

Politecnico di Torino

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN INGEGNERIA BIOMEDICA

DET-Dipartimento di Elettronica e Telecomunicazioni



TESI DI LAUREA MAGISTRALE

Sistema Integrato e Portabile per il Monitoraggio di Potenziali Evocati Visivi: Unità Centrale per la sincronizzazione di stimolo e lettura.

Relatore

Prof. Danilo Demarchi

Correlatori

Dott. Paolo Astengo

Ing. Alessandro Sanginario

Candidato

Davide Romano

S232535

A.A. 2017/2018

Indice

Introduzione	1
1 Elementi di Neurofisiologia	4
1.1 Sistema Nervoso Centrale	4
1.2 Fisiologia dell'apparato visivo	7
1.2.1 Le vie ottiche	9
2 Elettrofisiologia oculare	11
2.1 Potenziali Evocati Visivi	12
2.2 Protocolli di stimolazione	12
2.2.1 Pattern VEP	13
2.2.2 Flash VEP	14
2.3 Forma d'onda standard	15
2.4 Protocollo di registrazione	17
2.5 VEP con stimolazione a LED	18
3 Stato dell'arte	20
3.1 Evoluzione del dispositivo di stimolazione e del sistema di acquisizione	24
3.2 Comunicazione wireless	27
4 Progetto SIPEV	30

4.1	Scelta della tecnologia wireless da utilizzare	31
4.1.1	Protocolli e parametri di connessione BLE	33
4.2	Scelta del microcontrollore da utilizzare	36
4.3	Progettazione Software e Hardware	38
4.3.1	Progettazione Software: il firmware	40
4.3.2	Progettazione Hardware	51
5	Test e risultati	55
5.1	Misura della latenza di comunicazione	56
5.2	Analisi consumi	58
5.3	Verifica della trasmissione e conversione del segnale campionato	60
5.4	Verifica della catena di amplificazione - acquisizione - trasmissione	64
5.5	Verifica della sincronizzazione dei devices	66
5.6	Verifica del campionamento e della trasmissione dei VEP	69
6	Progetto PCB	80
6.1	Plug Unità Centrale	84
7	Conclusioni	88

Elenco delle figure

1	Schema a blocchi sistema SIPEV.	3
1.1	Esempio di Glia: Cellula di Schwann (sinistra)[1]. Struttura del neurone (destra)[2].	5
1.2	Componenti del Sistema Nervoso Centrale [3].	6
1.3	a)Suddivisione in lobi del telencefalo; b)Classificazione in aree di Brodmann. [4]	7
1.4	Anatomia del bulbo oculare [5].	8
1.5	Strati della retina [6].	9
1.6	Vie ottiche [7].	10
2.1	Scacchiera utilizzata per la stimolazione pattern-reversal.	13
2.2	Pattern onset/offset.	14
2.3	Flash-pattern.	14
2.4	Forma d'onda VEP da R-pattern [8].	15
2.5	Forma d'onda VEP da pattern onset-offset [8].	16
2.6	Forma d'onda VEP da pattern flash [8].	16
2.7	Schema contatto elettrodo pelle [9].	17
2.8	Standard 10/20 [10].	18
2.9	Confronto tra R-pattern VEP e Led-VEP: 5 campioni di cui è specificato sesso e età del paziente. [11].	19
3.1	a) Lenti a contatto sclerari [12, 13]; b) Occhiali a LED [14].	24

3.2	Dispositivo di stimolazione proposto da Sasaki <i>et al.</i> [15].	25
3.3	Dispositivo di stimolazione proposto da Kodama <i>et al.</i> [16].	26
3.4	Dispositivo di stimolazione Inomed [17].	26
3.5	Evoluzione dei dispositivi per l'acquisizione dei segnali:a)Nicolet CA1000 (1990)[13];b)ISIS System Inomed (2015)[17]	27
4.1	Divisione dei ruoli master-slave[18].	32
4.2	Connection Event e Connection Interval [18].	33
4.3	Diagramma a blocchi protocolli GATT-ATT [18].	34
4.4	Modulo Texas Instruments CC2640R2F[19].	36
4.5	Schema a blocchi modulo CC2640R2F[20].	37
4.6	Diagramma a blocchi generico che schematizza gli eventi gestiti dall'unità centrale.	39
4.7	Stampa su UART e schema a blocchi delle funzioni eseguite dal client originario.	41
4.8	Stampa su UART e schema a blocchi delle funzioni eseguite dal client modificato.	42
4.9	Schema a blocchi della fase di riconoscimento tra i devices.	43
4.10	Stampa su UART in contemporanea dei tre moduli.	45
4.11	Schema a blocchi della fase di sincronizzazione.	46
4.12	Schema a blocchi degli interrupt generati dai pulsanti su Laun- chpad.	47
4.13	Organizzazione dei dati campionati e ricevuti dall'unità centrale (l'inserimento dei bit è solo a scopo illustrativo).	49
4.14	Schema a blocchi sul funzionamento della SPI.	50
4.15	a)Vista Top del plug (DAC);b) Vista Bottom del plug (TCXO).	51
4.16	Pulsante utilizzato per la sincronizzazione.	52
4.17	Diagramma a blocchi del DAC MCP4822[21].	52

5.1	Setup di misura.	56
5.2	Vista su oscilloscopio relativa alla prova 1 del test A.	57
5.3	Setup del sistema per la misura della corrente assorbita.	59
5.4	Andamento della tensione sulla resistenza in serie all'unità centrale.	59
5.5	Segnale ricostruito con i dati campionati (sotto) e con i dati trasmessi (sopra).	61
5.6	Segnale ricostruito con i dati campionati (blu) e con i dati trasmessi (rosa).	62
5.7	Segnale ricostruito con i dati campionati (sotto) e con i dati trasmessi (sopra).	62
5.8	Impulso prelevato da generatore (giallo) ed impulso in uscita da DAC (azzurro).	63
5.9	Riduzione della dinamica del segnale.	65
5.10	Partitore di tensione utilizzato per ridurre l'ampiezza del segnale in ingresso all'ADC.	66
5.11	Impulso prelevato da generatore (giallo) ed impulso in uscita da DAC (azzurro), in seguito all'elaborazione del segnale.	66
5.12	Setup per la verifica della sincronizzazione.	67
5.13	Screenshot da oscilloscopio: andamento sincrono dei 3 timer.	68
5.14	Posizionamento elettrodi per il prelievo di VEP.	69
5.15	Risultati primo test.	70
5.16	Risultati primo test su Matlab: traccia non filtrata.	71
5.17	Risultati primo test su Matlab: traccia filtrata.	72
5.18	Screenshot da oscilloscopio post registrazione VEP.	73
5.19	Risultati con stimolazione flash di 5ms.	73
5.20	Potenziale evocato registrato con sistema SIPEV. In alto la traccia non filtrata, in basso la traccia filtrata.	74

5.21	Potenziale evocato registrato con sistema SIPEV. In alto la traccia non filtrata, in basso la traccia filtrata.	75
5.22	Potenziale evocato registrato con sistema SIPEV con stimolo flash.	77
5.23	Potenziale evocato registrato con sistema SIPEV con stimolo flash.	77
5.24	Potenziale evocato registrato con sistema SIPEV con stimolo flash.	78
5.25	Potenziale evocato registrato con sistema SIPEV con stimolo flash.	78
6.1	Vista Top della sbrogliatura dei componenti su Launchpad [22].	81
6.2	Schematico del processore principale su Launchpad [22].	82
6.3	Schematico della sezione dedicata alla comunicazione Wireless della Launchpad [22].	83
6.4	Dac MCP4822 su schematico.	84
6.5	Header su schematico.	84
6.6	TCXO su schematico.	85
6.7	Connettori su schematico.	85
6.8	Schematico plug Unità Centrale.	86
6.9	Vista lato componenti.	87
6.10	Viste 3D del plug Unità Centrale.	87

Elenco delle tabelle

3.1	Evoluzione dispositivi di stimolazione e acquisizione.	27
5.1	Risultati misurazioni latenze.	58

Introduzione

I tumori del Sistema Nervoso Centrale (SNC) sono un gruppo di diverse entità tumorali anatomicamente vicine ma diverse in termini di morfologia, composizione molecolare e biologica, comportamento clinico e presumibilmente eziologia [23]. Costituiscono circa il 3% dei casi di cancro in tutto il mondo e sono più frequenti tra gli uomini rispetto alle donne. La prognosi del cancro al cervello e al SNC può variare in base all'età e al tipo istologico; generalmente la sopravvivenza a 5 anni è bassa, con prognosi particolarmente bassa per glioblastomi (il più aggressivo tra i tumori cerebrali primitivi) e per pazienti in età avanzata. Il numero maggiore di anni di sopravvivenza osservati nei paesi a reddito più elevato sono in gran parte attribuiti a miglioramenti nell'assistenza medica e alla disponibilità di nuove terapie [24]. Il numero crescente di tumori cerebrali e del SNC accertati, in particolare tra le popolazioni anziane è dovuto sostanzialmente al miglioramento generale della diagnosi in seguito all'introduzione della TC (Tomografia computerizzata) e della Risonanza Magnetica negli anni '80. La classificazione dei tumori WHO 2016 è stata redatta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization), e prende in considerazione anche le caratteristiche istopatologiche e molecolari. I gliomi, ovvero le neoplasie che riguardano la glia, rappresentano il 40% dei tumori del SNC, e si suddividono in basso grado e alto grado (maligni), i primi più frequenti in pazienti di età dai 20 ai 40 anni, i secondi in pazienti dai 40 ai 70 anni [25].

In campo neuro-oncologico l'indagine istologica rappresenta la migliore metodica attualmente disponibile per una diagnosi precisa e rapida. Infatti solo attraverso un'attenta analisi molecolare e patologica si riesce ad ottenere una migliore caratterizzazione dei diversi oncotipi con conseguente scelta di strategie terapeutiche mirate.

Per quanto riguarda invece gli approcci terapeutici, i vantaggi di un intervento chirurgico radicale sono molteplici, infatti esso riduce la pressione endocranica e a compressione, riduce il carico tumorale aumentando l'ossigenazione del residuo e migliorando così la risposta alla radioterapia. Uno degli svantaggi legati a questo approccio terapeutico è il rischio di generare un danno neurologico permanente al paziente. Il danno può riguardare anche le vie ottiche causando una disfunzione visiva. Questo è soprattutto il caso di tumori del lobo temporale o occipitale e di lesioni intraoculari. È possibile ridurre tale rischio monitorando in real-time durante le operazioni chirurgiche i potenziali evocati visivi (VEP). Ciò permette di esaminare le informazioni selettive elettro-funzionali del nervo ottico.

Il seguente progetto di tesi "Sistema Integrato e Portatile per il Monitoraggio di Potenziali Evocati Visivi: Unità Centrale per la sincronizzazione di stimolo e lettura" a cura del Dipartimento di Elettronica e Telecomunicazioni del Politecnico di Torino e dell'Astel S.r.l. di Paolo Astengo, prende spunto da un precedente studio di fattibilità (GEPEV), ed ha come obiettivo primario quello di superare le criticità riscontrate dal progetto in questione. Il dispositivo SIPEV presenta ulteriori due moduli: il modulo "Dispositivo di stimolazione ottica", il quale è argomento del progetto di tesi [26] del mio collega Matteo Vizio, e il modulo "Dispositivo di acquisizione" il quale invece è argomento del

progetto di tesi [27] della collega Miriam Obertino.

