (Left Temporale Degree index, figura 4.6c) per tutte e tre le fasi del task (*encoding, storage, retrieval*). Questi due indici sono stati selezionati come indicatori dei processi di memoria perché studi passati hanno dimostrato l'importanza delle regioni fronto-centrali e delle regioni sinistre fronto-temporali durante il task di Sternberg [53]. I centri delle funzioni esecutive, localizzate nelle regioni frontali del cervello, sono infatti responsabili del coordinamento di tutti gli altri sottosistemi relativi alla memoria di lavoro, per reclutare e utilizzare risorse attentive, per inibire processi irrilevanti e per decodificare le informazioni associate con il materiale da mantenere in memoria [54]. Le regioni temporali sinistre invece sono responsabili per la pianificazione strategica e l'immagazzinamento temporaneo delle informazioni in memoria [55]. I risultati dello studio di Toppi et al. hanno confermato il ruolo di tali indici come indicatori validi di modifiche della connettività neurale durante il test di Sternberg. In particolare, le variazioni di questi

indici erano in accordo con i risultati comportamentali e con i risultati ottenuti nei test psicologici sulle funzioni di memoria.

#### **4.4 Conclusioni**

Pur essendo l'applicazione delle BCI per riabilitazione di funzioni cognitive più indietro rispetto al loro utilizzo per riabilitazione motoria, gli studi analizzati suggeriscono che il training cognitivo possa consentire miglioramenti a persone con deficit di memoria e attenzione.

I metodi utilizzati negli studi considerati sono molto eterogenei, in quanto la riabilitazione cognitiva si basa su task e procedure molto flessibili e adattabili in base ai bisogni specifici del paziente e al suo quadro clinico, oltre che alle sue funzioni cognitive residue.

Inoltre, la realizzazione di un ambiente stimolante per il training cognitivo, utilizzando anche dei sistemi di gioco, permette lo sviluppo di protocolli più realistici ed interattivi che stimolano il paziente a continuare il training; questo è importante in modo particolare quando il trattamento è rivolto a bambini e adolescenti..

Per quanto riguarda le popolazioni cliniche considerate, la riabilitazione cognitiva con BCI è stata utilizzata soprattutto in studi riguardanti pazienti con demenza, morbo di alzheimer, ADHD, e disturbi di memoria in seguito ad eventi traumatici.

Per quanto riguarda la terapia BCI attraverso tecniche di *neurofeedback*, l'introduzione di nuove vie per fornire il feedback, come ambienti di realtà virtuale, sembra promettente per migliorare l'efficacia della terapia e la trasferibilità dell'apprendimento a contesti reali.

Per concludere, alcune sfide emergenti in questo ambito sono:

- La possibilità di portare sistemi di training BCI nelle case dei pazienti, sviluppando sistemi portatili e a basso costo, per permettere terapie cognitive più intensive, efficaci e a lungo termine;
- un miglioramento dell'usabilità (semplificazione delle procedure) e una personalizzazione delle BCI in base alle caratteristiche dell'utente e alle sue capacità cognitive;

- L'utilizzo di misure quantitative come fMRI da integrare con i risultati neuropsicologici ottenuti, per aiutare a chiarificare i meccanismi alla base dell'efficacia della riabilitazione cognitiva e l'impatto della riabilitazione cognitiva sui sistemi neurali;

In generale, anche se sono presenti limitazioni dovute a difficoltà tecniche e metodologiche, la letteratura fornisce scoperte e risultati importanti per quanto riguarda la riabilitazione cognitiva attraverso BCI, riconoscendo come promettente l'utilizzo di questo tipo di trattamento per trattare disturbi cognitivi.

## CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

In questo lavoro di tesi è stato presentato lo stato dell'arte dei sistemi BCI, ponendo particolare attenzione agli aspetti di progettazione e alle applicazioni per riabilitazione motoria, ambito già più esplorato, e alle applicazioni per riabilitazione cognitiva, ambito sui cui la ricerca si è affacciata più recentemente ma che sta vivendo una rapida crescita.

In particolare, sono stati considerati sistemi BCI non invasivi basati sul segnale elettroencefalografico di superficie (EEG); tale segnale è di qualità accettabile, è più facilmente accessibile rispetto ad altri segnali di attività cerebrale acquisibili attraverso altre tecniche (quali risonanza magnetica o spettroscopia al vicino infrarosso). Inoltre, il segnale EEG ha il vantaggio di essere acquisibile mediante apparecchiatura di basso costo e di avere un'elevata risoluzione temporale. I precedenti vantaggi rendono i sistemi EEG-BCI i più comuni e utilizzati.

