

ALMA MATER STUDIORUM – UNIVERSITÀ DI BOLOGNA  
CAMPUS DI CESENA  
SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA  
CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

SISTEMI “BRAIN-TO-COMPUTER” INVASIVI E NON  
INVASIVI:  
IL FUTURO DELL' “ASSISTIVE TECHNOLOGY”

Elaborato in Strumentazione Biomedica

Relatore

Cristiano Cuppini

Presentata da

Enrico Vannoni

Sessione I, 16 Luglio 2015  
Anno Accademico 2014-2015



<b>INDICE</b>	<b>Pag</b>
<b>INTRODUZIONE</b>	<b>5</b>
<b>1 – UN GENERICO SISTEMA BCI</b>	
<b>1.1 - Definizione e storia dei sistemi BCI</b>	<b>9</b>
<b>1.2 - Descrizione formale e struttura di una BCI</b>	<b>10</b>
<b>1.3 - Pre-processamento del segnale</b>	<b>13</b>
<b>1.4 - Analisi del segnale</b>	<b>15</b>
<b>1.4.1 - Eliminazione degli artefatti</b>	<b>15</b>
<b>1.4.2 - Analisi in frequenza</b>	<b>18</b>
<b>1.4.3 - Feature extraction</b>	<b>18</b>
<b>1.4.4 - Translation algorithm</b>	<b>19</b>
<b>1.5 - Ulteriori classificazioni per sistemi BCI</b>	<b>24</b>
<b>1.5.1 - Segnali Event Related (ER)</b>	<b>25</b>
<b>1.5.2 - Segnali User Generated</b>	<b>26</b>
<b>1.6 - User, task, e prestazioni di un sistema BCI</b>	<b>28</b>
<b>2 – SISTEMI BCI NON INVASIVI</b>	
<b>2.1 - Generalità</b>	<b>31</b>
<b>2.2 - Metodi di acquisizione</b>	<b>31</b>
<b>2.3 - BCI non invasive basate sull'acquisizione EEG</b>	<b>35</b>
<b>2.3.1 - Elettrodi per acquisizione EEG</b>	<b>36</b>
<b>2.3.2 - Montaggio</b>	<b>39</b>
<b>2.3.3 - Principio di funzionamento dell'EEG</b>	<b>40</b>
<b>2.3.4 - Segnale registrato e ritmi encefalografici</b>	<b>41</b>
<b>2.3.5 - Preprocessing ed analisi del segnale EEG</b>	<b>43</b>
<b>2.4 - Applicazioni</b>	<b>49</b>
<b>2.4.1 - BCI per la comunicazione</b>	<b>50</b>
<b>2.4.2 - BCI per il controllo motorio di periferiche</b>	<b>53</b>
<b>2.4.3 - BCI per la riabilitazione motoria</b>	<b>54</b>
<b>2.4.4 - BCI e disturbi comportamentali</b>	<b>55</b>

<b>3 – SISTEMI BCI INVASIVI</b>	
<b>3.1 - Generalità</b>	<b>57</b>
<b>3.2 - Registrazioni intracorticali per sistemi BCI</b>	<b>58</b>
<b>3.2.1 - Microelettrodi</b>	<b>60</b>
<b>3.2.2 - Analisi del segnale</b>	<b>62</b>
<b>3.2.3 - Cenni di interfacce con il SNP</b>	<b>64</b>
<b>3.2.4 - Applicazioni</b>	<b>66</b>
<b>3.3 - Sistemi BCI basati sull'Elettrocorticografia</b>	<b>67</b>
<b>3.3.1 - Elettrodi</b>	<b>67</b>
<b>3.3.2 - Analisi del segnale</b>	<b>68</b>
<b>3.3.3 - Applicazioni</b>	<b>70</b>
<b>4 – BCI NEL CAMPO DELLE ASSISTIVE TECHNOLOGY</b>	
<b>4.1 - Le tecnologie assistive</b>	<b>73</b>
<b>4.2 - L'impiego dei sistemi BCI</b>	<b>74</b>
<b>4.3 - Il progetto ASPICE</b>	<b>75</b>
<b>5 – CONCLUSIONI</b>	
<b>5.1 - La questione etica</b>	<b>83</b>
<b>5.2 - Conclusioni: il dibattito fra invasive e non invasive</b>	<b>86</b>
<b>5.3 - La soluzione e sviluppi futuri</b>	<b>90</b>
<b>RINGRAZIAMENTI</b>	<b>93</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>95</b>

## **INTRODUZIONE**

"È stata una rivoluzione che ho visto dipanarsi sotto ai miei occhi. Ancora non si è fermata e continua a produrre una medicina sempre meno invasiva, sempre più moderna, così potente da dare al medico l'illusione dell'invincibilità. Se da un lato ha migliorato aspettative di vita e condizioni dei pazienti, dall'altro ha comportato anche un prezzo, a mio parere altissimo, da pagare: la perdita della dimensione umana e del sapere artistico della professione. Si muore di meno e solo questo vale un monumento sempiterno al progresso. Ma si vive anche sempre meno accanto al malato e alla sua storia. Il rapporto fra il medico e il paziente, poi, si risolve su una serie di fredde e aride diagnosi computerizzate, suffragate dal gelido riscontro delle statistiche di incidenza delle malattie e delle percentuali di sopravvivenza. È come se la modernità, il potere delle macchine, l'iper specializzazione, e la settorializzazione quasi esasperata, avessero messo fine ad una medicina che potrei definire del sacrificio ma anche 'del sorriso'. Quella che aveva così pochi strumenti per curare. Eppure con una parola, un semplice ascoltare la storia di un paziente, un gesto di speranza, alleviava anche le angosce e le apprensioni del malato influenzando, spesso miracolosamente, sull'esito delle terapie."

Un Vecchio Cardiologo, un amico.

È tenendo a mente queste parole che ho scritto questa tesi, che tratta di sistemi (o interfacce) "Brain-to-computer" (BCI), e del loro impiego per l'Assistive technology, sostenendo apertamente non soltanto la cura della malattia del paziente ma, soprattutto dove questa non sia possibile, anche la sua assistenza e convivenza con essa, al fine di migliorarne le condizioni di vita e l'integrazione sociale.

La comunicazione naturale dell'uomo in ogni sua forma prevede il coinvolgimento di numerosi processi di elaborazione, sia da parte del sistema

nervoso centrale (SNC) che di quello periferico (SNP). Comincia con l'intenzione del soggetto, elaborata e “mantenuta” attraverso l'attenzione e “template attenzionali” nella corteccia prefrontale, a cui poi segue la generazione di parametri di alto e basso livello da parte delle aree pre-motorie, F5 ed M1. Questi parametri di attivazione sono inviati successivamente al SNP per il controllo degli effettori corrispondenti, quali l'apparato fono-articolato in caso di comunicazione sonora, oppure, attraverso i nervi periferici e i muscoli, direttamente agli arti per una forma di comunicazione non verbale [25]. Svariate condizioni neurologiche possono interferire con le tradizionali vie di comunicazione con cui il cervello interagisce con l'ambiente esterno; infatti, ogni anno patologie neurodegenerative o traumatiche come ictus cerebrale, lesioni al midollo e cervello, sclerosi multipla, sclerosi laterale amiotrofica (SLA), distrofia muscolare e tante altre affliggono milioni di persone, con una età media piuttosto bassa stimata di 31 anni, danneggiandone in maniera permanente percorsi neurali atti al controllo del tessuto muscolare. I soggetti più gravi possono trovarsi addirittura in condizione di Locked-In, ovvero bloccati all'interno del proprio corpo senza la possibilità di condividere in modo tradizionale le proprie intenzioni con l'ambiente che li circonda. Non essendo ancora in grado, nonostante il progresso nel campo della moderna tecnologia di “life support”, di far recuperare al paziente la maggior parte dei danni causati da queste malattie, intervengono metodiche innovative di recupero spesso frutto di ricerche in ambiti multidisciplinari che sfruttano la proficua collaborazione tra diversi settori disciplinari. Alcune di queste strategie riguardano ad esempio la sostituzione dei muscoli paralizzati e delle vie di comunicazione interrotte con altre ancora sotto il controllo volontario, generando nuovi canali di comunicazione (ad esempio l'uso dei movimenti oculari per semplici task ad un solo grado di libertà, come fornire risposte di tipo Sì/No o Destra/Sinistra); altre prevedono il ripristino della funzione motoria attraverso la sostituzione delle vie

neurali, implementandole con tecnologie di stimolazione elettrica funzionale che rilevano l'impulso nella porzione di muscolo al di sopra della lesione e lo trasmettono allo stimolatore, il quale andrà ad eccitare elettricamente le fibre del fascio disconnesso. Queste metodiche rimangono comunque di scarsa precisione e praticità, e spesso utilizzabili solo in caso di pazienti con specifiche capacità motorie residue. Per superare i limiti applicativi finora riscontrati con i dispositivi impiegati ed estendere l'uso delle interfacce anche a soggetti in stato di Locked-in, o con capacità motorie residue non impiegabili, la comunità scientifica con grande interesse ha fatto ricorso all'applicazione delle tecniche dell'ingegneria e della bioingegneria nel campo della progettazione delle interfacce fra cervello e computer. Infatti, tra le tante applicazioni che si prospettano interessanti per questa nuova tecnologia, sicuramente l'ambito medico/riabilitativo sembra il più audace e ricco di potenzialità. Le innovazioni in campo neuro-scientifico e la comprensione dei principi di funzionamento del SNC, supportati dall'ingegneria biomedica, dalla microelettronica e dalle scienze computazionali, hanno prodotto insieme una tecnologia adeguata per far sì che i sistemi BCI non rimanessero solo congetture puramente teoriche. Attualmente, la ricerca viaggia su alcuni binari paralleli, quali una sempre più approfondita conoscenza dei processi alla base delle funzioni cerebrali e dei codici neurali, la biocompatibilità a lungo termine fra tessuti neurali ed elettronica, e la comunicazione tra dispositivi biomedicali e sistema nervoso, che permettano l'interfacciamento con la materia organica. Ma mentre sotto l'aspetto prettamente tecnologico sembra esserci un ampio margine di manovrabilità, gli studi sul cervello non promettono altrettanta affidabilità, poiché, nonostante gli ampi progressi fatti, le conoscenze rimangono spesso parziali e i dati variabili da soggetto a soggetto. Questa tesi ha come scopo quello di fornire un'introduzione ai sistemi BCI, seguita da una dettagliata analisi delle tecniche utilizzate tramite il confronto tra metodiche invasive e non invasive sviluppate ed impiegate nella ricerca e nella pratica dell'“assistive

technology” (sul piano tecnologico ed etico), ed infine in una analisi delle applicazioni facenti uso della tecnologia in questione.

# **1 - UN GENERICO SISTEMA BCI**

## **1.1 - Definizione e storia dei sistemi BCI**

Mi sembra opportuno, per inquadrare l'argomento di così vasta letteratura interdisciplinare, partire dalla sua definizione, comunemente riconosciuta e presentata al primo congresso internazionale a questa dedicato: “una interfaccia cervello computer dà ai suoi utenti la possibilità di impiegare un canale di controllo e comunicazione con dispositivi meccanici ed elettronici che non dipende dai normali canali di uscita di nervi periferici e muscoli” [1]. In generale, le definizioni proposte differiscono spesso sulle finalità della tecnologia, ma si amalgamano bene e concordano sul fatto che l'interfaccia favorisca una comunicazione uomo-macchina bidirezionale, che necessita solamente dei segnali generati dall'attività neurale del cervello.

La storia dei sistemi BCI inizia con Hans Berger (1873-1941), professore di psichiatria, che nel 1929 pubblicò i primi articoli riguardanti l'elettroencefalografia (EEG), ossia la misura dei potenziali generati dalle sinapsi dallo scalpo. Divenuta molto popolare, la tecnologia si diffuse presto nei laboratori d'Europa e degli USA. Negli anni '70 nacque l'idea di utilizzare il condizionamento operante di eventi neurali per controllare dispositivi meccanici [17]; l'ambizione era grande, ma i progressi tecnologici facevano ben sperare, soprattutto nell'impiego della tecnologia di acquisizione EEG per tale fine. L'articolo del 1968 di Joseph Kamiya, che attestava la possibilità dell'uomo di condizionare a suo piacimento il ritmo alfa (vedi Capitolo 2), diede il via all'era del “neurofeedback” e supportò fortemente la corsa al controllo cerebrale. Da una parte, i primi progetti e studi rivolti alle interfacce cervello-computer sfruttavano i biofeedback ed erano volte all'accrescimento delle prestazioni cognitive umane per applicazioni di uso militare (progetti ARPA, USA). A parte alcune

interessanti intuizioni riguardo all'impiego dei biofeedback, la ricerca non condusse a particolari risultati. Parallelamente, l'Università della California a Los Angeles portava avanti un progetto simile. Diretta dal dottor Vidal, che coniò per la prima volta il termine “Brain-Computer Interface” la ricerca dimostrò che l'utilizzo dei potenziali evocati visivi (VEP, vedi il paragrafo Segnali Event Related) e l'impiego di particolari algoritmi di elaborazione del segnale, potevano consentire ad un utente di controllare i movimenti di un cursore in un labirinto (1973). Nei decenni successivi, il campo delle BCI ha preso piede nella ricerca ed è cresciuto in maniera esponenziale servendosi sia di una maggior conoscenza dei processi e funzioni cerebrali, sia dell'avvento dei computer, che hanno fornito strumenti di elaborazione molto potenti a un costo relativamente basso.

I sistemi BCI analizzano quindi specifiche caratteristiche elettriche (o per i più recenti impieghi anche anatomo-fisiologiche) dell'attività cerebrale e le convertono in segnali di controllo indirizzati ad un effetto finale che realizzi l'attività motoria desiderata. Queste “features” derivano da risposte volontarie o involontarie del SNC agli stimoli sensoriali proposti; studiandone gli andamenti e allenando il paziente a modificarne la forma o a favorirne l'apparizione, diventa subito chiara la possibilità di controllare un dispositivo sfruttando solamente il cervello. Essenziale è che l'operazione avvenga sempre in tempo reale, in modo da correlare direttamente l'andamento dell'attività del SNC del soggetto con l'interazione desiderata, per rendere credibile ed agevole la comunicazione. Questa è sempre supportata da un feedback al paziente, realizzabile con molteplici metodiche e con segnali di tipo visivo o sonoro (in alcune applicazioni anche tattile), essenziale per accertarsi del corretto risultato conseguito.

## **1.2 - Descrizione formale e struttura di una BCI**

Più formalmente parlando, come ogni sistema di controllo o comunicazione,

anche il sistema BCI possiede input e output, e componenti che traducano efficacemente input in output. Nelle applicazioni, l'azione è eseguita da una periferica di tipo meccanico o elettronico in risposta ad alcune attività cerebrali controllate volontariamente (VCA) o evocate da un soggetto [3]. Esempi di queste applicazioni possono essere la selezione di icone da un pc, l'attivazione di interruttori o la generazione di comandi motori per periferiche di controllo. I segnali di controllo, come già detto, devono essere acquisiti online (ossia mentre il soggetto li genera) poi processati e abbinati da classificatori alla rispettiva volontà. I simboli logici in uscita da questo stadio, che codificano i comandi estratti, appartengono ad un alfabeto solitamente privo di significato semantico per la periferica esterna; sono quindi trasformati da una interfaccia di controllo in simboli semantici di un diverso alfabeto semantico che sia comprensibile all'output device e in grado di pilotarlo. Molti sono i modi per convertire alfabeti logici in semantici; in questo caso è necessario trovare l'algoritmo o codifica che ne ottimizzi l'efficienza in termini di velocità e di flusso di informazione.

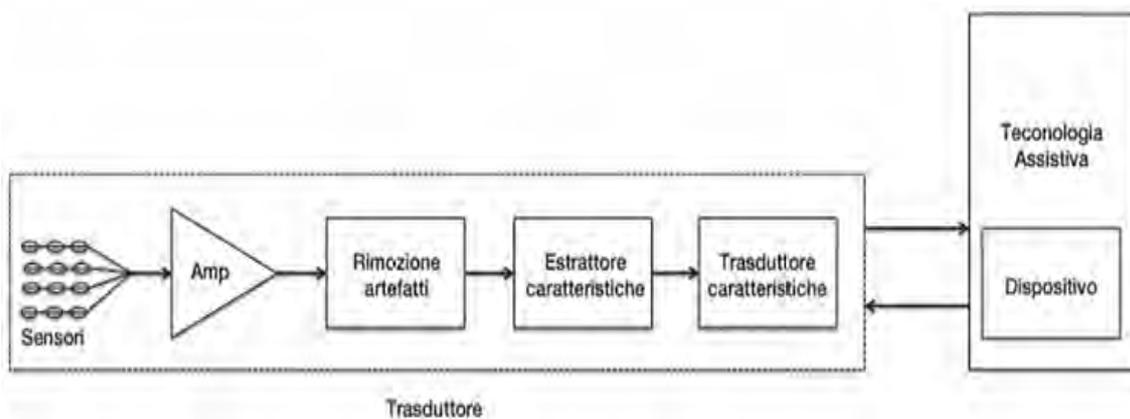
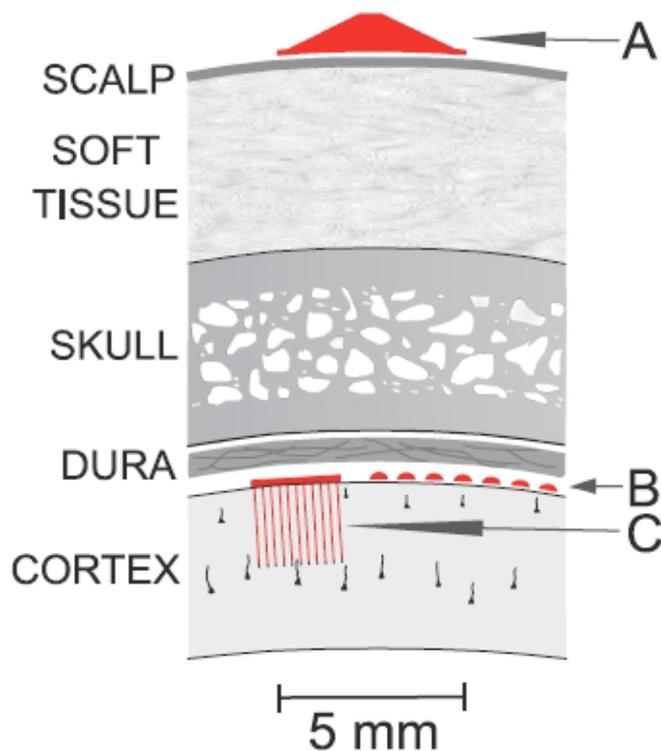


Figura 1B: Schema a blocchi per un generico sistema BCI

Possiamo quindi suddividere il generico sistema BCI in 4 blocchi fondamentali [1] (Figura 1B):

- il blocco di misura, deputato alla registrazione e al rilevamento dell'attività cerebrale di interesse. Una prima classificazione in merito ai sistemi BCI

può essere fatta proprio usando come discriminante il metodo di acquisizione del segnale elettrico [2]: possiamo evidenziare le tecniche invasive e semi-invasive, con impianti direttamente all'interno del cranio (sulla corteccia o all'interno di questa) e caratterizzate da una elevata qualità di segnale; in opposizione, le non invasive, caratterizzate dal posizionamento degli elettrodi direttamente sulla cute (scalpo), che possiedono invece una qualità di segnale significativamente più bassa, a favore di una sicurezza del paziente decisamente più elevata che ne consente un ampio uso in ricerca (vedi figura 1A). Le tecnologie invasive e non invasive di acquisizione saranno poi approfondite e messe a confronto nei due capitoli successivi.



*Figura 1A: Posizionamento degli elettrodi nei sistemi di acquisizione non invasivi (A), e nelle tecniche semi (B) o totalmente invasive (C)*

- il blocco di pre-processing, primo vero e proprio componente dell'interfaccia, che riceve in ingresso il segnale analogico (direttamente estratto dal cervello) e fornisce come output un segnale digitale fruibile dall'elaboratore. Altre funzionalità comprese nel pre-processing e necessarie all'analisi del segnale sono il filtraggio e l'amplificazione.
- il blocco di analisi del segnale, fulcro del sistema, nel quale il segnale digitale ricevuto viene elaborato al fine di produrre risultati significativi, generando come output comandi e feedback. Possiamo ulteriormente dividerlo in due blocchi consecutivi, quali il feature extraction e il translation algorithm.
- Il blocco di output, identificabile con il dispositivo di uscita, che è deputato alla concretizzazione del comando estratto e alla somministrazione del feedback al paziente (nella maggior parte delle applicazioni si tratta di un computer). Approfondiremo l'argomento nei prossimi capitoli vedendo le applicazioni relative a sistemi invasivi e non invasivi e con una attenzione particolare per l'“assistive technology”

Vediamo ora di approfondire l'analisi dei due blocchi centrali del nostro sistema, per una migliore comprensione di come dall'acquisizione del segnale analogico riusciamo a generare l'output desiderato, e di quali sono i principali problemi a cui dobbiamo far fronte.

### **1.3 - Pre-processamento del segnale**

Per essere analizzato dal calcolatore, il segnale deve essere di una certa ampiezza. Essendo generalmente i segnali acquisiti molto piccoli, in particolare quelli rilevati con metodi non invasivi (in primis i segnali EEG, dell'ordine dei

100 microvolt), si rende necessario uno stadio di pre-amplificazione, che li incrementi di un fattore pari a 4-6 ordini di grandezza. Successivamente, bisogna evidenziare i contenuti in frequenza non interessanti ai fini dell'analisi successiva ed eliminarli, evitando che costituiscano del rumore che si sovrappone al segnale utile. Per effettuare questa operazione vengono usati dei filtri, implementati nel blocco di pre-processamento. Generalmente sono utilizzati filtri di ogni tipo, come passa-basso, passa-alto, passa-banda e elimina-banda. Per un sistema BCI che lavori su frequenze di segnale di 3-40 Hz, sarà necessario disporre di un passa-alto che lavori sulla soglia di circa 1 Hz, un passa-basso con frequenza di taglio superiore ai 40 Hz e un elimina-banda a 50-60 Hz che elimini i forti disturbi della corrente elettrica. Lo scopo principale del blocco di pre-processamento, con queste due operazioni preliminari, è conseguire l'aumento del rapporto segnale/rumore (SNR, Signal/Noise Ratio), indice della qualità del segnale estratto e ripulito. Definiamo infatti questo valore come:

$$SNR = \frac{P_{segnale}}{P_{rumore}}$$

con  $P$  potenza rispettivamente del segnale e del rumore (è un numero adimensionale, a volte è convertito in decibel). L'ultimo passo è la digitalizzazione, operazione non lineare irreversibile ad opera di un convertitore analogico-digitale. La digitalizzazione, essenziale per la lettura da parte del calcolatore elettronico, richiede una frequenza di campionamento ( $f_c$ ) che tenga conto del teorema di Shannon. Impostando un valore maggiore del doppio della massima frequenza rilevante ( $f_m$ ), si evita di danneggiare il segnale ad opera di fenomeni di aliasing. Simbolicamente:

$$f_c > 2f_m$$

D'altro canto, bisogna fare attenzione anche a non scegliere una frequenza di

campionamento troppo alta, per non rischiare di avere una mole di dati eccessiva e non del tutto significativa. A seconda del numero di livelli logici di quantizzazione, e di conseguenza del numero di bit per rappresentare i valori del segnale, avremo una diversa risoluzione nella rappresentazione del segnale originale. Dati  $L$  intervalli di quantizzazione, vengono infatti codificati con altrettante  $m$ -uple di bit secondo la disuguaglianza:

$$m > \log_2 L$$

Generalmente, si utilizzano configurazioni da 8 fino a 16 bit ( $m=24$  per le più precise).

## **1.4 - Analisi del segnale**

Il segnale digitalizzato è poi soggetto a una o più procedure di eliminazione di artefatti ed estrazione delle “features” (valori simbolici o numerici di input determinanti nella discriminazione di un segnale che codifica la volontà del paziente), come filtraggio spaziale, limitazioni in ampiezza di voltaggio e analisi spettrale. Questa analisi evidenzia ed estrae le caratteristiche essenziali del segnale per decodificare l'intenzione del paziente e generare segnali di controllo per l'output device. Le caratteristiche estratte possono essere sia nel dominio dei tempi che nel dominio delle frequenze.

### **1.4.1 - Eliminazione degli artefatti**

Generalmente, la prima operazione è l'individuazione degli artefatti, [4] che possono essere causati da movimenti del paziente più o meno volontari (ad esempio il battito delle palpebre, il battito del cuore, o semplici contrazioni

muscolari volontarie), oppure artefatti propri del SNC e del suo funzionamento, molto spesso difficili da eliminare a causa del contenuto in frequenza molto simile a quello del segnale di interesse. Nel caso in cui il rischio di compromettere il segnale utile sia rilevante, bisogna intervenire e cercare di limitare l'influenza degli artefatti.