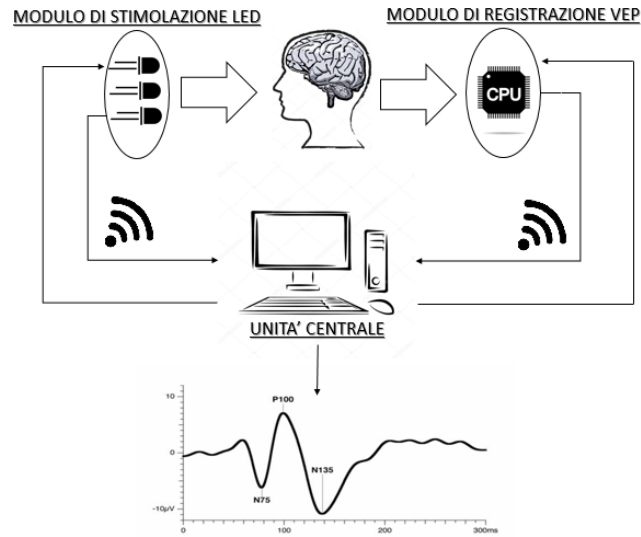


Figura 1: Schema a blocchi sistema SIPEV.

I principali aspetti valutati in questo lavoro di tesi sono:

- progettazione software: gestione della connessione bluetooth con gli altri due moduli, e sincronizzazione rispetto ad uno stesso riferimento temporale;
- progettazione hardware: introduzione di un oscillatore e di un DAC esterno;
- disposizione dei componenti aggiunti su PCB;
- test di acquisizione del segnale utilizzando il sistema SIPEV completo.

Capitolo 1

Elementi di Neurofisiologia

1.1 Sistema Nervoso Centrale

Nel sistema nervoso centrale sono presenti due tipi cellulari (Fig. 1.1):

- i Neuroni, formati da un corpo cellulare contenente il nucleo ed alcuni prolungamenti tra i quali il principale è l'assone. Queste cellule sono specializzate nella generazione e la conduzione di impulsi nervosi;
- le cellule gliali, si differenziano in macroglia, in cellule ependimali e cellule della microglia. Svolgono funzioni di sostegno, trofiche e intervengono nei processi riparativi, nella risposta infiammatoria e nei processi immunitari. Questa tipologia di cellula riveste l'assone dei neuroni.

Il sistema nervoso centrale è composto da (Fig. 1.2):

- Midollo spinale;
- Tronco encefalico;
- Cervelletto;
- Diencefalo;

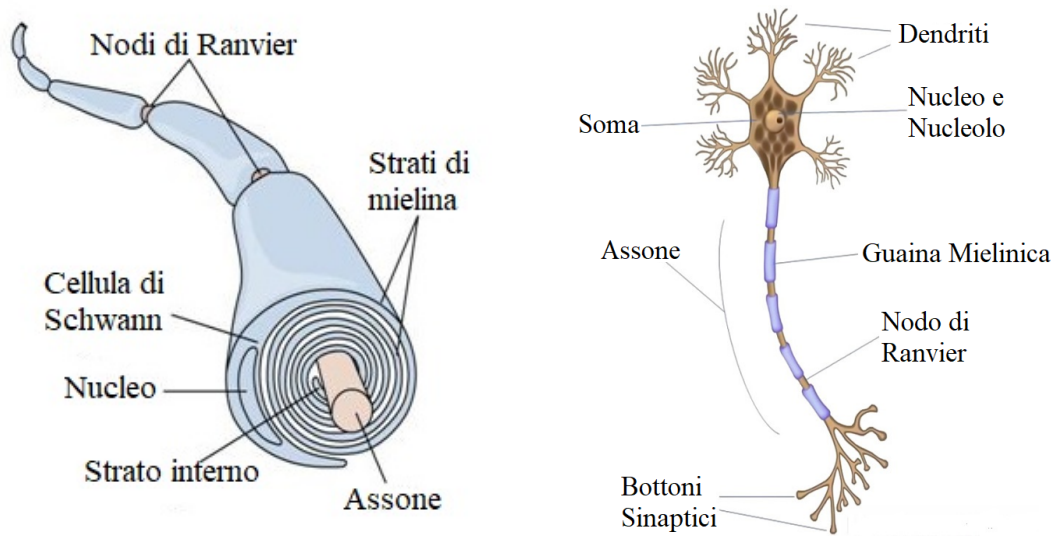


Figura 1.1: Esempio di Glia: Cellula di Schwann (sinistra)[1]. Struttura del neurone (destra)[2].

- Telencefalo;

Il midollo spinale riceve, elabora e trasmette all'encefalo e agli organi effettori stimoli sensitivi dalla regione del collo, dal tronco e dagli arti. Inoltre rappresenta anche il dispositivo anatomico tramite il quale vengono regolate l'attività dei muscoli scheletrici, della muscolatura liscia e delle ghiandole. Anatomicamente è costituito da una componente centrale, formata da corpi neuronali (sostanza grigia) e circondata da una componente periferica costituita da fasci di fibre mieliniche (sostanza bianca).

Il tronco encefalico rappresenta la continuazione del midollo nell'encefalo ed è scomponibile in tre parti: il bulbo, il ponte ed il mesencefalo. Nel tronco encefalico la materia grigia non è raggruppata in un'unica massa centrale come nel midollo spinale, ma è distribuita in gruppi di neuroni di varie dimensioni chiamati nuclei, alcuni dei quali sono destinati a ricevere ed inviare il messaggio nervoso da o verso il midollo spinale, la periferia o centri superiori. Altri nuclei invece rappresentano la sede di attività di integrazione che determinano

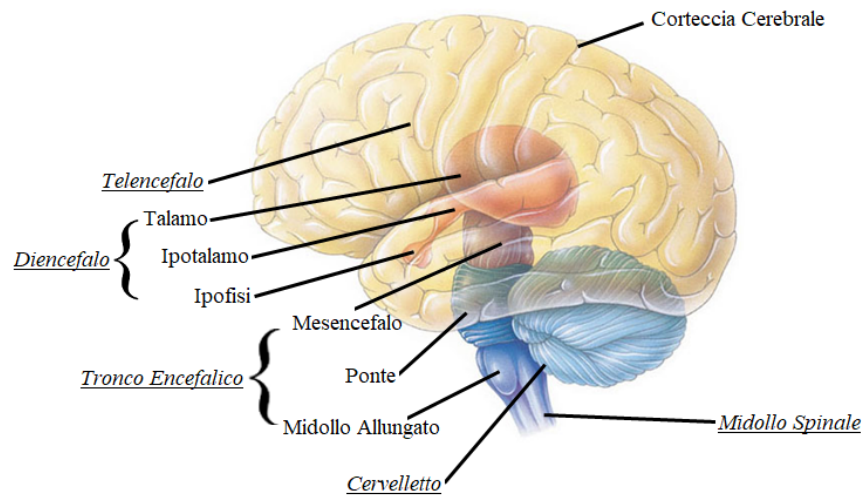


Figura 1.2: Componenti del Sistema Nervoso Centrale [3].

il ritmo dell'attività respiratoria e cardiaca.

Il cervelletto è situato dorsalmente alle tre componenti del tronco encefalico e occupa la fossa dell'osso occipitale. Il cervelletto è suddiviso in lobi, lobuli e lamelle da una serie di scissure e solchi trasversali di varia profondità. La sostanza grigia è distribuita su tutta la superficie del cervelletto e i neuroni che la costituiscono sono distribuiti ordinatamente in 3 strati. Il cervelletto partecipa all'esecuzione del movimento, controllando l'equilibrio, il tono muscolare, la postura e la coordinazione dei movimenti.

Più rostralmente al tronco encefalico si trova il diencefalo. È costituito dal talamo, dall'ipotalamo, dal subtalamo, dal metatalamo e dall'epitalamo. Di queste strutture a noi interessa soprattutto il metatalamo che è specializzato nella trasmissione corticale di informazioni visive e uditive.

Rostralmente al diencefalo è situato il telencefalo, formato da due emisferi separati da un profondo solco. La sua superficie è molto estesa ed al fine di non occupare molto volume si piega più volte su se stessa dando luogo ai giri cerebrali, separati tra loro da solchi. La porzione più superficiale è composta da sostanza grigia in cui tipi di diversi neuroni si dispongono in strati che

compongono la corteccia cerebrale. Questa è suddivisa in 4 lobi (Fig. 1.3a): il lobo frontale, il lobo parietale, il lobo temporale e il lobo occipitale. Essa viene inoltre suddivisa in 52 aree¹ (Fig. 1.3b) ciascuna delle quali ha specifiche funzioni. Tra queste, l'area somestesica primaria (SI) riceve vari tipi di sensibilità e rappresenta una sede cruciale per la percezione degli stimoli sensitivi. La regione corticale deputata alla ricezione degli stimoli visivi è collocata nel lobo occipitale e rappresenta l'area visiva primaria (area 17 nella classificazione di Brodmann), accanto ad essa in direzione mediolaterale sono presenti l'area visiva secondaria (area 18) e l'area visiva terziaria (area 19).

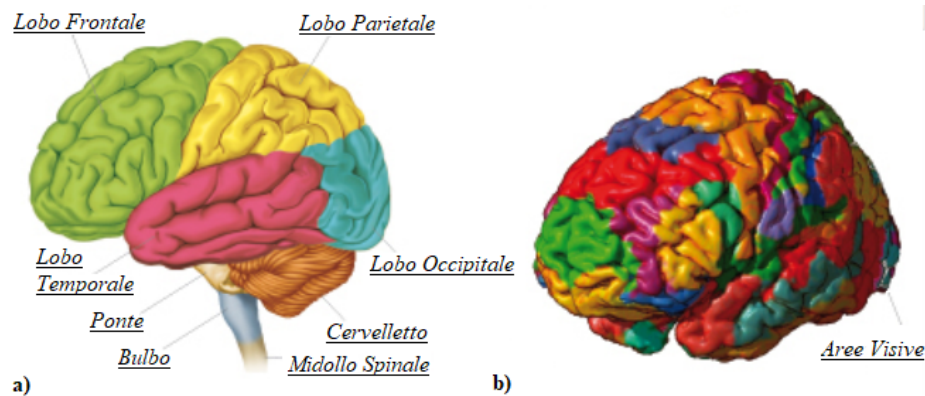


Figura 1.3: a)Suddivisione in lobi del telencefalo; b)Classificazione in aree di Brodmann. [4]

1.2 Fisiologia dell'apparato visivo

Il bulbo oculare è costituito anteriormente dalla cornea e posteriormente dalla sclera. È ricoperto da tre membrane sovrapposte, la più esterna è chiamata tonaca fibrosa e comprende sia la cornea che la sclera. La membrana intermedia è chiamata tonaca vascolare, posteriormente costituita dal coroide, anteriormente dall'iride, ovvero un diaframma con un foro centrale che lascia spazio

