

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-Machine Interfaces per la riabilitazione motoria post-Ictus**

Elaborato in Strumentazione Biomedica

*Relatore:*

*Prof. Ing. Cristiano Cuppini*

*Presentata da:*

*Alex Nanni*

Sessione III  
Anno Accademico 2020-2021



# Indice

Introduzione.....	5
<b>1. ICTUS.....</b>	<b>7</b>
<b>1.1. Incidenza sulla popolazione .....</b>	<b>8</b>
<b>1.2. Cause .....</b>	<b>10</b>
<b>1.2.1. Fattori non modificabili .....</b>	<b>10</b>
<b>1.2.2. Fattori modificabili.....</b>	<b>11</b>
<b>1.3. Conseguenze .....</b>	<b>13</b>
<b>1.3.1. Cerebrovascolari.....</b>	<b>13</b>
<b>1.3.2. Al resto del corpo.....</b>	<b>17</b>
<b>1.4. Prevenzione e trattamento .....</b>	<b>19</b>
<b>2. LO STATO CEREBRALE.....</b>	<b>23</b>
<b>2.1. La corteccia cerebrale.....</b>	<b>23</b>
<b>2.2. Plasticità cerebrale post-ictus .....</b>	<b>25</b>
<b>2.2.1. I 5 principi della plasticità cerebrale .....</b>	<b>25</b>
<b>2.2.2. L'influenza dell'emisfero contro-lesionale .....</b>	<b>27</b>
<b>2.3. Rappresentazione delle informazioni trasportate dai neuroni e dai loro insiemi .....</b>	<b>28</b>
<b>3. BRAIN-MACHINE INTERFACES .....</b>	<b>31</b>
<b>3.1. Storia .....</b>	<b>32</b>
<b>3.2. Classificazione BMI .....</b>	<b>34</b>
<b>3.3. Tipologie di segnali .....</b>	<b>35</b>
<b>3.3.1. Segnali ottenuti in maniera non invasiva .....</b>	<b>35</b>
<b>3.3.1.1. P300.....</b>	<b>36</b>
<b>3.3.1.2. Auditory and visual evoked potentials .....</b>	<b>36</b>
<b>3.3.1.3. Modulazioni sensomotorie .....</b>	<b>37</b>

3.3.1.4. Slow cortical potentials .....	38
3.3.2. Segnali ottenuti in maniera invasiva .....	39
3.4. Strumentazione e software .....	39
3.4.1. Registrazione .....	39
3.4.1.1. Elettrodi in BMI non invasive .....	39
3.4.1.2. Elettrodi in BMI invasive .....	41
3.4.2. Amplificazione, elaborazione e trasmissione .....	43
3.4.3. Decodifica .....	43
3.4.4. Motor control .....	45
3.5. Evoluzioni e ricerche attuali .....	47
4. RIABILITAZIONE MOTORIA .....	51
4.1. CIMT e Bobath therapy .....	51
4.2. BMI .....	53
4.2.1. FNIRS-based BMI per riabilitazione nell'andatura .....	54
4.2.2. Ottimizzazione Human-in-the-Loop .....	57
4.2.3. BMI per recupero delle funzionalità agli arti superiori tramite motor imagery .....	61
4.2.4. Virtual/Augmented reality .....	66
4.2.5. Effetti a lungo termine dei trattamenti basati su BMI .....	71
4.3. Futuro delle BMI nella neuroriabilitazione .....	73
4.3.1. Hybrid Brain-Machine Interfaces .....	73
4.3.2. Nuove sfide ed opportunità .....	76
Conclusioni .....	79
Bibliografia e sitografia .....	83

# Introduzione

Le malattie neurologiche affliggono milioni di persone in tutto il mondo ogni anno e comportano deficit invalidanti che condizionano totalmente la vita di coloro che ne vengono colpiti. L'ictus è una delle più diffuse: esso è causato dall'ostruzione o dalla rottura di un vaso cerebrale che provoca la morte delle cellule nervose nella zona circostante e di conseguenza la difficoltà, se non l'impossibilità, nell'eseguire numerose funzioni del corpo umano. Gli effetti possono essere estremamente vari, spaziando dall'ambito cognitivo all'abilità del paziente nel comunicare, fino a menomazioni fisiche di vario grado.

La riabilitazione da questo evento consiste in un lungo processo che inizia sin dai primi giorni in cui il paziente viene curato e preso sotto osservazione nei reparti ospedalieri e si estende per molti mesi, durante i quali il soggetto è sottoposto a innumerevoli sedute di fisioterapia. I protocolli da seguire esistono da circa un secolo, abbracciando nel corso degli anni nuove tecniche e discipline che pian piano si sono affiancate e hanno sostituito le precedenti mirando ad un recupero più completo e rapido.

Recentemente, la terapia che ha riscosso il maggior successo prevede l'utilizzo di Brain-Machine Interfaces (BMI), cioè sistemi che permettono di collegare l'attività cerebrale del paziente ad un dispositivo esterno e, tramite essa, coordinarlo. Le BMI sono nate grazie a studi effettuati su primati e roditori sin dagli anni '50 e il loro costante sviluppo ha permesso, negli ultimi decenni, di adeguare questi sistemi alla riabilitazione dall'ictus scoprendo un trattamento innovativo, a misura d'uomo e soprattutto valido nel ripristino delle funzioni del soggetto.

Le conseguenze negative sono relative a tutte le parti del corpo, per cui il design di una BMI può cambiare moltissimo cercando di adattarsi alla specifica applicazione. Nel caso dei danni ai circuiti motori, i deficit maggiori riguardano gli arti che quindi rappresentano il bersaglio principale nel campo della riabilitazione motoria da ictus con la creazione di un'ampia gamma di interfacce ad essi dedicati.

Tali sistemi possono agire su tutti gli arti contemporaneamente per ripristinare, ad esempio, una corretta andatura oppure su singoli arti e articolazioni nel tentativo di intervenire su pazienti severamente paralizzati o per recuperare pienamente una funzionalità che l'ictus ha compromesso; in quest'ottica si inserisce la tesi, che dopo aver mostrato le caratteristiche dell'ictus e il funzionamento di una tipica interfaccia mira a descrivere alcuni arrangiamenti

dei sistemi BMI deputati alla riabilitazione motoria ed analizza la loro efficienza nel breve e nel lungo periodo.

I primi due capitoli illustrano principalmente l'ictus e il comportamento cerebrale e neuronale in caso di deficit neurologici. Il primo presenta una trattazione completa dell'ictus svolta grazie alla raccolta di dati di Kuriakose e Xiao [1] i quali mostrano accuratamente l'epidemiologia, gli eventuali fattori di rischio, le cause e le principali tecniche di intervento appena al paziente viene diagnosticata l'ischemia o l'emorragia cerebrale, mentre le conseguenze dell'ictus sono mostrate da Xiaoming et al. [6] e Balch et al. [8]. Nel secondo, invece, è descritta la corteccia cerebrale associata ai meccanismi neurali che vengono sollecitati durante la fase di riabilitazione, con un occhio particolare alla plasticità e alle modalità con cui vengono rappresentate e valutate le informazioni trasportate dai neuroni.

Il terzo capitolo introduce le Brain-Machine Interfaces con una panoramica sulle idee che hanno condotto alla realizzazione delle moderne apparecchiature e schematizza il funzionamento di una di esse a partire dalla fase di acquisizione dell'attività cerebrale fino a quella di controllo del dispositivo esterno. Quest'analisi si basa sul lavoro di Lebedev e Nicolelis [12], i quali offrono la possibilità di conoscere a fondo le BMI grazie anche agli studi effettuati direttamente nel loro laboratorio.

I 3 capitoli si fondono nel quarto, dove l'iniziale presentazione delle tecniche fisioterapiche lascia spazio alla descrizione di come la BMI possa essere adottata nella riabilitazione motoria dall'ictus. Gli esempi riportati riguardano sia gli arti superiori che quelli inferiori e spaziano tra attività fisicamente eseguite, sfruttando tapis roulant o particolari cyclette, e attività esclusivamente mentali tra cui il cosiddetto *motor imagery*, cioè l'azione di immaginare il movimento di una propria parte del corpo. Alcuni esperimenti hanno lo scopo di stabilire sotto quali condizioni di lavoro il sistema raggiunge la massima performance, altri invece indagano le variazioni nell'attività cerebrale e nel comportamento motorio del paziente durante l'utilizzo delle BMI.

La tesi ha l'obiettivo di dimostrare le potenzialità delle BMI in questo campo attraverso l'analisi di studi che illustrano applicazioni tra loro molto diverse, confrontandoli in base sia all'efficienza sia alla configurazione dell'hardware che compone l'interfaccia. Questi esempi, dove possibile, cercano di valutare l'accuratezza e l'efficacia del trattamento anche a lungo termine e mostrano come le BMI possano abbinarsi o integrarsi con altre tecniche di riabilitazione per garantire un'alta percentuale di successo nel recupero delle funzionalità del paziente.

# 1. ICTUS

L'ictus è un disordine neurologico caratterizzato dal mancato apporto di ossigeno al tessuto cerebrale. Una coagulazione all'interno dei vasi del cervello riduce o interrompe il flusso sanguigno, talvolta seguito dalla rottura del vaso e dalla conseguente emorragia, causando una mancanza di ossigeno che conduce ad un'improvvisa morte delle cellule cerebrali.

L'International Classification of Diseases 10 (ICD-10), in vigore dal 1° Gennaio 1993, aveva classificato l'ictus come una malattia dei vasi sanguigni, perciò i dati clinici derivanti dai pazienti colpiti da ictus erano compresi nel capitolo delle patologie cardiovascolari, travisando ampiamente la gravità e le specifiche caratteristiche di questo fenomeno. Questa considerazione da parte dell'ICD ha negato a pazienti e ricercatori i fondi garantiti dalle associazioni governative per contrastare le patologie neurologiche, finché la vera natura e importanza dell'ictus è stata riconosciuta dalla nuova versione del codice, la ICD-11, annunciata nel maggio 2019 ma che entrerà in vigore solo il 1° Gennaio 2022. La classificazione dell'ictus come disordine neurologico sta conducendo ad una più accurata documentazione su dati ed analisi statistiche, con un supporto sempre maggiore alla ricerca e alla cura, soprattutto in fase acuta, di tale malattia. [1]

L'ictus può essere di due tipologie:

- Ictus ischemico. Riguarda l'85% circa della totalità dei casi, ed è caratterizzato da un'occlusione dei vasi che genera una condizione di trombosi o di embolia all'interno del cervello. Nel caso di trombosi, il flusso sanguigno è rallentato dalla formazione di una placca aterosclerotica (di natura sanguigna) che riduce il lume del vaso e lo ostruisce, impedendo al sangue ossigenato di irrorare la zona. Nel caso di embolia, un corpo di composizione variabile (aria, grasso, frammento che si stacca da un trombo) scorre all'interno di un vaso ostruendolo fino a depositarsi sulle pareti, causando la diminuzione del flusso e di conseguenza un forte stress alle cellule, fino alla morte cellulare prematura, o necrosi. La necrosi è seguita dalla distruzione della membrana cellulare, dalla fuoriuscita del materiale cellulare che si riversa nello spazio extra-cellulare e dalla perdita della funzione dei neuroni.
- Ictus emorragico. Riguarda il 15% circa della totalità dei casi e ha un tasso di mortalità più elevato. In condizioni di elevato stress cerebrale o di piccole lesioni interne, infatti, la parete dei vasi si rompe, causando un'emorragia; questo produce un effetto citotossico nel sistema vascolare, la cui conseguenza è l'infarto della zona. Se si tratta di un ictus emorragico intracerebrale (ICH), le possibili cause sono

ipertensione, cattiva integrità dei vasi o eccessivo uso di anticoagulanti o agenti trombolitici, riversando una grande quantità di sangue all'interno dell'encefalo. Nel caso invece di traumi alla testa od aneurismi cerebrali, il sangue si accumula nello spazio subaracnoideo (compreso tra lo strato più interno e quello intermedio del tessuto che ricopre le meningi, cioè rispettivamente la “pia madre” e la “membrana aracnoidea”) e si tratta di ictus emorragico subaracnoideo.

Inoltre, a seconda della distanza temporale dall'inizio della patologia, si suddividono 3 fasi dell'ictus:

- Fase acuta, della durata di circa 2 settimane, effettuata solitamente nelle Stroke Unit dei reparti di Neurologia dove il paziente viene subito preso in carico da personale altamente specializzato con l'obiettivo di ridurre sin dall'inizio i danni primari e secondari e dove inizia immediatamente il percorso di riabilitazione;
- Fase subacuta, da 1 a 6 mesi, che si svolge nei reparti di riabilitazione;
- Fase cronica o degli esiti, fino a 12 mesi.

## **1.1. Incidenza sulla popolazione**

L'ictus è la seconda causa di morte nel mondo, colpisce 13.7 milioni di persone e ne uccide 5.5 circa all'anno. Approssimativamente l'87% sono ictus ischemici, una percentuale che è salita notevolmente nel periodo tra il 1990 e il 2016 grazie alla diminuzione della mortalità e al miglioramento degli interventi clinici. Prevalentemente queste patologie colpiscono una volta sola, ma circa il 10% dei pazienti subisce ricadute entro un anno, dato in discesa grazie all'attenzione che viene posta nei confronti dei pazienti nella riabilitazione. L'incidenza dell'ictus è raddoppiata nei paesi a medio o basso reddito nel periodo 1990-2016, mentre è scesa del 42% in paesi ad alto reddito. A 30 giorni dal fatto la mortalità oscilla tra il 10% e il 25% dopo un ictus ischemico, mentre sale a 40% e oltre negli ictus emorragici. Indipendentemente da quale delle due forme si presenti, circa un terzo dei sopravvissuti presenta un grado di disabilità elevato dopo un anno. [1]

Analizzando separatamente i fattori di incidenza sulla popolazione:

- Età: l'incidenza dell'ictus aumenta con l'età e raddoppia dopo l'età di 55 anni, ma nel periodo considerato la percentuale di persone colpite tra i 20 e i 54 anni è aumentata dal 12.9% al 18.6% a livello globale.
- Genere: l'incidenza su uomini e donne dipende a sua volta dall'età. Nei giovani è prevalente nelle donne, con l'aumentare dell'età colpisce statisticamente di più gli



uomini. Secondo la National Institutes of Health Stroke Scale (0 = no stroke, 1–4 = minor stroke, 5–15 = moderate stroke, 15–20 = moderate/severe stroke, 21–42 = severe stroke), la gravità media è di 10 nelle donne e di 8.2 negli uomini. Il rischio maggiore nelle donne può essere dovuto a fattori collegati alla gravidanza, come la preeclampsia, metodi contraccettivi e terapie ormonali, mentre negli uomini le cause maggiori sono il fumo, il consumo di alcool, infarto del miocardio e disordini arteriosi. Sia l'ICH sia l'ictus ischemico colpiscono maggiormente gli uomini, ma l'ictus cardioembolico, una forma ancor più grave, prevale nelle donne. Infine il tasso di mortalità è maggiore nelle donne, il che può essere spiegato sia dal fatto che le donne vivono di più degli uomini ma anche perché tendono a ritardare a chiedere aiuto quando i primi sintomi si presentano; tra essi troviamo anche la fibrillazione atriale, che incrementa il rischio nelle donne sopra i 75 anni del 20%

- Geografico: i dati mostrano un'incidenza variabile in tutto il globo, ma è emersa la rilevanza dell'esposizione all'aria inquinata e al particolato; alcuni tra i più importanti agenti inquinanti sono piombo e cadmio. Uno studio negli Stati Uniti [2] ha rivelato come l'ipertensione sia uno dei rischi statisticamente significanti a livello globale, specialmente negli ictus ischemici.
- Socio-economico: studi vari hanno confermato che persone con maggior disponibilità economica ricevono trattamenti più adeguati contro l'ictus rispetto ai meno abbienti e che la mancanza di una assicurazione sanitaria non aiuta alla prevenzione di ictus secondari. Sottoporsi a trattamenti periodici, come la ecocardiografia o la speech therapy, contribuisce alla prevenzione, mentre non sembrano rilevanti percorsi come la occupational therapy, la fisioterapia o la somministrazione di farmaci anti-trombosi.

In Italia [3], allo stesso modo degli altri paesi più sviluppati, l'ictus rappresenta la terza causa di morte dopo le malattie cardiovascolari e le neoplasie. Dai dati del 2018, emerge che l'ictus causa il 10%-12% di tutti i decessi nell'arco di un anno ed è la principale causa di invalidità, la seconda di demenza. All'anno si verificano circa 196000 ictus, di cui 39000, il 20%, costituito da recidive. È più frequente dopo i 55 anni ma la sua prevalenza raddoppia successivamente ad ogni decade: nel 75% dei casi colpisce gli ultra-sessantacinquenni, ma anche i giovani ne sono affetti seppur in misura minore; si stima che ogni anno il numero di persone sotto i 65 anni interessati da questa tipologia sia intorno a 27000.

## 1.2. Cause

Come già presentato, ci sono condizioni secondo le quali è più probabile che l'ictus si manifesti, legati o meno alle condizioni di vita del paziente.

### 1.2.1. Fattori non modificabili

- Età, genere, etnia e contesto socio-economico, già affrontati in precedenza
- *Transient ischemic attack* (TIA): è considerato come un piccolo ictus, il cui meccanismo riflette quello dell'ictus normale. Nel TIA, l'apporto del sangue al cervello è temporaneamente bloccato, perciò è un segnale d'allarme prima della patologia vera e propria e che avverte di cambiare stile di vita o di sottoporsi a visite specifiche per ridurre la possibilità che si presenti l'ictus. I sintomi compaiono improvvisamente e riguardano debolezza ad una parte del corpo, confusione nel parlare o elaborare discorsi, perdita della vista, difficoltà nel camminare e mancanza di equilibrio o coordinazione. Essi scompaiono solitamente dopo un'ora ma possono durare fino a 24 ore; è importante recarsi immediatamente all'ospedale siccome è impossibile distinguere autonomamente se si tratta di ictus o di TIA. Il 60% dei pazienti con ictus hanno subito in precedenza almeno un episodio di TIA. [4]
- Genetica: può contribuire sia ai fattori modificabili sia a quelli non modificabili, ed è proporzionale ad età, genere ed etnia del soggetto, ma influenzata da tante condizioni. Innanzitutto avere un episodio in famiglia è indice di maggior possibilità di contrarre questo disordine neurologico, ma anche la mutazione di un singolo gene può contribuire a creare condizioni patofisiologiche come la arteriopatia cerebrale dominante autosomica, in cui l'ictus è la prima manifestazione clinica. Sindromi causate da mutazioni genetiche, tra cui l'anemia falciforme, hanno tra i vari effetti la comparsa dell'ictus, e alcune varianti genetiche sono associate ad un maggior rischio. Studi sul genoma [5] hanno evidenziato un'ereditarietà delle patologie dei grandi vasi sanguigni per il 40%, mentre una minore ereditarietà delle patologie dei vasi minori, circa 16.7%; queste analisi contribuiscono a creare un quadro più completo delle varie casistiche di ictus e di elaborare prognosi più efficaci e immediate per una gestione migliore del paziente.

### 1.2.2. Fattori modificabili

Analizzarli è di fondamentale importanza, perché un intervento medico tempestivo e appropriato può ridurre il rischio di ictus negli individui suscettibili.

Iperensione: considerata tra i fattori di rischio maggiori, è stato osservato che una pressione superiore a 160/90mmHg ed eventi pregressi di ipertensione sono presenti in egual maniera (54%) nei soggetti colpiti da ictus. Questa relazione tra ipertensione e comparsa della patologia è presente sia in persone affette normalmente da alta pressione sia in persone sane. L'ipertensione causa ipertrofia, l'aumento dello spessore delle pareti del vaso per ridurre lo stress a cui sono sottoposte e, di conseguenza, la riduzione del diametro del vaso secondo la relazione della resistenza vascolare. L'ipertensione agisce anche sul rimodellamento vascolare, soprattutto nelle piccole arterie cerebrali, e sulla rarefazione: la densità dei vasi diminuisce in presenza di malattie o di fattori che inibiscono l'angiogenesi e promuovono la distruzione di vasi, principalmente arteriole e capillari. Infine c'è anche un effetto sulla distensibilità dei vasi che si protrae nel tempo: nelle larghe arterie le deposizioni di collagene diminuiscono la loro elasticità, mentre quelle sottili mostrano solo un rimodellamento, senza irrigidirsi. Entrambi gli effetti possono contribuire ad un calo della complianza vascolare, che compromette il flusso sanguigno nel cervello (*cerebral blood flow*, CBF) e la capacità del vaso di dilatarsi, che nel tempo diventa sempre più marcata.

Aterosclerosi: una delle più importanti forme di patologie vascolari. Essa si sviluppa in regioni dove la disfunzione dell'endotelio e l'emodinamica locale incentivano un processo di ritenzione e modifica dei lipidi, reclutamento di monociti e di altre cellule infiammatorie e di trasformazione e modifica dei muscoli vascolari. È associata principalmente ai grandi vasi, ma riguarda anche quelli minori con l'aggiunta dell'ipertensione. Un'aterosclerosi intracranica è una causa comune dell'ictus ischemico, ma ha delle caratteristiche particolari: secondo i modelli umani ed animali, l'aterosclerosi intracranica cresce più lentamente di quelle extra-craniche, probabilmente per un numero di lesioni nei vasi cerebrali minore e alle dimensioni più ridotte delle stesse rispetto alle altre zone del corpo. Le aterosclerosi cerebrali crescono maggiormente se combinate a diabete o ipertensione e se associate ad eccesso di lipidi o uso di tabacco, anche se quest'ultimo effetto riguarda principalmente le arterie all'esterno del cervello. L'avanzare della aterosclerosi può condurre alla stenosi, invadendo fisicamente il lume del vaso e influenzando negativamente sulla perfusione laterale, oltre che ostruendo il flusso. Queste lesioni possono diventare instabili e rompere in maniera definitiva il vaso, con la conseguente vasocostrizione, attivazione delle piastrine e trombosì. [Figura 1.1] L'aterosclerosi cerebrale è stata associata anche alla malattia dell'Alzheimer,

in quanto maggiore è la placca, minore è la performance nelle molteplici funzioni cognitive e maggiore il rischio di demenza.

Ipercolesterolemia: gli effetti non sono del tutto chiari a causa dei risultati contrastanti degli studi, ma sembra che l'ipercolesterolemia sia sufficiente a produrre disfunzione vascolare in molti modelli animali, tra cui i primati. Essa riduce il CBF in condizioni di riposo e influenza l'azione del monossido d'azoto (NO) sul tono vascolare, oltre che il rilassamento dei vasi dipendente dall'endotelio, e ciò accade anche in assenza o quasi di lesioni aterosclerotiche. Una contrazione delle arterie cerebrali è stata osservata in risposta a piastrine e leucociti in vasi con lesioni, mentre gli effetti vasodilatatori sono ridotti in presenza di ipercolesterolemia, come la autoregolazione del CBF. Essa può anche indurre al peggioramento dell'interazione tra periciti e le cellule endoteliali, che nel tempo aumenta la permeabilità della barriera sangue-cervello (*blood-brain barrier*, BBB). Considerando l'iperlipidemia in generale, che ha una grossa incidenza nelle malattie cardiache coronariche ma non ancora valutata pienamente nell'ictus, è stato notato che la presenza di lipoproteine ad alta densità (HDL) sia indice di minore probabilità di ictus. Un basso livello di HDL (<0,90 mmol/L), un alto livello di trigliceridi (>2,30 mmol/L) e l'ipertensione conducono a morte dovuta ad ictus con una probabilità raddoppiata.

Fibrillazione atriale (AF): essa consiste nell'alterazione del ritmo cardiaco che interessa gli atri del cuore e rende il battito cardiaco rapido ed irregolare. Avviene una condizione anomala degli impulsi di contrazione cardiaca tale per cui le pareti degli atri subiscono continue e incessanti sollecitazioni, che si ripercuotono negativamente sull'attività degli atri e sul conseguente flusso di sangue pompato nel circolo sanguigno. Ha un forte peso sul rischio dell'ictus, incrementandolo dalle due alle cinque volte. Il minore flusso di sangue nell'atrio sinistro comporta trombosi ed embolia nel cervello, infatti la AF contribuisce al 15% degli ictus e porta ad una più grave disabilità e ad un tasso di mortalità più alto rispetto agli eventi non legati alla fibrillazione.

Diabete: raddoppia il rischio di ictus e aumenta il tasso di mortalità del 20%. La prognosi per gli individui diabetici è peggiore, con un recupero più lento e più alti tassi di grave disabilità. Per contrastare questo trend, non basta regolare i livelli di glicemia ma sono necessarie continue supervisioni mediche.

Stile di vita: Il fumo contribuisce nel 15% della mortalità dovuta ad ictus, e quello passivo è associato all'aumento di contrarre la patologia del 30%. Un fumatore ha un rischio doppio rispetto ad un non fumatore. Un basso consumo di alcool, sotto i 2 bicchieri "standard" per gli uomini e 1 per le donne, modera e anzi riduce il rischio di ictus, che invece cresce

rapidamente sopra i valori indicati. Un dato sorprendente è che il bassissimo consumo di alcool è legato ad una probabilità maggiore di contrarre un ictus emorragico. Infine, la mancanza di attività sportiva, legata ad altri problemi di salute come alta pressione, diabete e obesità, aumenta il rischio di subire un ictus, come anche una dieta non sana e soprattutto ricca di sale, la quale è associata all'ipertensione.

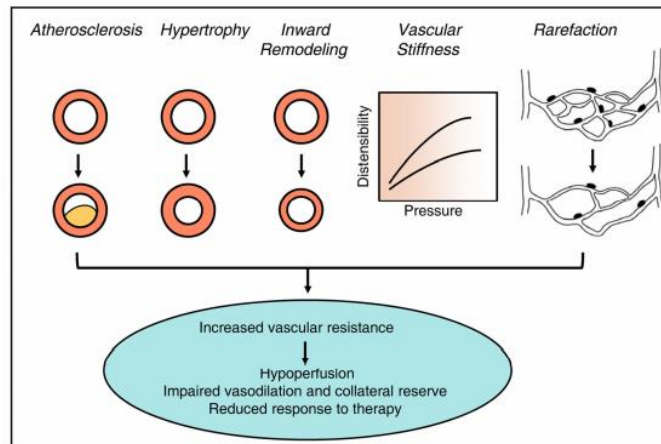


Figura 1.1. Maggiori cambiamenti strutturali e meccanici nei vasi (mostrati in una sezione trasversale) che complessivamente riducono il lume del vaso, influenzano la risposta vasodilatatoria e limitano la riserva vasodilatatoria incrementando la minima resistenza vascolare. Le conseguenze fisiologiche di questi eventi sono espresse in fondo.

## 1.3. Conseguenze

### 1.3.1. Cerebrovascolari

L'ischemia, globale o locale che sia, danneggia il cosiddetto *neurovascular coupling*, ovvero il meccanismo che lega l'attività neurale transitoria al conseguente cambiamento del flusso di sangue nel cervello. Dopo l'evento, infatti, si assiste ad una diminuzione del flusso cerebrale associato alla attivazione della corteccia sensomotora, e il fatto che l'attività neurale si riassetti parzialmente dopo la perfusione è indice del fatto che l'ictus ha compromesso almeno temporaneamente la comunicazione tra neuroni e vasi [6].

L'ischemia ha anche effetti eterogenei sulla abilità del complesso vascolare di rispondere ai cambiamenti della pressione di perfusione. Sia il tono miogenico sia la reattività miogenica sono ridotte nelle arterie cerebrali e sono gestite da un meccanismo che include stress ossidativo e nitrosativo. Nelle arteriole del parenchima cerebrale, al contrario, dopo l'ictus la reattività miogenica e il tono basale sono intatti se non addirittura più elevati, probabilmente a causa di una modificata sensibilità al calcio e all'attivazione di ROCK (*rho-chinasi*). Questo comportamento è interpretabile come un fenomeno di compensazione della

diminuzione del tono vascolare delle arterie maggiori, che provoca un potenziale aumento del CBF, il quale a sua volta può portare ad una diffusione dell'infornio all'interno del cervello e ad una morte cerebrale più ampia. L'autoregolazione perciò risulta compromessa con ischemie sia globali sia focalizzate, anche nel caso di ischemie più lievi, con effetti che persistono per circa 24 ore.