Un primo metodo efficace può essere la rimozione del segnale, in base ad una soglia di ampiezza rilevata via software o manualmente; impostato un limite di ampiezza per il segnale acquisito, procediamo all'eliminazione manuale o automatica di tutti i picchi che eccedono la soglia scelta; non si rivela però essere un approccio appropriato in caso di andamenti affetti da molti artefatti, in cui si andrebbe a tagliare via la maggior parte del segnale.

Si può ricorrere ad altri metodi di eliminazione, come metodi sottrattivi o di compensazione. Consistono nel fornire in ingresso al sistema, con segno negativo, valori stimati statisticamente del rumore dal segnale di partenza, oppure, attraverso il monitoraggio online della sola sorgente dell'artefatto, direttamente il suo valore reale. Ad esempio, può essere utile, durante il processo di registrazione del segnale, monitorare con un elettrooculografo (EOG) l'attività elettrica del blink oculare, e con un elettromiografo (EMG) [5] l'attività elettrica dei muscoli facciali, in particolare dei frontali e dei temporali, e sottrarli dopo varie elaborazioni al segnale utile registrato.

Largamente utilizzato è il filtraggio spaziale, che correla il segnale acquisito in ciascun canale con altri canali, al fine di ottenere una registrazione meno affetta da rumori ed incrementare nuovamente l'indice di SNR. Il tipo di filtro in uso dipende dalla disposizione e dal numero di elettrodi impiegati. I più utilizzati, soprattutto per registrazioni EEG e registrazioni intracorticali, sono il Common Average Reference, lo Small Laplacian Filter e il Large Laplacian Filter.

- Common Average Reference (CAR) [45], identifica il valore registrato da ciascun elettrodo sottraendone la media dei segnali registrati da tutti gli

altri canali. Si comporta in generale come un passa-alto, rilevando con la media le componenti registrate dalla maggior parte degli elettrodi e attenuandone l'influenza sottraendola a ciascun canale. Possiamo calcolare l'uscita di ogni canale come:

$$V_i = V_{i0} - \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n V_j$$

con  $V_{i0}$  segnale acquisito non modificato e  $n$  numero di elettrodi restanti.

- Small Laplacian Filter (SLF), [46] identifica il valore registrato da ciascun elettrodo sottraendone la media dei quattro elettrodi adiacenti che lo circondano; può essere calcolato anche come derivata seconda spaziale del voltaggio, evidenziando i contributi di attività radiali sotto il sito di acquisizione. Come il precedente, esalta le attività più singolari rispetto a quelle diffuse. Matematicamente può essere calcolato come:

$$V_i = V_{i0} - \frac{1}{4} \sum V_j$$

con  $V_{i0}$  segnale acquisito non modificato e  $j$  i 4 elettrodi adiacenti nelle 4 direzioni a quello interessato.

- Large Laplacian Filter (LLF) [46], identifica il valore registrato da ciascun elettrodo sottraendone la media dei quattro elettrodi prossimi a quelli adiacenti che lo circondano. Le caratteristiche di base sono analoghe allo SLF, ma l' aumento della distanza rende il filtro meno sensibile alle frequenze spaziali più localizzate risultando efficiente con distribuzioni di segnale più ampie e configurazioni meno regolari. Matematicamente:

$$V_i = V_{i0} - \frac{1}{4} \sum V_j$$

con  $V_{i0}$  segnale acquisito non modificato e  $j$  i 4 elettrodi prossimi agli

adiacenti nelle 4 direzioni a quello interessato.

### **1.4.2 - Analisi in frequenza**

L'analisi in frequenza offre informazioni molto preziose per la decodifica degli impulsi elettrici. I dati registrati nel dominio del tempo devono essere quindi convertiti nel dominio delle frequenze in tempo reale, per poter permettere un flusso di informazioni e tempi di risposta il più istantanei possibile. La Discrete Fourier Transform (DFT) è stata implementata con diversi algoritmi che ne riducono considerevolmente il carico computazionale, come la Fast Fourier Transform (FFT) [6] implementabile in calcolatori per fornire una conversione dei dati online. Matematicamente, definiamo la DFT come:

$$X_q = \sum_{K=0}^{N-1} x_k e^{-j2\pi kq/N}$$

che definisce il vettore  $X$  dei campioni trasformati. La complessità computazionale è solitamente definita dal numero di moltiplicazioni previste dal modello matematico, in questo caso pari a  $N^2$ . La FFT, con il metodo a decimazione nel tempo, reitera il processo sfruttando moltiplicazioni già calcolate per abbassare il costo computazionale a  $N/2 \log_2(N/2)$ .

### **1.4.3 - Feature extraction**

L'estrazione delle features dal segnale utile così generato, è un processo di riduzione della quantità di informazione che evidenzia solamente le variazioni significative dei segnali di input. Lo scopo è generare un insieme di descrittori numerici che riassumano il contenuto dei segnali registrati, attraverso diverse operazioni quali discretizzazioni, algoritmi e modelli di riconoscimento,

conoscenza a priori delle caratteristiche del segnale o altre operazioni di elaborazione già descritte in precedenza. Una buona procedura di estrazione delle caratteristiche di segnale è in grado quindi di mantenerne la qualità dell'informazione a discapito della sola quantità di dati. Se la mole di descrittori è ancora eccessivamente elevata, occorre ridurre ulteriormente il numero per poterne usufruire in modo efficiente. Due sono le tecniche principalmente utilizzate, ovvero la features selection e la features projection, il cui approfondimento verrà tralasciato poiché esula da quelli che sono i fini di questa trattazione [7][8].

#### 1.4.4 - Translation algorithm

L'ultimo passo è la Features Translation che per mezzo di un classificatore genera funzioni correlate ai dati. In particolare, dalla matrice delle features e dei valori attesi, genera funzioni di classificazione di tipo lineari (oppure non lineari nel caso di separazioni di pattern di segnale non conseguibili con i primi [9]). Il problema della classificazione in parole povere è quello di ricavare i parametri di un modello generico che permetta di generalizzare il problema avendo a disposizione un numero limitato di esempi [47]. Un classificatore può essere visto principalmente in due modi, a seconda del tipo di informazione che deve fornire. Nel primo caso lo possiamo vedere come una funzione di “verosimiglianza” verso un determinato modello, possiamo quindi descriverlo come una generica funzione

$$f : R^n \rightarrow R^m$$

che permette di associare l'elemento  $x$  in ingresso, formato dalle  $n$  caratteristiche rappresentanti l'esempio da classificare, alla probabilità che l'oggetto osservato sia proprio  $y_i$  data la quantità  $x$  osservata

$$f(x) = (p(y_1/x), \dots, p(y_m/x))$$

con  $\{y_1, \dots, y_m\}$  possibili classi di uscita o categorie. La funzione  $f$ , a causa della mancanza di altre informazioni su cui basare la stima, sarà rappresentata da un modello a parametri nella forma

$$y = f(x, \beta)$$

con  $y$  (che appartiene a  $R^m$ ) è lo spazio degli output,  $x$  (che appartiene a  $R^n$ ) è lo spazio degli input mentre  $\beta$  è il vettore dei parametri del modello  $f$  da determinare nella fase di addestramento. La fase di addestramento si basa su un insieme di “esempi” (training set) formato da coppie  $(x_i, y_i)$  con i quali determinare i parametri  $\beta$  di  $f$  che minimizzano ad una certa funzione di costo l'errore sul training stesso; la classificazione è pertanto anche un problema di ottimizzazione. Per questa ragione ambiti come il machine learning, fitting di modelli e statistica risultano così legati e presenti anche nel campo della realizzazione di sistemi BCI. Da evitare è anche il problema dell'eccessivo adattamento al training set (il cosiddetto problema dell'overfitting). Risulta spesso molto più semplice e più comprensibile ricavare dai dati in ingresso la superficie in  $R^n$  che separi le categorie nello spazio  $n$ -dimensionale degli ingressi. Arriviamo così al secondo modo di vedere un classificatore, definendo una nuova funzione  $g$  che ad ogni gruppo di ingresso del training set associ una ed una sola classe  $y$  (appartenente a  $Y$ ) in uscita.

$$g : R^n \rightarrow Y = (y_1, \dots, y_m) \quad \text{tale che} \quad g(x) = \arg_{y_i} \max p(y_i/x)$$

Sotto questo punto di vista, il classificatore restituisce in uscita direttamente il simbolo più somigliante all'ingresso fornito. Nelle applicazioni BCI ricoprono un particolare interesse i classificatori lineari che, dato un vettore  $1 \times n$  identificativo dell' $i$ -esimo campione acquisito, ne determinano la classe di appartenenza tramite la combinazione lineare del valore delle features, separando tali classi per mezzo di piani. Ad esempio, per risolvere ricorrenti problemi di classificazione binaria, individuano un iperpiano  $(w, b)$  di separazione fra le due classi, di equazione

$$\bar{w} \cdot \bar{x} + b = 0$$

per le quali l'equazione assume rispettivamente segno opposto. La funzione discriminante sarà quindi

$$f(\bar{x}) = \bar{w} \cdot \bar{x} + b$$

con  $w$  vettore dei pesi,  $b$  bias. I classificatori lineari hanno una certa rilevanza in quanto consentono la trasformazione di problemi da multidimensionali a scalari attraverso la proiezione delle features lungo l'asse  $w$ . Il segno della funzione  $f(x)$  rappresenta il risultato della classificazione binaria:

$$\hat{y} = \text{sgn}(\bar{w} \cdot \bar{x} + b)$$

Come dimostrato, i classificatori lineari sono concettualmente molto semplici, sia da usare che implementare e robusti all'overfitting. In casi di rumore eccessivo possono però fornire risultati non attendibili. Nelle applicazioni BCI troviamo il ricorrente uso di due di questi classificatori lineari, il Linear Discriminant Analysis (LDA, Fisher, 1936) e la Support Vector Machines.

- LDA, cerca di massimizzare sia l'informazione discriminativa tra le classi che l'informazione rappresentata dalla varianza. Ad esempio nel caso della discriminazione di due classi il miglior classificatore è quello che permette di individuare il margine di decisione formato dall'ipersuperficie lungo la quale la probabilità delle due classi è uguale. Si vuole quindi ottenere un vettore  $w$  che permetta di proiettare lo spazio  $n$ -dimensionale degli eventi in uno spazio scalare che massimizzi la separazione tra le classi e le separi linearmente attraverso un margine del tipo

$$\bar{w}^T \cdot \bar{x} = c$$

la cui determinazione segue solitamente la tecnica del discriminante di Fisher. Si dimostra che la massima separazione statistica delle due classi si ottiene con

$$\bar{w} = E^{-1} \cdot (\mu_1 - \mu_2)$$

con  $E$  matrice di covarianza e  $\mu$  media della distribuzione gaussiana delle due classi. Il valore di separazione ottimo si trova così a metà strada fra le proiezioni delle due medie, nell'ipotesi di probabilità identiche, con classi di distribuzione uniforme e stessa covarianza.

$$c = \bar{w} \frac{(\mu_1 - \mu_2)}{2}$$

- SVM, ha come idea di base invece quella di ottenere l'iperpiano di  $R^n$  che separi “fisicamente” gli elementi del problema di classificazione, ad esempio binario. Il primo scopo è quello di generare quindi un classificatore lineare che massimizzi il margine di separazione fra le classi. Supponiamo che esistano dei parametri  $(w_0, b_0)$  ottimi tali che soddisfino il vincolo

$$\bar{x}_i \cdot \bar{w}_0 + b_0 \geq +1 \text{ per } y_i = +1$$

$$\bar{x}_i \cdot \bar{w}_0 + b_0 \leq -1 \text{ per } y_i = -1$$

per ogni  $(y_i, x_i)$  forniti in fase di addestramento. Si può supporre l'esistenza, per ogni classe, di uno o più vettori  $x_i$  dove le disequazioni scritte precedentemente sono uguaglianze. Tali elementi, detti “Support Vectors”, sono i punti più estremi della distribuzione e la loro distanza rappresenta la misura del margine di separazione delle categorie definita come distanza punto-punto  $r$

$$r = \frac{2}{\|\bar{w}_0\|}$$

che ha un massimo ricavabile minimizzando la sua inversa

$$\min_{\bar{w}, b} \frac{1}{2} \cdot \|\bar{w}\|^2$$

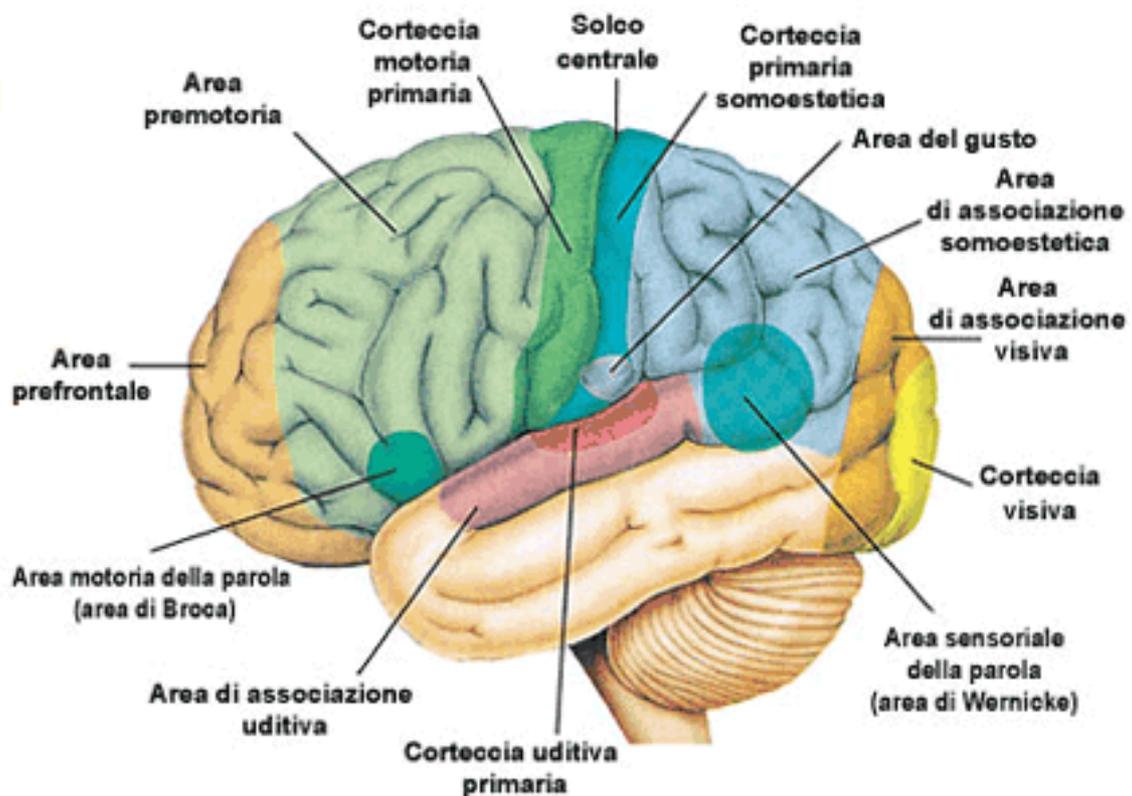
I pesi  $\alpha$  così ricavati sono gli elementi del vettore dei pesi “Support Vector” risultante che individuano l'iperpiano di massimo margine.

Nonostante la buona affidabilità dei classificatori lineari nel campo dei sistemi BCI, ne sono stati impiegati anche altri più complessi, di tipo quadratico (facilmente ricavabile da uno lineare) o di superficie [3]. Infine, l'uso di classificatori non lineari è riservato a casi in cui si è in possesso di una solida conoscenza del problema in questione ed una mole di dati notevole su cui ricercare strutture complesse. È necessario partire da conoscenze a priori su questi dati per configurare i parametri del sistema, operazione da cui dipendono fortemente le prestazioni del classificatore. Classificatori non lineari possono essere costruiti a partire da estensioni di classificatori lineari, come ad esempio dal SVM.

Nonostante l'estrema importanza dei metodi di elaborazione del segnale nel design di interfacce neurali per incrementare significativamente il SNR della nostra acquisizione e determinare la corretta decodifica dell'informazione, bisogna tener conto che non possono risolvere tutti i problemi che si presenteranno [1]. Tanti altri fattori entrano in gioco affinché il sistema BCI progettato sia funzionale: lo spazio occupato dalla macchina, i tempi di addestramento e preparazione all'uso, la disponibilità del paziente. In particolare, le tecniche di elaborazione non possono in alcun modo sopperire ai fattori umani del paziente, quali la scarsa motivazione, la frustrazione e la fatica, del tutto plausibili e riscontrabili frequentemente in malattie responsabili di gravi deficit. Questi fattori vanno a ledere direttamente la qualità e la ricchezza di caratteristiche dei segnali di input; per questo motivo è altrettanto importante nella creazione di un buon sistema BCI gestire le interazioni fra sistema e utente e renderle il più possibile confortevoli, precise e stimolanti. [15]

## 1.5 - Ulteriori classificazioni per sistemi BCI

La suddivisione dei sistemi BCI in invasivi e non invasivi, pone l'attenzione sul sistema di acquisizione dati (tecnologie alquanto differenti), sulla possibile necessità di impianti permanenti e sull'effettivo grado di pericolosità dell'intervento chirurgico per il paziente. Allo stesso modo si possono fare altre utili classificazioni. Ad esempio, possiamo usare come criterio di distinzione il grado di controllo residuo del paziente richiesto dal sistema, sia dal punto di vista neurale che muscolare. In particolare, possiamo separare le applicazioni che non necessitano di nessun controllo residuo né a livello di input che output, adatte anche a pazienti nelle fasi terminali della loro malattia o in situazione di Locked-In, da quelle che richiedono un minimo controllo della normale attività (ad esempio fissare un punto nello spazio e voltare lo sguardo). Questa distinzione ha particolare importanza nella scelta dell'utente a cui destinare l'interfaccia, dato che un paziente con capacità di controllo residuo potrà usufruire di entrambe, mentre uno che ne è sprovvisto no. Un ulteriore criterio di classificazione utilizzato è il tipo di segnale che si intende studiare. La corteccia cerebrale è la sorgente da cui acquisiamo gli andamenti degli impulsi elettrici e, in base a dove andiamo a registrare, troviamo aree e circuiti deputati a differenti funzioni (vedi Figura 1C). Le neuroscienze sono attivissime in questo campo per cercare di classificare e comprendere questi segnali da un punto di vista fisiologico e funzionale ed arrivare ad una comprensione soddisfacente dei processi del nostro sistema nervoso. In generale, possiamo distinguere inizialmente due tipi di segnali utilizzabili, a seconda del fatto che siano indotti o spontanei; i primi si chiamano segnali "Event Related" (ER), mentre i secondi sono solitamente definiti come "User Generated" (UG). Questa suddivisione risulta utile anche per tenere conto di un'eventuale stima del periodo di addestramento del soggetto nell'utilizzo dell'interfaccia o nel controllo della sua attività neuronale.



*Figura 1C: Aree funzionali e strutturali della corteccia cerebrale*

### 1.5.1 - Segnali Event Related (ER)

Sono segnali indotti dall'attività del SNC a causa di un preciso evento che può essere quindi controllato e presentato al paziente tramite l'interfaccia. Di questi, i maggiormente utilizzati nella letteratura sono:

- Steady-State Visual Evoked Potential (SSVEP) [10], generati dal SNC in risposta alla presentazione di stimoli visivi ad intervalli regolari di tempo, rispondenti quindi a una certa frequenza di comparsa. Attivandosi, gruppi di neuroni scaricano con frequenza comune.
- P300, picchi positivi registrati solitamente nella corteccia intra-parietale che compaiono circa a 300ms (periodo fisso di latenza) dopo la

presentazione di uno stimolo “Target” in mezzo a un susseguirsi di stimoli “non Target”. Gli stimoli possono essere di qualsiasi tipo, indifferentemente visivo, uditivo e somato-sensoriale; questo pattern di attivazione sembra infatti collegato ad un processo cognitivo ad alto livello, quale il confronto fra stimolo presentato e un “template attenzionale” [11] [12]

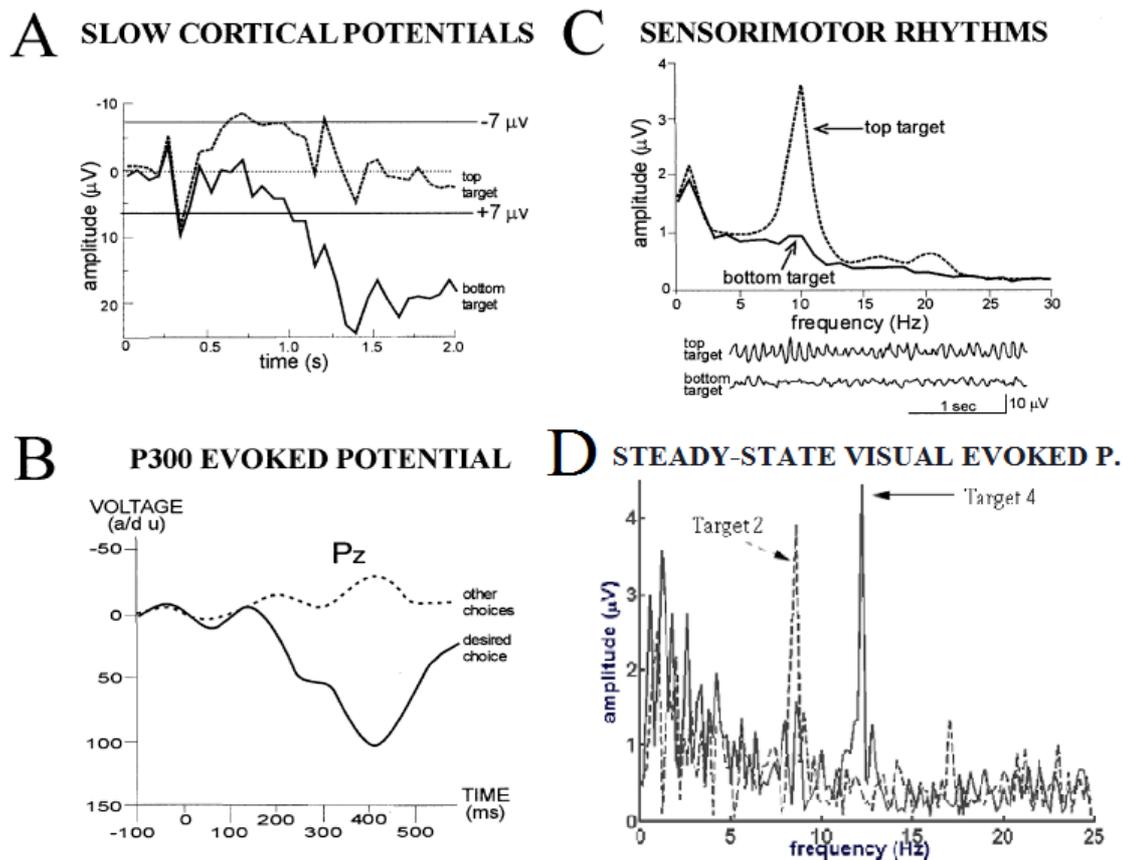


Figura 1D: Tipi di segnale acquisiti per la realizzazione di Sistemi BCI [1]

### 1.5.2 - Segnali User Generated

Segnali prodotti esclusivamente dal soggetto senza nessuno stimolo esterno necessario all'attivazione. In letteratura, i più studiati ed applicati nella ricerca sono i seguenti:

- Sensory-Motor Rhythms (SMR), oscillazioni dell'attività elettrica del SNC, in particolare generati sulla corteccia senso-motoria, evidenti nelle zone frontali e parietali. I più rilevanti sono i ritmi “mu” (oscillazioni a 8-12 Hz) e i ritmi “beta” (18-26Hz), che subiscono variazioni in concomitanza con movimenti volontari o la loro semplice immaginazione. Persone disabili possono imparare con un addestramento di un certo periodo (stimato a settimane o pochi mesi) a controllare questi ritmi per generare comandi per il controllo dell'output device. [13]
- Slow Cortical Potentials (SCP), variazioni molto lente della polarizzazione della corteccia della durata di 0,5-10sec. Se negative vengono associate a funzioni di attivazione corticale, mentre ad una ridotta attivazione corticale se positive. Anche in questo caso, con un periodo di allenamento dell'ordine dei mesi, il soggetto può giungere ad un controllo sufficiente dei propri SCP tale da riuscire ad impartire comandi ad una periferica, sebbene i tempi di comunicazione non siano ottimali. [14]

Rientrano in questo sottogruppo anche i segnali rilevati dall'attività neuronale della corteccia (prevalentemente motoria), registrati con microelettrodi impiantati attraverso tecniche totalmente invasive. La registrazione, che avviene per singolo neurone o per popolazioni di neuroni, verrà approfondita nel capitolo dedicato. Risultano controllabili infine anche segnali fisiologici metabolici utilizzati nelle più recenti applicazioni di sistemi BCI con acquisizione tramite fMRI e NIRS (vedi Capitolo 2). Sono in via di sviluppo e sperimentazione anche interfacce BCI più versatili che utilizzano più di uno di questi segnali contemporaneamente, per rendere più flessibile l'analisi ed allargare il pubblico a cui verranno destinate [20].

