

POLITECNICO DI TORINO

Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica



Tesi di Laurea Magistrale

Neurostimolazione tramite realtà virtuale per l'incremento della concentrazione in soggetti sani

Relatore:

Prof. Luca Mesin

Correlatore:

Dott. Giovanni Chiarion

Relatore aziendale:

Dott. Giorgio Tonon

Candidate:

**Serena Celano
Martina Russo**

Marzo 2023

Alla mia famiglia

Sommario

Il tema centrale di questo lavoro di tesi è la neurostimolazione, trattata nell'ottica di creare un sistema che consenta di aumentare o migliorare lo stato di concentrazione in soggetti sani.

Obiettivo importante se si pensa alla realtà in cui viviamo, che richiede di focalizzare l'attenzione su più obiettivi e svolgere più compiti contemporaneamente. Che si tratti di studio o di lavoro, spesso mantenere viva la concentrazione, senza che sopraggiunga uno stato di affaticamento mentale, non è semplice.

Dunque, in questo lavoro si è cercato di realizzare un sistema che possa fungere da supporto a soggetti che si trovano nella situazione appena descritta.

Per far ciò si è deciso di sfruttare la neurostimolazione, in quanto tecnica non invasiva, generando un sistema closed-loop che prevede di stimolare l'utente con degli esercizi di realtà virtuale, volti ad allenare sia la concentrazione focalizzata che quella sostenuta, monitorando al contempo, tramite elettroencefalografia (EEG), le risposte corticali del soggetto e impiegandole per modulare i parametri della stimolazione.

Il segnale EEG, prelevato ed elaborato in tempo reale, viene quindi utilizzato come segnale di feedback o segnale di controllo per la modifica di stimoli visivi e uditivi presentati nell'ambiente di realtà virtuale.

La modulazione è gestita con uno dei tre parametri estratti dal segnale: rapporto β/θ , fractal dimension calcolata con metodo Higuchi e fractal dimension calcolata con metodo Katz. Il risultato è un sistema che si adatta all'utente.

Lo scenario virtuale riproduce uno studio o, in generale, una stanza che ricordi ai soggetti un ambiente di lavoro familiare e confortevole, in cui vengono presentate immagini e suoni, che rendono il tutto più immersivo.

Per allenare la concentrazione sono stati programmati, tramite la piattaforma di grafica Unity, degli esercizi matematici su due livelli, con difficoltà crescente; contemporaneamente, gli utenti sono stati stimolati attraverso suoni binaurali adattati in tempo reale ai propri livelli di concentrazione.

Per aumentare l'efficacia della stimolazione, gli stimoli forniti dall'esterno sono stati affiancati da animazioni, il cui scopo è quello di fornire un feedback al soggetto sui livelli di attenzione raggiunti, così che egli abbia la possibilità di modulare

arbitrariamente la propria attività cerebrale.

Questo lavoro ha richiesto l'impiego di strumentazione specifica, quale l'Oculus Meta Quest2 e il sistema Enobio, rispettivamente utilizzati per somministrare gli stimoli di realtà virtuale e il prelievo del segnale EEG, ai quali si aggiungono i software NIC2, Unity e Matlab.

Infine, è stato definito il protocollo di stimolazione, che prevede una prima fase di calibrazione, per l'identificazione dei parametri necessari durante l'esperimento, e due sessioni di training, al termine delle quali è stata valutata, tramite metodi statistici, l'efficacia del trattamento sul miglioramento della concentrazione.

Abstract

The main topic of this thesis work is neurostimulation, used to create a system that allows to increase or improve the concentration in healthy subjects.

This is an important goal if you think of the reality we live in, which requires us to focus our attention on multiple goals and carry out multiple tasks at the same time. Whether it's study or work, often keeping concentration alive, without causing a state of mental fatigue, is not easy.

Therefore, in this work we have tried to create a system that can act as a support to subjects who find themselves in the situation just described.

To do this, it was decided to exploit neurostimulation, as a non-invasive technique, generating a closed-loop system that stimulates the user with virtual reality exercises, aimed at training both focused and sustained attention.

At the same time, through electroencephalography (EEG), the cortical responses of the subject are monitored and used to modulate the parameters of the stimulation. The EEG signal, acquired and processed in real time, is then used as a feedback signal or control signal for the modification of visual and auditory stimuli presented in the virtual reality environment. The modulation is managed with one of the three parameters extracted from the signal: β/θ ratio, fractal dimension calculated with the Higuchi method and fractal dimension calculated with the Katz method.

The result is a system adapted to the user.

The virtual scenario reproduces a study room or, in general, a room that reminds the subjects of a familiar and comfortable work environment, in which images and sounds are presented to create a more immersive atmosphere.

To train concentration, mathematical exercises, with two levels and increasing difficulty, have been programmed using Unity; simultaneously, users were stimulated through binaural beats adapted in real time to their concentration levels.

To increase the effectiveness of the stimulation, the stimuli supplied from the outside have been accompanied by animations, which provide feedback to the subject on the levels of attention achieved. In this way, he has the possibility of arbitrarily modulating his own brain activity.

This work required the use of specific equipment, such as the Oculus Meta Quest2

and the Enobio system, respectively used to provide the virtual reality stimuli and the EEG signal acquisition. Moreover, three software are used: NIC2, Unity and Matlab.

Finally, the stimulation protocol was defined, including a first phase of calibration, for the identification of the parameters needed during the experiment, and two training sessions. At the end of this procedure, the efficacy of the treatment on the improvement of concentration was evaluated, using statistical methods.

Indice

Sommario	III
Abstract	V
Elenco delle figure	IX
Elenco delle tabelle	XI
1 Neurofisiologia, EEG e neurostimolazione	3
1.1 Anatomia e fisiologia del cervello	3
1.1.1 Fisiologia del neurone: neuroni e cellule gliali	6
1.1.2 Sinapsi	9
1.2 Segnale EEG	12
1.2.1 Caratteristiche del segnale	12
1.2.2 Bande di frequenza	13
1.2.3 Prelievo del segnale	15
1.3 Neurostimolazione e neurofeedback	18
1.3.1 Neurofeedback	18
1.3.2 Neurostimolazione adattativa	19
2 Materiali e metodi	21
2.1 Protocollo sperimentale	21
2.2 Strumentazione	22
2.2.1 Enobio	22
2.2.2 Oculus Quest 2	24
2.3 Software	25
2.3.1 NIC2	25
2.3.2 Unity	28
2.3.3 Toolkit di Matlab	29
2.4 Protocolli di comunicazione	30
2.5 Scenario di realtà virtuale	33

3	Acquisizione del segnale e processing	35
3.1	Acquisizione del segnale EEG	35
3.1.1	Protocollo di acquisizione in open-loop	35
3.1.2	Protocollo di acquisizione in closed-loop	37
3.2	Processing del segnale	40
3.2.1	Filtraggio	40
3.2.2	Analisi spettrale	42
3.2.3	Estrazione parametri	44
4	Protocollo sperimentale in realtà virtuale	53
4.1	Calibrazione	53
4.1.1	Protocollo di calibrazione in realtà virtuale	54
4.1.2	Classificazione rest/concentrazione	56
4.1.3	Individuazione parametro e canale migliori	57
4.1.4	Calcolo delle soglie	58
4.1.5	Scelta di utilizzare un solo canale	59
4.2	Stimolazione in realtà virtuale	60
4.2.1	Processing del segnale in real time	61
4.2.2	Protocollo di stimolazione in realtà virtuale	63
4.2.3	Neurofeedback	65
4.2.4	Neurostimolazione con suoni binaurali	67
5	Risultati e discussioni	73
5.1	Risultati della calibrazione	73
5.2	Valutazione degli effetti del trattamento	75
5.2.1	Effetti del neurofeedback	75
5.2.2	Effetti del neurofeedback e della neurostimolazione	76
5.2.3	Valutazione dell'efficacia dei suoni binaurali	78
5.2.4	Andamento della concentrazione inter-soggetto	80
6	Conclusioni e sviluppi futuri	83
6.1	Sviluppi futuri	84

Elenco delle figure

1.1	Vista laterale del cervello. Si possono vedere i tre elementi del cervello (prosencefalo, cervelletto, tronco encefalico) e il midollo spinale.	4
1.2	I quattro lobi in cui sono divisi gli emisferi cerebrali, si evidenziano anche il solco laterale e il solco centrale.	5
1.3	Rappresentazione del neurone.	7
1.4	Rappresentazione dei neuroni e delle cellule gliali.	9
1.5	Rappresentazione della sinapsi elettrica.	10
1.6	Rappresentazione della sinapsi chimica.	11
1.7	Confronto tra le bande di frequenza del segnale EEG.	14
1.8	Posizione degli elettrodi secondo il Sistema Internazionale 10-20. . .	16
1.9	Montaggio degli elettrodi in modalità bipolare e monopolare.	17
1.10	Schema a blocchi del neurofeedback.	19
1.11	Schema a blocchi della neurostimolazione adattativa.	20
2.1	Enobio a 8 canali.	23
2.3	Meta Quest 2: visore e controller.	24
2.4	Schermata principale di Meta sull'Oculus, in cui si ha la percezione delle mani nell'ambiente virtuale.	25
2.6	Schermata per il settaggio del protocollo.	27
2.7	Schermata per la visualizzazione del tracciato EEG.	27
2.8	Interfaccia Unity.	29
2.9	Protocolli di comunicazione dell'applicazione.	31
3.1	Settaggio dei canali sul NIC per la fase di calibrazione.	36
3.2	Montaggio elettrodi per la fase di calibrazione.	37
3.3	Settaggio del canale migliore sul NIC per la fase di training.	38
3.4	Montaggio elettrodo migliore per la fase di training.	38
3.5	Finestra per abilitare il protocollo LSL.	39
3.6	Segnale EEG grezzo.	40

3.8	Segnale filtrato in rosso sovrapposto al segnale grezzo in blu a cui è stato rimosso il valor medio per una migliore visualizzazione.	42
3.9	Esempio di stima spettrale su tutti i canali per un soggetto a riposo.	44
3.10	Esempio andamenti ritmi alpha e beta durante diversi stati mentali.	46
3.11	Andamento del parametro RBT sul canale P3 per un soggetto in fase di calibrazione.	47
3.12	Andamento del parametro HFD sul canale T7 per un soggetto in fase di calibrazione.	48
3.13	Andamento del parametro KFD sul canale F8 per un soggetto in fase di calibrazione.	50
4.1	Diagramma a blocchi del funzionamento generale dell'applicazione per ogni singolo soggetto.	54
4.4	Esempio dell'andamento del CLI i un soggetto relativo al parametro migliore nel canale corrispondente con le tre soglie.	59
4.7	Esempio dei valori di albedo in un oggetto 3D in Unity nel range da nero a bianco.	65
4.8	Esempio dei valori di trasparenza compresi tra 0 e 1.	66
4.10	Variazione del parametro di trasparenza alpha della sfera in funzione degli stati mentali del soggetto. Stato 0: relax/bassa concentrazione, stato 1: concentrazione moderata, stato 2: concentrazione profonda, stato 3: massima concentrazione.	67
4.11	Variazione del parametro emission della sfera in funzione degli stati mentali del soggetto. Stato 0: relax/bassa concentrazione, stato 1: concentrazione moderata, stato 2: concentrazione profonda, stato 3: massima concentrazione.	68
4.12	Effetto dei suoni binaurali.	69
4.13	Schema della modulazione dei suoni binaurali in base al livello di concentrazione del soggetto.	70
5.1	Livello di rilassamento e livello di concentrazione iniziali di ogni soggetto estratti durante la calibrazione.	74
5.5	Andamento del livello di concentrazione dei quattro soggetti durante l'intero trattamento.	81

Elenco delle tabelle

4.1	Tabella contenente i risultati delle tre sessioni di calibrazione per ogni soggetto.	58
4.2	Parametri specifici per ogni soggetto e la descrizione della loro funzione nella fase di stimolazione.	61
5.1	Tabella contenente la frequenza di partenza dei suoni binaurali e le due frequenze (una per ogni sessione) per cui il valore di CLI si è mantenuto sopra soglia per l'intervallo di tempo più lungo.	80

Introduzione

Questo lavoro di tesi ha l'obiettivo di sviluppare un'applicazione di realtà virtuale in grado di aiutare utenti, a cui è richiesto di mantenere uno stato di concentrazione prolungato nel tempo, a raggiungere questo scopo. I soggetti a cui si rivolge la ricerca sono principalmente lavoratori e studenti, al fine di aumentarne l'attività cognitiva e i processi di apprendimento, ma si potrebbe estendere anche ad altre tipologie di utenti che trarrebbero vantaggio nell'allenare la propria attenzione, come ad esempio i piloti. Inoltre, questa applicazione potrebbe essere di aiuto anche per pazienti con patologie neurofisiologiche, ovvero quei soggetti che hanno difficoltà nell'apprendimento e nell'attenzione sostenuta, come chi è affetto da ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder), oppure da discalculia.

L'idea è quella di ottenere i risultati appena descritti mediante l'utilizzo della neurostimolazione e del neurofeedback, tecniche che sfruttano il segnale elettroencefalografico (EEG) per indurre dei cambiamenti negli stati mentali di un soggetto.

In letteratura sono già stati presentati dei lavori inerenti alla tematica della neurostimolazione in open-loop, ma lo svantaggio è che i parametri che governano la fase di stimolazione del paziente restano costanti durante l'intera seduta, non rispondendo alla natura dinamica degli stati fisiologici. Meglio sarebbe adattare in real time la stimolazione alle variabili fisiologiche dell'utente, in quanto si otterrebbero dei risultati migliori nel paziente.

Alcuni studi dimostrano che, oltre alla stimolazione, è importante fornire ai soggetti dei feedback che li informino su come stanno svolgendo l'attività di training, in modo da avere un riscontro e poter modulare di conseguenza la propria performance, riducendo gli interventi esterni. Tra le attività fisiologiche che più si prestano al feedback sicuramente sono presenti la temperatura cutanea, l'attività cardiaca e/o muscolare.

Quando il feedback riguarda l'attività neurale viene definito neurofeedback e consiste nell'informare, in real time, gli individui sulla loro attività neurale, attraverso l'estrazione di alcuni indici dal segnale EEG nel dominio del tempo o della frequenza, come è stato descritto nel Capitolo 3.

In aggiunta, alcuni studi dimostrano l'importanza dell'ambientazione in cui si svolgono le sessioni di training di stimolazione, da cui emerge che ambientazioni 3D di realtà virtuale risultano più accomodanti per il paziente, aiutandolo a raggiungere uno stato più profondo di concentrazione e rilassamento, isolandolo dalle distrazioni del mondo esterno.

Per cui l'obiettivo di questo lavoro è quello di realizzare un'applicazione che includa, all'interno di uno scenario di realtà virtuale, la neurostimolazione e che in real time monitori i parametri fisiologici del paziente, sia per adattare la stimolazione che per fornire un feedback all'utente sui suoi livelli di attenzione.

L'acquisizione del segnale EEG e il processing sono due aspetti caratterizzanti di questo lavoro, in quanto determinano l'estrazione di indici ad hoc per il paziente nella fase di calibrazione in open-loop, che vengono in seguito utilizzati nelle sedute di training in realtà virtuale sia per gestire il neurofeedback che per modulare la stimolazione in tempo reale qualora i livelli di concentrazione si abbassino.

Infine, nel Capitolo 5 si mostra l'analisi dei risultati, in cui vengono messi in evidenza i punti di forza dell'applicazione sviluppata e analizzate le criticità del lavoro svolto, mettendo in luce anche i possibili sviluppi futuri, come descritto nel Capitolo 6.

Capitolo 1

Neurofisiologia, EEG e neurostimolazione

1.1 Anatomia e fisiologia del cervello

L'anatomia del cervello riflette la presenza di aree funzionali, ovvero di regioni che sono responsabili della gestione di alcuni compiti specifici (come il movimento, il linguaggio, la memoria, ecc.); queste aree non lavorano separatamente tra loro, ma sono interconnesse e cooperano per interpretare le sensazioni e rispondere agli stimoli esterni. Capire come operano queste aree specifiche è alla base della comprensione del funzionamento del cervello umano.

Strutturalmente, il sistema nervoso centrale (SNC) è composto da cervello e midollo spinale, entrambi immersi nel liquido cerebrospinale, rivestiti dalle meningi (dura madre, aracnoide e pia madre) e avvolti da una copertura ossea esterna, rispettivamente il cranio per il cervello e la colonna vertebrale per il midollo spinale. L'azione combinata del liquido cerebrospinale, delle meningi e dello strato osseo protegge il cervello e il midollo spinale da eventuali danni esterni. Il cervello, partendo dal basso verso l'alto, è costituito dal tronco encefalico, dal cervelletto e dal prosencefalo (Figura 1.1).

Tronco encefalico. Il tronco encefalico è la parte più caudale del cervello ed è il punto di collegamento tra il cervello anteriore e il cervelletto con il midollo spinale. È composto da tre regioni principali: il mesencefalo, il ponte e il midollo allungato. Oltre a fungere da tramite per la trasmissione dei segnali tra il cervello anteriore e il midollo spinale, il tronco encefalico contiene strutture complesse che regolano differenti funzioni, comprese le funzioni vitali controllate dal sistema nervoso autonomo, come la regolazione del battito cardiaco, la respirazione e la digestione.

Cervelletto. Il cervelletto è collocato dietro la nuca appena sotto il cervello ed è composto da due emisferi connessi tra loro; comunica con il cervello tramite differenti fasci di fibre nervose. Il cervelletto è coinvolto nello svolgimento di alcune funzioni vitali, quali il mantenimento dell'equilibrio, il coordinamento e il controllo dei movimenti, la memoria motoria, la modulazione dei riflessi in risposta a degli stimoli esterni e la regolazione della postura.

Prosencefalo. Il prosencefalo si divide in due strutture: il cervello e il diencefalo e comprende i due emisferi cerebrali, separati da una fessura in direzione sagittale. Il cervello contiene sia la materia grigia che la materia bianca; in particolare la materia grigia, ricca di neuroni, si trova nella parte esterna della corteccia, ed include anche la presenza di nuclei sottocorticali, la materia bianca si trova internamente ed è formata da fibre nervose. Il cervello è il maggior responsabile nello svolgimento delle funzioni cognitive, quali l'apprendimento, il pensiero, la memoria e la percezione sensoriale, nonché il controllo motorio e l'esecuzione dei movimenti volontari.

Il diencefalo contiene due strutture che sono l'ipotalamo e il talamo: l'ipotalamo è il principale regolatore delle funzionalità autonome come la regolazione della temperatura, del sonno, o la sensazione di fame o di sete, mentre il talamo funge da intermediario tra le differenti parti della corteccia per trasmettere le informazioni sensoriali dalle zone sensoriali periferiche alla corteccia cerebrale.

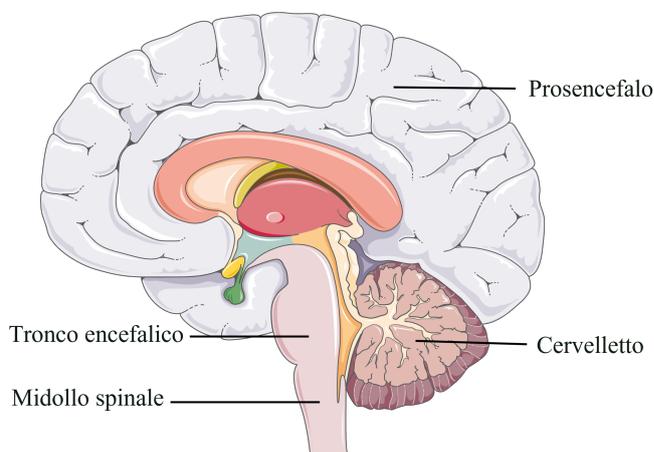


Figura 1.1: Vista laterale del cervello. Si possono vedere i tre elementi del cervello (prosencefalo, cervelletto, tronco encefalico) e il midollo spinale.

La corteccia cerebrale rappresenta la parte più esterna del cervello ed è costituita dai neuroni, dalla glia e dalle fibre nervose. Questa si compone di circonvoluzioni derivanti da solchi e giri e riveste un ruolo principale nelle funzioni cerebrali cognitive complesse come la memoria, l'attenzione, il linguaggio e il pensiero ed inoltre è il centro di integrazione dei segnali sensoriali, che elabora e li utilizza per generare azioni. A livello funzionale la corteccia cerebrale si organizza in aree specifiche, che si differenziano in funzione dell'attività che svolgono (sensoriale, motoria, visiva, uditiva), tuttavia queste aree non lavorano in maniera disgiunta, ma cooperano tra loro per integrare le informazioni che ricevono.

In particolare, ognuno dei due emisferi si compone di quattro lobi cerebrali: il lobo frontale, il lobo parietale, il lobo temporale e il lobo occipitale, come mostrato in Figura 1.2.

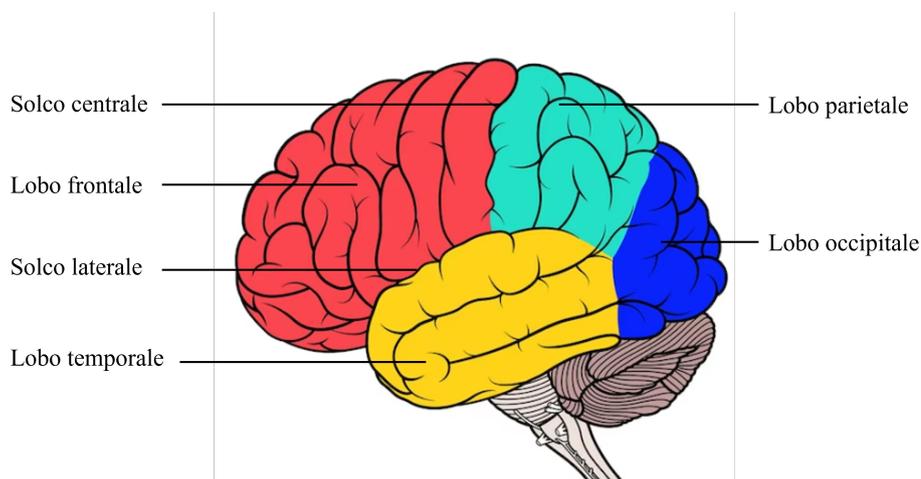


Figura 1.2: I quattro lobi in cui sono divisi gli emisferi cerebrali, si evidenziano anche il solco laterale e il solco centrale.

Lobo frontale. Il lobo frontale è l'area specifica della corteccia che è situata nella parte anteriore del cranio: il solco centrale lo separa dal lobo parietale e il solco laterale lo separa dal lobo temporale. È responsabile di molte funzioni che sono di diversa tipologia: cognitive, che riguardano la risoluzione di problemi matematici, la memoria a breve termine e la concentrazione, inerenti al movimento volontario del corpo, nella regolazione e nella modulazione delle emozioni e del comportamento sociale, ed infine quelle inerenti alla comprensione del linguaggio e alla produzione di un discorso.

Lobo parietale. Il lobo parietale si trova dietro il lobo frontale, separato dal solco centrale. Quest'area della corteccia è responsabile dell'elaborazione sensoriale,

della percezione spaziale e della risoluzione dei problemi matematici. Nell'ambito della percezione sensoriale, il lobo parietale consente di comprendere le proprietà di un oggetto (forma, dimensione, consistenza, ecc.) ed elabora informazioni come la temperatura, il dolore e la pressione a partire dalle proprietà sensoriali degli oggetti. Il lobo parietale è anche coinvolto nella percezione spaziale, permette infatti di creare delle rappresentazioni mentali dello spazio e di determinare la posizione del corpo nello spazio. Infine, è coinvolto nella risoluzione di problemi matematici complessi.

Lobo temporale. Il lobo temporale è separato dal lobo frontale dal solco laterale. Svolge funzioni inerenti all'elaborazione delle informazioni sensoriali, nella memoria, nella comprensione del linguaggio e nella percezione musicale.

In particolare, il lobo temporale è coinvolto nell'elaborazione dell'udito e nella comprensione del linguaggio: questa area del cervello è responsabile del trattamento delle informazioni sonore, come la voce umana, la musica e i suoni ambientali, e aiuta a comprendere il significato delle parole e delle frasi. Infine, è responsabile dei processi riguardanti la memoria: questa area del cervello elabora la memoria a breve termine e si occupa di trasferire informazioni dalla memoria a breve termine alla memoria a lungo termine.

Lobo occipitale. Il lobo occipitale forma la parte posteriore dei due emisferi ed è il principale centro di elaborazione visiva nel cervello, infatti è chiamato anche corteccia visiva. Questa area del cervello riceve informazioni dai nervi ottici e le elabora per creare immagini chiare e coerenti. Il lobo occipitale è anche responsabile della percezione dei colori e della distinzione dei dettagli visivi. Inoltre, è importante per la percezione spaziale e nella determinazione della posizione degli oggetti nello spazio.

1.1.1 Fisiologia del neurone: neuroni e cellule gliali

Le cellule caratteristiche del sistema nervoso centrale (SNC) sono i neuroni e le cellule gliali.

Il neurone è la cellula specializzata del sistema nervoso che svolge un ruolo fondamentale nella trasmissione dei segnali: è in grado di reagire agli stimoli e di trasmettere l'eccitazione ad altri neuroni, cellule muscolari, cellule ghiandolari.

Anatomicamente il neurone consta di tre componenti principali: il corpo cellulare, i dendriti e l'assone (Figura 1.3).

- il corpo cellulare (soma), contiene sia il nucleo che gli organelli cellulari, e svolge le funzioni metaboliche del neurone;

- l'assone, rappresenta la parte più lunga e sottile del neurone, che trasmette gli impulsi nervosi fino al suo ramo terminale e di poi ad un altro neurone o ad una cellula effettrice (ad esempio ad una cellula muscolare). In particolare, l'informazione che trasmette l'assone è il potenziale d'azione, ovvero una piccola variazione di potenziale elettrico che si verifica all'interno del neurone e che viene trasmesso grazie all'assone;
- i dendriti, ricevono i segnali neurali dai altri neuroni e inviano l'informazione al corpo cellulare.

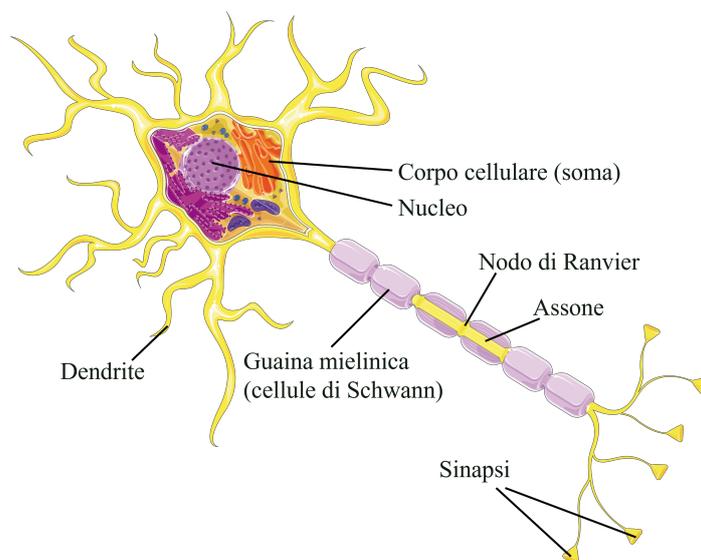


Figura 1.3: Rappresentazione del neurone.

I neuroni sono classificati come segue in base alla direzione di propagazione del potenziale d'azione:

- neuroni sensoriali o afferenti, che si occupano di trasferire le informazioni sensoriali a partire dai recettori periferici fino al sistema nervoso centrale, dunque anatomicamente questo è possibile grazie a lunghi dendriti e assoni corti;
- neuroni motori o efferenti, che trasferiscono l'informazione dal sistema nervoso centrale agli effettori (muscoli, ghiandole, organi interni, ecc.). Sono costituiti da dendriti corti e lunghi assoni;
- interneuroni, si trovano all'interno del sistema nervoso centrale e svolgono il ruolo di intermediari tra i neuroni sensoriali e i neuroni motori. Dunque,

questi neuroni sono costituiti da dendriti corti, ma possono avere assoni lunghi o corti.