A livello dell'unità neurovascolare (*neurovascular unit*, NVU), le cellule endoteliali e i periciti formano la struttura base della barriera sangue-cervello, il cui danneggiamento è una delle cause peggiori dell'ictus. Se la barriera perde la propria integrità, proteine plasmatiche, fluidi e celle immunitarie possono penetrare nello spazio extracellulare, espandendo l'infornio dei tessuti e provocando un edema. La gravità del danno alla barriera è indice di previsione delle conseguenze neurologiche dopo l'ictus, e mentre è ormai chiaro che la lesione avviene subito dopo l'evento, rimane da discuterne l'esatto profilo temporale, con studi che riportano una perdita monofasica che inizia 25 minuti dopo la riperfusione post-ictus e dura 5 settimane, e altri che osservano un comportamento bifasico con un picco a qualche ora dall'attacco e il secondo a distanza di 2-3 giorni.

Le cellule endoteliali cerebrali, fondamenta della barriera sangue-cervello, sono cellule specializzate non fenestrate sigillate da *tight junctions* (TJ) altamente selettive. Un endotelio intatto ha il ruolo critico di controllare lo scambio di ioni, molecole e cellule tra il sistema nervoso centrale e i tessuti. L'evento ischemico provoca rapidamente cambiamenti vascolari, tra cui l'incremento della permeabilità paracellulare: essa non è accompagnata solitamente da lesioni o distacco di cellule endoteliali dalla parete dei vasi, bensì riguarda l'allentamento delle giunzioni paracellulari, le quali tengono unite l'interfaccia tra cellule adiacenti e sono divise in *tight* ed *adherens junctions* (AJ). Le principali componenti di queste proteine sono ancorate all'actina del citoscheletro attraverso proteine di ancoraggio, e l'interazione dinamica tra actina e proteine di giunzione è critica per la regolazione dell'integrità giunzionale e la permeabilità endoteliale. In condizioni normali i filamenti di actina sono distribuiti tra le cellule endoteliali come filamenti di F-actina, con funzione di sostenere la forma delle cellule. Se sottoposte a certi livelli di tensione, questi filamenti sono polimerizzati in fibre da stress lineari; tale polimerizzazione è accompagnata dalla contrazione muscolare e dall'aumento della tensione del citoscheletro che comporta una morfologia più contratta della cellula e un'efficienza ridotta nella sigillatura offerta dalle proteine di giunzione. Questo comporta aumento della permeabilità della barriera sangue-cervello e la perdita di sostanze attraverso essa.

I periciti, altri elementi fondamentali dell'unità neurovascolare, sono quasi interamente inseriti nella lamina basale, schiacciati tra l'endotelio e gli astrociti. Essi non esercitano solo una funzione di barriera ma sono anche coinvolti in processi fisiologici ed immunitari; inoltre possono differenziarsi in altri tipi di cellule, caratteristica importante per il rinnovamento del sistema nervoso centrale. I periciti rispondono immediatamente all'ipossia cerebrale dovuta all'ictus, adottando una forma ameboide rispetto a quella piatta che avevano a riposo ed esprimendo varie proteine specifiche. Un'ora dopo l'attacco ischemico i periciti si staccano dalla lamina basale e migrano verso la lesione mentre producono le metallo-proteinasi della matrice, le quali degradano localmente la matrice cellulare e permettono alle cellule di passarci attraverso (importante nelle risposte immunitarie). Una volta arrivati sul sito della lesione, i periciti contribuiscono a riparare il danno della barriera sangue-cervello. Questi possono essere impiegati in vari processi: possono esprimere molteplici fattori per proteggere cellule adiacenti inclusi neuroni ed altri elementi dell'unità neurovascolare, o proteggere direttamente la barriera a diversi livelli, agendo sull'integrità delle tight junctions, evitando la necrosi delle cellule endoteliali e promuovendo l'angiogenesi nel cervello colpito dalla patologia.

Subito dopo l'evento ischemico inizia subito un programma di rigenerazione neurovascolare, come meccanismo di riparazione del cervello. L'angiogenesi, cioè la crescita dei nuovi vasi sanguigni, è una componente importante del rimodellamento della barriera sangue-cervello e la produzione di alcuni fattori angiogenici come angiopoietina e il *vascular endothelium growth factor* (VEGF) promuove la sopravvivenza delle cellule e la rimozione dei detriti dalla zona della lesione. Il processo di angiogenesi inizia con la proliferazione delle cellule endoteliali e il germogliamento dei primi vasi nella regione colpita, nei primi giorni dopo l'ictus. Nel frattempo i periciti proliferano e migrano dalla parete dei microvasi fino ai nuovi vasi, per incentivare la loro maturazione. È stato osservato che l'iniezione di cellule simili ai periciti derivate dal sangue può accelerare l'angiogenesi; ciò indica che il trapianto di cellule progenitrici dei periciti può essere una terapia interessante da applicare contro l'ictus. Inoltre, i periciti isolati dalla regione lesionata hanno caratteristiche molto particolari che permettono loro di differenziarsi sia in cellule neurali sia in cellule vascolari se coltivate in un ambiente senza ossigeno o glucosio, perciò possono avere un enorme potenziale come precursore dei componenti dell'unità neurovascolare durante la riparazione del tessuto [7]. D'altro canto, l'elevata concentrazione di fattori angiogenici come VEGF potrebbe aumentare la permeabilità della barriera vascolare e contribuire ad edemi o emorragie, perciò è essenziale comprendere più a fondo la dinamica dell'angiogenesi per sviluppare un'efficace soluzione contro l'ictus. [Figura 1.2]

In relazione ai fattori di rischio, l'incidenza maggiore riguarda l'età dei soggetti. L'età riduce la regolazione endotelio-dipendente del tono vascolare, la capacità rigenerativa delle cellule endoteliali e il numero di cellule progenitrici dell'endotelio. L'associazione tra capillari e periciti risulta compromessa e la funzione delle microciglia è alterata, rendendole meno mobili e meno efficienti nella sorveglianza del sistema nervoso centrale. Tutte le funzioni delle altre componenti dell'unità neurovascolare sono peggiorate e ciò incrementa la vulnerabilità degli anziani rispetto all'ictus. L'iperlipidemia comporta aumento della perossidazione dei lipidi e dell'infiammazione e la disregolazione dell'espressione delle tight junctions, l'ipertensione è associata a disorganizzazione delle tight junctions, edemi cerebrali e rigonfiamento negli astrociti attorno ai capillari, mentre il diabete (e specialmente le fluttuazioni del livello di glucosio nel plasma) è legato ad un elevato stress ossidativo e al trasporto attraverso la barriera alterato. Complessivamente, affrontare questi problemi in tempo è cruciale per prevenire il rischio di ictus, o eventualmente per ridurre il danno alle unità neurovascolari e migliorare sintomi e risultati delle terapie contro l'ischemia.

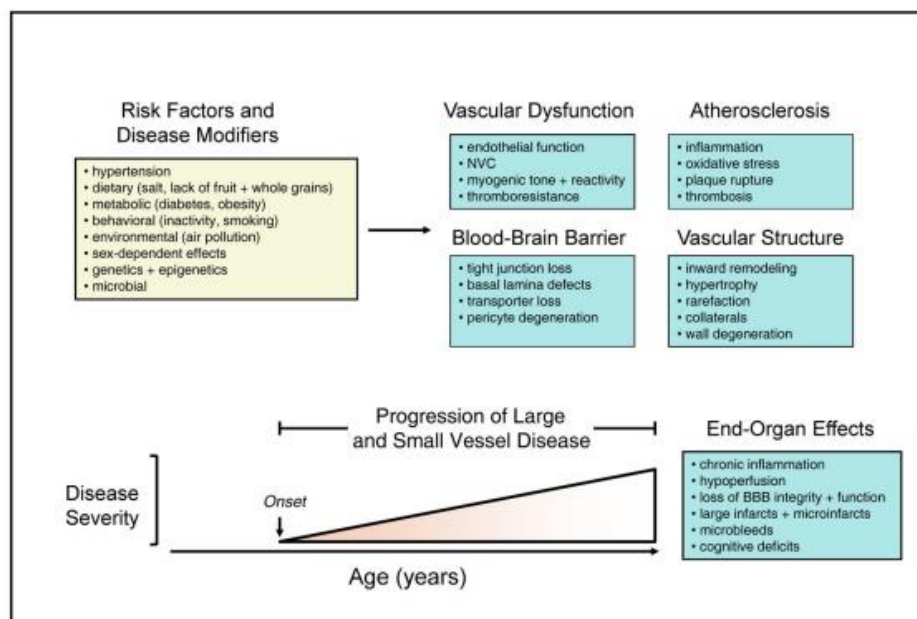


Figura 1.2. Illustrazione schematica dei fattori predominanti per l'ictus e delle malattie dei grandi e piccoli vasi. La porzione inferiore mostra l'evoluzione delle patologie vascolari nel tempo associata agli effetti sugli organi.



### 1.3.2. Al resto del corpo

Dopo un evento ischemico quasi tutti i sistemi corporei subiscono alterazioni che progrediscono nel tempo, precedendo la comparsa di deficit cronici [8]. In risposta ad un ictus acuto, in tutto il corpo compare uno stato di immunodepressione, mediato dall'attivazione del *hypothalamic-pituitary-adrenal axis* (asse HPA) e del sistema nervoso autonomo e dall'interazione tra il cervello e il rilascio di *damage-associated molecular patterns* (DAMPs). L'indebolimento dei circuiti motori contribuisce alla perdita di tono muscolare, e l'associata immobilità del paziente aumenta il rischio di trombosi venosa ed embolia polmonare, che peggiorano i sintomi e l'indice di mortalità dovuta all'ictus. [Figura 1.3]

Le DAMPs sono biomolecole che danno inizio ad una risposta immunitaria, sotto il rilascio da parte delle cellule necrotiche. Se vengono riconosciute dai recettori delle cellule immunitarie, esse amplificano la produzione pro-infiammatoria di citochina e incentivano la migrazione dei monociti immaturi dal midollo osseo, la proliferazione di cellule soppressori derivanti dal midollo osseo e l'apoptosi delle cellule immunitarie. Tale esaurimento della funzione dei monociti indotto dai DAMPs porta ad uno stato di "endotoxin tolerance", che protegge il cervello da ulteriori danni ma impedisce alle cellule immunitarie di suscitare una adeguata reazione pro-infiammatoria.

La milza è un organo linfoide, che agisce nel filtraggio del sangue e nelle risposte immunitarie. L'ictus causa un'immediata riduzione del suo volume e della sua risposta agli antigeni delle T-cell, e l'atrofia è seguita da una espansione dopo circa 48 ore. La contrazione della milza è causata dal rilascio di cellule immunitarie seguite dall'apoptosi di alcuni linfociti, il tutto mediato dalla iper-attivazione simpatica. Nell'intestino invece si crea una condizione di disbiosi intestinale, uno stato di squilibrio microbico causata da una crescita eccessiva di batteri dannosi al suo interno, che ne provoca l'irritazione. L'immunodepressione, inoltre, è causa anche di possibile polmonite e di infezione del tratto urinario.

La disregolazione del sistema autonomo e dell'asse HPA diffondono gli effetti dannosi lungo tutto il corpo. A livello cardiaco, ad esempio, emerge una condizione di stress transitoria per cui un sottoinsieme dei pazienti subisce un rigonfiamento ed indebolimento del ventricolo sinistro, che mima le condizioni di un infarto; la funzione cardiaca torna normale in qualche settimana, ma il rischio di embolia cardiaca o blocco respiratorio aumenta. A livello gastrointestinale la metà dei pazienti lamenta costipazione ed incontinenza con eventuale comparsa di ulcere: una terapia acido-soppressiva può ridurre il sanguinamento, ma

l'inflammation intestinale rimane. Altri danni possono essere osservati nel rene, per cui un terzo dei pazienti manifesta dolori durante l'ospedalizzazione che possono acuitizzarsi, con mancanza di urina o aumento di produzione di creatinina, o cronicizzarsi, e quindi evolvere verso una malattia terminale renale, ma anche nell'equilibrio ormonale. L'ictus infatti stravolge il ritmo circadiano e la produzione di melatonina anche quando la lesione non affligge la ghiandola pineale, riduce la produzione dell'ormone tiroideo triiodotironina e blocca la produzione dell'insulina tramite il sistema nervoso simpatico. Questo rende l'iperglicemia più comune dopo l'ischemia, anche nei pazienti precedentemente non diabetici.

Infine, un'altra grande conseguenza dell'ictus è l'interruzione dei circuiti motori, che non consiste solo nella lesione del sistema motorio ma anche nella risposta neuroplastica che altera anche i flussi relativi a reti nervose non lesionate. Dalle immagini sempre più dettagliate, si nota che l'interazione tra l'attività corticale e il comportamento muscolare è drasticamente ridotta nella fase acuta dell'ictus e viene ripristinata automaticamente solo in piccolissima parte. Anche i pazienti che non mostrano progressi motori comunque manifestano cambiamenti nel tempo per quanto concerne la connettività cerebrale. Il ricovero funzionale motorio coinvolge la riparazione della sostanza bianca, la comparsa di nuovi assoni e la riorganizzazione dei 2 emisferi; gli interventi mirati alla riorganizzazione neuroplastica (come vedremo nel capitolo 2 e 4) possono rinforzare il sistema e migliorare il recupero

L'indebolimento dei circuiti motori ha tre impatti principali. Il primo riguarda il rischio di trombo-embolia venosa, che colpisce i soggetti indipendentemente dalla gravità dell'ictus con un'incidenza dall'8% al 30%. Soprattutto nella fase acuta, quando immobilizzazione e infiammazione coesistono, un'eventuale trombosi venosa può svilupparsi e viaggiare fino ai polmoni, causando un'embolia polmonare. L'infezione è inoltre associata sia all'immobilizzazione sia alla coagulazione. Il secondo è legato alla perdita di matrice ossea nei pazienti, con un calo significativo della densità dei minerali e un rischio di frattura fino a 7 volte maggiore. Ciò va oltre alla mancanza di moto del paziente e della menomazione delle aree cerebrali deputate all'omeostasi dello scheletro, poiché da uno studio è emerso che la lesione dell'orecchio interno vestibolare di un ratto comporta la diminuzione dell'osteogenesi, senza pregiudicare l'attività motoria. L'ultimo impatto è relativo al declino dei muscoli scheletrici: un'analisi delle miofibre ha colto una modifica nella catena pesante della miosina, con una denervazione che produce menomazione motoria e spasticità progressiva. Anche l'andatura risulta rallentata e più caotica. Il meccanismo molecolare esatto con cui l'ictus induce il declino muscolare non è chiaro, ed esso non può essere

contrastato da una dieta altamente calorica o un trattamento antibiotico, sottolineando come il comportamento patofisiologico è unicamente conseguenza dell'ictus.

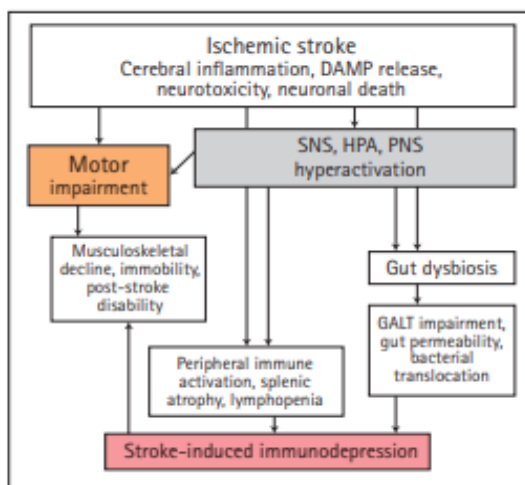


Figura 1.3. La sequenza di eventi patofisiologici dovuti all'ictus, mostrando l'evoluzione dei 3 principali fenomeni (evidenziati). *DAMP*, damage-associated molecular pattern; *SNS*, sympathetic nervous system; *HPA*, hypothalamic pituitary adrenal axis; *PNS*, parasympathetic nervous system; *GALT*, gut-associated lymphoid tissue.

## 1.4. Prevenzione e trattamento

Nonostante un enorme numero di ricerche negli ultimi due decenni, nessun semplice metodo di prevenzione e trattamento è stato stabilito. In fase di prevenzione si cerca di modulare i rischi che conducono ad ictus primari e alle ricadute, ma nel caso in cui il paziente sia colpito da ictus egli deve essere assistito immediatamente, siccome le prime ore dall'evento (fase acuta) sono cruciali per limitare gli effetti dannosi e soprattutto garantire una buona prospettiva di ricovero efficace. Le terapie riguardano metodi farmacologici, ma già nei giorni successivi ad esse sono abbinata le tecniche di riabilitazione, neurologica e motoria.

Una chiara manifestazione dell'ictus è la morte dei neuroni, caratterizzata dalla depolarizzazione delle cellule nervose e la loro inabilità di mantenere il potenziale di membrana a valori accurati. Questo processo è mediato dai recettori del *glutammato N-methyl-D-aspartate* (NMDA) e *α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid* (AMPA), che sono state tra le prime sostanze ad essere testate nella prevenzione degli ictus. Tuttavia, il prematuro rilascio di glutammato aziona eccessivamente il sistema che lo rimuove dalla cellula e ciò causa un'anormale produzione di molecole di NMDA e AMPA, portando ad un flusso incontrollato di calcio e al danneggiamento delle proteine. Per tali motivi, questi agenti non sono utili nel ridurre la morte neuronale. Invece di agire

direttamente sui segnali correlati al glutammato, una soluzione potrebbe essere quella di mirare ai percorsi molecolari che modulano la eccito-tossicità del processo. Associato a questo c'è l'azione degli agonisti dell'acido gamma-amminobutirrico (GABA) come il *Clomethiazole*, che è stato testato per la sua abilità nel migliorare i sintomi dei pazienti ma ha fallito nel ridurre la tossicità indotta dai recettori del glutammato. [1]

Le sostanze che bloccano i canali del sodio (Na<sup>+</sup>) sono stati usati come agenti neuroprotettori in vari modelli animali dell'ictus, prevenendo morte neuronale e riducono i danni alla sostanza bianca cerebrale. Il *Mexitilene* è risultato efficace nei confronti di sostanza bianca e grigia negli ictus ischemici, dunque si stanno effettuando altri test per valutare la sua utilità. Anche le sostanze che bloccano i canali voltaggio-dipendenti del calcio (Ca<sup>+</sup>) diminuiscono il danno provocato dall'ischemia: un esempio è il *DP-b99*, sicuro ed efficiente sia in fase 1 che in fase 2 quando somministrato ai pazienti. Inoltre, a causa dell'alterazione della produzione delle specie reattive dell'ossigeno (*reactive oxygen species*, ROS) all'interno del cervello, si stanno testando sostanze antiossidanti con l'obiettivo di regolare questo processo. Gli antiossidanti sperimentati agiscono sul gene che coordina l'infiammazione riducendo l'infortunio cerebrale oppure riducono la lesione e aumentano le capacità sensomotorie, e hanno offerto risultati incoraggianti in entrambe le fasi dello studio.

Una tecnica nel trattare i soggetti colpiti da ictus prevede la riperfusione, tra cui possiamo differenziare due approcci. La *intravenous thrombolytics* (IVT) è un paradigma inizialmente sviluppato per trattare trombosi coronariche ma è risultato efficace anche per l'ictus. L'efficienza dei farmaci dipende da fattori come l'età dell'ostruzione, la specificità dell'agente trombolitico per la fibrina e l'emivita degli anticorpi neutralizzanti; il farmaco più utilizzato è l'*Alteplase*, capace di ridurre il diametro della coagulazione in circa 3 ore. Dall'altra parte c'è la *intra-arterial thrombolysis* (IAT), il trattamento più efficace nelle prime 6 ore dopo l'occlusione dell'arteria cerebrale media, e richiede tecniche angiografiche avanzate. L'Interventional Management of Stroke ha testato insieme i due approcci per valutare i benefici di combinare una rapida somministrazione della terapia (IVT) ad una metodologia di ricanalizzazione superiore per un più rapido sollievo al paziente (IAT), notando un aumento dell'indice di ricanalizzazione del 69.6%, migliore a quello ottenuto prendendo singolarmente una delle due tecniche. [1]

Dal momento che è stata osservata una forte correlazione tra l'alto livello di fibrinogeno nei pazienti e diagnosi cliniche non buone, vengono impiegati agenti che diminuiscono il fibrinogeno nel plasma, riducendo la viscosità del e aumentando il flusso sanguigno, andando anche a rimuovere la coagulazione nelle arterie cerebrali e riportando il flusso

cerebrale a livelli normali. Tra essi, troviamo l'*Ancrod*, ricavato dal veleno di serpente e utilizzato entro le prime 3 ore dall'evento ischemico, dimostratosi sicuro ed efficace.

Tra gli altri sviluppi, l'iperglicemia (in particolare sopra 108mg/dL) è stata osservata in più persone colpite da ictus con effetti sia legati al rischio d'infarto sia alla compromissione dei tessuti, quindi sistemi di monitoraggio del glucosio sono impiegati per ridurre i rischi dell'ischemia in pazienti sia diabetici che non. Una terapia antiplastrinica invece è usata sia per gestire le fasi acute dell'ictus sia nella sua prevenzione, come anche nella valutazione di TIA o di ictus non cardio-embolici ischemici. La più diffusa è una terapia duale, combinando l'aspirina con altri farmaci, molto efficace se applicata entro le prime 24 ore dall'evento e proseguendo per 4-12 settimane. Alternativamente si possono usare sostanze antiipertensive, largamente analizzate a causa dell'incidenza dell'alta pressione sull'ictus.

Recenti sviluppi si stanno muovendo verso una terapia di cellule staminali, un approccio promettente, sicuro ed efficace, con un grande potenziale per la rigenerazione del tessuto, la migrazione e la proliferazione delle cellule. Un nuovo tipo di cellule staminali mesenchimali, chiamate *Muse*, sono state trovate nel tessuto connettivo e offrono una grande capacità di innestarsi nel tessuto danneggiato ospitante e di differenziarsi, promuovendo un ricovero funzionale. Altre indagini hanno rilevato come tali cellule staminali siano in grado di stimolare angiogenesi e neurogenesi, aprendo la strada per una nuova era di trattamenti focalizzati a promuovere la crescita degli assoni e della sinapsi.



## 2. LO STATO CEREBRALE

### 2.1. La corteccia cerebrale

La corteccia cerebrale è il caratteristico strato di sostanza grigia che ricopre la superficie esterna del cervello, rivestendo gli emisferi cerebrali, cioè le due grandi formazioni emisferiche separate da una profonda scanalatura longitudinale che costituiscono il cervello. È la porzione funzionale più estesa dell'intero sistema nervoso centrale e riveste un ruolo cardine nel controllo delle più importanti capacità cognitive e nella gestione delle funzioni sensoriali e dei movimenti volontari: ciò la rende il principale centro di elaborazione e integrazione delle informazioni nervose presente a livello del sistema nervoso centrale.

Essendo formata da sostanza grigia, essa consiste in tessuto nervoso ad alto contenuto di corpi di neuroni e basso contenuto di assoni mielinici (avvolti da uno strato di mielina) e fibre nervose, contrapponendosi alla sostanza bianca che invece costituisce la parte più interna del cervello. Ha uno spessore variabile tra i 2 e i 5 millimetri, pesa circa 630 grammi (42% circa della massa cerebrale) e comprende 16 milioni di neuroni.

La corteccia cerebrale, presente solo nei mammiferi, ha una macro-architettura molto particolare, infatti presenta un'alternanza tra profonde scanalature dette *solchi* o *scissure*, e creste denominate *circonvoluzioni* o *giri*. Questo aspetto ne amplia in modo sensibile l'estensione senza renderla particolarmente ingombrante: senza l'alternanza la corteccia sarebbe molto più voluminosa e richiederebbe uno spazio molto maggiore di quello offerto dal cranio umano.

Sulla base della citoarchitettura (quindi a livello istologico e di organizzazione cellulare) gli esperti individuano:

- La neocorteccia o isocorteccia o neopallio, quella più evoluta e filogeneticamente più recente, nonché la più presente a livello emisferico. È composta da 6 distinte lamine cellulari;
- La proisocorteccia, parte di transizione tra la neocorteccia e un sottotipo particolare di allocorteccia chiamato "periallocorteccia". È composta da 3 a 6 lamine cellulari;
- L'allocorteccia, cioè la tipologia di corteccia filogeneticamente più antica e comprende la "paleocorteccia" (3 lamine), la "archicorteccia" (4 o 5 lamine) e la "periallocorteccia" (3 lamine).

La corteccia di ogni emisfero è divisa in 4 lobi [Figura 2.1], che sono [9]:

- Lobo frontale nella porzione anteriore della corteccia cerebrale, protetto dall'osso frontale;
- Lobo temporale nella porzione latero-inferiore, protetto dall'osso temporale;
- Lobo occipitale nella porzione posteriore, protetto dall'osso occipitale
- Lobo parietale nella porzione tra lobi precedenti, protetto dall'osso parietale.



Figura 2.1. Lobi cerebrali

Dal punto di vista strettamente funzionale invece la corteccia è ripartita in 3 grandi suddivisioni: la corteccia motoria, sensitiva e associativa. Ai fini di questo elaborato, la corteccia motoria è quella di maggior interesse [Figura 2.2]. Ad essa appartengono:

- La corteccia motoria primaria (M1), quella premotoria e l'area motoria supplementare, localizzate a livello del lobo frontale e preposte al controllo dei movimenti volontari
- La corteccia parietale posteriore, deputata ad agire da guida per i movimenti volontari nello spazio
- La corteccia prefrontale dorso-laterale, nel lobo frontale e coinvolta nella pianificazione motoria, cioè nel processo di preparazione a un movimento indotto ad un preciso stimolo.



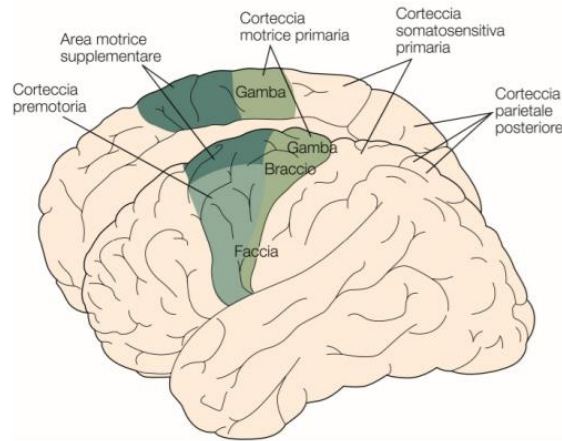


Figura 2.2. [10] Aree corticali del cervello che coordinano il processo motorio. Sono evidenziate le specifiche parti del corpo a cui un'area è associata

Verranno però citate anche aree della corteccia sensitiva, ovvero quelle aree implicate nelle funzioni sensoriali. La principale è l'area somatosensoriale primaria (S1) e secondaria e la corteccia parietale posteriore, nel lobo parietale ed adibite al controllo di tatto, gusto e alla percezione del dolore, mentre nel lobo occipitale sono presenti la corteccia visiva primaria e secondaria, deputate al controllo della vista e alla percezione dei colori e della profondità.

## 2.2. Plasticità cerebrale post-ictus

La posizione e la dimensione della perdita di tessuto in seguito all'occlusione di un'arteria cerebrale sono correlati a specifici deficit funzionali di ogni singolo paziente. Questo interferisce con le funzioni delle regioni della sostanza grigia coinvolte nella lesione. [11] Nel neuro-imaging clinico la identificazione delle lesioni è subito susseguita da una mappatura dei sintomi legati a ciascuna zona: la maggior parte dei danni affliggono contemporaneamente sostanza bianca e grigia, con solamente il 15% delle lesioni che riguarda esclusivamente la sostanza grigia. Di conseguenza, la relazione lesione-sintomo è accompagnata dalla relazione lesione-network, in cui anche l'analisi della sostanza bianca rimane cruciale. Per questo, nelle analisi della connettività strutturale durante il recupero post ictus sono studiati principalmente due aspetti: degenerazione e riorganizzazione.