Gli studi esaminati in questo elaborato evidenziano che nella realizzazione di sistemi BCI sono stati utilizzati una vasta gamma di caratteristiche del segnale (per citarne alcune, i ritmi corticali lenti, i ritmi sensorimotori alpha e mu, i potenziali evocati) e di algoritmi di classificazione (tra cui *linear discriminant analysis*, *support vector machine* e reti neurali artificiali). Sebbene la ricerca in questo ambito sia relativamente giovane, molti progressi sono stati raggiunti in poco più di due decenni, perché molti di questi metodi si basano su tecniche di elaborazione del segnale e di riconoscimento di *patterns* già consolidate. Nonostante siano state incontrate alcune difficoltà inerenti all'elaborazione del segnale cerebrale (dovute alla scelta critica del metodo di estrazione delle *feature*: la maggiore efficacia di un metodo rispetto ad un altro dipende dal tipo di segnale considerato, ed è quindi necessario effettuare confronti statistici tra i vari metodi), molti studi hanno dimostrato un trend positivo nella velocità di trasferimento dell'informazione (bit rate), che si traduce in una maggiore accuratezza e velocità. Inoltre, il tempo necessario per il *training* degli utenti è stato significativamente ridotto, il che ha portato ad applicazioni BCI più diffuse nella vita quotidiana di

persone disabili, quali elaborazione di testi, controllo di neuroprotesi degli arti, miglioramento di funzioni motorie e cognitive.

Lo sviluppo di nuove BCI dà speranza alle persone con disabilità motorie. In particolare, si è visto che la combinazione dell'immaginazione motoria affiancata alla fisioterapia è una soluzione promettente per la riabilitazione di pazienti post-ictus. Risultati incoraggianti sono stati ottenuti anche in persone con lesioni spinali, confermando così l'efficacia della terapia BCI per riabilitazione motoria. Dall'altro lato, le BCI cognitive non sono ancora così affermate; tuttavia negli ultimi anni si stanno facendo molti progressi, e la loro efficacia è già stata dimostrata per persone con disturbi di attenzione e di memoria. Un aspetto fondamentale della riabilitazione attraverso BCI (sia motoria che cognitiva), è che grazie al feedback fornito dal sistema si possono promuovere meccanismi di plasticità neurale che portano ad una riorganizzazione della connettività tra aree cerebrali e della topologia delle reti neurali. Queste riorganizzazioni possono rappresentare i meccanismi su cui si basano riabilitazioni/compensazioni di disabilità a lungo termine.

Nonostante i recenti importanti progressi nel campo delle BCI sopra evidenziati, molte questioni restano ancora aperte. Primo, alcuni vantaggi e svantaggi dei diversi tipi di segnale di controllo utilizzato (potenziali visivi evocati, potenziali corticali lenti, P300, ritmi sensorimotori) non sono ancora chiari. Per fare luce su questa questione saranno necessari ulteriori studi su animali e soggetti umani. In secondo luogo, le tecniche invasive di acquisizione del segnale (come la registrazione attraverso elettrodi intracorticali) devono essere indagate più a fondo, per identificare con maggiore certezza i rischi di infezione, il danneggiamento del tessuto e problemi legati alla stabilità a lungo termine dei sensori. In terzo luogo, le feature dei segnali cerebrali che meglio sono in grado di descrivere e codificare l'intenzione dell'utente, l'atto motorio o il particolare processo cognitivo (ad es. memorizzazione/attenzione) dovrebbero essere meglio identificate e caratterizzate. La maggior parte degli studi BCI ha trattato indipendentemente il tempo, la frequenza e le dimensioni spaziali dei segnali cerebrali considerati. Sfruttare contemporaneamente più domini del segnale e le interdipendenze tra le varie rappresentazioni del segnale può portare a un significativo miglioramento