I neuroni sono cellule formate da una membrana fosfolipidica che riveste il neurone e lo separa dall'ambiente circostante: il suo ruolo principale è la regolazione dello scambio di sostanze chimiche attraverso recettori specifici e del passaggio di ioni con cariche elettriche positive (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}) o negative (Cl^-) attraverso canali ionici.

Le cellule gliali contribuiscono alla funzione complessiva del sistema nervoso svolgendo un ruolo di supporto, protezione e nutrimento dei neuroni. Considerando il SNC, queste si differenziano in: astrociti (astroglia), oligodendrociti (oligodendrogli), microglia e cellule ependimali. Astrociti e oligodendrociti vengono definiti insieme macroglia (Figura 1.4)

A differenza dei neuroni che non svolgono la mitosi, le cellule gliali sono in grado di dividersi mitoticamente; inoltre tali cellule non sono interessate dal processo di elaborazione dei segnali cerebrali, in quanto non generano potenziali d'azione e non contengono le sinapsi.

Le cellule gliali svolgono una molteplicità di ruoli differenti all'interno del sistema nervoso:

Cellule astrogliali. Sono presenti sia nel cervello che nel midollo spinale e sono fondamentali nella formazione della barriera emato-encefalica, che protegge il cervello da sostanze dannose, nel conferire sostegno strutturale ai neuroni, nella regolazione della concentrazione di sostanze chimiche nel cervello, e infine nella riparazione dei danni al tessuto cerebrale.

Oligodendrociti. Sono le cellule responsabili della produzione della mielina, un rivestimento isolante che avvolge le fibre nervose ed è cruciale nella trasmissione rapida e efficiente degli impulsi nervosi.

Microglia. Sono cellule immunitarie del sistema nervoso che aiutano a proteggere il cervello da infezioni e danni, fagocitando e distruggendo batteri e virus.

Cellule di Schwann. Svolgono funzione simile agli oligodendrociti, per cui sono interessati nella produzione della mielina attorno alle fibre nervose che si trovano al di fuori del cervello e del midollo spinale.

Oltre al ruolo di supporto strutturale, le cellule gliali sono coinvolte anche nel

guidare verso la corretta destinazione i neuroni in via di sviluppo, nel mantenimento delle sinapsi e nel rilascio di fattori solubili essenziali per lo sviluppo del sistema nervoso.

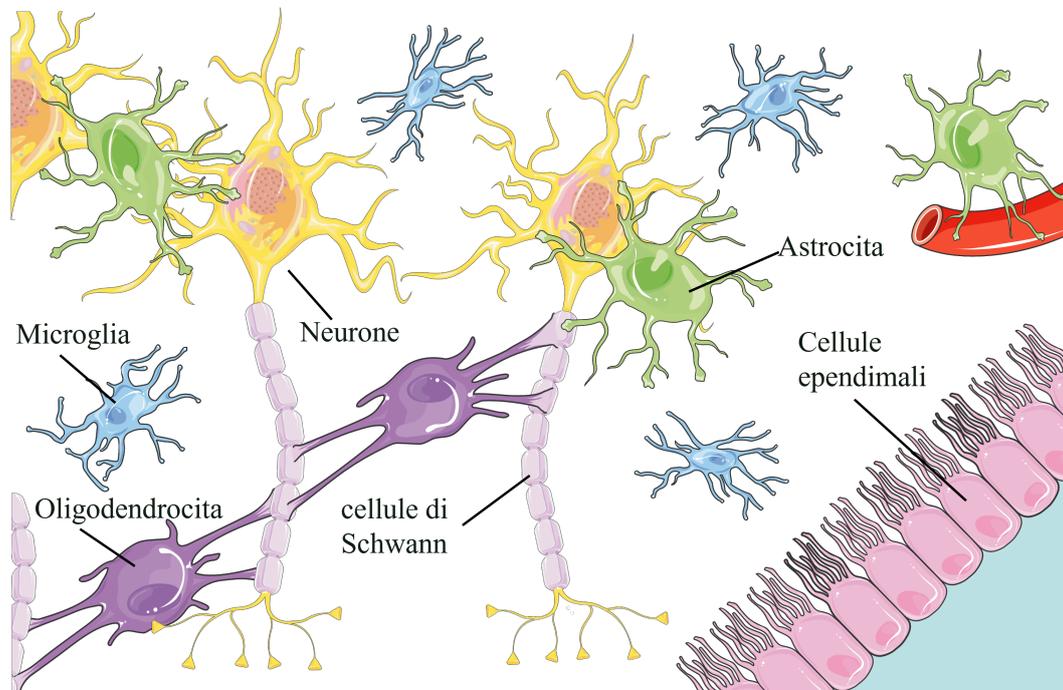


Figura 1.4: Rappresentazione dei neuroni e delle cellule gliali.

1.1.2 Sinapsi

La sinapsi, definita anche giunzione sinaptica, è una struttura volta a consentire la comunicazione dei neuroni tra loro oppure con altre cellule, come cellule muscolari, sensoriali o ghiandole endocrine. È la trasmissione sinaptica che permette all'impulso nervoso (potenziale d'azione) di poter viaggiare da un neurone all'altro o da un neurone a una fibra muscolare (giunzione neuromuscolare) ad esempio.

Le sinapsi seguono una propria classificazione in funzione degli elementi neurali che entrano in contatto, si distinguono pertanto:

- sinapsi asso-dendritiche, in cui l'assone di un neurone si connette con i dendriti di un altro neurone;
- sinapsi asso-assoniche, che si stabiliscono tra gli assoni di due neuroni;
- sinapsi asso-somatiche, in cui il contatto avviene tra l'assone di un neurone e il corpo cellulare (soma) di un altro neurone.

Dal punto di vista funzionale, la trasmissione sinaptica può essere di due tipologie: sinapsi elettriche e le sinapsi chimiche.

Nella sinapsi elettrica la trasmissione dell'impulso elettrico è estremamente rapida in quanto avviene mediante il passaggio diretto di ioni tra due cellule nervose adiacenti e non attraverso mediatori chimici; questo conferisce alla trasmissione sinaptica la caratteristica di essere bidirezionale, proprietà non appartenente alla sinapsi chimica.

In particolare, il passaggio di ioni avviene grazie alla presenza delle giunzioni gap (Figura 1.5), ovvero delle connessioni che mettono in comunicazione il citoplasma delle due cellule nervose favorendo uno scambio diretto di ioni; l'apertura e la chiusura di questi canali è modulata dalla concentrazione degli ioni Ca^{2+} e dal pH. A livello funzionale succede che, quando una delle due cellule nervose viene eccitata da un impulso elettrico, nasce un gradiente di potenziale tra il neurone eccitato e quella non eccitato, che porta all'apertura delle giunzioni gap e il conseguente passaggio degli ioni Ca^{2+} nella cellula post-sinaptica. Al raggiungimento di una soglia, la cellula post-sinaptica si depolarizza ed innesca il potenziale d'azione. Questo meccanismo serve a garantire che dopo l'attivazione di una cellula presinaptica si attivi la cellula post-sinaptica adiacente, e non possa mai avvenire che a seguito di un'attivazione nella cellula presinaptica vi sia una inibizione del segnale nella cellula post-sinaptica, meccanismo possibile nelle sinapsi chimiche in funzione del tipo di neurotrasmettitore e di recettore.

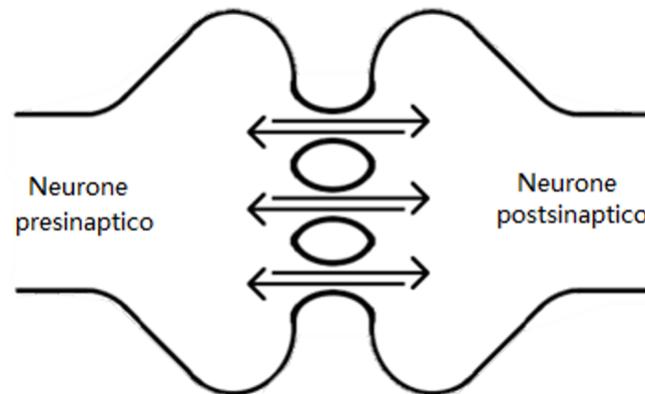


Figura 1.5: Rappresentazione della sinapsi elettrica.

La sinapsi chimica si compone di tre elementi: il terminale presinaptico, o bottone sinaptico, lo spazio sinaptico e la membrana post-sinaptica, come mostra la Figura 1.6).

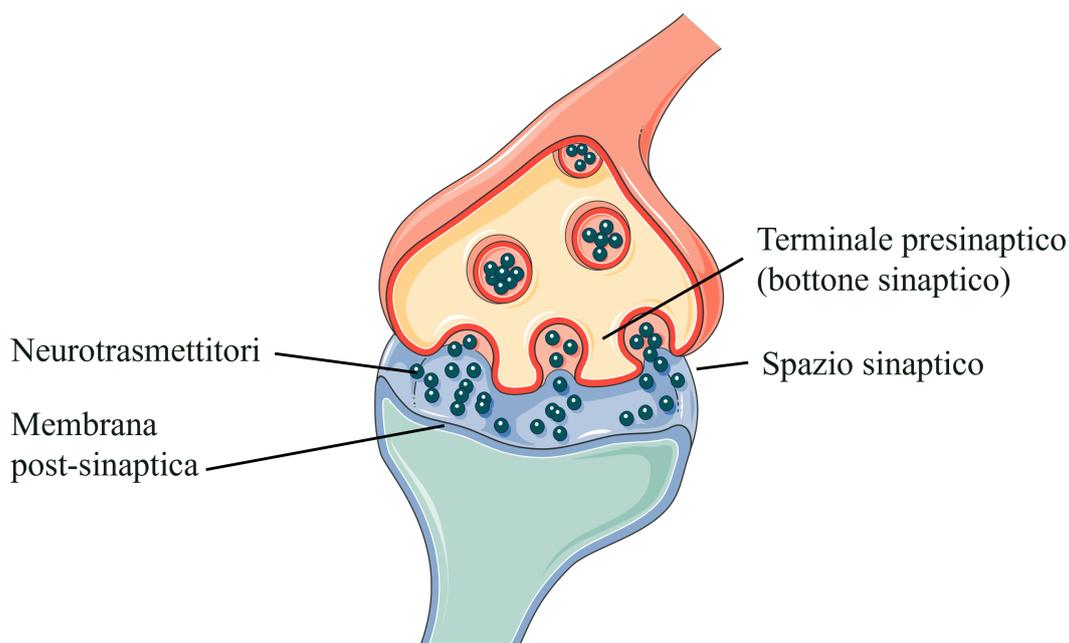


Figura 1.6: Rappresentazione della sinapsi chimica.

La trasmissione sinaptica di tipo chimico riguarda la propagazione di impulsi nervosi da un neurone all'altro tramite reazioni chimiche.

Il processo ha inizio con la generazione di un impulso nervoso (potenziale d'azione) nell'assone del neurone presinaptico; tale impulso viaggia lungo l'assone fino a raggiungere il terminale presinaptico.

Una volta raggiunto il terminale dell'assone, l'impulso stimola la membrana plasmatica a rilasciare i neurotrasmettitori nello spazio sinaptico, che si legano ai recettori presenti sulla membrana plasmatica del neurone post-sinaptico, generando il potenziale di membrana. Questo potenziale può essere eccitatorio o inibitorio, in base al tipo di neurotrasmettitore o recettore coinvolti.

Se il potenziale di membrana supera una certa soglia, il neurone post-sinaptico genera a sua volta un nuovo potenziale d'azione e il segnale nervoso viene trasmesso al neurone successivo.

Al termine di questo processo, il neurotrasmettitore viene rimosso dallo spazio sinaptico attraverso diversi meccanismi, tra cui la riassunzione da parte del neurone presinaptico o l'azione di enzimi degradativi.

1.2 Segnale EEG

L'elettroencefalografia (EEG) è una tecnica non invasiva per la registrazione del segnale generato dai neuroni piramidali della corteccia cerebrale tramite elettrodi posizionati sullo scalpo. Il segnale EEG mostra l'attività elettrica del cervello sotto forma di onde cerebrali con diversa ampiezza e frequenza.

La scoperta di questa attività risale agli studi di Richard Caton sul cervello di conigli e scimmie, in cui venne osservata una variazione, in genere negativa, del potenziale cerebrale generato da stimoli luminosi.

Negli anni successivi, anche il fisiologo Adolf Beck effettuò studi simili sugli animali, notando che le oscillazioni negative erano generate da stimoli sensoriali. Questo lo portò alla formulazione della prima descrizione della desincronizzazione e dei potenziali evocati [3].

La nascita dell'elettroencefalografia avvenne nel 1929, quando Hans Berger sviluppò una tecnica di registrazione dell'attività cerebrale basata su elettrodi posizionati sullo scalpo e con cui poté osservare che le onde cerebrali cambiavano in base agli stati mentali [8].

Oggi, l'EEG è ampiamente utilizzato come strumento di diagnosi di alcune patologie e disturbi, come l'epilessia, i disturbi del sonno o in caso di alterazione delle funzioni cognitive.

L'interpretazione clinica si basa sull'ispezione del tracciato. Essa risulta spesso complessa per via della natura casuale e non lineare del segnale EEG, che non permette un'estrapolazione immediata di informazioni rilevanti, ma richiede una fase di elaborazione, in cui si estraggono le caratteristiche fondamentali per l'identificazione di eventuali problematiche.

Inoltre, l'EEG è utilizzata in discipline come la neuroscienza, con lo scopo di comprendere e analizzare le funzioni cerebrali e la loro correlazione con le malattie cerebrali, ma anche in ricerche sulle tecniche di rilassamento e meditazione o di miglioramento delle funzioni cognitive, in quanto il segnale EEG è in grado di fornire informazioni sulle variazioni nell'attività cerebrale associata a queste pratiche.

1.2.1 Caratteristiche del segnale

Il segnale EEG è un segnale casuale, trattandosi di un segnale di interferenza, ovvero generato dalla sovrapposizione casuale dell'attività dei neuroni attivi nel volume di prelievo. Per poterlo interpretare ed estrarre informazioni utili è necessario fare un'analisi delle sue caratteristiche.

Ampiezza. Il segnale EEG ha un'ampiezza variabile tra una decina μV e qualche centinaio di μV e può essere classificata in bassa ($< 30 \mu\text{V}$), media ($30\text{-}70 \mu\text{V}$) e

alta ($> 70 \mu\text{V}$).

Frequenza. La banda di frequenze del segnale EEG va da 1 a 100 Hz.

Morfologia. La morfologia fa riferimento alla forma d'onda, è influenzata dalle frequenze che compongono l'onda e dalle relative ampiezze. Un tracciato EEG può essere monomorfo, con una serie regolare di potenziali con la stessa frequenza e ampiezza, oppure polimorfo, in cui i potenziali appartengono alla stessa banda di frequenza, ma ogni componente ha ampiezza e frequenza diverse dalle altre.

Topografia. La topografia è legata alle varie aree cerebrali, identificate anatomicamente nei due emisferi come lobi frontale, parietale, occipitale e temporale, in cui si manifesta l'attività elettrica.

Sincronia. La sincronia è legata alle tempistiche di comparsa degli eventi nei due emisferi. Si definiscono eventi sincroni quelli che si verificano contemporaneamente nei due lati, asincroni quelli che si verificano in due momenti diversi.

Simmetria. La simmetria è riferita al modo con cui si verificano gli eventi nei due emisferi cerebrali. Il segnale EEG può essere definito simmetrico se si presenta in entrambi i lobi con le stesse caratteristiche di ampiezza, frequenza e durata. È invece asimmetrico se gli eventi presentano caratteristiche diverse nei due emisferi o si verificano in uno solo dei due.

1.2.2 Bande di frequenza

Ampiezza, morfologia, sincronia e simmetria sono molto utili per fare un'analisi del segnale EEG nel dominio del tempo, ma il più delle volte è molto utile estrarre il contenuto in frequenza per aver un maggior numero di informazioni, specie per la distinzione tra ritmi normali e ritmi anormali [12]. Questi vengono caratterizzati per mezzo delle cosiddette bande di frequenza delta, theta, alpha, beta e gamma (Figura 1.7), ad ognuna delle quali è associato uno specifico stato mentale.

Delta (1-3 Hz). Questa banda è caratterizzata da onde lente e di ampiezza elevata (20-200 μV). È associata, negli adulti, ad uno stato di coma o a stati patologici, mentre è normale nei bambini.

Theta (4-7 Hz). L'ampiezza delle onde è tra 1 e 100 μV . Questa banda è indicativa di uno stato di sonno profondo.

Alpha (8-13 Hz). L'ampiezza delle onde è tra 10 e 200 μV . Questa banda, dominante nelle aree occipitali, è visibile durante la fase di veglia, in cui il soggetto è in uno stato di rilassamento mentale, particolarmente evidente se ad occhi chiusi.

Beta (14-30 Hz). Questa banda è caratterizzata da onde rapide e di ampiezza ridotta (10-20 μV). È associata a concentrazione, attenzione, stato di allerta e svolgimento di task cognitivi ed è maggiormente visibile nelle aree temporali e parietali.

La banda beta può essere suddivisa in beta 1, banda relativa ad attenzione e concentrazione, e beta 2 relativa invece a stati patologici.

Gamma (>30 Hz). L'ampiezza delle onde è tra 10 e 20 μV . È associata a stato di allerta, elevati processi cognitivi e integrazione degli input sensoriali.

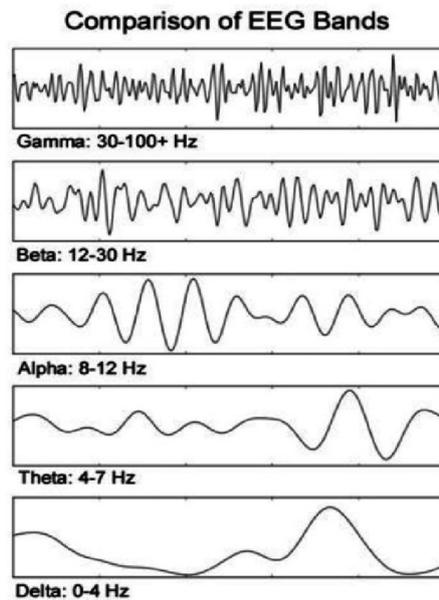


Figura 1.7: Confronto tra le bande di frequenza del segnale EEG.

1.2.3 Prelievo del segnale

L'EEG è, come già detto, una tecnica non invasiva per la registrazione dell'attività cerebrale. Per il prelievo si utilizzano gli elettrodi che rappresentano l'interfaccia tra cute e dispositivo di prelievo e hanno la funzione di trasferire la differenza di potenziale che si genera tra due punti della cute all'ingresso del sistema di acquisizione, convertendo la corrente ionica presente nel corpo umano in corrente elettrica. L'elettrodo ideale non dovrebbe generare artefatti o distorcere il segnale, quindi bisogna scegliere accuratamente il materiale che lo costituisce. Gli elettrodi Ag/AgCl sono quelli che rispondono meglio a queste esigenze in quanto il loro comportamento si avvicina molto a quello ideale [15].

Il segnale EEG è particolarmente sensibile a disturbi e artefatti, come quello da movimento o quello oculare, e spesso, pur processando adeguatamente il segnale, questo non risulta completamente pulito. Per questo motivo è fondamentale fare molta attenzione già in fase di acquisizione, in modo da limitare quanto più possibile disturbi di qualsiasi natura.

È quindi buona regola trattare bene la cute, disinfettandola e sgrassandola accuratamente prima di procedere con il posizionamento degli elettrodi, così si andranno a rimuovere eventuali contaminazioni che potrebbero influire sulla conducibilità. Passo fondamentale è poi l'utilizzo di un gel conduttivo che, riducendo l'impedenza elettrodo-cute, aumenta la conducibilità.

Altro accorgimento riguarda il posizionamento degli elettrodi, che deve essere il più preciso possibile, e le condizioni degli stessi elettrodi, se usurati potrebbero influire sulla qualità del segnale.

Inoltre, bisognerebbe evitare di effettuare le registrazioni in luoghi in cui sono presenti disturbi elettrici o elettromagnetici.

Sistema Internazionale 10-20. Il Sistema Internazionale 10-20 è un sistema standard che definisce il posizionamento degli elettrodi sullo scalpo quando si preleva il segnale EEG. In questo modo, le registrazioni effettuate su un soggetto in momenti differenti o su diversi soggetti sono facilmente riproducibili e confrontabili. La posizione degli elettrodi viene definita utilizzando tre punti di repere: il nasion (protuberanza ossea nella parte superiore del naso), l'inion (protuberanza ossea dietro la testa) e i punti pre-auricolari destro e sinistro (protuberanze ossee davanti alle orecchie).

Una volta misurate le distanze tra i punti di riferimento, utilizzando dei calibri o dei metri a nastro, gli elettrodi vengono posizionati a delle percentuali fisse di tali distanze. Nello specifico, nel Sistema 10-20 le percentuali sono il 10% o il 20% della distanza tra due punti di riferimento, da qui il nome dello standard.

La posizione di ogni elettrodo è correlata all'area sottostante, quindi ogni sito di posizionamento è identificato tramite una lettera che indica l'area da cui si andrà

a prelevare il segnale: F (frontale), Fp (prefrontale), P (parietale), T (temporale), O (occipitale) e C (centrale). La lettera è affiancata da un numero, che indica le posizioni relative: i numeri pari stanno sul lobo destro, mentre quelli dispari sul sinistro. Inoltre, più il numero è piccolo più si è vicini alla linea mediana, man mano che ci si sposta verso le zone laterali aumenta. Alcune posizioni sono definite tramite la lettera Z (Cz, Pz, Fz, Fpz) e sono quelle relative agli elettrodi localizzati in posizione medio-laterale.

In totale ci sono 21 posizioni standard, comprese quelle dei due elettrodi di riferimento A1 e A2, poste sui lobi delle orecchie, rispettivamente sinistro e destro (Figura 1.8).

Per facilitare il posizionamento degli elettrodi e per mantenerli in quella posizione durante tutta la durata della registrazione EEG si utilizza una cuffia che presenta dei fori nei punti corretti, definiti dal Sistema 10-20, con le rispettive sigle identificative. Essa è facilmente regolabile per adattarsi al soggetto che la utilizza.

Di recente è stata proposta un'estensione del sistema standard, chiamata Sistema 10-10, in cui il numero di posizioni degli elettrodi è stato aumentato a 75. Inoltre, in questo sistema gli elettrodi T3/T4 sono denominati T7/T8 e gli elettrodi T5/T6 sono denominati P7/P8 [4].

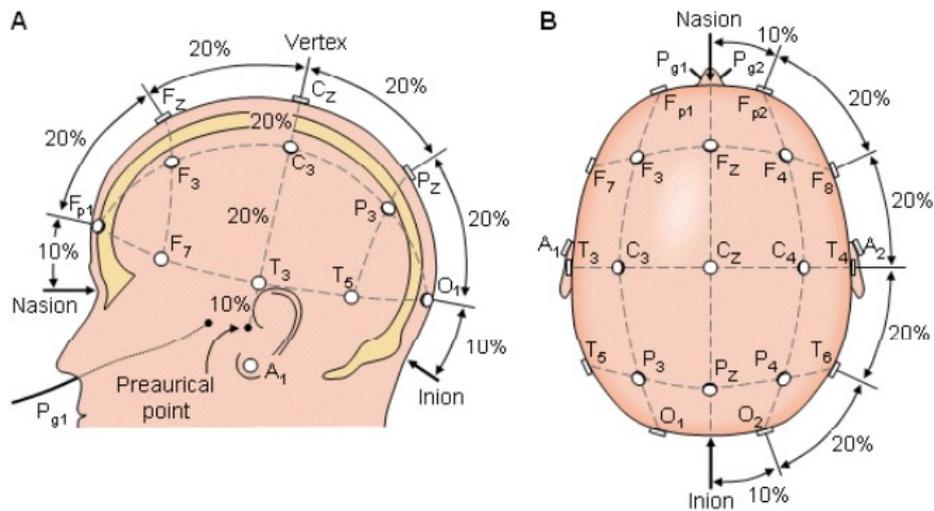


Figura 1.8: Posizione degli elettrodi secondo il Sistema Internazionale 10-20.

Montaggio Il segnale EEG, come gli altri segnali biologici, si ottiene dalla misura della differenza di potenziale tra due punti. Il prelievo può essere effettuato in due modalità, monopolare e bipolare (Figura 1.9).

Nella modalità monopolare, l'elettrodo viene posizionato sul sito attivo e il suo potenziale viene rilevato rispetto al riferimento, che di solito è un elettrodo posto sul lobo o sull'osso mastoide. In questo modo si registra un segnale per ogni elettrodo.

Nella modalità bipolare, si registrano le differenze di potenziale tra elettrodi adiacenti. Ad esempio, nel caso di tre elettrodi, di cui uno è il riferimento, si misurano le differenze tra il potenziale rilevato tra il primo elettrodo e il riferimento e quello rilevato tra il secondo elettrodo e il riferimento.

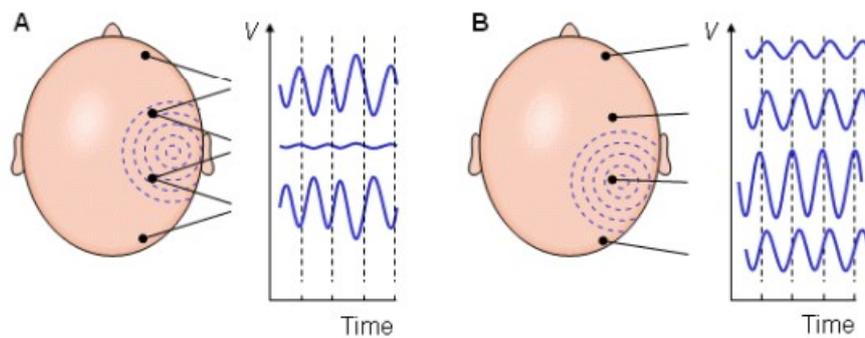


Figura 1.9: Montaggio degli elettrodi in modalità bipolare e monopolare.

1.3 Neurostimolazione e neurofeedback

Nell'ambito della neurofisiologia, oltre allo studio e alla descrizione del cervello umano, c'è grande interesse nel modularne e stimolarne l'attività per scopi di varia natura, da quello terapeutico, in caso di patologie, a quello migliorativo nei soggetti sani.

Esistono varie tecniche non invasive per il raggiungimento di questi scopi, tra cui la stimolazione magnetica transcranica e la stimolazione elettrica transcranica. Spesso si tratta però di metodi open-loop, in cui si settano i parametri della stimolazione e si mantengono fissi per tutta la durata del trattamento. Sarebbe però utile tenere conto della risposta del soggetto alla stimolazione, data la natura dinamica delle funzioni fisiologiche, al fine di ottenere dei risultati più efficaci.

In tempi più recenti, si sta cercando di sfruttare il feedback del soggetto allo stimolo fornito, cosa che caratterizza il neurofeedback e la neurostimolazione adattativa. In entrambi i casi si è davanti ad un trattamento closed-loop, in cui la risposta del paziente va a modulare uno o più parametri che si stanno monitorando. Tra le due metodologie c'è però una differenza, ovvero l'azione terapeutica fornita dalla neurostimolazione, ma non dal neurofeedback [5].

Nei paragrafi successivi si analizzano le caratteristiche di entrambe, mettendo in evidenza cosa distingue l'una dall'altra.

1.3.1 Neurofeedback

Il neurofeedback è una forma di biofeedback che monitora l'attività cerebrale per fornire un feedback al soggetto al fine di aiutarlo a regolare i meccanismi neurali che stanno alla base di un determinato comportamento o di una specifica condizione patologica.