### 2.2.1. I 5 principi della plasticità cerebrale

L'integrità del tratto corticospinale (*corticospinal tract*, CST), quello attraverso cui passano gli input cerebrali verso gli arti, è il percorso più analizzato nel recupero motorio dopo un ictus. Danni peggiori al CST sono strettamente legati a più gravi menomazioni motorie nella fase acuta e cronica della malattia e un minore miglioramento del paziente, a causa di una trama neuronale molto più povera e meno densa rispetto alle normali condizioni. La

disconnessione di fibre indotta dalla lesione ha come risultato la difficoltà nel recuperare pienamente le funzioni cognitive, e il tipo di deficit dipende dal tratto di sostanza bianca che viene influenzato. Si può quindi trarre un primo principio di plasticità cerebrale, che afferma che lesioni ad uno specifico tratto di sostanza bianca sono legate a particolari patologie cognitive, con un grado di ricovero inferiore.

Una secondaria riduzione dell'integrità microstrutturale del CST dell'emisfero colpito dall'ictus, chiamata "Wallerian degeneration" è stata osservata malgrado non si riesca a stabilire l'esatta distanza temporale dall'ischemia. Tali cambiamenti sono valutati in base alla variazione dei valori di anisotropia frazionaria (FA) nella regione. Tramite la trattografia è emerso però che la degenerazione riguarda anche le aree corticali direttamente connesse alle regioni sub-corticali lesionate, con una riduzione dello spessore della sostanza grigia spiegabile dalla degenerazione neuro-assonale che causa disconnessione tra corteccia e sub-corteccia. Per questo, la disconnessione e la degenerazione secondaria sono i due maggiori fattori che descrivono il grado di menomazione e di recupero del paziente, e il secondo principio di plasticità, infatti, afferma che i tratti danneggiati tendono a degenerare nelle settimane dopo l'evento ischemico causando l'atrofia della corrispondente sostanza grigia e una prognosi peggiore.

Il terzo principio dice che il recupero dall'ictus dipende dalla connettività strutturale tra le reti neurali distribuite. La neuroplasticità basata sugli effetti di potenziamento e depressione a lungo termine dei neuroni è un fattore determinante ed è associata alle alterazioni sinaptiche, cioè alla capacità del cervello di autorimodellarsi attraverso nuove connessioni nelle regioni occupate dalla sostanza bianca. Il ruolo del cervelletto in questo ambito è rilevante, infatti un'alta connettività tra esso e M1 indica un'ottima riorganizzazione funzionale; inoltre già in poche sessioni di allenamento si possono vedere effetti sostanziali, che però devono essere mantenuti a lungo termine.

La lesione cerebrale non comporta solo una disfunzione locale, ma di tutte quelle aree direttamente o indirettamente ad essa connesse. La connettività funzionale (FC) tra aree omologhe degli emisferi è sensibilmente ridotta dopo l'ictus e rimane tale per tutta la fase cronica, indicando deficit clinici persistenti. Inoltre i nodi dell'emisfero lesionato hanno diminuito notevolmente le interazioni con altri nodi impegnati nella stessa funzione, ad esempio l'interazione eccitatoria tra M1 e l'area premotoria o quella supplementare è stata compromessa. Emerge quindi l'utilità di quantificare la FC complessiva di un nodo di interesse rispetto a tutte le aree cerebrali, tecnica attuabile attraverso registrazioni tramite fMRI e creando modelli secondo teorie grafiche come *node degree* o *node centrality*, e si

può derivare anche il quarto principio, cioè l'interruzione dell'interazione tra specifici nodi cerebrali è associata a deficit funzionali che dipendono proporzionalmente dalle proprietà dei nodi. L'interruzione è osservabile sia durante l'esecuzione di particolari task, sia in condizione di resting-state.

Infine, l'ultimo principio della plasticità cerebrale afferma che le aree cerebrali dell'emisfero colpito rimaste intatte incrementano le loro interazioni con il resto del cervello e contribuiscono ad un miglior recupero. Analizzando i valori di FC in più fasi della riabilitazione, molti nodi relativi ai deficit neurologici hanno incrementato molto la FC con altri nodi cerebrali non coinvolti ed un più elevato *node degree* di un'area motoria perilesionale (cioè vicino alla lesione), quantificata da un segnale EEG estremamente denso, è legata ad un migliore recupero nei mesi successivi. Il meccanismo alla base di questa interazione è però ancora poco chiaro.

### **2.2.2. L'influenza dell'emisfero contro-lesionale**

Attualmente il ruolo della corteccia primaria motoria contro-lesionale (cM1), cioè relativa all'emisfero non coinvolto nella lesione, nella riabilitazione dall'ictus è oggetto di studio e ricerche in modelli animali ed umani, a differenza della corteccia primaria motoria ipsilesionale (iM1) che è già uno dei target primari nelle terapie.

Da un punto di vista strutturale, l'emisfero contro-lesionale sembra sempre più coinvolto nella riorganizzazione della rete neurale: la connettività strutturale intra- ed interemisferica dei circuiti motori mostra miglioramenti nell'integrità microstrutturale e cambiamenti nel network motorio intraemisferico sono correlati a performance cliniche migliori. Nel ricovero sono osservate anche alterazioni delle interazioni neurali nell'emisfero contro-lesionale, con un incremento della coerenza neurale tra i nodi in 3 mesi dopo l'ictus. I fattori che influenzano i risultati della riorganizzazione di cM1 non sono ancora chiari, anche se il tempo trascorso dall'ictus sembra più rilevante dell'estensione della lesione stessa. [11]

Nella fase cronica sembra che cM1 interferisca con la locomozione di un arto paralizzato, ma diminuendo l'eccitabilità di cM1 attraverso la stimolazione corticale le condizioni dell'arto sono notevolmente migliori. Il meccanismo che descrive questa "maladaptive response" considera un'anormale crescita nell'inibizione di iM1 da parte di cM1 dopo l'ictus, che conduce a pessimi risultati nella riabilitazione. Dall'altra parte però la presenza di studi che, al contrario, mostrano un effetto positivo dell'elevata attività eccitatoria di cM1 e la mancanza di analisi che associano nei molteplici casi l'eccitabilità di cM1 all'inibizione

interemisferica permettono solo di concludere che l'attività di cM1 ha impatto nel ricovero motorio, ma i risultati variano a seconda del gruppo di pazienti.

Attualmente, comunque, tutti i protocolli che considerano l'intervento dell'emisfero contro-lesionale si basano sull'idea che iM1 sia ipoattivo mentre cM1 sia iperattivo e debba essere inibito. In particolare, una *repetitive transcranial magnetic stimulation* (rTMS) a bassa frequenza ( $< 1$  Hz), una stimolazione catodica attraverso *transcranial electrical stimulation* (TES) o una *continuous theta burst stimulation* (cTBS, ovvero un trio di impulsi a 50 Hz applicati ogni 200 ms per una durata di 20-40 secondi) contribuiscono a ridurre l'eccitabilità dell'emisfero sano, mentre una rTMS ad alta frequenza ( $> 5$  Hz), una stimolazione anodica TES o una *intermittent theta burst stimulation* (iTBS, impulsi applicati per una durata di 2 secondi con 8 secondi di pausa) aumentano l'eccitabilità della corteccia lesionata. Nei casi in cui i pazienti tendono a usare a dismisura l'arto sano sperando di compensare la menomazione, conducendo ad un'ulteriore inibizione dell'emisfero ipsilesionale e ad una plasticità maladattata, tali protocolli sono molto diffusi per limitare una riorganizzazione errata e riportare un equilibrio interemisferico.

### **2.3. Rappresentazione delle informazioni trasportate dai neuroni e dai loro insiemi**

Tutti gli approcci di decodifica nelle BMI (Capitolo 3) sono basati su un grado di correlazione tra attività neurale e i parametri di interesse, ma generalmente sono tutti approcci empirici a causa della mancanza di conoscenza completa dei meccanismi cerebrali.

La correlazione tra la frequenza di scarica neuronale e una variabile è espressa con il concetto di *neuronal tuning*. Per la creazione di BMI funzionali e generare output consistenti, occorre considerare due proprietà fisiologiche: la plasticità neuronale, ovvero l'abilità dei neuroni di adattarsi continuamente quando esposti a nuovi task esterni; e che considerando più neuroni insieme si riduce il rumore non-correlato di ognuno di essi e si lascia intatta la componente di interesse, rappresentata dall'intera popolazione neuronale. È perciò richiesta nelle BMI la capacità di campionare l'attività di grandi gruppi di neuroni in maniera simultanea, anche perché la registrazione di singoli neuroni o piccoli gruppi di essi comprometterebbe l'accuratezza e la stabilità della macchina.

La relazione tra la dimensione della popolazione e l'accuratezza nel decoding è rappresentata dalle *neuron-dropping curves* (NDCs). Dall'analisi di esse si possono ricavare alcuni principi: siccome per piccoli aumenti del numero di neuroni (a basse quantità) corrisponde una rapida salita nell'accuratezza si può affermare il "single-neuron insufficiency principle",

ovvero un singolo neurone non porta sufficienti informazioni. D'altra parte, secondo il "neuronal mass principle" esiste una dimensione della popolazione per cui la performance si stabilizza, e a quel punto includere o escludere dal campionamento alcuni neuroni non fa molta differenza. Ciò non è da confondere con la saturazione, e per ottenere significativi miglioramenti dell'accuratezza è necessario aumentare notevolmente il numero di neuroni campionati. [12]

Il livello di informazioni acquisite è una funzione logaritmica crescente della dimensione della popolazione. Prendendo come riferimento le curve relative ad un macaco [Figura 2.3], si nota che ogni area corticale contiene una componente di informazione rilevante, perciò ogni parametro è rappresentato da una distribuzione di neuroni in più aree corticali che partecipano all'elaborazione del parametro stesso (principio del "distributed-coding"). Questo comportamento esclude l'ipotesi "dual-channel" di coordinazione di una parte del corpo. Inoltre, un neurone può rappresentare vari parametri simultaneamente (principio del "neural multitasking").

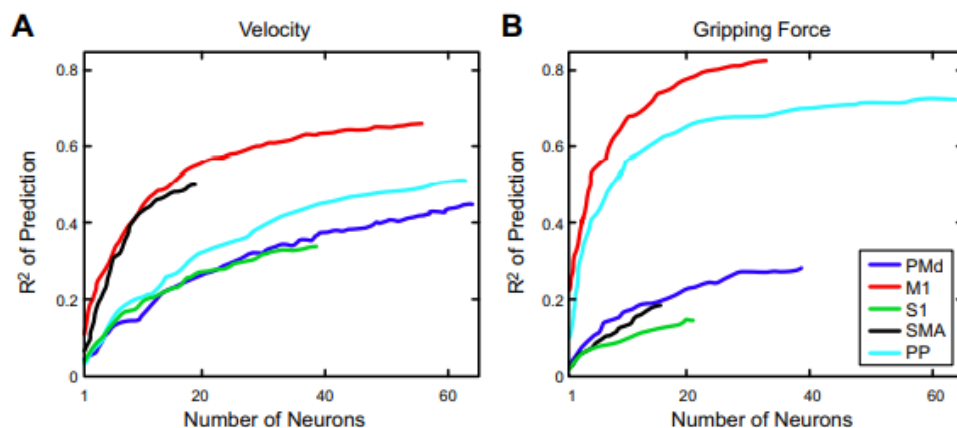


Figura 2.3. Neuronal dropping curves (NDCs) per la decodifica della velocità della mano (A) e della forza di afferraggio (B) relative ad un macaco. L'accuratezza nel decoding è espressa come coefficiente di determinazione  $R^2$  ed è funzione del numero di neuroni.

A livello computazionale risulta più conveniente avere una popolazione neuronale più ampia rispetto ad una con neuroni altamente specializzati perché, a causa del grande numero di input, essa permette al sistema nervoso di generare molte potenziali risposte differenti. Quindi, secondo il principio di "neural degeneracy", un insieme di neuroni può produrre molteplici risposte differenti, e un dato output può essere espresso da più gruppi di neuroni, il che irrobustisce e migliora la flessibilità della codifica dell'attività neurale.

Infine, il principio di "conservation of firing" spiega che il livello di scarica neuronale di una certa popolazione deve rimanere costante a causa del vincolo metabolico creato da un limite

massimo di energia usufruibile dal cervello, perciò se l'attività di scarica di alcune cellule aumenta per codificare un parametro, altre cellule devono necessariamente ridurla. Come conseguenza, la risposta neurale ad un evento dipende dalle circostanze all'interno delle quali l'evento si svolge (principio del "context"), e le differenze nelle trame neuronali prodotte in relazione ad uno stesso fenomeno ma sotto condizioni diverse riflettono l'abilità del cervello di contestualizzare le informazioni.

### 3. BRAIN-MACHINE INTERFACES

Le Brain-Machine Interfaces (BMI), chiamate anche Brain-Computer Interfaces (BCI) se utilizzate con esseri umani, combinano metodi, approcci e concetti derivanti dalla neurofisiologia, dall'informatica e dall'ingegneria per stabilire un collegamento real-time bidirezionale tra un cervello funzionante ed attuatori artificiali [12]. Sono macchine, anzi sistemi, nati con lo scopo di creare nuovi paradigmi e protocolli per investigare le dinamiche dei circuiti neurali ed esplorare nuove tecnologie per recuperare la mobilità degli arti superiori ed inferiori o del corpo nella sua interezza. Negli ultimi 25 anni, però, le BMI sono state a lungo utilizzate per una terza finalità, ovvero come strumento di riabilitazione nel caso di malattie neurodegenerative, tra cui l'ictus.

Le BMI sfruttano diversi tipi di segnali cerebrali, rilevati con diverse modalità, per comandare vari attuatori artificiali (sistemi di comunicazione digitale, esoscheletri, arti robotici, sedie a rotelle, droni...) e dispositivi medici, o eventualmente coordinare direttamente i propri muscoli tramite la *functional electric stimulation* (FES) [Figura 3.1].

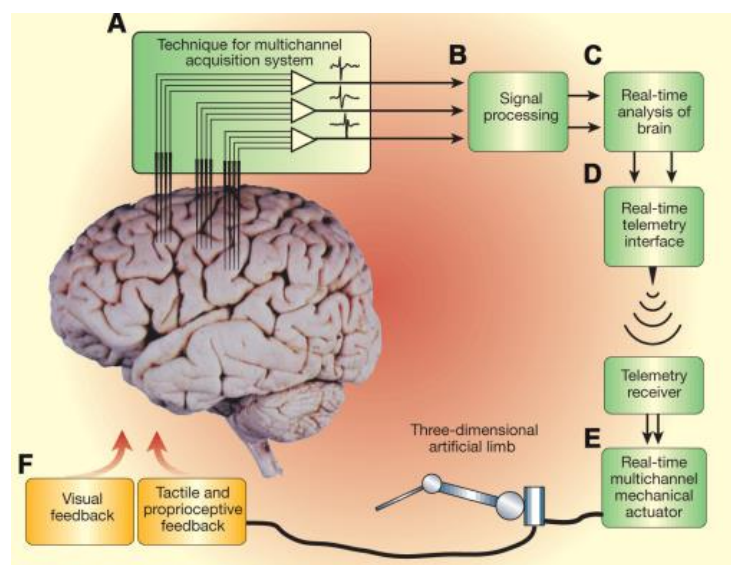


Figura 3.1. Schema di una Brain-Machine Interface invasiva, sistema che rileva i segnali penetrando nel tessuto cerebrale. Le registrazioni intracraniche sono sfruttate per campionare l'attività extracellulare di centinaia di neuroni in più aree corticali coinvolti nel controllo del movimento di un braccio. L'attività viene processata in real-time da una serie di decoder che estraggono dei parametri motori dai segnali cerebrali: l'output dei decoder è usato per permettere al paziente di coordinare il braccio robotico.

In base all'obiettivo della macchina e al suo grado di evoluzione, esse possono anche fornire un feedback sensoriale al paziente, di tipo tattile o propriocettivo, visivo, o direttamente applicato alla corteccia sensoriale primaria del paziente tramite microstimolazione diretta intracorticale (ICMS). Sono quindi generalmente divise in 3 sezioni distinte [13]:

- Recorder: sistema di registrazione dell'attività cerebrale che comprende elettrodi;
- Decoder: filtri o altri dispositivi che decodificano, analizzano ed elaborano i segnali per ricavare un algoritmo funzionale;
- Effector: attuatore esterno utilizzato per eseguire il compito per cui sono state realizzate.

### **3.1. Storia**

L'evoluzione delle BMI è strettamente collegata all'invenzione di metodi sempre più sofisticati di registrare l'attività cerebrale e di processarla adeguatamente per garantire un controllo efficiente sui dispositivi di output.

Una componente essenziale dell'architettura BMI fu posta da John Lilly intorno al 1950. Egli impiantò centinaia di elettrodi sulla superficie piaie della corteccia o a livello intracorticale alle scimmie, registrò il potenziale spontaneo durante varie attività, e a sua volta applicò un potenziale esterno ad esse, suscitando movimenti sia nelle scimmie sveglie sia in quelle anestetizzate, osservando che le risposte motorie potevano essere colte in vari siti corticali tra cui la corteccia motoria primaria (M1) e sensoriale primaria (S1). Concluse che non c'era una nitida separazione tra queste regioni corticali, inizialmente assunte univocamente motoria o sensoriale, perciò nominò l'area "corteccia sensomotoria". [14]

Un altro passo avanti fu l'introduzione dell'"EEG biofeedback" o "neurofeedback" negli anni '60. In diversi studi sperimentali ai soggetti venivano forniti indicatori della propria attività neurale, ad esempio un feedback acustico o visivo derivante dalle registrazioni EEG, in modo tale che i pazienti assumessero controllo su di essa. Un esempio chiave fu quello di Grey Walter, che attraverso un migliaio di elettrodi circa registrò sulla corteccia motoria i *Bereitschaftspotentials*, cioè i potenziali che precedono i movimenti, mentre il paziente premeva ritmicamente un bottone per mandare avanti le figure su un proiettore. I segnali della durata approssimativa di mezzo secondo erano abbastanza ampi da essere colti dall'apparecchiatura. Successivamente, Walter creò un collegamento diretto tra il proiettore e la corteccia motoria di ogni paziente, disconnettendo il bottone dal sistema, e scoprì che le figure sul proiettore venivano aggiornate prima che il paziente compisse il movimento, perciò l'azione proveniva direttamente dall'attività cerebrale del soggetto. Fu il primo esperimento di ciò che poi venne chiamato "brain control". [15]



Entro la metà degli anni '70, i segnali intracorticali iniziarono ad essere utilizzati per controllare attuatori artificiali. Un esperimento con una scimmia che attraverso elettrodi impiantati in M1 imparò a muovere un cursore su un display LED usando solo la sua attività neurale fu la prima dimostrazione di “real-time neural control”. [16] Vennero testati i primi sistemi che permettevano di cogliere l'attività di un singolo neurone, modularla e convertirla in feedback, oppure quelli che estraevano segnali dalla corteccia motoria e li sfruttavano come neurofeedback (attraverso una stimolazione elettrica), applicandoli al sistema nervoso centrale o ai nervi periferici, come tentativo precoce di creare BMI sensoriali per aiutare i pazienti colpiti da disordini neurologici con conseguenti deficit sensoriali, in modo tale da riacquistare un'adeguata percezione.

Dopo circa 20 anni di declino dovuto alla mancanza di innovazioni tecnologiche, le BMI ripresero il loro sviluppo alla fine del secolo scorso, in particolare con l'introduzione di nuovi multi-elettrodi costituiti da filamenti metallici flessibili chiamati *microwires* disposti in un array planare o a fascio. La punta smussata di questi fili in acciaio inossidabile, infatti, era in grado di registrare l'attività di un singolo neurone per settimane, anche mesi. Tali array iniziarono ad essere impiantati prima in una zona cerebrale registrando simultaneamente più neuroni, e poi in più zone diverse nello stesso istante. Nel 2000 Nicolelis et al. [17] riuscirono a registrare l'attività di 100 neuroni contemporaneamente distribuiti in aree corticali distinte, introdussero una nuova rappresentazione standard per raffigurare i risultati neurofisiologici degli studi BMI - *neuronal dropping curve* - e introdussero per la prima volta questo termine come noi lo intendiamo oggi.

Nel 2004 Nicolelis et al. [18] verificarono che gruppi di neuroni subcorticali registrati simultaneamente potevano essere usati per estrarre i movimenti della mano, inizialmente su una scimmia e poi sugli umani, con i soggetti coscienti; nel 2009 ci fu il tentativo di decodificare la cinematica della camminata bipede delle scimmie. Il 2011 vide la prima implementazione di un metodo per una ICMS multi-canale come strumento per dare un diretto feedback tattile a S1 all'interno di un sistema BMI, creando un nuovo paradigma chiamato *Brain-Machine-Brain Interface* (BMBI) [19]: in questo caso il macaco svolgeva un task di discriminazione tattile utilizzando una BMBI che generava sia comandi motori sia segnali di feedback diretti al cervello del primate. In parallelo a questi sviluppi, sono stati fatti molti sforzi per implementare migliori algoritmi decodificatori real-time, in modo tale da migliorare l'accuratezza del sistema e raggiungere velocità di trasferimento dati più elevate: questa è una delle sfide maggiori per i laboratori anche attualmente.

Se le BMI intracraniche sono state implementate quasi esclusivamente sugli animali e solo recentemente vengono applicate su umani, le tecniche di BMI non invasive sono già molto diffuse. Il primo esperimento che dimostra la capacità di un uomo di controllare un robot risale al 1988, sfruttando l'apertura/chiusura degli occhi e la registrazione dei segnali cerebrali tramite EEG. [20]

### **3.2. Classificazione BMI**

La classificazione delle BMI può avvenire secondo molteplici parametri, il più rilevante dei quali è l'invasività. La differenza tra sistemi invasivi (o intra-cranici) e non invasivi riguarda principalmente la sicurezza del paziente, poiché una BMI invasiva richiede una procedura neurochirurgica che comprende l'apertura del cuoio capelluto e del cranio per penetrare nel tessuto cerebrale, anche solo per pochi millimetri, per rilevare più accuratamente le caratteristiche dei segnali. Queste procedure comportano un rischio di danneggiamento del tessuto e di infezione, specialmente se l'impianto non è completamente contenuto all'interno del corpo ed ha anche componenti esterni, come nelle recenti applicazioni in cui ci sono fili che collegano gli elettrodi a sistemi di registrazione extra-cranici. Le BMI non invasive utilizzano elettrodi posti sul cuoio capelluto, non comportano grandi rischi e sono posizionati tramite una procedura semplice. Sono largamente le più utilizzate sin dai primi esperimenti sugli umani e anche le più pratiche, ma dall'altro lato colgono segnali di qualità inferiore poiché l'EEG, la tecnica in assoluto più utilizzata per la registrazione, rileva un'attività cerebrale attenuata e filtrata, corrispondente a decine di migliaia di neuroni. Il segnale attraversa l'osso e la cute prima di essere rilevato, e ciò comporta sia una risoluzione spaziale ridotta sia la impossibilità di eseguire dei task collegati direttamente a piccoli gruppi di neuroni, cosa possibile con le BMI invasive, i cui sensori sono posti molto più vicino alla sorgente del segnale. Tali sensori sono in grado di cogliere, campionare e discriminare l'attività di centinaia di neuroni corticali, registrare i cosiddetti *local field potentials*, ovvero la combinazione dei potenziali di decine di migliaia di neuroni, ma possono anche essere sfruttati per l'applicazione di stimoli elettrici esterni, che in base all'area stimolata influenzano l'attività motoria, sensoriale o cognitiva.

Attualmente, la scelta tra una tipologia e l'altra dipende strettamente dalla task da eseguire, ma per limiti etici, di praticità e di portabilità, le BMI non invasive sono ancora le più utilizzate per la riabilitazione motoria post-ictus. Inoltre, per quanto riguarda i metodi di acquisizione del segnale cerebrale, oltre all'elettroencefalografia (EEG) possono essere utilizzate la magneto-encefalografia (MEG), la risonanza magnetica funzionale (fMRI) o la spettroscopia funzionale del vicino infrarosso (fNIRS).

Un approccio intermedio è la elettrocorticografia (ECoG), considerata come un metodo semi-invasivo che richiede una craniotomia ma non prevede sensori intracorticali. In tale tecnica viene utilizzata una griglia di elettrodi piazzata sulla superficie del cranio, e a seconda che la dura madre rimanga intatta o meno si parla di *epidural ECoG* o *subdural ECoG*. Gli elettrodi utilizzati possono durare anche anni, hanno risoluzione spaziale e temporale migliori rispetto all'EEG ma al pari di questi non sono in grado di cogliere affidabilmente potenziali di un singolo neurone. La ECoG-based BMI è una tecnica in forte rampa di lancio, un'alternativa importante ai sistemi non invasivi, in attesa che le tecniche completamente invasive raggiungano un rapporto benefici-rischi molto più elevato.

Le BMI possono essere suddivise anche in base alla funzione che intendono sviluppare o emulare, e quindi ci sono le motorie, le sensoriali, le sensomotorie o bidirezionali (che includono le prime due) o cognitive. Sistemi che abbinano più aree funzionali diverse vengono definiti *Brainet*. Ulteriori classificazioni possono essere fatte in merito al design della BMI, con sistemi indipendenti (o endogeni) in cui i soggetti iniziano e controllano volontariamente l'azione che può anche essere svolta senza stimoli esterni, dipendente (o esogena) da uno stimolo esterno o passiva, che decodifica segnali cerebrali in assenza di attività da parte del paziente.

### **3.3. Tipologie di segnali**

#### **3.3.1. Segnali ottenuti in maniera non invasiva**

Le tecniche non invasive sono largamente più utilizzate rispetto a quelle invasive, nonostante abbiano un rapporto segnale-rumore inferiore, sia per ragioni etiche e di praticità sia perché possiedono una risoluzione temporale sufficiente a rilevare l'andamento di molti segnali di interesse. L'EEG, la più diffusa, ha una risoluzione dell'ordine di qualche millisecondo ed è ottima per registrare segnali come quelli coinvolti nel processo motorio, i quali hanno un periodo di decine di millisecondi e non sono legati a processi che richiedono movimenti specifici, quindi sono registrabili anche in pazienti immobilizzati. [21]

Vengono misurati complessivamente milioni di neuroni. Per comunicare, i neuroni presinaptici rilasciano neurotrasmettitori nello spazio che li separa da quelli post-sinaptici, cioè la sinapsi. I neurotrasmettitori potranno avere un effetto eccitatorio o inibitorio sul neurone post-sinaptico; se l'effetto eccitatorio è sufficiente si genera un potenziale d'azione che si propaga lungo l'assone, verso altri neuroni. L'EEG non riesce a cogliere singoli potenziali d'azione, ma il voltaggio del potenziale post-sinaptico delle cellule della corteccia,

quando gli eventi sono simultanei, è abbastanza elevato perché possa essere colto dagli elettrodi.

### 3.3.1.1. P300

Il P300 *event-related potential* (ERP) è uno dei più utilizzati nelle BMI a causa della sua ampiezza e del fatto che viene suscitato da stimoli sensoriali (visivi, tattili, acustici). Il nome P300 riflette la polarità e la frequenza con cui il segnale stesso si presenta dopo lo stimolo iniziale: è una deflessione del segnale EEG positiva che raggiunge il suo picco ad una latenza di circa 300ms, variabile a seconda delle condizioni. Una maggior deflessione, positiva o negativa, è associata ad una più intensa attività neurale [Figura 3.2]. Questo segnale è suscitato attraverso un algoritmo “oddball”: al paziente sono sottoposti stimoli con frequenza fissa, come di sottofondo, intercalati da stimoli nuovi ed improvvisi, gli “oddball”. Man mano che gli eventi improvvisi diminuiscono l’ampiezza del P300 aumenta, quindi la probabilità di ottenere uno stimolo adeguato può essere bilanciata ed adeguata ai task per eliminare il rumore dello stimolo in sottofondo. Pare che la parte precoce di questo stimolo, la P3a, sia collegata all’attenzione posta dal soggetto verso uno stimolo per confrontarlo con quelli precedenti. Se lo stimolo viene riconosciuto come differente, è presente anche la parte tardiva, chiamata P3b; questa associazione è però ancora in fase di studio.