## 1.6 - User, task, e prestazioni di un sistema BCI

Il progetto e la realizzazione di una interfaccia cervello-computer deve sempre tenere conto del soggetto a cui è destinato e del suo stato attuale di malattia. Infatti ogni paziente è differente, e rimane il fulcro attorno al quale costruire il sistema BCI a lui più adatto. Dal punto di vista dell'interfaccia, il paziente è lo “user”, a cui essa si deve adattare (ad esempio con l'addestramento del classificatore) per poterne riconoscere al meglio le intenzioni. Il cervello umano, con la sua plasticità e capacità di adattamento, offre un'enorme potenzialità di adattamento e massimizzazione delle performance con l'esperienza. I task sono i compiti somministrati allo user che deve soddisfare attraverso l'utilizzo dell'interfaccia. Per ottenere una comunicazione performante e veloce, nonché efficace, è necessario che i task possiedano alcune caratteristiche peculiari. In particolare, devono essere:

- elementari, per evitare l' affaticamento del paziente
- significativi e mirati, per ottenere risultati veloci e ripetibili, evitando fenomeni di scoramento e perdita di interesse nel soggetto
- devono coinvolgere processi neurali dall'attivazione ed elaborazione non troppo complessa e dispendiosa in termini di tempo (vedi la scelta del segnale da utilizzare, trattata nel paragrafo precedente).

Sicuramente, uno studio più approfondito dei paradigmi neurali che governano il funzionamento del nostro cervello porteranno ad un miglioramento anche su questo versante della ricerca, più incentrata alla relazione user-interfaccia [15]. A questo proposito, sono disponibili alcuni strumenti per la misura della performance ed efficacia di un sistema BCI e dei suoi task [16]. Alcuni metodi molto semplici, basati sui risultati delle applicazioni ed esperimenti che possiamo trovare in letteratura, sono la stima dell'error rate, la stima dell'accuratezza, la bit

rate, tempi e modalità di addestramento del paziente e la velocità di completamento di un compito. Altri, più tecnici, valutano le caratteristiche del segnale e del controllo, come ad esempio il SNR ed il tempo di elaborazione del segnale. Possiamo stimare anche l'accessibilità e la versatilità dell'interfaccia con parametri quali la percentuale di utenti che possono usufruirne e le applicazioni che da essa possono essere supportate. Sono elencate qua le espressioni matematiche di alcuni di questi metodi di valutazione:

$$\text{error rate} = \frac{\text{errori}}{\text{errori} + \text{successi}}$$

$$\text{accuratezza} = \frac{\text{successi}}{\text{successi} + \text{errori}} = 1 - \text{error rate}$$

$$\text{bit rate} = \frac{\text{numero di bits}}{\text{tempo totale}}$$

$$\text{tempo di completamente cel compito} = \frac{\text{numero di tasks}}{\text{tempo totale impiegato}}$$



## **2 – SISTEMI BCI NON INVASIVI**

### **2.1 - Generalità**

I sistemi BCI basati su interfacce non invasive hanno generalmente la peggior qualità di segnale, imputabile alla registrazione da parte degli elettrodi che sono situati all'esterno della cute. Il segnale, prima di giungere agli elettrodi, deve attraversare numerosi strati di tessuti, fra cui la dura madre, i tessuti molli, liquidi fisiologici, il cranio e la cute, che lo alterano spesso in maniera irreversibile. In ogni caso, è considerata essere il tipo di comunicazione cervello-computer più sicura in assoluto, se comparata con qualsiasi altro tipo di applicazione anche solo minimamente invasiva, ed ha riscontrato il suo successo dimostrando di essere in grado di ridare al paziente l'abilità di controllare effettori in grado di sostituire alcune attività muscolari e recuperare parzialmente alcuni movimenti elementari [2]. Nelle tecniche non invasive, i dispositivi medici di scanning o imaging, oppure i sensori, sono, quando possibile, adattati e montati su caschi o cuffie, posizionate poi in un secondo momento sul capo del paziente per effettuare l'acquisizione del segnale.

### **2.2 - Metodi di acquisizione**

A disposizione delle BCI non invasive troviamo una serie di metodi di monitoraggio dell'attività cerebrale, caratterizzati ciascuno dai propri vantaggi e svantaggi. Fra le più importanti, che prevedono la rilevazione di segnali attraverso il cranio, troviamo l'elettroencefalogramma (EEG), la risonanza magnetica funzionale (fMRI), la magnetoencefalografia (MEG) e la spettroscopia vicina all'infrarosso (NIRS). Nella Tabella 2A [17] troviamo riassunte le tecniche di acquisizione con le rispettive caratteristiche, quali risoluzione temporale,

risoluzione spaziale, portabilità e costo (le più rilevanti ai fini della realizzazione di un sistema BCI), che ora andremo a discutere più approfonditamente.

- Elettroencefalografia (EEG), è la misura dell'attività elettrica del cervello, rilevata per mezzo di elettrodi posizionati sullo scalpo. La registrazione riflette l'attività di milioni di cellule nervose (fra cui le piramidali delle aree motorie), eccitabili ai cambiamenti di polarizzazione della membrana. Rilevando segnali elettrici, l'EEG dimostra una buona risoluzione temporale, dell'ordine dei millisecondi. Non si può dire lo stesso invece della risoluzione spaziale, che non permette una corretta localizzazione del segnale (dell'ordine di un centimetro). Peculiarità estremamente a favore di questa tecnologia, che ha visto ormai tanti anni di sviluppo ed evoluzione, sono il costo ormai significativamente ridotto e la alta portabilità dello strumento.

	<b>Risoluzione temporale</b>	<b>Risoluzione spaziale</b>	<b>Portabilità</b>	<b>Costo</b>
EEG	~1 ms	~1 cm	Alta	Basso
MEG	~1 ms	~1 mm	Non portabile	Molto alto
fMRI	4-5 s	<1 mm	Non portabile	Alto
NIRS	4-5 s	<3 cm	Bassa	Moderato

*Tabella 2A: Caratteristiche di interesse per tecniche di acquisizione [17]*

- Risonanza magnetica funzionale (fMRI o RMF), è una tecnica medica per la produzione di immagini tridimensionali. Non registra in maniera diretta l'attività elettrica dei neuroni, bensì i processi indiretti ad essa legati, come i cambiamenti di concentrazione di emoglobina (processi metabolici, aree del cervello maggiormente attivate richiamano più ossigeno), rilevabili in base alle diverse proprietà magnetiche della stessa molecola in condizioni di ossigenazione o non ossigenazione (segnali BOLD, Blood Oxygenation Level Dependent). Un intenso campo magnetico esterno dell'ordine dei

Tesla e la trasmissione di sequenze di onde radio alla frequenza di risonanza dei nuclei, permettono la rilevazione del rilascio energetico delle molecole desiderate e la produzione di una immagine del fenomeno in 3D. La risoluzione spaziale può essere anche inferiore al millimetro, ma lo scanning e il tipo di processo fisiologico (particolarmente lento) impongono una risoluzione temporale che si aggira intorno ai pochi secondi. I costi di acquisto e manutenzione sono inoltre elevati e l'apparecchiatura, molto ingombrante, non è assolutamente portabile.

- Magnetoencefalografia (MEG), registra i campi magnetici generati dall'attività neuro-elettrica del cervello, in particolare le variazioni generate dalle correnti elettriche di polarizzazione che attraversano i neuroni. I campi registrati in prossimità della testa sono estremamente bassi (dell'ordine di pochi femto-Tesla) e richiedono per essere rilevati sensori ad alta sensibilità, portati a temperature prossime allo zero assoluto per assumere le proprietà di superconduttori [18]. Essendo il segnale rilevato comune all'EEG, la risoluzione temporale coincide. La risoluzione spaziale è invece abbastanza superiore (dell'ordine del millimetro), rendendo la MEG un ottimo compromesso fra le potenzialità dell'EEG e della fMRI. I vistosi vantaggi sono però ridimensionati dai costi dell'apparecchiatura e della sua manutenzione, che sono i più alti fra le tecnologie proposte. Anche la portabilità è molto limitata, data la necessità di schermare l'ambiente di acquisizione da qualsiasi fonte elettrica o campo magnetico presente nelle vicinanze.
- Spettroscopia vicina all'infrarosso (NIRS), misura il grado di assorbimento nei tessuti (ancora una volta differente nei casi di emoglobina ossigenata o non ossigenata) di onde elettromagnetiche la cui frequenza appartiene alla regione dello spettro vicino all'infrarosso. Attraverso diodi laser emettitori posizionati su una cuffia indossabile, la luce penetra nello scalpo,

oltrepassa i tessuti più superficiali e viene riflessa dai tessuti cerebrali per poi essere catturata da rilevatori ottici (optodi) che ne determinano il grado di assorbimento [17]. I sistemi a spettroscopia sono relativamente portabili, con una risoluzione spaziale accettabile e costi contenuti. Basandosi come la fMRI su segnali fisiologici di tipo metabolico, è molto limitata nella risoluzione temporale.

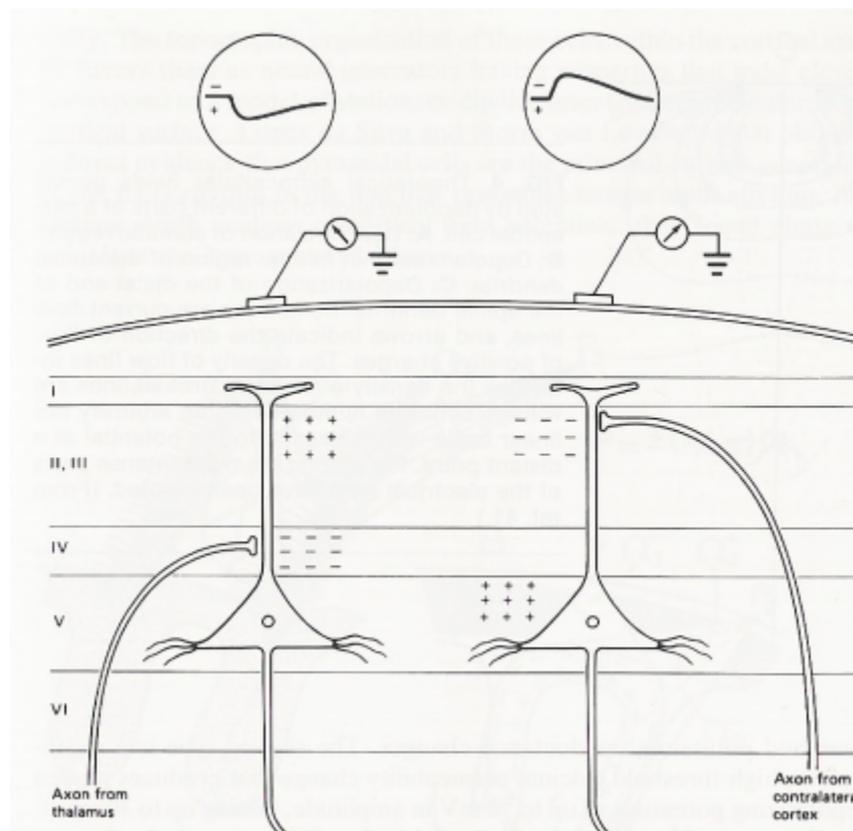
Salta subito all'occhio come alcune tecniche abbiano caratteristiche intrinsecamente più adatte allo sviluppo di sistemi BCI. L'acquisizione del segnale EEG è più semplice ed immediata, e il basso costo ne ha favorito la diffusione negli studi di ricerca, accompagnata da un'ampia produzione di materiale scientifico ed articoli. Inoltre, la facile portabilità dello strumento fa ben sperare in future impieghi per sistemi BCI di uso domestico, risolvendo problemi di ingombro. La preparazione dello strumento e del soggetto interessato all'analisi è rapida, dell'ordine di qualche minuto, e non vincola oltremodo il paziente lasciando una certa libertà di movimento (seppur non consigliato a causa della produzione di artefatti). Metodologie come la fMRI hanno gravi problemi di portabilità, che non permettono di prevederne una ampia diffusione, nonché costi spesso non sempre accessibili. Inoltre, essendo i segnali della risonanza e della NIRS dipendenti da parametri a lungo periodo, la possibilità di creare un sistema di rapida comunicazione è intrinsecamente minore rispetto alle altre tecniche, favorendo invece l'applicazione in sistemi che prevedono un'analisi a posteriori del segnale [19]. La NIRS, in particolare, non ha importanti problemi di portabilità o costi, ma possiede con le tecnologie odierne la peggior risoluzione spaziale. Interessanti i parametri di risoluzione della MEG che, a causa di portabilità e costi eccessivi, sembra però destinata a rimanere in laboratorio. L'EEG risulta essere anche in letteratura la tecnica più utilizzata e diffusa per lo studio e la ricerca nel campo delle BCI, premiata soprattutto da

segnali ed elaborazioni che si esauriscono in tempi dell'ordine dei millisecondi, ottimali per costruire una comunicazione agevole in tempo reale. Per questo motivo, lasciamo da parte le altre metodiche ed approfondiamo il campo dei sistemi BCI basati su acquisizione EEG, focalizzando i passaggi già visti nel capitolo 1 sull'elettroencefalografia. Da notare come i principali tipi di segnale utilizzabili nel campo delle BCI, introdotti nel capitolo precedente (P300, SSVEP, SCP, SMR), siano proprio segnali elettrici tipici di acquisizioni tramite EEG.

### **2.3 - BCI non invasive basate sull'acquisizione EEG**

Quasi un secolo dopo l'articolo di Hans Berger (1929), l'EEG è stata sfruttata nell'applicazione clinica (per diagnosticare anomalie neurologiche) e nella ricerca (per studiare la fisiologia di molti processi cerebrali), nonché nelle sue possibili applicazioni terapeutiche [19]. In tutto questo tempo, più volte si era scommesso sull'utilizzo della tecnologia in questione per una nuova e fantascientifica applicazione: la decifrazione dei pensieri, l'interpretazione delle volontà, per una comunicazione indipendente dai normali canali muscolari e nervosi. Da qua, il passo per la creazione dei primi sistemi BCI non è stato poi così lungo, soprattutto grazie agli sviluppi tecnologici e scientifici degli ultimi decenni. Inoltre, numerosi studi nel campo delle neuroscienze e della neurobiologia confermano l'esistenza di correlazioni fra segnali EEG registrati e conseguenti movimenti (attuati o immaginati dal soggetto) o compiti mentali. Per ultimo, ma non certo per importanza, avvenne un'evoluzione del pensiero sociale, che riconobbe i bisogni e le potenzialità residue delle persone affette da disordini neuromuscolari e sensibilizzò la ricerca al conseguimento di nuove tecniche di comunicazione e controllo. Analizziamo ora in termini più tecnici il funzionamento di una interfaccia cervello-computer basata su acquisizione EEG.

Un elettroencefalografo digitale moderno è composto essenzialmente da un elevato numero di elettrodi, un amplificatore differenziale, un convertitore A/D e, come stadio finale, l'elaboratore che permette la visualizzazione del segnale (più alcuni circuiti affiliati). Ne descriveremo i principi di funzionamento, le metodiche di montaggio e le principali caratteristiche di elaborazione del segnale per un'interfaccia cervello-computer.



*Figura 2A: Esempio di acquisizione tramite schematizzazione circuitale di elettrodi.*

### **2.3.1 - Elettrodi per acquisizione EEG**

Una coppia di elettrodi può essere considerata come elemento di trasduzione di segnali elettrici tra un mezzo a conduzione ionica (soluzione elettrolitica o tessuto biologico) ed un mezzo a conduzione elettronica (conduttore metallico);

sono utilizzabili sia per la rilevazione di segnali bioelettrici, sia per la stimolazione di tessuti [22]. Si distinguono normalmente in superficiali, interni e microelettrodi, ma ci soffermeremo solo sui primi poiché impiegati per le registrazioni EEG non invasive (vedi Figura 2B). Essi sono ampiamente utilizzati per misurare, sulla superficie del corpo, potenziali elettrici legati a contrazioni muscolari e attività nervosa. Le caratteristiche elettriche sono determinate dall'interfaccia metallo-elettrolita tra il materiale che costituisce l'elettrodo e la soluzione elettrolitica impiegata per assicurare un buon contatto con la cute, schematizzabile elettricamente con un generatore di tensione (potenziale d'elettrodo) in serie alla impedenza di contatto (il totale di  $R_s$  in serie con il parallelo  $C_d$  e  $R_d$ ). Il fenomeno della polarizzazione, dovuta alla caduta di tensione sull'elettrolita e al conseguente passaggio di corrente, alla distribuzione ionica non omogenea in prossimità dell'interfaccia e alla non reversibilità delle reazioni chimiche, crea una barriera di energia fra elettrodo ed elettrolita che provoca la distorsione del segnale.

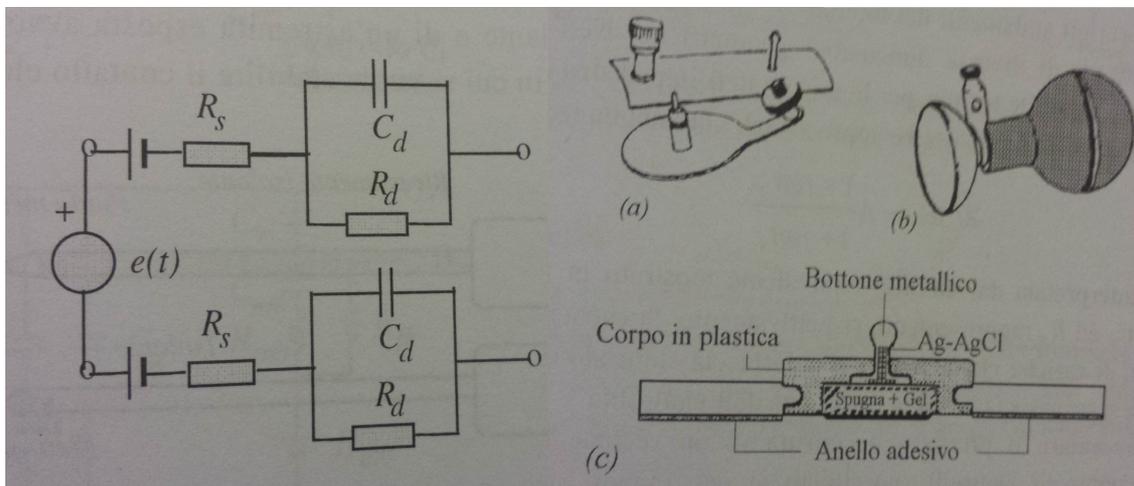


Figura 2B: A sinistra, analogo elettrico della misura superficiale di un biopotenziale. A destra, modelli di elettrodi superficiali. [22]

L'elettrodo Ag-AgCl approssima bene le caratteristiche di un elettrodo perfettamente non polarizzabile quando posto in soluzioni contenenti  $\text{Cl}^-$  come

anione principale ed è largamente usato nelle applicazioni biologiche (altri tipi utilizzati sono in argento dorato, in oro o in metallo sinterizzato). La relazione tensione/corrente che descrive i fenomeni all'interfaccia elettrodo-elettrolita è funzione della frequenza, e nell'intorno del punto di lavoro può essere approssimata con una impedenza del tipo

$$Z(j\omega) = A \frac{1 + j\omega t_1}{1 + j\omega t_2}$$

le cui costanti di tempo possono essere ricavate dall'analisi del circuito equivalente di Figura 2B (consideriamo che la banda di segnale utile in cui devono lavorare gli elettrodi nel caso di registrazione EEG è compresa fra i 0,5 e i 70 Hz)

$$Z(j\omega) = (R_s + R_d) \frac{1 + j\omega C_d \frac{R_d \cdot R_s}{R_s + R_d}}{1 + j\omega C_d \cdot R_d}$$

con  $R_s$  resistenza dell'elettrolita,  $R_d$  e  $C_d$  resistenza e capacità del doppio strato di cariche che si forma nella polarizzazione all' interfaccia. Analizzando l'espressione è subito chiaro che il comportamento è quello di un filtro passa-basso poiché

$$\begin{aligned} \omega \rightarrow 0, \quad Z(j\omega) &= R_s + R_d \\ \omega \rightarrow +\infty, \quad Z(j\omega) &= R_s \end{aligned}$$

Inoltre, è necessario che gli elettrodi siano il più possibile stabili e refrattari alle interferenze esterne. Nelle registrazioni si utilizzano anche cuffie pre-cablate [21] in cui gli elettrodi (a disco) sono posizionati in una calotta di tessuto (solitamente sono cuffie da 16, 32, 64, 128, 256 elettrodi). È un sistema di posizionamento veloce e pratico, nonché confortevole per il paziente, ma difficile da modificare e spesso causa di artefatti per il fissaggio non ottimale.

### 2.3.2 - Montaggio

La preparazione del soggetto è solitamente la prima fase dell'acquisizione, e si compone di due processi: l'abrasione della cute per eliminare le cellule morte dotate di scarsa conduttività e l'applicazione del gel conduttivo nei punti di applicazione degli elettrodi. Lo schema di applicazione, può avvenire in base a due configurazioni di montaggio:

- monopolare (o referenziale), in cui il potenziale di ogni elettrodo è valutato rispetto a un riferimento comune (o più di uno calcolandone la media) posizionato su una porzione considerata neutra (ad esempio il lobo dell'orecchio). Ad esempio la “source deviation” prevede che il potenziale di ogni elettrodo sia riferito alla media ponderata degli elettrodi ad esso adiacenti.
- bipolare, in cui ogni elettrodo ha il suo antagonista, disposti su una catena, rispetto al quale viene valutata la differenza di potenziale.

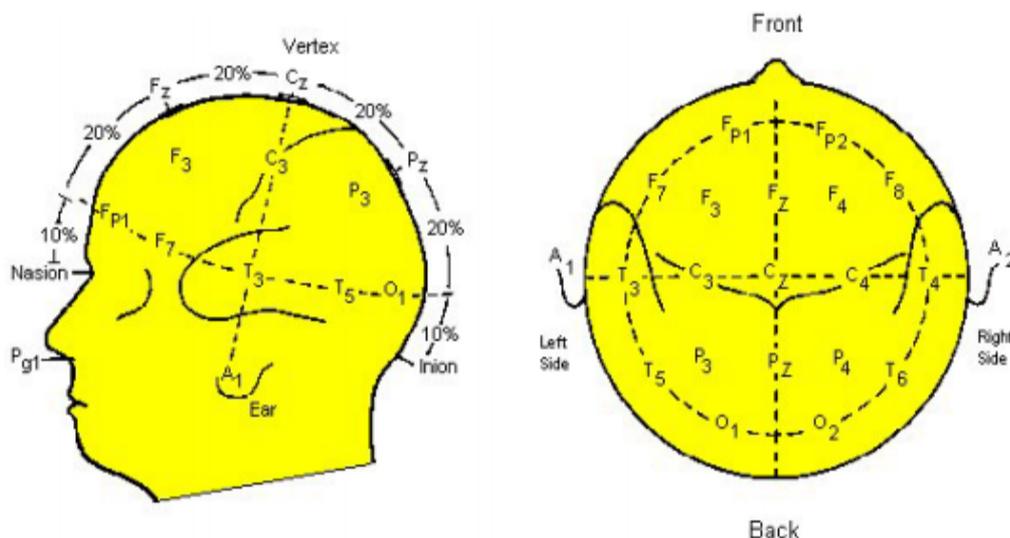


Figura 2C: Posizionamento degli elettrodi secondo il SI 10-20 [21]

Con il termine derivazione si intende la modalità di collegamento degli elettrodi all'amplificatore differenziale che deve esprimere l'attività bioelettrica in

questione. Il loro posizionamento è standardizzato dal Sistema Internazionale 10-20 [21], che prevede la disposizione secondo linee fondamentali, quali la sagittale antero-posteriore, mediale e laterale, e linea coronale frontale, centrale parietale. Le linee fanno riferimento a punti di repere fissi (il nasion, inion, e i punti pre-auricolari). Le locazioni dei 21 elettrodi, mostrate anche in Figura 2C, sono Fp2,F4,F8,C4,P4,T4,T6,O2 a destra, Fp1,F3,F7,C3,P3,T3,T5,O1 a sinistra; Fz,Cz,Pz lungo la linea mediana; A2 e A1 come elettrodi auricolari di riferimento (notare la convenzione delle lettere, per la quale la F indica la zona frontale, T la zona temporale, C la zona centrale, P la zona parietale e O la zona occipitale). L'acquisizione, con apparecchi digitali, viene effettuata in genere con sistema referenziale, usando come riferimenti o gli elettrodi ai lobi (il segnale risulta affetto da artefatti da movimento e interferenze dell'orecchio, infatti spesso si tiene conto del lobo contro-laterale) oppure un elettrodo addizionale fra Cz e Pz che consenta l'eliminazione di disturbi esterni. Tecniche che utilizzano medie matematiche o ponderate sono convenienti con un numero elevato di elettrodi in acquisizione, altrimenti il rischio è quello che anche un singolo artefatto abbia un peso altissimo nel calcolo del valor medio del riferimento.