Dal segnale EEG, prelevato tramite un sistema di acquisizione, vengono estratti uno o più parametri che vengono poi convertiti in segnali di feedback visivo o acustico e presentati al soggetto tramite uno schermo o un dispositivo simile (Figura 1.10).

Nel neurofeedback, l'attivazione cerebrale è regolata volontariamente attraverso l'apprendimento [20], dato che chi viene sottoposto al trattamento potrà valutare il proprio stato mentale ed eventualmente agire per modificarlo.

Questa tecnica è stata impiegata per trattare una serie di disturbi cognitivi, psichiatrici e neurologici, tra cui disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD), depressione e dipendenze.

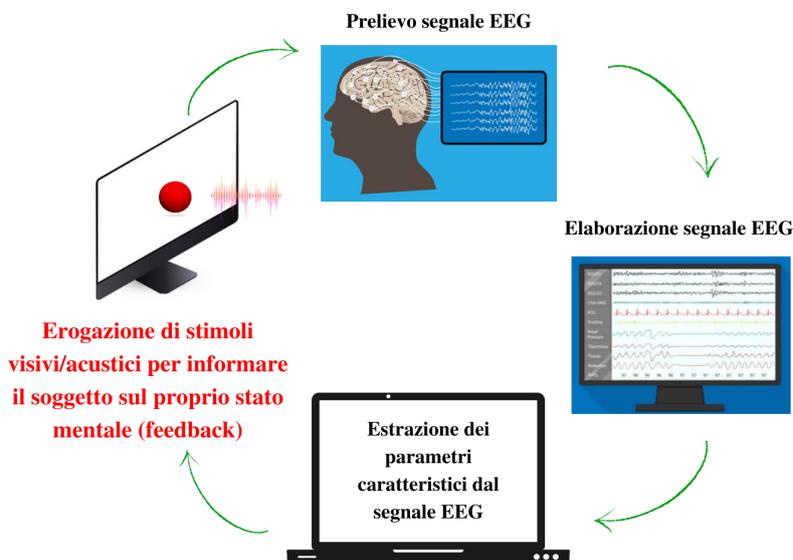


Figura 1.10: Schema a blocchi del neurofeedback.

1.3.2 Neurostimolazione adattativa

La stimolazione adattativa è una tecnica che si fonda sul principio di feedback in closed-loop, in cui si estraggono uno o più parametri elettrofisiologici del soggetto e si monitorano al fine di valutare quando e se è necessario stimolare (Figura 1.11). Le modalità con cui si effettua questo tipo di trattamento sono molto simili a quelle utilizzate nel neurofeedback, ma mentre in quest'ultimo il feedback ha il solo scopo di informare il soggetto riguardo il suo stato di attività neurale, inducendolo a controllarlo e regolarlo autonomamente, nella neurostimolazione adattativa il feedback gestisce in real time la stimolazione, che dovrà essere erogata solo quando diventa necessaria un'azione terapeutica [5].

La neurostimolazione ha quindi il vantaggio, rispetto al neurofeedback, di riuscire ad adattare il trattamento al soggetto in maniera più specifica, evitando effetti non voluti. Anche in questo caso gli stimoli possono essere di vario tipo, visivi, acustici, elettrici e tutti modulati sulla base dell'attività cerebrale o di altri parametri fisiologici, come la variabilità della frequenza cardiaca.

Un esempio di stimolo visivo potrebbe essere una luce ritmica che pulsa ad una certa frequenza, associata ad esempio ad uno dei ritmi del segnale EEG, a seconda dello scopo che si vuole perseguire.

Lo stimolo uditivo si può invece ottenere utilizzando dei brani musicali, le cui

caratteristiche vengono modificate in base ai parametri fisiologici del soggetto o generando la musica in real time tramite la conversione, effettuata con un computer, dei suddetti parametri in suoni [17].

La neurostimolazione adattativa, seppur una tecnica sviluppata abbastanza di recente, è molto promettente per il fatto di fornire una terapia creata secondo le specifiche necessità del paziente e che varia in base alla sua risposta agli stimoli. Inoltre, soprattutto utilizzando la stimolazione acustica, è possibile trattare soggetti non senzienti o con stati mentali alterati e che quindi non sono in grado di svolgere sforzi mentali di alcun tipo.

A tal proposito, risulta una tecnica utile per la trattazione di patologie e disturbi neurologici, per scopi riabilitativi, ad esempio in seguito a trauma cranico e ictus, o semplicemente per migliorare i processi cognitivi in soggetti sani.

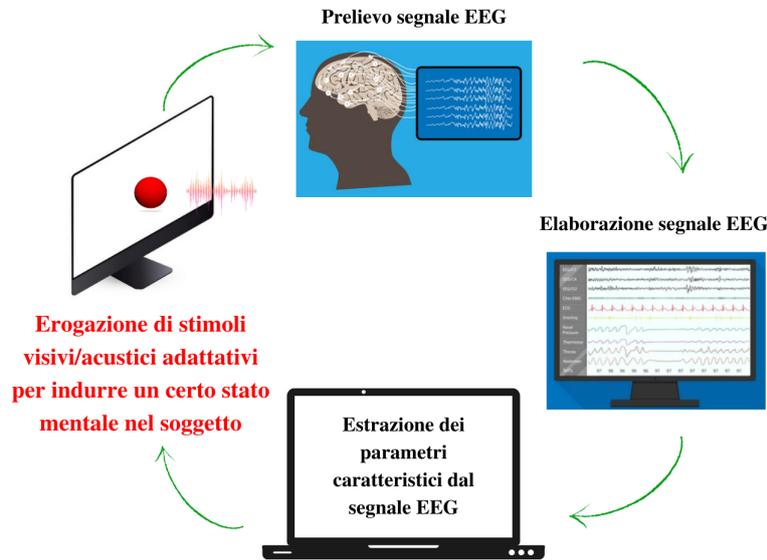


Figura 1.11: Schema a blocchi della neurostimolazione adattativa.

Capitolo 2

Materiali e metodi

2.1 Protocollo sperimentale

In questo lavoro sono stati coinvolti quattro soggetti sani (tre femmine e un maschio), di età compresa tra 21 e 25 anni, tutti studenti universitari.

La procedura utilizzata comprende due fasi, la prima di calibrazione e la seconda di stimolazione.

Durante l'esperimento ogni partecipante viene fatto sedere su una sedia comoda all'interno di una stanza in cui le distrazioni sono ridotte al minimo e in entrambe le fasi gli viene chiesto di indossare il sistema Enobio, per il prelievo del segnale, e l'Oculus.

La calibrazione, della durata totale di circa 6 minuti, viene ripetuta tre volte.

In questa fase al soggetto viene chiesto di rilassarsi per 2 minuti al fine di poter calcolare la baseline del segnale EEG e di effettuare dei calcoli matematici, mostrati nel visore, per i restanti 4.

Il fine ultimo della calibrazione è l'individuazione delle seguenti grandezze: parametro migliore per discriminare stato di riposo e stato di concentrazione, canale in cui tale distinzione è più evidente, baseline e soglie necessarie per la gestione del neurofeedback e degli stimoli uditivi nella fase di stimolazione.

Dopo aver elaborato questi dati, si passa all'esperimento di realtà virtuale vero e proprio, la cui durata è di circa 12 minuti o poco più, organizzato in due sessioni condotte in due settimane, una a settimana, in modo che ogni partecipante sia sottoposto al trattamento due volte.

2.2 Strumentazione

In questo paragrafo viene descritta la strumentazione utilizzata per raggiungere gli scopi di questo lavoro. Essa comprende l'Enobio a 8 canali con gli accessori necessari per il prelievo del segnale EEG e l'Oculus per la visualizzazione della realtà virtuale. A questi si aggiunge il computer in cui sono stati utilizzati i vari software descritti nel paragrafo successivo.

2.2.1 Enobio

L'Enobio è un dispositivo portatile e senza fili per il monitoraggio dei segnali EEG, EOG e ECG (Figura 2.1). Ha una frequenza di campionamento di 500 SPS e una larghezza di banda da 0 a 125 Hz.

Nel kit dell'Enobio sono presenti tutti i componenti necessari per il funzionamento del dispositivo:

Enobio Necbox. Si tratta del dispositivo vero e proprio. Possiede una batteria ricaricabile tramite il connettore USB di cui è dotato, un interruttore per l'accensione, una spia di funzionamento e un ingresso per collegare il connettore a 8 canali. Infine, nella parte posteriore è presente una porzione di velcro per l'attacco del dispositivo alla cuffia in neoprene.

Connettore a 8 canali. Il connettore è costituito da 10 cavi, 8 per il monitoraggio del segnale EEG e 2 di riferimento (CMS e DRL). Alla fine di ogni cavo è presente un attacco compatibile con gli elettrodi utilizzati per il prelievo del segnale.

Chiavetta Wi-Fi USB. Consente la connessione continua alla rete Internet.

Spina di alimentazione. Necessaria per ricaricare il dispositivo.

Per il prelievo del segnale EEG sono anche necessari i seguenti accessori (Figura 2.2):

Elettrodi. Nello specifico, sono stati utilizzati gli NG Geltrode, elettrodi ad avvitamento realizzati in materiale plastico; nella porzione inferiore si inserisce il gel conduttivo, mentre in quella superiore è presente un disco di 4mm di diametro in Ag/AgCl sinterizzato ed una clip per attaccare l'elettrodo al connettore.



Figura 2.1: Enobio a 8 canali.

Elettrodi adesivi. Si tratta di elettrodi pregelificati, utilizzati per collegare i due riferimenti CMS e DRL.

Cuffia in neoprene. La cuffia presenta i fori in cui vanno posizionati gli elettrodi secondo il sistema 10-10.

Gel conduttivo. Si tratta di un gel idrosolubile che favorisce una migliore conduzione, riducendo l'impedenza elettrodo/cute.

Siringa curva. Si utilizza per iniettare il gel all'interno degli elettrodi.



(a) Connettore a 8 canali.



(b) Elettrodi NG Gel-trode.



(c) Elettrodi adesivi.

Figura 2.2: Componenti e accessori del kit Enobio.

2.2.2 Oculus Quest 2

Per questo lavoro è stato utilizzato il Meta Quest 2 (Figura 2.3). Si tratta di un visore per realtà virtuale, che può essere utilizzato come dispositivo stand-alone, grazie al sistema operativo presente al suo interno basato su Android, o collegato ad un computer, tramite il cavo specifico, in cui è in esecuzione un software compatibile.

Di recente, è stata aggiunta la possibilità di utilizzare il cosiddetto “Air Link”, che rende possibile la visualizzazione di giochi da computer direttamente sul visore, tramite connessione Wi-fi.



Figura 2.3: Meta Quest 2: visore e controller.

L’Oculus consente di eseguire ambienti virtuali totalmente immersivi, in cui è possibile muoversi, camminare e interagire con gli oggetti presenti, oltre che sentire suoni e musiche, grazie ai due altoparlanti integrati.

Il visore è dotato di un pannello LCD con una risoluzione, per occhio, di 1832×1920 e una frequenza di aggiornamento delle immagini tra 72 e 120 Hz [9]. Per un’esperienza più realistica, il soggetto immerso in questi spazi riesce ad avere la percezione del corpo, delle mani e della testa, in quanto il visore ne tiene traccia (Figura 2.4). Viene utilizzato un tracciamento inside-out a sei gradi di libertà tramite quattro fotocamere, le informazioni provenienti da queste ultime vengono elaborate per determinare una posizione precisa del dispositivo nell’ambiente esterno.

Al visore sono abbinati due controller, dotati di accelerometri e giroscopi, che permettono di agire nel mondo virtuale e interagire con tutti gli elementi che lo costituiscono.

Inoltre, è possibile creare la propria applicazione con specifici software, ad esempio Unity, ed eseguirla sull’Oculus, semplicemente abilitando la modalità sviluppatore.



Figura 2.4: Schermata principale di Meta sull'Oculus, in cui si ha la percezione delle mani nell'ambiente virtuale.

2.3 Software

In questo paragrafo vengono descritti tutti i software utilizzati per raggiungere i risultati di questo lavoro. Nello specifico, il software NIC2 è stato impiegato per la visualizzazione del segnale EEG e il suo collegamento con Matlab ha consentito il prelievo e la successiva elaborazione in real time. La parte di processing è stata realizzata in Matlab, utilizzando specifici toolkit e librerie. Con Unity si è progettato lo scenario di realtà virtuale, visualizzato poi sul visore Oculus.

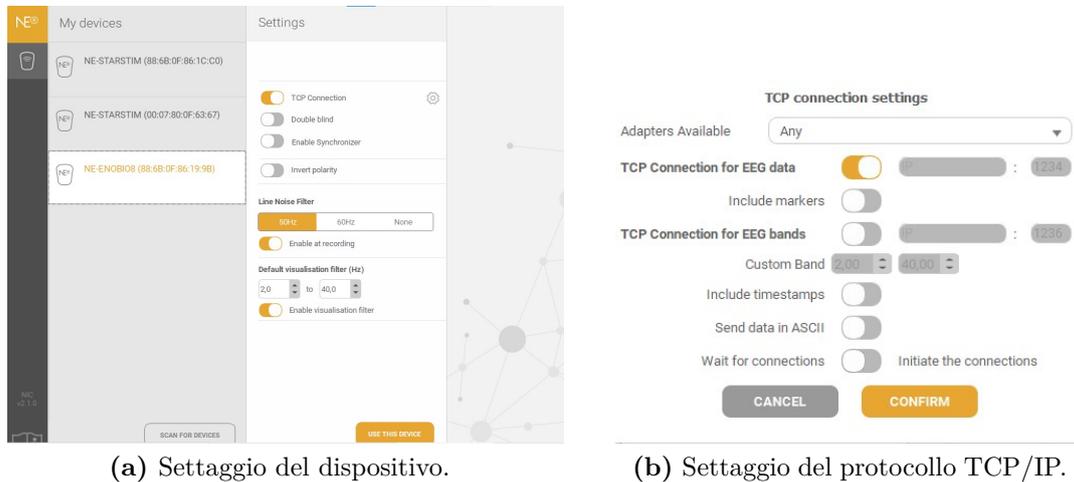
2.3.1 NIC2

NIC2 è un software della Neuroelectrics, realizzato per gestire i dispositivi Enobio e Starstim da un computer. Consente di monitorare i segnali EEG o gli esperimenti in cui è prevista la stimolazione elettrica transcranica. Per collegarlo ad uno dei dispositivi compatibili si può scegliere tra tre modalità: cavo USB, bluetooth e Wi-fi.

Dopo aver selezionato il dispositivo con cui far avvenire la connessione tramite il suo indirizzo MAC, compare una finestra in cui è possibile abilitare o disabilitare il protocollo TCP/IP, utile per inviare i dati prelevati ad altri software, ad esempio Matlab, la modalità "double blind", il sincronizzatore oppure invertire la polarità. Inoltre, si possono impostare il filtro che rimuove l'interferenza di rete, a 50 Hz o a 60 Hz, e un filtro per la visualizzazione, di cui si possono scegliere le frequenze di taglio (Figura 2.5).

Quando si abilita il TCP/IP è possibile settare ulteriori impostazioni, come ad esempio l'invio dei dati in formato ASCII, oppure la possibilità di inserire dei

marker. In particolare si possono inviare 9 marker, ognuno associato ai tasti da 1 a 9 della tastiera, qualora uno di questi venga premuto sul tracciato compare il numero associato al campione corrispondente. (Figura 2.5).



(a) Settaggio del dispositivo.

(b) Settaggio del protocollo TCP/IP.

Figura 2.5: Connessione con il dispositivo.

Terminata la fase di settaggio, si procede con la definizione del protocollo di acquisizione e/o stimolazione, di cui l'utente può impostare il nome e la durata. Nella stessa schermata è riportata anche l'immagine di uno scalpo con la posizione degli elettrodi definita secondo il sistema 10-10. A partire da questo diagramma si possono scegliere le derivazioni da associare a tutti e 8 i canali o solo ad alcuni di essi. Il montaggio definito sul NIC riflette quello degli elettrodi fisici sulla cuffia posta sullo scalpo del soggetto (Figura 2.6).

In questa fase si può anche scegliere il formato del file tra quelli disponibili in cui verranno salvati i dati prelevati, ovvero .easy, .edf, .nedf e .sdeeg.

Per trasferire i dati acquisiti ad altri software, oltre al protocollo TCP/IP, si può utilizzare anche il Lab Streaming Layer (LSL), abilitandolo dalla schermata di settaggio descritta in precedenza.

Una volta caricato il protocollo apparirà la schermata Liveview (Figura 2.7), nella quale si può monitorare il tracciato EEG sui canali definiti nel modello di montaggio e, se impostato, l'esperimento di stimolazione.

Per la visualizzazione del segnale viene data la possibilità di impostare il canale di riferimento (CMS o uno degli altri canali utilizzati), la finestra temporale in secondi e la scala di ampiezza in $\mu\text{V}/\text{div}$. Nella parte superiore della schermata si può dare avvio al protocollo, metterlo in pausa e verificare il tempo trascorso dal suo inizio.

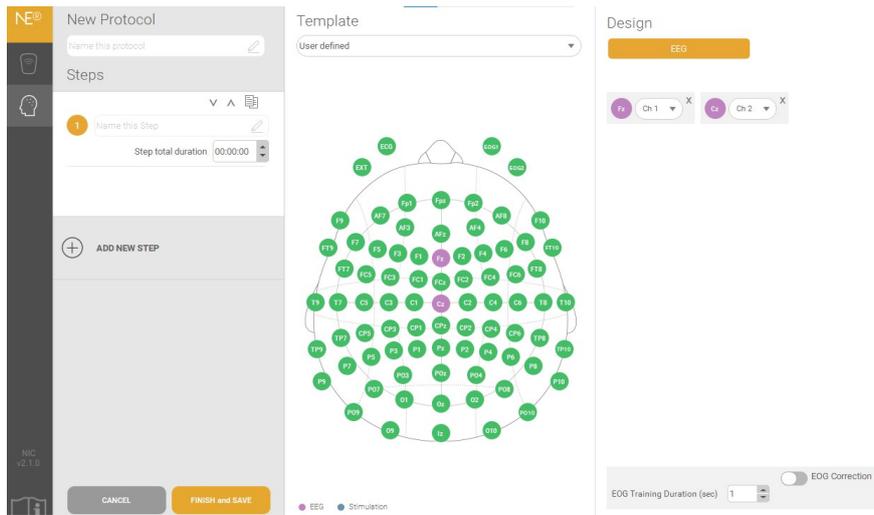


Figura 2.6: Schermata per il settaggio del protocollo.

Inoltre, sono presenti degli indicatori per ognuno dei canali utilizzati, che danno un'informazione sulla bontà del segnale che si sta acquisendo. Il controllo sulla qualità avviene tramite il calcolo del quality index (QI), utilizzato poi per la definizione del codice colore associato ad ogni canale: verde (QI = 0.0 - 0.5, segnale di ottima qualità), arancione (QI = 0.5 - 0.8, segnale di buona qualità), rosso (QI = 0.8 - 1, segnale di pessima qualità).

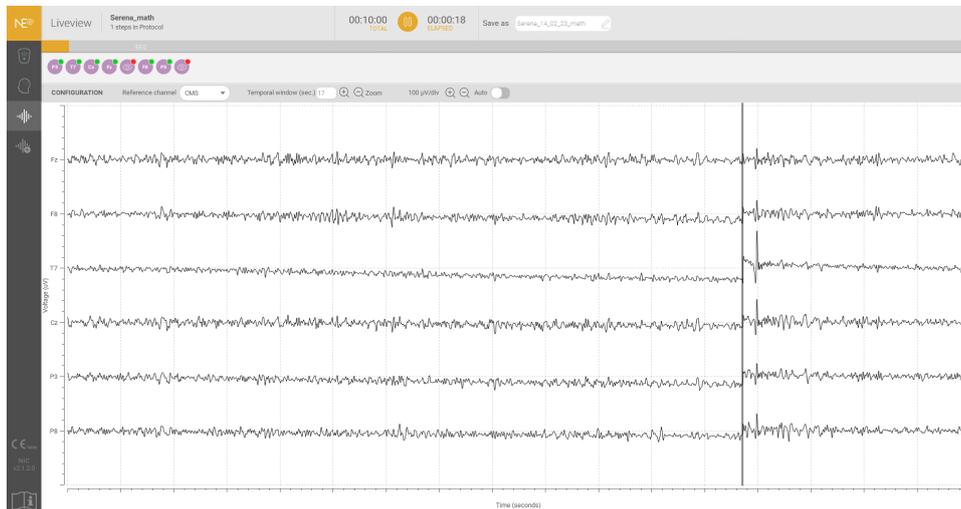


Figura 2.7: Schermata per la visualizzazione del tracciato EEG.

2.3.2 Unity

Unity è una piattaforma sviluppata da Unity Technologies, utilizzata per la creazione in real time di giochi e simulazioni interattive in ambienti 3D e 2D.

Nel tempo è stato impiegato anche in altri ambiti oltre quello dei videogiochi, ad esempio nell'industria del cinema e dell'automotive o nel campo dell'ingegneria.

Ha il vantaggio di poter essere utilizzato anche da chi non possiede grandi conoscenze di programmazione, in quanto consente di effettuare un certo numero di azioni attraverso l'editing. Altro punto che semplifica il suo utilizzo è la presenza dello Unity Asset Store, in cui ogni sviluppatore può mettere a disposizione o vendere ad altri le risorse e gli ambienti che ha creato.

Per gli utenti più esperti che desiderano realizzare progetti più complessi e definire azioni specifiche, il linguaggio di programmazione da utilizzare è C# (C Sharp), un linguaggio a oggetti. Per la scrittura degli script si utilizza invece Visual Studio, un ambiente di sviluppo realizzato da Microsoft che supporta diversi linguaggi di programmazione tra cui C#, C++, Java e JavaScript.

Interfaccia Unity. Di seguito vengono riportati i principali componenti dell'editor di Unity ed evidenziati in Figura 2.8:

- *Hierarchy*: contiene tutti i GameObject presenti nella scena, ovvero tutti gli elementi utilizzati nel progetto, che possono includere da una semplice sfera fino ad oggetti più complessi, compresi audio o videocamere.
- *Game* è la finestra in cui è possibile vedere, attraverso le telecamere inserite nella scena, la simulazione del gioco; quest'ultimo inizia quando si fa click sul tasto di riproduzione.
- *Scene* è la scena all'interno della quale è consentito muoversi e vedere tutto ciò che è stato inserito al suo interno, con una prospettiva bidimensionale o tridimensionale, a seconda del tipo di progetto che si sta creando.
- *Inspector* è la finestra in cui si possono visualizzare e modificare le proprietà del GameObject selezionato. Ogni volta che si seleziona un GameObject diverso anche la finestra Inspector cambierà.
- *Project* contiene le risorse presenti nel progetto, ad esempio cartelle, materiali e script.
- *Console* è il pannello di comunicazione con l'utente in cui, in fase di esecuzione del gioco, compaiono eventuali errori o messaggi generati dall'editor.

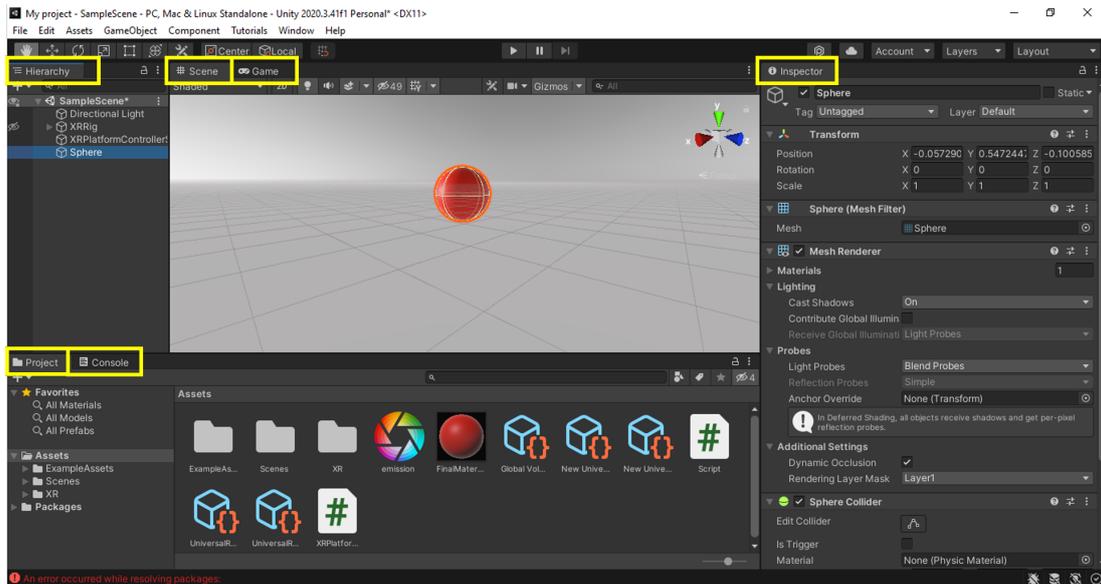


Figura 2.8: Interfaccia Unity.

2.3.3 Toolkit di Matlab

Per la fase di processing dei segnali EEG, sia offline che in real time, è stato impiegato Matlab. Nello specifico in questa sezione vengono descritte due delle librerie utilizzate, rispettivamente, per l'importazione del segnale precedentemente acquisito e per la gestione del software NIC da Matlab, ovvero EEGLAB Plugin e MatNIC.

EEGLAB Plugin. L'EEGLAB Plugin è un'estensione del toolbox EEGLAB di Matlab, sviluppata da Neuroelectrics, che consente di caricare in Matlab i file generati dal NIC e contenenti i segnali EEG prelevati tramite l'Enobio o lo Starstim. Comprende la funzione *pop_nedf* per importare i file di tipo binario (.edf e .nedf) e la funzione *pop_easy* per i file di testo (.easy), entrambe forniscono il segnale, in nV, per tutti i canali utilizzati, il numero di campioni e le derivazioni scelte nel montaggio. Per poter caricare i file sopraccitati è necessario che sia presente anche il file .info, che contiene tutte le informazioni relative all'acquisizione.

MatNIC. MatNIC è un insieme di funzioni che permette di gestire da Matlab il NIC e i dispositivi ad esso associati, ovvero Enobio e Starstim.

Il controllo da remoto avviene sfruttando il protocollo TCP/IP, che richiede la presenza di un client che manda i dati e di un server che “ascolta” e li riceve, oltre che di una porta e di un indirizzo IP, il quale identifica in maniera univoca il computer.

In questo caso, il client è Matlab, il server è il NIC, che si connettono attraverso la porta 1235 e l'indirizzo IP è quello del dispositivo in cui sta avvenendo la connessione. Quest'ultima si definisce utilizzando la funzione "MatNICConnect", che riceve in input l'host, cioè l'indirizzo IP, e fornisce in uscita tre variabili: *ret*, *status* e *socket*. Il valore di *ret* indica se la connessione è avvenuta correttamente ($ret = 0$) o meno ($ret < 0$), il *socket*, invece, identifica la connessione.

Una volta stabilito il collegamento, si possono utilizzare le altre funzioni del MatNIC a disposizione per dar avvio alla registrazione del segnale EEG o interromperla, gestire i parametri della stimolazione e avviare il protocollo LSL. Tutte richiedono in ingresso il *socket* ricavato precedentemente.

2.4 Protocolli di comunicazione

Dopo aver descritto l'hardware e i software utilizzati in questo lavoro, è necessario mettere in evidenza come questi comunicano tra loro, ovvero tramite specifici protocolli di comunicazione.