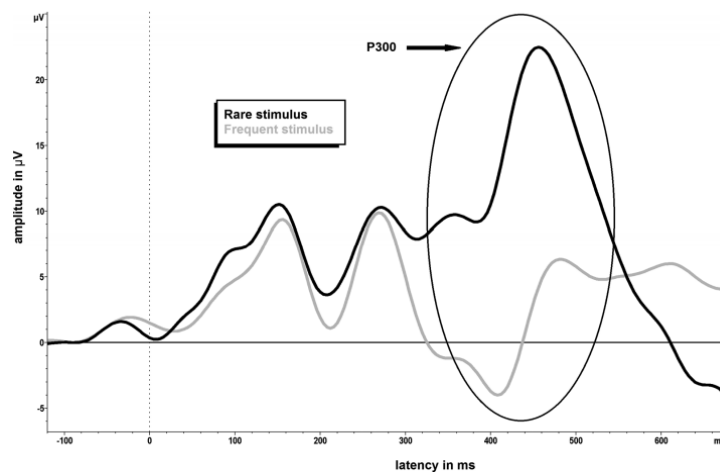


Figura 3.2. P300 ERP.

### 3.3.1.2. Auditory and visual evoked potentials

Al contrario dei P300, la cui importanza risiede nell’andamento del voltaggio nel tempo, il controllo della BMI che sfrutta gli *steady state evoked potentials* (SSEPs) consiste nella valutazione della componente di frequenza del segnale EEG, associata al task eseguito. In particolare, quelli visuali (SSVEPs) utilizzano oscillazioni cerebrali ritmiche che sono

modulate attraverso uno stimolo visivo riproposto ad una certa frequenza fissata come una luce tremolante. Durante questi protocolli si possono notare degli SSVEPs costanti, che causano scariche neuronali sincrone in risposta allo stimolo visivo. Ciò produce una risposta robusta nel tempo, costante in ampiezza e fase. Gli SSVEPs sono periodici in natura, con una frequenza di stimolazione tra 8-30Hz. Quando in un esperimento vengono presentati più stimoli contemporaneamente a frequenza diversa, la frequenza di stimolazione che è attesa dal soggetto induce un elevato grado di sincronia dell'attività neurale; tramite un'analisi di tempo-frequenza si osserva che, in questo caso, l'energia della banda di frequenza di interesse è aumentata al pari della risoluzione temporale, rispetto alle altre frequenze di interesse minore. Gli stimoli a diversa frequenza sono applicati in diversi punti del campo di vista per permettere l'opportuna attenzione al rapporto stimolo-frequenza. Gli *auditory steady state response* sono invece potenziali in risposta ad uno stimolo acustico come una serie di click a frequenza tra 20-100Hz, localizzati nella corteccia uditiva primaria/secondaria con oscillazioni che vengono modulate dalla frequenza dello stimolo, ma sono meno diffusi nel BMI control rispetto agli SSVEP.

### **3.3.1.3. Modulazioni sensomotorie**

Le oscillazioni sensomotorie (SMR) sono modulate attraverso movimenti fisici/immaginati, durante i quali la mente ricrea un'azione senza svolgerla effettivamente, senza rispondere a stimoli esterni, e sono riferite all'attività elettrica ripetitiva e sincrona dei neuroni. Con il cervello a riposo, un elevato numero di neuroni produce un'attività ritmica sincronizzata a circa 8-12 Hz per governare il processo corticale del controllo di utilizzo energetico. Ma quando un individuo viene coinvolto in un'attività di vario genere la sincronia neuronale diminuisce, in quanto i neuroni effettuano scariche a diverso ritmo per eseguire il task. Vari compiti motori o cognitivi, quindi, sono usati per modulare il livello di energia di differenti bande di frequenza colte dall'EEG, come i segnali alpha ( $\mu$ , se registrati nella corteccia motoria, 8-12 Hz), beta (18-26 Hz) e gamma (>35 Hz). Ogni ritmo è identificato dal suo intervallo di frequenza e dal luogo del cuoio capelluto in cui è prelevato. Quando il cervello è a riposo si ha un incremento di potenza delle alpha, e il fenomeno è chiamato "event-related synchronization" (ERS), quando compare un task l'attività sincrona diminuisce e si parla di "event-related desynchronization" (ERD) [Figura 3.3]. Non sono sempre registrabili a causa delle differenti forme e posizioni della corteccia, ma se sono rilevabili sono molto utilizzati perché non richiedono particolari abilità.

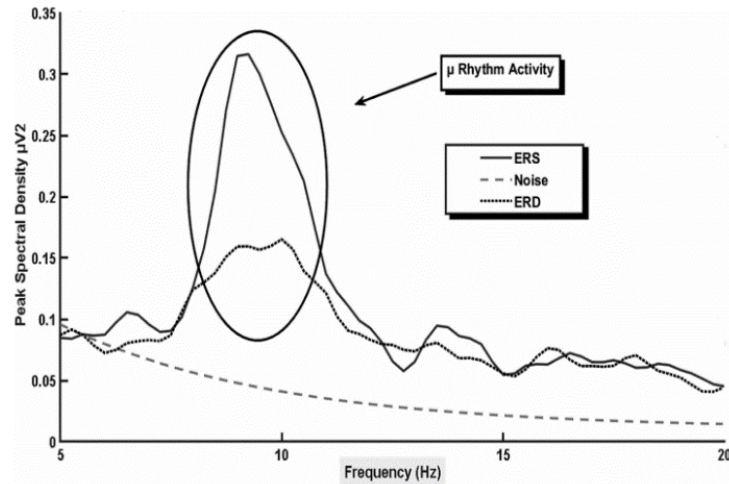


Figura 3.3. Il ritmo sensomotorio registrato sopra l'emisfero destro durante un movimento immaginario della mano sinistra. Il picco più alto denota un aumento della potenza della banda mu a riposo ("event-related synchronization"), il picco più basso evidenzia una "event-related desynchronization" durante la stessa azione.

### 3.3.1.4. Slow cortical potentials

Non è necessario possedere abilità fisiche particolari per un controllo volontario degli *slow cortical potentials* come la *contingent negative variation* (CNV), il che le rende utili nelle applicazioni con le BMI. I CNV sono potenziali corticali lenti (< 1 Hz) caratterizzati da un'ampiezza negativa del segnale EEG associato al grado di risveglio della corteccia durante un fenomeno di preparazione alla risposta o all'attenzione, oppure di *information processing*. Contiene componenti motorie e cognitive ed è suscitato nei cosiddetti paradigmi "go / no-go" durante i quali il segnale cresce (in negativo) tra un primo spunto di avvertimento e lo stimolo vero e proprio. Durante un tipico paradigma il primo stimolo informa il soggetto se dovrà compiere il task o meno quando arriva il secondo stimolo. Tra i due stimoli, il CNV può essere diviso in due fasi: la O-wave iniziale, associata al risveglio e al processo delle caratteristiche dello stimolo cognitivo, e la E-wave tardiva, associata al task e al grado di attenzione posto dal soggetto [Figura 3.4]. La fase tardiva riflette anche la preparazione dei neuroni motori, influenzata da fattori come la complessità dell'azione. La produzione di CNV è connessa a molteplici processi, legati a più aree cerebrali, e la maturazione del sistema di attenzione del lobo frontale può spiegare perché l'ampiezza del CNV cresce in negativo durante l'apprendimento e anche durante l'adolescenza. In questa categoria di segnali troviamo anche i *Bereitschaftspotential*, studiati durante i movimenti autoimposti che l'individuo esegue a proprio piacimento e ritmo, senza influenze esterne.

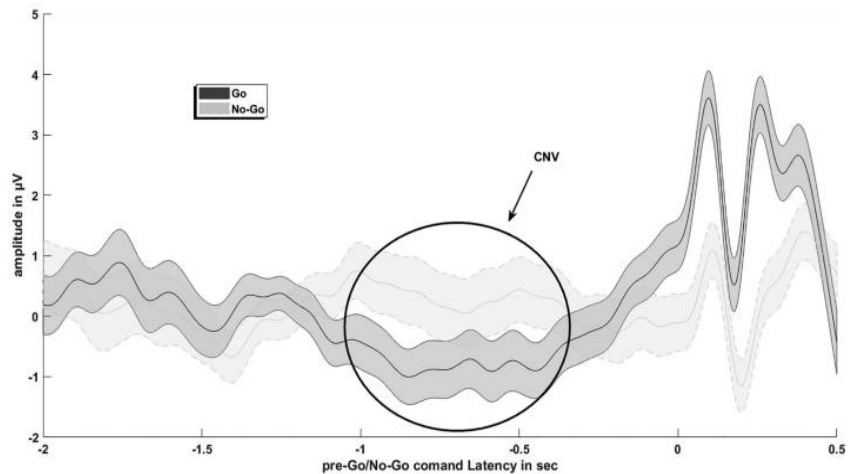


Figura 3.4. CNV, mostrando una deflessione negativa del segnale EEG prima della preparazione al task.

### 3.3.2. Segnali ottenuti in maniera invasiva

I segnali intracorticali possono essere separati in potenziali d'azione, detti *spikes*, filtrando a frequenze nell'intervallo [300; 12000 Hz], oppure in *local field potentials* (LFPs) attraverso filtri passa banda [0.5; 300 Hz]. Gli spikes sono ulteriormente divisi in *single-unit*, relativi ad un solo neurone, e *multi-unit* (MSPs): i primi contengono generalmente le maggiori informazioni riguardo ai parametri motori in azioni come la torsione di un'articolazione e l'avvicinamento ad un oggetto, gli MSPs forniscono essenzialmente gli stessi dati ma rappresentano anche un segnale continuo di controllo, usando la potenza della banda [300; 6000 Hz]. I LFPs, invece, rappresentano la combinazione del potenziale post-sinaptico di migliaia di neuroni e trasportano informazioni relative al movimento e all'attività muscolare. Il più alto contenuto informativo risiede nella banda [70-300 Hz] alta-gamma o nella banda [0.5; 4 Hz] delta; in quest'ultimo caso si parla di *local motor potentials* (LMPs). Nelle applicazioni cliniche i LFPs hanno caratteristiche importanti come longevità e stabilità e sono vantaggiosi rispetto agli spikes perché coinvolgono ampiezze di banda minori, e di conseguenza è necessaria meno potenza per il loro utilizzo. [22]

## 3.4. Strumentazione e software

### 3.4.1. Registrazione

#### 3.4.1.1. Elettrodi in BMI non invasive

Il sistema di registrazione dei segnali EEG è l'elettroencefalografo, costituito da un'unità di acquisizione dei segnali misurati sullo scalpo, da una di elaborazione dei segnali e da una di visualizzazione/memorizzazione dei dati [23]. L'unità di acquisizione adotta elettrodi

tipicamente alloggiati su una apposita cuffia adattata sulla testa del paziente oppure fissati sulla cute con l'ausilio di collarini adesivi. Gli elettrodi possono essere:

- A coppetta, in stagno e in argento rivestito da cloruro di argento del diametro di 10mm;
- In Ag/AgCl biadesivi monouso (2x3 cm e 1.5x2 cm);
- Elettrodi ad anello in acciaio inossidabile;

Innanzitutto è necessario pulire e sgrassare la regione con un'apposita pasta abrasiva che attraverso frizione meccanica provoca una dermoabrasione con lo scopo di rimuovere cellule morte; poi si procede con l'applicazione degli elettrodi, il cui interno viene riempito con un gel elettroconduttore che ha il duplice scopo di creare un contatto ottimale elettrodo-cute e di compensare eventuali movimenti mantenendo l'adesione costante. Gli elettrodi devono avere tassativamente impedenze inferiori a 5k $\Omega$ ; in caso contrario si ripete la procedura.

Per l'apposizione degli elettrodi si ricorre a 2 derivazioni standard. Nella derivazione *monopolare* un elettrodo è posto in un sito attivo mentre l'altro (elettrodo di riferimento) in un sito elettricamente neutro (lobo dell'orecchio, il mento, punta del naso), e in tal caso il potenziale di ogni elettrodo viene misurato rispetto all'elettrodo neutro o alla media di tutti gli elettrodi. Questo tipo di registrazione evidenzia pertanto il livello assoluto di attività elettrica sottostante il sito attivo. Nella derivazione *bipolare* entrambi gli elettrodi sono posti su siti attivi dell'area di interesse e il segnale rilevato corrisponde alla differenza che emerge tra le attività dei due siti.

Convenzionalmente, gli elettrodi sono posizionati sulla cute avendo cura di rispettare alcune corrispondenze tra aree corticali e sito di apposizione; a questo scopo si segue la dislocazione standardizzata nota come *Sistema Internazionale Standard 10/20*. Esso prevede il posizionamento di 21 elettrodi sulla superficie dello scalpo, secondo la modalità convenzionale mostrata in [Figura 3.5]. Le posizioni sono determinate come di seguito descritto. Si considerano due punti di riferimento: il *nasion*, ovvero l'avvallamento tra naso e fronte a livello degli occhi, e l'*inion*, ovvero la protuberanza alla base del cranio sulla linea mediana della testa. Da questi punti viene misurata la lunghezza del cranio sui piani trasversale e mediano: le posizioni degli elettrodi sono determinate dividendo queste lunghezze in intervalli del 10% e 20% del valore totale.



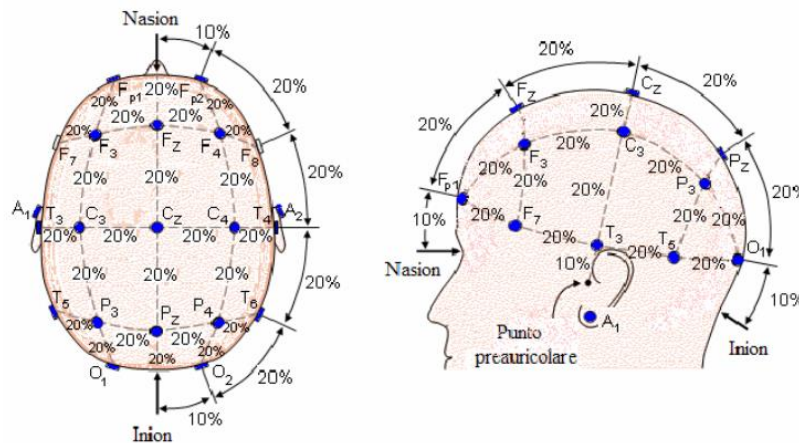


Figura 3.5. Standard internazionale 10/20 per il posizionamento degli elettrodi EEG sullo scalpo

Il cervello non emette solo segnali elettrici ma anche magnetici: la magnetoencefalografia (MEG) rileva campi magnetici molto deboli, dell'ordine dei picoTesla, prodotti principalmente dalla corrente che scorre all'interno dei neuroni corticali. Sono necessari magnetometri molto sensibili. I primi erano del tipo *copper-induction coil*, rimpiazzato dal *superconducting quantum interference devices* (SQUIDS) e recentemente da un magnetometro atomico basato sulla *spin-exchange-relaxation-free* (SERF). La MEG ha migliore risoluzione temporale e spaziale dell'EEG perché le disomogeneità elettriche dovute al tessuto cerebrale sono concentriche, di cui i segnali magnetici risentono meno, ma può essere usata solamente in strutture schermate magneticamente. Alcune MEG-based BMI sono state implementati per pazienti colpiti da ictus e tetraplegia.

### 3.4.1.2. Elettrodi in BMI invasive

Nei laboratori di Nicoletis et al., per esperimenti sui primati, la configurazione attuale degli elettrodi è volumetrica, con impianti mobili chiamati *recording cubes*. Un cubo è realizzato con una griglia di tubi guida, in poliimmide. La griglia è una matrice 10x10 con 1mm di spazio tra tubi adiacenti, uno spazio ottimale per effettuare registrazioni nella corteccia delle scimmie, dove una densità maggiore sarebbe dannosa. I tubi guida sono contenuti in un astuccio plastico che comprende anche un array di viti utilizzate per muovere i microelettrodi. Ci sono dai 3 ai 10 microelettrodi per tubo, con lunghezza diversa per porsi a differenti profondità nelle aree corticali e subcorticali e per adattarsi a qualsiasi tipo e struttura di corteccia. Nella fase di penetrazione, i microfilamenti dentro ogni tubo si muovono come un insieme, in cui il microelettrodo più lungo funge da guida e attraversa per primo il tessuto con la sua punta conica, mentre gli altri possiedono punta conica o smussata. Ogni cubo è compatto ( $0.22 \text{ mm}^2$  per canale) e leggero (11.6 g); ci sono fino a 10 microfilamenti per tubo, quindi 1000 potenziali sensori. Ogni microfilamento registra uno o due neuroni, e siccome

nelle analisi si impiantano 4 o 8 cubi in un soggetto si arriva ad un potenziale di 16000 neuroni campionati simultaneamente. I microelettrodi sono realizzati in acciaio inossidabile rivestito da poliimmide, con diametro di 30-50 $\mu$ m, che garantiscono ottima qualità di registrazione e longevità.

Un'alternativa ad essi è l'*Utah Probe*, un array di 100 microelettrodi rigidi in uno schema fisso. Ogni microelettrodo è un ago in silicone lungo circa 1.5 mm, ricoperto da poliimmide mentre nella punta c'è un rivestimento di platino; i contatti elettrici tra gli aghi sono in oro. Un inserimento lento all'interno del cranio provoca un'incompleta penetrazione degli aghi a causa dell'effetto "bed of nails", per cui l'array viene attualmente spinto ad alta velocità nella corteccia tramite una pistola pneumatica. Nonostante l'*Utah Probe* sia l'unico impianto a microelettrodi approvato dall'FDA (Food & Drink Administration) per applicazioni sugli umani, la tecnica è poco utilizzata sia per ragioni etiche sia per una biocompatibilità non eccelsa.

I tentativi di migliorare la struttura precedente sono stati molteplici, finalizzati soprattutto alla minimizzazione dei movimenti tra impianto e cervello. Sono stati implementati impianti flottanti e non ancorati, sorretti da una gabbia flessibile, oppure microelettrodi polimerici più flessibili rispetto ai microfilari, che però richiedono tecniche particolari di inserimento che prevedono di fondere la punta dell'elettrodo col tessuto cerebrale attraverso materiali biodegradabili che vengono poi dissolti. Per registrare all'interno di un volume, si sfruttano più punti di registrazione sulla lancia di un elettrodo o si utilizzano i *tetroidi*, 4 microfilari intrecciati con punta smussata e lunghezza diversa: ogni forma d'onda campionata da un filo ha un'ampiezza diversa a seconda della distanza tra filo e neurone e ciò permette un migliore smistamento dei singoli neuroni. In generale, poi, l'avvento dei nano-materiali può condurre ad un miglioramento della biocompatibilità e delle proprietà tecnologiche degli elettrodi, come nel caso dei nano-tubi di carbonio che diminuiscono l'impedenza d'ingresso e migliorano il trasferimento di carica.

In passato sono stati utilizzati gli elettrodi neutrofici, con cavi di vetro con 3-4 fili d'oro isolati col teflon attaccati ad esso, resi biocompatibili attraverso l'uso di fattori neutrofici che stimolano la crescita di neuriti sulla punta, i quali crescono nel cono e vengono mielinizzati. I coni sono inseriti a 45° nella corteccia. Un'altra opzione riguarda i *neural dust*, sensori piccolissimi (10-100  $\mu$ m) che colgono il potenziale neuronale extra-cellulare e lo comunicano tramite ultrasuoni ad un interrogatore posto sotto il cranio. In alternativa ci sono elettrodi vascolari, già utilizzati in medicina e che potenzialmente sono molto utili potendo entrare nei capillari e registrare a diretto contatto con i neuroni senza rompere la

barriera sangue-cervello, o elettrodi ottici, basati su indicatori sensibili al voltaggio, al calcio o a coloranti fluorescenti, i cui segnali vengono monitorati attraverso videoregistrazioni. Queste ultime tecniche sono di difficile applicazione clinica, per problemi durante l'innesto, tecnologia non adeguata o semplicemente per la mancanza di studi a riguardo.

### **3.4.2. Amplificazione, elaborazione e trasmissione**

Il preamplificatore è posto solitamente vicino alla testa del soggetto ed è chiamato *headstage*. Esso produce un'iniziale amplificazione (guadagno da 1 a 20), diminuisce l'impedenza d'uscita e riduce il rumore aggiunto alla successiva fase di trasmissione del segnale. L'uscita dell'*headstage* può essere sia analogica che digitale. Tramite rete wireless o cablata esso è connesso ad un'unità esterna di elaborazione che esegue un'ulteriore amplificazione e/o filtraggio. Nel caso in cui il segnale sia analogico viene digitalizzato, poi viene mandato ad un computer per un'altra fase di elaborazione che include anche la decodifica dei task.

### **3.4.3. Decodifica**

I moderni algoritmi computazionali delle real-time BMI, chiamati decoder, trasformano l'attività neurale in segnali applicabili nella comunicazione tra il soggetto e gli attuatori artificiali. Questi decoder utilizzano un'ampia gamma di metodi statistici e di *machine-learning*. Gli algoritmi di decodifica usati nelle BMI sono della classe *multiple-input and multiple output* (MIMO) in cui più input sono forniti dai canali di registrazione e gli output corrispondono alle variabili controllate dalla BMI o ai segnali con cui si comunica con il mondo esterno.

Un decoder applica un algoritmo di trasformazione per calcolare le variabili di output. Spesso, l'algoritmo ha molti parametri indipendenti che occorrono essere settati per avere una lista molto più ridotta di variabili di output: l'operazione di assegnazione dei parametri è chiamata "decoder training". Il metodo tradizionale per eseguire ciò consiste nel campionare un insieme di dati di input la cui relazione con segnali neuronali e risposte del sistema è determinata. La performance del decoder è valutata comparando i parametri effettivi della macchina con i valori ricavati dal decoder provenienti dai segnali neuronali; quando il decoder raggiunge la massima efficienza comincia l'utilizzo della BMI, e i parametri necessari per controllare un dispositivo esterno vengono presi unicamente dalla decodifica in tempo reale dell'attività neurale.

Il passaggio dalla fase di "training", in cui il soggetto esegue movimenti ben chiari e predefiniti, a quella di "brain control", in cui l'attuatore esterno è coordinato solo dall'attività

cerebrale e non più tramite interazione fisica, è accompagnato da cambiamenti nel movimento del soggetto: nel caso delle scimmie, ma anche degli umani, si tende a diminuire o eliminare il movimento degli arti quando si opera in modalità “brain control”. Inoltre la distribuzione delle scariche neuronali nella corteccia cambia significativamente durante la transizione, con aumento della connettività tra neuroni e alterazione della direzione preferenziale delle scariche. Se da un lato l’obiettivo è esattamente quello di sviluppare un algoritmo perfettamente valido in assenza di movimenti, dall’altro il passaggio da una fase all’altra può deteriorare la performance del decoder perché è stato allenato sotto altre condizioni di lavoro. Soluzione a questo tipo di problema può essere quella di eliminare la fase di “training” e promuovere l’adattamento del decoder con parametri arbitrari che vengono modificati durante l’esperimento, oppure evitare già in partenza movimenti palesi e sfruttando esclusivamente osservazioni passive e/o l’immaginazione del movimento di una propria parte del corpo, il cosiddetto *motor imagery*.

I decoder lineari ricavano la variabile d’uscita come somma pesata dei valori neurali registrati. I parametri del movimento possono essere ricostruiti dalla registrazione della scarica di molteplici neuroni usando la *multiple linear regression*. Il contributo di ogni neurone alla popolazione di cui fa parte è definito come un vettore che punta nella cosiddetta “direzione preferita” del neurone, quella per cui il *firing rate* (attività di scarica) è massimo. Ogni vettore viene moltiplicato per il *discharge rate* del relativo neurone e il tutto è sommato per ottenere il vettore della popolazione: questo metodo è molto utile per estrarre continuamente la direzione del movimento dell’arto dall’attività di una popolazione di neuroni di M1. Nonostante l’utilizzo di questo approccio, esso non è ottimale perché il peso attribuito a ciascun neurone è scelto intuitivamente e senza il tentativo di minimizzare l’errore; inoltre i parametri derivano da un task e poi sono applicati a tutti gli altri, ipotesi che comporta degli errori perché le proprietà di attivazione dei neuroni variano da un task all’altro.

Un decoder lineare diffuso è il filtro *Wiener*, impiegato in numerosi studi BMI per estrarre la cinematica degli arti e altre variabili dall’attività della popolazione neurale. È un filtro che minimizza l’errore quadratico medio. L’output al tempo  $t$  è calcolato come la somma pesata dell’attività neuronale campionata in istanti definiti, chiamati *taps* o *lags*, prima di  $t$ . Il peso dei filtri è calcolato applicando la matrice di trasformazione ai dati relativi all’allenamento, incluse le registrazioni delle scariche neuronali e le variabili di interesse. Il numero totale dei pesi del filtro Wiener dipende dalla dimensione della popolazione e dal numero di taps: se ci sono  $N$  neuroni e  $T$  taps, il numero di pesi vale  $N \cdot T$ , strettamente legato al dimensionamento del decoder. Un eccessivo numero di pesi compromette l’accuratezza del

decoder perché si ha *overfitting* che introduce rumore: la performance viene deteriorata appena vengono applicati in ingresso segmenti diversi da quelli utilizzati per il “decoder training”. Per evitarlo, gli algoritmi di decoding incorporano metodi come la riduzione della dimensione e la regolarizzazione.

Il filtro *Kalman* riceve in input segnali neuronali e ha come variabili di stato le previsioni delle variabili comportamentali, come il filtro Wiener. Le variabili di stato includono posizione e velocità del braccio. Tale filtro aggiorna lo stato ad intervalli discreti, ogni 50-100 ms, e ogni aggiornamento prevede due fasi: la prima “predict step” fornisce una stima dello stato successivo partendo dallo stato precedente basandosi su un modello di transizione, chiamato *modello di movimento* nelle applicazioni con BMI; la seconda “update step” aggiusta la stima precedente basandosi sull’attività neurale appena ricevuta. Un’evoluzione è rappresentata dallo *unscented Kalman filter*, designato per maneggiare osservazioni non lineari e modelli di transizione di stato e rilevante per la decodifica perché non c’è linearità tra l’attività neurale e la cinematica degli arti.

Ulteriori modelli sono i *Point-Process Models*, che descrivono la probabilità di un neurone di produrre uno spike a partire dalla storia del neurone stesso, dal suo comportamento, dall’attività degli altri neuroni della popolazione e da stimoli esterni e spesso presentano migliore risoluzione temporale dei decoder precedenti, oppure le *Artificial Neural Network* (ANN) o nella versione dinamica le *Recurrent Neural Network* (RNN), in cui l’attività neurale è considerata funzione della storia della stessa ed è legata ai parametri motori. Oltre ad essi ci sono anche classificatori discreti che convertono l’attività neurale in scelte discrete, usate soprattutto in BMI non invasive dove il soggetto genera un limitato numero di output.

Gli algoritmi più recenti sono in grado di evolvere migliorando la performance della BMI mentre il soggetto compie i task, in tal modo si adattano alla particolare applicazione e stabilizzano la prestazione della macchina.

#### **3.4.4. Motor control**

Le motor-BMI estraggono comandi dal campionamento dell’attività neurale e mandano informazioni ad un dispositivo esterno che esegue i movimenti immaginati dall’operatore. Questi sistemi sono utilizzati per investigare le proprietà fisiologiche dei circuiti motori e l’impatto dell’allenamento e della plasticità sulle popolazioni neuronali.

Il design di queste BMI collega varie teorie di layout e di operazione. Il primo quesito è individuare la zona del cervello da cui prelevare i segnali che saranno convertiti in comandi motori per un attuatore esterno, quesito legato al ruolo differente delle aree cerebrali. Dal

momento che il sistema motorio è strutturato in una rete di neuroni altamente interconnessi, ci sono più aree cerebrali che possono fornire comandi motori. È un sistema gerarchico in cui la corteccia dirige funzioni avanzate o fondamentali, la regione sub-corticale gestisce azioni automatiche o meno complesse, il midollo spinale coordina funzioni minori e i riflessi. Varie teorie sul *motor control* hanno influenzato il design delle BMI, una su tutte il concetto di “body schema”, secondo la quale all’interno del cervello si crea un modello del nostro corpo che governa percezioni e attività motorie ed è continuamente aggiornato da informazioni sensoriali; questa teoria è alla base di altri modelli più moderni.