### **2.3.3 - Principio di funzionamento dell'EEG**

È stato stimato che il numero minimo di canali di registrazione, ovviamente simultanea, per ottenere una buona analisi della distribuzione dell'attività EEG ed evidenziare la maggior parte dei pattern normali ed anomali, è 16; è comunque necessario aggiungere ulteriori canali di registrazione per analizzare in modo più approfondito e tenere sotto controllo le attività fisiologiche del cervello a livello corticale. La rilevazione delle differenze di potenziale da parte degli elettrodi è soggetta ad alcune condizioni relative alla disposizione e all'attivazione dei neuroni. Ad esempio, il segnale elettrico generato nella corteccia deve propagarsi

lungo assi perpendicolari lo scalpo; componenti parallele o radialmente simmetriche di segnale non vengono registrate dagli elettrodi. I segnali generati dai neuroni disposti casualmente tendono ad avere componenti che si elidono fra loro, mentre viene mantenuta l'informazione portata da ciascuno se paralleli e con stesso verso di propagazione (importante è anche il segno del segnale, che deve essere concorde per non incorrere nella compensazione reciproca dei due impulsi). Inoltre, se le attivazioni non fossero sincronizzate l'elettroencefalografo rivelerebbe un segnale all'incirca costante e privo di picchi significativi. In generale, queste condizioni sono rispettate dal tessuto nervoso della corteccia, dove ad esempio le cellule piramidali della corteccia motoria si dispongono perpendicolarmente allo scalpo scaricando in maniera sincrona nel comunicare con il midollo allungato e spinale. Il maggior limite della registrazione EEG rimane in ogni caso la scarsa risoluzione spaziale, che non permette una adeguata correlazione fra segnale acquisito dal particolare elettrodo con la sua precisa funzione. Un segnale è originato dall'attività di grandi popolazioni di neuroni spesso impegnati in finalità diverse; inoltre, alcune funzioni e attivazioni possono variare, sebbene di poco, da soggetto a soggetto. Alcuni di questi limiti intrinseci dell'EEG possono però essere “aggirati” nel caso di applicazioni per sistemi BCI. Si ritiene infatti che, per interfacce cervello-computer, non sia necessario saper discriminare il preciso scambio di informazioni fra neuroni o piccole popolazioni, bensì sia sufficiente sapere quando essi comunicano in relazione ad una determinata funzione [1].

### **2.3.4 - Segnale registrato e ritmi encefalografici**

Le pulsazioni generate dall'attività elettrochimica del cervello, che come abbiamo visto sono originate da grandi popolazioni coinvolte anche in eventi elettrici e funzionali differenti, viaggiano attraverso i tessuti conduttivi e fluidi cerebrali

fino a giungere agli elettrodi. L'ampiezza della rilevazione è solitamente dell'ordine dei microVolt ( $10^{-6}$  Volt) e rappresenta la somma di tutte le scariche rilevate nei pressi dell'elettrodo in questione. Le informazioni più preziose che si possono rilevare da un tracciato EEG sono solitamente le sue caratteristiche in frequenza, che variano principalmente in una banda da 0,4 a 40Hz in base allo stato di attività nervosa al momento dell'acquisizione. Attraverso l'analisi dei tracciati EEG in soggetti adulti sono state individuate alcune onde classificate successivamente in base o alla loro frequenza, o al sito di rilevazione, oppure in base alla forma. Esse non si presentano mai da sole, ma, a seconda dello stato di coscienza e impegno del soggetto, si presentano ognuna in modo più o meno marcato, riflettendo l'attività ritmica di vaste popolazioni di neuroni sincronizzati. Le principali sono [23][25]:

- Alfa (8-13Hz), caratteristiche delle condizioni di veglia e riposo mentale vigile. Si classificano in Alfa lento (8-9Hz), intermedio (9-11,5Hz) e rapido (11,5-13Hz) con ampiezza compresa fra i 40-50 $\mu$ V. Si registra principalmente nelle aree parietali e occipitali della corteccia.
- Beta (lento 13,5-18Hz e rapido 18-30Hz) con un voltaggio tipico di 10-15 $\mu$ V. Si registra in condizioni di attività cerebrale maggiore rispetto al ritmo alfa, in particolare in stati di allerta e attenzione. Si registra soprattutto nelle aree frontali.
- Theta (lento 4-6Hz e rapido 6-7,5Hz) con ampiezze medie intorno ai 100 $\mu$ V, misurabile in aree frontali e centrali. Sono onde lente, associate a stati di tensione emotiva e creativa.
- Delta, con frequenza minore dei 4Hz e un voltaggio di 150 $\mu$ V. Caratteristiche del sonno non-REM, le troviamo da svegli normalmente nel bambino e solo in casi di anestesia e patologie nell'adulto. Sono rilevabili soprattutto in aree frontali e centrali della corteccia.
- Gamma (35-42Hz), sembrano legate ad elevate attività mentali o alla

risoluzione di problemi complessi che richiedono la cooperazione di differenti funzioni cerebrali.

- Mu (8-10Hz) caratteristico delle aree della corteccia motoria, viene facilmente modulato tramite la programmazione di attività muscolari che ne riducono l' ampiezza. Questa caratteristica flessibile del tracciato Mu viene sfruttata dai sistemi BCI che fanno uso di segnali SMR.

### 2.3.5 - Preprocessing ed analisi del segnale EEG

- Amplificazione, rende i segnali registrati (tipicamente dell'ordine dei microvolt) fruibili ad una successiva elaborazione e graficazione digitale. La costante di amplificazione per EEG è solitamente dell'ordine di  $10^6$  e viene chiamato guadagno dell'amplificatore ( $V_{out} / V_{in}$ ,  $A_d$  in Figura 2D) [24]. Solitamente viene espresso anche in scala logaritmica, che permette una facile compressione nell'ampio range di valori; l'unità di misura è il decibel (dB):  $dB=20\text{Log}(V_{out} / V_{in})$ . Viene utilizzato un amplificatore per strumentazione, implementato in un circuito integrato, caratterizzato da alta precisione e bassa tolleranza di errore. Realizzato sul modello dell'amplificatore differenziale, fornisce in uscita la differenza amplificata dei due segnali presi come ingressi (rispettivamente all'ingresso non invertente e invertente), entrambi relativi ad uno stesso riferimento scelto con cura affinché non porti il sistema in saturazione ( $V_G$  nella Figura 2D). Ad esempio, in figura risulta:

$$V_{OUT} = A_d[(V_A - V_G) - (V_B - V_G)] = A_d(V_A - V_B)$$

La proprietà dell'amplificatore differenziale di elidere i voltaggi comuni ad entrambi gli elettrodi (come ad esempio la maggior parte dei rumori elettrici provocati da accoppiamenti capacitivi fra corpo e corrente, che in genere sono molto simili per sezioni limitrofe di tessuto) è chiamata

reiezione di modo comune. Essa viene stimata da un valore, detto rapporto di reiezione di modo comune (CMRR, misurato in dB), definito come:

$$CMRR = 20 \text{Log}(A_d/A_{cm})$$

con  $A_{cm}$  guadagno di modo comune. Per strumentazioni EEG moderne il CMRR è sempre superiore agli 80dB, con valori tipici intorno ai 100dB. Esso però può essere deteriorato progressivamente da una asimmetria nelle impedenze degli elettrodi spesso provocate anche da fenomeni di usura; è quindi necessario, per preservare il più possibile costante il CMRR, avere impedenze di ingresso non inferiori ai 1000ohm.

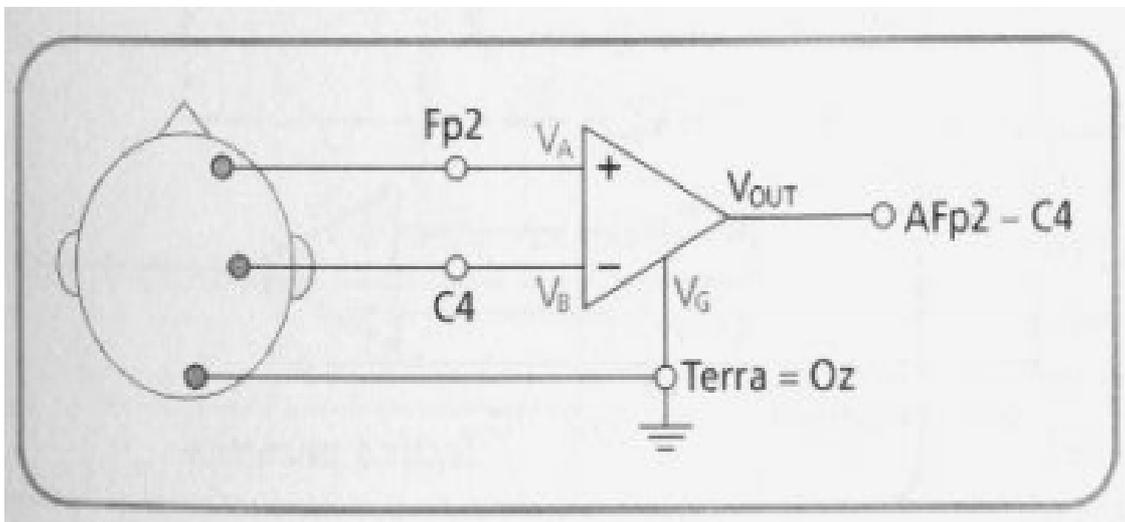


Figura 2D: amplificatore differenziale

- Filtraggio. I canali di registrazione dell'EEG sono dotati di filtri passa-basso e passa-alto con banda passante regolabile in base alla frequenza di interesse del segnale (0,4-70Hz). Lo stesso amplificatore deve avere una risposta in frequenza il più possibile lineare in corrispondenza di tale banda. In tutti i moderni sistemi EEG troviamo solitamente un passa-alto con frequenza di taglio di circa 0,3Hz che elimini la componente continua introdotta nel segnale dalla polarizzazione degli elettrodi, che in stadi successivi di elaborazione potrebbe amplificarsi portando il sistema in

saturazione. Un filtro passa-banda a 50 o 60Hz che elimini l'interferenza della corrente alternata di casa può distorcere drasticamente le componenti di segnale con lo stesso contenuto in frequenza; ne è consigliato l' utilizzo solamente in caso in cui non si trovino migliori metodi di compensazione. In generale, poiché l' uso di filtri distorce sia l' ampiezza che la fase fra i canali di acquisizione, l'ideale nell'applicazione EEG è di minimizzarne l'uso [24].

- Sicurezza elettrica. Pazienti ricoverati in ospedale sono a rischio di elettrocuzione in caso di contatto con più di un dispositivo elettrico contemporaneamente. La registrazione tramite elettrodi è spesso un'ottima via a bassa resistenza che permette alla corrente di passare sul corpo con pericolose conseguenze per il soggetto. Per questo motivo il paziente nelle moderne applicazioni EEG non è collegato direttamente alla terra, ma solo attraverso limitatori di corrente o trasformatori di isolamento. Molto utilizzato è il circuito della gamba destra, che oltre a favorire un migliore isolamento del paziente, aumenta il CMRR dell'acquisizione riportando sul paziente parte della tensione di modo comune  $V_c$  con segno negativo. Se l'elettrodo fosse collegato direttamente a terra, la tensione di modo comune  $V_c$  sarebbe uguale a  $R_{RL} i_d$ , con  $R_{RL}$  resistenza dell'elettrodo. In presenza del circuito, invece, otterremmo una tensione  $V_U$  all'uscita dell'amplificatore ausiliario pari a

$$V_U = -V_c(2R_f/R_a) \quad \text{con} \quad V_c = R_{RL}i_d + V_U$$

da cui, sostituendo, otteniamo la nuova espressione della tensione di modo comune regolabile dimensionando le resistenze del circuito [22].

$$V_c = \frac{R_{RL} i_d}{1 + 2 \frac{R_f}{R_a}}$$

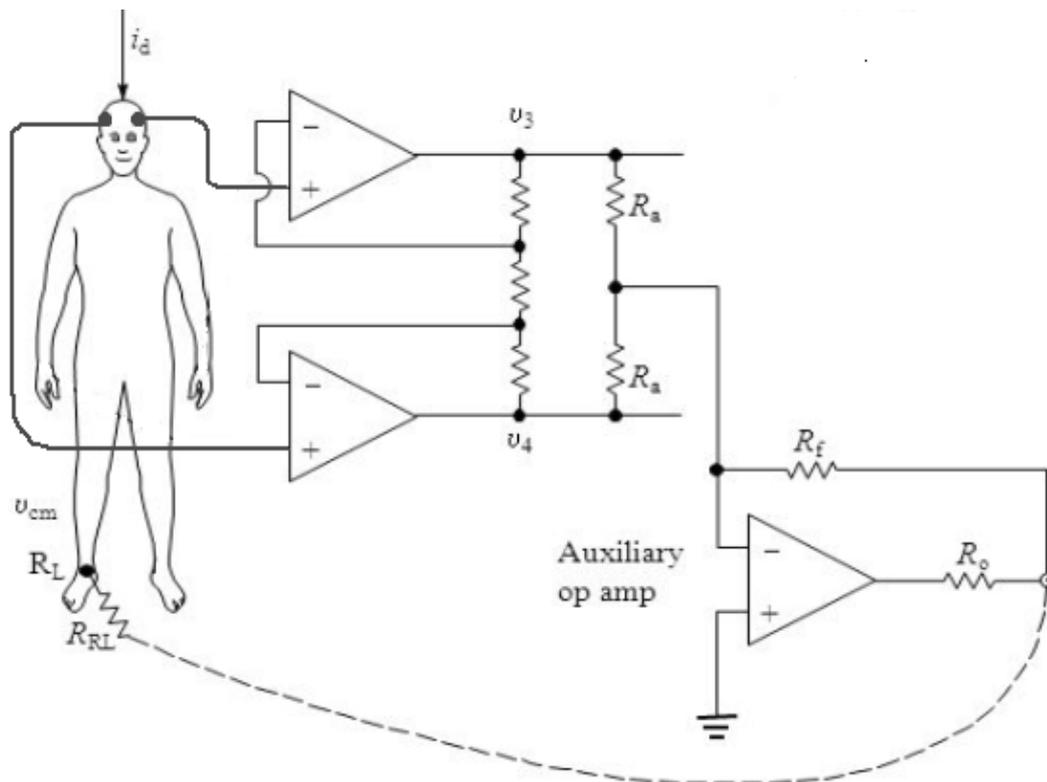


Figura 2E: Circuito della gamba destra

- Altri sistemi di elaborazione e circuiti elettrici che si possono trovare associati ad una tecnologia moderna EEG sono i controlli per singolo canale di acquisizione, i circuiti di calibrazione del segnale e per il ripristino della linea di zero e della sensibilità. Non saranno qua discussi ma si rimanda a [24] per un approfondimento.
- Dopo il campionamento del segnale (ad una frequenza solitamente di 128-256Hz per le moderne tecnologie di acquisizione EEG, con un filtro antialiasing di supporto), il processo di elaborazione del segnale per l'estrazione e traduzione delle features è, in linea generale, del tutto simile a quello riportato nel primo capitolo, comune alla maggior parte dei sistemi BCI. In particolare, trovano largo uso i filtri Laplaciani e metodi di compensazione come la registrazione dell'attività oculare tramite EOG. Vengono invece riportate due tecniche di rimozione degli artefatti tipiche

dell'acquisizione EEG.

La rimozione delle componenti indipendenti (ICA) è un metodo di computazione utilizzato per separare un segnale multivariante nelle sue sotto-componenti additive [27], come acquisizioni EEG multicanale. La separazione delle sorgenti avviene attraverso una trasformazione lineare in grado di preservare l'informazione ma che trovi una rappresentazione di variabili casuali non gaussiane in modo che le componenti originali siano statisticamente indipendenti fra loro. Essendo  $x(t)$  il segnale acquisito, e  $s(t)$  i segnali sorgente aleatori indipendenti,

$$\bar{x}(t) = A \bar{s}(t)$$

l'obiettivo è quello di stimare  $A$  (chiamata matrice di mixing) e le corrispondenti realizzazioni di  $s(t)$  avendo a disposizione  $k$  realizzazioni del vettore  $x(t)$ . Il metodo si basa su alcuni assunti: i segnali registrati sullo scalpo sono combinazioni spazialmente stabili delle attività cerebrali e delle sorgenti degli artefatti, sono combinazioni lineari e hanno tempo di propagazione nullo tra sorgente ed elettrodo. Estratte le sorgenti indipendenti dai valori registrati, si ottiene il segnale EEG “pulito” scartando le sorgenti degli artefatti. Questa applicazione fornisce molto spesso risultati discreti; un esempio di elaborazione di un segnale P300 tramite ICA con approfondimento sui metodi di calcolo è presente in [26].

Il filtraggio di artefatti attraverso funzioni Wavelet consiste invece nello scomporre un qualsiasi segnale tempo-continuo nelle sue componenti a diversa frequenza ed analizzarle ognuna ad una risoluzione diversa. In termini matematici, le wavelet (pensate per la prima volta da Alfred Haar nel 1909) sono copie scalate e traslate di un'onda oscillante a lunghezza fissa o di rapido decadimento detta wavelet-madre [48]. Per generare la trasformata wavelet è necessaria un'operazione di convoluzione fra il segnale originale  $x(t)$  e una versione scalata e traslata della funzione madre

$\Psi(t)$

$$W_x^\Psi(b, a) = A_\Psi \cdot \int \Psi' \left( \frac{t-b}{a} \right) \cdot x(t) \cdot dt$$

con  $\Psi'$  la versione complessa coniugata,  $b$  il parametro di traslazione,  $a$  il parametro che identifica la scala della wavelet e  $A_\Psi$  parametro di normalizzazione della wavelet. I coefficienti  $a$  e  $b$  (che dipendono anche dalla scelta dell'onda madre) della wavelet quantificano la somiglianza fra il segnale originale e la wavelet stessa scalata e ritardata. L'onda madre, costruita in modo da avere media nulla e da essere finita sia nel dominio del tempo che delle frequenze (a differenza della trasformata di Fourier, le cui funzioni si estendono sull'intero asse temporale), permette di seguire anche l'andamento della struttura del segnale nel tempo a discapito di una risoluzione ridotta in frequenza. Queste proprietà sono essenziali per lo studio di segnali non stazionari, come anche le proprietà di “zoom”: modulando i parametri  $a$  e  $b$ , trasliamo e rimpiccioliamo/ingrandiamo la finestra d'azione della funzione, un po' come se fosse un microscopio, concentrando così l'analisi sulle alte o basse frequenze (rispettivamente con una finestra stretta o ampia). Un esempio molto usato di wavelet madre è la Morlet, che consiste in una funzione di oscillazione armonica sia sull'asse reale che immaginario ristretta nel tempo da un involuppo gaussiano

$$\Psi(t) = e^{j\omega_0 t} \cdot e^{-\frac{t^2}{2}}$$

molto efficiente nel discriminare componenti sinusoidali nelle registrazioni EEG a seguito di un opportuno adattamento dei parametri. Altri tipi, più impulsivi, possono essere usati per identificare fenomeni transitori come spikes epilettici o nel riconoscimento e filtraggio degli artefatti provocati dal blink oculare; la possibilità di essere implementata

in sistemi di analisi real-time dei segnali l'ha portata ad essere in prima linea nelle applicazioni di filtraggio di artefatti EEG.

## 2.4 - Applicazioni

Come appare subito chiaro dal grafico in Figura 2F, che fotografa l'aumento di pubblicazioni scientifiche riguardo ai sistemi BCI nel corso degli ultimi 2 decenni, l'interesse della ricerca è in piena crescita e la diffusione è virale. Una ricerca condotta su tali articoli ha attestato come il 60% di essi tratti lo studio di tecnologie per interfacce cervello-computer a scopo medico; di questa ampia fetta, l'80% circa tratta, a sua volta, l'implementazione di sistemi di comunicazione alternativi attraverso BCI non invasive basate sull'acquisizione tramite EEG. Sistemi di acquisizione quali fMRI, NIRS e MEG, sono stati sfruttati in recenti applicazioni che, oltre alla comunicazione, toccano nuovi ambiti di impiego delle BCI.

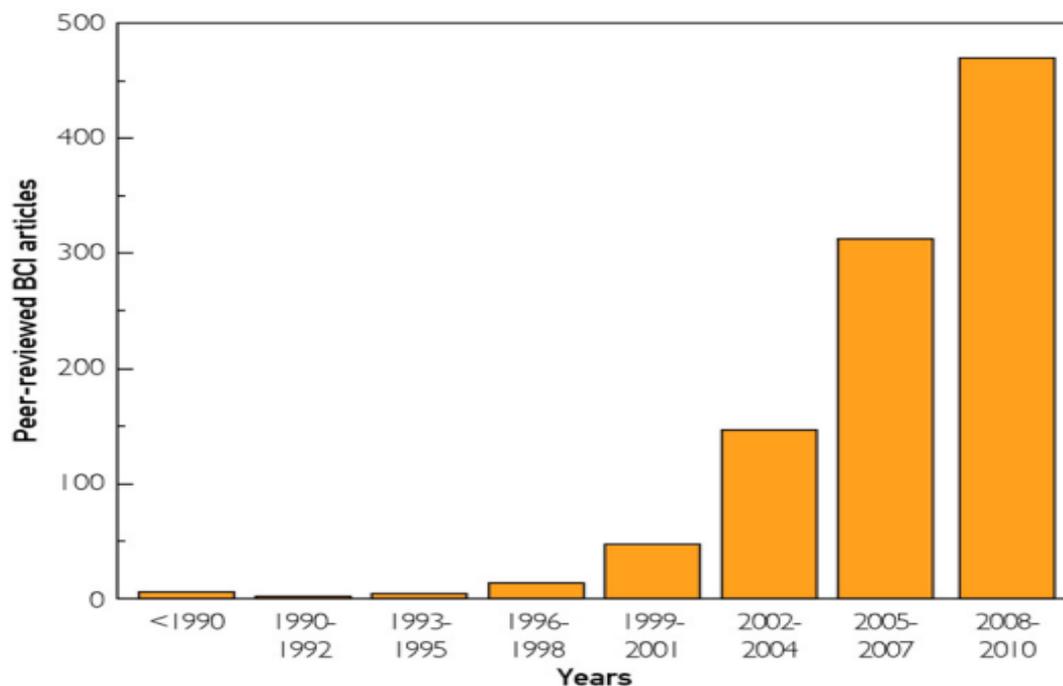


Figura 2F: Stima della diffusione della ricerca nel campo dei sistemi BCI per la medicina in base al numero di pubblicazioni a riguardo. [Shih, Wolpaw, Krusiensky]

Ad esempio, il controllo motorio di una periferica esterna, la riabilitazione per il recupero di alcune funzioni motorie (su cui si concentrano soprattutto le tecnologie invasive) e la cura di gravi disturbi del comportamento ed epilessie. Una caratteristica peculiare dei sistemi BCI che li rende particolarmente versatili nelle applicazioni è l'alto livello di personalizzazione che, grazie anche ad alcuni standard per lo sviluppo definiti nel corso dei meeting internazionali [28], offre la possibilità di abbinare ad un singolo trasduttore (blocco di acquisizione, pre-processamento e analisi del segnale) più tipi diversi di output device forniti della propria interfaccia di controllo.

### **2.4.1 - BCI per la comunicazione**

La prima interfaccia cervello-computer descritta su un articolo scientifico fu la P300 speller realizzata da Farwell e Donchin nel 1988 [29]. Ancora utilizzatissima in molte applicazioni, grazie a continui miglioramenti proposti successivamente da tanti ricercatori atti a migliorarne le prestazioni con i pazienti, sfrutta il potenziale evento correlato P300 e il paradigma oddball (riconoscimento del target raro ma saliente) per creare un sistema di comunicazione alternativo. Il paziente quando intende comunicare focalizza la propria attenzione su un carattere alfanumerico contenuto in una matrice 6x6 (Figura 2G) le cui righe e colonne si illuminano in maniera casuale circa 5-8 volte al secondo. Una riga e una colonna individuano univocamente il carattere desiderato, in corrispondenza delle quali si presenterà il P300 nel tracciato EEG. L'elaboratore effettua una media sulle risposte ottenute e successivamente il software tramite classificatori determina il carattere desiderato, con un'accuratezza piuttosto alta (fino all'80-100% per il 90% dei soggetti). Nonostante non richieda quasi nessun tipo di addestramento da parte dello user, è efficace solo se abbinata a stimoli visivi e richiede un notevole grado di

attenzione anche prolungata nel tempo che può far calare sensibilmente l'accuratezza dell'applicazione. Le applicazioni di spelling basate sul P300 sono alcune delle più studiate in letteratura e possiamo trovare numerosi articoli che ne descrivono usi per la comunicazione ed intrattenimento, come controllo di browser Internet o gestione della posta elettronica [17].