L'applicazione sviluppata prevede due momenti:

- fase "open-loop" di calibrazione, nella quale si registrano i segnali EEG e si elaborano offline per estrarre parametri significativi specifici per ogni soggetto. Il segnale EEG viene registrato e salvato in un'apposita cartella del computer nei formati .nedf e .easy da cui può essere importato in Matlab tramite la funzione di EEGLAB Plugin ed elaborato;
- fase "closed-loop", in cui da Matlab si dà l'avvio ad un nuovo protocollo di acquisizione del segnale EEG sul NIC, tramite le funzioni del MatNIC. A questo punto i dati dell'EEG arrivano un campione per volta a Matlab, trasferiti tramite il protocollo LSL. Questi dati vengono filtrati ed elaborati su Matlab e quindi inviati a Unity attraverso il protocollo TCP/IP. In ambiente Unity, i dati in arrivo servono per modulare gli stimoli visivi e uditivi all'interno dello scenario di realtà virtuale, visualizzato dall'utente attraverso l'Oculus.

In Figura 2.9 si evidenziano i protocolli di comunicazione dell'applicazione. Di seguito verrà fatta una breve descrizione dei protocolli TCP/IP ed LSL alla base del closed-loop.

Transmission Control Protocol/Internet Protocol (TCP/IP).

TCP/IP sta per "Transmission Control Protocol/Internet Protocol" ed è il protocollo principale utilizzato su Internet, in grado di fornire una comunicazione

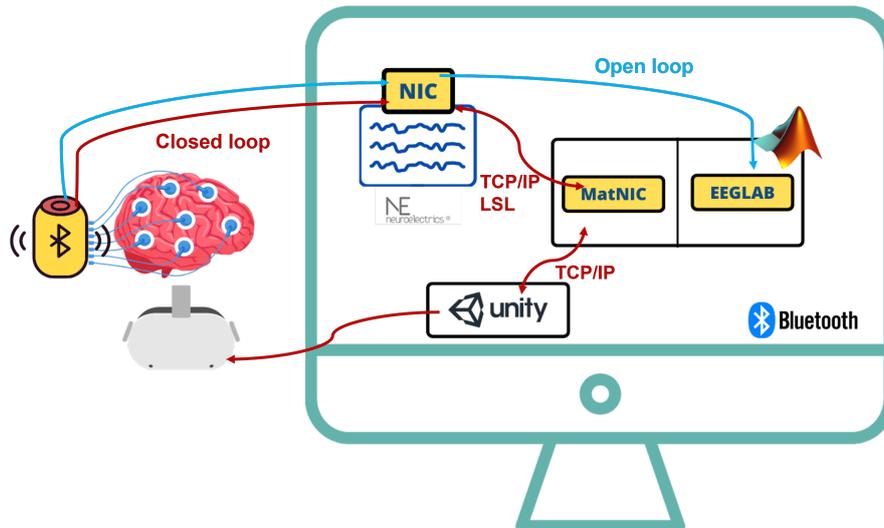


Figura 2.9: Protocolli di comunicazione dell'applicazione.

affidabile e di garantire che i dati siano consegnati senza errori e nell'ordine corretto tra applicazioni eseguite su macchine che "si parlano" attraverso un indirizzo IP. Ad oggi è il protocollo di rete più popolare, quindi risulta ben supportato da quasi tutti i sistemi informatici e hardware di rete.

Questo protocollo di rete definisce come i dati vengano instradati attraverso una rete e ricevuti da un hardware specifico, come ad esempio adattatori di rete, router e altro.

Da un punto di vista tecnico, il TCP/IP è progettato in modo tale da assegnare ad ogni computer o dispositivo in rete un indirizzo IP univoco (indirizzo del protocollo Internet), a sua volta ogni indirizzo IP può aprire una connessione su più porte, da un minimo di una ad un massimo di 65535 porte diverse per l'invio e la ricezione di dati a o da un qualsiasi altro dispositivo di rete.

Uno degli aspetti che rende affidabile il TCP/IP risiede nel fatto che l'indirizzo IP identifica in modo univoco il computer o il dispositivo sulla rete e il numero di porta identifica una connessione specifica tra un dispositivo e un altro; si genera dunque una linea di comunicazione bidirezionale privata tra dispositivi riferiti da un indirizzo IP.

Nelle comunicazioni TCP/IP è necessaria la presenza di un dispositivo che avvii la connessione, definito *client*, e il *server*, che invece è il computer che "ascolta" tutte le connessioni in arrivo dai vari client.

Per come è stato designato il protocollo, è necessario che il client conosca sia l'indirizzo IP di qualsiasi server a cui vuole connettersi che il numero di porta attraverso

cui desidera inviare e ricevere dati a seguito dell'apertura di una connessione. Dal suo canto, il server deve solo ascoltare le connessioni ed eventualmente accettarle o rifiutarle. Una volta stabilita la connessione tramite una porta TCP/IP tra un client e un server, i dati possono essere inviati in entrambe le direzioni attraverso la rete [21].

Sebbene il protocollo TCP/IP sia stato originariamente progettato per l'utilizzo su Internet, può essere utilizzato per la comunicazione tra dispositivi all'interno di una rete locale (LAN) senza connessione a Internet. Il protocollo può essere utilizzato perfino per la comunicazione tra un client e un server su uno stesso computer, indipendentemente dalla presenza di una connessione a Internet, in quest'ultimo caso è presente un'applicazione client-server sullo stesso computer, dove il server è in esecuzione su una porta specifica e il client si connette a quella porta utilizzando l'indirizzo IP del computer stesso (solitamente 127.0.0.1, anche noto come "localhost").

Per quanto riguarda questo lavoro di tesi, è stato applicato quest'ultimo caso, ovvero su uno stesso computer è in esecuzione un'applicazione client-server.

Lab Streaming Layer (LSL).

Si tratta di un sistema open source per lo streaming, la ricezione, la sincronizzazione e la registrazione di flussi di dati, che possono essere file audio, motion capture e segnale EEG acquisiti tramite diversi dispositivi.

Il protocollo di comunicazione prevede l'utilizzo della libreria liblsl e può essere gestito tramite diversi linguaggi di programmazione, tra cui C, C++, Python, Java, C#, Matlab, e su diverse piattaforme (Mac, Windows, Unix).

In particolare, questo protocollo include un insieme di strumenti specifici, tra cui un programma di registrazione e degli importatori di file che rendono i dati provenienti da una certa gamma di hardware (tra cui anche l'Enobio) disponibili in rete. La libreria liblsl fornisce le seguenti astrazioni ai software che funzionano come client [13] :

- *immettere flussi di dati sulla rete.* Tale processo viene definito anche 'stream outlet', in cui i dati vengono trasferiti un campione alla volta o in blocchi (chunk) sulla rete. Questi dati possono arrivare da uno o più canali, avere una certa frequenza di campionamento e formati diversi (ad esempio interi, float, stringhe). Oltre al trasferimento dei dati grezzi, si trasferiscono anche i metadati, ovvero dati in formato XML contenenti informazioni sullo stream;
- *ricevere flussi di dati da un outlet.* Oltre alla trasmissione dei dati grezzi sulla rete, questo protocollo permette di ricevere dati da un outlet, processo definito 'stream inlet'. Attraverso quest'ultimo è possibile recuperare i campioni

dallo stream mantenendo l'ordine con cui sono stati trasmessi, richiedendo eventualmente una ritrasmissione qualora alcuni campioni siano andati persi nella trasmissione. Oltre ai campioni, è possibile ottenere i metadati in formato XML;

- *funzioni di query*. Al fine di semplificare la raccolta dei dati, l'LSL fornisce delle funzionalità di query, cioè funzionalità di richiesta, basate sul contenuto dei dati: possono essere fatte query "per nome" dei dati, "per tipo" di dati, oppure in base ai metadati;
- *clock integrato*, che consente di contrassegnare gli istanti temporali corrispondenti ai campioni trasmessi.

2.5 Scenario di realtà virtuale

La progettazione dello scenario di realtà virtuale parte dall'idea di voler creare un ambiente che ricordasse ai soggetti uno studio o un luogo di lavoro, in cui svolgere le mansioni quotidiane che richiedono un certo grado di attenzione. Questa scelta ha l'obiettivo di immergere i partecipanti in uno scenario simile a quello reale, che sia familiare e al contempo confortevole, in cui concentrarsi diventa più semplice e immediato.

Non si tratta infatti di un ufficio grigio e sterile, che potrebbe risultare pesante e noioso, ma di una stanza in cui sono presenti elementi che trasmettono al soggetto una certa tranquillità (Figura 2.10), che sicuramente avrà un effetto positivo sul raggiungimento di un maggiore stato di concentrazione.

Sono dunque stati inseriti oggetti che rimandano all'idea di lavoro e di studio, quali una scrivania, uno schermo e vari libri, ma allo stesso tempo sono presenti un divano, un camino e ornamenti di vario tipo. A questi, si aggiunge una vetrata da cui il soggetto può scorgere un paesaggio naturale, elemento che trasmette calma e induce uno stato di benessere maggiore.

Molte ricerche dimostrano infatti che mettere i soggetti nelle condizioni di potersi rilassare, giova ai processi cognitivi e dunque all'aumento dei livelli di concentrazione.

Per intensificare questo effetto, durante l'intera fase di stimolazione in realtà virtuale viene riprodotta una musica calma e rilassante, che ha allo stesso tempo la funzione di rendere le varie sessioni più immersive, limitando ulteriormente gli eventuali disturbi provenienti dall'esterno.



(a) Vista laterale sinistra.



(b) Vista frontale.



(c) Vista laterale destra.

Figura 2.10: *Scenario di realtà virtuale.*

Capitolo 3

Acquisizione del segnale e processing

3.1 Acquisizione del segnale EEG

In questa sezione vengono descritte le modalità con cui è stata effettuata l'acquisizione del segnale EEG, che è una delle parti principali di questo lavoro e a cui tutti i soggetti sono stati sottoposti più volte.

Sul software NIC si è partiti dalla definizione di due diversi protocolli, ognuno associato ad una fase dell'esperimento, il primo alla calibrazione e il secondo al training in real time. I due protocolli presentano aspetti comuni relativi al settaggio delle impostazioni del dispositivo, ma differiscono per il numero di derivazioni scelte e quindi per il montaggio degli elettrodi.

Il sistema di acquisizione utilizzato è l'Enobio a 8 canali, al quale è associato il NIC per il monitoraggio e la registrazione dei segnali EEG, entrambi sono stati descritti nel dettaglio nel Capitolo 2.

Per collegare il dispositivo al NIC è stata scelta la connessione bluetooth ed inoltre è stato abilitato il protocollo TCP/IP nell'apposita sezione per consentire il trasferimento dei dati ad altri software. Relativamente alle impostazioni di filtraggio, è stato abilitato il filtro a 50 Hz per la rimozione dell'interferenza di rete e un filtro passa banda con frequenza di taglio inferiore pari a 4 Hz e superiore pari a 30 Hz per la visualizzazione.

3.1.1 Protocollo di acquisizione in open-loop

Le acquisizioni descritte in questa sezione rappresentano la prima parte dell'esperimento, il cui scopo è quello di misurare la baseline e valutare eventuali differenze

tra la fase in cui il soggetto è rilassato, la baseline appunto, e quella in cui si sta concentrando.

Il segnale prelevato è stato elaborato offline e da esso sono stati estratti i parametri utilizzati poi nella calibrazione.

In Figura 3.1 è riportato il montaggio degli elettrodi sul NIC che riflette quello realizzato sullo scalpo dei soggetti (Figura 3.2).

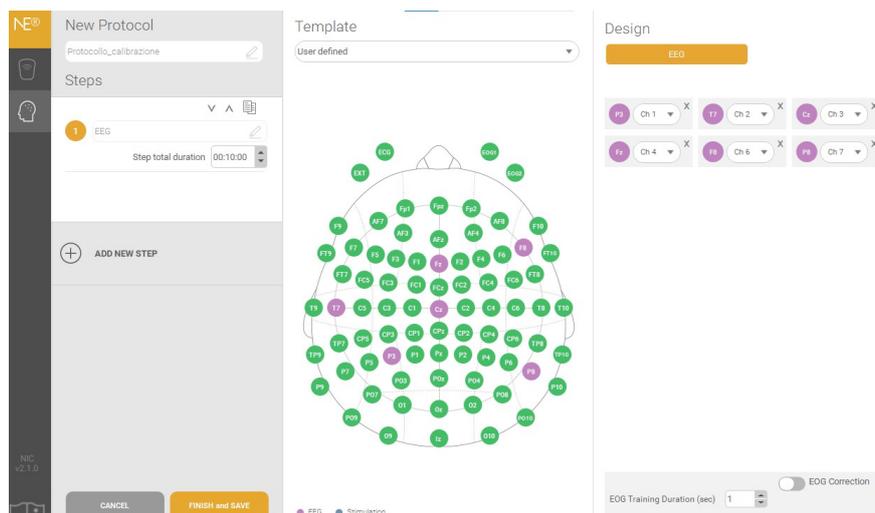


Figura 3.1: *Settaggio dei canali sul NIC per la fase di calibrazione.*

Per il prelievo sono stati utilizzati gli elettrodi NG Geltrode, la cuffia in neoprene in cui sono definite le posizioni degli elettrodi secondo il sistema 10-10 e il connettore a 8 canali, di cui solo sei sono stati utilizzati.

La scelta delle derivazioni da cui effettuare l'acquisizione è ricaduta su P3, T7, P8 e F8, che da letteratura risultano le migliori per l'osservazione dello stato di concentrazione [23] [19], e su Cz e Fz che, in alcuni prelievi da noi effettuati negli studi che precedono l'inizio dei protocolli sperimentali veri e propri, hanno dato dei buoni risultati nell'ottica di distinguere lo stato di concentrazione da quello di riposo.

Durante il prelievo, ai soggetti viene fatto indossare il visore Oculus, in cui è proiettato lo scenario che riproduce uno studio, e gli viene chiesto di rilassarsi per 2 minuti e di effettuare le addizioni matematiche che compaiono sullo schermo per i successivi 4, per una durata totale del protocollo di circa 6 minuti.

Il tutto avviene in una stanza priva di distrazioni, in cui i partecipanti vengono fatti accomodare su una sedia, mantenendo una posizione il più confortevole possibile.

L'inizio della registrazione del segnale EEG è preceduta da una fase di assestamento, in cui si verifica la bontà del tracciato, sia visivamente che tramite gli indicatori

presenti nella schermata Liveview del NIC, che forniscono una stima della qualità del segnale tramite il calcolo dell'indice di qualità (QI).

Una volta verificato che tutto funzioni correttamente e che il segnale sia per lo più privo di artefatti, si procede con la registrazione che viene avviata manualmente dal NIC, con l'apposito tasto.

Il segnale EEG prelevato viene salvato in una specifica cartella del computer, sia in formato .nedf che in formato .easy, e a questo punto, con le funzioni di EEGLAB Plugin, può essere importato in Matlab ed elaborato.

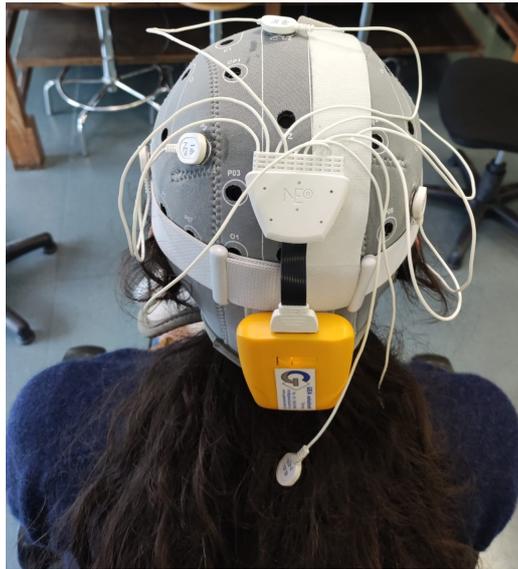


Figura 3.2: Montaggio elettrodi per la fase di calibrazione.

3.1.2 Protocollo di acquisizione in closed-loop

La seconda fase di questo lavoro in cui si effettua il prelievo del segnale è quella relativa al training con realtà virtuale in cui i soggetti vengono stimolati con lo scopo di ottenere un aumento di concentrazione.

Sia l'acquisizione del segnale che la sua elaborazione avvengono in real time, in quanto la neurostimolazione e il neurofeedback a cui i partecipanti sono sottoposti richiedono l'aggiornamento in tempo reale dei parametri fisiologici del soggetto, che in questo caso sono rappresentati dall'attività neurale.

Per gestire questa stimolazione closed-loop, si utilizza un solo canale, che preleva il segnale EEG dalla derivazione che è risultata essere migliore alla fine della calibrazione, tra le sei testate (P3, T7, Cz, Fz, F8 e P8).

Quindi, terminata la calibrazione ed estratti i parametri utili, si modifica il montaggio degli elettrodi sia sullo scalpo del soggetto (Figura 3.3) che sul NIC e si

crea un nuovo protocollo (Figura 3.4).

Quest'ultimo avrà una durata di circa 12 minuti, durante i quali sono proposti due round, ognuno costituito da 60s in cui il soggetto deve rilassarsi e da due livelli, di durata complessiva di 4 minuti, in cui al soggetto è richiesto di concentrarsi nella risoluzioni di calcoli matematici. L'intero training è accompagnato da una musica rilassante e, solo nel secondo round, da suoni binaurali.

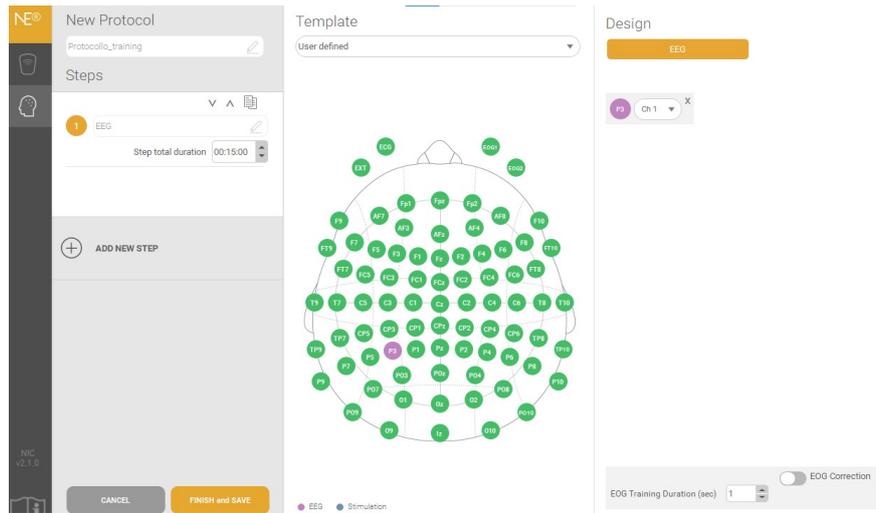


Figura 3.3: Settaggio del canale migliore sul NIC per la fase di training.



Figura 3.4: Montaggio elettrodo migliore per la fase di training.

Anche in questo caso, prima di iniziare con la registrazione del segnale si attende che il soggetto sia seduto comodamente, che non ci siano particolari elementi di distrazione e che il tracciato appaia quanto più "pulito" possibile.

A questo punto può essere avviata la registrazione, ma adesso il tutto viene gestito da remoto tramite Matlab, sfruttando le funzioni del toolkit MatNIC per la connessione NIC/Matlab, per il caricamento e l'avvio del protocollo.

Per la trasmissione in real time a Matlab dei dati ricevuti dal sistema Enobio si utilizza il metodo Lab Streaming Layer (LSL), che bisogna abilitare sul NIC nella fase di settaggio del protocollo (Figura 3.5).

In questo modo il NIC crea un outlet LSL a cui il client, ovvero Matlab, deve collegarsi per poter ricevere i dati EEG. I valori ricevuti sono espressi in μV e sono compresi in un range che va da -400000 a $+400000$. Inoltre, il sistema LSL garantisce una precisione di sincronizzazione di 1 ms, quindi si adatta perfettamente alla trasmissione dei dati in real time.

The screenshot shows a configuration window for the Lab Streaming Layer (LSL) protocol. It is divided into several sections:

- File formats:** Contains four toggle switches for file formats: `.nedf` (checked), `.easy` (checked), `SD File` (unchecked), and `.EDF+` (checked).
- Output Directory:** A text field containing the path `C:/Users/Utente/Documents/NIC/`.
- Key Markers:** A grid of nine key markers, labeled Key 1 through Key 9, each with a keyboard icon and an empty text input field for a key name.
- LSL Server:** A section with a checked toggle switch. It includes:
 - An "Outlet for Lab Streaming Layer" text field containing the value `EEG`.
 - Two "Markers Lab Streaming Layer" options, each with an unchecked toggle and a text field for a stream name: `LSLMarkersInletStreamName1` and `LSLMarkersInletStreamName2`.
- Notice:** A yellow warning icon followed by the text: "Notice! For experiments requiring LSL on, we strongly recommend connecting to your local network through an Ethernet cable."
- OK:** A large orange button at the bottom right.

Figura 3.5: Finestra per abilitare il protocollo LSL.

3.2 Processing del segnale

In questa sezione si riporta la descrizione dei metodi utilizzati per elaborare il segnale EEG, dal filtraggio, per la rimozione di artefatti e disturbi, all'estrazione dei parametri, per distinguere gli stati di riposo e concentrazione e decretare in quale canale questa distinzione è maggiormente visibile.

3.2.1 Filtraggio

Il segnale EEG è complesso da interpretare per via della sua natura non lineare e non stazionaria. La sola ispezione visiva del tracciato non basta per poter estrarre delle informazioni utili, soprattutto per via del fatto che al segnale grezzo (Figura 3.6) sono sovrapposti altri segnali non cerebrali, come gli artefatti oculari (EOG), gli artefatti derivanti dai movimenti dei muscoli facciali (EMG), l'interferenza di rete o i disturbi generati da un cattivo montaggio degli elettrodi.

Per questo motivo, è fondamentale sottoporre il segnale ad un adeguato filtraggio prima di procedere con l'estrazione di eventuali parametri.

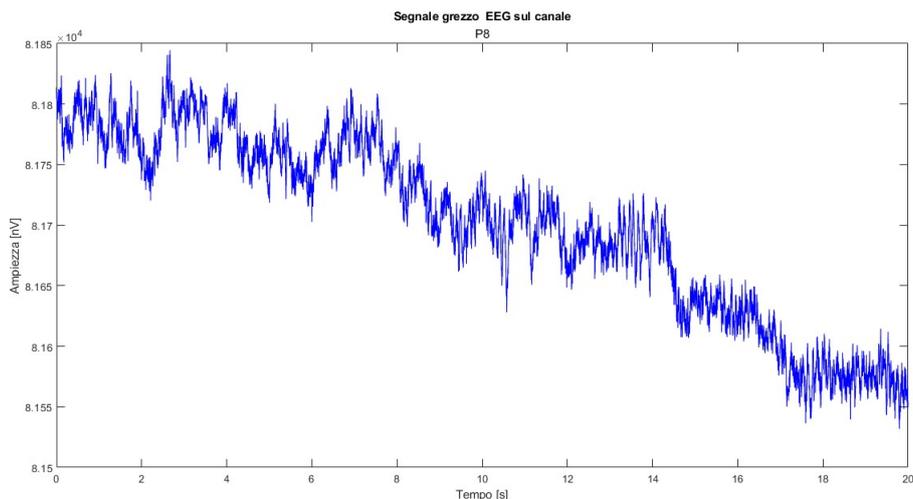


Figura 3.6: Segnale EEG grezzo.

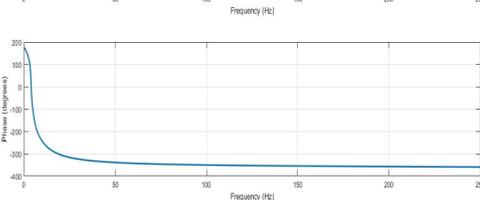
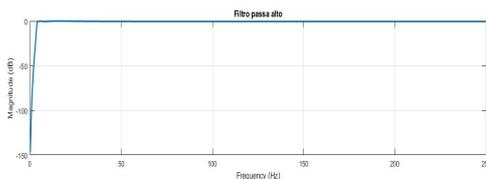
In questo lavoro, si è deciso di utilizzare due filtri (Figura 3.7):

- *Filtro passa alto (FPA)* con frequenza di taglio a 4 Hz, in modo da rimuovere la componente continua e il rumore a bassa frequenza.
- *Filtro passa basso (FPB)* con frequenza di taglio a 30 Hz, così da limitare superiormente la banda del segnale, attenuando anche il disturbo a 50 Hz.

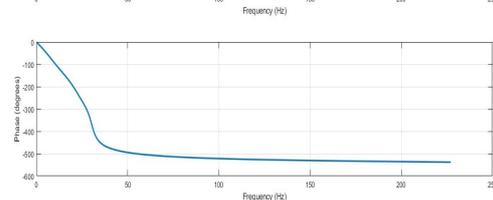
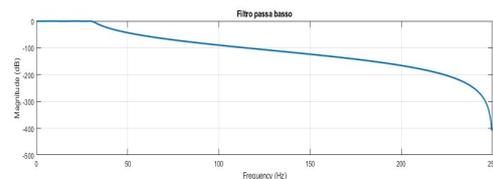
La scelta delle due frequenze di taglio è dettata dal fatto di voler mantenere solo le componenti frequenziali relative ai ritmi theta, alfa e beta e attenuare tutto il resto.

Entrambi i filtraggi sono stati ottenuti utilizzando il filtro Chebyshev di tipo I e implementati in Matlab come segue:

- $[b_fpa, a_fpa] = cheby1(n, Rp, wp, 'high')$, per il FPA.
 n è l'ordine del filtro ottenuto con la funzione $cheb1ord$, Rp l'attenuazione in banda passante, wp frequenza limite della banda passante normalizzata rispetto a fNy (frequenza di Nyquist), $'high'$ definisce il tipo di filtro.
 b_fpa e a_fpa sono i coefficienti del filtro.
- $[b_fpb, a_fpb] = cheby1(n, Rp, wp)$, per il FPB.
 n è l'ordine del filtro ottenuto con la funzione $cheb1ord$, Rp l'attenuazione in banda passante, wp frequenza limite della banda passante normalizzata rispetto a fNy (frequenza di Nyquist). b_fpb e a_fpb sono i coefficienti del filtro.



(a) Rappresentazione filtro passa alto a 2 Hz.



(b) Rappresentazione filtro passa basso a 30 Hz.

Figura 3.7: Filtro passa banda.

Con la funzione di Matlab *filtfilt*, che riceve in ingresso i due coefficienti (b e a) e il segnale grezzo, si ottiene il segnale EEG filtrato (Figura 3.8).

Il filtro Chebyshev appartiene alla classe di filtri IIR (Infinite Impulse Response) ed è di tipo ARMA (autoregressivo a media mobile), dato che la sua funzione di trasferimento possiede sia poli che zeri.

La scelta è ricaduta su un filtro IIR invece che su un FIR (Finite Impulse Response) in quanto il primo consente di soddisfare le specifiche date con un ordine minore, garantendo quindi un transitorio più breve. Ha però lo svantaggio di avere una fase non lineare, quindi introduce una distorsione di fase. Per compensare la distorsione si possono implementare i filtri anticausali a rotazione di fase nulla ed è per questo che per il filtraggio del segnale si utilizza la funzione *filtfilt*.