Le BMI che implementano le funzioni degli arti superiori sono quelle che hanno ricevuto la maggior attenzione nel corso degli anni vista l’importanza del movimento delle braccia. I primi sistemi operavano in una modalità *open-loop* senza alcun tipo di feedback sensoriale dall’attuatore, poi si passò ai *closed-loop* dove il soggetto riceve un feedback e può correggere la performance. Gli errori di performance nel passaggio tra “training” e “brain control” inizialmente sono elevati ma poi calano man mano che il soggetto impara ad effettuare il task senza movimenti fisici. In certi compiti che prevedono l’utilizzo di un arto robotico, la performance viene corretta da comandi che portano il braccio vicino alla traiettoria ottimale eseguendo una procedura di “error attenuation”, attenuazione che diminuisce nel tempo. Nel caso di deficit agli arti inferiori, invece, i dispositivi più adottati sono il tapis roulant e la carrozzina, utilizzati in applicazioni che mirano a ristabilire una corretta andatura oppure per curare pazienti severamente paralizzati.

La *functional electrical stimulation* (FES) è un approccio promettente per ripristinare le funzioni motorie dei pazienti paralizzati che prevede di utilizzare l’attività cerebrale del paziente per controllare la corrente di stimolazione che viene applicata ai muscoli del soggetto stesso, che poi genererà il movimento degli arti. La fattibilità di questo tipo di BMI è evidenziata dal fatto che l’attività elettromiografica dei muscoli di braccia e gambe può essere estratta direttamente dall’attività neurale di popolazioni corticali; inoltre studi in soggetti umani sani hanno dimostrato che una FES multicanale può replicare in maniera praticamente perfetta i movimenti di una mano. Le limitazioni riguardano fattori come la fatica muscolare e la difficoltà nell’ottenere una buona accuratezza dei movimenti senza un feedback in merito alla posizione e alla forza applicata.

### 3.5. Evoluzioni e ricerche attuali

Un sistema come quello delle Brain-Machine Interfaces ha enormi potenzialità di crescita anche per quanto riguarda la struttura e il collegamento tra le parti di cui è costituito: è un sistema altamente modulabile e scalabile in cui ogni sezione può essere ingegnerizzata a seconda dell'applicazione sempre con l'obiettivo di raggiungere la massima performance e, nel caso della riabilitazione motoria dopo un ictus, permettere al paziente di recuperare progressivamente le proprie funzioni agli arti.

Le *Brain-Machine-Brain Interfaces* (BMBI), o bi-directional BMI, ad esempio, eseguono sia l'estrazione dei segnali dall'attività cerebrale che la consegna di un feedback sensoriale al cervello. Un tipico esperimento effettuato nei laboratori di Lebedev e Nicolelis prevede che alcuni array di microelettrodi vengano impiantati permanentemente in M1 e S1 di una scimmia e venga fornita una ICMS diretta su S1. [19] La scimmia ha il compito di coordinare il movimento di un braccio virtuale sullo schermo posto davanti a lei, esplorando una serie di oggetti virtuali (2 o 3 cerchi grigi) che vengono proposti. Questi oggetti sono visivamente identici ma differiscono in termini di struttura artificiale, infatti trasmettono alla S1 stimoli diversi una volta che la mano si sovrappone ad essi. L'obiettivo della scimmia è trovare il cerchio associato ad una particolare trama virtuale, e mantenere la mano sopra esso. Inizialmente il task è svolto abbinando il movimento del braccio virtuale a quello reale, che controlla l'azione con l'uso di un joystick, poi si passa alla fase di "brain control", ed emerge che la performance è migliore quando il soggetto coordina il movimento solo attraverso i propri segnali cerebrali rispetto alla gestione del joystick. [Figura 3.6]

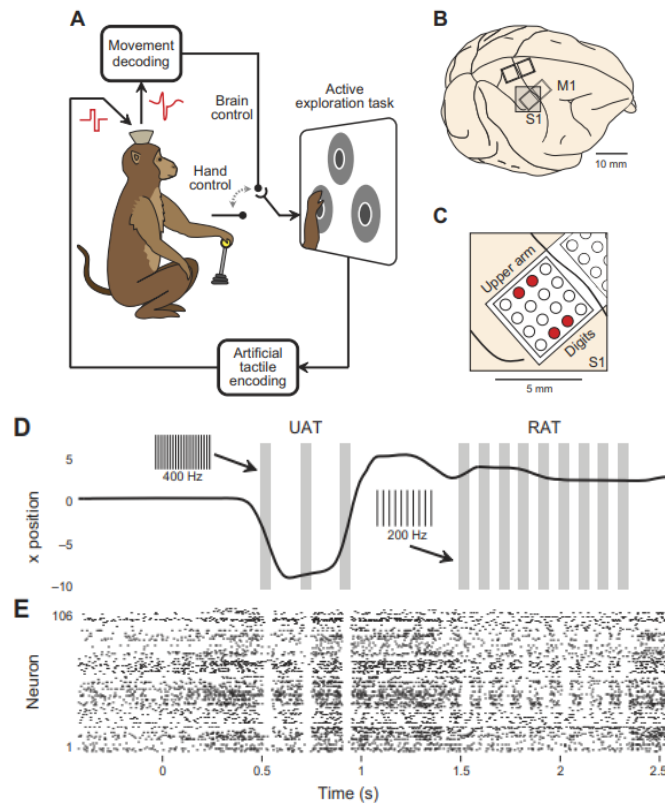


Figura 3.6: Brain-Machine-Brain Interface. A: set-up dell'esperimento. B: Posizione corticale dei microelettrodi impiantati. C: Microelettrodi utilizzati per la neurostimolazione. D: Posizione dell'arto virtuale durante una prova. La scimmia pone la mano inizialmente sulla trama che non gli garantisce la ricompensa (*unrewarded artificial texture*, UAT), poi seleziona quella corretta (*rewarded artificial texture*, RAT). Le barre verticali indicano i periodi di stimolazione, con le rispettive frequenze di stimolazione. E: Attività della corteccia motoria durante la prova. Solo i periodi in cui non c'è stata microstimolazione sono stati sfruttati per la decodifica; inoltre gli spikes non sono stati rilevati durante la microstimolazione a causa degli artefatti ad essa dovuta.

Si può anche pensare di connettere due cervelli tra loro per stabilire una comunicazione diretta brain-to-brain, creando un sistema chiamato *Brain-to-Brain Interfaces* (BTBI). Tali sistemi permettono lo scambio di informazioni tra più soggetti sulla base di un protocollo che incorpora sia la registrazione dell'attività neurale sia la stimolazione di uno o entrambi i cervelli.

Se vengono collegati più cervelli ad una stessa rete si parla di *Brainet*, che lavora come un computer che processa dei dati in ingresso tramite una connessione di cervelli. Mentre i soggetti eseguono task contemporaneamente, come input possono venire forniti impulsi ICMS e gli output sono rappresentati dall'attività corticale di tutti i cervelli. Un esperimento rilevante è quello in cui 2 o 3 scimmie condividono il controllo di un braccio virtuale combinando l'attività corticale, e sono state testate 3 Brainet con differente design [Figura 3.7]. La prima, chiamata *shared-control Brainet* (B), prevede che i soggetti eseguano lo



stesso task e l'uscita corrisponde alla media dei singoli output in modo da rafforzare il segnale e ridurre il rumore. Nella *partitioned control Brainet* (C) 2 primati agiscono insieme ma hanno compiti diversi: uno controlla il cursore lungo la direzione orizzontale, l'altro in quella verticale; siccome i singoli task sono molto semplici l'accuratezza risulta maggiore. Infine nella *triad Brainet* (D) 3 scimmie cooperano nel controllare il movimento di un braccio virtuale in tre dimensioni, ma ogni scimmia ha un task bidimensionale e soprattutto non è a conoscenza del fatto che in realtà il movimento complessivo è tridimensionale: in questo modo i singoli cervelli sono considerati unità deboli, ma la loro unione crea un'entità forte e coordinatrice di funzioni complesse. [24]

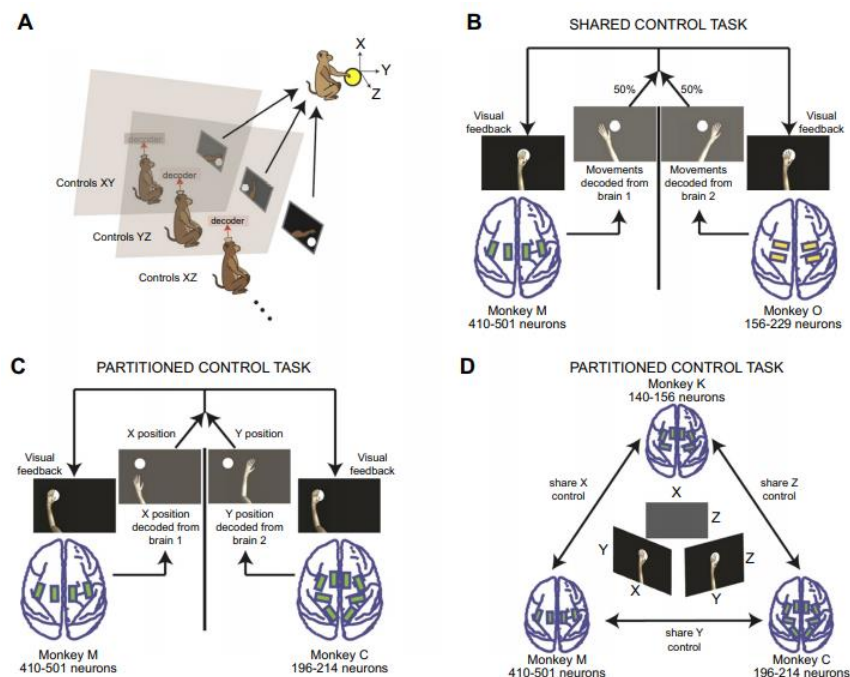


Figura 3.7. Brainet descritta precedentemente, con il set-up nella (A) e i 3 diversi arrangiamenti proposti (B, C, D)

Le precedenti applicazioni sono state testate anche sugli umani: una BTBI composta da un paziente che opera con una motor-imagery EEG-based BMI invia un output binario ad un secondo soggetto che li riceve tramite impulsi di TMS applicati alla corteccia visiva. A seconda dell'output, un robot piazza l'elettrodo TMS sull'area in cui la stimolazione induce oppure no la percezione desiderata e sono state raggiunte velocità di trasmissione di 3 bit/min e 2 bit/min rispettivamente per la performance della BTBI e per la trasmissione del messaggio [25]. Un'altra BTBI molto simile stimola la corteccia motoria al posto di quella visiva e ciò provoca il movimento di una mano che interagisce con un touchpad. Per le *Brainet* sono stati proposti sistemi EEG che includono pianificazione di movimenti, il processo di "decision making" e un gioco con le navicelle spaziali controllate da due utenti.

È evidente come queste recenti evoluzioni dei sistemi BMI siano molto lontani dalla perfezione e dall'utilità, soprattutto in campo clinico, terapeutico e riabilitativo, ma dimostrano come le Brain-Machine Interfaces siano utilizzabili in molteplici ambiti e possano abbracciare tante discipline come quella videoludica od informatica. Lo sviluppo di sistemi per la neuroriabilitazione lungo i prossimi decenni sarà basato su queste nuove tecniche o su altre che emergeranno, ma la strada sembra percorribile e promettente.

## 4. RIABILITAZIONE MOTORIA

La riabilitazione dall'ictus, fondamentale per il paziente, comincia poche ore dopo l'evento ischemico già nelle Stroke Unit, in cui il soggetto è preso in osservazione, curato e valutato secondo una serie di parametri. La riabilitazione è un percorso molto lungo che attraversa tutte le fasi temporali dell'ictus e dopo il quale il paziente riacquisisce solo parzialmente le proprie capacità, che non riguardano esclusivamente il controllo del movimento degli arti ma anche le abilità nel parlato e quelle cognitive.

In questo capitolo verranno inizialmente spiegate in breve le tecniche di riabilitazione usate fino a poche decine di anni fa, per passare poi alla trattazione delle Brain-Machine Interfaces riportando un'ampia gamma di esempi che sfruttano applicazioni diverse e innovative e valutando l'efficacia della terapia a lungo termine, nei vari follow-up. Infine saranno presentate le ultime novità nel campo delle BMI per la riabilitazione valutando anche quali possano essere gli obiettivi e gli sviluppi futuri.

### 4.1. CIMT e Bobath therapy

La *Constraint-induced movement therapy* (CIMT) fu sviluppata per superare le menomazioni agli arti superiori ed è stata la tecnica maggiormente investigata nei decenni passati per trattare i pazienti colpiti da ictus [26]. Le origini di questa tecnica risalgono al 1909 con uno studio dello scienziato tedesco Munk [27] che per la prima volta osservò come le scimmie, se forzate ad effettuare un movimento rilevante e pratico, fossero intenzionate a muovere anche un arto paralizzato o senza terminazioni nervose, giungendo alla conclusione che la limitazione nelle funzionalità della scimmia non erano dovute all'inabilità nel compiere il gesto ma principalmente al disuso dell'arto. Quest'idea fu poi estesa alle metodologie di trattamento sugli umani.

La forma originale del protocollo CIMT comprendeva 3 componenti o "treatment packages":

- Esercizi che mirano ad incrementare l'uso dell'arto difettoso durante task specifici, eseguiti fino a 6 ore al giorno per 2 settimane;
- Vincolare o forzare a non utilizzare l'arto sano con un guanto per promuovere l'uso di quello difettoso, durante il 90% delle ore in cui il paziente è sveglio;
- Creare situazioni specifiche per trasferire i progressi ottenuti all'interno del laboratorio o della clinica alla vita reale del paziente.

Il protocollo descritto è considerato il “gold standard” della CIMT ed è alla base della fisioterapia a cui il paziente viene sottoposto sin dai primi momenti dopo l’evento ischemico, ancora oggi.

Molti gruppi di ricerca hanno però applicato nei loro studi una modifica di questa procedura, chiamata *modified CIMT* (mCIMT) che varia il dosaggio, la tempistica, la durata e la composizione degli interventi. Nonostante vengano coinvolte le principali componenti del “gold standard”, tali modifiche prevedono protocolli in cui la durata dell’allenamento è ridotta insieme alla durata in cui l’arto sano viene immobilizzato e manca il passaggio verso le attività svolte normalmente dal paziente, ma vengono aumentati i giorni di allenamento. Le sessioni variano da 30 minuti a 6 ore al giorno, da 2 a 7 sessioni per settimana fino a 12 settimane.

La grande varietà, quindi, delle mCIMT ha comportato un elevato numero di studi (tra cui [28,29] rispetto alla terapia originale. Quest’ultima è stata investigata in uno studio randomizzato controllato (*randomised controlled trial*, RCT) [30] su pazienti ad oltre 3 mesi dall’ictus e, nel complesso, ha evidenziato progressi migliori rispetto al protocollo modificato in termini di funzionalità motorie dell’arto e sensazioni del paziente stesso sulla qualità e la durata dell’utilizzo della mano durante le attività comuni. La mCIMT, inoltre, non ha rilevato alcun significativo miglioramento nella sensibilità, nel grip durante la presa di un oggetto, nel dolore e nella qualità della vita legata all’uso della mano. Occorre sottolineare che queste analisi presentano numerose limitazioni, dovute sia alla possibilità di confrontare solo tramite i cosiddetti “forest plots” le due tipologie di CIMT (nonostante gli studi su mCIMT siano sufficientemente eterogenei) sia al fatto che i criteri di inclusione possono aver tralasciato piccoli studi che hanno dato esito negativo e non hanno valutato l’influenza di limitazioni cognitive come la disprassia o di fattori come l’età o il tipo di ictus.

Accanto alle terapie CIMT, originali o modificate, anche la terapia del *Forced Use* (FU) fu tenuta in considerazione: essa segue protocolli simili a quelli del “gold standard” ma a differenza di esso non si basa su particolari tecniche applicate nel contesto della medicina riabilitativa. Coinvolge semplici azioni eseguite sotto la supervisione di un medico in maniera ripetitiva e forzata, ma gli esiti dei trattamenti non mostrano un valore aggiunto per l’utilizzo della mano nelle normali attività. [26]

Un’alternativa ad esse era la *Bobath Therapy*, metodo sviluppato a metà del secolo scorso dai coniugi Berta e Karel Bobath con cui trattarono bambini con paralisi cerebrale ed adulti colpiti da ictus. Questa terapia si differenziava dalle altre tecniche fisioterapiche perché si basava sulla concezione che il terapeuta potesse facilitare la performance del paziente,

permettendo un movimento più naturale e inibendo progressivamente la spasticità, ottimizzando il recupero delle capacità cerebrali compromesse. Negli anni '50, queste idee si opponevano ai principi della neurologia ottocentesca che erano quelli normalmente adottati e che prevedevano l'immodificabilità del paziente dopo un danno cerebrale: il concetto di neuroplasticità era ancora ignoto.

Nonostante il suo grande utilizzo in ambito clinico, l'efficacia della Bobath Therapy non è mai stata dimostrata a pieno ed è stata quindi investigata nello studio di Scrivener et al. [31] con l'obiettivo di capire se, negli adulti con ictus, la terapia migliora la performance, la forza e la coordinazione degli arti inferiori, comparando i risultati a quelli ottenuti in assenza di terapia (a parità di altre tecniche utilizzate).

Includendo pazienti in varie fasi dell'ictus (da 6 giorni a 6 mesi) e valutando sia risultati primari come camminata, equilibrio in piedi, equilibrio da seduti, alzarsi da una sedia e sedersi, corsa e salita di scale sia risultati secondari come forza e coordinazione degli arti inferiori, è emerso che la Bobath Therapy non migliora significativamente la performance degli arti: è risultata inferiore ad altre tecniche secondo tutti i parametri, a volte avendo un'efficacia simile, altre molto minore. I motivi di questi risultati sono chiari: la Bobath Therapy presuppone che un operatore faciliti il movimento al paziente per ottimizzare la performance, ma i risultati migliori si hanno quando ogni individuo esegue in maniera (semi-)automatica allenamenti con task specifici, ad alta intensità, effettuando azioni attive e ripetitive imparando a controllare il movimento in determinati ambienti. Inoltre, le moderne terapie neuroriabilitative si basano su una conoscenza molto più ampia in merito a biomeccanica e neuroscienze rispetto a quelle possedute dai coniugi Bobath al momento della loro intuizione: ecco perché la Bobath Therapy è una tecnica ampiamente superata nel percorso di riabilitazione da ictus.

## **4.2. BMI**

Come abbiamo visto nei capitoli precedenti, le Brain-Machine Interfaces possono avere setup molto diversi a seconda dell'applicazione. Le differenze risiedono nella tecnica di registrazione dei segnali, nell'arto coinvolto nel recupero, nell'implementazione nel software e nell'utilizzo di un determinato attuatore esterno; nei seguenti esempi l'obiettivo è quello di descrivere le applicazioni delle BMI più importanti o innovative nel loro ambito, cercando di esaltare le caratteristiche che le contraddistinguono.

### 4.2.1. FNIRS-based BMI per riabilitazione nell'andatura

Le disabilità neurologiche dovute all'ictus o ad infortuni al midollo spinale possono affliggere profondamente la vita sociale di un paziente paralizzato e la conseguente andatura difettosa causa difficoltà nello spostamento. La riabilitazione fisica rimane l'opzione primaria, nonostante il costo eccessivo e la ridondanza di sessioni terapeutiche, ma con l'avvento delle BMI sono stati sviluppati dispositivi robotici indossabili sia per arti superiori sia inferiori che compatibilmente con le necessità dell'individuo lo assistono e lo aiutano nel recuperare le funzionalità delle proprie parti del corpo, sfruttando l'attività cerebrale.

Nello studio di Rayyan et al. [32] vengono sfruttati segnali cerebrali registrati tramite *functional near-infrared spectroscopy* (fNIRS), che rileva l'intenzione di svolgere un movimento da parte del cervello attraverso dei cambiamenti nella risposta emodinamica. Tale tecnica è stata scelta per una buona risoluzione spaziale (1-2 cm), un'accettabile risoluzione temporale (normalmente è nell'ordine di qualche secondo, buona per questa specifica applicazione ma spesso scartata in favore di altre metodologie) e i bassi artefatti correlati. I segnali sono prelevati da soggetti sani che camminano su un tapis-roulant, tramite 9 optodi posizionati su M1 nell'emisfero sinistro di cui 5 sono sorgenti e 4 sono detettori di luce infrarossa, mantenendo una distanza di almeno 3 cm tra gli uni e gli altri, collegati da 12 canali.

L'obiettivo dello studio è quello di usare in combinazione filtri e classificatori ottimali per ottenere la massima accuratezza in base ai dati in ingresso e di implementare uno schema di controllo degli arti inferiori per riprendere un'andatura corretta. I 9 soggetti scelti, sani e destrimani, inizialmente osservano 30 secondi di riposo prima di cominciare ogni esperimento. Il paradigma consiste in 10 s di camminata sul tapis roulant seguiti da 20 s di riposo in piedi rimanendo sul tapis roulant. Ognuno deve completare 10 prove e alla fine di ogni esperimento vengono dati altri 30 s di stacco per ricalibrare i segnali: la durata totale di ogni esperimento è quindi di 300 secondi escludendo il periodo di stacco iniziale e finale. Tutti i soggetti iniziano la camminata con la gamba destra.

La legge di Lambert-Beer modificata (MBLL) è usata per convertire i grezzi segnali di densità ottica in cambiamenti della concentrazione di ossi- e desossi-emoglobina ( $\Delta cHbO(t)$  and  $\Delta cHbR(t)$ ):

$$\begin{bmatrix} \Delta c_{HbO}(t) \\ \Delta c_{HbR}(t) \end{bmatrix} = \frac{\begin{bmatrix} \alpha_{HbO}(\lambda_1) & \alpha_{HbR}(\lambda_1) \\ \alpha_{HbO}(\lambda_2) & \alpha_{HbR}(\lambda_2) \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} \Delta A(t, \lambda_1) \\ \Delta A(t, \lambda_2) \end{bmatrix}}{d * l}$$

dove  $l$  è la distanza tra sorgente e detettore,  $d$  è il *curved path length factor*,  $A(t, \lambda_1)$ ,  $A(t, \lambda_2)$  è l'assorbimento in due diversi istanti,  $\alpha_{HbR}(\lambda)$ ,  $\alpha_{HbO}(\lambda)$  è l'assorbività molare di HbO e HbR in  $[\mu M^{-1} cm^{-1}]$ , e  $\Delta c_{HbR}(t)$ ,  $\Delta c_{HbO}(t)$  sono i cambiamenti di concentrazione di HbR e HbO in  $[\mu M]$

I segnali acquisiti attraversano 4 stadi: 1) pre-elaborazione, in cui sono eliminati artefatti strumentali e fisiologici tramite 6 filtri: *Kalman*, *Wiener*, *finite impulse response (FIR)*, *hemodynamic response (HRF)*, *Band-pass* e *Gaussian*; 2) estrazione dei 6 parametri di interesse: *signal mean (SM)*, *signal slope (SS)*, *signal peak (SP)*, *signal kurtosis (KR)*, *signal skewness (SK)*, and *signal variance (SV)*.; 3) classificazione usando 5 classificatori per raggiungere la massima accuratezza: *quadratic discriminant analysis (QDA)*, *linear discriminant analysis (LDA)*, *support vector machine (SVM)*, *k-Nearest Neighbour (KNN)* e *Naïve Bayes (NB)*; 4) la generazione di comandi basandosi su un modello di allenamento. [Figura 4.1]

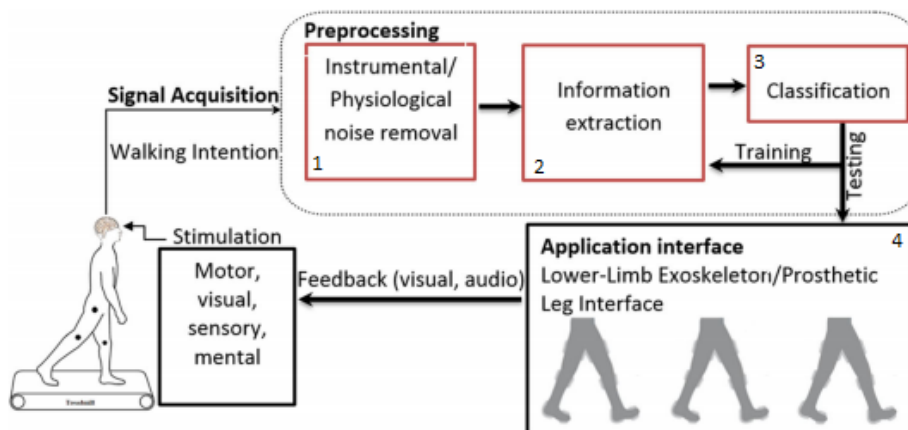


Figura 4.1. Schema della Brain-Machine Interface

Nel modello con la gamba protesica, l'intenzione di camminare è sfruttata per iniziare e terminare il ciclo del passo. Per minimizzare la scomodità e mimare il naturale movimento della gamba è stato introdotto un *proportional derivative computed torque controller (PD-CTC)* con compensazione di gravità ai giunti attivi (anca e ginocchio) e a quello passivo, la caviglia, per ridurre l'errore nell'esecuzione del task. Solo 2 gradi di libertà sono considerati quindi, uno relativo all'anca e uno al ginocchio. Il sistema proposto è applicabile non solo a pazienti paralizzati ma, con piccole modifiche, anche ad anziani o persone con arti amputati.

Per la BCI online, è stato utilizzato il classificatore LDA in combinazione con i 6 parametri di interesse: LDA è il classificatore più usato nel riconoscimento di modelli a causa del basso

costo computazionale e una performance ad alta velocità. Le 10 prove sono state divise in due sezioni: la prima comprende 9 task di allenamento (*training trial*), in cui i classificatori sono allenati, mentre l'ultima prova è quella relativa al test (*testing trial*), in cui vengono validati. Per evitare un trigger falso quest'ultima è stata suddivisa in 10 sottoinsiemi, ciascuno classificato separatamente, raggiungendo un'accuratezza media nell'ennesco pari a circa 90%.

Per la BCI offline, invece, con l'obiettivo di ottenere la massima accuratezza sono stati comparati i 6 filtri con i 5 classificatori. L'accuratezza è stata valutata per combinazioni di 2, 3 e 6 parametri estratti usando  $\Delta cHbO(t)$  con tutti i filtri e i classificatori, per tutti i soggetti. I risultati dicono che i filtri non permettono accuratezze accettabili per i livelli delle BMI (ma ciò non implica la loro non adeguatezza per altri tipi di task), e che la performance migliore si ha associando il filtro HRF con il classificatore SVM, il quale ha la maggiore significatività statistica tra tutti i classificatori. Le performance migliori per ogni categoria si hanno nella combinazione di 2 parametri SM/SS (67%), esattamente come accade nell'esperimento di Naseer et al. [33] in cui si valutano movimenti immaginari dei polsi, e in SM/SP/SS (71%) per le combinazioni di 3 parametri.

L'accuratezza varia al variare dei partecipanti, a causa della diversa forma della testa e della distanza tra scalpo e corteccia cerebrale, che aumentano la varianza. Le accuratezze inferiori agli standard possono essere dovute al fatto che le risposte emodinamiche di persone sane sono diverse da quelle relative a persone con tetraplegia, ictus o altre patologie. Altre limitazioni sono dovute all'uso della tecnica fNIRS, che ha di partenza un'accuratezza minore di quella che si otterrebbe con l'EEG perché si ha una latenza tra l'attività cerebrale e il rispettivo adattamento emodinamico (ma con l'utilizzo di filtri, particolari combinazioni di parametri e classificatori la performance viene migliorata), e al fatto che il comando di controllo si basa sull'intenzione di compiere il passo o di terminarlo, mentre nella fase di riposo l'arto robotico viene mantenuto nell'ultima posizione; per questo motivo sarebbe necessario sviluppare una metodologia con minore tempo di esecuzione e di computazione che permette di riportare l'arto nel suo stato iniziale appena viene rilevata l'intenzione di riposarsi.