¹Classificazione svolta dall'anatomico Korbinian Brodmann.

alla pupilla. La pupilla ha il compito di regolare la quantità di luce che entra nell'occhio modificando il suo diametro. Lo strato più interno è costituito dalla retina, dalla cui parte posteriore origina il nervo ottico. La parte anteriore invece concorre alla formazione del corpo ciliare e dell'iride. Nella retina è

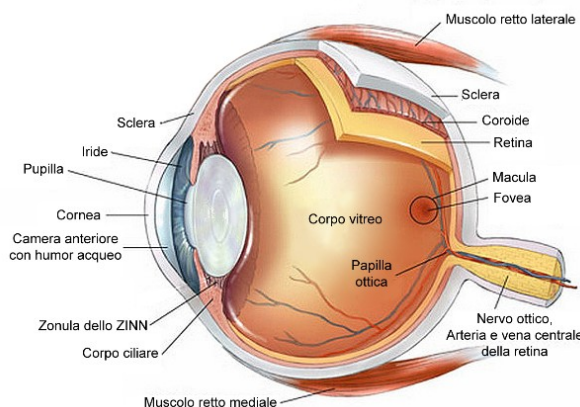


Figura 1.4: Anatomia del bulbo oculare [5].

possibile distinguere tre regioni: la papilla del nervo ottico, la macula lutea e l'ora serrata. La prima regione, la papilla, rappresenta il punto di convergenza delle fibre nervose che vanno a costituire il nervo ottico. La macula lutea è una piccola parte della retina che si trova in prossimità del polo posteriore dell'occhio; nella sua parte centrale è possibile trovare una fossetta molto sottile, detta *fovea centralis*. Infine l'ora serrata costituisce il limite anteriore fra la parte ottica della retina e quella ciliare, a questo livello la retina si assottiglia e modifica la sua struttura. Per la presenza di rodopsina², la retina appare di colore rosso scuro. È costituita da una serie di dieci strati sovrapposti compresi fra l'epitelio pigmentato e il corpo vitreo come visibile in figura 1.5. L'epitelio pigmentato assicura un corretto e continuo rinnovo delle porzioni recettoriali esaurite che vengono rimpiazzate per gemmazione interna. I veri e propri elementi recettoriali sono i coni e i bastoncelli, presenti nel secondo strato (Fig. 1.5). I bastoncelli contengono rodopsina, invece i coni presentano

²La rodopsina è una proteina di membrana con 7 domini transmembrana a α -elica [28].

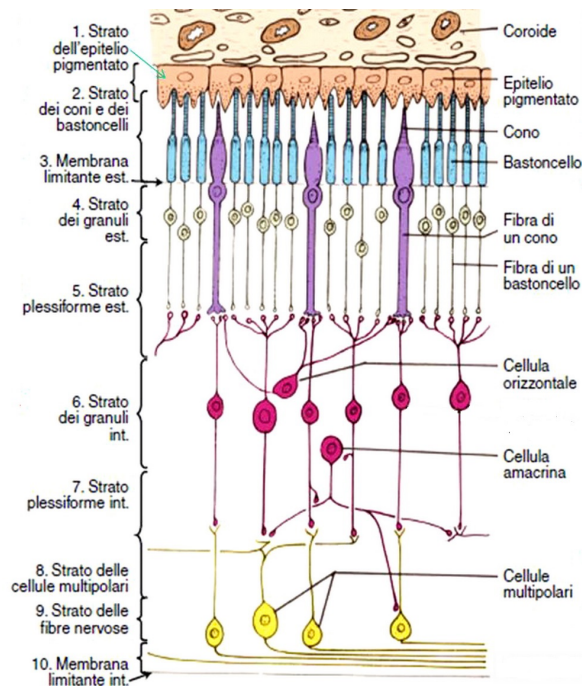


Figura 1.5: Strati della retina [6].

dei pigmenti sensibili alle tre diverse frequenze di onde elettromagnetiche, blu, verde e rossa. Nella *fovea centralis* si possono reperire solo coni, mentre nelle zone più distanti da essa aumenta progressivamente il numero di bastoncelli.

1.2.1 Le vie ottiche

Le vie ottiche iniziano nella retina, ovvero l'organo fotosensibile, capace di convertire in impulsi nervosi l'energia luminosa. Come già anticipato precedentemente i due fotorecettori sono i coni e i bastoncelli, i cui pigmenti fotosensibili rispettivamente sono la iodopsina³ e la rodopsina. Un'immagine fornita dai soli bastoncelli appare indistinta, con un colore predominante grigiastro-blu, mentre ai coni si deve la nitidezza dei contorni e la percezione di colori brillanti. I fotorecettori formano sinapsi assodendritiche con le cellule bipolari della

³È formata dall'unione di un'aldeide della vitamina A (l'11-cis-retinale) con una proteina, la opsina, diversa da quella presente nella rodopsina [29].

retina, le quali possono essere monosinaptiche o multisinaptiche (in base al numero di connessioni stabilite con i fotorecettori). Il nervo ottico viene formato dagli assoni delle cellule multipolari che confluiscono verso la papilla ottica. Nel cranio in corrispondenza dell'apposito solco dello sfenoide, le fibre del nervo ottico si incrociano formando il chiasma ottico (Fig. 1.6). L'incrociamiento

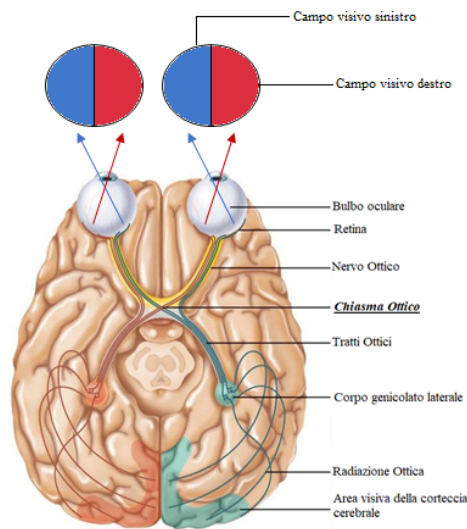


Figura 1.6: Vie ottiche [7].

delle fibre riguarda solo quelle che provengono dalla metà mediale delle due retine, mentre quelle provenienti dalle due metà temporali proseguono senza incrociarsi. Poiché l'immagine proveniente dal campo visivo si proietta sulla retina capovolta, sulla metà mediale della retina si proietteranno le immagini provenienti dalla metà temporale del campo visivo e viceversa (Fig. 1.6). I tratti ottici si portano ai corpi genicolati laterali, dai quali parte la radiazione ottica diretta alle aree visive della corteccia telencefalica [30].

Capitolo 2

Elettrofisiologia oculare

L'elettrofisiologia oculare è la misura dell'attività bioelettrica nell'occhio e nella corteccia visiva. Esistono potenziali di riposo sulle membrane delle cellule inattive e quando si verifica uno stimolo, il movimento cellulare degli ioni caricati genera potenziali d'azione, che inviano segnali lungo le fibre nervose. Queste correnti bioelettriche sono molto piccole, ma nonostante ciò, i potenziali generati possono essere sommati e misurati. In ambito clinico, l'elettrofisiologia oculare valuta tali risposte utilizzando diversi tipi di test. L'International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) stabilisce standard clinici per la registrazione di ciascuno di questi test garantendo che i risultati delle indagini cliniche siano direttamente comparabili. I test sono:

- l'elettro-oculogramma (EOG): valuta la funzione dell'epitelio pigmentato retinico (EPR);
- l'elettroretinogramma (ERG): viene utilizzato per valutare se il difetto è nei coni, nei bastoncelli, nelle cellule di Müller, oppure nelle cellule bipolari;
- l'elettroretinogramma da pattern (PERG), e l'elettroretinogramma multifocale (mfERG): valutano le aree più piccole e localizzate della reti-

na usando stimoli modellati e possono essere utilizzati per valutare la funzione delle cellule gangliari o le distrofie maculari [31];

- i potenziali evocati visivi (VEP): esaminano l'integrità delle vie di conduzione nervosa periferiche e centrali [32].

Il progetto SIPEV analizza i VEP durante interventi di neurochirurgia, per cui è importante approfondire tale tipologia di test e capire come prelevare il segnale.

2.1 Potenziali Evocati Visivi

I VEP sono potenziali bioelettrici, registrati nella corteccia occipitale e generati da brevi stimoli visivi. Sono, quindi, la manifestazione di raffinati e complessi eventi neurosensoriali legati a fenomeni di trasduzione e di trasmissione dell'impulso nervoso lungo le vie visive, cioè dai fotorecettori retinici fino alla corteccia cerebrale occipitale [33]. Le forme d'onda VEP vengono estratte dall'elettroencefalogramma (EEG) mediante una media del segnale. I VEP sono usati principalmente per misurare l'integrità funzionale dei percorsi visivi attraverso i nervi ottici dalla retina alla corteccia visiva del cervello. Inoltre hanno il vantaggio di quantificare meglio l'integrità funzionale dei percorsi ottici rispetto alle tecniche di scansione come la risonanza magnetica (MRI).

2.2 Protocolli di stimolazione

A seconda del protocollo di stimolazione scelto è possibile distinguere:

- pattern VEP, ottenuti in seguito a stimoli strutturati;
- flash VEP, ottenuti in seguito a stimolazione con luce diffusa.

2.2.1 Pattern VEP

La stimolazione pattern viene effettuata sfruttando un monitor e la collaborazione del paziente. Può avvenire in due modi differenti, *pattern-reversal* (R-Pattern) e *pattern onset/offset*. Nel primo caso lo stimolo consiste in una scacchiera con elementi quadrati (chessboard) o con barre (grating) (Fig. 2.1). Tali componenti appaiono bianchi e neri e si invertono ad una determinata frequenza (1Hz-4Hz) senza modificare la luminanza media, il cui valore è fissato nei protocolli dell'ISCEV. Il numero di riquadri bianchi deve essere uguale al numero dei riquadri neri. La distanza dallo schermo deve essere compresa tra i 50 cm e i 150 cm, in base alla grandezza del display, in modo da avere prove sempre equivalenti anche con display di dimensioni diverse. Per il pat-

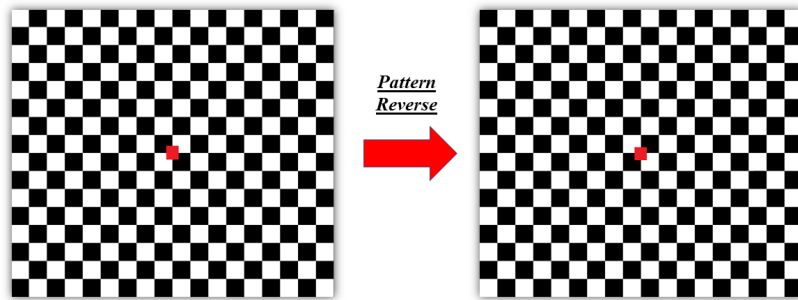


Figura 2.1: Scacchiera utilizzata per la stimolazione pattern-reversal.

tern onset/offset, lo schema a scacchiera si alterna con uno sfondo totalmente grigio (Fig. 2.2). La luminanza media dello sfondo grigio e della scacchiera deve essere identica senza nessun cambiamento di luminanza durante la transizione. La durata del pattern onset dovrebbe essere 200 ms seguito da una fase di pattern-offset di 400 ms. Questi intervalli assicurano che la forma d'onda VEP generata nella fase di onset, non sia contaminata dalla eventuale risposta ottenuta dalla fase offset.