delle prestazioni BCI. Da questo punto di vista, le più recenti tecniche di machine learning e in particolare di deep learning sfruttano caratteristiche del segnale nei vari domini. Quarto, il bit rate delle informazioni fornito dalle BCI attuali è ancora troppo basso per lo sviluppo di sistemi che forniscano un'interazione uomo-macchina efficace in molte applicazioni. In quinto luogo, va considerato il fatto che in alcuni casi è necessario un training del paziente stesso: ansia, frustrazione, fatica o perdita di motivazione possono influenzare e rallentare il training, peggiorando la performance dell'utente. Infine, la maggior parte delle applicazioni BCI sono ancora in fase di ricerca e non sono pronte per essere introdotte nelle case delle persone per consentire il loro utilizzo nella vita quotidiana. Inoltre, i sistemi BCI attuali sono scomodi, poiché gli elettrodi devono essere inumiditi, il software potrebbe richiedere una calibrazione iniziale, e i contatti dell'elettrodo necessitano di una correzione frequente. Oltre alla scomodità è anche difficile per il paziente utilizzarli in completa autonomia, in quanto i sistemi attuali richiedono la presenza di tecnici esperti. Un ulteriore limite riscontrabile nella attuale ricerca è una ancora limitata analisi teorica dei meccanismi neurali che possono essere alla base della riabilitazione cognitiva/motoria indotta attraverso l'uso di sistemi BCI. Solo un numero limitato di studi cerca infatti di interpretare, mediante tecniche di neuroimaging avanzate, analisi di connettività e analisi modellistiche, le modificazioni neurali conseguenti al training riabilitativo. Questo sforzo dovrebbe essere potenziato per interpretare e predire i risultati di training riabilitativi in termini di attivazioni cerebrali, potenziamento/depotenziamento di connessioni sinaptiche, riorganizzazioni di reti neurali allo scopo di pianificare in modo più consapevole e mirato l'uso di sistemi BCI a fini riabilitativi.

Gli ultimi progressi nella ricerca nell'ambito BCI suggeriscono che potrebbero essere previsti sviluppi innovativi per il futuro prossimo. Questi risultati e il riconoscimento del potenziale delle applicazioni BCI hanno ovviamente dato un significativo impulso e stimolo all'avanzamento della ricerca BCI, che coinvolge una multidisciplinarietà di ricercatori, come neuroscienziati, ingegneri, matematici e specialisti di riabilitazione clinica, tra gli altri. L'interesse nel campo BCI dovrebbe aumentare e la progettazione e lo sviluppo di BCI continueranno con tutta probabilità a portare

benefici alla vita quotidiana delle persone disabili. Inoltre, recenti interessi commerciali di alcune aziende, come Emotiv [56] o Neurosky [57], suggeriscono che i sistemi BCI possono trovare applicazioni anche nella popolazione in generale, ad esempio nell'ambito dell'intrattenimento o della domotica [58], e non solo negli individui che convivono con gravi disabilità: in un futuro prossimo, le BCI potrebbero diventare sistemi di interazione uomo-macchina ad uso quotidiano.

## **BIBLIOGRAFIA**

- [1] D. Brunet, G. Young et al. *Electroencephalography, Guidelines for Clinical Practice and Facility Standards*. College of Physicians and Surgeons of Ontario, Canada, 2000.
- [2] Silverthorn. *Fisiologia Umana. Un approccio integrato*. Pearson, Settima edizione, 2017
- [3] Avazolini, Magosso. *Strumentazione Biomedica. Progetto e impiego dei sistemi di misura*. Patron editore, 2015
- [4]  
<http://www.centropiaggio.unipi.it/sites/default/files/course/material/11.Potenziali%20evocati%20e%20EEG.pdf>
- [5] <http://www.geocities.ws/itallis/Manual/placement.htm>
- [6] Calandrino, Chiani. *Lezioni di comunicazioni elettriche*. Pitagora Editrice Bologna, Terza edizione, 2013.
- [7] Gazzaniga, Ivry, Mangun. *Neuroscienze Cognitive*. Zanichelli, Seconda edizione, 2015.
- [8] Walsh, Kane, Butler. *The clinical role of evoked potential*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005
- [9] Wolpaw, Birbaumer, McFarland, Pfurtscheller, Vaughan. *Brain-computer interface for communication and control*. Clinical neurophysiology 113, 2012.
- [10] Luis Fernando Nicolas-Alonso, Jaime Gomez-Gil. *Brain Computer Interfaces, a review*. Sensors, 2012
- [11] Wolpaw, J.R. *Brain-computer interfaces as new brain output pathways*. J. Physiol. 613–619, 2007.
- [12] Ortiz-Rosario, Adeli. *Brain-Computer Interface technologies: from signal to action*. Rev. Neurosci. 2013
- [13] Tsui, C.; Gan, J.; *Asynchronous BCI Control of a Robot Simulator with Supervised Online Training*. In Intelligent Data Engineering and Automated Learning—IDEAL 2007; Yin, H., Tino, P., Corchado, E., Byrne, W., Yao, X., Eds.; Springer: Berlin, Germany, 2007
- [14] Wang, X. Gao, B. Hong, C. Jia, e S. Gao, «Brain-Computer Interfaces Based on Visual Evoked Potentials», IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine, vol. 27, n. 5, pagg. 64–71, set. 2008.
- [15] Farwell e E. Donchin. *Talking off the top of your head: toward a mental prosthesis utilizing event-related brain potentials* Electroencephalography and clinical Neurophysiology, vol. 70, n. 6, pagg. 510–523, 1988.
- [16] Ravden e J. Polich. *On P300 measurement stability: habituation, intra-trial block variation, and ultradian rhythms*. Biological psychology, vol. 51, n. 1, pagg. 59–76, 1999.