Infine, lo studio ha dimostrato che basandosi su un PD-CTC può essere creato un meccanismo indipendente e auto-sufficiente per mimare la camminata di un umano: le simulazioni hanno confermato che la stabilità asintotica del sistema può essere raggiunta in un tempo finito (circa 2.5 s perché venga minimizzato l'errore) e l'accuratezza nel determinare la posizione è accettabile. [Figura 4.2]



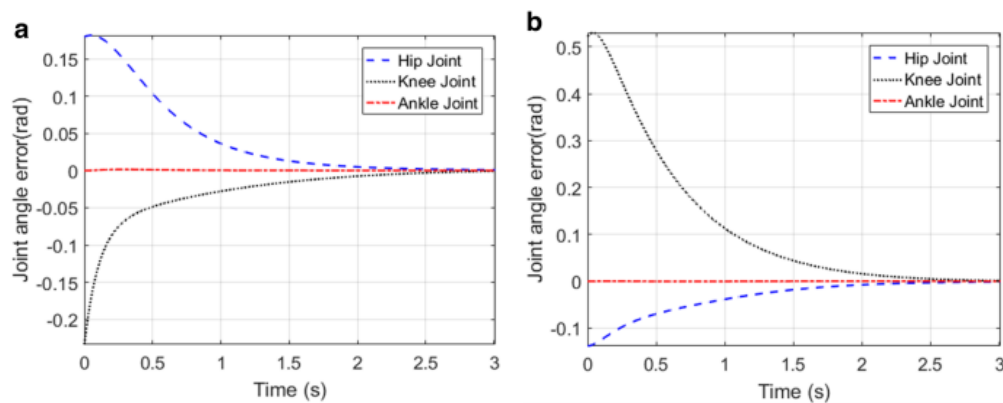


Figura 4.2. Errore angolare dell'articolazione per la gamba sinistra (a) e destra (b)

#### 4.2.2. Ottimizzazione Human-in-the-Loop

Aumentare l'intrattenimento del paziente durante la riabilitazione è un beneficio non da poco: se la fisioterapia è molto ripetitiva e noiosa conduce ad uno scarso interesse nel recupero, perciò è necessario sviluppare metodi di allenamento che involino il paziente a migliorarsi e a rimanere concentrato. Inoltre occorre considerare che le differenze fisiologiche e neurologiche tra individui portano a risposte diverse allo stesso task, e queste risposte possono ulteriormente cambiare durante l'allenamento. Una soluzione ad entrambi i problemi può essere quella di ottimizzare i task basandosi sulle stesse risposte degli individui: è stato pensato un metodo d'allenamento basato sull'ottimizzazione *Human-in-the-Loop* (HILO), ancora poco utilizzato in ambito clinico.

Nell'ottimizzazione HILO i parametri usati per modellare il task di allenamento devono essere sensibili alle variazioni dell'impegno messo dal paziente per migliorare la performance, ma d'altra parte l'aggiunta di queste risposte rende l'ottimizzazione difficile a causa della dinamica tempo-variante del gesto compiuto; considerando anche che gli algoritmi di decodifica e le funzioni che descrivono i task devono essere insensibili agli artefatti umani, la HILO è una tecnica molto complessa.

Wang et al. [34] hanno impostato un gioco interattivo in cui il paziente deve pedalare a diverse velocità cercando di riprodurre il più fedelmente possibile la traiettoria di riferimento, costituita da 4 *reference speed curves* (RSCs). Ognuna di queste è modellata usando una funzione definita a tratti e determinata dalla velocità d'inizio ( $v^s$ ), di fine ( $v^e$ ) e dal tempo di transizione ( $t^{tra}$ ). [Figura 4.3] In questa applicazione le RSCs hanno una durata di 12 s, con una pausa tra una e l'altra di 3 s. Parametrizzando le RSCs è possibile ottimizzare la difficoltà dei task.

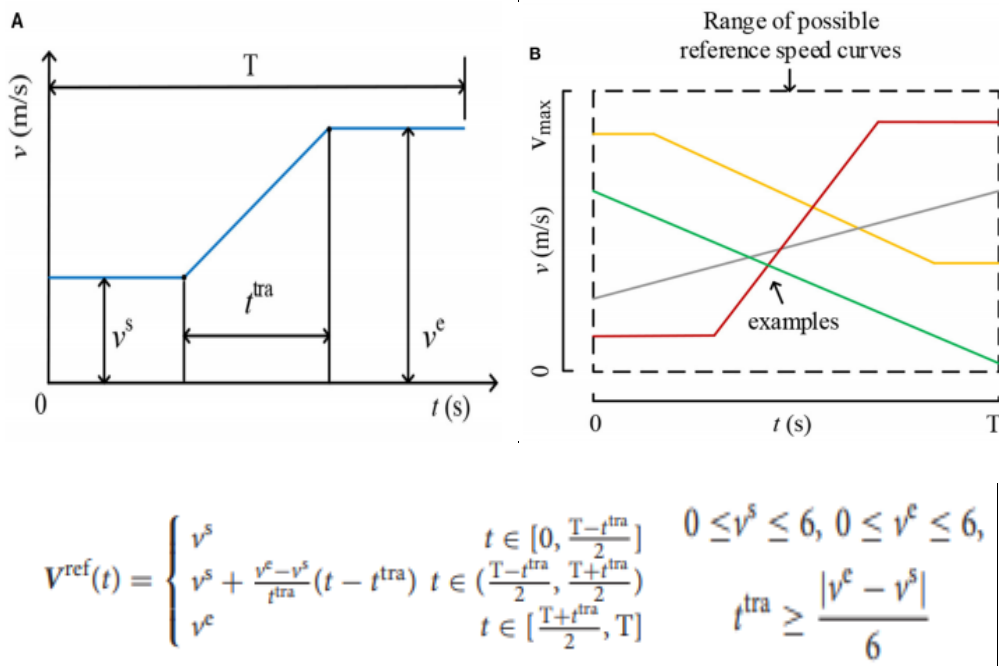


Figura 4.3. Sopra: (A) definizione dei parametri e (B) possibili esempi di una RSC. Sotto: rappresentazione matematica della funzione e dei parametri, tenendo conto che le velocità sono espresse in (m/s) e  $t^{\text{tra}}$  è espresso in (s)

Le funzioni sono create considerando *tracking accuracy* (TA) e *muscle activation* (MA), con cui le risposte fisiche e fisiologiche del soggetto possono essere valutate simultaneamente. Inoltre, la *covariance matrix adaptation evolution strategy* (CMA-ES) è utilizzata per ottimizzare i parametri delle curve: in CMA-ES né le funzioni obiettivo né le loro derivate sono usate direttamente e ogni generazione è valutata indipendentemente, in questo modo il sistema è accettabilmente tollerante sia agli errori di misura sia all'adattamento in base al comportamento umano.

I segnali sono registrati con EEG ed elettromiografia superficiale (sEMG), con l'EEG che produce segnali molto più piccoli e contaminati da rumori dovuti anche alle emozioni del paziente, per questo i parametri derivanti dall'EEG possono difficilmente raggiungere un livello ottimale. I muscoli considerati sono quelli principalmente coinvolti nella pedalata, cioè il retto femorale, il tendine del ginocchio e il soleo. La risposta fisica del paziente è valutata dalla TA, quella fisiologica dalla MA. Un'alta TA può essere ottenuta con RSCs relativamente semplici, ma in tal caso MA spesso è bassa, quindi non utile al recupero dell'attività muscolare. D'altra parte MA è alto se i tracciati sono difficili, però un'eccessiva difficoltà renderebbe il paziente stanco e meno propenso a continuare l'allenamento. Occorre quindi massimizzarli entrambi contemporaneamente: la funzione da ottimizzare è:

$$F_i^{OBJ} = F_i^{TA} + \alpha F_i^{MA}, \quad i = 1, 2, 3, 4 \quad \text{con} \quad F_i^{TA} = -\frac{\|V_i^{ref} - V_i^{act}\|_2}{\sqrt{N}}, \quad \text{e} \quad F_i^{MA} = \frac{\|S_i^{EMG}\|_2}{\sqrt{M}},$$

dove  $\alpha$  vale 1,  $V_i^{ref} \in R^N$  e  $V_i^{act} \in R^N$  sono i vettori rispettivamente della velocità di riferimento e quella effettiva del paziente campionati a 100 Hz durante l'esecuzione dell' $i$ -esima RSC (siccome la durata della RSC è 12 s,  $N=1200$ ), mentre  $S_i^{EMG} \in R^M$  è l'ampiezza del segnale EMG campionata a 400 Hz ( $M=4800$ ) nell' $i$ -esima RSC.

Accanto alle funzioni, viene tenuto conto del coinvolgimento neurale del paziente. Esso è uno dei fattori principali nella riorganizzazione plastica del cervello ed è considerato proporzionale all'attenzione posta dal soggetto durante l'allenamento. Ricerche passate [35,36] hanno evidenziato che i segnali EEG nelle frequenze theta e beta possono quantitativamente rappresentare il livello di attenzione del paziente, che è alto quando associato ad una diminuzione dell'energia delle bande theta e un aumento dell'energia nelle bande beta. Il *theta-to-beta power ratio* (TBR) è l'indice usato:

$$TBR = -\frac{E(\text{theta})}{E(\text{beta})}$$

$$E_n = \frac{\sum_{i=1}^5 TBR(i)}{5}$$

$E(\text{theta})$  ed  $E(\text{beta})$  rappresentano l'energia delle bande negli ultimi 3 s, il TBR è dunque calcolato ogni 3 s, ed  $E_n$  è la media degli ultimi 5 valori di TBR: più  $E_n$  è alto, maggiore è il coinvolgimento. I segnali EEG usati sono molto influenzati da artefatti oculari (sbattere le palpebre, muovere gli occhi), inevitabili durante la pedalata, perciò gli unici segnali considerati sono quelli prelevati dall'elettrodo in posizione FZ del sistema 10/20.

Il gioco interattivo viene sottoposto sia al gruppo di controllo (*control group*, CG) sia a quello sperimentale (*experimental group*, EG), ma solo per quelli di EG le traiettorie sono continuamente ottimizzate dall'HILO. Partecipano 10 pazienti, sia per CG sia per EG, con un riposo tra le due prove di 20 minuti, e ogni prova dura circa 25 minuti, il tempo di una comune seduta riabilitativa post ictus. La scelta di eseguire prima una prova piuttosto dell'altra è casuale.

I risultati mostrano che all'inizio della prova l'andamento delle RSCs cambia molto fino a raggiungere la massima velocità di 6 m/s, ma ogni soggetto è in grado di arrivare fino a 4 m/s, quindi non riesce a riprodurre la curva e ha una bassa TA. Ciò vale per entrambi i gruppi. Andando avanti i soggetti iniziano ad essere stanchi e la TA per il CG diminuisce ulteriormente; ciò non vale per il EG perché l'ottimizzazione rende l'allenamento adeguato alla condizione fisica del paziente, e la TA si mantiene ad un livello buono. Per quanto

riguarda MA, la differenza tra i due gruppi risiede principalmente a metà dell'esperimento perché all'inizio l'obiettivo è principalmente quello di migliorare la TA a causa della difficoltà nel seguire la curva. Inoltre, per il CG gli intervalli dei due indici variano molto di più rispetto all'EG, soprattutto nella parte finale dell'esperimento, probabilmente perché le RSCs sono date senza basarsi sulle caratteristiche del soggetto. [Figura 4.4]

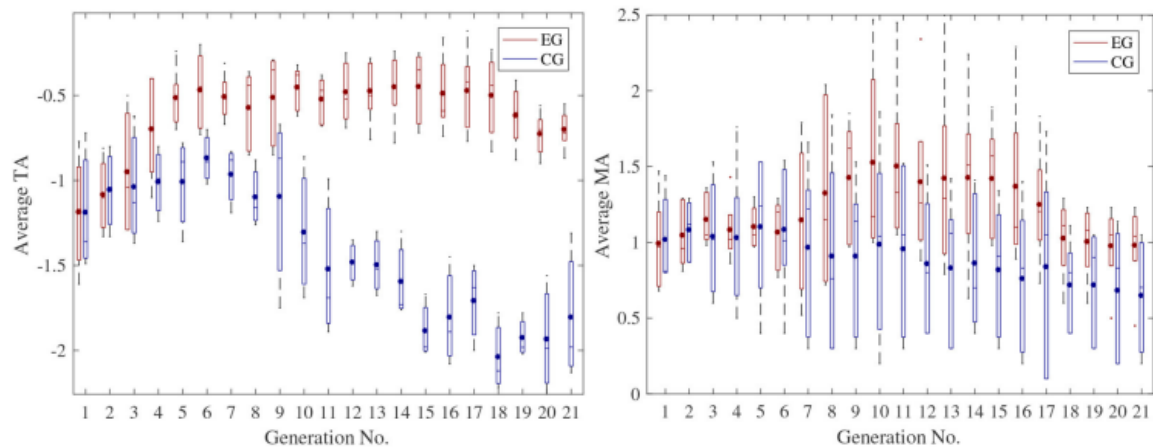


Figura 4.4. Boxplot dei valori medi di TA (a sinistra) e di MA (a destra) di tutti i soggetti. La linea centrale rappresenta la mediana, il punto rappresenta il valore medio mentre le sommità delle linee rappresentano il 25% e il 75% dei valori. Ci sono differenze significative tra CG ed EG sia per TA che per MA ( $p\_value < 0,0001$ )

Le indagini sul coinvolgimento neurale mostrano che  $E_n$  sale gradualmente per EG, indice che l'attivazione cerebrale è buona, e diminuisce per CG nonostante una leggera crescita all'inizio della prova. Dallo spettro tempo-frequenza di un paziente emerge che l'energia della banda beta (12-30 Hz) aumenta e quella della banda theta (3-8 Hz) cala dopo circa 13 minuti [Figura 4.5]: questi dati dimostrano la fattibilità del metodo HILO.

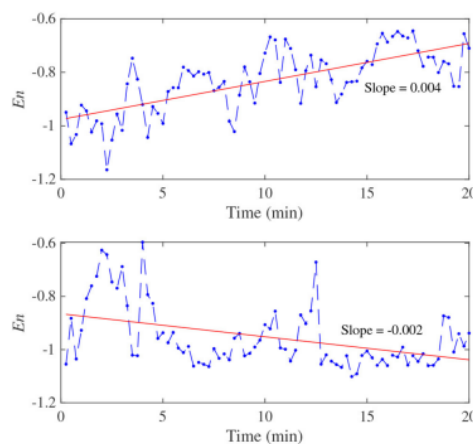


Figura 4.5. Le curve che rappresentano il coinvolgimento neurale di un paziente (in blu) con la relativa curva interpolatrice (in rosso) usando una funzione lineare del primo ordine. Sopra si ha la curva relativa all'EG, sotto quella relativa al CG.

### 4.2.3. BMI per recupero delle funzionalità agli arti superiori tramite motor imagery

Molti studi hanno valutato l'efficacia della BMI combinata a dispositivi robotici per gli arti superiori nella riabilitazione post-ictus, ma pochi invece hanno riguardato la relazione presente tra il recupero delle funzionalità degli arti superiori e i ritmi cerebrali durante un intero percorso riabilitativo sfruttando la BMI, in pazienti in fase subacuta. Nello svolgimento delle attività i segnali sono facilmente registrabili tramite EEG e sono degli ottimi indicatori, in quanto i cambiamenti nelle attività neurali sono legate alla neuroplasticità indotta da diverse tecniche di stimolazione non invasiva. L'obiettivo dello studio è infatti quello di descrivere cambiamenti nelle attività corticali durante le sedute con le BMI e di analizzare le possibili associazioni tra i trend di ERD/ERS e il recupero motorio nei pazienti post-ictus: il sistema comprende il movimento passivo della mano provocato da un'ortosi robotica guidata dalla sola immaginazione del movimento (*motor imagery*, MI) della mano paralizzata del paziente. [37]

Il sistema prevede l'acquisizione del segnale EEG tramite 11 elettrodi (impedenza  $< 5k\Omega$ ), la fase di filtraggio tramite filtri passa-banda e un notch-filter a 60 Hz, la fase di estrazione dei parametri utilizzando la *particle swarm optimization* (PSO) che poi sono stati classificati con LDA. L'output viene inviato ad una mano robotica in maniera wireless ed essa esegue prima una flessione e poi l'estensione delle dita.

I 9 pazienti sono tutti in fase subacuta, tra 2 e 10 mesi dopo un ictus ischemico, erano destrimani e non hanno avuto in passato lesioni neurologiche né problemi cognitivi. Vengono sottoposti ad una terapia di 4 settimane con 3 sessioni a settimana, 12 in tutto. Ogni sessione è composta da 3 round da 20 task e dura dai 45 ai 60 minuti, con riposo tra i round di almeno 3 minuti. I pazienti sono seduti davanti ad un computer a 1.5 m di distanza, con il braccio appoggiato ai lati della sedia.

All'inizio c'è un periodo di riposo di 3 s in cui i soggetti osservano una croce bianca sullo schermo; a 2 s vengono avvisati da un bip che il task sta per cominciare. Dopo i 3 s compare una freccia in direzione della mano paralizzata che segnala al soggetto di compiere MI: la freccia rimane per 1.5 s, dopodiché lo schermo torna nero per 3.5 s. In questi 5 secondi viene eseguita l'attività e viene anche analizzata dal sistema nel periodo tra 4 e 7 s, divisa in 3 finestre da 1 s l'una: se almeno due finestre sono classificate come *motor imagery* allora l'ortosi robotica viene attivata, altrimenti no. Il feedback (attivazione o meno) è presente da 8 a 12 s quando lo schermo diventa grigio; alla fine lo schermo diventa blu e si ha un breve riposo prima di ripetere il task da capo. [Figura 4.6]

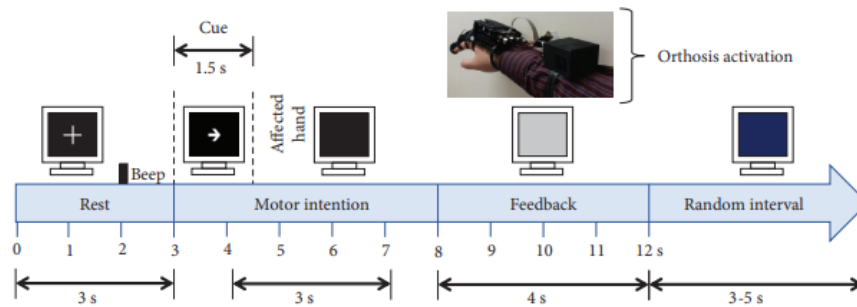


Figura 4.6. Schema di un singolo task durante l'allenamento con la Brain-Computer Interface.

Le percentuali di ERD/ERS sono state calcolate per ogni task con la *formula sottostante* in cui  $P_{MI}$  è la potenza media del segnale durante il periodo 4-7 s e  $P_{rest}$  è la potenza media del segnale nella fase di riposo 0-3 s. Dai valori medi di ERD/ERS sono state estratte le componenti alpha (8-13 Hz) e beta (14-32 Hz). Inoltre, è stato fatto in modo di osservare in tutti i pazienti l'attività corticale dell'emisfero lesionato (*affected hemisphere*, AH) sui canali (che trasmettono i segnali colti dagli elettrodi) dell'emisfero sinistro e l'attività dell'emisfero sano (*unaffected hemisphere*, UH) sui canali della metà destra: le attività ERD/ERS dei canali a sinistra nei pazienti con lesioni a destra sono stati intercambiati coi canali a destra, in questo modo la zona della lesione non è più rilevante ai fini dello studio. Infine un modello di regressione lineare è stato usato per esplorare il legame tra i trend ERD/ERS durante l'allenamento e il recupero motorio alla mano.

$$\frac{\%ERD}{ERS} = \left( \frac{P_{MI} - P_{rest}}{P_{rest}} \right) * 100,$$

Differenze nell'attivazione corticale sono state osservate in più regioni durante le sessioni di allenamento. In S1 sono state notate variazioni nell'attività alpha e beta, ma anche altre aree come quella frontale, temporale o parietale sono state attivate: ciò dimostra che alcune zone corticali che normalmente non sono coinvolte nei compiti motori possono comunque essere reclutate durante la riabilitazione da ictus tramite MI. Quest'ipotesi è rinforzata paragonando l'evoluzione dell'attività in AH frontale e in UH centrale lungo le sessioni: siccome queste due zone inizialmente hanno un'attivazione simile ma nelle prove finali in AH frontale è più pronunciata, è possibile che la regione frontale di AH è stata reclutata durante il task come un meccanismo di compensazione.

Le attivazioni di beta nelle varie aree corticali sono maggiori delle attivazioni di alpha, perciò si pensa che le BMI siano più propense a modulare l'attività delle bande beta rispetto a quelle alpha. Le oscillazioni di beta sono associate ai collegamenti neurali tra M1 e i muscoli, mentre quelle alpha sono legate all'apprendimento di task motori: per questo un trend meno

significante di ERD/ERS relativo ad alpha nel tempo può essere dovuto al fatto che i pazienti assimilano progressivamente il task da eseguire. D'altra parte le onde beta riflettono i cambiamenti nell'elaborazione dei processi della corteccia motoria entro il tratto cortico-spinale come conseguenza del meccanismo neuroplastico, comportamento che segue l'evoluzione dell'ictus nel tempo meglio di quanto facciano le onde alpha [Figura 4.7]. Sugli elettrodi posti sopra S1 non è stata rilevata attività legata ad alpha, quindi sono necessari più campioni per determinare come questa zona associata alle oscillazioni alpha possa contribuire al recupero motorio; le oscillazioni beta relative a molte zone invece suggeriscono un ruolo più importante di queste onde.

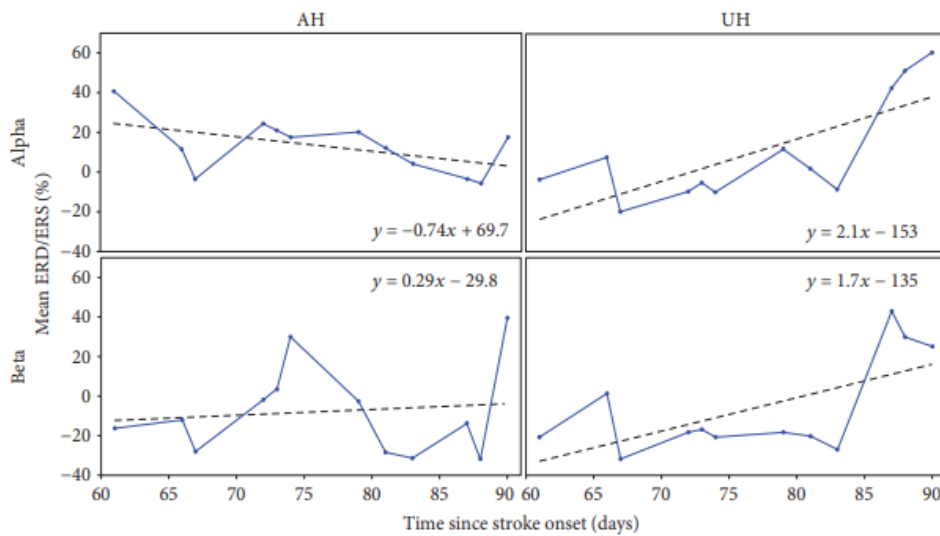


Figura 4.7. Esempi di trend lineari, calcolati dalla media dei valori ERD/ERS lungo le sessioni e tenendo conto del tempo trascorso dall'ictus. I trend sono stati calcolati separatamente per le bande alpha e beta e le pendenze riportate derivano dai valori dei canali nella regione centrale di AH e UH del paziente n°5.

I risultati di questo esperimento, insieme a quello di Kaiser et al. [38], hanno mostrato che una meno pronunciata attività corticale in UH centrale può essere associata ad una minore menomazione motoria, mentre non c'è legame con l'attività di AH: una spiegazione è che è più alta la probabilità che S1 di UH tende ad essere meno coinvolta nei processi motori ipsilaterali (dell'emisfero lesionato) man mano che il tratto cortico-spinale diventa più funzionale, rispetto alla probabilità che S1 di AH sia sempre più coinvolto nei processi contro-laterali; questo a causa delle eterogeneità delle lesioni dovute all'ictus.

Lo stesso modello suggerisce che maggiori trend nell'attività corticale (elevata ERD) in UH frontale e parietale combinata con minori trend (elevata ERS) in AH parietale e UH centrale sono associati ad un recupero motorio molto buono durante le sessioni, e ne deriva un allargamento dell'area motoria, un meccanismo neuroplastico che permette di riacquisire le funzionalità degli arti superiori. Una prova che supporta questa osservazione è data da

Rondina et al. [39], che afferma come l'accuratezza della previsione sulla efficacia o meno del percorso riabilitativo sia tanto maggiore quanto più ampia è l'area di S1 inclusa nel modello. Anche l'analisi della connettività funzionale durante il "resting state" ha evidenziato l'importanza di zone corticali normalmente escluse dai processi motori.

Infine, anche le differenze interemisferiche nelle oscillazioni beta tra regioni omologhe possono avere un compito rilevante nel recupero. Nonostante occorranò più soggetti ed uno studio mirato sulla connettività funzionale, sembra che una minore attività relativa alle onde beta in UH sia associata al ripristino dell'equilibrio tra emisferi, elemento essenziale nella guarigione.

Tra le limitazioni di questo studio ci sono la limitata risoluzione spaziale dell'EEG, che rende non troppo affidabile l'associazione tra ricovero motorio e specifiche regioni cerebrali e che obbliga l'utilizzo di tecniche come la fMRI per una descrizione migliore dell'evoluzione dei ritmi cerebrali durante l'allenamento con BMI, e il basso numero di pazienti, con menomazioni motorie di vario genere e con un grado di gravità medio-alto. Tale condizione comporta l'utilizzo di un algoritmo non eccessivamente preciso, quindi sarebbe necessario un campione più vasto e bilanciato, con pazienti che presentano defezioni di vario livello, per una più completa descrizione. Infine, individuando meglio specifiche aree di ogni emisfero e le relative oscillazioni durante l'allenamento, il numero di pazienti con un elevato grado di riuscita del processo di riabilitazione può davvero aumentare.

Un'analisi più generale sugli effetti dell'allenamento con BMI sfruttando il motor imagery per recuperare dall'ictus è stato svolto da Kruse et al. [40]. Essi, dopo aver dimostrato che MI abbinato alla terapia convenzionale fisioterapica è più performante rispetto alla singola terapia convenzionale [41], cercano di valutare l'efficacia della BMI abbinata a MI, ipotizzando che la combinazione BMI – terapia convenzionale sia migliore dell'intervento senza BMI.

Kruse et al. hanno analizzato 14 studi con pazienti post ictus ischemico o emorragico con lesioni nell'area corticale o sub-corticale, valutando anche le differenze in base alla fase dell'ictus, la frequenza d'allenamento a settimana, la durata totale degli allenamenti e a quando è stato eseguito il follow-up. Gli indici con cui hanno valutato il recupero cerebrale sono quattro:

- *Laterality index*: misurato tramite fMRI, esprime la differenza tra i voxel attivi nella parte ipsilesionale e contro-lesionale, ed assume valori tra -1 (attività puramente contro-lesionale) e 1 (attività puramente ipsilesionale);



- Connettività funzionale: comparazione dei valori di FC in condizioni di resting-state prima e dopo l'allenamento;
- Attivazione cerebrale misurata come rapporto tra l'energia delle onde beta e le onde theta;
- *Brain symmetry index*: valuta la simmetria tra emisferi ed ha valori tra 0 (minima asimmetria) e 1 (massima asimmetria)

I risultati hanno dimostrato che l'allenamento con BMI può dare beneficio alla riabilitazione, con un aumento dell'indice FMA dai 5.4 ai 8.1 punti per i pazienti con problemi agli arti superiori. La scala FMA (*Fugl-Meyer Assessment*) è un indice per quantificare la menomazione sensomotoria degli individui che hanno avuto un ictus. È largamente utilizzata in ambito clinico per la sua eccellente consistenza e per una buona accuratezza. Per attribuire un valore si esegue un test di circa 40 minuti in cui vengono effettuate varie prove, ognuna delle quali assegna massimo 2 punti (da 0 a 2): 0 se il soggetto non riesce ad eseguire il task, 1 se lo esegue parzialmente e 2 se totalmente. Il punteggio massimo ottenibile è 226, e la minima importante variazione clinica per cui si può stabilire un miglioramento è di 9/10 punti per gli arti superiori, 6 per quelli inferiori.