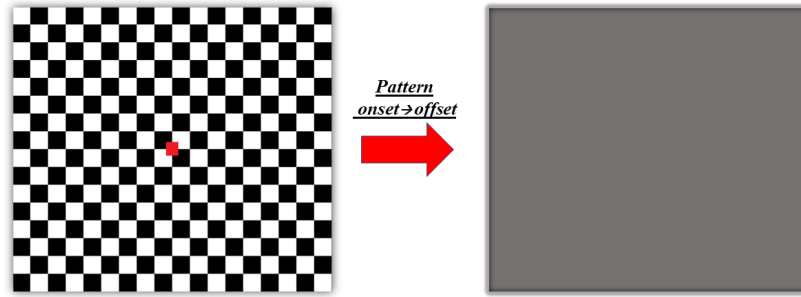


Figura 2.2: Pattern onset/offset.

2.2.2 Flash VEP

Il flash VEP standard viene generato da un breve flash (≤ 5 ms) emesso da una lampada stroboscopica, che copre un campo visivo di almeno 20° , in una stanza poco illuminata e che presenta luminosità variabile. Il range accettabile per l'intensità del flash è compresa tra $2,7 \text{ cd} \cdot \text{s} \cdot \text{m}^{-2}$ e $3,4 \text{ cd} \cdot \text{s} \cdot \text{m}^{-2}$, che corrisponde al flash standard ISCEV per il test ERG a campo pieno. La frequenza del flash dovrebbe essere 1 al secondo (da 0,9 a 1,1 Hz).

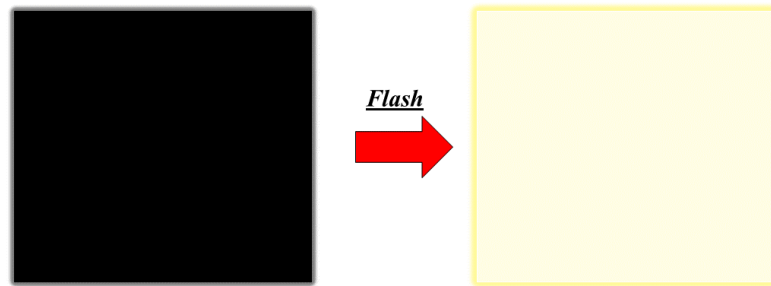


Figura 2.3: Flash-pattern.

2.3 Forma d'onda standard

La forma d'onda ottenuta dipende innanzitutto dalla frequenza e dal tipo dello stimolo scelto. Per frequenze di stimolazione alte ($> 4\text{Hz}$) si ottiene una risposta di tipo "steady state" (S-VEP) mentre per frequenze di stimolazione minori ($1\text{-}4\text{Hz}$) si ottiene una risposta "transient" (T-VEP). Nel caso del R-pattern VEP il segnale è composto da tre picchi, N75, P100, e N135 (Fig. 2.4). I numeri nei tre nomi indicano il tempo in ms in cui dovrebbero apparire i picchi. Il tempo in cui si presenta il picco P100 può essere influenzato non solo da condizioni patologiche ma anche da parametri come la dimensione del modello, il contrasto del pattern, la luminanza media, il filtraggio del segnale, l'età del paziente, l'errore di rifrazione, una scarsa collaborazione del paziente e dimensioni della pupilla estremamente grandi o piccole. Nel caso di pattern

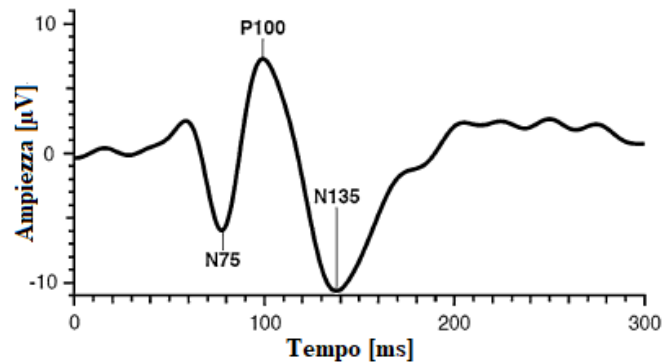


Figura 2.4: Forma d'onda VEP da R-pattern [8].

onset-offset sul segnale registrato è possibile discriminare anche in questo caso tre picchi: picco positivo C1 a 75ms, picco negativo C2 a 125ms e picco positivo C3 a 150ms (Fig. 2.5). Il segnale generato da questo protocollo di stimolazione presenta una variabilità maggiore tra pazienti diversi, rispetto al segnale ottenuto con reversal-pattern.

Invece il segnale generato da stimolazione flash consiste in una serie di onde

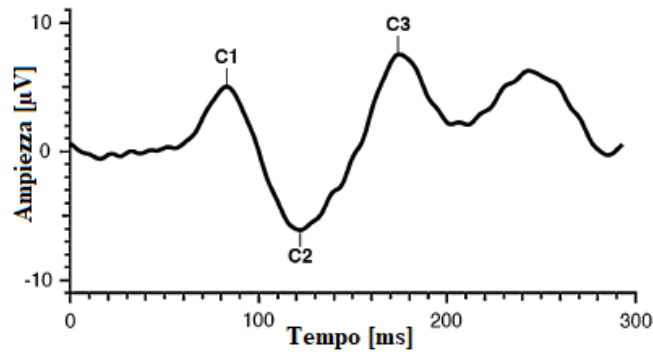


Figura 2.5: Forma d'onda VEP da pattern onset-offset [8].

negative e positive. Il primo picco rilevabile compare a circa 30 ms poststimolo con componenti registrabili fino a 300 ms. I picchi sono numerati in ordine crescente discriminando tra positivi (P) e negativi (N). Le componenti più marcate in pazienti adulti sono i picchi N2 e P2, che appaiono rispettivamente a 90ms e 120ms (Fig. 2.6).

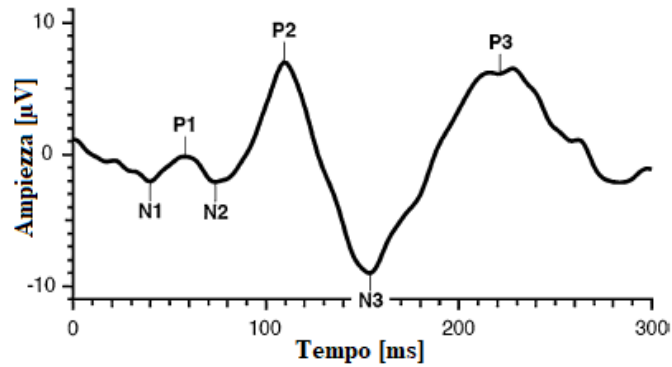


Figura 2.6: Forma d'onda VEP da pattern flash [8].

2.4 Protocollo di registrazione

Gli elettrodi raccomandati per la registrazione di VEP sono in Ag-AgCl¹ sintetizzati, Ag-AgCl standard oppure in Au² a coppetta. Bisogna pulire la pelle ed utilizzare una pasta o un gel per garantire un buon contatto col tessuto e ridurre gli artefatti da movimento. Le impedenze di contatto elettrodo-pelle devono essere inferiori a 5 k Ω , inoltre per ridurre il rumore sovrapposto al segnale bisogna garantire una differenza tra le impedenze di contatto elettrodo-pelle inferiore a 1k Ω . Gli elettrodi per il prelievo del segnale devono essere posi-

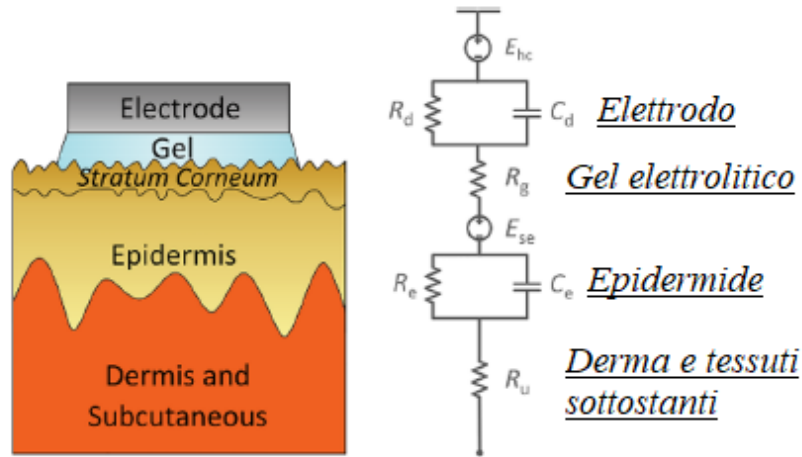


Figura 2.7: Schema contatto elettrodo pelle [9].

zionati rispettando il sistema internazionale 10/20 (Fig. 2.8). La posizione degli elettrodi è fissata in base alla distanza tra i due punti di repère cranici nasion e inion. Gli elettrodi attivi sono posizionati sul cuoio capelluto sopra la corteccia visiva in posizione O₁ e O₂, l'elettrodo di riferimento in F_z. Un terzo elettrodo dovrebbe essere collegato a massa. Le possibili posizioni degli

¹Argento-Cloruro d'Argento

²Oro

elettrodi di messa a terra possono essere la fronte, in Cz, il mastoide e un lobo dell'orecchio (A1 o A2).

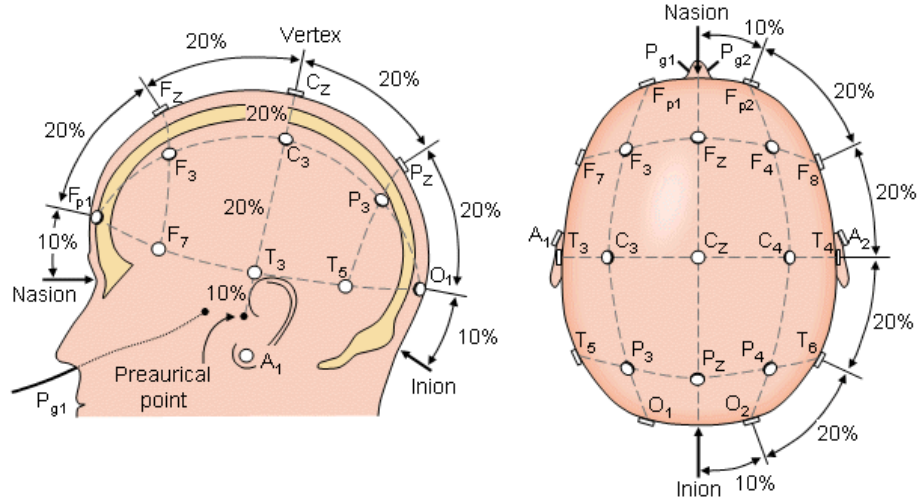


Figura 2.8: Standard 10/20 [10].