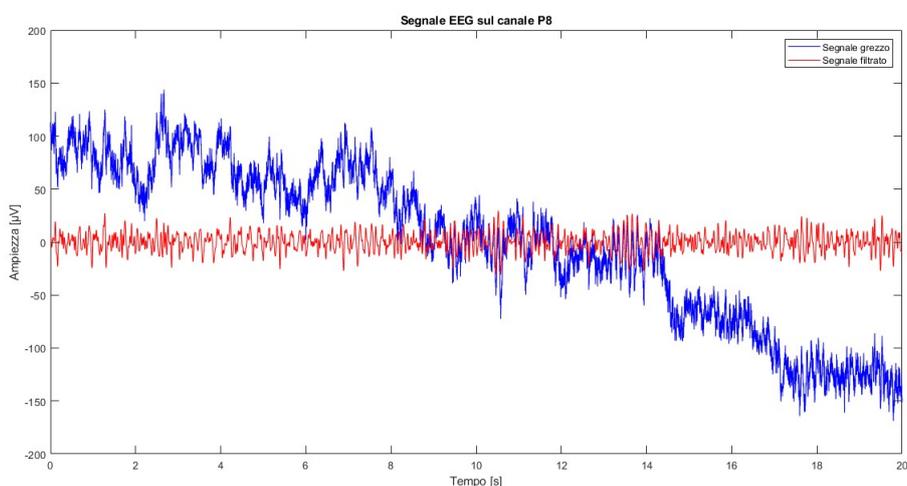


Figura 3.8: Segnale filtrato in rosso sovrapposto al segnale grezzo in blu a cui è stato rimosso il valor medio per una migliore visualizzazione.

3.2.2 Analisi spettrale

Il segnale EEG, riflettendo l'attività cerebrale, è caratterizzato dalla presenza di oscillazioni di diversa frequenza. Per quantificare questa attività ritmica, in genere, si utilizza l'analisi (o stima) spettrale, dato che, secondo molti studi, vi è una forte relazione tra lo spettro EEG e gli stati cognitivi o alcune patologie neurologiche. Due elementi fondamentali dell'analisi spettrale sono la potenza e la sua distribuzione spaziale. La potenza quantifica la presenza di una determinata banda di frequenza all'interno del segnale, mentre la distribuzione spaziale è il modo con cui si distribuisce nelle varie aree cerebrali, che è rilevante al fine di comprendere

determinati processi del cervello [11].

La stima spettrale si basa generalmente sulla Trasformata di Fourier (TF), che consente di scomporre un segnale in singole componenti sinusoidali con frequenze e fasi diverse. L'insieme di queste componenti rappresenta lo spettro di potenza del segnale.

L'obiettivo è quindi quello di stimare la densità spettrale di potenza (PSD), ovvero la distribuzione in frequenza della potenza di un segnale secondo le frequenze che lo compongono.

Il metodo diretto per eseguire l'analisi spettrale si basa sul periodogramma, che fornisce una stima non parametrica della PSD e consiste nel calcolo del modulo quadro della TF del segnale.

L'analisi spettrale si può applicare solo in presenza di processi stazionari o “debolmente” stazionari.

Nel caso del segnale EEG, questa condizione non è rispettata, trattandosi di un segnale casuale e non stazionario. La stazionarietà in senso lato può però essere garantita suddividendo il segnale in epoche brevi, della durata di pochi secondi.

In questo lavoro la stima spettrale è stata effettuata utilizzando il periodogramma semplice (Figura 3.9), calcolato con la funzione *pwelch* in Matlab:

$$[P, f] = \text{pwelch}(x, w, \text{noverlap}, \text{NFFT}, fc)$$

in cui P è la potenza del segnale, f il vettore delle frequenze, x il segnale, w è la finestra con cui viene calcolata la potenza, *noverlap* è il numero di campioni della finestra che si intende sovrapporre, *NFFT* è il numero di punti della DFT, fc la frequenza di campionamento.

Per far sì che il segnale EEG si potesse considerare stazionario, almeno in senso lato, si è deciso di utilizzare una finestra rettangolare della lunghezza di 1 s.

Questa scelta è stata fatta anche al fine di ridurre il ritardo nell'elaborazione: nell'ottica di dover lavorare in real time nella fase di training, delle finestre di durata maggiore avrebbero rallentato il processing dei dati e quindi l'invio degli stessi a Unity, generando un feedback poco veritiero o comunque non in linea con l'effettivo stato mentale del soggetto.

Per quanto riguarda gli altri parametri in input alla funzione *pwelch*, si è scelto di non introdurre nessuna sovrapposizione (*noverlap* = 0), la frequenza di campionamento è quella del NIC2 pari a 500 Hz e *NFFT* è stato impostato pari a 500, volendo una risoluzione apparente pari alla risoluzione teorica.

$$\text{ris.teorica} = \frac{1}{T} = \frac{fc}{N}$$

dove T è la durata in secondi della finestra e N è la lunghezza della finestra in campioni.

$$ris.apparente = \frac{fc}{NFFT}$$

Per ottenere $ris.apparente = ris.teorica$ è necessario imporre $NFFT = N$. La scelta di una finestra di lunghezza 1 s garantisce una risoluzione teorica di 1 Hz, che permette di discriminare frequenze distanti 1 Hz tipiche delle bande del segnale EEG.

Una volta stimata la densità spettrale di potenza del segnale EEG, si procede con il calcolo della potenza relativa nelle bande theta (4 Hz - 7 Hz), alpha (8 Hz - 14 Hz), beta 1 (15 Hz - 21 Hz) e beta 2 (22 Hz - 30 Hz).

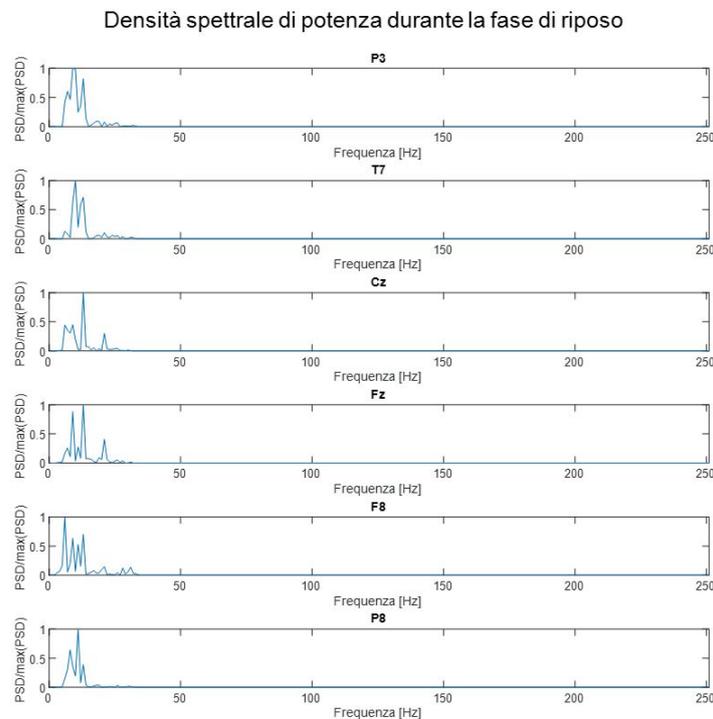


Figura 3.9: Esempio di stima spettrale su tutti i canali per un soggetto a riposo.

3.2.3 Estrazione parametri

Lo scopo di questo lavoro è di indurre un miglioramento dello stato di concentrazione nei soggetti coinvolti. Per poterlo fare è però necessario riuscire ad identificare

questo stato a partire dal segnale EEG, riconoscerlo ed estrarre degli indici caratteristici, i quali saranno poi utili nelle fasi successive dell'esperimento per poter adattare il trattamento ai singoli soggetti.

L'estrazione di questi parametri parte da un obiettivo: riuscire a distinguere lo stato di concentrazione da quello di rilassamento. Per questo, in una fase preliminare di calibrazione viene chiesto ai soggetti di rilassarsi per 2 minuti, osservando uno schermo nero proiettato sul visore, ed effettuare uno sforzo cognitivo, eseguendo delle addizioni matematiche, per i successivi 4.

Il segnale prelevato in questa fase viene importato su Matlab ed elaborato, utilizzando le tecniche di filtraggio descritte nei paragrafi precedenti. A questo punto, si effettua il calcolo di tre parametri, la cui validità e applicabilità per questi scopi è messa in evidenza in diversi articoli scientifici presenti in letteratura.

Il primo parametro è calcolato nel dominio della frequenza, a partire dalle potenze relative alle varie bande stimate durante l'analisi spettrale, e si tratta del rapporto beta/theta.

La problematica associata agli indici basati sui ritmi è che non sempre questi forniscono delle informazioni rilevanti per la stima dei livelli di concentrazione dato che, per via della non linearità del segnale EEG, non riescono a rappresentare perfettamente i diversi stati mentali [22].

A dimostrazione di ciò in Figura 3.10 sono riportati gli andamenti dei ritmi alpha (blu) e beta (rosso) estratti da un segnale EEG prelevato durante un protocollo di prova senza realtà virtuale. Si tratta di una sessione della durata di 20 minuti, in cui al soggetto era richiesto di rilassarsi per 5 minuti, fissando un schermo nero, tenere gli occhi chiusi per i successivi 5 minuti e concentrarsi in task matematici per i restanti 10. Ciò che si evince è l'impossibilità di discriminare la fase di riposo ad occhi aperti da quella di concentrazione.

Pertanto si è deciso di implementare anche altri due metodi molto utilizzati per questo scopo, ovvero le dimensioni frattali stimate tramite il metodo di Higuchi e il metodo di Katz. A differenza del primo parametro (rapporto beta/theta), questi sono calcolati nel dominio del tempo.

La fractal dimension (FD) è una misura statistica che mostra la complessità di un dato o di una quantità. Nel caso dei segnali, è uno strumento utilizzato per misurarne l'irregolarità e la complessità. In genere, un valore di fractal dimension più alto corrisponde a un segnale più complesso.

Rapporto beta/theta.

I vari ritmi del segnale EEG sono relativi a stati mentali differenti, nello specifico theta si presenta durante una fase di sonno profondo o di rilassamento molto intenso, alpha è visibile durante la veglia e in momenti in cui il soggetto è rilassato, mentre beta è associato agli stati di concentrazione e attenzione.

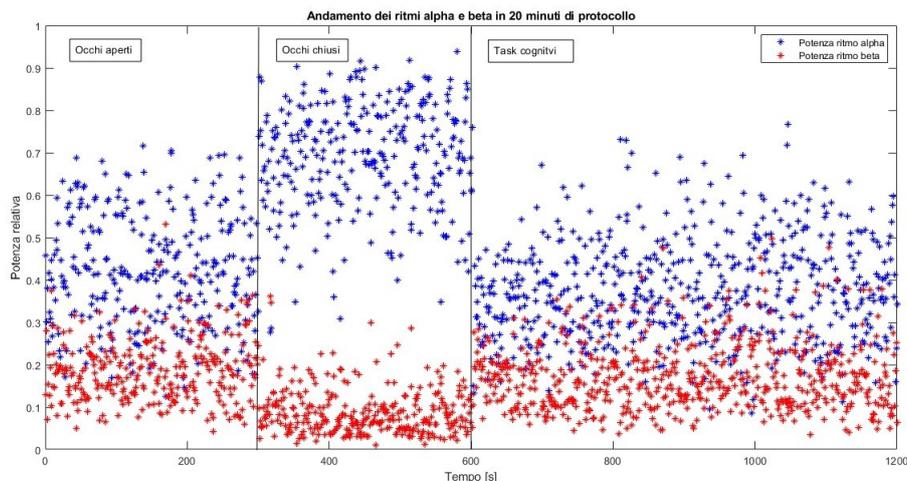


Figura 3.10: Esempio andamenti ritmi alpha e beta durante diversi stati mentali.

Nonostante ciò, utilizzare il ritmo beta come parametro per la valutazione dei livelli di concentrazione non porta a risultati soddisfacenti. Diverse prove hanno infatti mostrato che il suo valore non varia significativamente tra lo stato di riposo e quello di concentrazione.

Si è deciso pertanto, anche sulla base di quanto riportato in letteratura, che la combinazione dei vari ritmi fornisce dei risultati migliori. Alla fine la scelta è ricaduta su un indice più stabile e preciso, ovvero il rapporto β/θ (RBT).

Durante i processi cognitivi, in seguito ad un'intensificazione della concentrazione, il ritmo theta tende a diminuire, mentre beta ad aumentare, quindi complessivamente il rapporto tra i due dovrebbe subire un incremento quando i soggetti svolgono dei task cognitivi rispetto a quando sono in una fase di riposo [14].

In Figura 3.11 viene riportato un esempio dell'andamento del parametro RBT prelevato su un soggetto durante la calibrazione da uno dei canali scelti per questa fase: nei primi 120 s si evidenzia lo stato di riposo, nei successivi 240 s quello di concentrazione.

Dimensione frattale con metodo Higuchi.

La tecnica elaborata da Higuchi [6] si basa sul calcolo della dimensione frattale di una serie temporale di cui si vuole descrivere l'irregolarità.

I campioni della serie temporale vengono innanzitutto raggruppati in sottosequenze regolari $X(1), X(2), \dots, X(N)$. A partire da queste si generano delle nuove serie

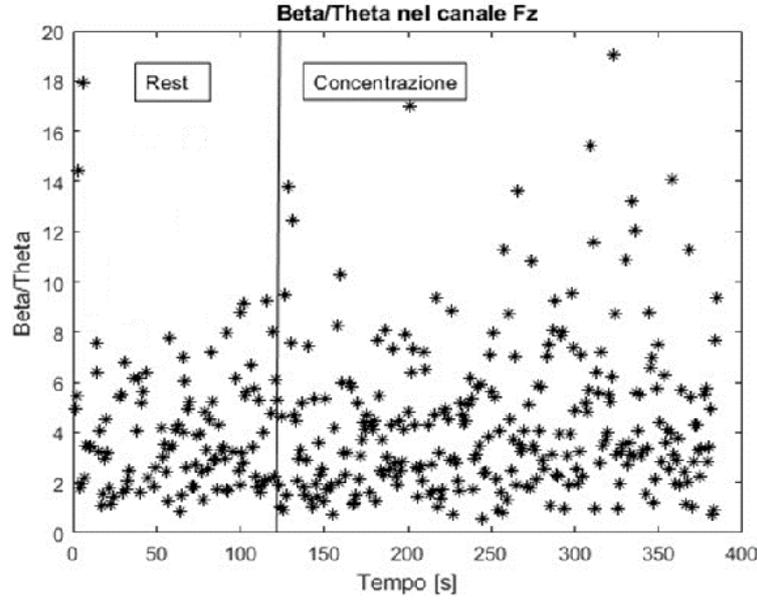


Figura 3.11: Andamento del parametro RBT sul canale P3 per un soggetto in fase di calibrazione.

temporali:

$$X_k^m = X(m), X(m+k), X(m+2k), \dots, X\left(m + \left\lfloor \frac{N-m}{k} \right\rfloor \cdot k\right)$$

$$m = 1, 2, \dots, k.$$

dove m è l'istante di tempo iniziale e k l'intervallo di tempo, entrambi numeri interi. Per un intervallo di tempo pari a k si ottengono k nuove serie. La lunghezza $L_m(k)$ viene calcolata come somma normalizzata delle differenze in valore assoluto tra due punti consecutivi a distanza k :

$$L_m(k) = \left\{ \left(\sum_{i=1}^{\left\lfloor \frac{N-m}{k} \right\rfloor} |X(m+ik) - X(m+(i-1) \cdot k)| \right) \frac{N-1}{\left\lfloor \frac{N-m}{k} \right\rfloor \cdot k} \right\} / k.$$

$L_m(k)$ è proporzionale a k^{-FD} , relazione dalla quale si ricava l'espressione della fractal dimension calcolata con Higuchi (HFD):

$$FD = -\frac{\log L(k)}{\log k}.$$

FD può assumere valori compresi nell'intervallo tra 1 e 2. Ad una serie più complessa è di solito associato un valore di FD maggiore. Volendo stimare i livelli di concentrazione tramite questo indice e considerando che il segnale EEG risulta meno regolare quando l'attenzione aumenta, ci si aspetta un valore di fractal dimension associato a questa fase più alto rispetto a quello calcolato in fase di rilassamento.

In Figura 3.12 si riporta un esempio dell'andamento del parametro HFD prelevato su un soggetto durante la calibrazione: nei primi 120 s si evidenzia lo stato di riposo, nei successivi 240 s quello di concentrazione.

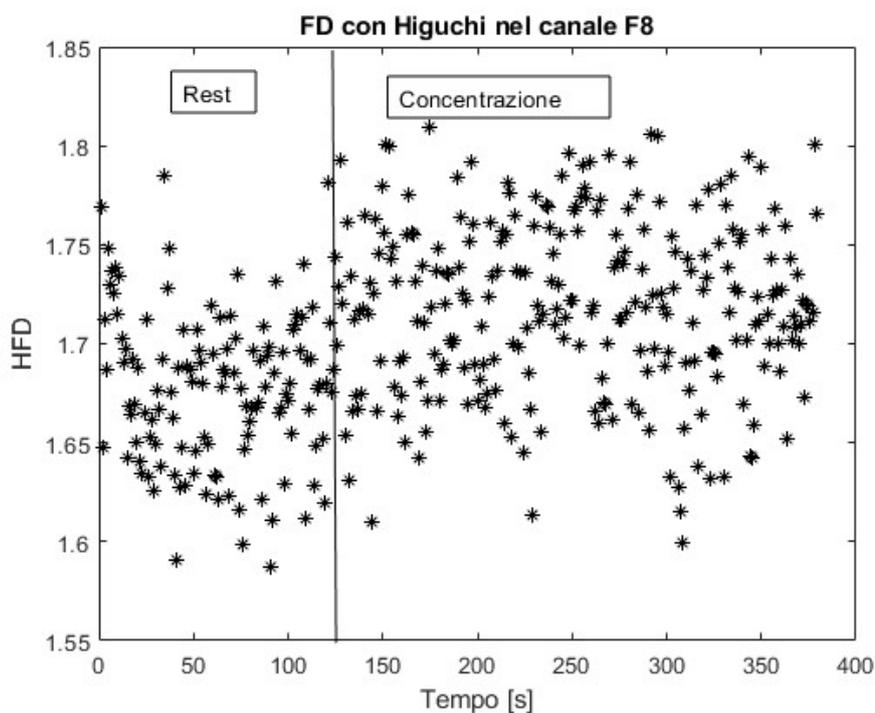


Figura 3.12: Andamento del parametro HFD sul canale T7 per un soggetto in fase di calibrazione.

Dimensione frattale con metodo Katz.

Il metodo proposto da Katz [10] si basa sull'idea di voler identificare e quantificare le caratteristiche di una generica forma d'onda, a prescindere che questa sia generata da fenomeni periodici o meno. A tal proposito, definisce la dimensione frattale come una misura di complessità della forma d'onda, strettamente legata alla sua forma e alla sua dimensionalità.

Le dimensioni frattali sono identificate da un numero, che per le forme d'onda è,

in genere, compreso tra 1 e 1.5. Un valore piccolo identifica onde con andamento simile a linee dritte, man mano che la forma diventa più spigolosa la dimensione frattale aumenta.

Il metodo implementato da Katz si basa sul calcolo della lunghezza totale della curva (L), come somma della distanza tra due punti successivi, e della massima distanza (d) tra il primo punto della curva e qualsiasi altro punto appartenente ad essa, ovvero:

$$L = \text{sum}(\text{dist}(i, i + 1))$$

$$d = \text{max}(\text{dist}(1, i)).$$

La fractal dimension (KFD) è poi definita come segue:

$$FD = \frac{\log L}{\log d}.$$

Inoltre, dato che le dimensioni frattali sono strettamente dipendenti dall'ordine di grandezza delle quantità coinvolte, è necessario effettuare una discretizzazione dello spazio e la normalizzazione delle FD.

Un modo per far ciò, prevede di definire un'unità standard data dalla distanza media tra punti successivi (a). Per cui l'espressione della dimensione frattale diventa:

$$FD = \frac{\log(L/a)}{\log(d/a)}.$$

Nel caso del segnale EEG, dal calcolo della FD con metodo di Katz per la stima dei livelli di concentrazione ci si aspetta di ottenere un valore maggiore durante la fase di concentrazione rispetto alla fase di riposo.

La Figura 3.13 mostra l'andamento del parametro KFD per un soggetto durante la calibrazione: nei primi 120 s si evidenzia lo stato di riposo, nei successivi 240 s quello di concentrazione.

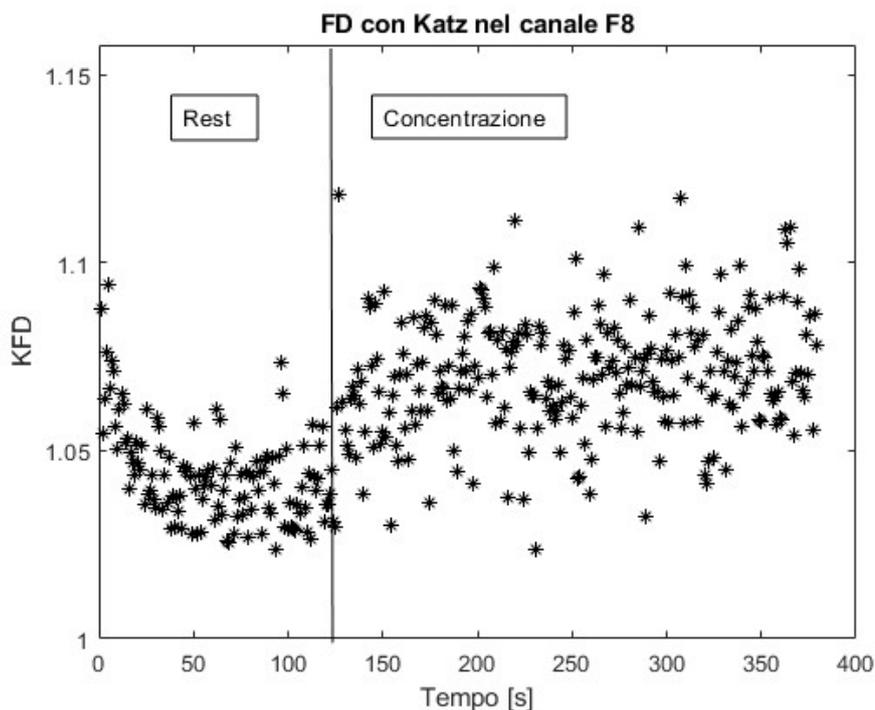


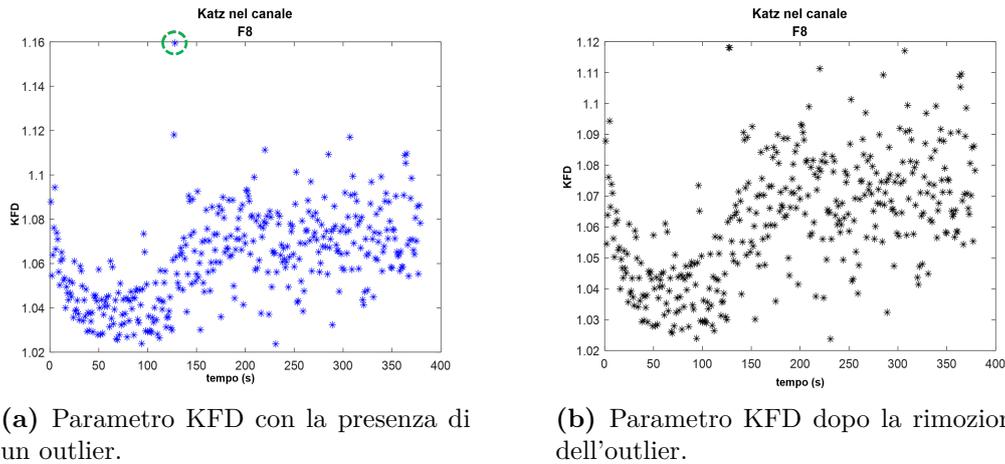
Figura 3.13: Andamento del parametro KFD sul canale F8 per un soggetto in fase di calibrazione.

Dopo un'ispezione visiva degli andamenti dei tre parametri calcolati sui 6 minuti di segnale EEG durante la calibrazione, sembra che alcuni valori si distacchino molto dalle distribuzioni relative alla fase di rest e alla fase di concentrazione ed è per questo che si è deciso di procedere con l'individuazione di eventuali outlier. Una volta identificati, la scelta è stata quella di non rimuoverli, ma di sostituire ognuno con il primo valore non outlier precedente, che si assume essere corretto (Figure 3.14). La decisione di non effettuare la rimozione è legata al fatto di non voler modificare la lunghezza delle due fasi né il contenuto informativo.

Terminata la trattazione degli outlier, si passa al calcolo del CLI (concentration level index) per ognuno dei parametri estratti [23], utilizzando la seguente espressione:

$$CLI = \frac{f - m}{sd}$$

dove f rappresenta uno dei parametri tra RBT, HFD e KFD estratti dal segnale EEG, calcolato su finestre temporali di 1 s, m e sd sono rispettivamente la media e la deviazione standard del parametro calcolato sulla baseline.



(a) Parametro KFD con la presenza di un outlier.

(b) Parametro KFD dopo la rimozione dell'outlier.

Figura 3.14: Gestione degli outlier.

Questo indice permette di valutare le differenze tra gli stati di riposo e concentrazione, dato che ci si aspetta che un suo aumento sia legato ad un incremento del livello di concentrazione, e di conseguenza viene utilizzato nelle fasi successive per la gestione della neurostimolazione e del neurofeedback.

Alla fine di questa parte di processing si tiene traccia dei valori di CLI ricavati per i tre parametri (beta/theta, FD con Higuchi, FD con Katz) e di media e deviazione standard di ogni parametro calcolate sulla baseline. In particolare, questi ultimi due valori serviranno nella fase di elaborazione in real time per il calcolo dei CLI da mandare a Unity per la modulazione dello scenario di realtà virtuale.

Inoltre, a partire dalla potenza del ritmo beta, si estrae la frequenza media associata al picco beta specifica per ogni soggetto, il cui valore rappresenterà la frequenza di partenza dei suoni binaurali, utilizzati come stimoli uditivi nel trattamento tramite realtà virtuale.

L'estrazione dei parametri appena descritti avviene all'interno della fase di calibrazione, nella quale si individua l'indice migliore per differenziare rest e concentrazione e il canale in cui questa distinzione è più evidente.

Capitolo 4

Protocollo sperimentale in realtà virtuale

In questo capitolo si descrivono nel dettaglio tutte le fasi del protocollo sperimentale, a partire dalla calibrazione, ripetuta tre volte per decretare il canale migliore e il parametro che meglio evidenzia la differenza tra riposo e concentrazione, fino al calcolo delle soglie da utilizzare per modulare i parametri della neurostimolazione e del neurofeedback. Il funzionamento generale di tutta l'applicazione di realtà virtuale comprendente sia la fase di open-loop che quella di closed-loop si mostra in Figura 4.1.

4.1 Calibrazione

La calibrazione rappresenta una fase importante di questo lavoro, in quanto permette di scartare tutte quelle informazioni poco utili per gli scopi che si vogliono perseguire e di conseguenza di ridurre il costo computazionale della successiva elaborazione in real time.

Dalle varie prove effettuate è emerso che i tre parametri che si estraggono dal segnale EEG (rapporto beta/theta, fractal dimension con metodo Higuchi e fractal dimension con metodo Katz) sono in grado di mettere in evidenza le differenze tra gli stati di concentrazione e di riposo, ma non tutti con la stessa accuratezza.

Tra i soggetti si sono riscontrate delle differenze in termini di parametro con cui valutare la separazione tra rest e concentrazione e canale in cui visualizzarla. Dunque si è deciso di trattare ognuno in maniera specifica, ricavando per ogni soggetto il parametro migliore e il canale associato.

Si è ritenuto opportuno ripetere la calibrazione tre volte e confrontare i risultati, al fine di avere la certezza che il metodo scelto e di conseguenza il canale siano effettivamente in grado di evidenziare le differenze tra i vari stati mentali.