Analizzando le sottocategorie, è emerso che la terapia è più efficace nei pazienti in fase subacuta rispetto alla fase cronica, mentre ha un effetto molto più rilevante l'alta intensità dell'allenamento rispetto alla sua durata nel tempo, per cui poche settimane o molte settimane non danno risultati statisticamente diversi. A causa però del trend dei pazienti di raggiungere un "plateau" nel recupero all'interno della fase cronica, un buon approccio può essere l'utilizzo della BMI intensamente (4/5 volte a settimana) per un periodo limitato tra le 3 e le 6 settimane, oltre al quale non si osservano particolari miglioramenti. In merito agli indici, è stata osservata una correlazione tra l'aumento del valore FMA con l'aumento del *laterality index* per l'emisfero lesionato e con il *brain symmetry index*, indicando un trend verso la minore asimmetria.

Purtroppo lo studio non ha tenuto conto dell'abilità del paziente di compiere MI, elemento che riguarda molti soggetti e che si può determinare attraverso valutazioni come la *Kinaesthetic and Visual Imagery Questionnaire*, e delle capacità cognitive del soggetto. I tentativi per migliorare quest'analisi comprendono sia l'indagine su pazienti con specifiche caratteristiche (età, luogo e tipo di lesione...) e con menomazioni agli arti inferiori, sia l'indagine più focalizzata sul follow-up intorno ai 4/6 mesi dopo l'inizio dell'allenamento con BMI.

#### 4.2.4. Virtual/Augmented reality

Dal momento che la riabilitazione da ictus richiede una terapia ripetitiva, intensa e incentivante la realtà virtuale (*virtual reality*, VR) ha il potenziale di soddisfare tutti i requisiti. Essa permette al paziente di interagire con l'ambiente e di ricevere feedback in maniera continua ed immediata. La VR non obbliga ad utilizzare hardware complicati o grafiche eccezionali (in campo riabilitativo) perciò è una buona candidata per realizzare un programma di trattamento interessante e a basso costo. Inizialmente queste tecniche imponevano l'uso di computer, monitor e speciali dispositivi come guanti con sensori o joystick evoluti, portando a costi elevati e set-up comunque ingombranti; la diffusione recente di dispositivi commerciali per gaming ha permesso di realizzare nuovi sistemi di riabilitazione molto più compatti. Siccome però rimangono ancora strumenti non sufficientemente piccoli e leggeri da essere trasportati, occorre un'ulteriore sviluppo per aumentare la popolarità della VR come metodo di recupero dall'ictus.

Il grande vantaggio della diffusione di dispositivi come smartphone e tablet è la possibilità di creare un percorso di terapia personalizzata da eseguire direttamente a casa con comunicazione interattiva tra il paziente e colui che lo segue. La collaborazione tra i due è più frequente tramite i programmi di tele-riabilitazione, e conduce ad un abbattimento dei costi e delle difficoltà di spostamento.

L'esperimento di Choi et al. [42] descrive lo sviluppo di un programma basato su un gioco virtuale per il recupero agli arti superiori. I 24 pazienti, tutti con ictus ischemico e capacità di seguire una riabilitazione attiva, sono sottoposti ad un'ora di allenamento e sono divisi in gruppo di controllo (CG), con solo terapia convenzionale, e sperimentale (EG), con 30 minuti di terapia convenzionale e 30 minuti di prova. Durante quest'ultima i pazienti sono seduti su una scrivania con un tablet appoggiato su essa e con un cellulare portato nell'avambraccio, tra loro collegati. I pazienti selezionano l'applicazione e decidono la velocità, la durata e il numero di obiettivi da perseguire durante i giochi in base alla loro abilità, poi iniziano la prova suddivisa in 4 diversi giochi della durata di 5/10 minuti. Il telefono tiene traccia dei movimenti del braccio tramite i sensori incorporati in esso, li trasmette via wireless al tablet che fornisce un feedback visivo e acustico immediato e che, alla fine della prova, mostra i risultati finali comparati a quelli desiderati all'inizio. [Figura 4.8] Ci sono 10 sessioni in tutto, 5 giorni a settimana per 2 settimane.

I risultati hanno evidenziato un aumento sostanziale dell'indice FMA e un miglioramento nella risposta muscolare nei pazienti del EG rispetto a CG, un traguardo mantenuto anche ad un mese di distanza, che dimostrano che la terapia basata sulla VR non è inferiore a quella

convenzionale. I pazienti hanno completato le due settimane di esercizio senza effetti avversi e sono stati soddisfatti dell'utilizzo del gioco, del display e della convenienza nell'adottare questa tecnica, fino ad ammettere ad essere disponibili di pagare per ottenere tutta l'attrezzatura necessaria. Inoltre, il progresso dei pazienti è risultato indipendente dal livello di familiarità nei confronti di questi strumenti. I giochi proposti sono stati realizzati specificatamente per pazienti con ictus, quindi che potessero indurre solo movimenti desiderati evitando quelli sinergici. Tutti questi fattori dimostrano la fattibilità del metodo "MoU-Rehab" nel promuovere un ricovero funzionale per gli arti superiori soprattutto in percorsi di tele-riabilitazione, nonostante lo studio sia stato svolto con un basso numero di soggetti, l'analisi del trattamento sia limitata al periodo di 2 settimane in cui esso avviene e non oltre e non siano disponibili dati cinematici: servirebbe un'indagine più approfondita sulle caratteristiche del movimento dei singoli pazienti per creare percorsi terapeutici individualizzati e più performanti.

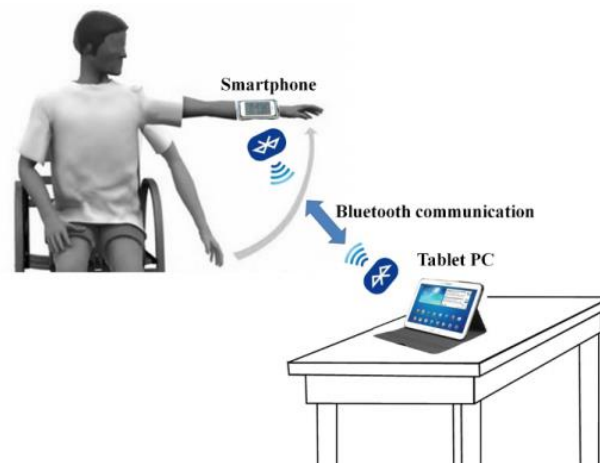


Figura 4.8. Configurazione del programma basato sul gioco VR

Uno studio più completo è quello di Zeng et al. [43] che propone una hybrid Gaze-BMI in cui il feedback per il controllo closed-loop dell'apparecchiatura è fornito dalla realtà aumentata (*augmented reality*, AR). L'idea di base è che il processo di afferrare e alzare gli oggetti rappresenta ancora un task difficile per gli utenti delle BMI tradizionali, che non riescono ad ottenere buona accuratezza ed efficienza neanche dopo numerosi allenamenti, a causa della mancanza di informazioni per esercitare un controllo closed-loop. Il sistema combina segnali EEG con il tracciamento del movimento degli occhi per un intuitivo controllo del braccio robotico e viene valutato rispetto ad un sistema open-loop, senza AR feedback ma con un semplice feedback visivo.

La struttura è composta da un eye tracker, da una cuffia per EEG, una camera USB, un PC e un braccio robotico. I segnali oculari servono a controllare il braccio robotico e a

selezionare gli obiettivi mentre quelli EEG sono usati per confermare una selezione o avviare un comando particolare. Le attività di *grasping* (afferaggio) e *lifting* (alzata) sono quelle manovrate dall'utente, le altre (avvicinamento all'oggetto, consegna, rilascio) sono automatiche una volta che viene rilevata l'intenzione di compiere quel gesto: tali operazioni costituiscono il feedback AR in tempo reale tramite lo schermo del computer.

L'esperimento prevede che l'utente impari a selezionare mentalmente alcuni oggetti colorati, afferrarli e trasportarli nell'area colorata corrispondente superando un ostacolo virtuale di 15 mm. Per creare il modello di decodifica della BMI, gli utenti devono eseguire una sequenza casuale di 40 prove, 20 di motor imagery (MI) simili al task sperimentale e 20 di relax, ciascuna delle quali dura circa 4 s e tra le quali ci sono da 1 a 3 s di riposo. La valutazione del sistema di controllo dell'arto robotico include invece 30 prove, metà con feedback AR e metà senza, con riposo a piacere tra una prova e la successiva. [Figura 4.9]

Dai segnali EEG registrati e filtrati, utilizzando *common spatial pattern* (CSP) sono ottenuti i parametri di interesse che discriminano i due stati cerebrali, cioè MI e relax, classificati poi da LDA in una scala da 0 a 1 per indicare il livello di intenzione del soggetto di compiere MI: la soglia minima per attivare il comando è 0.60. I comandi sono consegnati al motore dell'arto robotico con una frequenza di 16 Hz. La camera USB cattura le immagini della stazione di lavoro e le invia al computer; ad esso arrivano anche i dati raccolti dal tracciatore oculare fissato alla base del monitor, con una frequenza di 60 Hz. Gli oggetti sono riconosciuti in base al loro colore, e l'immagine viene convertita in un formato HSV per ridurre l'effetto di illuminazione dell'ambiente. La calibrazione del tracciatore dura meno di un minuto per soggetto: egli sposta il cursore sullo schermo attraverso il movimento oculare focalizzando un obiettivo il quale viene evidenziato da un rettangolo rosso; se l'oggetto è confermato il rettangolo diventa verde.

L'arto robotico, *Dobot*, ha 5 gradi di libertà ed è composto da una pinza che svolge la funzione di *gripper*. È in grado di convertire immediatamente le coordinate XYZ virtuali nella posizione dell'arto corrispondente attraverso tecniche di cinematica inversa, perciò l'utente può trasmettere direttamente le informazioni sul movimento nell'ambiente 3D tramite la hybrid Gaze-BMI e il controller del Dobot pianifica automaticamente la strada per individuare la posizione; l'arto esegue poi i task in risposta ai comandi di innesco generati dall'utente. Infine, l'interfaccia AR è implementata attraverso software che sfruttano il tracciamento di alcuni marker per allineare la camera reale con quella virtuale; quest'ultima è calibrata usando una scacchiera. Durante la calibrazione vengono calcolati i parametri di distorsione e i parametri intrinseci della camera, quelli estrinseci vengono ottenuti

rilevando la posizione degli oggetti nella postazione di lavoro codificando la posizione e la rotazione della camera.

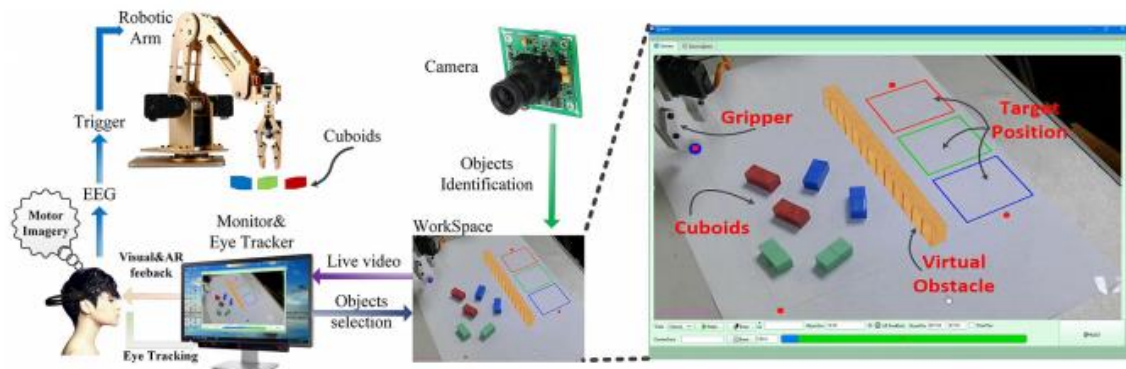


Figura 4.9. Set-up dell'esperimento. Le immagini della postazione di lavoro e il feedback visivo sono mostrati all'utente tramite il monitor. Usando il tracciatore oculare *EyeX* egli può selezionare l'oggetto che intende manipolare e l'intenzione viene confermata dal dispositivo *Emotic EPOC+* che discrimina i segnali EEG. *Dobot* esegue le azioni in risposta ai comandi dell'utente. L'interfaccia mostrata all'utente è presentata a destra della figura.

La performance online degli 8 partecipanti, tutti sani e destrimani, è valutata in base a due indici. Il primo è il numero di comandi di innesco usati nelle due azioni principali dagli utenti. Se l'utente ha afferrato correttamente l'oggetto e continua ad essere nello stato di MI, l'arto riceverà continuamente degli impulsi di innesco: nonostante l'apertura della pinza non vari di molto, la forza esercitata sull'oggetto aumenterà e questo può essere dannoso sia per l'oggetto che per la pinza. Un discorso analogo è fatto sull'altezza dell'oggetto: se l'altezza è sufficiente per superare l'ostacolo ma il paziente continua ad inviare comandi l'arto si sposterà verso l'alto, perciò l'accumulo di questi comandi mentali non necessari incrementa il lavoro mentale degli utenti e diminuisce l'efficienza nel processo di controllo. Il secondo indice è l'altezza dell'arto nell'azione di alzata: una condizione ideale è quella per cui l'altezza finale della pinza sia adeguata per un rilascio sicuro dell'oggetto oltre l'ostacolo.

I risultati dimostrano che l'accuratezza media degli utenti nei due stati, MI e relax, è stata rispettivamente  $86.4 \pm 6.4\%$  e  $85.0 \pm 6.3\%$  e che in entrambe le azioni di *grasping* e *lifting* il numero medio di comandi di innesco è stato decisamente minore nelle prove con il feedback AR, rispetto al normale feedback visivo [Figura 4.10]. Senza realtà aumentata, infatti, è difficile per i soggetti sia osservare la situazione del processo di afferraggio (soprattutto quando l'arto robotico nasconde l'oggetto alla vista dell'utente), sia stabilire se l'altezza della pinza è sufficiente a oltrepassare l'ostacolo e a rilasciare l'oggetto ordinatamente.

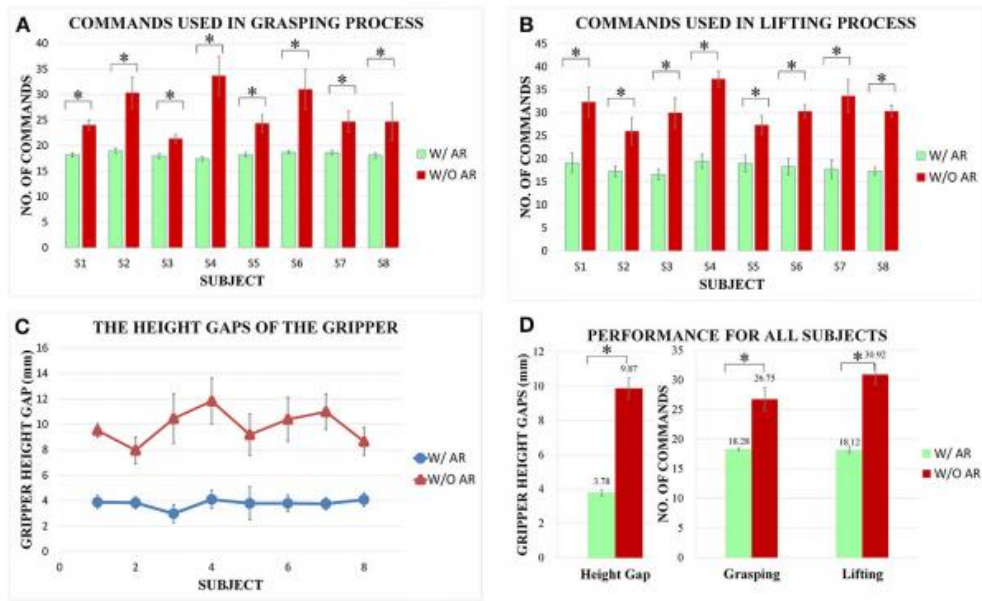


Figura 4.10. Paragone nel il numero di comandi di innesco e le differenze in altezza (*height gaps*) nei task di manipolazione degli oggetti tra i sistemi con e senza il feedback AR. (A) Numero di comandi utilizzati nel processo di *grasping* da ogni soggetto; (B) numero di comandi utilizzati nel processo di *lifting* da ogni soggetto; (C) *height gaps* nel processo di *lifting* per ogni soggetto; (D) *height gaps* media e numero di comandi medio nei due processi considerando tutti i soggetti.

Gli indici delle performance sono consistenti nelle varie prove con il feedback AR, senza esso invece sono significativamente variabili. Il motivo è dovuto al fatto che il feedback AR fornisce anche un suggerimento all'utente nel procedere con un'altra azione una volta arrivato ad un certo punto, evitando di generare ulteriori comandi di innesco, cosa che invece non accade nel feedback visivo normale in cui il soggetto si basa solo sulla propria percezione. L'utilizzo della realtà aumentata consente al paziente di ottenere una grande quantità di informazioni in modo intuitivo e immediato, tra cui l'ampiezza e la forza con cui la pinza afferra l'oggetto, la conferma che un oggetto è stato selezionato e molte altre. È importante sottolineare che i task possono essere eseguite anche senza feedback AR in un programma riabilitativo, però sarebbe un approccio meno efficiente che aumenta il carico di lavoro sul paziente e causa uno spreco di tempo. Per tutte queste ragioni la realtà aumentata conduce ad una performance migliore da parte degli utenti, e il sistema hybrid gaze-BMI è considerato valido nonostante debba essere ancora testato su soggetti con menomazioni fisiche o neurologiche.

#### 4.2.5. Effetti a lungo termine dei trattamenti basati su BMI

I benefici portati dalla riabilitazione utilizzando le BMI sono spesso valutati durante il percorso di allenamento e talvolta 1 mese dopo il termine delle sessioni; è fondamentale però analizzare i progressi anche in follow-up a distanza di mesi, quando i risultati raggiunti dal paziente (sicuramente in fase cronica dell'ictus) sono ormai stabilizzati.

Diversi studi sperimentali e clinici hanno affrontato questi problemi negli anni passati. Ad esempio, Ramos-Murguialday et al. [44] hanno valutato l'efficacia dell'allenamento con BMI abbinato alla fisioterapia sulle funzionalità motorie di pazienti severamente paralizzati post-ictus a 6 mesi dalla fine della terapia. I risultati si basano sul loro esperimento precedente [45] in cui hanno usato congiuntamente BMI e fisioterapia per promuovere il recupero agli arti superiori dei pazienti: la modulazione volontaria dell'attività cerebrale oscillatoria associata all'intenzione motoria (SMR) è sfruttata per controllare una protesi robotica che aiuta a muovere l'arto paralizzato.

Sono stati comparati due gruppi: quello sperimentale sottoposto all'allenamento con BMI e quello di controllo che lavorava con un sistema simile (*sham-BMI*, ovvero farsa), entrambi per la durata di 4 settimane e supportati dallo stesso percorso di fisioterapia a casa. Le sessioni erano lunghe 1 ora, per ogni tipo di allenamento. I task consistevano nel compiere 2 movimenti, aprire/chiudere le dita o muovere avanti/indietro il braccio, ma ogni giorno solo un tipo di azione veniva compiuta. Il livello di paresi determinava quale movimento compiere ogni giorno, e dopo ogni sessione i fisioterapisti stabilivano quali fossero gli esercizi più adatti da fare a casa, che comprendevano anche semplici attività domestiche. Nel EG l'attività sensomotoria dei pazienti è stata correttamente tradotta in comandi per muovere la protesi, nel CG alcuni movimenti parevano casuali, non collegati alla desincronizzazione SMR (ERD).

Per valutare gli effetti a lungo termine, sono stati presi come riferimento tre momenti: 8 settimane prima l'inizio della prima sessione (*pre*), subito dopo il trattamento (*post1*) e 6 mesi dopo la fine delle sedute (*post2*), considerando che anche dopo il trattamento i soggetti erano liberi di proseguire con altre terapie riabilitative. I parametri di valutazione sono stati ottenuti tramite EEG, EMG e fMRI.

Tutti gli indici hanno mostrato l'assenza di correlazione tra la frequenza/intensità dell'allenamento a casa e i cambiamenti nella funzione motoria, tra *post1* e *post2*, ma complessivamente i valori di FMA sono aumentati. Il fatto di non avere un controllo giorno per giorno sugli allenamenti dei pazienti poteva essere un fattore confondente perché i

pazienti possono essere più o meno motivati e alcuni possono allenarsi più di altri, ma si è dimostrato insignificante e ha risaltato l'importanza dell'intervento con la BMI. L'aumento significativo della spasticità in entrambi i gruppi nel *post2* indica che la BMI non ha effetti a lungo termine per contrastarla, ma c'è stato anche un aumento dell'attività muscolare volontaria nei movimenti di braccia e mani, suggerendo una maggiore capacità dei pazienti di contrarre i muscoli (sia volontariamente sia involontariamente). Questi risultati sembrano legati principalmente al lavoro da casa e alla fisioterapia perché essa allena principalmente l'attivazione muscolare, mentre la BMI allena l'associazione tra intenzione e movimento: la BMI ha un effetto minore a lungo termine, ma è importante per guidare e attivare correttamente i muscoli.

Siccome la frequenza dell'allenamento non ha contribuito all'aumento dell'attività EMG o degli altri indicatori, sorge il fattore della qualità con cui vengono svolti gli esercizi. Un movimento effettuato senza supervisione può essere meno efficiente, indurre spasticità e una maggiore attività EMG non specifica, e può spiegare come mai l'attività muscolare sia aumentata notevolmente in media tra *pre* e *post1* ma sia rimasta costante fino a *post2*. Nei pazienti motivati, infatti, tutti gli indici e l'attività EMG sono aumentati, a dimostrazione del fatto che l'attenzione e il coinvolgimento del paziente sono elementi necessari.

Le conseguenze del meccanismo neoplastico durante la fase cronica dell'ictus sono molto limitate rispetto agli effetti che si possono ottenere agendo in fase acuta. Gli allenamenti basati sulla BMI possono però accedere ad alcuni aspetti del rimodellamento neoplastico anche in fase cronica, nonostante sia ancora da investigare meglio la relazione tra l'efficacia di questi metodi e fattori come l'intensità delle sessioni, la loro durata e l'accuratezza dei movimenti.

Il trend verso una differenza rilevante tra *pre* e *post2* in EG può rappresentare il fatto che se è assente la connessione tra cervello e comportamento muscolare, il cambiamento dell'attività cerebrale verso una normale funzione dell'emisfero colpito (plasticità funzionale) è un processo che viene invertito, poiché l'allenamento potrebbe non essere sufficiente a recuperare i movimenti coordinati dalla specifica area ipsilesionale. Inoltre, le variazioni del *laterality index* (LI) non sono correlate a quelle dell'indice FMA tra *pre* e *post2* o *post1* e *post2*, suggerendo che le variazioni nell'attività BOLD (*blood oxygen level dependant*) osservata durante l'allenamento sono più legate al *motor learning*, cioè ad imparare ad eseguire task attraverso la BMI, piuttosto che al ricovero motorio vero e proprio. D'altra parte, il recupero motorio può essere già consolidato nelle reti neurali spinali e non



essere rilevato da LI, nonostante il loro effetto si manifesti più a lungo rispetto alle conseguenze dirette della situazione cerebrale.

Ulteriori evidenze hanno dimostrato che alterando un segnale cerebrale (ERD crescente) con un feedback visivo/sensoriale associato ad un movimento dell'arto si giunge ad un miglioramento motorio, riorganizzazione funzionale cerebrale e mantenimento parziale degli effetti contenuti. L'aumento significativo dell'indice FMA 6 mesi dopo il trattamento riflette un effetto positivo sul recupero funzionale: da *post1* a *post2* le attività come alzare e allungare il braccio, estendere le dita o il polso si sono preservate partendo da un'attività nulla in *pre*: è un'ennesima evidenza del fatto che l'allenamento tramite BMI è strettamente legato alla stimolazione e all'attivazione del meccanismo neuroplastico che a sua volta permette alla fisioterapia di essere efficace nella riabilitazione funzionale durante la fase cronica dell'ictus.

Anche se il campione su cui è stato effettuato lo studio è ridotto, la posizione della lesione non sembra un fattore limitante della terapia. Il trattamento analizzato è comunque da approfondire sia valutando classi distinte di pazienti in base alla lesione o altri criteri, sia perché i risultati raggiunti non garantiscono un impatto clinico rilevante sui soggetti, perciò la BMI può essere arricchita con implementazioni come strumentazione invasiva per registrazione dei segnali, una gamma più ampia di esercizi da performare o la *functional electrical stimulation* per indurre movimenti negli arti paralizzati.

## **4.3. Futuro delle BMI nella neuroriabilitazione**

### **4.3.1. Hybrid Brain-Machine Interfaces**

Le BMI convenzionali sono generalmente basate su una sola sorgente del segnale (EEG, EMG, NIRS...), un singolo stimolo (esclusivamente visivo, acustico, tattile) o un solo pattern (il potenziale P300, SSVEP, MI...) e hanno raggiunto grandi progressi nel design di nuove apparecchiature, negli algoritmi di elaborazione del segnale e nelle applicazioni. Questi sistemi affrontano però problemi come la bassa adattabilità uomo-macchina, la ridotta velocità di trasferimento delle informazioni e l'alta non-stazionarietà dei segnali cerebrali. Le nuove *hybrid-BMI* (hBMI) sono nate per fronteggiare due sfide: il controllo multigrado o multifunzionale del sistema per dispositivi come arti artificiali, carrozzine o robot, difficili da implementare con BMI tradizionali, e il miglioramento della performance in termini di accuratezza nella classificazione, velocità di trasferimento dati e rapporto di falsi positivi.

[46]

La hBMI consiste in un sistema BMI e un sistema addizionale che può essere una seconda BMI creata appositamente per ottenere risultati migliori rispetto ad un sistema tradizionale e superare le limitazioni che si incontrano normalmente. Il flusso del segnale segue due fasi: nell'acquisizione esso può derivare da molteplici segnali o pattern cerebrali contemporaneamente, evocati da stimoli multisensoriali; nell'elaborazione la hBMI può fornire un controllo single-output o multiple-output. Nel primo caso, se sono coinvolti più segnali, la fusione dei dati è richiesta nel momento di estrazione dei parametri, nel secondo le varie tipologie di segnale possono essere manipolate separatamente e la fusione di essi non è necessaria.

Possiamo identificare tre tipi di hBMI:

1. hBMI basate su molteplici pattern cerebrali, designata per un'ampia gamma di applicazioni. Sia P300 che SSVEP, ad esempio, possono essere suscitati da stimoli visivi, permettendo al paziente di evocare entrambi i pattern durante lo svolgimento del task senza sforzare ulteriormente la mente. I due parametri hanno intervalli di tempo e frequenza diversi e sono indipendenti; aggiungendo inoltre il segnale EEG posso ottenere un'informazione per classificare un evento come obiettivo o no.

La combinazione tra MI e SSVEP è interessante per molte ragioni. I pattern cerebrali sono prodotti simultaneamente, la detezione di SSVEP avviene tramite EEG e non richiede un processo di media tra le misure, SSVEP può essere colto in maniera stabile anche in soggetti con poca familiarità nei confronti delle BMI rimpiazzando la difficoltà di eseguire task MI ma allo stesso tempo fornendo una soluzione per attrarre i pazienti a performare questo tipo di task. Uno studio [47] che prevedeva un feedback continuo durante un allenamento MI dimostrò che inizialmente il pattern SSVEP ha un peso più rilevante perché il paziente è in attesa di ricevere il giusto feedback, con il proseguire della prova l'attenzione sullo stimolo visivo SSVEP cala ma rimane inalterata quella sul task mentale, finché il paziente si adatta al ritmo dell'attività e il peso di MI prevale. La hBMI quindi è efficace nel promuovere l'allenamento MI e produce dopo sole 5 sedute pattern cerebrali distinguibili.