2.5 VEP con stimolazione a LED

Il limite dei protocolli di stimolazione precedentemente descritti è la necessità di aver pazienti collaborativi, intenti a fissare il pattern di stimolazione. Sfruttare questa tipologia di segnali in ambito clinico, in condizioni in cui il paziente non è in grado di collaborare richiede la ricerca di nuove tecniche di stimolazione. In letteratura sono riportati studi in cui si sfrutta la luce emessa da LED (light-emitting diodes) per generare stimoli visivi. Lesser *et al.* [14] evidenziano una prima differenza nella sensibilità del sistema di stimolazione non paragonabile al protocollo R-pattern, ciò impedisce di utilizzare il sistema nell'investigazione di malattie demielinizzanti. Anche Tomoda *et al.* [11] in uno studio hanno confrontato i risultati ottenuti da stimolazione LED con quelli ottenuti da una stimolazione R-pattern. I pazienti testati sono 32 bambini senza problemi al sistema nervoso centrale, e con acuità visiva normale.

I risultati ottenuti hanno evidenziato similitudine tra i due segnali, entrambi sono onde trifasiche, con maggiore variabilità nel caso dei VEP-LED. La latenza e l'ampiezza del P100 sono entrambi maggiori nel caso dei VEP-LED (Fig. 2.9).

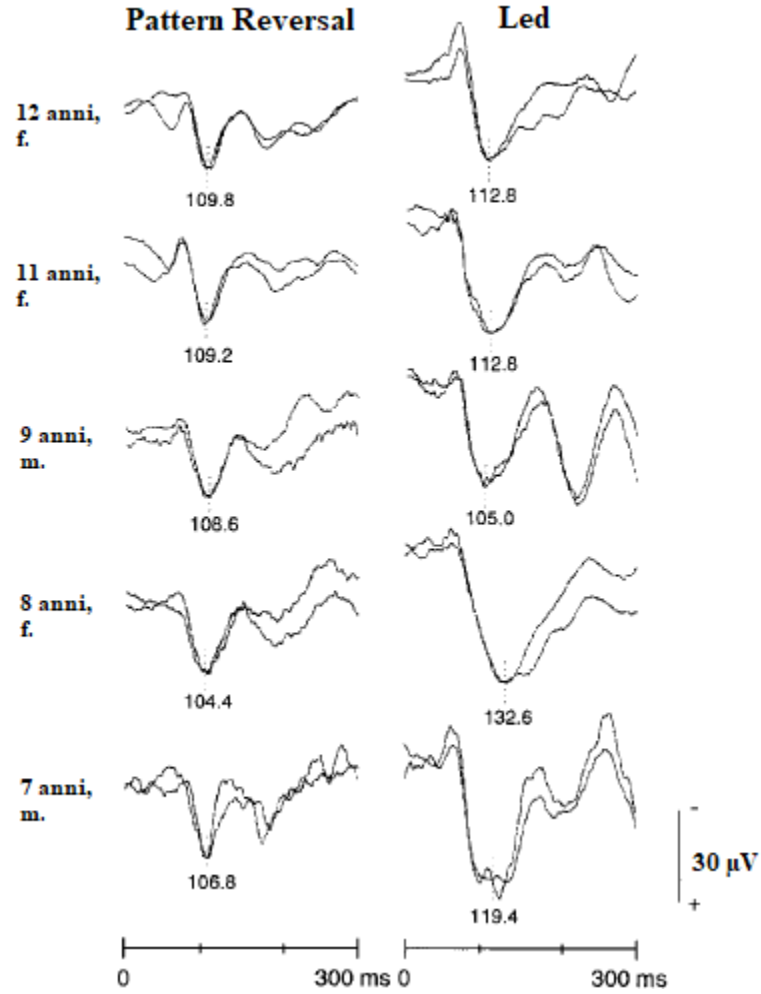


Figura 2.9: Confronto tra R-pattern VEP e Led-VEP: 5 campioni di cui è specificato sesso e età del paziente. [11].

Capitolo 3

Stato dell'arte

La possibilità di monitorare i VEP in ambito clinico durante interventi chirurgici è argomento di studi e ricerche da diversi decenni. Gli studi presenti in letteratura giungono a risultati e conclusioni contrastanti, soprattutto a causa dei molteplici fattori che possono condizionare la riproducibilità dei VEP in queste condizioni. Alcuni di questi fattori sono fisiologici come temperatura corporea, pressione sanguigna e lesioni già esistenti nelle vie ottiche, altri invece possono essere legati al tipo di anestetico, al tipo di intervento da effettuare o al protocollo di stimolazione scelto. Uno dei primi studi è stato condotto da Feinsod *et al.*, che registrarono in modo continuo la risposta evocata visiva mostrando come la funzione del nervo ottico potesse variare rapidamente durante un intervento che interessasse la regione del chiasma e come la conduzione fosse velocemente bloccata manipolando il nervo o ripristinata decomprimendolo. Quindi, in questo modo correlarono il ripristino della risposta evocata visiva all'assenza di danni alla vista [12].

Costa E Silva *et al.* confermarono i buoni risultati ottenuti da Feinsod *et al.* solo nel caso di operazioni transfenoidali [34]. Differentemente, nello studio eseguito da Cedzich *et al.* nel 1987, i risultati non furono ottimali, infatti furono analizzati i VEP registrati in 35 pazienti con tumori lungo il

percorso visivo e sottoposti a differenti interventi chirurgici. I VEP erano altamente suscettibili agli anestetici volatili e vi era una significativa incidenza di aumenti spontanei della latenza e di diminuzione dell'ampiezza in un gran numero di pazienti. Inoltre fu osservato un numero inaccettabilmente alto di casi con alterazione significativa del VEP che si verificava senza cambiamenti concomitanti della funzione visiva. Dati tali risultati, gli studiosi conclusero che non c'era alcuna correlazione tra la perdita di VEP durante l'operazione e un peggioramento dell'acuità visiva postoperatoria [35].

Harding *et al.* nel 1990 analizzarono 25 casi di operazioni oftalmologiche in cui venivano monitorati i VEP generati da un fotostimolatore a LED chiamato Aston. Nel 95% dei casi analizzati è stato possibile prelevare i VEP, inoltre in alcuni pazienti l'acuità visiva iniziale era molto bassa (6/60). I risultati dello studio hanno evidenziato una variabilità maggiore dei VEP intraoperatori rispetto a VEP ottenuti in un prelievo standard, ma ciò è dovuto all'interazione con molteplici fattori che subentrano durante un'operazione chirurgica, come l'anestesia, il campo operatorio vicino alla zona di prelievo e la registrazione dei dati in ambiente rumoroso. Nonostante ciò Harding *et al.* non preclusero l'utilizzo di tale tecnica in ambito chirurgico, a differenza degli studi precedenti che avevano fornito risultati negativi a causa del gran numero di falsi positivi causato da un errato confronto con VEP da laboratorio; essi infatti stabilirono invece che la mancanza di VEP durante l'intervento per tempi minori di 4 minuti non fosse correlato al rischio di danni permanenti alle vie visive [13].

Nel 1996 Hussain *et al.* studiarono 5 pazienti sottoposti a FESS (Functional Endoscopic Sinus Surgery), furono prelevati VEP da entrambi gli occhi sfruttando un protocollo di stimolazione flash. Da tali studi emerse che un aumento della latenza del picco P100 era un indicatore della compressione del nervo ottico. Inoltre fu osservato che per ottenere risultati migliori e garantire la riproducibilità dell'esperimento era opportuno ridurre al minimo il sangui-

namento durante l'intervento e mantenere la pressione diastolica ad un valore mai al di sotto dei 50 mmHg e la saturazione di ossigeno al 98% [36].

Wiedemayer *et al.* nel 2003 registrarono VEP prima e durante interventi di chirurgia non cranica in 32 pazienti senza problemi visivi, per valutare l'affidabilità del monitoraggio intraoperatorio con anestesia endovenosa totale. Furono osservati un lieve prolungamento della latenza P100 dell'8% e un'attenuazione più pronunciata dell'ampiezza P100-N145 del 60%. Nella maggior parte dei pazienti anestetizzati non era però possibile ottenere una registrazione stabile dei VEP. In 4 pazienti (12,5%), picchi di VEP chiaramente identificabili sono stati rilevati in oltre il 90% delle tracce registrate durante l'intervento. Nell'88% dei pazienti, sono stati ottenuti VEP riproducibili in meno del 75% delle tracce intraoperatorie. Conclusero che con le tecniche di registrazione standard e l'anestesia endovenosa totale, il monitoraggio intraoperatorio di VEP in pazienti anestetizzati chirurgicamente non fosse affidabile [37]. L'anno successivo la stessa equipe notò un lieve miglioramento nei risultati, analizzando gli S-VEP rispetto ai T-VEP. Lo studio rivelò la necessità di ulteriori approfondimenti per porre fine alla questione sulla riproducibilità del segnale intraoperatorio [38].

Nel 2010 sia lo studio di Sasaki *et al.* [15] sia lo studio di Kodama *et al.* [16] registrarono un miglioramento della riproducibilità dei VEP, rispettivamente con valori del 97,6% e del 97% dei casi analizzati, dovuto soprattutto all'utilizzo in contemporanea di ERG. Nel caso di Sasaki *et al.* l'ERG riuscì a giustificare i 12 casi in cui non si riuscivano a registrare i VEP trovando disfunzioni visive preesistenti. Nel caso di Kodama *et al.* si sfruttò l'ERG per verificare un'adeguata stimolazione della retina.

Nel 2012 Chung *et al.* monitorarono i VEP in 65 casi di chirurgia transfenoidale endoscopica per lesioni sellari o perisellari eseguiti sotto anestesia venosa totale. Ottennero una buona riproducibilità delle forme d'onda intraoperatorie

nel 89,6% dei casi analizzati. Tuttavia i dati registrati non mostrarono alcuna informazione sulla capacità dei VEP nel predire eventuali danni postoperatori, e pertanto tale studio fu considerato poco vantaggioso da questo punto di vista [39].

Successivamente nel 2014, anche Kamio *et al.* associarono l'utilizzo dell'ERG alla registrazione dei VEP per verificare l'entità della stimolazione retinica durante interventi chirurgici transfenoidali per lesioni sellari o periselari con anestesia venosa totale. Nei 28 casi analizzati con registrazioni VEP valutabili, le ampiezze risultarono stabili in 23 casi mentre registrarono una diminuzione momentanea in 4 casi, i quali non mostravano però alcun deterioramento postoperatorio della vista. Solo un paziente, la cui ampiezza del VEP diminuì senza successivo recupero, presentò un deterioramento della vista. Con tali risultati gli studiosi riuscirono pertanto a correlare i VEP ad eventuali danni alla vista dopo l'operazione [40]. Conclusioni positive si ottennero anche con lo studio di Luo *et al.*, in cui si riuscì a ricavare un ottimo monitoraggio intraoperatorio dei VEP in tutti i pazienti testati ad eccezione di quelli con grave disabilità visiva. La presenza dei VEP garantì in tal modo la preservazione della funzione visiva [17].