La prima interfaccia in grado di consentire una comunicazione con pazienti affetti da SLA è stata realizzata nel 1999 da Birbaumer e colleghi [19]. Il segnale utilizzato non è più il P300, ma gli SCP con un neuro-feedback a ricompensa verso il paziente che gli permettesse un controllo più agevole dell'applicazione di spelling. Il progetto è noto come Thought Translation Device [30], ed ha riscosso un notevole successo con numerosi pazienti disabili. Successivamente, registrazioni di SCP tramite EEG sono state utilizzate per svariate applicazioni, soprattutto dove fosse necessaria una forma di risposta ad un grado di libertà (risposte Si/No, Positivo/Negativo, ecc. a cui gli SCP sembrano particolarmente adatti, sia dal punto di vista della chiarezza del segnale che della modulazione da parte del soggetto). D'altra parte, per comunicazioni più complesse ed avanzate, gli SCP risultano avere una velocità minore ed una più elevata percentuale di errore causata proprio dal vincolo della scelta binaria ripetuta numerose volte. L'interfaccia conosciuta come Graz BCI [19] realizzata da Pfurtscheller e colleghi all'inizio degli anni 2000 sfrutta invece le bande mu e beta dei SMR e la loro sincronizzazione-desincronizzazione per alcune interessanti applicazioni. Ad esempio, nel campo della comunicazione, troviamo la Virtual Keyboard, comandata tramite l'immaginazione di semplici movimenti a un grado di libertà (nei primi 6-7 addestramenti del soggetto e di calibrazione del classificatore) o a più gradi di libertà (è stato poi possibile generare vettori n-dimensionali di features a seconda delle azioni immaginate). Nel 2000, i primi studi sulle SSVEPs diedero i loro frutti con interfacce di comunicazione che richiedevano al paziente di esprimere le proprie intenzioni ponendo la propria attenzione su

stimoli lampeggianti. Successivamente, in un articolo del 2003 [31], Gao e colleghi dimostrarono di ottenere risultati soddisfacenti e basse percentuali di errori nel discriminare fino a 40 diversi stimoli attraverso i SSVEPs. La tecnica sembra in grado di raggiungere performance elevate senza periodi troppo lunghi di addestramento, ma rimane pur sempre dipendente dalla capacità del paziente di fissare lo sguardo su qualcosa. Uno studio del 2007 [17] riporta infine un raro caso di comunicazione con pazienti in stato di Locked-in, tramite un sistema BCI basato sul sistema NIRS. I pazienti venivano interrogati con semplici domande che prevedevano una risposta “Sì/No”, associate rispettivamente ad un aumento/diminuzione dell'ossigenazione del sangue; alcuni di questi pazienti sembrano essere stati in grado di superare la soglia del 70% di risposte corrette. Studi su pazienti rimasti paralizzati per molto tempo dimostrano purtroppo che il pensiero intenzionale è raramente seguito da ricompensa/punizione; si osserva in verità una inibizione dei processi cerebrali e una diminuzione della percezione della causalità fra pensiero e conseguenza. Questa estinzione del pensiero razionale deve essere evitata, e l'uso di sistemi BCI nel periodo precedente alla condizione di Locked-in può favorire il mantenimento delle normali funzioni cerebrali. La grande diffusione delle applicazioni BCI per la comunicazione ha permesso la comparsa dei primi prodotti accessibili a tutti. Ad esempio, il famosissimo software BCI2000, in grado di acquisire, monitorare ed elaborare biosegnali, è stato messo a disposizione in download gratuito dallo ShalkLab per facilitare la ricerca nel campo delle BCI [32]. Un prodotto di fattura totalmente italiana e vincitore di numerosi premi è invece disponibile all'acquisto sul sito BrainControl [33]; l'apparecchiatura, compatta e assolutamente portatile, consiste in un caschetto dotato di elettrodi (registrazione EEG di segnali P300 ad immaginazione motoria) collegato senza fili ad un normale tablet con sistema operativo Windows che funge da generatore di stimoli e interfaccia feedback audio-visiva; il dispositivo include un frasario ed un selettore sì/no/non so

totalmente personalizzabili e integrabili. Futuri sviluppi prevedono implementazioni di funzionalità come la gestione di email, social network e navigazione internet.



*Figura 2G: Matrice di caratteri alfanumerici per P300 Speller [29]*

#### **2.4.2 - BCI per il controllo motorio di periferiche**

Le interfacce cervello-computer sono state pensate e sviluppate anche con l'intento di riuscire a comandare periferiche atte a sostituire o aiutare il soggetto in movimenti che non è più in grado di compiere. Ad esempio, la già descritta Graz BCI è stata utilizzata per controllare azioni di grasping attraverso un braccio robotico. Interessanti risultati sono stati conseguiti nel 2004 dal centro di ricerche IDIAP in Svizzera, che ha dimostrato la possibilità di controllare i movimenti di un piccolo robot all'interno di un labirinto attraverso acquisizione EEG di segnali SMR; questo per avvalorare la tesi dell'impiego di piccoli automi di uso domestico per svolgere le più semplici azioni di uso quotidiano [34]. Uno studio giapponese del 2005 [35] raccoglie i risultati di esperimenti sul controllo del movimento di una sedia a rotelle elettrica con acquisizione EEG. Sei soggetti,

dopo un periodo di addestramento effettuato impartendo comandi direzionali a puntatori su schermo, hanno conseguito risultati positivi per l'80% nel guidare una sedia a rotelle elettrica fino ad uno spazio target tramite semplici comandi destra/sinistra forniti in tempo reale.

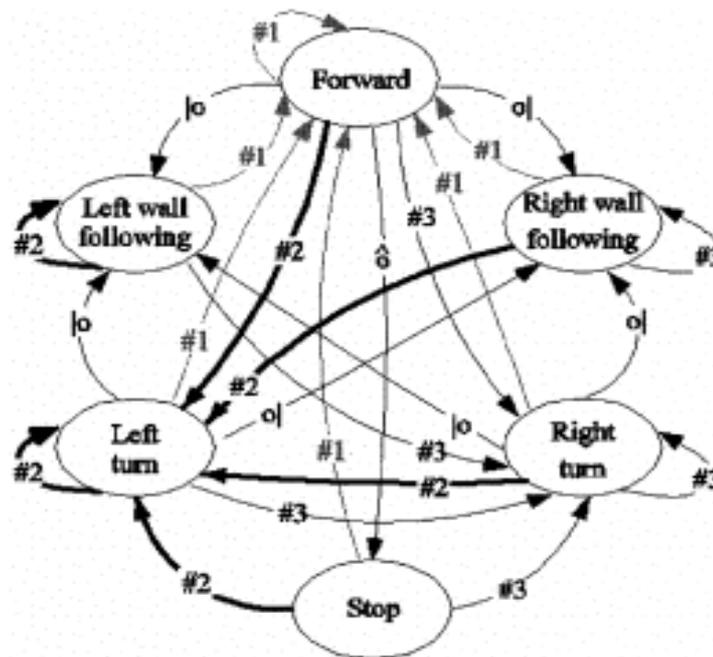


Figura 2H: Automa a stati finiti utilizzato per il controllo del robot. Le transizioni fra i 6 stati/comportamenti sono innescate da 3 stati mentali (#1, #2, #3) e quattro informazioni da sensori (jo: muro alla sinistra, oj: muro alla destra, ^o: ostacolo di fronte e spazio libero)[34]

### 2.4.3 - BCI per la riabilitazione motoria

Oltre alle periferiche esterne che sostituiscono il movimento del paziente affetto da disabilità motorie, i sistemi BCI sono stati inoltre sfruttati al fine di controllare dispositivi in grado di aiutare la persona nel movimento dei propri arti paralizzati. La plasticità cerebrale della corteccia motoria ha importanti capacità adattive e di recupero; per questo motivo, quando un paziente tetraplegico è stato in grado di controllare, con l'ausilio di un sistema BCI basato su ritmi mu e beta,

i muscoli della mano, le interfacce cervello-computer sono state considerate possibili dispositivi per la riabilitazione [17]. Altri metodi, anche invasivi, sono stati successivamente sperimentati per la riabilitazione motoria. Il lavoro di Pfurtscheller (2003) spiega come con i SMR sia possibile controllare un'ortesi di mano in grado di permettere al soggetto di afferrare oggetti, e recuperare potenzialmente quindi le funzioni prensili della mano. In un altro lavoro, è stato in grado di sfruttare l'immaginazione motoria per classificare movimenti adatti al controllo di un dispositivo per la stimolazione elettrica funzionale (FES). Un dispositivo FES si serve di stimolatori elettrici per generare una risposta da parte dei nervi periferici adibiti al controllo di muscoli o gruppi di muscoli la cui mobilità era andata persa (anche organi quali intestino e vescica). Un grosso limite delle applicazioni FES per la stimolazione della mano è rappresentato dal fatto che è utilizzabile solamente da pazienti ancora in grado di controllare volontariamente spalla e gomito, fattore che riduce drasticamente il numero di "user" per questa applicazione. Un sistema BCI basato sull'acquisizione tramite MEG è stato impiegato in uno studio sia con pazienti sani, sia affetti da ictus, per il controllo e recupero delle funzioni prensili [36]. Tre sensori MEG controllavano un'ortesi di mano attraverso i comandi forniti dai SMR dei soggetti, ma alla fine del training nessuno di questi ha mostrato segni di miglioramento clinico senza l'aiuto dell'applicazione. Risultati incoraggianti a seguito dello studio hanno evidenziato però uno spostamento dell'attività MEG durante l'allenamento, a conferma del fatto che l'uso di una BCI può avere effetto sulla riorganizzazione corticale del soggetto.

#### **2.4.4 - BCI e disturbi comportamentali**

Questo ambito di ricerca, particolarmente recente, utilizza il neuro-feedback associato all'acquisizione EEG come trattamento per pazienti con sindromi non

trattabili (o comunque in maniera non sufficiente) attraverso la somministrazione di farmaci. Ad esempio, l'epilessia, un disturbo che affligge 50 milioni di persone nel mondo, è diffusa anche in una forma farmaco-resistente; presenta convulsioni più o meno frequenti, in corrispondenza di eccessi di attività sincrona del SNC che provocano perdita di coscienza e controllo muscolare spesso accompagnati da spasmi. Il primo utilizzo clinico di BCI e neuro-feedback si riscontra nella modulazione degli SCP acquisiti tramite EEG [17], particolarmente adatti a controllare le convulsioni epilettiche non trattabili. Con pazienti affetti da sindrome da deficit di attenzione e iperattività (ADHD), soprattutto bambini, le interfacce cervello-computer hanno dimostrato alcuni risultati interessanti nel miglioramento sia dell'attenzione sia della vigilanza. L'attenuazione dei sintomi è coerente con quella dei farmaci, senza comportare alcun effetto collaterale. Una delle direzioni di ricerca più recenti riguardante gli usi clinici dei sistemi BCI riguarda il trattamento di disturbi emozionali, nella finalizzazione dello sviluppo delle cosiddette “BCI affettive”. Con l'utilizzo di segnali dipendenti dall'ossigenazione del sangue (BOLD) ricavati e graficati per mezzo di una real-time fMRI si sono trattati disturbi quali psicopatia, schizofrenia, e la comunicazione con pazienti affetti da demenza [37]. La regolazione tramite feedback del segnale di ossigenazione può incrementare le prestazioni in un qualche specifico task: ad esempio se concentrato in aree premotorie e motorie può portare a cambiamenti nella velocità di risposta motoria, in aree paraippocampali può incrementare le prestazioni della memoria esplicita, mentre nella zona del cingolo e insula possiamo regolare reazioni a dolore e stimoli negativi.

## **3 – SISTEMI BCI INVASIVI**

### **3.1 - Generalità**

I sistemi BCI invasivi utilizzano tecniche di acquisizione che prevedono l'impianto di elettrodi tramite un'operazione chirurgica più o meno rischiosa (di solito direttamente proporzionale al grado di invasività dell'impianto). Il sito di applicazione dipende dal tipo di elettrodo e dall'uso che se ne vuole fare. Generalmente, possono essere applicati subito sotto la scatola cranica e alla dura madre, per acquisizioni sulla superficie della corteccia, oppure direttamente all'interno della corteccia e delle zone profonde del cervello per acquisizioni mirate a specifiche aree o popolazioni di neuroni. Già durante il primo congresso dedicato alle interfacce cervello-computer [1] (nel 2000) si è discusso di problemi e potenzialità riguardanti i metodi di acquisizione invasivi di segnali biologici. Il punto di partenza del dibattito era molto chiaro: “i metodi invasivi sono adatti solo se si dimostrano sicuri per la salute del paziente e se prevedono miglioramenti significativi rispetto alle applicazioni non invasive”. Allo stesso congresso si individua, inoltre, la corteccia motoria come la regione privilegiata su cui basare gli studi di applicazioni invasive, considerando essenziale il supporto delle tecniche di imaging funzionale per individuare le aree più appropriate ad impianti in grado di rimanere attivi mesi o addirittura anni. Per la prima volta, la necessità di una forte collaborazione interdisciplinare al fine di conseguire il successo nello sviluppo delle interfacce cervello-computer, era chiara a tutti. Sin dalle prime sperimentazioni, prima su animali, poi successivamente anche sull'uomo, si è dimostrato palese che le metodiche invasive hanno una qualità di segnale (SNR) molto superiore rispetto alle non invasive, e permettono registrazioni precise direttamente nel sito di interesse; queste caratteristiche, che farebbero ben sperare qualsiasi ricercatore, sono state

proprio il motore che ha spinto la ricerca ad investire sulle interfacce invasive, sfidando i rischi delle operazioni chirurgiche, i costi e perfino le questioni etiche. Esaminiamo ora più nel dettaglio i sistemi BCI che fanno uso tecniche di acquisizione totalmente invasive (registrazioni intracorticali) e le più recenti applicazioni parzialmente invasive, in particolare i sistemi BCI basati sull'elettrocorticografia (ECoG) [2].

### **3.2 - Registrazioni intracorticali per sistemi BCI**

Da quando negli anni '60 sono stati impiegati i primi microelettrodi metallici per registrare i singoli potenziali d'azione nella corteccia motoria di animali svegli, gli studi si sono focalizzati sulla correlazione fra attività neurale e funzioni sensori-motorie, fino a dimostrare la capacità di alcuni animali di controllare il “firing rate” dei propri neuroni [19]. Le aspettative, piuttosto alte per il tempo, prevedevano lo sviluppo, da parte dell'uomo, della capacità di controllare neuroprotesi che lo sostituissero nei movimenti o ne favorissero la comunicazione. La realizzazione di questi progetti fu ritardata però dalla mancanza di una tecnologia adeguata, soprattutto per la realizzazione di elettrodi adatti ad un impianto duraturo in materia organica. Oggi, la combinazione dell'essere umano con l'interfaccia ed il dispositivo robotico di output non è più solo teoria. I sistemi BCI invasivi, o in questi casi chiamati anche SBI (Sistema Bionico Ibrido) [38], possono assumere molteplici forme e configurazioni a seconda delle componenti artificiali e biologiche in gioco. Negli ultimi anni, numerosi sforzi sono stati fatti per la progettazione di BCI capaci di collegare il sistema nervoso umano direttamente a sistemi elettronici o artefatti robotici. Una rappresentazione di questi sistemi e della loro complessità è illustrata nella Figura 3A, che propone una valutazione in base a tre attributi chiave distribuiti sugli assi principali del grafico:

- Hybridness (H), il cui livello più basso identifica un sistema artificiale e neurale separati, quello medio applicazioni di strutture esoscheletriche accoppiate a parti del corpo, e il più alto connessioni anatomiche e funzionali fra i sistemi.
- Augmentation (A) come la possibilità di conseguire il ripristino di alcune capacità motorie, percettive e sensoriali.
- Connessione con il sistema nervoso (C) che varia in base alle connessioni indirette o dirette al SNC o SNP

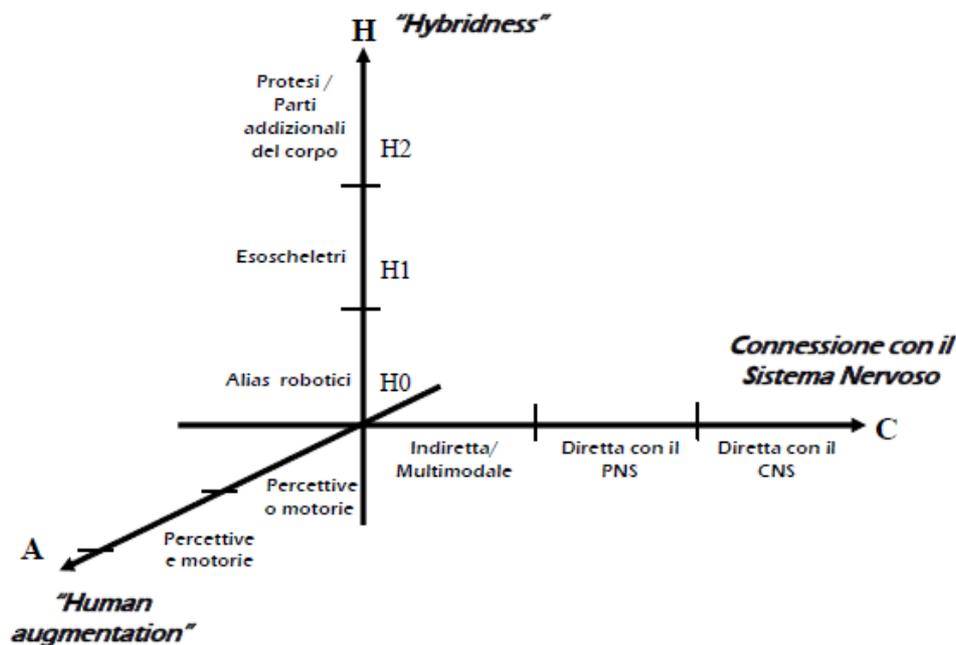


Figura 3A: spazio HAC per sistemi bionici ibridi [38]

Nonostante le innovative tecnologie di imaging funzionale come MEG ed fMRI abbiano notevolmente incrementato la conoscenza dei processi fisiologici a livello cellulare, un ruolo importantissimo è stato svolto anche dalle registrazioni invasive di potenziali intracorticali su esseri umani. Effettuate principalmente su pazienti con disturbi del movimento causati da malfunzionamenti di zone profonde del cervello (gangli basali e talamo) e con epilessie non trattabili, in

modo da individuare con precisione le zone da rimuovere chirurgicamente, la misurazione dei “local field potential” (piccole popolazioni di neuroni) con diversi tipi di microelettrodi ha permesso di comprendere sia la patologia che la fisiologia delle interazioni che regolano funzioni cerebrali quali la percezione, il controllo del movimento e il linguaggio. La strada era ormai spianata verso la possibilità di un utilizzo delle stesse tecniche per acquisire segnali di controllo adatti a gestire periferiche di output di diverso genere. Andiamo ora ad analizzare più nel dettaglio le interfacce neurali intracorticali utilizzate (i microelettrodi) e i principali algoritmi di estrazione delle caratteristiche dei segnali.

### **3.2.1 - Microelettrodi**

Le prime registrazioni di potenziali elettrici intracorticali a livello cellulare risalgono agli anni '50, con l' utilizzo di microfilari modellati elettroliticamente [38]. Costruiti in acciaio inossidabile o tungsteno, isolati elettricamente tramite teflon o poliammidi, avevano una forma ad ago di diametro compreso fra i 25 e i 50  $\mu\text{m}$  con un'area attiva di registrazione in punta di circa 100  $\mu\text{m}^2$ . L'impedenza a 1kHz era dell'ordine dei  $\text{M}\Omega$  e l'ampiezza del segnale acquisito era compresa fra i 20  $\mu\text{V}$  e 1mV con una banda che toccava i 10kHz. Era stato così possibile registrare per la prima volta il potenziale generato dai flussi di corrente ionica intorno al neurone in corrispondenza di un potenziale d'azione. Una delle prime alternative ai microfilari sono state le micropipette riempite di KCl, per studi intracellulari, in grado di registrare biosegnali fino a alcune decine di mV. Risultati incoraggianti giungevano dai primi studi di acquisizioni con array di elettrodi, che permettevano una maggiore comprensione dei meccanismi di elaborazione cerebrale dell'informazione. I limiti imposti dai metodi di fabbricazione furono in gran parte superati negli anni '70 con l'avvento di metodi di lavorazione del silicio per array di elettrodi a film sottile. La tecnica del wet

etching [27], isotropica, permise, con l'uso di reagenti chimici che si distribuiscono alla stessa velocità in tutte le direzioni per diffusione, una reazione superficiale in grado di creare sottilissimi film su cui adagiare successivamente gli elettrodi in metallo. Ad esempio, un moderno elettrodo sviluppato con questa tecnologia prevede l'incisione dei siti di registrazione con tecniche litografiche con successivo deposito di iridio [38]. Per uno standard di 16 canali di registrazione, provvisti quindi di 4 “shank” paralleli (ovvero elettrodi “a gambo”, spessi  $15\mu\text{m}$  e larghi  $50\text{-}100\mu\text{m}$ ) contenenti ciascuno 4 siti di registrazione (per consentire registrazioni in zone profonde), si registrano segnali con ampiezze di  $50\text{-}800\ \mu\text{V}$  ad impedenze d'elettrodo inferiori ad  $1\text{K}\Omega$ . Altre tecniche prevedono invece la trasformazione di blocchi di silicio in strutture tridimensionali di aghi (anche più di mille) di forma quadrata o esagonale; il punto di forza di questa tecnologia è la possibilità di ottenere un numero elevato e ben preciso di siti di acquisizione in una determinata superficie di corteccia. Alcuni test su questi elettrodi hanno dimostrato di avere un SNR con buona stabilità temporale (anche di alcuni mesi) di circa 20, con impedenze dell'ordine delle centinaia di  $\text{K}\Omega$  ad  $1\text{kHz}$ . Per quanto riguarda gli elettrodi di nuova generazione, la ricerca si è focalizzata sul trovare un rimedio a problemi pratici quali la biocompatibilità a lungo termine, robustezza di connessione e una certa praticità d'uso. In particolare, elettrodi per interfacce intracorticali non forniscono più informazioni utili nella maggior parte delle applicazioni superiori a sei/nove mesi a causa del danneggiamento degli elettrodi stessi, dei neuroni o la formazione di tessuto cicatriziale, micromovimenti e adsorbimento di proteine sull'interfaccia. Moduli di iniezione controllata di microfluidi di sostanze nutritive o anti-infiammatorie al neurone dopo l'impianto potrebbero essere la soluzione a questi problemi, permettendo l'allungamento del periodo di attività degli elettrodi (Figura 3B sinistra). Forte è anche la necessità di implementare direttamente nell'impianto circuiti integrati di pre-processamento del segnale, multiplexing dei canali e

interfacce wireless per la trasmissione di dati verso l'esterno senza l'ingombro di cablaggio (Figura 3B destra).