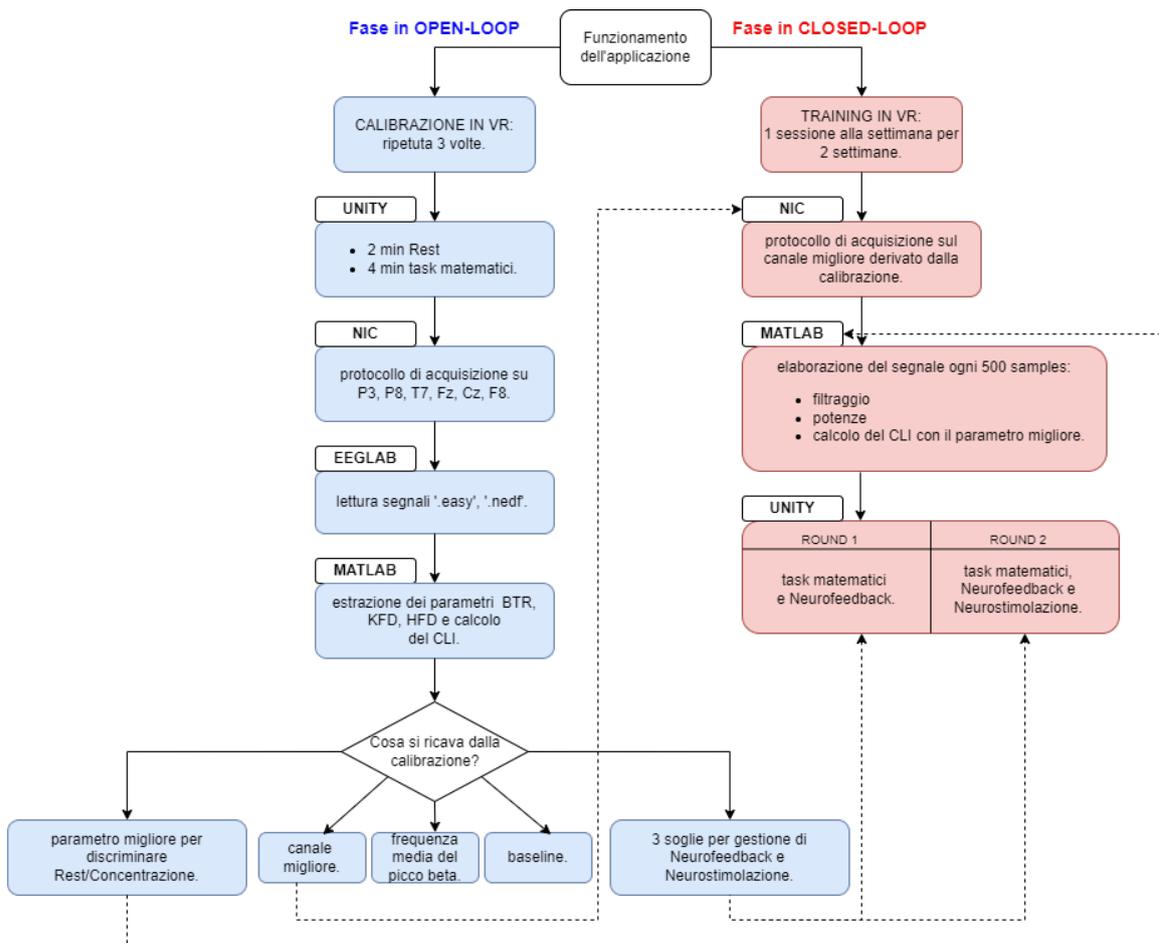


Figura 4.1: Diagramma a blocchi del funzionamento generale dell'applicazione per ogni singolo soggetto.

Questo punto è fondamentale per la buona riuscita del trattamento, infatti il parametro e la derivazione scelti in questa fase sono poi quelli utilizzati durante la sessione di stimolazione, per la modulazione degli stimoli e del neurofeedback.

4.1.1 Protocollo di calibrazione in realtà virtuale

I dati per effettuare la calibrazione vengono acquisiti durante un protocollo di realtà virtuale, in cui al soggetto è richiesto di mantenere uno stato di rilassamento per 2 minuti, osservando lo schermo nero proiettato sul visore, e di concentrarsi per i successivi 4 minuti per lo svolgimento di calcoli matematici su due livelli di difficoltà crescente, anch'essi proiettati sullo schermo. Al soggetto è data la possibilità di selezionare, tramite i controller dell'Oculus, una risposta tra le due

proposte, di cui solo una corretta.

L'esito della risposta viene segnalato con il messaggio "Correct" o "Error". Inoltre, sullo schermo sono indicati il timer che mostra il tempo rimanente e, sotto la voce "Score", il punteggio raggiunto dal soggetto, incrementato o decrementato di 1 a seconda della correttezza o meno della risposta data (Figura 4.2).

Per tutta la durata del protocollo viene acquisito il segnale EEG dalle sei derivazioni selezionate, sfruttando il montaggio descritto nel Paragrafo 3.1.1.



(a) Fase di relax.



(b) Livello 1.



(c) Livello 2.

Figura 4.2: Protocollo di calibrazione in realtà virtuale.

4.1.2 Classificazione rest/concentrazione

Per l'elaborazione si importa in Matlab, tramite la funzione *pop_easy* di EEGLAB Plugin, il file in formato .easy contenente il segnale prelevato. Questo viene processato seguendo gli step descritti nel Paragrafo 3.2, fino ad arrivare al calcolo del CLI a partire dai parametri rapporto beta/theta, FD con Katz e FD con Higuchi. In questa fase si vuole identificare per ogni parametro e per ogni canale, la soglia che separa lo stato di rest da quello di concentrazione. Sono state calcolate la media della distribuzione di CLI per il rest e la media della distribuzione di CLI per la fase di task, quindi quando è previsto un livello di concentrazione maggiore. La soglia di separabilità tra gli stati si ottiene poi come media tra le due:

$$soglia = \frac{media_{rest} + media_{task}}{2}.$$

In Figura 4.3, si riporta un esempio per i tre indici (RBT, HFD e KFD), con gli andamenti del CLI per ognuno di essi, la media dello stato di rest in blu, la media dello stato di concentrazione in verde e la soglia in rosso, quest'ultimo valore rappresenta la separabilità i due stati.

A questo punto sono stati classificati i due stati utilizzando la soglia stimata: i valori di CLI che superano la soglia sono stati indicati con 1, quelli sotto soglia con 0.

La classificazione così ottenuta viene confrontata con le "classi vere": classe 0 a cui appartengono i primi 120 s associati al riposo e classe 1 contenente i successivi 240 s relativi alla concentrazione.

Per il confronto viene utilizzata la confusion matrix, le cui righe contengono i valori reali e le colonne quelli predetti. Da questa si può stimare la bontà della classificazione calcolando l'accuratezza con la seguente espressione:

$$acc = \frac{VP + VN}{VP + VN + FP + FN}$$

in cui *VP* sono i veri positivi, *VN* i veri negativi, *FP* i falsi positivi e *FN* i falsi negativi.

Alla fine avendo tre parametri (BRT, HFD, KFD) e sei canali (P3, T7, Cz, Fz, F8, P8) si ottengono 18 valori di accuratezza, tre per ogni canale, ognuno relativo ad un parametro. Tra tutti si prende il massimo che identifica il metodo risultato migliore nella discriminazione degli stati mentali di interesse, accoppiato al canale in cui questa distinzione è visibile.

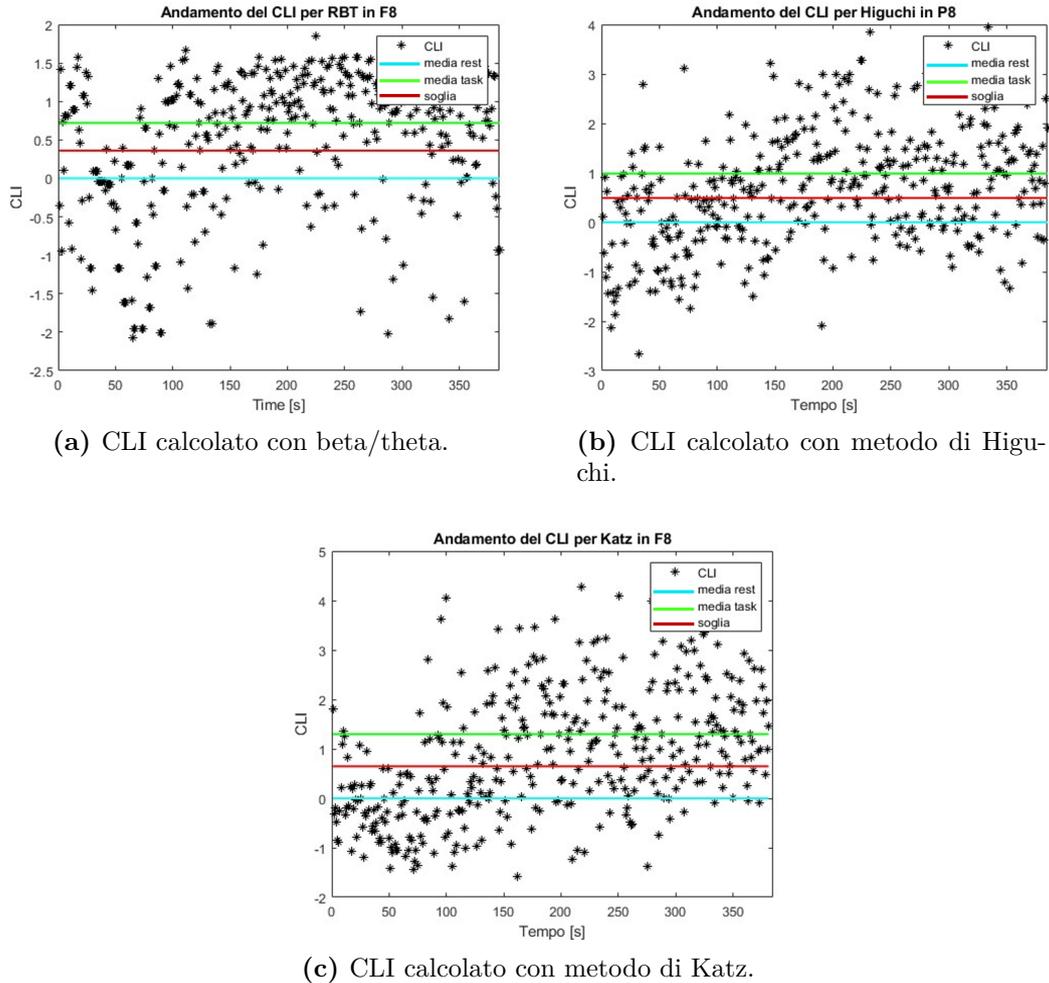


Figura 4.3: Esempio andamenti del CLI di un soggetto per i tre diversi parametri e la soglia stimata per la separabilità tra stato di rest e stato di concentrazione.

4.1.3 Individuazione parametro e canale migliori

Ripetendo la calibrazione tre volte per ogni soggetto, si otterranno tre coppie parametro-canale associate alla massima accuratezza risultata in ognuna delle tre sessioni. I risultati sono riportati nella Tabella 4.1.

Tra le tre sessioni di calibrazione è stata scelta la coppia parametro-canale che ha fornito la maggiore accuratezza nella fase di classificazione degli stati di rest e concentrazione. Per ogni soggetto questa coppia sarà utilizzata nella restante parte del protocollo sperimentale, ovvero quella dedicata alla stimolazione in real time.

Confronti			
Soggetti	Calibrazione 1	Calibrazione 2	Calibrazione 3
Soggetto 1	Par: Katz Ch: F8 Acc: 82.05%	Par: Katz Ch: F8 Acc: 72.99%	Par: Higuchi Ch: P8 Acc: 77.5%
Soggetto 2	Par: Katz Ch: F8 Acc: 71.95%	Par: Katz Ch: Fz Acc: 58.96%	Par: Katz Ch: F8 Acc: 75.65%
Soggetto 3	Par: Katz Ch: T7 Acc: 58.75%	Par: Katz Ch: Fz Acc: 61.1%	Par: Katz Ch: F8 Acc: 68.29%
Soggetto 4	Par: Katz Ch: F8 Acc: 66.84%	Par: Katz Ch: P8 Acc: 61.58%	Par: Higuchi Ch: T7 Acc: 49.48%

Par = parametro, Ch = canale, Acc = accuratezza

Tabella 4.1: Tabella contenente i risultati delle tre sessioni di calibrazione per ogni soggetto.

4.1.4 Calcolo delle soglie

L'ultima parte della calibrazione è dedicata alla stima delle soglie con cui verranno modulati i parametri della stimolazione, a partire dai valori di CLI associati al parametro risultato migliore in assoluto.

Nello specifico si calcolano tre soglie, che identificano tre diversi livelli di concentrazione (Figura 4.4).

La prima soglia in realtà è già stata calcolata nel Paragrafo 4.1.2 ed è quella che separa stato di rilassamento e stato di concentrazione, riportata in rosso in Figura 4.4.

Anche la terza soglia è stata già determinata nel Paragrafo 4.1.2 ed è data dalla media della distribuzione dei CLI estratti solamente durante la fase di task matematici, questa soglia è associata ad un livello di concentrazione più alto, riportata

in verde in Figura 4.4.

La seconda soglia è la media tra le prime due e indica un livello di concentrazione intermedio, riportata in blu in Figura 4.4.

La scelta di utilizzare tre soglie è legata al fatto di voler modulare i parametri della stimolazione in realtà virtuale in maniera graduale, evitando che siano troppo sensibili alle variazioni di concentrazione, specie per quanto riguarda gli stimoli visivi [23].

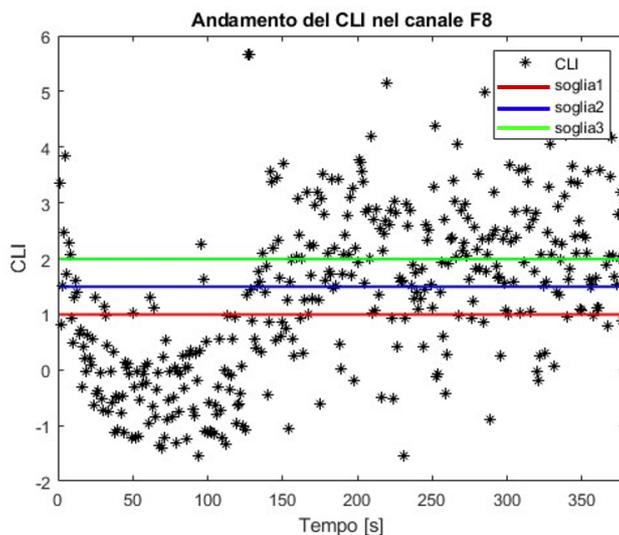


Figura 4.4: Esempio dell'andamento del CLI in un soggetto relativo al parametro migliore nel canale corrispondente con le tre soglie.

4.1.5 Scelta di utilizzare un solo canale

Una volta effettuata la calibrazione, nella successiva fase di stimolazione si utilizza un solo canale. Questa scelta è dettata dal fatto di aver osservato, in diverse prove, che per ogni soggetto la distinzione tra gli stati di rilassamento e concentrazione è ben visibile in due o tre canali al massimo, a seconda del parametro estratto dal segnale EEG.

Quindi il primo motivo per cui si è deciso di utilizzare un solo canale è il voler evitare di portarsi dietro degli elementi che non posseggano alcun contenuto informativo rilevante, la cui elaborazione in real time avrebbe richiesto un certo costo computazionale.

Inoltre, pur prelevando il segnale da tutti i canali, anche da quelli meno informativi, evitando poi di elaborarli in real time, si sarebbe introdotta una certa quantità di ritardo nella trasmissione dei dati che, seppur in misura ridotta, avrebbe potuto

compromettere la buona riuscita del trattamento. Questo perché un ritardo di qualsiasi tipo nella trasmissione degli indici da Matlab a Unity rende meno veritiera la rappresentazione e/o la valutazione dei livelli di concentrazione raggiunti dai soggetti.

Infine, nell'ottica di dover ripetere le sessioni di training più volte, l'utilizzo di un solo canale risulta più comodo, in quanto semplifica il montaggio degli elettrodi e del visore Oculus sullo scalpo dei soggetti.

4.2 Stimolazione in realtà virtuale

Alla fine della fase di calibrazione sono stati selezionati per ogni soggetto il parametro migliore e il canale associato. Questi vengono adesso utilizzati per la fase di training in realtà virtuale.

I restanti metodi e canali che non hanno generato una buona accuratezza nella classificazione degli stati mentali sono stati scartati, come giustificato nel paragrafo precedente.

Prima di iniziare ogni sessione di stimolazione vera e propria si fa un check sulle soglie dato che il posizionamento degli elettrodi, lo stato del soggetto e le modalità con cui viene effettuato il montaggio influiscono sul segnale prelevato, introducendo piccole variazioni.

Quindi, a partire dalle soglie ottenute alla fine della calibrazione, si verifica la loro validità nelle nuove condizioni, se questa non dovesse riconfermarsi si ripete il calcolo, prelevando il segnale dal canale selezionato e con il parametro individuato come migliore, sfruttando gli stessi metodi definiti nel Paragrafo 4.1.4.

È necessario effettuare questo controllo per non riscontrare problemi nella successiva fase di modulazione dei parametri della realtà virtuale, dato che delle soglie poco precise potrebbero generare delle indicazioni sbagliate riguardo i livelli di concentrazione dei partecipanti.

Ultimata questa fase si avranno a disposizione tutte le informazioni e i parametri utili (Tabella 4.2) per l'inizio della stimolazione.

Parametri	Utilità
Metodo	Uno tra RBT, KFD e HFD, risultato migliore nella calibrazione e utilizzato come metodo per gestire la stimolazione in real time
Canale	L'unico utilizzato per il prelievo in real time, si tratta del canale in cui si vedono meglio le differenze tra gli stati mentali
Soglie	Permettono di gestire i due tipi di stimolazione (visiva e uditiva) in realtà virtuale
Frequenza media del picco beta	Utilizzata come frequenza di partenza per i suoni binaurali
Media e deviazione standard del CLI calcolate sulla baseline	Relative al parametro migliore, servono per il calcolo dei nuovi valori di CLI nell'elaborazione in real time

Tabella 4.2: Parametri specifici per ogni soggetto e la descrizione della loro funzione nella fase di stimolazione.

4.2.1 Processing del segnale in real time

Il segnale da cui estrarre gli indici per la stimolazione si preleva dal canale individuato come migliore per il singolo soggetto alla fine della calibrazione, sfruttando il montaggio degli elettrodi e il protocollo di acquisizione descritti nel Paragrafo 3.1.2.

Per far sì che il segnale acquisito tramite Enobio possa essere elaborato in real time vengono messi in comunicazione il software NIC2 e Matlab, tramite le funzioni MatNIC che si basano sul protocollo TCP/IP.

I dati EEG grezzi vengono poi trasmessi sfruttando una connessione LSL, con cui Matlab riceve un campione alla volta e il corrispondente istante di tempo.

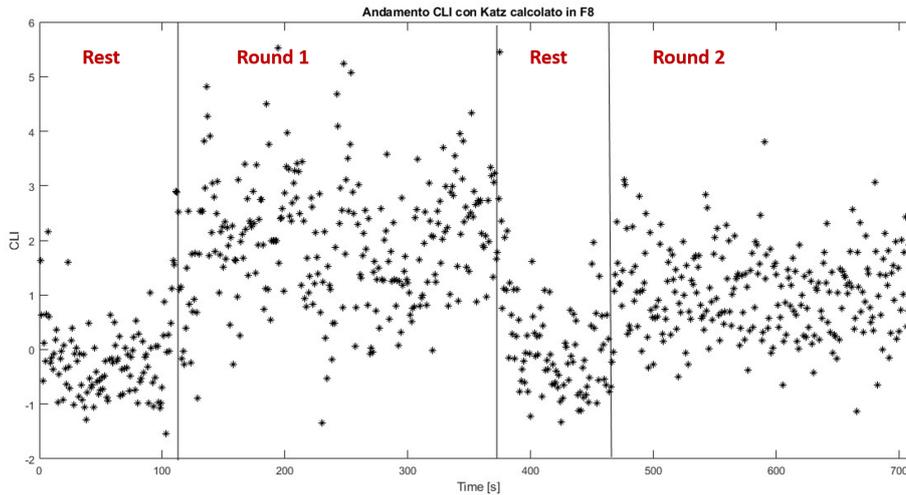
Per poter fare un'analisi del segnale si riempiono dei buffer da 500 campioni, sui quali si esegue il filtraggio tra 4 e 30 Hz, l'analisi spettrale e si estrae il parametro che, sulla base dei risultati della calibrazione, è la migliore per la discriminazione degli stati di rest e concentrazione.

A partire da questo parametro si ricava il CLI, utilizzando la formula definita nel Paragrafo 3.2.3.

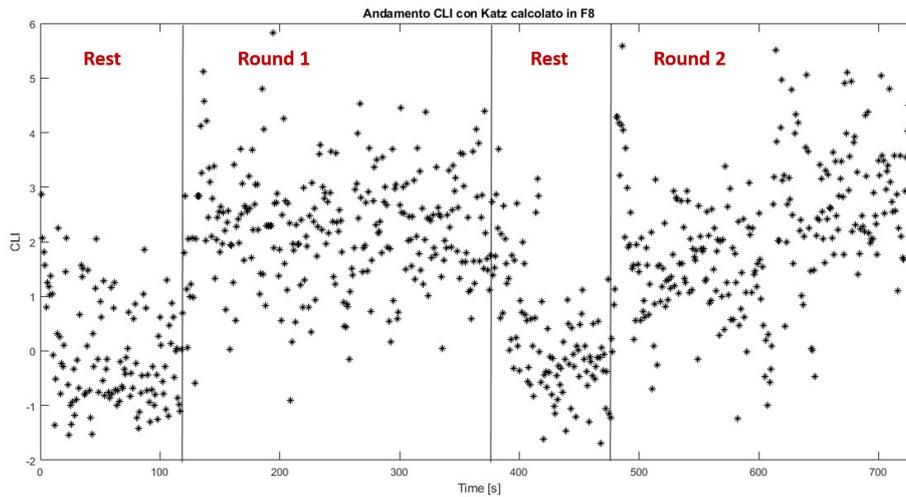
Questo è l'indice che serve per gestire la modulazione del neurofeedback e della neurostimolazione in Unity. Per evitare brusche variazioni degli stimoli visivi e acustici, si è deciso di mediare il valore di CLI attuale con i quattro precedenti e il

valore ottenuto viene mandato a Unity tramite il protocollo TCP/IP, unitamente alla frequenza media del picco beta e alle soglie.

In Figura 4.5 si riporta un esempio dell'andamento del CLI durante le due sessioni di training di un soggetto, in cui nel round 1 si utilizza solamente il neurofeedback, mentre nel round 2 la stimolazione include il neurofeedback e i suoni binaurali.



(a) Sessione 1.



(b) Sessione 2.

Figura 4.5: Andamento del CLI di un soggetto durante le due sessioni di training in VR.

4.2.2 Protocollo di stimolazione in realtà virtuale

Per il protocollo di stimolazione è stato sfruttato lo stesso scenario di realtà virtuale utilizzato nella fase di calibrazione, l'unica differenza è data dalla presenza di alcuni elementi che forniscono degli stimoli, sia visivi che acustici.

Il protocollo in questo caso ha una durata di circa 12 minuti e prevede due round, che differiscono solamente per la presenza dei suoni binaurali nel secondo.

Ogni round è costituito da tre fasi (Figura 4.6):

- *Fase 1.* Si tratta di un momento preparatorio, in cui si effettuano i collegamenti tra i vari software e al soggetto viene data la possibilità di testare i bottoni, con cui successivamente dovrà selezionare le risposte.
- *Fase 2.* Ha una durata di 60 s, durante i quali al soggetto viene richiesto di rilassarsi e di restare calmo.
- *Fase 3.* Ha una durata di 240 s e comprende due livelli, in cui il soggetto dovrà effettuare dei calcoli matematici di difficoltà crescente.

Sia per la fase di rilassamento (fase 2) che per quella di task cognitivi (fase 3) viene sfruttato lo schermo inserito all'interno della stanza virtuale.

Nel primo caso è tutto nero e comparirà la scritta "Relax" e un timer che indica il tempo rimanente.

Nel secondo invece viene utilizzato per la proiezione delle addizioni e delle due possibili risposte tra cui scegliere, queste possono essere selezionate tramite i controller dell'Oculus e appariranno le scritte "Error" e "Correct" a seconda dell'esito. Sulla parte in alto a destra dello schermo viene invece mostrato il timer che indica quanto tempo manca alla fine di ogni step, mentre in basso si proiettano delle informazioni riguardo il livello che si sta affrontando (livello 1 o livello 2) e sulle pause presenti durante il training.

Inoltre, viene mostrato al soggetto, sotto la voce "Score", il punteggio raggiunto, che aumenta di 1 per ogni risposta corretta e diminuisce della stessa quantità per quelle errate. Fornire l'informazione sul numero di risposte esatte ha lo scopo di invogliare i partecipanti a fare sempre meglio e quindi a concentrarsi maggiormente durante l'esecuzione dell'esercizio.

Un altro elemento che ha una funzione motivazionale è la sfera, la quale modifica le sue caratteristiche in base ai livelli di concentrazione raggiunti, sfruttando la tecnica del neurofeedback. In particolare, le proprietà della sfera che vengono modulate sono la luminosità e l'opacità e questo avviene tramite una connessione TCP/IP tra Matlab (client) e Unity (server), che garantisce il trasferimento dei valori di CLI in real time e delle tre soglie valutate in fase di calibrazione, rispettivamente sulle porte 55001 e 55002.

Per tutta la durata del protocollo viene riprodotta una musica rilassante che permette di creare un ambiente più immersivo nel quale risulta più semplice concentrarsi, sia per l'effetto di calma indotto dal suono che per il fatto di limitare gli eventuali disturbi provenienti dall'esterno.

Nel secondo round di ogni sessione di stimolazione sono stati introdotti i suoni binaurali per valutare se e in che modo influiscano sullo stato di concentrazione dei soggetti sottoposti al trattamento. Per la modulazione dei suoni binaurali è necessario il trasferimento della frequenza media del picco della potenza in banda beta e questo avviene sempre attraverso una connessione TCP/IP tra Unity e Matlab sulla porta 55003.



(a) Schermata iniziale: math game.



(b) Fase di relax con neurofeedback.



(c) Livello 1 con neurofeedback.



(d) Livello 2 con neurofeedback.

Figura 4.6: Protocollo di stimolazione in realtà virtuale.

4.2.3 Neurofeedback

Nei capitoli precedenti è stata data una definizione precisa di neurofeedback, come forma di biofeedback che monitora l'attività cerebrale con l'obiettivo di fornire all'utente un feedback sui propri livelli di attenzione, in modo che possa avere un riscontro e di conseguenza modulare la propria performance, cercando di ridurre gli interventi esterni.

In questo lavoro si è deciso di dare un feedback visivo all'utente mediante una sfera, inserita accanto allo schermo che proietta gli esercizi matematici. L'obiettivo è quello di rendere il colore e la luminosità della sfera sempre più intensi man mano che aumenta il livello di concentrazione del soggetto e di attenuarli, fino a far diventare la sfera trasparente, quando il soggetto non si concentra oppure si trova in una fase di relax.

Per gestire il rendering delle caratteristiche appena descritte, si devono modulare su Unity due proprietà della sfera: la trasparenza e l'emissione .

Quando si crea un nuovo oggetto tridimensionale in Unity, dopo aver scelto la forma (ad esempio sferica, cubica, ecc.), gli viene associato un materiale di default (nel campo *Shader* dell'*Inspector* comparirà la voce "Standard"), oppure se ne può settare uno diverso tra quelli proposti. Indipendentemente dalla forma e dal materiale, una proprietà che caratterizza l'oggetto 3D è l'*albedo*, ovvero il parametro che controlla il colore di base della superficie. In Figura 4.7 si mostra un esempio dei valori di albedo nel range dal nero al bianco [2].