Più di recente, nel 2017, Hayashi *et al.* hanno dimostrato che l'impiego di tecnologie moderne, tra cui l'anestesia del propofol, i dispositivi di stimolazione flash retinici mediante LED ad alta intensità e una combinazione con il monitoraggio ERG (per confermare che lo stimolo flash abbia raggiunto la retina), hanno reso più semplice ottenere forme d'onda flash VEP riproducibili anche in anestesia generale. Per cui un deficit visivo postoperatorio può essere rilevato da diminuzioni nell'ampiezza del flash VEP in sede intraoperatoria. Date tali premesse, in futuro i VEP potrebbero essere utilizzati in contesti clinici come parte del monitoraggio di routine, durante interventi chirurgici che potrebbero causare danni postoperatori alla vista come interventi in posizione prona o con

la testa inclinata verso il basso, nonché in procedure neurochirurgiche [41].

3.1 Evoluzione del dispositivo di stimolazione e del sistema di acquisizione

Nei primi studi presi in considerazione, il dispositivo per generare potenziali evocati era una coppia di lenti a contatto sclerari (Fig. 3.1a) suturate in sede [12, 13]. I problemi relativi a questa tipologia di stimolatore furono soprattutto le possibili lesioni alla cornea. Il sistema di acquisizione utilizzato in questi primi studi era il Nicolet CA1000 che utilizzava un unico canale di prelievo con banda 0-30 Hz. Sempre nella metà degli anni '80, Lesser *et al.* [14], in-

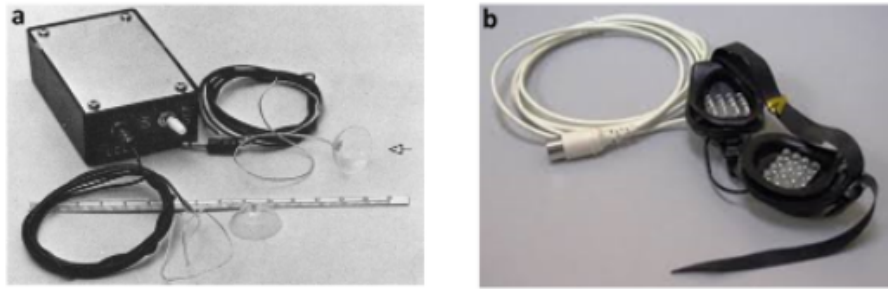


Figura 3.1: a) Lenti a contatto sclerari [12, 13]; b) Occhiali a LED [14].

trodussero uno stimolatore ottico costituito da un occhiale goggle con 16 LED rossi incorporati, disposti in una matrice 4x4 (Fig. 3.1b). I LED distribuiti in questo modo generavano un effetto luce diffusa quando la palpebra dei pazienti era chiusa. Lo stesso tipo di stimolatore fu utilizzato anche da Tomoda *et al.* [11] e da Chung *et al.* [39], producendo intensità luminosa tra i 500 e i 20000 lx. Tomoda per l'acquisizione del segnale utilizzò il sistema 7T17 della NEC San-Ei. Nel 1994, Pratt *et al.* [42] utilizzarono uno stimolatore visivo costituito da soli 7 LED rossi in AlGaAs¹ ma con efficienza luminosa (3 Cd a 20 mA)

¹Arsenurio di Gallio e Alluminio.

maggiore rispetto ai LED montati sui goggles in quel momento in commercio (1 mCd a 10 mA). I LED erano montati ancora su occhiali da nuoto, in questo caso però 6 LED erano disposti circolarmente intorno al LED rimanente dei 7. I fori negli occhiali per il cablaggio e le connessioni furono sigillati con gomma siliconica, garantendo tenuta stagna e possibilità di sterilizzazione a gas. Il problema connesso all'utilizzo di occhiali goggles era l'allineamento del dispositivo, infatti un minimo spostamento del fascio luminoso poteva provocare la perdita dei VEP. Lo step successivo fu quindi quello di pensare ad un dispositivo che si adattasse meglio all'anatomia del bulbo oculare. Sasaki e il suo team [15] si occuparono di questa problematica e proposero uno stimolatore composto da 16 LED ad alta luminosità (100 mCd) immersi in un disco con diametro di 2 cm, di silicone in modo da garantire flessibilità e adattabilità al bulbo dei pazienti. Anche in questo caso la luminosità era regolabile tra 500 e 20000 lx ed il sistema di acquisizione associato al loro patch di stimolazione fu il Synax 1100 della NEC Medical System. Stesso obiettivo fu perseguito

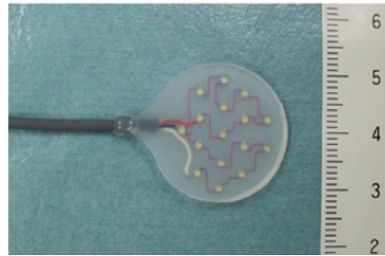


Figura 3.2: Dispositivo di stimolazione proposto da Sasaki *et al.* [15].

da Kodama *et al.* [16], infatti sempre nel 2010, proposero all'interno del loro lavoro, uno stimolatore ottico che superasse i limiti dei classici goggles. Il risultato fu uno stimolatore costituito da 15 LED rossi immersi in una plastica rinforzata (Fig. 3.3) in grado di garantire la possibilità di sterilizzazione con ossido di etilene. L'intensità dei LED poteva raggiungere il massimo di 175 mCd variando il valore di corrente tra 0 e 20 mA. I segnali generati dalla stimolazione di questo patch venivano registrati con il sistema di prelievo dei

potenziali evocati Neuropack della Nihon Kohden Corporation. Luo *et al.*,

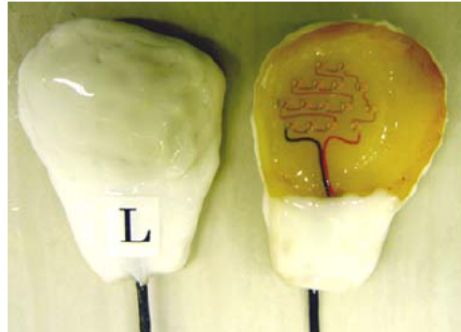


Figura 3.3: Dispositivo di stimolazione proposto da Kodama *et al.* [16].

testarono su 36 pazienti il dispositivo proposto da Kodama e su 10 pazienti un nuovo dispositivo sviluppato da Inomed (Inomed Medizintechnik GmbH, Germany) (Fig. 3.4). Il sistema di acquisizione era l'ISIS System, anch'esso della Inomed. Lo stimolatore era costituito da 19 LED con luminosità variabile fino a 26000 Lx: per il loro studio utilizzarono 20000 Lx, notando che anche a 1000 Lx su alcuni pazienti era possibile acquisire dei segnali buoni.



Figura 3.4: Dispositivo di stimolazione Inomed [17].

La tabella 3.1 schematizza i dispositivi utilizzati negli studi esaminati, dal 1990 al 2015. Lo scopo è quello di valutare l'evoluzione subita dai sistemi di stimolazione ed acquisizione dovuta al superamento dei problemi riscontrati nei diversi studi.

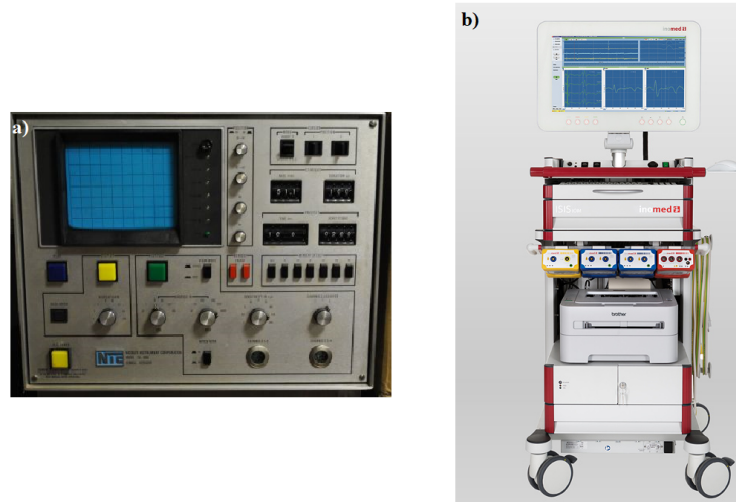


Figura 3.5: Evoluzione dei dispositivi per l’acquisizione dei segnali:a)Nicolet CA1000 (1990)[13];b)ISIS System Inomed (2015)[17]

Studio	<i>Stimolatore utilizzato</i>	<i>Sistema di acquisizione</i>
Harding <i>et al.</i> [13]	Lenti a contatto sclerari	Nicolet CA1000
Hussain <i>et al.</i> [36]	Lenti a contatto sclerari	Medelec Sensor 5 System
Tomoda <i>et al.</i> [11]	Goggles LED	7T17 NEC San-ei
Sasaki <i>et al.</i> [15]	Patch LED in silicone	Synax 1100 NEC Medical Systems
Kodama <i>et al.</i> [16]	Patch LED in plastica	Neuropack Nihon Kohden Corporation
Luo <i>et al.</i> [17]	Patch LED Inomed	ISIS System Inomed

Tabella 3.1: Evoluzione dispositivi di stimolazione e acquisizione.

3.2 Comunicazione wireless

Si riferisce ad una tipologia di comunicazione, monitoraggio o sistema di controllo in cui i segnali viaggiano “in aria” e non su fili o cavi di trasmissione. Ad oggi esistono molte tecnologie che sfruttano questa modalità di trasferimento dati, e la prima suddivisione riguarda il range di azione della tipologia

di connessione. Una “Low Power Wide-Area Network” (LPWAN) è una rete a consumi contenuti (low-power) progettata per la comunicazione a lungo raggio e con basso bit rate tra oggetti. Queste caratteristiche distinguono questo tipo di rete da una “Wide Area Network” (WAN) progettata per connettere utenti o aziende e portare più dati, utilizzando più energia. La velocità di trasmissione dati di LPWAN varia da 0,3 kbps a 50 kbps per canale [43]. In questa categoria di connessioni troviamo la *SigFox* che è una tecnologia a bassa potenza per la comunicazione wireless tra una vasta gamma di oggetti come sensori e applicazioni M2M. Permette il trasporto di piccole quantità di dati ad una distanza fino a 50 km e a basse velocità di trasferimento dati da 10 bps a 1000 bps e può funzionare con una piccola batteria. Anche la tecnologia *Cellular* è perfetta per le applicazioni che richiedono il funzionamento su lunghe distanze e può sfruttare la comunicazione GSM/3G/4G. Tuttavia, ha bisogno di un elevato consumo energetico, pertanto non è adatta per comunicazioni M2M o per network locali.