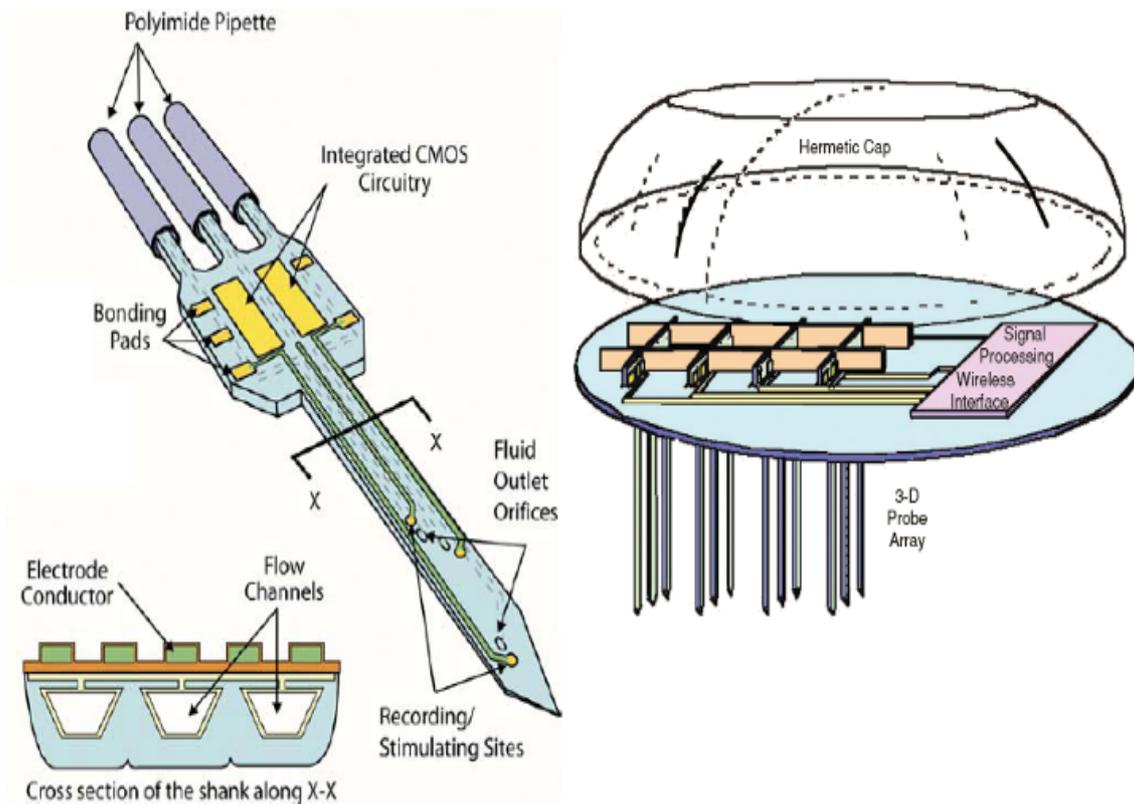


Figura 3B: A sinistra una nuova classe di elettrodi (Shank) con la presenza di sistemi microfluidici per la somministrazione di sostanze “nutritive” per il sistema nervoso e (destra) una struttura 3D dell’array con circuito integrato per l’elaborazione del segnale e la trasmissione wireless. [38]

### 3.2.2 - Analisi del segnale

Gli algoritmi per l'estrazione delle features da segnali intracorticali seguono principalmente due diversi approcci. Il primo, è quello su classificatori con algoritmi pattern recognition già approfonditi nei capitoli precedenti. Il secondo si basa invece su metodi inferenziali “model based”, che presuppongono una conoscenza dei meccanismi di funzionamento delle aree del cervello interessate e necessitano l'impianto di elettrodi in zone precise della corteccia [38]. Gli studi

su M1 della corteccia motoria primaria [25] da parte di Evarts, Georgopoulos e Kalaska dimostrarono che l'area in questione codificasse sia i muscoli coinvolti nell'azione che la direzione del movimento programmato. In particolare, Georgopoulos ipotizzò e dimostrò che un neurone generico “ $i$ ” di M1 può essere rappresentato come un vettore con direzione preferita  $C_i$ . Ogni neurone contribuisce a una specifica direzione di movimento con una scarica funzione del coseno dell'angolo fra la direzione di movimento e la sua direzione preferita, in modo tale che risulti massima in corrispondenza di  $C_i$ . Possiamo quindi esprimere l'attività elettrica del singolo neurone come funzione lineare:

$$V_i(M_k) = b_i + a_i \cos \theta_{M_k-C_i}$$

con  $a, b$  coefficienti di regressione e  $M_k$  il dato movimento  $M$  nella direzione  $k$ . Acquisendo una intera popolazione di neuroni poco precisi, è possibile calcolare quindi un vettore risultante (detto vettore popolazione) molto preciso, che codifichi la direzione  $k$  del movimento  $M$ . Il calcolo del vettore popolazione di M1 è possibile dall'espressione:

$$P(M_k) = \sum_i V_i(M_k)$$

L'attività della popolazione di neuroni viene solitamente rappresentata con la sua frequenza di scarica (spike/rate), che rappresenta quindi la somma di tutti i firing-rate dei singoli neuroni. Il vettore popolazione acquisito, dotato quindi di una certa ampiezza e direzione nello spazio, dovrà essere mappato come un corrispondente vettore direzionale nello spazio cartesiano del dispositivo di output e rappresentare il movimento che si desidera effettuare. Fra gli approcci esplorati recentemente dalla ricerca troviamo il tentativo di classificare informazioni di “alto livello” dalle zone interessate della corteccia. Ad esempio, l'estrazione dall'area intraparietale mediana di features sul puntamento di oggetti antecedente al movimento di “reaching” [38]. Interessante è anche lo studio di informazioni di alto livello dalle aree F4/F5 della corteccia premotoria (laterale ventrale posteriore/anteriore); l'idea alla base non è sfruttare le semplici informazioni

cinematiche/dinamiche del movimento (M1), ma di acquisire informazioni di alto livello come quelle di F5 (codifica il goal dell'azione, parametri e attributi astratti del movimento, ad esempio “afferrare con due dita” o “impugnare”) [25] che permettano all'effettore robotico di generare un'azione precisa. Un corretto impiego di questa tecnica sarebbe la soluzione al controllo di output device che richiedono comandi a più gradi di libertà.

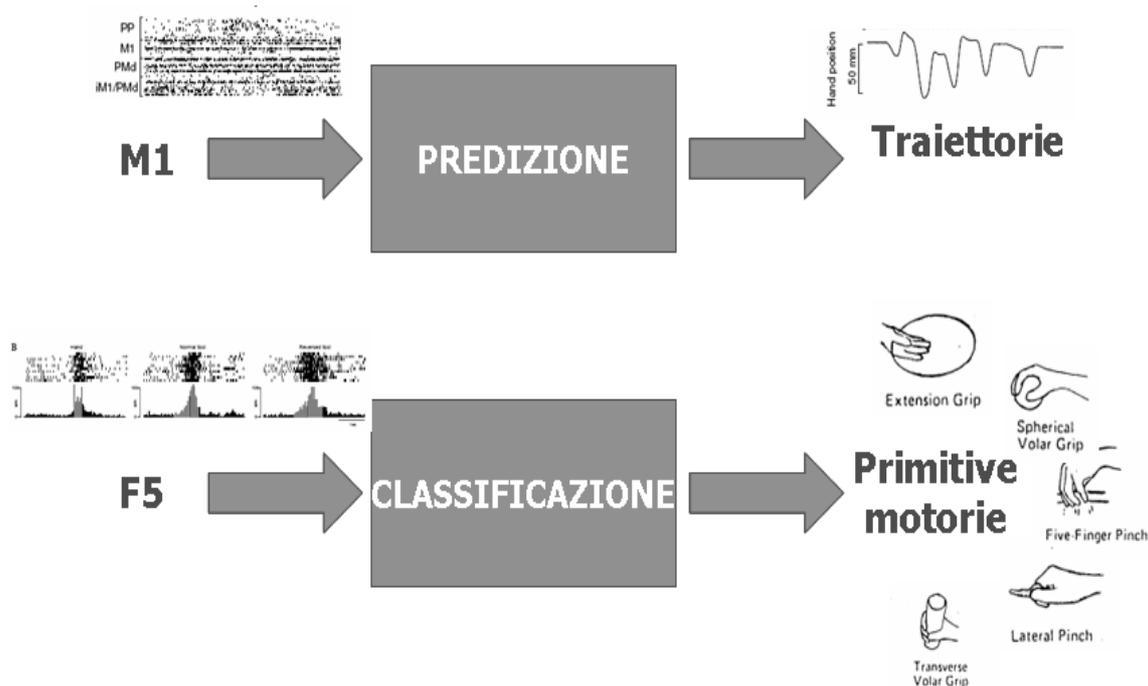
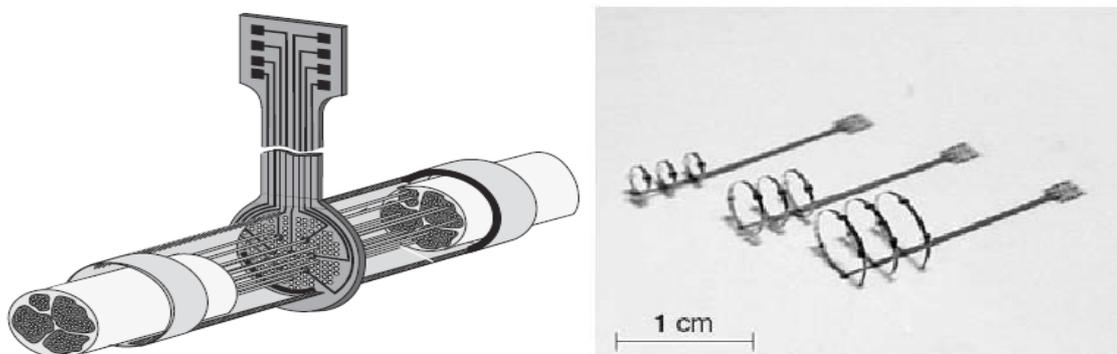


Figura 3C: approccio predittivo inferenziale basato su informazioni di basso livello estratte da M1 (sopra), e sotto classificazione di informazioni di alto livello da F5. [38]

### 3.2.3 - Cenni di interfacce con il SNP

Interfacce di diverse tipologie in grado di stabilire un collegamento stabile e selettivo col sistema nervoso periferico sono state utilizzate sia per analizzarne le proprietà da un punto di vista neurofisiologico che per progettare neuroprotesi. Andiamo ora brevemente ad analizzare gli elettrodi più impiegati per l'acquisizione e la stimolazione elettrica dei fasci nervosi per il ripristino e recupero di vie afferenti o efferenti (per la propagazione di informazioni

cinematiche e feedback sensoriali). Gli elettrodi epineurali o “cuff”(Figura 3D, destra) [38] consistono in una guaina tubolare isolante con siti di registrazione/stimolazione in platino e acciaio inossidabile che vengono collocati intorno al nervo interessato tramite un intervento chirurgico poco invasivo e quasi privo di rischi. Nonostante abbiano dimostrato una buona costanza nel tempo delle prestazioni di registrazione nelle vie afferenti ed efferenti, le rilevazioni interessano soprattutto le fibre di grosse dimensioni o quelle situate superficialmente, decretandone una selettività limitata. Gli elettrodi a rigenerazione (Figura 3D, sinistra) sfruttano le proprietà rigenerative del SNP promettendo una elevata selettività sulla sezione del nervo a costo di una alta invasività. Consistono in un disco forato di materiale flessibile con siti di registrazione/stimolazione che viene interposto fra i segmenti prossimale e distale del nervo che, rigenerandosi, andrà ad occuparli tutti. Il maggior limite dimostrato da queste interfacce, nonostante le basse impedenze e un segnale con ampiezze piuttosto alte, è di tipo neurobiologico: i nervi afferenti tendono a rigenerarsi più velocemente ed occupare tutti i contatti, e la rigenerazione sembra avere un notevole calo dopo i 6-12 mesi. Il miglior compromesso sembra per ora l'applicazione di elettrodi intraneurali, che penetrano come sottilissimi aghi trasversalmente o longitudinalmente nel nervo del SNP. Le caratteristiche evidenziano una invasività contenuta e una discreta selettività del segnale, anche se il numero di connessioni possibili rimane molto basso.



*Figura 3D: elettrodo a rigenerazione (sinistra), elettrodo cuff (destra).[38]*

### 3.2.4 - Applicazioni

Le prime ricerche nel campo delle interfacce cervello-computer invasive risalgono al 1997. Il team di Huggins sfruttò elettrodi già impiantati in pazienti affetti da epilessie molto gravi per realizzare un sistema BCI in grado di discriminare con buona precisione fino a 6 diverse azioni immaginate dai soggetti. Successivamente, è stata realizzata una versione simile dell'interfaccia in questione in grado di effettuare la discriminazione in tempo reale. Si è notato come i pazienti nel periodo di allenamento usassero la propria immaginazione motoria per il controllo dell'applicazione, che col passare del tempo si trasformava più in una questione di volontà. Molte sperimentazioni di impianti invasivi sono state fatte anche su animali, per valutarne prestazioni e potenzialità soprattutto nel campo del controllo di effettori motori e robot. Nei primi anni 2000 sono stati impiantati invasivamente elettrodi nella corteccia motoria di ratti e scimmie, ed in entrambi i casi è stata dimostrata la capacità di questi animali di controllare un braccio robotico che con un semplice movimento gli procurasse dell'acqua o del cibo. Da qua, lo sviluppo di BCI (in questi casi più spesso chiamate Brain-Machine Interface, BMI) nella direzione del controllo di neuroprotesi non sembra così lontano. Molte delle tecnologie e delle conoscenze necessarie al progredire di questa tecnologia sono in via di sviluppo: nuove generazioni di microelettrodi a lungo termine, nuovi algoritmi di classificazione, una maggiore comprensione della fisiologia delle reti neurali, dei feedback sensori-motori e della stimolazione della plasticità cerebrale [44]. Tutto questo, rimane però ancora molto lontano dal commercio; la ricerca sembra ancora l'unico ambito in cui queste tecnologie sono impiegate, spesso con notevoli difficoltà derivanti dalla scarsità di pazienti disponibili, questioni etiche e pericolosità degli interventi.

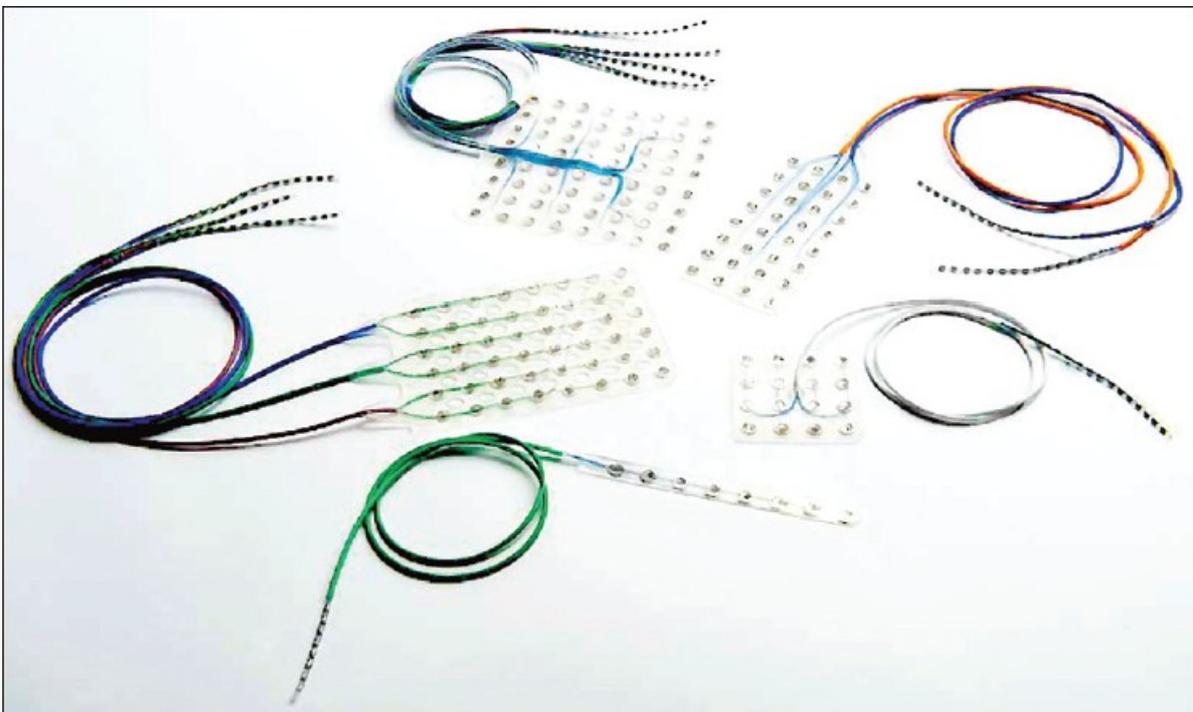
### **3.3 - Sistemi BCI basati sull'Elettrocorticografia**

Implementata per la prima volta all'inizio degli anni '50 in Canada, l'elettrocorticografia (ECoG) è una tecnica di registrazione di potenziali corticali invasiva utilizzata soprattutto per l'identificazione di aree epilettogene (responsabili della patologia) al fine di rimuoverle successivamente. Richiede un'operazione chirurgica di craniotomia che rimuova la porzione di cranio sopra l'area interessata (solitamente le aree motorie primarie e la corteccia premotoria), per il posizionamento degli elettrodi direttamente sulla corteccia, sotto la dura madre (la membrana più esterna delle meningi). Il segnale è composto dai potenziali generati dai neuroni corticali piramidali e poi diffusi, attraverso i vari strati e membrane, perpendicolarmente alla corteccia fino a raggiungere gli elettrodi. Non dovendo attraversare il tessuto osseo del cranio, scarsamente conduttivo, l'ECoG dimostra di avere una risoluzione spaziale molto maggiore rispetto all'attenuato segnale EEG; molto migliori rispetto alla controparte non invasiva risultano essere anche il SNR e la risoluzione spettrale [39]. Recentemente, essendo molto meno invasiva rispetto alle tecniche di registrazione intracorticali neuronali, è risultata essere un buon compromesso fra tecnologie invasive e non invasive per l'acquisizione di segnali per sistemi BCI.

#### **3.3.1 - Elettrodi**

Sono principalmente di due tipi: a forma di striscia, detti STRIP, (una riga con  $n$  elettrodi) o a forma di griglia, detti GRID ( $m$  righe per  $n$  elettrodi) (Figura 3E). Quelli a striscia hanno una sola uscita via cavo, mentre quelli a griglia a seconda dell'impiego si possono trovare a più configurazioni singole e multiple di uscita, con una codifica a colori per l'identificazione dei connettori. Il diametro dei singoli elettrodi varia generalmente dai 2,5 ai 3 mm, con distanza centro-centro pari a 10mm in tutte le direzioni. Lo spessore delle griglie è di circa 0,5-0,8 mm,

minimamente traumatizzanti, flessibili e il più possibile aderenti alla zona di impianto. Ogni componente conduttore è solitamente realizzato in platino o iridio, per permettere una chiara localizzazione post-operatoria tramite RMI e un eventuale mapping funzionale; esistono svariate configurazioni e disposizioni possibili, anche fino a 100 canali di acquisizione nella stessa griglia. La ricerca è attualmente impegnata nella realizzazione di elettrodi di questo tipo il più duraturi possibile, con prestazioni stabili nel tempo che permettano applicazioni di anche anni.



*Figura 3E: elettrodi STRIP e GRID per ECoG.*

### **3.3.2 - Analisi del segnale**

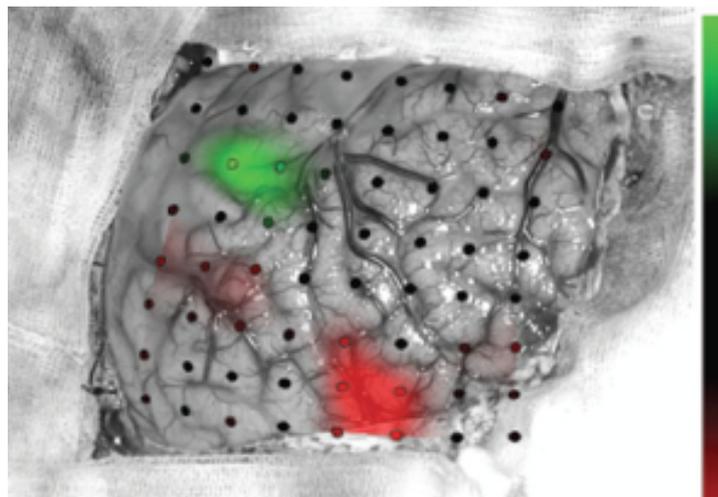
Il pre-processamento del segnale è molto simile a quello della tecnologia EEG. Lo stadio di pre-amplificazione ha un guadagno un po' più basso vista la minor attenuazione di segnale da parte dei tessuti, e il filtraggio isola la banda di interesse del segnale (si preferisce anche qua trovare metodi alternativi per

eliminare la componente di disturbo a 50-60Hz). La miglior qualità e risoluzione del segnale necessita però di frequenze di campionamento superiori, fino anche ai 1000Hz [40]; risulta allo stesso modo necessario rimaneggiare anche le normali tecniche di elaborazione e classificazione del segnale rispetto alle normali utilizzate in sistemi BCI con registrazione tramite EEG [39]. Sono state testate con successo versioni “sparse” (dall'inglese, lett. “scarso”) dei classificatori lineari normalmente usati e già introdotti, quali LDA e SVM. Il principio che ne sta alla base è la ricerca di una forma “scarsamente popolata” del vettore  $w$  (ossia un vettore dei pesi con la maggior parte dei componenti pari a zero o molto piccoli) che permetta un compromesso fra la risultante “scarsità” di  $w$  e la moltitudine degli errori della sessione di allenamento/apprendimento del classificatore. Questi metodi, utilizzabili preferibilmente e con maggiori potenzialità in caso di dati in ingresso con grandi quantità di features irrilevanti, permettono di rilevare automaticamente ed utilizzare solo le caratteristiche più rilevanti presenti nel vettore degli input  $x$ , scegliendo i canali meglio definiti sopra le aree più rilevanti. I risultati hanno confermato i significativi benefici apportati in termini di interpretabilità e di reiezione di artefatti, nonché come metodi adatti di selezione automatica di features [39]. La Recursive Channel Elimination (RCE) è una pratica molto utilizzata soprattutto per eliminare canali di acquisizione non posizionati sulle aree motorie o premotorie (capita a volte che non tutto il GRID sia posizionato sull'area di interesse). La tecnica considera le caratteristiche che appartengono a un canale che sia significativo dal punto di vista del contenuto informativo; l'output è infatti una classifica dei canali. Il criterio di valutazione che determina la “bontà” dei canali di acquisizione è dato dalla media per ciascun canale dei valori che assume il vettore dei pesi  $w$  a seconda dei vari ingressi di addestramento. Il canale con la media più bassa finisce in fondo alla lista, e così via. Le ricerche hanno dimostrato le ottime performance della RCE che riesce a identificare in maniera corretta i canali

salienti e contribuisce in buona parte ad una migliore classificazione se comparata a classificatori che fanno uso di dati provenienti da tutti i canali di acquisizione [40].

### 3.3.3 - Applicazioni

Considerando quanto sia recente l'uso di acquisizioni ECoG per la realizzazione di sistemi BCI, forse parlare di applicazioni pratiche può risultare un po' prematuro. I primi studi condotti su pazienti al fine di classificare segnali per interfacce cervello-computer hanno reso possibile la precisa differenziazione di movimenti immaginati della lingua e della mano [41]. In Figura 3F vediamo infatti la rappresentazione priva di sovrapposizioni delle classificazioni dei due movimenti nella corteccia motoria (classificazione con SVM) che ha permesso ai soggetti in questione di scegliere dei caratteri su uno schermo raggiungendo una certa destrezza già dopo 20 minuti di allenamento. La selezione avveniva attraverso il movimento del dito, (area verde) mentre la rifiutava immaginando il movimento della lingua (area rossa).



*Figura 3F: Il rosso mostra la classificazione per l'immaginazione del movimento della lingua, il verde per il dito. [41]*

In un altro studio [39] è stato comunque dimostrato che l'accuratezza fra la classificazione di movimenti effettuati o immaginati non è la stessa: sempre tenendo conto dei movimenti di lingua e dita, la percentuale di errore per pazienti allenati poteva raggiungere il 5% in caso di movimenti portati a termine, mentre del 20% in caso di azioni solo immaginate. Lo stesso studio però ha mostrato un importante risultato: il movimento delle singole dita, con un buon allenamento, poteva essere classificato con una percentuale di successo fino al 77%, realizzando così un'accurata classificazione a 5 possibilità. Questo a indicare come l'acquisizione con sistemi parzialmente invasivi può conseguire risultati importanti riguardo alla precisione di classificazione, gradi di libertà controllabili e percentuali di successo. Uno studio risalente al 2011, ha dimostrato come non solo le aree motorie siano adatte all'acquisizione di segnali per interfacce cervello-computer. Segnali registrati invasivamente tramite ECoG dalla “speech network”, correlati all'immaginazione di articolare diversi tipi di fonemi (distinti tramite oscillazioni nelle onde gamma), hanno permesso al soggetto il controllo relativamente rapido ed accurato (fino al 91% dopo un periodo di allenamento) di un cursore su schermo [43]. Infine, alcune ricerche hanno attestato anche una buona robustezza e ripetibilità del segnale ECoG durante sessioni di registrazione della durata di alcuni giorni o poche settimane, senza la necessità di sofisticate manipolazioni o adattamenti [42].