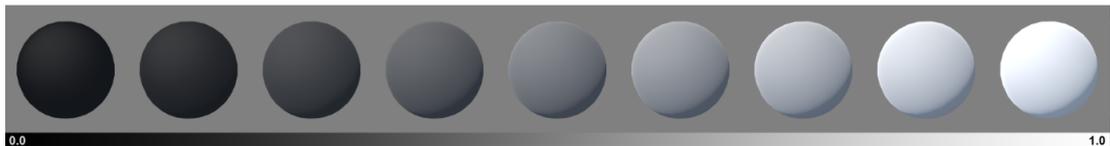


Figura 4.7: Esempio dei valori di albedo in un oggetto 3D in Unity nel range da nero a bianco.

L'albedo riguarda unicamente il colore di un oggetto e non racchiude alcuna informazione inerente alla luminosità dello stesso.

Oltre al colore, l'albedo contiene anche il parametro *alpha*, ovvero il valore che controlla il livello di trasparenza del materiale e in Figura 4.8 si mostra come varia la trasparenza nel range da 0 a 1 per un oggetto tridimensionale [2].

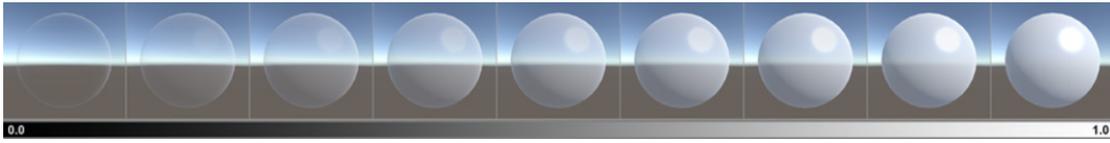
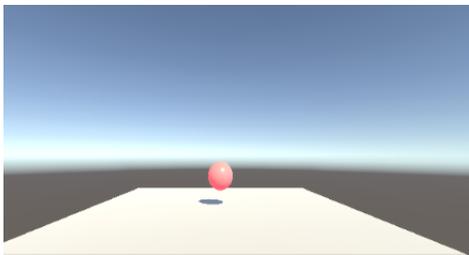
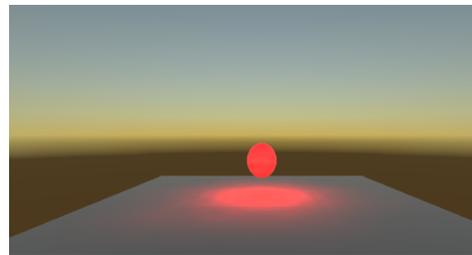


Figura 4.8: Esempio dei valori di trasparenza compresi tra 0 e 1.

Un'altra proprietà selezionabile e modulabile di un materiale è l'emissione (parametro *emission*), che lo fa apparire come una fonte di luce visibile nella scena. Le proprietà di emissione controllano il colore e l'intensità della luce emessa dalla superficie del materiale [1]. In Figura 4.9 si può apprezzare la differenza tra un oggetto che non emette e un oggetto che emette.



(a) Oggetto tridimensionale che non emette.



(b) Oggetto tridimensionale che emette.

Figura 4.9: Emissività di un oggetto tridimensionale in Unity.

Dunque, ritornando all'obiettivo di questo lavoro, ovvero l'invio di un feedback al soggetto, dopo aver scelto il verde come colore della sfera, sono state modulate le proprietà di trasparenza (parametro alpha) e di emissività (parametro *emission*) del materiale.

In particolare, gli intervalli su cui è stato discretizzato il parametro alpha vengono definiti sulla base delle tre soglie mandate da Matlab, per cui si presentano quattro stati (Figura 4.10):

- *Stato 0.* Si tratta della condizione in cui il soggetto è rilassato, ad esempio in una delle fasi di relax del protocollo di realtà virtuale, o non riesce a concentrarsi durante lo svolgimento dei task matematici: in questo caso i valori del CLI non superano la prima soglia. La sfera risulterà tanto più trasparente quanto minore è il CLI rispetto alla soglia 1.
- *Stato 1.* Si tratta della condizione in cui il soggetto inizia a concentrarsi: in funzione di quanto i CLI che arrivano in real time sono maggiori della soglia 1 la sfera assume una colorazione più intensa.

- *Stato 2.* Durante questa condizione il CLI supera la soglia 2, ma non la soglia 3, per cui il soggetto inizia ad essere decisamente concentrato e impegnato a svolgere i calcoli matematici.
- *Stato 3.* Questa è la condizione di massima concentrazione, in cui i valori di CLI che arrivano in real time riescono a superare anche la soglia 3, per cui il soggetto è pienamente concentrato e l'alpha dell'albedo della sfera è posto al suo valore massimo pari a 1.

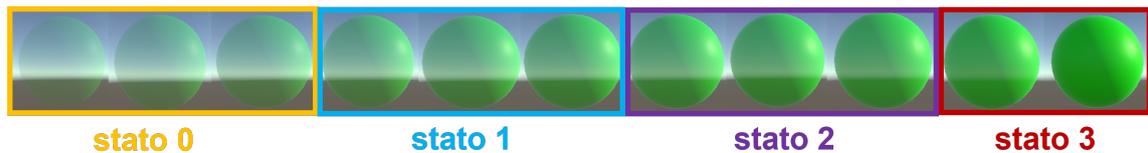


Figura 4.10: Variazione del parametro di trasparenza alpha della sfera in funzione degli stati mentali del soggetto. *Stato 0: relax/bassa concentrazione, stato 1: concentrazione moderata, stato 2: concentrazione profonda, stato 3: massima concentrazione.*

Mentre il parametro alpha è stato discretizzato sui quattro intervalli definiti dalle soglie per far sì che la sfera variasse in maniera graduale in funzione della transizione tra stato di relax (stato 0), concentrazione moderata (stato 1), concentrazione profonda (stato 2) e concentrazione massima (stato 3), per il parametro emissione la procedura svolta è sicuramente più semplice.

L'emissività della sfera è stata posta pari a dei valori fissi, uno per ognuno degli stati (Figura 4.11):

- *Stato 0:* emissività pari a 0.1.
- *Stato 1:* emissività pari a 3
- *Stato 2:* emissività pari a 6
- *Stato 3:* emissività pari a 12

4.2.4 Neurostimolazione con suoni binaurali

In questo lavoro, per stimolare la concentrazione sono stati utilizzati due metodi, ovvero il training tramite gli esercizi matematici e il neurofeedback con la sfera che viene modulata in base allo stato mentale del soggetto.

A questi sono stati aggiunti anche degli stimoli acustici adattati all'utente, la cui

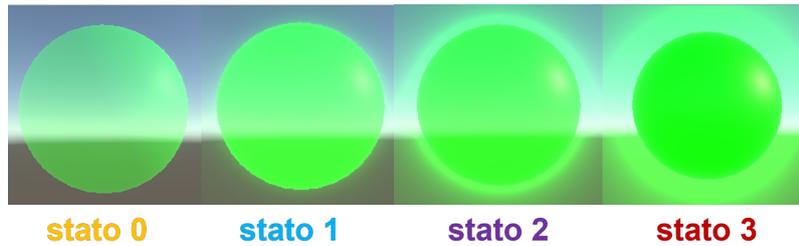


Figura 4.11: *Variazione del parametro emission della sfera in funzione degli stati mentali del soggetto. Stato 0: relax/bassa concentrazione, stato 1: concentrazione moderata, stato 2: concentrazione profonda, stato 3: massima concentrazione.*

efficacia sulla concentrazione viene testata nel secondo round della sessione di stimolazione.

La decisione di impostare il protocollo su due round ha proprio lo scopo di mettere in evidenza l'eventuale effetto dei suoni binaurali sull'incremento della concentrazione, modulando la frequenza di stimolazione tramite i parametri estratti dal segnale EEG nel corso della fase di task cognitivo. In questo modo si ottiene un trattamento personalizzato per ognuno dei partecipanti.

Caratteristiche dei suoni binaurali.

I suoni binaurali furono scoperti nel 1839 da H. W. Dove e sono dei battimenti che si verificano quando due onde sinusoidali con frequenze differenti vengono presentate simultaneamente a ciascun orecchio [18]. Non si tratta di onde fisiche che si sovrappongono, ma sono delle percezioni uditive generate dal cervello che, quando riceve due frequenze poco diverse fra loro, ne percepisce la differenza e invia dei segnali alla corteccia cerebrale, provocando dei cambiamenti nelle onde cerebrali. Per far sì che questo effetto si generi è necessario che la differenza tra le frequenze sia piuttosto piccola, altrimenti i due suoni verranno percepiti come distinti.

Se, ad esempio, si riproduce un tono a 418 Hz in un orecchio e a 400 Hz nell'altro, ciò che viene percepito è una frequenza di 18 Hz (Figura 4.12).

Utilizzando i suoni binaurali a determinate frequenze, ad esempio quelle dei ritmi theta, alpha e beta del segnale EEG, si può promuovere un comportamento specifico e una determinata risposta dal cervello.

Ad oggi non ci sono delle prove sperimentali definitive che attestano l'efficacia di questi suoni, ma alcune ricerche dimostrano i loro effetti nel trattamento di disturbi come ansia e ADHD, o per il potenziamento della memoria, della concentrazione o dello stato di rilassamento [16].

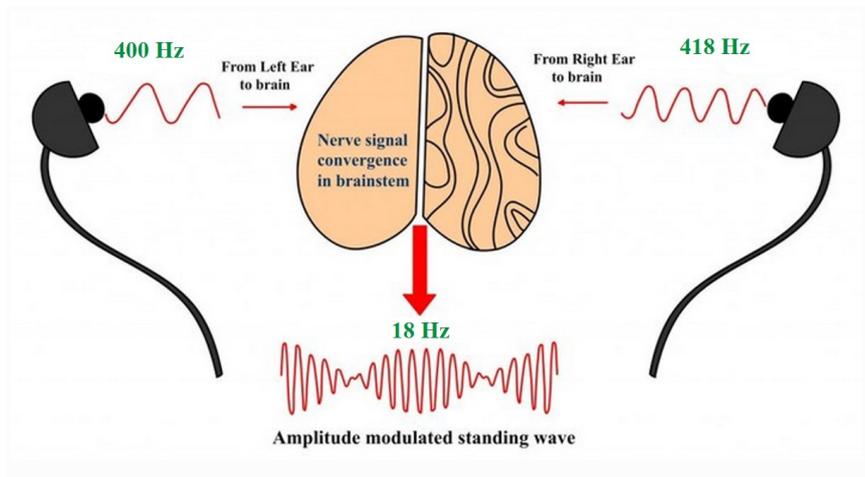


Figura 4.12: Effetto dei suoni binaurali.

In questo esperimento, la stimolazione tramite i suoni binaurali non è basata sull'utilizzo di parametri fissi, ma viene modulata tenendo conto dei livelli di concentrazione dei singoli soggetti. Quindi se e quando risulta necessario un intervento, ovvero se si nota un calo di concentrazione, si procede aumentando o riducendo la frequenza di stimolazione, muovendosi nel range di frequenze del ritmo beta (14-22 Hz). In questo modo si esplorano tutti i valori fino a trovare, se esiste, quello che aiuta il soggetto a mantenere uno stato di attenzione elevato. La sperimentazione con i suoni binaurali inizia con il primo livello di task matematici del secondo round. La frequenza di partenza è la frequenza media del picco beta stimata ($f_{beta,m}$) in fase di calibrazione e inviata a Unity tramite il protocollo di comunicazione TCP/IP. Si è notato che, per i quattro partecipanti coinvolti, questo valore di solito oscilla tra 17 e 18 Hz. Quindi si imposta la frequenza dell'orecchio sinistro a 400 Hz e del destro a 417 Hz o a 418 Hz, a seconda dei casi. Per valutare lo stato mentale del soggetto si utilizzano i valori di CLI calcolati sui parametri estratti dal segnale EEG in real time e la soglia 1, che discrimina lo stato di rilassamento da quello di concentrazione, con cui confrontare gli indici che arrivano di volta in volta.

Dato che questi ultimi possono subire variazioni brusche, per via di disturbi o artefatti, e considerando che si può valutare l'effetto di uno stimolo solo dopo un certo intervallo di tempo dalla sua erogazione, la variazione della frequenza dei suoni binaurali non avviene ogni volta che arriva un indice sotto soglia (ogni secondo circa), ma si attende che ci siano 10 valori di CLI consecutivi sotto soglia prima di intervenire con la modifica.

La nuova frequenza viene poi mantenuta per un periodo di 30 s (fase di prova che corrisponde a 30 valori di CLI consecutivi) per valutare il suo effetto; in questo

range temporale non avviene il conteggio degli indici che si trovano sotto soglia, ma questo riparte una volta terminata questa "fase di prova".

La modifica della frequenza, a partire da quella iniziale $f_{beta,m}$, è effettuata con un incremento o un decremento di 1 Hz, a seconda del valore di frequenza a cui ci si trova ($f_{attuale}$) (Figura 4.13). I possibili casi sono i seguenti:

- $f_{attuale} = f_{beta,m}$: è la prima frequenza che viene testata secondo le modalità appena descritte. Se non mostra un effetto positivo sulla concentrazione si passa alle frequenze maggiori.
- $f_{beta,m} < f_{attuale} < 22Hz$: a partire dalla frequenza di partenza, se non si notano dei miglioramenti, si incrementa la frequenza di 1 Hz, fino a 22 Hz che è il limite superiore della banda beta del segnale EEG. Se si arriva a 22 Hz e non sono stati ottenuti dei buoni risultati si testano le frequenze minori di $f_{beta,m}$
- $14Hz < f_{attuale} < f_{beta,m}$: se si giunge in questa fase significa che nessuna delle frequenze maggiori di $f_{beta,m}$ ha indotto uno stato di concentrazione accettabile, quindi adesso si verifica se gli effetti voluti possono essere ottenuti con frequenze minori, sempre nel range del ritmo beta.

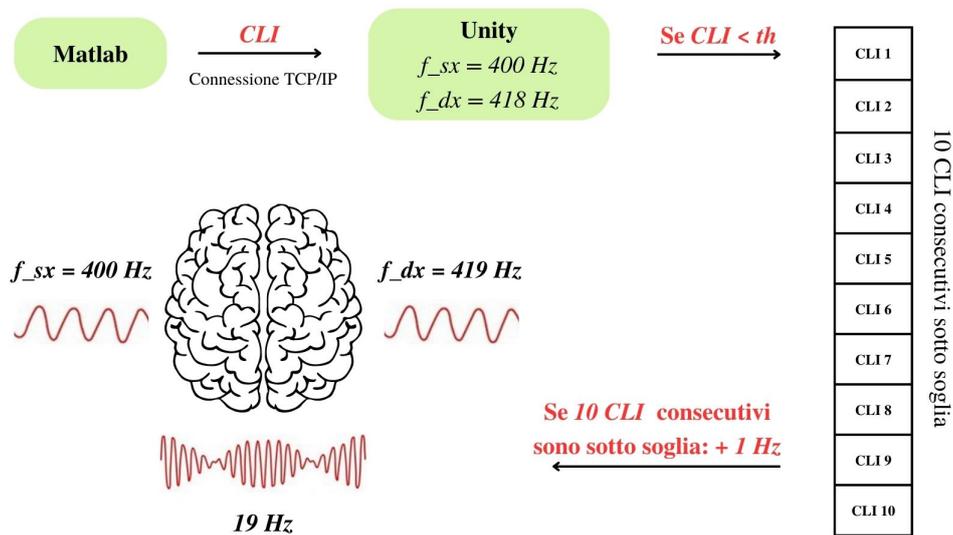


Figura 4.13: Schema della modulazione dei suoni binaurali in base al livello di concentrazione del soggetto.

Bisogna sottolineare che non necessariamente vengono testate tutte le frequenze appartenenti alla banda beta. Infatti se per un certo valore di $f_{attuale}$ non si presentano 10 CLI consecutivi sotto soglia entro la fine del round, la frequenza viene mantenuta a quel livello, poiché vuol dire che il soggetto ha raggiunto un livello di concentrazione abbastanza alto.

L'efficacia reale dei suoni binaurali potrà essere valutata solo al termine delle due sessioni di stimolazione, confrontando i risultati dei due round con test statistici. L'intero processo di generazione e modulazione dei suoni binaurali, compresa la loro erogazione come stimolo acustico, è avvenuto in Unity e nello specifico è stato utilizzato il pacchetto *Immersive Brain's Level Upper by Binaural Beat and Monaural Beat*. [7].

Inoltre, i suoni binaurali sono stati sovrapposti alla musica rilassante riprodotta durante l'intera sessione di stimolazione. Il motivo è legato al fastidio che questi suoni potrebbero generare nei soggetti, ma anche al fatto di voler fornire una stimolazione inconsapevole, in modo tale che chi è sottoposto all'esperimento non sia influenzato da questo fattore.

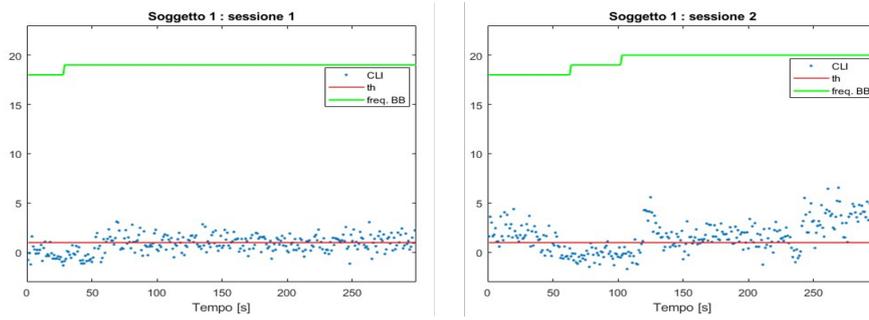
Al termine del protocollo di stimolazione si analizzano i risultati, al fine di valutare le modifiche nell'andamento del CLI e le variazioni delle frequenze utilizzate per la generazione dei suoni binaurali.

In Figura 4.14 si riportano i valori di CLI nel tempo, calcolati nel secondo round di entrambe le sessioni, la soglia 1 che discrimina rilassamento e concentrazione, che è anche quella utilizzata come riferimento per modificare lo stimolo acustico, e l'andamento delle frequenze dei suoni binaurali, a seconda dello stato mentale del soggetto.

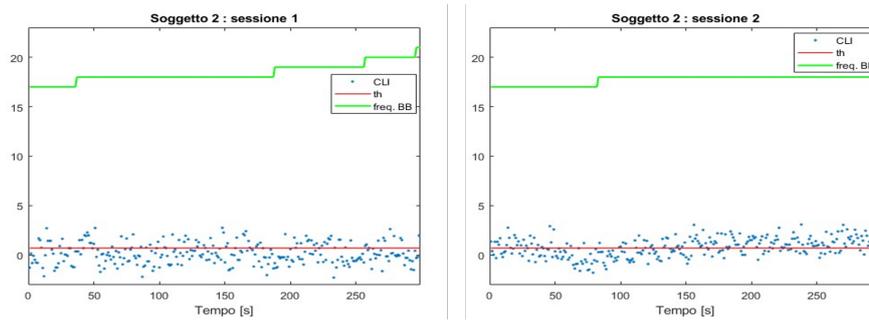
Dalla figura si evince la modalità di gestione dei suoni binaurali descritta in precedenza: dopo 10 valori consecutivi di CLI sotto soglia si verifica lo switch della frequenza, seguono poi 30 s di attesa in cui si dà il tempo al nuovo stimolo di fare effetto, al termine di questo intervallo si ricomincia con il conteggio degli indici sotto soglia prima di una nuova modifica e così via fino alla fine del round.

Nella maggior parte dei casi avviene una sola transizione di frequenza, questo significa che con il nuovo valore si ottengono dei suoni binaurali che presumibilmente riescono a mantenere alto il livello di concentrazione del soggetto.

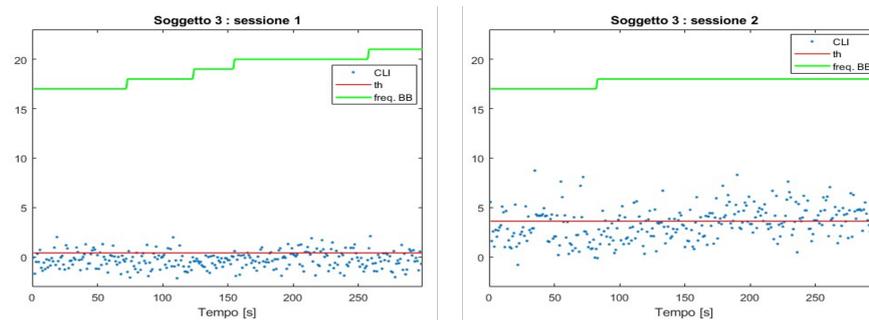
Sono emerse però anche delle situazioni in cui un solo switch non è stato sufficiente, quindi la modifica della frequenza si è ripetuta più volte.



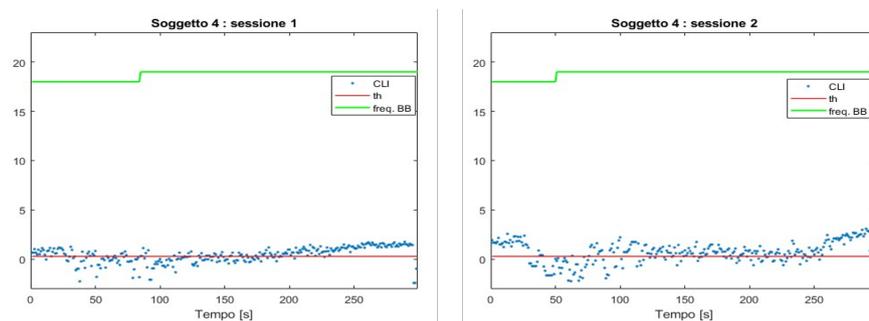
(a) Soggetto 1.



(b) Soggetto 2.



(c) Soggetto 3.



(d) Soggetto 4.

Figura 4.14: Andamento del CLI e della frequenza dei suoni binaurali nel secondo round di ogni sessione di stimolazione.

Capitolo 5

Risultati e discussioni

In questo capitolo si riportano e analizzano tutti i risultati ottenuti durante il lavoro, evidenziando gli esiti della calibrazione e i cambiamenti degli stati mentali dei quattro soggetti prima e dopo il trattamento di neurostimolazione, al fine di valutare se il sistema realizzato si possa effettivamente considerare in grado di aumentare il livello di concentrazione di ognuno.

Nello specifico, lo stato di concentrazione pre-trattamento verrà confrontato sia con il round 1 delle fasi di training, comprendente task matematici e neurofeedback, che con il round 2, costituito da task matematici, neurofeedback e neurostimolazione con suoni binaurali, per verificare se una delle due fasi o entrambe hanno contribuito ad un miglioramento e in che quantità.

5.1 Risultati della calibrazione

La prima parte del lavoro si è focalizzata sulla ricerca dell'indice migliore, tra RBT, HFD e KFD, con cui condurre la neurostimolazione, ovvero quello che riuscisse a distinguere meglio la fase di riposo da quella di concentrazione, oltre che i vari livelli di concentrazione di ogni soggetto.

Inoltre, si aveva l'obiettivo di individuare un unico canale da cui prelevare il segnale EEG per la gestione della stimolazione, in cui le differenze evidenziate dall'indice sopracitato fossero maggiormente visibili.

Dunque, come già descritto nei capitoli precedenti, sono state ripetute tre sessioni di calibrazione per ogni partecipante, al termine di ognuna si è ottenuta una tripletta costituita dal metodo migliore e dal canale migliore per quella sessione e la relativa accuratezza di classificazione degli stati mentali.

Questi risultati, riportati in Tabella 4.1, sono stati confrontati fra loro. La scelta è poi ricaduta sulla coppia metodo-canale associata all'accuratezza maggiore.

Il valore migliore di accuratezza tra tutti i soggetti è risultato pari all'82.05%,

relativo al parametro KFD osservato nel canale F8. Anche negli altri tre casi i risultati si possono ritenere accettabili, con valori di accuratezza non inferiori al 66.84%.

Inoltre, è emerso che le prestazioni migliori si ottengono sempre nel canale F8 utilizzando come metodo la FD calcolata con Katz, pertanto questa combinazione è stata utilizzata per tutti i soggetti durante la fase di stimolazione.

Per valutare con chiarezza l'evoluzione degli stati di rilassamento e concentrazione dei soggetti, si riportano in Figura 5.1 la media e la deviazione standard dei valori di KFD estratti dal segnale prelevato da F8 durante il protocollo di calibrazione, costituito da una fase di riposo (baseline) e da una di task matematici (livelli 1 e 2) in cui era necessario concentrarsi.

Questi valori rappresentano il punto di partenza di ogni soggetto, sia in termini di livello di riposo che di concentrazione, da cui valutare le differenze generate dal trattamento di neurostimolazione.

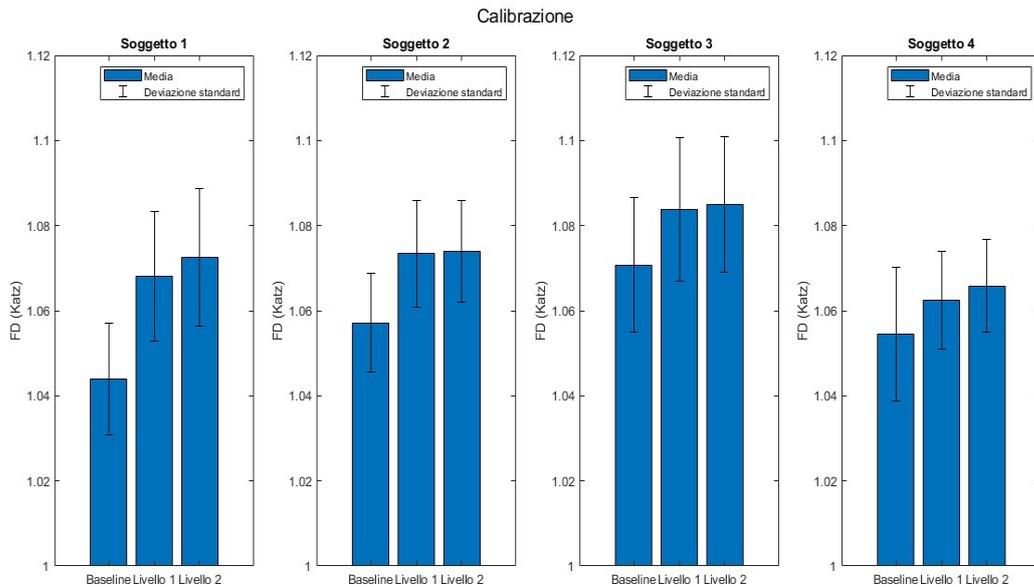


Figura 5.1: Livello di rilassamento e livello di concentrazione iniziali di ogni soggetto estratti durante la calibrazione.

5.2 Valutazione degli effetti del trattamento

La seconda fase di questo lavoro è dedicata al trattamento dei soggetti con lo scopo di aumentare il loro livello di concentrazione.

Prendendo spunto da studi simili al nostro, si è ritenuto opportuno ripetere il trattamento più volte, per cui ogni soggetto è stato sottoposto ad una sessione di stimolazione a settimana per due settimane.

Il protocollo di stimolazione proposto è organizzato in due round, in cui si testano separatamente gli effetti del neurofeedback e della combinazione neurofeedback-neurostimolazione sugli stati mentali.

Una volta valutate le variazioni rispetto alla baseline nei due casi, si cerca di quantificare, se presente, il contributo dei suoni binaurali sui livelli di concentrazione raggiunti.

Queste analisi sono fondamentali per testare l'efficacia del trattamento e per capire se le scelte fatte in merito alla stimolazione sono adeguate per gli scopi preposti o necessitano di essere riviste e modificate.