- [17] Pfurtscheller e C. Neuper. *Motor imagery and direct brain-computer communication*. Proceedings of the IEEE, vol. 89, n. 7, pagg. 1123–1134, lug. 2001.
- [18] Kay, S.M.; Marple, S.L., Jr. *Spectrum analysis—A modern perspective*. Proc. IEEE 69, 1380–1419. 1981
- [19] Florian, G.; Pfurtscheller, G. *Dynamic spectral analysis of event-related EEG data*. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 95, 393–396. 1995
- [20] Ghanbari, A.A.; Kousarrizi, M.R.N.; Teshnehlav, M.; Aliyari. *Mother Wavelet and Hilbert transform-based Brain Computer Interface*. In Proceedings of the International Conference on Advances in Computational Tools for Engineering Applications (ACTEA'09), Beirut, Lebanon, July pp. 438–442. 2009
- [21] Samar, V.J.; Bopardikar, A.; Rao, R.; Swartz, K. *Wavelet analysis of neuroelectric waveforms: A conceptual tutorial*. Brain Lang 66, 7–60. 1999
- [22] Ramoser, J. Muller-Gerking, e G. Pfurtscheller, *Optimal spatial filtering of single trial EEG during imagined hand movement*, IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering, vol. 8, n. 4, pagg. 441–446, dic. 2000.
- [23] Wang, S. Gao, e X. Gao, *Common Spatial Pattern Method for Channel Selection in Motor Imagery Based Brain-computer Interface*, in Engineering in Medicine and Biology Society, 2005.
- [24] McFarland, D.J.; Wolpaw, J.R. *Sensorimotor rhythm-based brain-computer interface (BCI): Feature selection by regression improves performance*. IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng, 13, 372–379. 2005
- [25] Dirnagl, Iadecola, Moskowitz. *Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view*. Trends in Neurosciences, pp. 391-397, 1999.
- [26] Benjamin, Blaha, Chiuve, (...). *Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association*. Circulation, 2018.
- [27] What Is a Stroke? su <https://www.nhlbi.nih.gov/>, 26 marzo 2014.
- [28] Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. *Stroke*, in Lancet, vol. 371, pp. 1612–23, 2008
- [29] SPREAD VIII edizione. Ictus cerebrale: guide italiane di prevenzione e trattamento.
- [30] Duncan, Goldstein, Matchar, Divine, Feussner. *Measurements of motor recovery after stroke: outcome assessment and sample size requirements*. Stroke, 1992.
- [31] Monge-Pereira, Ibanez-Pereda, Alguacil-Diego, Serrano, Spottorno-Rubio, Molina-Rueda. *Use of Electroencephalography BCI systems as a Rehabilitative Approach for Upper Limb Function after a Stroke: A Systematic review*. American academy of Physical Medicine and Rehabilitation, 2017.
- [32] Wade DT, Langton-Hewer R, Wood VA, Skilbeck CE, Ismail HM. *The hemiplegic arm after stroke: Measurement and recovery*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1983.