## 4 – BCI NEL CAMPO DELLE ASSISTIVE TECHNOLOGY

### 4.1 - Le tecnologie assistive

Parlando di tecnologie assistive (TA) ci riferiamo generalmente a prodotti e servizi che siano in grado di aiutare a compensare le limitazioni funzionali, facilitare la vita indipendente e consentire alle persone diversamente abili, agli anziani e alle persone affette da malattie croniche, di realizzare il loro potenziale [49]. Le TA fanno uso a questo scopo di dispositivi sia a bassa tecnologia (spesso non elettronici), che ad alta tecnologia (dispositivi per comunicazione alternativa o per l'aumento della mobilità), a seconda della applicazione a cui sono destinate. Quest'ultima, ne è un importante criterio di classificazione: comunicazione, mobilità, manipolazione ed orientamento.

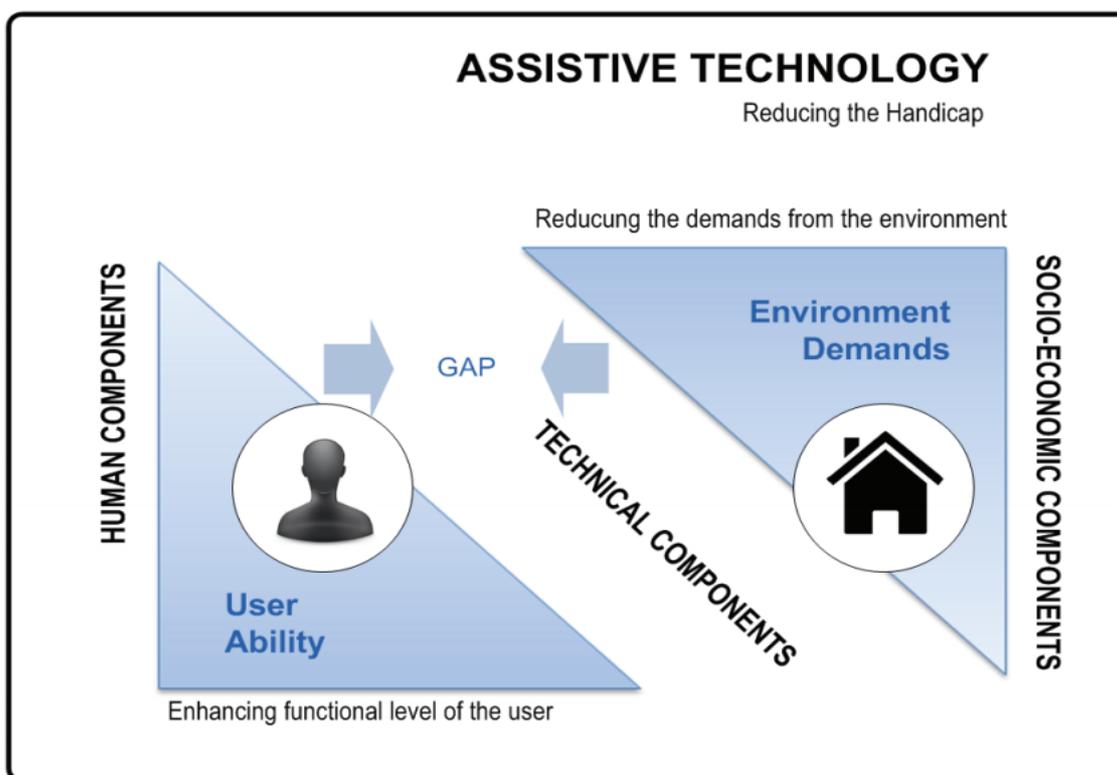


Figura 4A: AT e loro collocamento.[49]

Come appare subito chiaro dalla Figura 4A, le TA mirano a colmare il “gap” che si viene a creare, nelle situazioni sopra citate, fra ciò che l'utente è in grado di fare e ciò che a lui viene richiesto dall'ambiente circostante.

## **4.2 - L'impiego dei sistemi BCI**

Le BCI sono uno dei campi più pionieristici delle TA [17], in particolare quelle legate all'informazione e alla comunicazione, con la prospettiva di una ampia diffusione anche domestica al fine di supportare quotidianamente le attività di persone con disabilità o deficit. È essenziale allora tenere conto, nel progetto, anche di fattori pratici, estetici, personali e di usabilità, per evitare l'insoddisfazione del paziente e l'abbandono precoce della tecnologia. Tali fattori si sono dimostrati essere sia facilitatori che barriere nell'utilizzo di TA, come anche influente è stata una certa predisposizione e capacità nell'utilizzo della tecnologia da parte del paziente. L'obiettivo ultimo rimane comunque il benessere della persona e la sua integrazione sociale, e l'implementazione delle BCI in sistemi di dispositivi per l'assistenza sembra essere l'occasione giusta per espandere il pubblico dei possibili fruitori delle TA; in questa maniera, una nuova fetta di persone disabili, che non avevano prospettive di miglioramento, potranno invece essere definite come “diversamente abili” [3]. Questo provvederà nel medio periodo ad un consistente abbassamento dei costi legati all'assistenza tecnica ed alla lunga ospedalizzazione dei soggetti, con il conseguente alleggerimento del carico di prestazioni richiesto ai “caregiver”. In particolare, le interfacce cervello computer per l'Assistive Technology si vanno ad affiancare ad effettori che rientrano nel campo della domotica e della robotica. L'uso di un computer, localizzato in un posto di facile raggiungimento dal paziente, in grado di pilotare effettori (quali apparecchi elettronici comuni ad ogni normale abitazione), e la possibilità di chiamare autonomamente polizia, ambulanza o

vigili del fuoco in caso di emergenze, sono gli scopi primari della moderna “domotica medica”. I sistemi domotici fanno uso di sensori sparsi per la casa per eseguire semplici operazioni come la regolazione dell'intensità delle luci, sollevare o abbassare tende o serrande, o chiudere automaticamente il portone principale; tutto questo, sempre sotto la supervisione del controllo remoto del soggetto, conseguibile anche attraverso una interfaccia cervello-computer direttamente collegata al computer. Per quanto riguarda la robotica, si sono fatti enormi progressi nella morfologia del robot, passando dai manipolatori industriali a strutture meccaniche ed elettroniche dotate di capacità di locomozione autonoma. Soprattutto quest'ultima peculiarità, ha condotto alla diffusione della robotica in ambiti sempre più disparati. È stato possibile controllare attraverso una interfaccia cervello-computer non invasiva basata su acquisizione EEG un robot mobile [3]; essendo dotato di una intelligenza a bordo (accoppiata a sensori di acquisizione di dati spaziali) sufficiente a garantire una certa sicurezza nello svolgimento del compito, è stato in grado di sopperire al flusso di comandi a bassa velocità tipico delle BCI. Uno dei centri di ricerca più all'avanguardia per quanto riguarda lo sviluppo delle BCI e della riabilitazione assistita da dispositivi “intelligenti” è rappresentato dai laboratori della fondazione Santa Lucia di Roma. Nel seguito andremo infatti ad approfondire il progetto ASPICE della fondazione, che si prefigge come obiettivo di implementare una stazione abitativa in cui pazienti affetti da gravi disabilità motorie possano recuperare alcuni gradi di indipendenza mediante l'impiego di ausili tecnologici avanzati.

### **4.3 - Il progetto ASPICE**

Sviluppato presso la fondazione Santa Lucia di Roma (che funge da principale coordinatrice e validatore clinico per gli ausili via via sperimentati da diversi

gruppi di ricerca), il progetto ASPICE (Assistive System for Patient's Increase of Communication, ambient control and mobility in absence of muscular Effort) si pone nel concreto nello sviluppo di un software di comunicazione e controllo che si ponga fra utente e ambiente [3]. Questo ha lo scopo di incrementare il grado di autonomia di individui con patologie neuromuscolari responsabili della perdita di mobilità ma che mantengono inalterate le proprie funzioni cognitive; fa uso, fra i tanti sistemi di input atti ad ampliare il possibile pubblico che possa usufruire della tecnologia, di un sistema BCI non invasivo basato sull'acquisizione tramite EEG e il software (già citato) BCI2000 di elaborazione [50]. Altri dispositivi, rientrano principalmente nel campo della robotica e della domotica, per il controllo delle normali tecnologie domestiche. I laboratori consistono in uno spazio abitativo composto da tre stanze, in cui vengono installati e testati gli attuatori realizzati. L'idea di fondo è di avere una cura particolare nel generare installazioni poi facilmente reperibili sul mercato e collocabili facilmente nelle case degli utenti, affinché non rimanga un'applicazione di laboratorio. La chiave del sistema è l'applicativo software, che consente una interazione immediata fra utente disabile ed una vasta scelta di effettori (o attuatori, robot o domotici) indipendentemente dal dispositivo di input che l'utente stesso impiega, che meglio rispecchierà le sue capacità motorie residue. In particolare si ricorrerà all'interfaccia cervello-computer per evitare ogni forma di comando muscolare. Quasi venti pazienti sono stati coinvolti nello studio con il prototipo, che si prevede prenderà la forma di un sistema integrato di comunicazione e controllo da utente con differenti dispositivi elettronici, meccanici e robotici, valutato sulle capacità residue di ognuno di loro. La validazione clinica della ricerca definirà così le linee guida per la realizzazione di case automatizzate. Andando ad analizzare da un punto di vista più tecnico il sistema, identifichiamo quattro sistemi principali [51]: input, feedback, core e periferiche.

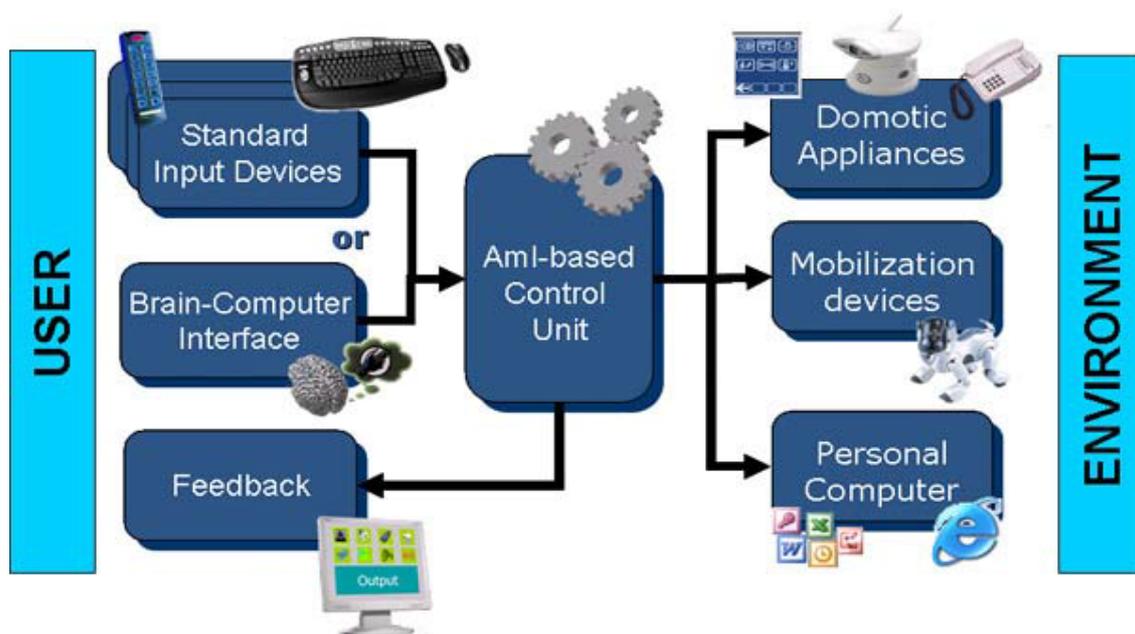


Figura 4B: Schema a blocchi dell'architettura del sistema ASPICE.

- Sistemi di Input, tendono a sfruttare appieno le capacità motorie residue del paziente, tenendo conto anche della sua familiarità con essi. Non sono particolarmente raffinate o complesse dal punto di vista dell'elaborazione del segnale, bensì estremamente versatili dal punto di vista della mobilità e usabilità, disponibili anche su tablet o smartphone. Fra questi troviamo mouse, tastiere personalizzate, schermi touch, bottoni, leve, voice command, head/eye tracker, joystick e BCI. Questa ampia gamma di dispositivi di input favorisce sia la massimizzazione delle prestazioni dell'utente, sia accompagna adeguatamente un suo eventuale progressivo peggioramento delle capacità motorie. L'implementazione software con ICon consente la selezione del dispositivo di input e la connessione con l'attuatore in uscita, provvedendo alla flessibilità prevista fra “azioni” e “comandi”.
- Core (controllore), riceve i segnali logici dai dispositivi di input e li converte in comandi per le periferiche di output. È organizzato in una

struttura gerarchica di possibili azioni, le cui relazioni interne possono essere statiche o dinamiche. Se statiche, assume la forma di un insieme di menù a cascata in cui l'utente può compiere normalmente la sua scelta. Un file di inizializzazione contiene i parametri e le informazioni sulla struttura utilizzata nella sperimentazione ed è quindi personalizzabile per il feedback di ogni paziente. Se dinamica, il software cerca di prevedere in base ad azioni passate o passaggi logici le scelte future dell'utente (ad esempio in base alla frequenza di uso del dispositivo, abitudini ecc..) modificando la configurazione del menù. Se viene selezionata dall'utente una azione che prevede una vera e propria azione fisica sull'ambiente, si attiverà attraverso i comandi dell'unità di controllo l'effettore meccanico/robotico.

- Feedback all'Utente, che permette il controllo e monitoraggio, da parte dello stesso, tramite l'utilizzo di una interfaccia grafica. Le informazioni fra core e feedback vengono scambiate via socket TCP/IP, per consentire l'installazione dell'interfaccia su dispositivi differenti e con molti meno requisiti rispetto ai moduli dell'unità di controllo. Vengono quindi impiegati supporti altamente portatili come laptop e tablet. L'interfaccia di feedback (Figura 4C) è suddivisa in tre pannelli principali: in quello superiore sono disponibili come icone i comandi selezionabili; in basso a destra viene utilizzato in questo caso il feedback del sistema BCI mentre a sinistra l'eventuale streaming video dell'eventuale effettore. Ad esempio, in figura vediamo che l'utente sta selezionando l'icona del controllo domotico nel menù personalizzato; contemporaneamente, riceve un feedback della sua attività cerebrale attraverso la posizione di un cursore rosso in uno spazio tridimensionale con due direzioni significative: destra (spostati a destra) e sinistra (spostati a sinistra).



Figura 4C: Interfaccia grafica di feedback. [51]

- Periferiche. Il sistema, creato per operare con un insieme ridotto di segnali, agisce in remoto su dispositivi elettronici e utenze elettriche (TV, ventilatori, luci), sul monitoraggio dell'ambiente tramite videocamere e su una piattaforma robotica per semplici operazioni di telepresenza. I comandi verso gli attuatori sono condotti da un sistema detto X10, protocollo di comunicazione che sfrutta connessioni elettriche di casa per un controllo remoto, scelto per la vasta disponibilità ed accessibilità del costo dei componenti. La piattaforma robotica è fornita di un sistema di navigazione basato su un ridotto set di comandi, interfacciato con ASPICE e disponibile all'utilizzo anche tramite l'interfaccia cervello-computer. Sono infatti disponibili tre modalità di gestione dei comandi con il robot: modalità autonoma, basata solo su comandi di alto livello per pazienti con set limitato di comandi e tempi di comunicazione medio-lunghi; modalità

semi-automatica gestita da controlli continui direzionali ma che si avvalgono comunque dei sistemi di controllo e anti-collisione autonomi del robot; infine la modalità di controllo stretto, con l'uso di un joystick direzionale per pazienti con possibilità di controllo motorio ancora fine. Il robot ha assistito il paziente nel monitoraggio visivo dell'ambiente con l'uso di telecamere installate su di esso e di una connessione wi-fi; inoltre, nella comunicazione con i “caregiver” effettuando richieste pre-registrate (quali “Ho bisogno di aiuto” e “Per favore vieni”).

La sperimentazione iniziale dell'intero prototipo si è incentrata sullo sviluppo delle varie applicazioni e dispositivi da impiegare e nella loro installazione, possibilmente riproducibile in qualsiasi casa e a basso costo. La verifica clinica invece si è concentrata sulle esigenze del paziente indagate attraverso la somministrazione di questionari prima e dopo la fase di test, supervisionata dallo staff medico, terapeutico ed ingegneristico. Sono state così apportate modifiche al fine di rendere il sistema più stabile ed adattabile. L'interazione progressiva col paziente ha permesso una valutazione obiettiva dei risultati conseguiti con l'utilizzo in un tempo medio-lungo del prototipo. In particolare si denota una crescente capacità dell'utente di gestione del sistema in maniera naturale, una consapevolezza dei vantaggi attraverso un uso domestico quotidiano e uno spiccato interesse in futuri miglioramenti. L'uso della BCI come interfaccia di input è stato proposto ai pazienti che hanno sviluppato una particolare abilità nella gestione del sistema. In particolare, l'interfaccia implementata nel progetto ASPICE fa uso dell'estrazione dei ritmi sensori-motori controllati direttamente dal paziente per semplici task a scelta binaria; le configurazioni con le features da estrarre sono state ottenute da sessioni di addestramento del paziente atte a migliorare la percentuale di risposte corrette da 50-70% a 80-100% [51]. Successivamente, durante i test, la registrazione online (96 canali EEG con

campionamento a 200Hz e banda passante di 0,1-50Hz) è inviata direttamente al software BCI2000 per l'elaborazione e poi all'unità di controllo di ASPICE in grado di generare i comandi corrispondenti al corretto effetto.



## **5 – CONCLUSIONI**

### **5.1 - La questione etica**

Prima di scendere concretamente alle conclusioni di questo confronto mi pare opportuno spendere qualche parola sulla questione etico-sociologica che riguarda le interfacce cervello-computer. Secondo gli esperti del WTEC (World Technology Evaluation Center), come scritto in un libro del 2008, “[...] i centri di interesse della ricerca sui sistemi BCI nel mondo sono allocati geograficamente in maniera decisamente diseguale” [53]. Si riscontra infatti una ricerca con metodiche invasive quasi esclusivamente concentrata in Nord America. Le applicazioni non invasive sono invece sperimentate principalmente nelle zone europee ed asiatiche, con una predilezione di questi ultimi per l'accoppiamento con sistemi robotici. Se risaliamo alle cause di questa netta divisione, troviamo motivazioni di arretratezza medica e di ricerca per i paesi asiatici, che spesso non dispongono delle conoscenze necessarie ad intraprendere la ricerca di metodiche invasive. Sul fronte europeo, troviamo invece in opposizione “costrizioni ed intimidazioni imposte dalle organizzazioni animaliste”, in merito alle necessarie sperimentazioni e validazioni sugli animali che precedono l'applicazione finale di intervento sull'uomo. Le pressioni sociali vanno quindi a bloccare gli enti finanziatori intenzionati a sostenere la ricerca nel campo delle metodiche invasive. D'altro canto, un'analisi più approfondita sugli enti finanziatori della ricerca, ha rivelato una maggiore “maturità” nei finanziamenti europei, in quanto sostenitori di uno sviluppo adattabile alle esigenze della comunità e di uno sforzo scientifico multidisciplinare. Tutto questo, a differenza della maggioranza dei fondi per la ricerca americana nel campo delle BCI, provenienti dalla DARPA (Defence Advanced Research Projects Agency, Agenzia USA per la difesa responsabile dello sviluppo e implementazione tecnologica). Ma esistono

presupposti, da un punto di vista morale, per consentire, limitare o vietare l'uso o lo sviluppo di una particolare interfaccia cervello-computer? Tra le possibili applicazioni per sistemi BCI ne possiamo distinguere sostanzialmente quattro differenti, ovvero interventi di ripristino, interventi di agevolazione, interventi di intensificazione, interventi di integrazione. Escludendo gli ultimi due, che trattano di “Human Enhancement”, non oggetto di interesse di questa trattazione, ci concentriamo su una analisi dei primi due, che rispecchiano gli intenti medico-riabilitativi della tesi. Ad un primo sguardo non sembrano destare particolari problemi, poiché lo scopo non è apportare sostanziali modifiche in quella che si può definire “natura biologica umana”, bensì il recupero terapeutico di normali funzioni biologiche. Con interventi di agevolazione, tralasciando eventuali problemi relativi alla biocompatibilità (risolvibili con una sempre più accurata ricerca e progettazione), ottimizziamo inoltre il dialogo funzionale fra user e dispositivo, per un determinato ambiente. Nel tentativo di stabilire un criterio moralmente giustificato di utilizzabilità ci si riferisce quindi spesso a una distinzione propria dell'etica medica, ovvero il conseguimento di obiettivi terapeutici e non terapeutici. Questo è giustificato dal fatto che numerosi sistemi inizialmente sviluppati come efficaci strumenti di utilizzo terapeutico di recupero, si sono poi evoluti nella direzione di una differente applicazione, che esula da ciò che viene definito strettamente terapeutico. A questo scopo, citiamo la definizione di “obiettivo terapeutico”: “ogni finalità di cura o riabilitazione di organi e funzioni di cui gli esseri umani sono normalmente dotati, e che, in alcuni individui e per certi periodi, si sono più o meno gravemente danneggiati” [54]. Questa distinzione si rivela però debole rimanendo nel campo di utilizzi medici per benessere, salute e assistenza sanitaria. La scelta fra una interfaccia invasiva e una non invasiva (che come abbiamo visto, non sono equivalenti dal punto di vista dei risultati e delle potenzialità), dipende in primo luogo dall'obiettivo che si vuole perseguire. Possiamo quindi esplorare il grado di invasività, attraverso un

parametro che stimi la modificazione apportata alla conformazione biologica e alla percezione di sé dopo l'uso di un sistema BCI. Per quanto riguarda le alterazioni biologiche, dobbiamo considerare il ruolo della plasticità cerebrale, centrale nell'adattamento dell'interfaccia (e viceversa, il canale è bidirezionale), che si presta a generare cambiamenti anche irreversibili nell'organizzazione cerebrale. Essendo però la plasticità un fattore totalmente individuale, non sussiste una necessità di una normativa che valuti o monitori il grado di invasività di un impianto. Per quanto concerne invece l'alterazione dell'identità personale e dei rapporti con l'ambiente, è espressamente citato nel documento dell'EGE del 2005 (Gruppo Europeo sull'Etica nella Scienza e nella Tecnologia), che “al fine di garantire l'attribuzione di responsabilità morale, e nel rispetto del diritto inalienabile della dignità della persona, gli impianti non devono essere impiegati allo scopo di alterare l'identità della persona o di manipolarne le funzioni mentali” [54]. Sostanzialmente, da un punto di vista di responsabilità individuale, ovvero di un soggetto che desidera valutare l'opportunità di sottoporsi a un impianto, dopo essere stato adeguatamente informato dal personale medico di tutti i rischi, pericoli e benefici del caso, il diritto di disporre del proprio corpo come si desidera consente l'utilizzo di sistemi BCI. L'ACM (Code of Ethics and Professional Conduct) infatti attesta che un medico sta agendo in maniera etica e professionale quando: “fornisce al paziente una valutazione completa e approfondita dei sistemi computerizzati e del loro impatto sulla vita, includendo una analisi dei rischi possibili” [1]. Il problema sussiste in alcune situazioni, come avendo a che fare con pazienti in stato di LIS totale, da cui non possiamo ottenere un consenso dopo l'informativa. Si può agire spostando la procedura sui parenti del paziente che ne fanno le veci legali; in caso di assenza di qualsiasi di queste figure, un medico si deve rifiutare di agire sul paziente o può tentare di migliorarne le condizioni di vita? A questa domanda ci viene incontro solo il “principio della maggiore felicità” (Jeremy Bentham,

1789), il quale afferma che una azione è etica se crea piacere e felicità per la maggior parte degli individui, e dolore ed infelicità per la minor parte, considerando il punto di vista di ogni parte. In accordo con questo principio, un trattamento con sistema BCI sarebbe etico, perché a scopo di migliorare la qualità di vita e le capacità di persone che le hanno perse [52].