Il controllo multidimensionale, infine, può essere ottenuto unendo MI e P300. Il P300 è molto affidabile per generare comandi di controllo discreti, mentre MI è più efficace per contrastare la creazione di comandi sequenziali

2. hBMI multisensoriali: l'integrazione di più stimoli aumenta l'attenzione e migliora la performance del sistema. Le *audiovisual hBMI* possiedono grande accuratezza ma richiedono interazione visiva per concentrarsi sullo stimolo e sul feedback e quindi

riducono la propria applicabilità a quei pazienti con una buona visione e completo controllo dello sguardo. In alternativa ci sono le *audio-tactile hBMI*, che nonostante garantiscano una performance peggiore rispetto alle audio-visive (ma comunque migliore rispetto alle tecniche prese singolarmente) sono applicabili a pazienti con visione ridotta e offrono varie possibilità di campi sensoriali che possono indurre un potenziale senza uno stimolo visivo.

3. hBMI basate su segnali multimodali: si sfruttano le caratteristiche diverse di differenti tipologie di segnale per creare funzioni diverse. Un'applicazione già diffusa è la combinazione tra EEG ed EMG che ha dimostrato la propria fattibilità e utilità. Sistemi che invece combinano EEG e EOG (elettro-oculografia) sono in crescita perché utilizzabili in pazienti disabili che sono in grado di direzionare lo sguardo. Un modo per ottenere le informazioni con massima risoluzione temporale e spaziale consiste nell'unire fMRI ed EEG all'interno dell'apparecchiatura: la tecnica fornisce un feedback online fondato su *slow cortical potentials* (SCP) ai pazienti e rivela i meccanismi fisiologici di base come la correlazione tra le variazioni di SCP e quelle della risposta BOLD locale, permettendo di implementare nuove procedure di allenamento. Al posto della fMRI si può utilizzare la fNIRS, con risoluzione spaziale minore ma col vantaggio di essere portatile.

In conclusione, i vantaggi offerti dalle hBMI sono due: avere più di un segnale di controllo o di output per coordinare la macchina e tentare di implementare un controllo multi-grado quando sono disponibili più segnali di controllo, tramite la combinazione di pattern cerebrali o sfruttando le proprietà di segnali diversi di sviluppare funzioni separate.

Gli obiettivi delle hBMI attualmente riguardano il design e l'implementazione, siccome la struttura è più ricca e complessa rispetto alla BMI convenzionale ed è importante l'accettazione da parte del paziente. Nelle hBMI basate sui pattern cerebrali, la sfida è determinare la migliore combinazione tra essi per ogni applicazione, combinazione che può anche variare a seconda del paziente; abbinando stimoli audio con parole normali in una visual-P300 hBMI la fatica mentale viene ridotta, mentre l'utilizzo a lungo termine di P300 e SSVEP incrementa la fatica visiva. Nei sistemi basati su segnali diversi lo scopo principale è ottenere l'accuratezza più alta sfruttando adeguatamente le caratteristiche di ognuno, ma nel caso ci si avvalga di EEG o fMRI non si possono trascurare l'elevato rumore, il peso dei dati EEG, la bassa risoluzione temporale dell'EEG e la lenta risposta. Sarebbe necessario anche includere molteplici "brain modes" o segnali in input, ma per garantire che tali

variabili siano effettivamente connesse all'interno del sistema occorrerebbe studiare il relativo meccanismo cerebrale, di cui si è ancora all'oscuro.

Restano da indagare le applicazioni cliniche, dal momento che finora le hBMI sono state utilizzate solo su soggetti sani. Le recenti valutazioni riguardano pazienti con emiplegia e DOC (*disorders of consciousness*) e la differenza tra soggetti sani e malati è rilevante, con la necessità talvolta di adattare il sistema al singolo paziente. Infine, tecnologie come sistemi automatici di navigazione o robot sono stati integrati con le BMI: tale combinazione consente di ridurre il carico di lavoro del soggetto e rende il sistema complessivamente più flessibile, affidabile e potente, permettendo all'utente di focalizzarsi sull'obiettivo vero e proprio e ignorare i dettagli minori. Questa evoluzione sarà utile principalmente per soggetti con basse capacità di controllo o di cognizione.

### **4.3.2. Nuove sfide ed opportunità**

Un aspetto focale nello sviluppo delle BMI riguarda l'abilità dell'utente nell'interagire con le sue componenti. Il paziente impiega numerose sedute di allenamento per abituarsi a governare l'attuatore, ed è dimostrato che se egli non nota miglioramenti tangibili nelle prime sedute perde l'interesse nell'imparare a gestire la BMI, con risultati inevitabilmente peggiori [13]. Oltre a questo, è importante considerare è l'abilità di ogni individuo di compiere *motor imagery*: dal 10% al 30% dei pazienti non è in grado di eseguire task di questo tipo. Dal momento che l'EEG rileva segnali che dipendono dall'attività del cervello mentre sono registrati e sono meno precisi di quelli intracorticali, la qualità dei segnali è legata anche alla capacità del paziente di renderli chiari e adeguati durante MI. Ai soggetti, quindi, al posto di compiere MI viene spesso suggerito di immaginare di osservare sé stessi durante l'esecuzione di un certo movimento: i segnali "visuali" così ottenuti sono meno pronunciati di quelli cinetici ma è l'unica soluzione per rendere le BMI basate su MI adatte a tutti.

I sistemi multimodali o multifase, già visti nella sezione precedente, conducono ad un'accuratezza molto più alta. La stimolazione magnetica transcranica (TMS) è utilizzabile a questo scopo per stimolare la parte della corteccia motoria relativa a certi muscoli, attraverso un feedback in merito all'eccitabilità dei circuiti corticospinali, misurando l'ampiezza dei *motor evoked potentials* (MEPs) registrati al muscolo attraverso l'EMG. Usando un approccio multimodale è possibile allenare i pazienti a sviluppare in poche sedute delle strategie di MI che eccitino la connessione cervello-muscolo prefissata tramite un neurofeedback TMS; queste verranno poi trasportate e tradotte in sistemi che sfruttano segnali EEG, con una portabilità notevolmente maggiore.

Nonostante gli allenamenti BMI sono svolti per ripristinare le funzioni motorie, gli effetti positivi potrebbero non riguardare solo quest'ambito ma anche quello cognitivo e, più in generale, la salute mentale dell'individuo. Questi si possono materializzare in termini di attenzione, memoria, miglioramento nell'eseguire i task o velocità nell'elaborare informazioni. Alcuni segnali del progresso possono essere l'incremento del flusso di sangue verso il cervello, la plasticità cerebrale indotta o l'aumento del processo di mielinizzazione dovuto al potenziamento del traffico di informazioni all'interno della rete neurale. Anche la capacità del soggetto di passare da task conosciuti ad altri mai performati è una componente da non trascurare. In futuro, quindi, si ambirà a discriminare quali task siano più adatti ad uno sviluppo motorio e quali ad uno cognitivo.

L'incredibile eterogeneità dei metodi BMI rende difficile fare previsioni su quale possa essere il risultato di un approccio su un determinato paziente, che dipende principalmente dalla sua situazione cerebrale e da quali funzioni neurali vengono coinvolte. Ros et al. [48] hanno stilato 4 parametri non specifici (non motori) che possono contribuire ad un miglioramento complessivo della performance di tali sistemi. Essi includono:

- Elementi inerenti al neurofeedback, come l'interazione tra operatore e partecipante in un contesto neuroriabilitativo;
- Elementi comuni in tutti gli interventi, come i benefici tratti da una determinata modalità di allenamento;
- Effetti legati alla ripetizione dei gesti;
- Effetti naturali che si presentano durante il trattamento, come lo sviluppo cognitivo in adolescenza o il declino in pazienti più anziani.

Questa lista non è esaustiva, non considera fattori come lo sforzo durante gli esercizi o la sensazione di confidenza di ogni soggetto nei confronti della struttura. Molti studi attualmente includono nelle loro analisi parametri espliciti per monitorare la relazione tra terapia e il rimodellamento plastico cerebrale, ma spesso i 4 parametri precedenti non sono valutati, perciò il loro contributo resta ancora da indagare.

Dal punto di vista cerebrale, l'efficacia di una tecnica non è determinabile esclusivamente dal progresso del paziente: in molti studi le caratteristiche delle lesioni (numero, grandezza, luogo) sono trascurate o considerate ininfluenti alla luce dei risultati, ma anche in pazienti con simili menomazioni i segnali corticali e subcorticali registrati sullo scalpo possono essere molto diversi. Questo risalta il fatto che l'approccio BMI non è del tipo "one size fits all" e quindi sono necessari algoritmi che si adattano al paziente e non fanno assunzioni a

priori basandosi sul danno cerebrale ma si evolvono continuamente a seconda dell'attività neurale del soggetto; in tal modo ogni processo terapeutico sarà diverso dall'altro.

Affinché le BMI diventino scalabili occorre diminuire l'intervento di supervisori. Nonostante il collaudo e il controllo delle BMI nelle prime fasi possano essere effettuati più velocemente usando un approccio multimodale o multifase, l'utilizzo a lungo termine delle apparecchiature (indispensabile per l'efficacia del trattamento) direttamente a casa del paziente è attualmente un elemento non fattibile. Esso richiederebbe costi elevati, un set-up funzionante nel tempo e la presenza di un operatore che assicuri un'adeguata qualità del segnale, il corretto posizionamento e stato degli elettrodi e valuti il software. I recenti sviluppi verso tecnologie wireless e sistemi EEG ad alta impedenza potrebbero migliorare la scalabilità delle BMI: una cuffia con sensori EEG potrebbe immagazzinare i dati, visualizzarli su un tablet ed inviarli all'operatore direttamente da casa. Ciò consentirebbe ai pazienti di allungare il periodo della terapia anche a casa e li incoraggerebbe ad entrare in simbiosi con la struttura BMI. La sfida in quest'ambito riguarda anche rendere le BMI più "user-friendly" sia nell'hardware che nel software, per essere governate più facilmente dai pazienti e dai loro assistenti e per proporre task sempre nuovi e aggiornati man mano che il paziente migliora nel suo percorso, auspicabilmente task associati alle attività di tutti i giorni.

Infine, il settore BMI per la riabilitazione sta beneficiando negli ultimi anni di una collaborazione mondiale che cerca di standardizzare gli approcci basandosi sui risultati principali ottenuti con determinate tecnologie e crea raccomandazioni per condurre ricerche attraverso i migliori metodi. Un esempio è il *mental-task based BCI (MT-BCI) consortium*, frutto di uno sforzo multinazionale che raccoglie tutti i dati campionati in nove paesi con l'obiettivo di comprendere meglio il meccanismo di questa categoria di BMI, migliorare la loro efficienza ed affidabilità e renderle più utilizzabili in applicazioni cliniche e non. Un simile approccio, tipico dei "big data", si distacca dagli studi in piccola scala tradizionali in questo ambito e può facilitare tecniche di analisi più avanzate come il *machine-learning*.

## Conclusioni

Le BMI rappresentano attualmente una delle soluzioni più accreditate e vantaggiose nella fase di riabilitazione motoria dall'ictus. La loro adattabilità alla situazione del paziente e la capacità di evocare facilmente determinati segnali cerebrali, accompagnate dalla diffusione di tecnologie sempre più all'avanguardia, hanno reso possibile la crescita di questi sistemi negli ultimi 30 anni e non pongono limiti per ulteriori progressi. Le interfacce sono nate per indagare i processi neurali in maniera più accurata ma hanno trovato l'applicazione principale nella riabilitazione da deficit neurologici, la quale non si limita all'ambito motorio e sfocia in quello lessicale e cognitivo con la creazione di sistemi altrettanto evoluti e funzionali.

Vista l'ampia gamma di interfacce che possono essere sfruttate nei trattamenti, gli esempi che ho riportato raffigurano solamente una minima parte di ciò che le BMI possono offrire sia in termini di effetti positivi sul paziente sia di risorse tecnologiche che vengono integrate nella struttura complessiva. Nonostante ciò, la mia analisi cerca di affrontare indistintamente disturbi agli arti inferiori e superiori e di descrivere particolari set-up o studi che esaltano la varietà degli allenamenti basati sulle BMI.

Una delle tecniche più utilizzate è il *motor imagery*, l'attività di immaginare un movimento che suscita un'alterazione nelle oscillazioni sensomotorie e quindi una sincronizzazione o desincronizzazione dell'attività neurale. Malgrado non tutti i soggetti siano in grado di compierla correttamente, è applicabile a tutti i pazienti tra cui quelli severamente paralizzati perché non sono richieste abilità motorie e questo rappresenta il suo punto di forza. Il suo impiego ha determinato un aumento dell'indice FMA, la modulazione delle onde beta più pronunciata rispetto a quelle alpha e un'analisi più precisa sui meccanismi di comunicazione tra emisferi durante il recupero dall'ictus, rivelandosi nel complesso funzionale per la guarigione dell'individuo. Inoltre, il *motor imagery* è il punto di partenza per realizzare le applicazioni che sfruttano la realtà virtuale e aumentata: esse sono in rapida evoluzione grazie alla disponibilità in commercio delle risorse tecnologiche e costituiranno i pilastri per i trattamenti BMI nei prossimi anni. I primi risultati hanno dimostrato l'importanza del feedback con la realtà aumentata in quanto permette di migliorare la performance del paziente, riducendo lo sforzo mentale e gli stimoli necessari ad eseguire un'azione, e hanno evidenziato il maggior coinvolgimento ed interesse nel trattamento.

Accanto all'efficacia delle terapie, il focus è posto sull'abilità delle interfacce nell'adattarsi al paziente e di riprodurre fedelmente un movimento. Il metodo implementato per ripristinare

l'andatura corretta [32] definisce quali siano i parametri dei segnali cerebrali che, in relazione ai filtri e classificatori utilizzati nella fase di elaborazione, permettono di raggiungere la massima accuratezza della BMI, ma allo stesso tempo accentua i limiti della fNIRS (latenza tra comando cerebrale e variazione nel comportamento emodinamico) e degli attuali software che non sempre sono in grado di compensare le differenze fisiologiche e comportamentali degli utenti. L'innovazione più promettente in questo ambito sembra essere l'ottimizzazione *Human-in-the-Loop* [34] che consente di adattare i compiti proposti dalla BMI al paziente in termini di abilità, sforzo e concentrazione. La continua evoluzione della funzione di riferimento fornisce all'utente la miglior prova da eseguire ed egli ne trae beneficio manifestando un coinvolgimento neurale più elevato che si traduce in un rimodellamento plastico più funzionale. Il passo successivo prevede l'estensione dell'ottimizzazione all'algoritmo di decodifica di tutte le BMI in modo tale che si adegui in tempo reale all'attività del paziente e che vengano eliminati gli svantaggi dovuti al passaggio da fase di "training" a quella di "brain control". La tecnica HILO è di difficile realizzazione a causa della sensibilità richiesta per i parametri del paziente e allo stesso tempo la necessità di evitare gli artefatti del movimento, ma in qualche applicazione con soggetti già abili nell'eseguire particolari azioni può essere implementata e garantisce l'ottima performance dell'intera interfaccia.

L'accuratezza viene significativamente aumentata grazie all'introduzione di sistemi multimodali e multifase che permettono di utilizzare più segnali o parametri contemporaneamente, gestirli indipendentemente e sfruttare le proprietà di ognuno per superare i problemi nelle BMI tradizionali. Tale approccio è ancora poco diffuso nell'ambito riabilitativo ma rappresenta una strada interessante per le interfacce del futuro. L'altra grande sfida è la disponibilità degli allenamenti basati sulle BMI anche a casa del paziente per consentire un trattamento a lungo termine, obiettivo che dipenderà dalla diffusione della strumentazione in commercio e dalla possibilità di ricreare set-up efficaci anche all'esterno della clinica.

Dagli esempi proposti emerge l'assenza di BMI invasive: esse sono in continua fase sperimentale e molto lontane dall'essere applicati nella riabilitazione da ictus, a causa dei limiti etici e pratici, perciò gli studi che le trattano sono davvero residui. La mancanza di elettrodi intracorticali utilizzabili negli umani, ad eccezione di *Utah Probe* che ha comunque evidenziato molte problematiche, lascia pensare che nel futuro prossimo lo sviluppo si estenda anche verso questa direzione ma nelle cliniche sarà difficile trovare macchine di questo genere per molti anni ancora. Inoltre, occorrerebbe indagare più a fondo la relazione tra BMI e le tecniche ad essa alternative, come la TMS e la TES: queste ultime sono già



implementate, ad esempio, all'interno di sistemi BMI closed-loop per fornire feedback al paziente ma potrebbero essere utilizzati in diversi modi per comprendere nel dettaglio il meccanismo neuroplastico e raggiungere accuratezza e stabilità migliori.

Per concludere, i risultati degli studi e le analisi dei follow-up risaltano l'importanza generale di eseguire più volte a settimana sedute intense di allenamento con BMI preferendo l'intensità e la correttezza nei movimenti alla frequenza delle sessioni e dimostrano come questi sistemi siano complessivamente efficaci (e spesso anche efficienti) in molte applicazioni, evidenziando la loro grande varietà e il loro ampio margine di miglioramento.



# Bibliografia e sitografia

1. Diji Kuriakose and Zhicheng Xiao; “Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives” (2020)
2. Kiefe, C.I.; Williams, O.D.; Bild, D.E.; Lewis, C.E.; Hilner, J.E.; Oberman, A. “Regional disparities in the incidence of elevated blood pressure among young adults: The CARDIA study” (1997). *Circulation* 1997, 96, 1082–1088. [CrossRef] [PubMed]
3. <https://salute.regione.emilia-romagna.it/assistenza-ospedaliera/ictus>
4. <https://medlineplus.gov/transientischemicattack.html/>
5. Boehme, A.K.; Esenwa, C.; Elkind, M.S. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ. Res.* 2017, 120, 472–495. [CrossRef]
6. Xiaoming Hu, T. Michael De Silva, Jun Chen<sup>1</sup>, and Frank M. Faraci; “Cerebral Vascular Disease and Neurovascular Injury in Ischemic Stroke” (2017), *Circ Res.* 2017 February 03; 120(3): 449–471.
7. Nakagomi T, Kubo S, Nakano-Doi A, Sakuma R, Lu S, Narita A, et al.; “Brain vascular pericytes following ischemia have multipotential stem cell activity to differentiate into neural and vascular lineage cells.” (2015) *Stem Cells*; 33:1962–1974.
8. Maria H.H. Balch, Shahid M. Nimjee, Cameron Rink, Yousef Hannawic; “Beyond the Brain: The Systemic Pathophysiological Response to Acute Ischemic Stroke” (2020), *Journal of Stroke* 2020; 22(2):159-172
9. <https://medicinaonline.co/2017/03/19/differenza-tra-epilessia-parziale-e-generalizzata/>
10. Università degli Studi G. d’Annunzio, Chieti-Pescara Corso di Laurea in Scienze e Tecniche Psicologiche Insegnamento di Psicobiologia II – AA 2017-2018 Prof.ssa Giorgia Committeri; Il movimento volontario
11. Adrian G. Guggisberg, Philipp J. Koch, Friedhelm C. Hummel and Cathrin Buetefisch; “Brain networks and their relevance for stroke rehabilitation” (2019), *Clin Neurophysiol.* 2019 July; 130(7): 1098–1124.
12. Mikhail A. Lebedev and Miguel A. L. Nicolelis; “Brain-Machine interfaces: From basic science to neuroprostheses and neurorehabilitation” (2017), *Physiol Rev* 97: 767–837
13. Simon C, Bolton DAE, Kennedy NC, Soekadar SR and Ruddy KL; “Challenges and Opportunities for the Future of Brain-Computer Interface in Neurorehabilitation” (2021), *Front. Neurosci.* 15:699428
14. Lilly JC. Electrode and cannulae implantation in the brain by a simple percutaneous method. *Science* 127: 1181–1182, 1958.
15. Walter WG, Crow HJ. Depth Recording from the Human Brain. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 16: 68 –72, 1964.
16. Schmidt EM. Single neuron recording from motor cortex as a possible source of signals for control of external devices. *Ann Biomed Eng* 8: 339 –349, 1980
17. Wessberg J, Stambaugh CR, Kralik JD, Beck PD, Laubach M, Chapin JK, Kim J, Biggs SJ, Srinivasan MA, Nicolelis MA. Real-time prediction of hand trajectory by ensembles of cortical neurons in primates. *Nature* 408: 361–365, 2000
18. Patil PG, Carmena JM, Nicolelis MA, Turner DA. Ensemble recordings of human subcortical neurons as a source of motor control signals for a brain-machine interface. *Neurosurgery* 55: 27–35, 2004

19. O’Doherty JE, Lebedev MA, Ifft PJ, Zhuang KZ, Shokur S, Bleuler H, Nicolelis MA. Active tactile exploration using a brain-machine-brain interface. *Nature* 479: 228 – 231, 2011
20. Bozinovski S, Sestakov M, Bozinovska L. Using EEG alpha rhythm to control a mobile robot. In: *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. New York: IEEE, 1988
21. Kevin M. Pitt, Jonathan S. Brumberg, Jeremy D. Burnison, Jyutika Mehta, Juhi Kidwai; “Behind the Scenes of Noninvasive Brain–Computer Interfaces: A Review of Electroencephalography Signals, How They Are Recorded, and Why They Matter.” *Perspect ASHA Spec Interest Groups*. 2019 December; 4(6): 1622–1636.
22. Marc W. Slutzky, “Brain machine interfaces: powerful tools for clinical treatment and neuroscientific investigations” (2019), *Neuroscientist*. 2019 April; 25(2): 139–154
23. Federico Carpi, Danilo De Rossi; “Fenomeni Bioelettrici”, Capitolo 17 - Potenziali elettroencefalografici e potenziali evocati
24. Ramakrishnan A, Ifft PJ, Pais-Vieira M, Byun YW, Zhuang KZ, Lebedev MA, Nicolelis MA. Computing Arm Movements with a Monkey Brainet. *Sci Rep* 5: 10767, 2015.
25. Grau C, Ginhoux R, Riera A, Nguyen TL, Chauvat H, Berg M, Amengual JL, Pascual Leone A, Ruffini G. Conscious brain-to-brain communication in humans using non-invasive technologies. *PLoS One* 9: e105225, 2014
26. Gert Kwakkel, Janne M. Veerbeek, Erwin E.H. van Wegen and Steven L. Wolf; “Constraint-Induced Movement Therapy after Stroke” (2015), *Lancet Neurol*. 2015 February; 14(2): 224–234
27. Munk, H. *Ueber die functionen von hirn und ruckenmark*. Berlin: Hirshwald; 1909
28. Taub E, Uswatte G, Mark V, Morris D, Barman J, Bowman M, et al. Method for enhancing realworld use of a more affected arm in chronic stroke: transfer package of constraint-induced movement therapy. *Stroke*. 2013; 44(5):1383–8. [PubMed: 23520237]
29. Page S, Sisto S, Levine P, Johnston M, Hughes M. Modified constraint induced therapy: a randomized feasibility and efficacy study. *J Rehabil Res Dev*. 2001; 38(5):583–90. [PubMed: 11732835]
30. Wolf S, Winstein C, Miller J, Taub E, Uswatte G, Morris D, et al. Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomized clinical trial. *JAMA*. 2006; 296(17):2095–104. [PubMed: 17077374]
31. Katharine Scrivener, Simone Dorsch, Annie McCluskey, Karl Schurr, Petra L Graham, Zheng Cao, Roberta Shepherd, Sarah Tyson; “Bobath therapy is inferior to task-specific training and not superior to other interventions in improving lower limb activities after stroke: a systematic review” (2020), *Journal of Physiotherapy* 66 (2020), 225-235
32. Rayyan Azam Khan, Noman Naseer<sup>1</sup>, Nauman Khalid Qureshi, Farzan Majeed Noori, Hammad Nazeer and Muhammad Umer Khan; “fNIRS-based Neurorobotic Interface for gait rehabilitation”, (2018), *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation* (2018) 15:7
33. Naseer N, Hong K-S.; “Classification of functional near-infrared spectroscopy signals corresponding to the right- and left-wrist motor imagery for development of a brain–computer interface” (2013), *Neurosci Lett*. 2013; 553:84–9
34. Jiaxing Wang, Weiqun Wang, Shixin Ren, Weiguo Shi and Zeng-Guang Hou; “Engagement Enhancement Based on Human-in-the-Loop Optimization for Neural Rehabilitation” (2020), *Front. Neurobot.* 14:596019

35. Mann, C. A., Lubar, J. F., Zimmerman, A. W., Miller, C. A., and Muenchen, R. A.; “Quantitative analysis of EEG in boys with attention-deficit hyperactivity disorder: controlled study with clinical implications.” (1992) *Pediatr. Neurol.* 8, 30–36.
36. Harmony, T., Fernández, T., Silva, J., Bernal, J., Díaz-Comas, L., Reyes, A., et al. “EEG delta activity: an indicator of attention to internal processing during performance of mental tasks.” (1996) *Int. J. Psychophysiol.* 24, 161–171.
37. Ruben I. Carino-Escobar, Paul Carrillo-Mora, Raquel Valdés-Cristerna, Marlene A. Rodriguez-Barragan, Claudia Hernandez-Arenas, Jimena Quinzanos-Fresnedo, Marlene A. Galicia-Alvarado, and Jessica Cantillo-Negrete; “Longitudinal Analysis of Stroke Patients’ Brain Rhythms during an Intervention with a Brain-Computer Interface” (2019), Hindawi, *Neural Plasticity*, Volume 2019, Article ID 7084618, 11 pages
38. V. Kaiser, I. Daly, F. Pichiorri, D. Mattia, G. R. Müller-Putz, and C. Neuper; “Relationship between electrical brain responses to motor imagery and motor impairment in stroke” (2012), *Stroke*, vol. 43, no. 10, pp. 2735–2740.
39. J. M. Rondina, C. H. Park, and N. S. Ward; “Brain regions important for recovery after severe post-stroke upper limb paresis” (2017), *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 88, no. 9, pp. 737–743.
40. Antje Kruse, Zorica Suica, Jan Taeymans and Corina Schuster-Amft; “Effect of brain-computer interface training based on non-invasive electroencephalography using motor imagery on functional recovery after stroke - a systematic review and meta-analysis” (2020), *BMC Neurology* 20:385
41. Braun S, Kleynen M, van Heel T, Kruithof N, Wade D, Beurskens A.; “The effect of mental practice in neurological rehabilitation: a systematic review and meta-analysis.” (2013), *Front Hum Neurosci.*; 7:390.
42. Yoon-Hee Choi, Nam-Jong Paik; “Mobile Game-based Virtual Reality Program for Upper Extremity Stroke Rehabilitation” (2018), *J. Vis. Exp.* (133), e56241
43. Zeng H, Wang Y, Wu C, Song A, Liu J, Ji P, Xu B, Zhu L, Li H and Wen P; “Closed-Loop Hybrid Gaze Brain-Machine Interface Based Robotic Arm Control with Augmented Reality Feedback” (2017), *Front. Neurobot.* 11:60.
44. Ander Ramos-Murguialday, Marco R Curado, Doris Broetz, Özge Yilmaz, Fabricio L Brasil, Giulia Liberati, Eliana Garcia-Cossio, Woosang Cho, Andrea Caria, Leonardo G Cohen and Niels Birbaumer; “Brain-Machine-Interface in Chronic Stroke: Randomised Trial Long-Term Follow-up” (2019), *Neurorehabil Neural Repair.* 2019 March; 33(3): 188–198.
45. Ramos-Murguialday A et al.; “Brain-machine interface in chronic stroke rehabilitation: A controlled study” (2013), *Ann Neurol.* 74(1):100–108. [PubMed: 23494615]
46. Zina Li, Shuqing Zhang, and Jiahui Pan; “Advances in Hybrid Brain-Computer Interfaces: Principles, Design, and Applications” (2019), Hindawi, *Computational Intelligence and Neuroscience* Volume 2019, Article ID 3807670, 9 pages
47. T. Yu, J. Xiao, F. Wang et al., “Enhanced motor imagery training using a hybrid BCI with feedback” (2015), *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 62, no. 7, pp. 1706–1717.
48. Ros, T., Enriquez-Geppert, S., Zotev, V., Young, K. D., Wood, G., Whitfield-Gabrieli, S., et al.; “Consensus on the reporting and experimental design of clinical and cognitive-behavioural neurofeedback studies” (2020), (CRED-nf checklist). *Brain* 143, 1674–1685.