L'altra categoria di rete disponibile è la “Short Range Network”, ovvero connessioni che richiedono una distanza minima tra i dispositivi comunicanti. A quest'ultima categoria appartiene la *6LoWPAN* che ha il vantaggio di poter essere collegato direttamente con un'altra rete IP senza dover ricorrere a gateway o proxy. Questo standard è stato creato da Internet Engineering Task Force (IETF), supporta 2^{128} indirizzi IP, e propone un layer di adattamento tra il layer MAC e il layer IPv6 al fine di gestire l'interoperabilità tra IEEE 802.15.4 e IPv6. Una delle prime alternative a 6LoWPAN è *ZigBee* creato da ZigBee Alliance basato su reti IEEE 802.15.4 a basso consumo. ZigBee opera nella banda ISM (Industrial, Scientific and Medical) a 2,4 GHz, come pure a 784 MHz in Cina, 868 MHz in Europa e 915 MHz negli Stati Uniti e in Australia. La velocità dei dati varia da 20 kbps (banda 868 MHz) a 250 kbps

(banda 2,4 GHz) [44]. *Near Field Communication (NFC)* opera nella banda ISM a 13,56 MHz. A questa bassa frequenza, le antenne loop di trasmissione e di ricezione funzionano fondamentalmente come gli avvolgimenti primari e secondari di un trasformatore. Il trasferimento dei dati avviene tramite il campo magnetico piuttosto che il campo elettrico di accompagnamento perché quest'ultimo è meno dominante sulle brevi distanze. NFC trasferisce i dati ad una velocità fino a 424 kbps. Come suggerisce il nome, è progettato per comunicazioni a raggio molto corto che operano entro una distanza massima di 10 cm [44]. *Z-Wave* invece è un protocollo MAC a basso consumo sviluppato da Zensys che utilizza comunicazione wireless per connettere 30-50 nodi ed è stato utilizzato in particolare per la domotica. Questa tecnologia è progettata per la trasmissione di piccoli pacchetti di dati a bassi bit-rate, fino a 100 kbps, e a distanze contenute, fino a 30 m. I sistemi *RFID* sono costituiti da un dispositivo di lettura chiamato lettore, e un piccolo transponder in radiofrequenza chiamato tag RF, programmato elettronicamente. Ci sono due tecnologie di sistemi di tag RFID: il primo è chiamato "active reader tag system" e l'altro è chiamato "passive reader tag system". I tag attivi sono alimentati a batteria, sono più costosi e usano frequenze più alte, mentre il tag passivo usa frequenze più basse e non ha una fonte di alimentazione interna. Infine il *Bluetooth Low Energy (BLE)* è progettato per migliorare alcuni aspetti del Bluetooth standard come un minore consumo di energia, tempi di configurazione inferiori e supporto della topologia della rete a stella con numero illimitato di nodi [45].

Capitolo 4

Progetto SIPEV

Il progetto SIPEV, come già anticipato brevemente nell'introduzione, nasce con lo scopo di creare un dispositivo innovativo nell'ambito del monitoraggio intraoperatorio dei potenziali evocati visivi. Al fine di proporre un dispositivo che rappresenti un importante passo avanti per lo stato dell'arte attuale abbiamo lavorato soprattutto sui limiti che attualmente presentano i dispositivi in commercio. Lo scopo è stato quindi quello di proporre un dispositivo i cui moduli comunicassero in modalità wireless a basso consumo rimuovendo il fastidioso cablaggio nel campo operatorio, e allo stesso tempo impiegando componenti di dimensioni contenute in grado di garantire facilmente la portabilità del sistema. In questa prima fase di progettazione, i cui risultati sono riportati in questo lavoro di tesi, e in quelli dei miei colleghi Miriam Obertino [27] e Matteo Vizio [26], ci siamo occupati innanzitutto di:

- selezionare la tecnologia wireless più adatta al progetto;
- scegliere il processore da utilizzare nei 3 moduli;
- progettare il software del proprio modulo;
- progettare l'hardware del proprio modulo;

- progettare il PCB.

4.1 Scelta della tecnologia wireless da utilizzare

Il primo step è stato scegliere il tipo di tecnologia wireless da utilizzare. Tra le varie possibilità presenti all'interno del panorama dell'IoT¹ la scelta è stata fatta seguendo soprattutto tre criteri:

1. tecnologia a basso consumo, che è anche il criterio più importante in quanto i due dispositivi di stimolazione e acquisizione saranno alimentati con una batteria che dovrà garantire almeno l'utilizzo del sistema per tutta la durata di un'operazione;
2. distanza massima di connessione, criterio meno restrittivo in quanto i 3 dispositivi saranno disposti nel campo operatorio a pochi metri l'un dall'altro;
3. minima latenza di connessione, altro requisito importante per garantire una giusta sincronizzazione tra stimolo e acquisizione dei VEP.

Tra i vari candidati presenti in letteratura e di cui sono stati analizzati vantaggi e svantaggi, abbiamo optato per l'utilizzo del Bluetooth Low Energy (BLE) della Bluetooth Special Interest Group (SIG). A differenza di altre tecnologie wireless il BLE è già stato utilizzato in ambito sanitario [47]. Esso rappresenta l'evoluzione del Bluetooth standard presente già nella maggior parte dei

¹Acronimo di "Internet of things": per "cosa" o "oggetto" si può intendere più precisamente categorie quali: dispositivi, apparecchiature, impianti e sistemi, materiali e prodotti tangibili, opere e beni, macchine e attrezzature. Questi oggetti connessi che sono alla base dell'Internet delle cose si definiscono più propriamente smart objects (oggetti intelligenti) e si contraddistinguono per alcune proprietà o funzionalità. Le più importanti sono identificazione, connessione, localizzazione, capacità di elaborare dati e capacità di interagire con l'ambiente esterno [46].

dispositivi smart attualmente in commercio, per cui dato i suoi vantaggi si presume venga introdotto in miliardi di dispositivi nei prossimi anni. Il BLE è una tecnologia wireless a basso dispendio di energia, rispetta pertanto il primo vincolo riguardo la necessità di utilizzare una tecnologia che riduca al minimo i consumi. È inoltre sviluppata per applicazioni di controllo e monitoraggio a corto raggio, tipicamente 10m-20m, caratteristica sufficiente per lo scopo del sistema. I dispositivi coinvolti in una connessione BLE possono ricoprire due ruoli: “slave”, che esprime la propria disponibilità ad una nuova connessione (advertiser), e “master”, che esegue la scansione di altri dispositivi in advertising. La latenza minima per un master, per ottenere una lettura del dato presente sullo slave è di $676 \mu s$, sebbene sia stato dimostrato che in presenza di un alto tasso di errori nei parametri di connessione, la latenza media aumenti fino a tre ordini di grandezza [47]. Altra informazione importante da consi-

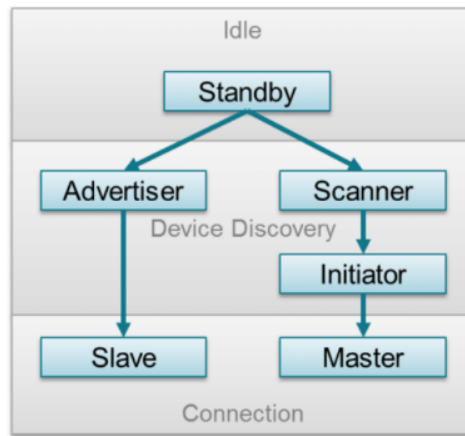


Figura 4.1: Divisione dei ruoli master-slave[18].

derare è che un master può gestire connessioni con più slave, mentre ciascun slave può connettersi ad un solo master. Pertanto nell’ambito del progetto SIPEV, il modulo centrale sarà un master in grado di comunicare con i due slave rappresentati dal modulo di stimolazione e dal modulo di acquisizione. Il BLE opera nella banda ISM a 2,4 GHz e definisce 40 canali in radiofrequenza

(RF), ognuno dei quali ha una banda di 2 MHz. Esistono due tipi di canali RF BLE: “advertising channels” e “data channels”. I primi vengono utilizzati per il rilevamento dei dispositivi e la creazione di connessioni, mentre i canali dati vengono utilizzati per la comunicazione bidirezionale tra i dispositivi collegati [47].

4.1.1 Protocolli e parametri di connessione BLE

Una volta creata una connessione tra master e slave, il canale fisico viene suddiviso in unità di tempo non sovrapposte chiamate eventi di connessione. Ogni evento di connessione inizia con la trasmissione di un pacchetto da parte del master. Se lo slave riceve il pacchetto, deve inviare un pacchetto di risposta al master. Almeno un Inter Frame Space (IFS) di $150\ \mu\text{s}$ deve passare tra la fine della trasmissione di un pacchetto e l’inizio del successivo. Mentre master e slave continuano ad alternarsi nell’invio dei pacchetti, l’evento di connessione è considerato aperto. I pacchetti del canale dati includono un bit More Data (MD) che segnala se il mittente ha più informazioni da trasmettere. Se nessuno dei dispositivi ha più dati da trasmettere, l’evento di connessione verrà chiuso e allo slave non sarà richiesto di ascoltare fino all’inizio dell’evento di connessione successivo. Il tempo tra l’inizio di due eventi di connessione consecutivi

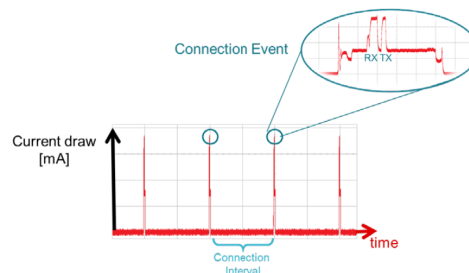


Figura 4.2: Connection Event e Connection Interval [18].

viene specificato dal parametro “*connInterval*”, che è un multiplo di 1,25 ms nell’intervallo compreso tra 7,5 ms e 4 s. Un altro parametro importante è il

“connSlaveLatency”, che definisce il numero di eventi di connessione consecutivi durante i quali allo slave non è richiesto di ascoltare il master e quindi può rimanere in condizioni di riposo. Infine l’ultimo parametro da considerare è il *“supervisionTimeout”* che rappresenta la quantità massima di tempo tra due eventi di connessione riusciti. Se questo tempo passa senza che si verifichi un altro evento di connessione, il dispositivo termina la connessione e ritorna a uno stato di advertising. È rappresentato in unità di 10 ms e può variare da un minimo di 10 (100ms) a 3200 (32,0s). Il protocollo “ATT” definisce la comunicazione tra due dispositivi che svolgono i ruoli di client e server, quest’ultimo presenta un insieme di “attributi”. Un attributo è una struttura di dati che memorizza le informazioni gestite dal “GATT”, il protocollo che opera sopra l’ATT. Il ruolo del client o del server è determinato dal GATT ed è

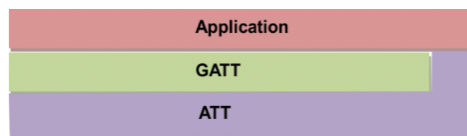


Figura 4.3: Diagramma a blocchi protocolli GATT-ATT [18].

indipendente dal ruolo di slave o master. Il client può accedere agli attributi del server inviando richieste, che attivano i messaggi di risposta dal server. Il GATT definisce un framework che utilizza l’ATT per la scoperta di “servizi” e lo scambio di “caratteristiche” da un dispositivo a un altro. Una caratteristica è un insieme di dati che include un “valore” e delle “proprietà”. I dati relativi a servizi e caratteristiche sono memorizzati in attributi. Ad esempio, un server che esegue un servizio “sensore di temperatura” può tenere conto di una caratteristica di “temperatura” che utilizza un attributo per la descrizione del sensore, un altro attributo per la memorizzazione dei valori di misurazione della temperatura e un ulteriore attributo per specificare le unità di misura. Al livello più alto dello stack BLE principale, il GAP specifica i ruoli, le modalità e le procedure per la scoperta di dispositivi e servizi, per la creazione e per la

sicurezza della connessione. Il GAP BLE definisce quattro ruoli con requisiti specifici: Broadcaster, Observer, Peripheral e Central. Un dispositivo nel ruolo Broadcaster trasmette solo i dati (tramite gli “advertising channels”) e non supporta le connessioni con altri dispositivi. Il ruolo di Observer è complementare al precedente, cioè ha lo scopo di ricevere i dati trasmessi dal Broadcaster. Il ruolo Central è progettato per un dispositivo che è responsabile dell’avvio e della gestione di più connessioni, mentre il ruolo Peripheral è progettato per dispositivi semplici che utilizzano una singola connessione con un dispositivo nel ruolo Central. Di conseguenza, i ruoli Central e Peripheral richiedono che i dispositivi supportino rispettivamente i ruoli master e slave.