## **5.2 - Conclusioni: il dibattito fra invasive e non invasive**

Un sistema BCI (recentemente sempre più sostituito dall'acronimo più generale BMI, brain-machine interface, in grado di comprendere anche i più recenti sviluppi nel campo delle applicazioni invasive) monitora l'attività del cervello dell'utilizzatore, estrae specifiche caratteristiche dal segnale cerebrale che riflettono le intenzioni del soggetto, e le traducono in azioni concrete attraverso effettori (come la selezione di caratteri da una tastiera virtuale a il controllo del movimento di una sedia a rotelle), senza l'utilizzo di nessuna attività di muscoli o nervi periferici. L'idea di fondo di ogni sistema BCI è di essere in grado di distinguere fra diversi pattern di attività cerebrale ed associarli a precise intenzioni o task mentali. Un aspetto cruciale è la capacità di adattamento dell'utente che deve imparare a modulare le proprie onde cerebrali volontariamente, attraverso un feedback, per generare i diversi pattern di riconoscimento. Nei casi più recenti, l'addestramento del paziente è accompagnato e velocizzato da tecniche di “machine learning”. L'attività elettrica del cervello è stata deputata come la più fruibile nel campo delle BCI, a causa delle sue peculiari caratteristiche come la semplice acquisizione e la ottima risoluzione temporale (ordine dei ms). L'acquisizione è possibile in maniera invasiva, attraverso array di microelettrodi impiantati nel cervello che registrano l'attività di singole unità di neuroni (SUA, in pratica la “spiking activity”) oppure con griglie di elettrodi posizionate sulla superficie del cervello (ECoG) che

misurano i potenziali di campo locali (LFP). Oppure, in maniera non invasiva, attraverso acquisizione EEG si può misurare l'attività sincrona di migliaia di neuroni corticali (e sfruttare diversi tipi di segnali EEG registrati quali P300, SSVEPs, SMR, SCP, come descritto nei capitoli precedenti). Molti gruppi di ricercatori in tutto il mondo hanno dimostrato come sia animali che uomini siano riusciti a controllare in tempo reale vari tipi di effettori attraverso l'uso di sistemi BCI.

L'approccio non invasivo tramite registrazione EEG è conveniente, sicuro e non costoso, ideale per portare la tecnologia dei sistemi BCI ad un largo pubblico, e particolarmente adatto a soddisfare alcune esigenze di soggetti affetti da certi gradi di paralisi (come comunicare, guidare semplici robot, sedie a rotelle e controllare semplici ortesi). Il motivo per cui ancora questa tecnologia non ha preso piede nell'ambito clinico, è perchè il segnale EEG ha bassa risoluzione spaziale ed è affetto da numerosi artefatti (soprattutto in ambienti non appositamente progettati) che ne limitano spesso drasticamente il contenuto informativo. Nonostante il paziente necessiti di diverse ore (divise in più giorni) di allenamento per ottenere un buon controllo dell'interfaccia, e qualche mese per ottenere risultati stabili, è stato dimostrato che l'accoppiamento di addestramento bidirezionale user-machine learning porta a ottimi risultati e consente al soggetto di interfacciarsi con più output device servendosi degli stessi pattern appresi. Nonostante si sia conseguito un buon controllo per movimenti in due dimensioni, l'obiettivo rimane quello di estrarre informazioni sempre più di alto livello, che consentano all'effettore di realizzare l'azione grazie ad una conoscenza del compito da svolgere e della situazione circostante (da applicare al controllo di robots e neuroprotesi). Un'altra possibilità dell'acquisizione tramite EEG, è di rilevare lo stato cognitivo del soggetto, cruciale per una interazione funzionale; ad esempio, rilevare un errore, riconoscendo i cosiddetti ErrP (Error-Related Potential, che si presentano pochi millisecondi dopo l'errore) online

incrementando notevolmente la percentuale di successi.

L'approccio invasivo beneficia, come già ribadito, di due tipologie di registrazioni. Quella attraverso ECoG registra segnali di natura molto simile a quelli EEG, ma con risoluzione spaziale maggiore (decimi di mm), banda più ampia (0-500Hz), maggior ampiezza in voltaggio e minor influenzabilità da artefatti ambientali e muscolari; il tutto, bilanciato dall'invasività dell'operazione chirurgica per piazzare gli elettrodi sulla superficie della corteccia. Gli array di microelettrodi, invece, rappresentano la tecnica più invasiva in uso e sono impiantati solitamente in aree motorie primarie, premotorie e corteccia parietale. Sono gli unici che hanno dimostrato di poter decodificare correttamente precisi movimenti registrando SUA da grandi popolazioni di neuroni, dimostrando come questa tecnica rappresenti la maniera più naturale di controllare movimenti di protesi e ortesi. Il prezzo della alta invasività è inoltre accompagnato da alcuni problemi tecnologici quali rigetto, mobilità e formazione di membrane cicatriziali che tendono ad estraniare l'elettrodo e a peggiorare drasticamente il SNR. Nonostante sia previsto un grande sviluppo per le applicazioni invasive, sono necessarie maggiori e più rilevanti scoperte che attestino l'effettiva superiorità rispetto alle metodiche non invasive, anche per una futura diffusione dell'applicazione in ambito medico-riabilitativo. In particolare, i campi di ricerca delle scienze dei materiali e dell'ingegneria biomedica saranno determinanti nella disputa fra invasivo e non invasivo, dal risultato ancora molto incerto. Ma se, al giorno d'oggi, fossimo costretti a dover scegliere fra l'impianto di una interfaccia invasiva o l'uso di una non invasiva, i criteri con cui effettuare la scelta sarebbero sostanzialmente due: le condizioni fisiche del paziente in questione (in particolare il suo grado di paralisi) e lo scopo dell'impianto (recupero di comunicazione, mobilità..). Per ora, le interfacce non invasive basate su acquisizione EEG sembrano avere il sopravvento, soprattutto sul piano della comunicazione, nel quale hanno eguagliato i risultati conseguiti con applicazioni

invasive (80-100% di successi) e hanno riscosso sufficiente successo da parte di pazienti con differenti aspettative di vita ma urgente necessità di comunicare. La loro semplice applicabilità, a quasi ogni grado di paralisi del paziente, e la possibilità di utilizzare più tipi di segnali contemporaneamente (invece che dover sceglierne uno soltanto) le rende molto versatili. Risultati meno concreti arrivano da applicazioni non invasive per il controllo del movimento, in particolare di protesi ed ortesi. In ogni caso, se il paziente, o chi per lui (i familiari), e la commissione etica locale lo consentono, si può valutare l'impianto di microelettrodi, principalmente in condizioni particolarmente gravi di paralisi motorie o per l'impiego di neuroprotesi. Da una parte, considerando che non sempre sarà possibile impiantare invasivamente elettrodi in tutti i pazienti, o che comunque non sarà sempre l'opzione più conveniente, i sistemi BCI non invasivi rimangono l'unica alternativa. Per questo motivo, anche attratte dai risultati ottenuti, molte agenzie ed industrie stanno finanziando ed investendo significativamente nelle applicazioni non invasive che, come già detto, stanno facendo le loro prime comparse sul mercato. Si spera che con i finanziamenti adeguati sia possibile sviluppare nuove generazioni di elettrodi e nuovi e più performanti algoritmi di ottimizzazione e classificazione che superino i limiti che oggi frenano le applicazioni non invasive. Questo però non deve fermare la ricerca sulle applicazioni invasive che, a causa della ancora scarsa quantità di materiale e dati a disposizione, si ritiene debbano ancora dimostrare le loro potenzialità e limiti. Esse rimangono infatti tuttora un terreno in gran parte inesplorato, e se possiamo dire di conoscere bene le caratteristiche di un segnale registrato sullo scalpo, di certo non possiamo dire lo stesso delle registrazioni di singole unità di neuroni (attestate su poco più di una dozzina). Per questo motivo, un incremento della ricerca nel campo delle interfacce invasive potrebbe portare ad un incremento esponenziale del progresso; ad ogni modo, è sicuramente necessario continuare la ricerca su entrambi i fronti per determinare quale

approccio rappresenti il miglior compromesso. E se invece questo dibattito di superiorità fra metodi invasivi e non invasivi non avesse senso?

### **5.3 - La soluzione e sviluppi futuri**

La vera domanda da porsi, rispetto al futuro dei sistemi BCI, non sembra essere riguardo a quale tecnica sia la migliore, bensì quale tipo di combinazione di esse porti alla realizzazione dell'interfaccia definitiva. Il futuro sembra proprio essere l'integrazione di metodiche invasive e non invasive. Acquisizioni invasive mirate di SUA per informazioni di alto livello, accompagnate dalla lettura di stati cognitivi più generalizzati (attenzione, arousal, ErrP) tramite ECoG o EEG ad alta risoluzione (in grado di identificare target e traiettorie) e dalla microstimolazione intracorticale (ICMS) o superficiale per un feedback sensoriale da eventuali protesi che incrementi l'accuratezza delle performance, sembrano essere l'approccio vincente su cui investire per ottenere risultati consistenti. Al momento è ancora necessario approfondire ed acquisire una robusta conoscenza di ogni singola modalità, nonché sviluppare nuovi algoritmi di estrazione di features e modalità di acquisizione invasive più sicure, prima di pensare ad una fusione di segnali neurali microscopici e mesoscopici. Il problema principale dei sistemi BCI, ad oggi, è infatti la scalabilità, ovvero la capacità di un sistema di “crescere” di scala in funzione della complessità del carico e delle disponibilità in suo possesso. La tecnica che dimostrerà la maggior capacità di adattamento alla complessità del problema sarà probabilmente la migliore per realizzare l'interfaccia [55]. Le BCI evolveranno verso sistemi di controllo che condividono le informazioni neurali con la conoscenza a priori del problema e segnali acquisiti direttamente dall'ambiente in modo da ridurre progressivamente il carico cognitivo. Concludendo, significativi passi avanti su differenti fronti paralleli devono essere compiuti per condurre la tecnologia delle BCI ad una

applicazione diffusa nel campo medico-riabilitativo. In particolare, i sistemi realizzati dovranno essere di semplice uso, compatti e portatili in modo da non interferire con le normali attività quotidiane, non affetti da consistenti disturbi elettrici che possiamo ritrovare sia negli ospedali sia nelle abitazioni, e rispecchiare i desideri del paziente. Quest'ultimo non è un problema da poco. Accade spesso che il paziente non ottenga dalla tecnologia assistiva che gli viene affiancata le capacità che i terapisti e medici ritengono siano le migliori da conseguire. È necessario quindi, prima di ogni installazione, anche eventualmente domestica, un attento confronto con l'utente e caregiver in modo tale che ogni applicazione sia unica e il più personale possibile [1].

Attualmente, la qualità della vita di queste persone, affette da malattie che provocano gravi deficit motori, è significativamente fondata sul supporto di assistenti e badanti, spesso familiari dello stesso, che se ne prendono cura costantemente. Un qualsiasi dispositivo di assistenza, non potrà mai sostituire l'assistenza umana, ma perlomeno alleviare l'obbligo di una costante presenza al fianco del paziente, il quale vedrebbe aumentare la propria autonomia, il senso di indipendenza e un certo grado di privacy. Si spera fortemente, che la qualità di vita del paziente in futuro possa essere sensibilmente migliorata.



## **RINGRAZIAMENTI**

Ringrazio davvero tutti coloro che  
mi hanno sostenuto  
in questi ultimi mesi.



## BIBLIOGRAFIA

- [1] Jonathan R. Wolpaw, Niels Birbaumer, William J. Heetderks, Dennis J. McFarland, P. Hunter Peckham, Gerwin Schalk, Emanuel Donchin, Louis A. Quatrano, Charles J. Robinson, and Theresa M. Vaughan, Brain–Computer Interface Technology: A Review of the First International Meeting. IEEE TRANSACTIONS ON REHABILITATION ENGINEERING, VOL. 8, NO. 2, JUNE 2000
- [2] Anupama.H.S, N.K.Cauvery, Department of Computer Sc. and Engineering, R. V. College of Engg., Bangalore, India, Lingaraju.G.M, Department of Information Sc., M. S. Ramaiah Institute of Tech., Bangalore, India BRAIN COMPUTER INTERFACE AND ITS TYPES - A STUDY, International Journal of Advances in Engineering & Technology, May 2012. Vol. 3, Issue 2, pp. 739-745
- [3] Fabio Babiloni, Febo Cinotti, Sistemi “brain to computer” non invasivi e loro possibili applicazioni nell' “assistive technology”
- [4] D. J. McFarland *et al.*, “Design and operation of an EEG-based braincomputer interface with digital signal processing technology,” *Behav. Res. Meth. Inst. Comp.*, vol. 29, pp. 337–345, 1997.
- [5] I. I. Goncharova, Dennis J. McFarland, Theresa M. Vaughan, and Jonathan R. Wolpaw. Emg contamination of eeg: spectral and topographical characteristics. *Clinical neurophysiology*, 114:15801593, 2003.
- [6] Leonardo Calandrino, Marco Chiani, Lezioni di comunicazioni elettriche.
- [7] Yvan Saeys, Inaki Inza and Pedro Larranaga, A review of feature selection techniques in bioinformatics. *Bioinformatics Review* Vol. 23 no. 19 2007, pages 2507–2517 B
- [8] Tian Lan, Deniz Erdogmus, Andre Adami, Santosh Mathan, and Misha Pavel Channel selection and feature projection for cognitive load estimation using ambulatory EEG. Hindawi Publishing Corporation Computational Intelligence and Neuroscience Volume 2007.
- [9] A Local Neural Classifier for the Recognition of EEG Patterns Associated to Mental Tasks José del R. Millán, Josep Mouriño, Student Member, IEEE, Marco Franzé, Febo Cincotti, Markus Varsta, Jukka Heikkonen, and Fabio Babiloni. IEEE TRANSACTIONS ON NEURAL NETWORKS, VOL. 13, NO. 3, MAY 2002
- [10] François-Benoît Vialattea, Monique Mauriceb, Justin Dauwelsc, Andrzej

Cichockia. Steady-state visually evoked potentials: Focus on essential paradigms and future perspectives. *Progress in Neurobiology*, Volume 90, Issue 4, April 2010, Pages 418–438

[11] Luca Citi, Riccardo Poli, Caterina Cinel, and Francisco Sepulveda. P300-Based BCI Mouse With Genetically-Optimized Analogue Control. *IEEE TRANSACTIONS ON NEURAL SYSTEMS AND REHABILITATION ENGINEERING*, VOL. 16, NO. 1, FEBRUARY 2008 51

[12] Kevin M. Spencer, and Ranjith Wijesinghe. The Mental Prosthesis: Assessing the Speed of a P300-Based Brain–Computer Interface Emanuel Donchin, *IEEE TRANSACTIONS ON REHABILITATION ENGINEERING*, VOL. 8, NO. 2, JUNE 2000

[13] Dennis J. McFarland and Jonathan R. Wolpaw. Sensorimotor Rhythm-Based Brain–Computer Interface (BCI): Feature Selection by Regression Improves Performance. *IEEE TRANSACTIONS ON NEURAL SYSTEMS AND REHABILITATION ENGINEERING*, VOL. 13, NO. 3, SEPTEMBER 2005

[14]: Brett D. Mensh, Justin Werfel, and H. Sebastian Seung. .Combining Gamma-Band Power With Slow Cortical Potentials to Improve Single-Trial Classification of Electroencephalographic Signals *IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING*, VOL. 51, NO. 6, JUNE 2004 BCI Competition 2003

[15] Danny Plass-Oude Bos, Hayrettin Gürkök, Bram Van de Laar, Femke Nijboer, Anton Nijholt User Experience Evaluation in BCI: Mind the Gap! *International Journal of Bioelectromagnetism* Vol. 13, No. 1, pp. 48- 49, 2011

[16] Dennis J. McFarland, Charles W. Anderson, Klaus-Robert Müller, Alois Schlögl, and Dean J. Krusienski. BCI Meeting 2005—Workshop on BCI Signal Processing: Feature Extraction and Translation. *IEEE TRANSACTIONS ON NEURAL SYSTEMS AND REHABILITATION ENGINEERING*, VOL. 14, NO. 2, JUNE 2006 135

[17] E. Pasqualotto, S. Federici, M. Olivetti Belardinelli, N. Birbaumer. Brain-computer interface: la nuova frontiera delle tecnologie assistive.

[18] Università degli studi di Trento, Center for Mind/Brain Science. <http://web.unitn.it/cimec/10907/laboratorio-magnetoencefalografia>

[19] Jonathan R. Wolpaw, Niels Birbaumer, Dennis J. McFarland, Gert Pfurtscheller, Theresa M. Vaughan. Brain–computer interfaces for communication and control. *Clinical Neurophysiology* 113 (2002) 767–791

[20] Gerwin Schalk\*, Member, IEEE, Dennis J. McFarland, Thilo Hinterberger, Niels Birbaumer, and Jonathan R. Wolpaw, A General-Purpose Brain-Computer Interface (BCI) System. IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING, VOL. 51, NO. 6, JUNE 2004 BCI2000.

[21] O. Mecarelli, G. Coppola, M. Elia, E. Franzoni, M. Mastrangelo, F. Monti, G. Muscas, S. Striano. Elettroencefalografia Standard e Prove di Attivazione. Documento elaborato dal Gruppo di Studio LICE “Metodiche Neurofisiologiche in Epilettologia” Coordinatore: O. Mecarelli (con il Patrocinio della SINC e dell’AITN)

[22] Guido Avanzolini, Strumentazione biomedica, progetto e impiego dei sistemi di misura. Elettrodi per potenziali biologici. COLLANA DI INGEGNERIA BIOMEDICA, Patron Editore.

[23] Enciclopedia online, Dizionario medico, ritmi cerebrali [http://www.treccani.it/enciclopedia/ritmi-cerebrali\\_%28Dizionario-di-Medicina%29/](http://www.treccani.it/enciclopedia/ritmi-cerebrali_%28Dizionario-di-Medicina%29/)

[24] A. Ebner\* (Germany), G. Sciarretta (Italy), C.M. Epstein (USA) and M. Nuwer (USA), EEG instrumentation. Chapter 1.2, Recommendations for the Practice of Clinical Neurophysiology: Guidelines of the International Federation of Clinical Physiology. Editors: G. Deuschl and A. Eisen. International Federation of Clinical Neurophysiology.

[25] Giuseppe Di Pellegrino, Materiale didattico del corso di neuroscienze cognitive e sociali

[26] Neng Xu, Xiaorong Gao, Bo Hong, Xiaobo Miao, Shangkai Gao, Senior Member, IEEE, and Fusheng Yang, BCI Competition 2003—Data Set IIb: Enhancing P300 Wave Detection Using ICA-Based Subspace Projections for BCI Applications , IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING, VOL. 51, NO. 6, JUNE 2004 1067

[27] Wikipedia, l'enciclopedia libera. <http://it.wikipedia.org/wiki/>

[28] *A. Kübler. Panelists—L. Bianchi, J. Huggins, T. Kirby, F. L. da Silva, D. McFarland, J. Mellinger, D. Moran, G. Schalk. F. —Development and Adoption of Appropriate Standards for Designing BCI Studies and for Assessing and Comparing their Results, both in the Laboratory and in Actual Applications. Panel 6: STANDARDS, A Review of the Second International Meeting*

[29] L.A. Farwell, E. Donchin, Talking off the top of your head: toward a mental

prosthesis utilizing event-related brain potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, Volume 70, Issue 6, December 1988, Pages 510–523

[30] Boris Kotchoubey Thilo Hinterberger · Nimr Ghanayim Juri Perelmouter · Margarete Schauer Christoph Fritsch · Edward Taub · Niels Birbaumer, · The thought translation device: a neurophysiological approach to communication in total motor paralysis *Exp Brain Res* (1999) 124:223–232 1999 RESEARCH ARTICLE Andrea Kübler

[31] Xiaorong Gao, Dingfeng Xu, Ming Cheng, and Shangkai Gao A BCI-Based Environmental Controller for the Motion-Disabled *IEEE TRANSACTIONS ON NEURAL SYSTEMS AND REHABILITATION ENGINEERING*, VOL. 11, NO. 2, JUNE 2003

[32] <http://www.schalklab.org/research/bci2000>

[33] <http://www.braincontrol.it/?lang=it>

[34] José del R. Millán\*, Frédéric Renkens, Josep Mouriño, Student Member, IEEE, and Wulfram Gerstner , Noninvasive Brain-Actuated Control of a Mobile Robot by Human EEG *IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING*, VOL. 51, NO. 6, JUNE 2004

[35] Kazuo Tanaka, Kazuyuki Matsunaga, and Hua O. Wang Electroencephalogram-Based Control of an Electric Wheelchair, *IEEE TRANSACTIONS ON ROBOTICS*, VOL. 21, NO. 4, AUGUST 2005

[36] Ethan Buch, MA Cornelia Weber, Leonardo G. Cohen, MD; Christoph Braun, PhD; Michael A. Dimyan, MD; Tyler Ard, BS; Jurgen Mellinger, BS; Andrea Caria, MS; Surjo Soekadar, MD; Alissa Fourkas, PhD; Niels Birbaumer, PhD Think to Move: a Neuromagnetic Brain-Computer Interface (BCI) System for Chronic Stroke

[37] Nikolaus Weiskopf Ralf Veit Michael Erb Klaus Mathiak Wolfgang Grodd Rainer Goebel Regular article: Physiological self-regulation of regional brain activity using real-time functional magnetic resonance imaging (fMRI): methodology and exemplary data. *NeuroImage* 19 (2003) 577–586

[38] Silvestro Micera, Jacopo Carpaneto, Paolo Dario. Interfacce neurali invasive corticali e periferiche. *ARTS e CRIM Lab, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa (I)*

[39] Pradeep Shenoy, Kai J. Miller, Jeffrey G. Ojemann, and Rajesh P. N. Rao; Generalized Features for Electroencephalographic BCIs; *IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING*, VOL. 55, NO. 1, JANUARY 2008 273

[40] Thomas Navin Lal, Thilo Hinterberger, Guido Widman, Michael Schroder, Jeremy Hill, Wolfgang Rosenstiel, Christian E. Elger, Bernhard Scholkopf and Niels Birbaumer; *Methods Towards Invasive Human Brain Computer Interfaces*

[41] NIELS BIRBAUMER; *Breaking the silence: Brain-computer interfaces (BCI) for communication and motor control; Psychophysiology*, 43 (2006), 517–532.

[42] Tim Blakely, Kai J. Miller, Stavros P. Zanos, Rajesh P. N.Rao, Jeffrey G.Ojemann. *Robust, long-term control of an electrocorticographic brain-computer interface with fixed parameters; Neurosurgical Focus July 2009/ Vol. 27 / No. 1 / Page E13 ARTICLE.*

[43] Eric C Leuthardt, Charles Gaona, Mohit Sharma, Nicholas Szrama, Jarod Roland, Zac Freudenberg, Jamie Solis, Jonathan Breshears and Gerwin Schalk. *Using the electrocorticographic speech network to control a brain-computer interface in humans. Journal of Neural Engineering Volume 8 Number 3*

[44] Parag G. Patil, Dennis A. Turner; *The Development of Brain-Machine Interface Neuroprosthetic Devices. Neurotherapeutics Volume 5, Issue 1, January 2008, Pages 137–146, Device Therapy*

[45] Kip A. Ludwig, Rachel M.Miriani, Nicholas B. Langhals, Michael D. Joseph, David J.Anderson, Daryl R. Kipke. *Using a Common Average Reference to Improve Cortical Neuron Recordings From Microelectrode Arrays; Journal of Neurophysiology Published 1 March 2009 Vol.101 no. 3, 1679-1689 DOI: 10.1152/jn.90989.2008*

[46] Dennis J. McFarland, Lynn M. McCane, Stephen V. David, Jonathan R. Wolpaw; *Spatial filter selection for EEG-based communication. Electroencephalography and clinical Neurophysiology 103 (1997) 386-394*

[47] Paolo Medici, *Elementi di analisi per Visione Artificiale, Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione di Parma.*

[48] A.H. SIDDIQI H.KODAL SEVINDIR C.YAZICI A.KUTLU Z. ASLAN;  
SPECTRAL ANALYSIS OF EEG SIGNALS BY USING WAVELET AND HARMONIC TRANSFORMS

[49] Autori Rui Oliva Teles Miguel santos. *MANUALE DI FORMAZIONE Tecnologie Assistive. Modulo 7 Editore Miguel Santos*

[50] Fabio Aloise, Donatella Mattia, Fabio Babiloni, Simona Bufalari, Daniele Ruggeri, Serenella Salinari, Maria Grazia Marciani, Febo Cincotti Adaptive aid for environmental control: the ASPICE project.

[51] Febo Cincotti, Donatella Mattia, Fabio Aloise, Simona Bufalari, Gerwin Schalk, Giuseppe Oriolo, Andrea Cherubini, Maria Grazia Marciani, Fabio Babiloni; Non-invasive brain-computer interface system: Towards its application as assistive technology. Brain Research Bulletin 75 (2008) 796–803 Research report.

[52] Richard L. Wilson. Ethical Issues of Brain Computer Interfaces (BCI). Draft.

[53] Berger, T.W.,Chapin, J.K.,Gerhardt, G.A.,McFarland, D.J.,Principe, J.C.,Soussou Taylor, D.M.,Tresco, P.A. Brain-Computer Interfaces: An international assessment of research and development trends

[54] Felici Roberta, Interfacce cervello-computer e l'etica dell'"human enhancement": le nuove dimensioni della responsabilità. Tesi di laurea specialistica.

[55] Jos e del R. Mill an Jose M. Carmena. Conversations in BME: invasive or noninvasive: understanding brain-machine interface technology. IEEE ENGINEERING IN MEDICINE AND BIOLOGY MAGAZINE.