- [33] Ramos-Murguialday A, Broetz D, Rea M, et al. *Brain-machine interface in chronic stroke rehabilitation: A controlled study*. *Ann Neurol*; 74:100-108. 2013
- [34] Di Pino, Pellegrino, Assenza, et al. *Modulation of brain plasticity in stroke: A novel model for neurorehabilitation*. *Nat Rev Neurol*, 10: 597-608, 2014.
- [35] Daly JJ, Fang Y, Perepezko EM, Siemionow V, Yue GH. *Prolonged cognitive planning time, elevated cognitive effort, and relationship to coordination and motor control following stroke*. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*; 14:168-171. 2006
- [36] Stephan K., Huber S. et al. *Spinal cord injury incidence, prognosis and outcome: an analysis of the Trauma Register DGU, The Spine Journal*, 2015. Vol.15, n°9 pag. 1994-2001.
- [37] Rowland J. W., Hawryluk G. W.J, Kwon B., Fehlings M. G. *Current status of acute spinal cord injury: pathophysiology and emerging therapies: promise on the Horizon*. *Neurosurg Focus*, 2008
- [38] Pfurtscheller, G.; Müller, G.R.; Pfurtscheller, J.; Gerner, H.J.; Rupp, R. *Thought-control of functional electrical stimulation to restore hand grasp in a patient with tetraplegia*. *Neurosci. Lett.* , 351, 33–36. 2003
- [39] Pfurtscheller, G.; Guger, C.; Müller, G.; Krausz, G.; Neuper, C. *Brain oscillations control hand orthosis in a tetraplegic*. *Neurosci. Lett*, 292, 211–214. 1992
- [40] Müller-Putz, G.R.; Scherer, R.; Pfurtscheller, G.; Rupp, R. *EEG-based neuroprosthesis control: A step towards clinical practice*. *Neurosci. Lett*, 2005
- [41] Müller-Putz, G.R.; Pfurtscheller. *Control of an Electrical Prosthesis With an SSVEP-Based BCI*. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 55, 361–364. 2008
- [42] Lazarou, Nikolopoulos, Petrantonakis, Kompatsiaris, Tsolaki. *EEG-Based Brain-Computer-Interface for Communication and Rehabilitation of People with Motor Impairment: a Novel Approach of the 21st Century*. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2018.
- [43] Lopez-Larraz, Sarasola-Sanz, Birmauner. *Brain-machine interfaces for rehabilitation in stroke: a review*. *NeuroRehabilitation*, 2018.
- [44] Carelli, Solca, Faini, Meriggi, Sangalli, Cipresso, Riva, Ticozzi, Ciammola, Silani, Poletti. *Brain-Computer Interface for Clinical Purposes: Cognitive Assessment and Rehabilitation*. *Hindawi, BioMed Research International*, 2017.
- [45] Goldstein, Abrahams. *Changes in cognition and behaviour in amyotrophic lateral sclerosis: nature of impairment and implications for assessment*. *The Lancet Neurology*, 2013.
- [46] L. da Silva-Sauer, L. Valero-Aguayo, A. de la Torre-Luque, R. Ron-Angevin, and S. Varona-Moya. *Concentration on performance with P300-based BCI systems: a matter of interface features*. *Applied Ergonomics*, 2016.
- [47] Jiang, Y., Abiri, R. & Zhao, X. *Tuning up the old brain with new tricks: attention training via neurofeedback*. *Front. Aging Neurosci*, 2017.

- [48] Zuberer, A., Brandeis, D. & Drechsler, R. *Are treatment effects of neurofeedback training in children with ADHD related to the successful regulation of brain activity? A review on the learning of regulation of brain activity and a contribution to the discussion on specificity.* Front. Hum. Neurosci, 2015.
- [49] Lim, C. G. et al. *A brain-computer interface based attention training program for treating attention deficit hyperactivity disorder.* PLoS ONE 7, 2012.
- [50] Qian, Loo, Castellanos et al. *Brain-Computer Interface based intervention re-normalizes brain functional network topology in children with attention deficit/hyperactivity disorder.* Translational Psychiatry, 2018.
- [51] Cramer, Sur, Dobkin, O'Brien, Sanger et al. *Harnessing neuroplasticity for clinical applications.* Brain, pp. 1591-1609, 2011.
- [52] Toppi, Mattia, Anzolin, Risetti, Petti, Cincotti, Babiloni, Astolfi. *Time varying effective connectivity for describing brain network changes induced by a memory rehabilitation treatment.* Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2014.
- [53] Astolfi, Toppi, Wood, Kober, Risetti, Macchiusi, Salinari, Babiloni, Mattia. *Advanced methods for time-varying effective connectivity estimation in memory processes.* Conf IEEE Eng Med Biol Soc. pp 2936-2939, 2013.
- [54] Baddeley, Logie. *Working memory: the multiple-component model.* In: *Models of working memory: mechanism of active maintenance and executive control.* New York: Cambridge, University Press, 1999.
- [55] Rypma, D'Esposito. *The roles of prefrontal brain regions in components of working memory: effects on memory load and individual differences.* Proc Natl Acad Sci USA. pp 6558-6563, 1999.
- [56] <https://www.emotiv.com/>
- [57] <http://neurosky.com/>
- [58] <http://www.repubblica.it/2008/12/sezioni/tecnologia/casa-domotica/casa-domotica/casa-domotica.html?ref=hpspr1>