5.2.1 Effetti del neurofeedback

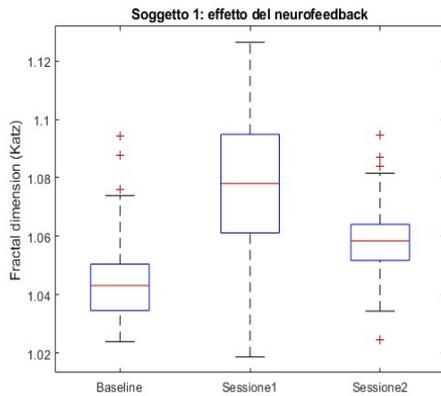
Per valutare che effetto abbia generato il neurofeedback in ciascuno dei soggetti, sono stati confrontati i boxplot delle distribuzioni dei valori di KFD estratti dalla baseline e dal round 1 di ogni sessione di trattamento (Figura 5.2).

In questo caso le variazioni di concentrazione, se presenti, dipendono solamente dai task matematici e dal feedback fornito dalla sfera, non essendo stati riprodotti i suoni binaurali.

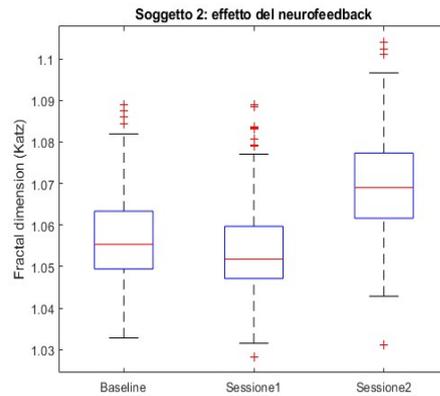
In generale, si può notare che la variazione dei valori di KFD è limitata in un range ristretto che va da un minimo di circa 1.02 fino a un massimo di 1.16, nonostante ciò si riesce ad evidenziare una separazione tra la baseline e la prima sessione di neurofeedback, fatta eccezione per il soggetto 2 (Figura 5.2b) che ha accusato un fastidio durante il trattamento dovuto alla presenza di elementi di disturbo nella stanza, che hanno compromesso il raggiungimento di uno stato di concentrazione adeguato.

Nella seconda sessione invece il miglioramento è meno evidente, per via di una sovrapposizione di alcuni valori di KFD con quelli relativi alla baseline. Solamente il soggetto 4 sembra aver risposto bene al trattamento, si nota infatti una netta separazione tra i due boxplot (Figura 5.2d), indicativa di un incremento di concentrazione considerevole.

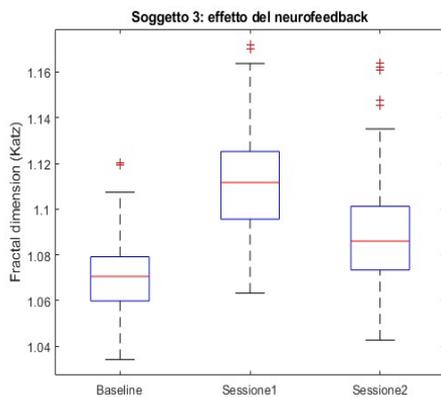
In conclusione, il neurofeedback mediamente ha avuto degli effetti positivi in tutti i soggetti, i livelli di concentrazione raggiunti si possono ritenere accettabili, ma sicuramente migliorabili.



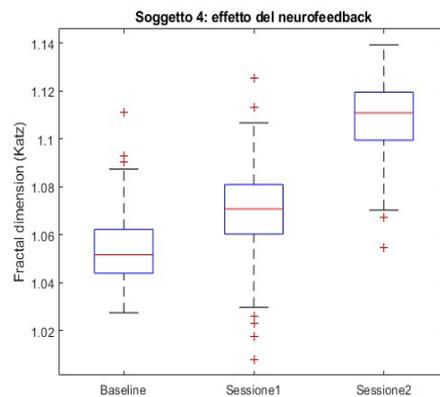
(a) Soggetto 1.



(b) Soggetto 2.



(c) Soggetto 3.



(d) Soggetto 4.

Figura 5.2: Boxplot delle distribuzioni di KFD relative a baseline e round 1 delle due sessioni di trattamento.

Nel paragrafo successivo si valuterà se l'aggiunta dei suoni binaurali sarà utile nel raggiungimento di questo obiettivo.

Inoltre, emerge che, già solo con il neurofeedback, si riescono a discriminare rest e concentrazione, pertanto si dimostra che la KFD si presta bene per distinguere i due stati.

5.2.2 Effetti del neurofeedback e della neurostimolazione

Una volta valutati gli effetti del neurofeedback sullo stato di concentrazione, si passa all'analisi dei risultati prodotti dalla combinazione con i suoni binaurali. In questo caso quindi i soggetti, oltre a ricevere il feedback sul loro stato cerebrale,

vengono stimolati con segnali acustici a diverse frequenze, adattate al loro livello di concentrazione.

Per la valutazione delle differenze generate da queste procedure si riportano i boxplot delle distribuzioni di KFD estratte dalla baseline e dal round 2 di ogni sessione di trattamento (Figura 5.3).

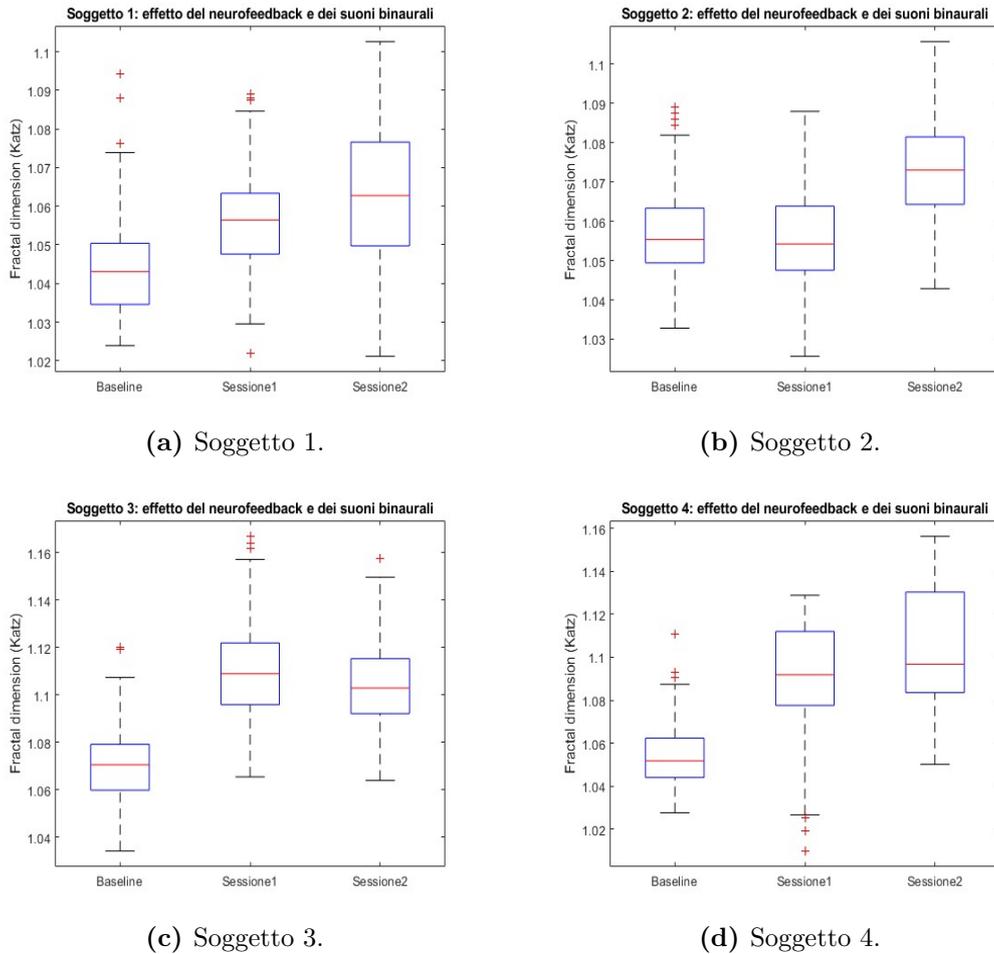


Figura 5.3: Boxplot delle distribuzioni di KFD relative a baseline e round 2 delle due sessioni di trattamento.

Dall'analisi dei grafici emerge che per tutti e quattro i soggetti i valori di KFD tendono a crescere nelle due sessioni rispetto alla baseline. Il range di valori è ancora limitato tra 1.02 e 1.16, come nel caso precedente, ma le differenze tra le tre fasi appaiono più evidenti.

Anche qui, per gli stessi motivi riportati nel Paragrafo 5.2.1, il soggetto 2 non mostra alcun miglioramento nella prima sessione, a differenza della seconda in cui

è possibile apprezzare un aumento del livello di concentrazione. Mediamente, soprattutto quando si ripete il trattamento la seconda volta, l'effetto combinato di neurofeedback e neurostimolazione sembra influire positivamente sul livello concentrazione. Nella sezione successiva si esaminerà quantitativamente questo incremento per valutare se c'è una differenza significativa tra la fase costituita solo dal neurofeedback rispetto a quella con i suoni binaurali.

5.2.3 Valutazione dell'efficacia dei suoni binaurali

Nei due paragrafi precedenti sono stati messi in evidenza gli effetti del trattamento basato solo sul neurofeedback e del trattamento in cui vengono combinati neurofeedback e neurostimolazione con i suoni binaurali. In entrambi i casi risulta un andamento crescente dei valori di KFD rispetto alla baseline.

In questa sezione si intende verificare se, nel secondo caso, i suoni binaurali abbiano influito negativamente o positivamente sui risultati ottenuti.

Si ricorre pertanto ad un'analisi statistica, per la quale si è deciso di utilizzare il *t*-test appaiato, dato che i confronti si effettuano tra le risposte dello stesso soggetto a due diverse fasi del trattamento (neurofeedback e combinazione neurofeedback-neurostimolazione).

Il test è implementato in Matlab tramite l'apposita funzione *ttest* che riceve in input le distribuzioni della KFD relative al round 1 (solo neurofeedback) e al round 2 (combinazione neurofeedback-neurostimolazione) e il livello di significatività α pari a 0.01.

In Figura 5.4 sono state riportate la media e la deviazione standard delle distribuzioni di KFD dei due round, per ogni sessione, e i corrispondenti p-value, che fornisco un'informazione su quanto siano significative le differenze tra i due casi.

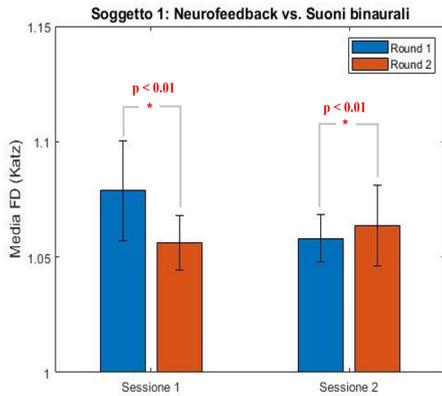
Dall'analisi emerge che quattro volte su sei le differenze tra i round sono statisticamente significative, ovvero il p-value ottenuto è inferiore a 0.01.

Come si può notare però questo non implica che il risultato migliore sia associato alla fase in cui sono presenti i suoni binaurali, infatti per il soggetto 1 nella sessione 1 e per il soggetto 4 nella sessione 2 il livello di concentrazione maggiore si raggiunge con il solo neurofeedback.

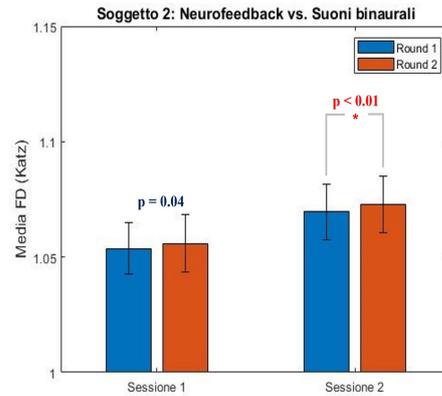
In due casi (Figura 5.4b e Figura 5.4c), nella sessione 1, le differenze non sono significative, il che implica che lo stato di concentrazione raggiunto con i due trattamenti è circa lo stesso.

Da un'ispezione visiva, nel caso del soggetto 2, i risultati nelle due sessioni sembrano molto simili, in realtà dopo una valutazione quantitativa è emerso che nella prima sessione la differenza tra i round è pari a 0.0022, mentre nella secondo è pari a 0.0031. Questo esito del test statistico è strettamente legato al fatto che i valori di fractal dimension variano in un range piuttosto ristretto (1.02-1.16),

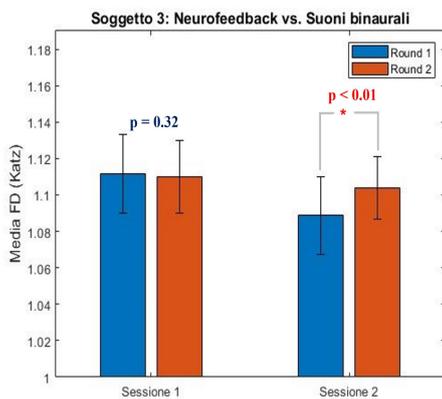
quindi anche differenze molto piccole vengono identificate come significative.



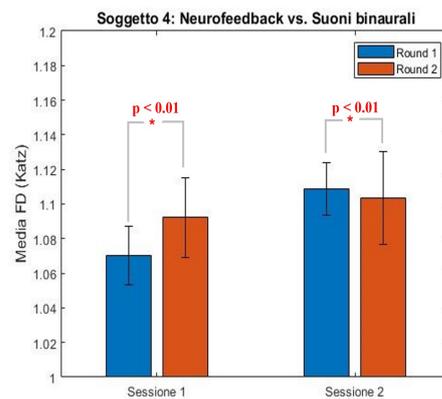
(a) Soggetto 1.



(b) Soggetto 2.



(c) Soggetto 3.



(d) Soggetto 4.

Figura 5.4: Confronto tra neurofeedback e combinazione neurofeedback-neurostimolazione per valutare l'effetto dei suoni binaurali, abbinato ai risultati dei test statistici.

In definitiva, si può osservare che nella maggior parte dei casi l'aumento della concentrazione dovuto agli stimoli acustici si presenta nella sessione 2, tranne nel caso del soggetto 4. Questo potrebbe far pensare che per ottenere un effetto rilevante sarebbe necessario effettuare un maggior numero di prove.

Inoltre, si potrebbe pensare di modificare la modalità con cui si erogano gli stimoli, limitando il range di frequenze dei suoni binaurali a quelle che si sono dimostrate più efficaci in questo esperimento.

Sulla base degli andamenti mostrati in Figura 4.14, si riportano in Tabella 5.1 i valori di frequenza, di entrambe le sessioni e per ogni soggetto, per i quali l'indice estratto dal segnale EEG è rimasto sopra la soglia per più tempo. La prima colonna contiene invece la frequenza media del picco beta, stimata durante la calibrazione e utilizzata come frequenza di partenza dei suoni binaurali, all'inizio del round 2 di ogni sessione.

Frequenze dei suoni binaurali			
Soggetti	Calibrazione	Sessione 1	Sessione 2
Soggetto 1	f = 18 Hz	f = 19 Hz	f = 20 Hz
Soggetto 2	f = 17 Hz	f = 18 Hz	f = 18 Hz
Soggetto 3	f = 17 Hz	f = 20 Hz	f = 18 Hz
Soggetto 4	f = 18 Hz	f = 19 Hz	f = 19 Hz

Tabella 5.1: Tabella contenente la frequenza di partenza dei suoni binaurali e le due frequenze (una per ogni sessione) per cui il valore di CLI si è mantenuto sopra soglia per l'intervallo di tempo più lungo.

5.2.4 Andamento della concentrazione inter-soggetto

I confronti riportati nei paragrafi precedenti hanno evidenziato l'effetto delle singole tecniche utilizzate nel trattamento, entrambe determinano, seppur in misura ridotta, un incremento della concentrazione. Nonostante ciò è emersa un'elevata variabilità nella risposta alla procedura di stimolazione sia intra-soggetto che inter-soggetto.

In Figura 5.5 si riporta, per i quattro soggetti, l'andamento della concentrazione sia per la fase pre-trattamento che per le due sessioni di training, ottenuto come media delle distribuzioni di KFD relative alle tre fasi mostrate.

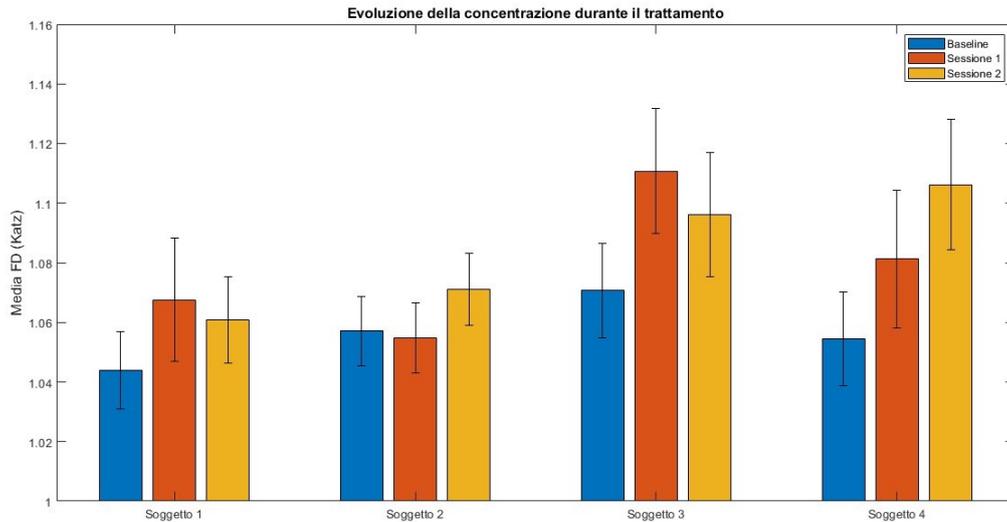


Figura 5.5: Andamento del livello di concentrazione dei quattro soggetti durante l'intero trattamento.

In generale, per due soggetti il trattamento ha avuto un effetto positivo, si nota chiaramente che si è verificato un incremento del loro livello di concentrazione rispetto alla baseline (soggetto 3 e soggetto 4).

Per gli altri due invece si evidenzia comunque un aumento della concentrazione, ma in misura inferiore.

Per ottenere dei risultati migliori è probabilmente necessario aumentare la durata del trattamento e randomizzare l'erogazione della stimolazione, in modo da evitare che i suoni binaurali vengano riprodotti sempre alla fine della sessione, quando potrebbe sopraggiungere un senso di affaticamento che non permette di apprezzarne l'effetto.

Dalla figura emerge anche un altro risultato, decisamente positivo, ovvero che in tutti i casi si riesce a distinguere, con una buona accuratezza, lo stato di rilassamento da quello di concentrazione, che è uno degli obiettivi prefissati in questo lavoro di tesi.

Capitolo 6

Conclusioni e sviluppi futuri

Il filo conduttore che ha guidato interamente questo lavoro di tesi è stato il raggiungimento di due obiettivi:

- trovare un indice in grado di discriminare in maniera abbastanza netta quando un soggetto sano si trova in uno stato di riposo rispetto alla situazione in cui si sta concentrando nello svolgimento di compiti a difficoltà più o meno complessa;
- cercare di aumentare il livello di concentrazione di base, già quantificato da questo indice, durante diverse sessioni di training di realtà virtuale.

Per aiutare l'utente a raggiungere un certo stato mentale si propongono in letteratura lavori inerenti al neurofeedback e alla neurostimolazione, soprattutto nell'ambito del rilassamento. L'aspetto innovativo di questo lavoro è che si è cercato di utilizzare questi stessi metodi per raggiungere uno stato mentale sicuramente più impegnativo, ovvero la concentrazione.

Sia il neurofeedback che la neurostimolazione richiedono di lavorare in real time, nell'ottica di fornire al soggetto dei feedback che siano quanto più veritieri del proprio stato mentale e al contempo delle stimolazioni solo quando necessarie.

La realtà virtuale è un mezzo molto efficiente per fornire stimoli e feedback in quanto mette a disposizione una vasta gamma di oggetti virtuali, immagini e suoni, con il duplice vantaggio di risultare anche più immersiva e divertente per l'utente.

Il fatto di aver sviluppato un'applicazione che includesse due fasi ben distinte, una in open-loop e una in closed-loop, ha avuto il vantaggio di ridurre le latenze durante i training in real time: la calibrazione in open-loop ha permesso di selezionare un parametro ad hoc per ogni soggetto testato e un solo canale in cui meglio discriminare lo stato di riposo dallo stato attentivo dell'utente; in seguito le sessioni di training in realtà virtuale sono state svolte elaborando i dati provenienti

da un solo canale, riducendo il costo computazionale e fornendo dei feedback al soggetto che rispecchino il proprio stato mentale.

Inoltre, l'applicazione sviluppata è completamente automatizzata, a partire dall'elaborazione dei dati, al trovare il parametro migliore per il soggetto, fino alla stimolazione in tempo reale, non si richiede mai l'inserimento manuale di input da parte dell'operatore, se non il corretto montaggio degli elettrodi e l'ispezione visiva della bontà del segnale EEG prima che questo venga prelevato per la calibrazione e i training.

Infine, la stimolazione con i suoni binaurali e mediante i calcoli matematici non si è mai dimostrata fastidiosa per i soggetti, al contrario l'utilizzo dell'Oculus e della realtà virtuale ha suscitato interesse e senso di partecipazione.

6.1 Sviluppi futuri

Nella fasi iniziali di questo lavoro è stato impiegato molto tempo per risolvere diversi tecnicismi, soprattutto inerenti ai numerosi collegamenti tra i componenti hardware e software che caratterizzano questa applicazione. Per questo motivo l'elaborazione del segnale EEG, sia in open-loop che in tempo reale, è stata fatta con tecniche tradizionali, tramite filtraggi digitali nelle bande in frequenza di interesse e analisi spettrale non parametrica. Quindi un possibile sviluppo futuro potrebbe riguardare un'elaborazione del segnale con approcci più avanzati, per la rimozione in tempo reale di artefatti come quello oculare o derivanti da movimenti muscolari.

Dai risultati presentati nel Capitolo 5 si evince che il CLI (concentration level index) calcolato a partire dai parametri BTR, KFD e HFD è sicuramente un buon indicatore per discriminare fase di rest e fase di concentrazione, ma non differenzia più stati di concentrazione, ad esempio in un esercizio matematico su più livelli di difficoltà non ha permesso di visualizzare nette differenze al cambio di livello. Sarebbe interessante trovare un indicatore che permetta di esplorare più stadi di concentrazione, magari come combinazione di alcuni dei parametri già utilizzati in questo lavoro.

Sempre da un'analisi attenta dei risultati si è capito che già con due sole sessioni di training inizia ad emergere un'efficacia crescente del trattamento di stimolazione con suoni binaurali rispetto alla baseline, questo porta a pensare che aumentando le sessioni di training si potrebbe arrivare a degli ottimi risultati su tutti i soggetti.

Infine, un ultimo punto di riflessione che potrebbe fungere da incentivo per un ulteriore sviluppo futuro riguarda il ‘quando’ fornire la stimolazione inerente ai suoni binaurali. In questa applicazione, tali stimoli sono stati forniti sempre al termine delle sessioni di training dove potrebbe sopraggiungere un certo affaticamento da parte dell’utente, per cui si potrebbe pensare di erogare questa stimolazione in maniera più casuale all’interno delle diverse sessioni di training.

Bibliografia

- [1] *Adding emission to a Material*. URL: <https://docs.unity3d.com/Manual/StandardShaderMaterialParameterEmission.html>.
- [2] *Albedo Color and Transparency*. URL: <https://docs.unity3d.com/Manual/StandardShaderMaterialParameterAlbedoColor.html>.
- [3] Anton Coenen e Oksana Zayachkivska. “Adolf Beck: A pioneer in electroencephalography in between Richard Caton and Hans Berger”. In: *Advances in cognitive psychology* 9.4 (2013), p. 216.
- [4] *Elettroencefalografia Standard e Prove di Attivazione*. URL: https://www.lice.it/LICE_ita/gruppi/pdf/EEGinEpil-def.pdf.
- [5] AI Fedotchev e AT Bondar. “Adaptive Neurostimulation, Modulated by Subject’s Own Rhythmic Processes, in the Correction of Functional Disorders”. In: *Human Physiology* 48.1 (2022), pp. 108–112.
- [6] Tomoyuki Higuchi. “Approach to an irregular time series on the basis of the fractal theory”. In: *Physica D: Nonlinear Phenomena* 31.2 (1988), pp. 277–283.
- [7] *Immersive Brain’s Level Upper by Binaural Beat and Monaural Beat*. URL: <https://assetstore.unity.com/packages/tools/audio/immersive-brain-s-level-upper-by-binaural-beat-and-monaural-beat-66518>.
- [8] Rümeyza İnce, Saliha Seda Adanır e Fatma Sevmez. “The inventor of electroencephalography (EEG): Hans Berger (1873–1941)”. In: *Child’s Nervous System* 37 (2021), pp. 2723–2724.
- [9] *Introducing Oculus Air Link, a Wireless Way to Play PC VR Games on Oculus Quest 2, Plus Infinite Office Updates, Support for 120 Hz on Quest 2, and More*. URL: <https://www.meta.com/it-it/blog/quest/introducing-oculus-air-link-a-wireless-way-to-play-pc-vr-games-on-oculus-quest-2-plus-infinite-office-updates-support-for-120-hz-on-quest-2-and-more/>.
- [10] Michael J Katz. “Fractals and the analysis of waveforms”. In: *Computers in biology and medicine* 18.3 (1988), pp. 145–156.

-
- [11] Do-Won Kim e Chang-Hwan Im. “EEG spectral analysis”. In: *Computational EEG analysis: Methods and applications* (2018), pp. 35–53.
- [12] J Satheesh Kumar e P Bhuvaneshwari. “Analysis of electroencephalography (EEG) signals and its categorization—a study”. In: *Procedia engineering* 38 (2012), pp. 2525–2536.
- [13] *Labstreaminglayer*. URL: <https://labstreaminglayer.readthedocs.io/info/intro.html>.
- [14] NV Lutsyuk, EV Éismont e VB Pavlenko. “Modulation of attention in healthy children using a course of EEG-feedback sessions”. In: *Neurophysiology* 38.5-6 (2006), pp. 389–395.
- [15] Oriano Mecarelli. *Manuale teorico pratico di elettroencefalografia*. Wolters Kluwer Health, 2009.
- [16] Jinhyeok Park et al. “The effect of binaural beat-based audiovisual stimulation on brain waves and concentration”. In: *2018 International Conference on Information and Communication Technology Convergence (ICTC)*. IEEE. 2018, pp. 420–423.
- [17] Hossam A Shaltout et al. “Improvements in heart rate variability, baroreflex sensitivity, and sleep after use of closed-loop allostatic neurotechnology by a heterogeneous cohort”. In: *Frontiers in Public Health* 6 (2018), p. 116.
- [18] Siddharth Sharma et al. “Survey on binaural beats and background music for increased focus and relaxation”. In: *2017 International Conference on Emerging Trends & Innovation in ICT (ICEI)*. IEEE. 2017, pp. 98–103.
- [19] Hossein Siamaknejad, Wei Shiung Liew e Chu Kiong Loo. “Fractal dimension methods to determine optimum EEG electrode placement for concentration estimation”. In: *Neural Computing and Applications* 31 (2019), pp. 945–953.
- [20] Ranganatha Sitaram et al. “Closed-loop brain training: the science of neurofeedback”. In: *Nature Reviews Neuroscience* 18.2 (2017), pp. 86–100.
- [21] *Transmission Control Protocol*. URL: https://it.wikipedia.org/wiki/Transmission_Control_Protocol.
- [22] Qiang Wang, Olga Sourina e Minh Khoa Nguyen. “Fractal dimension based neurofeedback in serious games”. In: *The Visual Computer* 27 (2011), pp. 299–309.
- [23] Shih-Ching Yeh et al. “A multiplayer online car racing virtual-reality game based on internet of brains”. In: *Journal of Systems Architecture* 89 (2018), pp. 30–40.