4.2 Scelta del microcontrollore da utilizzare

La scelta del microcontrollore da utilizzare in questa fase di progettazione e sperimentazione è ricaduta sulla *Launchpad CC2640R2F* della Texas Instruments. È un microcontrollore (MCU) che integra tecnologia Bluetooth 4.2 e

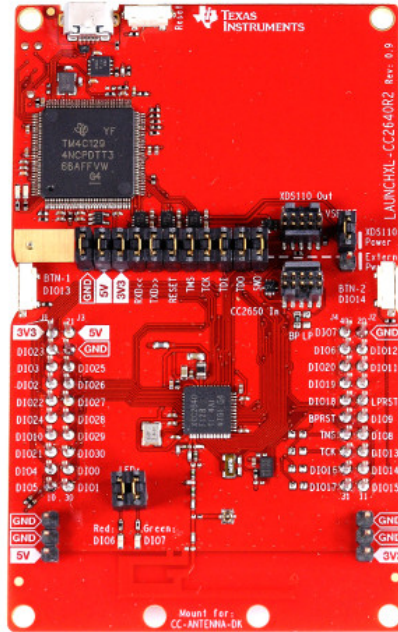


Figura 4.4: Modulo Texas Instruments CC2640R2F[19].

Bluetooth 5 Low-Energy. La scheda Bluetooth contiene un core ARM Cortex-M3 a 32 bit che funziona a 48 MHz come processore principale, e una sezione a bassissimi consumi chiamata “sensor controller” ideale per l’interfacciamento di sensori esterni e per la raccolta di dati analogici e digitali in modo autonomo mentre il resto del sistema è in modalità sleep. La sezione BLE e le librerie host sono incorporate nella ROM e funzionano in parte su un secondo processore ARM Cortex-M0. Questa architettura migliora le prestazioni generali del sistema e il consumo energetico oltre a liberare una quantità significativa di memoria flash per l’applicazione da implementare. Ai 128kB di memoria flash si aggiungono inoltre 28kB di SRAM, un convertitore ADC da 12 bit di

risoluzione, e 200ksamples/s, un protocollo di comunicazione SPI e i 31 pin di GPIO presenti nel package utilizzato. L'alimentazione varia tra 1,8V e 3,8V, l'assorbimento in corrente è ovviamente maggiore in fase di ricezione e in fase di trasmissione con valori che vanno dai 5,9mA in RX ai 9,1mA in TX a +5dBm.

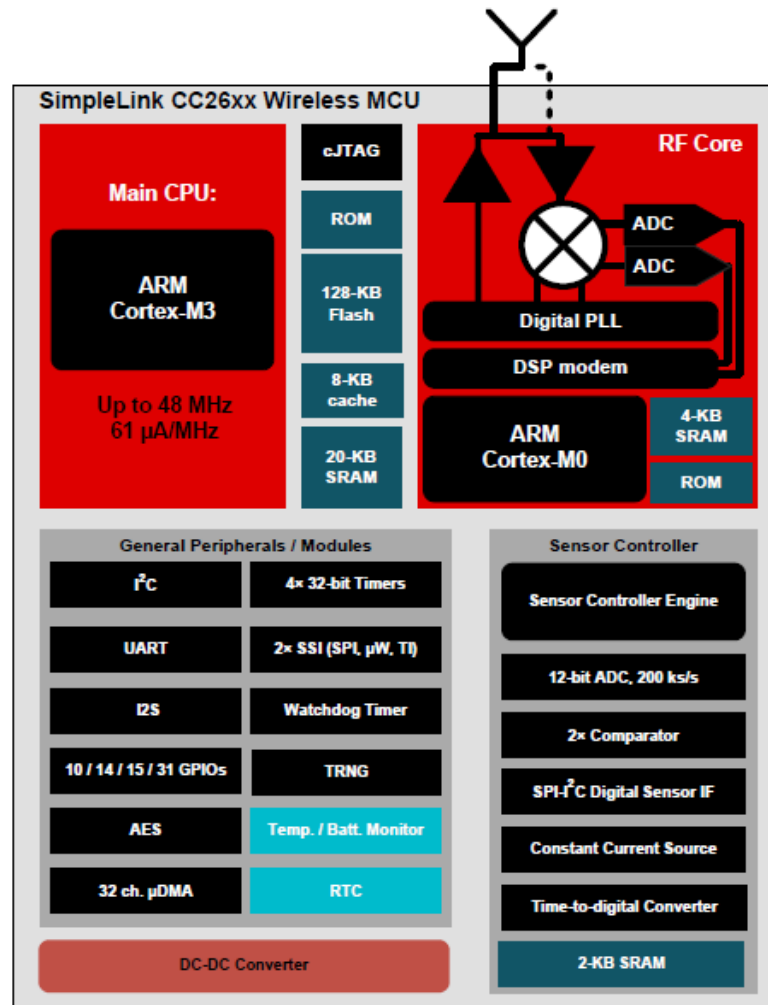


Figura 4.5: Schema a blocchi modulo CC2640R2F[20].

4.3 Progettazione Software e Hardware

In questa sezione sono descritti gli step necessari al raggiungimento dell'obiettivo che ci eravamo prefissati. In particolar modo, nel mio studio, la progettazione del software e dell'hardware ha avuto l'obiettivo di creare un'unità centrale in grado di:

1. gestire due connessioni simultanee con il modulo di stimolazione e con il modulo di acquisizione, creando un piconet Bluetooth costituito dai 3 moduli;
2. discriminare i due dispositivi a cui è connesso, in modo da poter scegliere con chi comunicare in modo selettivo, ottimizzando così il flusso di dati nelle due direzioni;
3. selezionare i parametri di stimolazione da inviare al modulo apposito che verranno utilizzati per gestire la stimolazione luminosa;
4. sincronizzarsi con gli altri due device sfruttando un oscillatore esterno;
5. avere la possibilità di comunicare agli altri moduli lo start e lo stop dell'acquisizione del segnale;
6. organizzare i dati ricevuti dal modulo di acquisizione;
7. pilotare il DAC esterno per la ricostruzione del segnale digitale ricevuto dal modulo di acquisizione.

Gli eventi qui elencati sono organizzati in un diagramma a blocchi in Fig. 4.6.

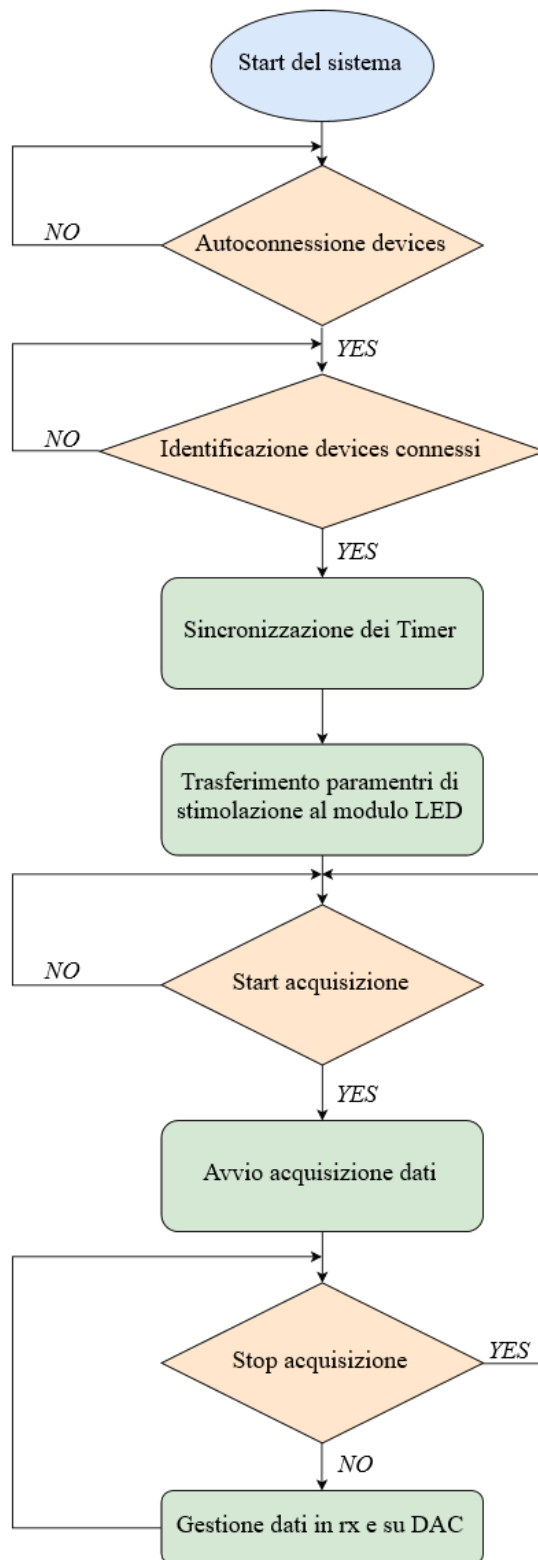


Figura 4.6: Diagramma a blocchi generico che schematizza gli eventi gestiti dall'unità centrale.

4.3.1 Progettazione Software: il firmware

L'ambiente di sviluppo utilizzato è "Code Composer Studio 8.0.0", basato su linguaggio C e di proprietà della Texas Instruments. La progettazione del firmware da programmare sulle Launchpad CC2640R2F è partita da progetti demo messi a disposizione dalla stessa azienda produttrice. I due progetti utilizzati sono: *spp_ble_client* per il mio modulo e *spp_ble_server* per i due moduli di acquisizione e stimolazione. Il "client" funge da master nella connessione BLE, e i due "server" da slave; successivamente l'attenzione è stata rivolta alla creazione o alla personalizzazione delle features già esistenti per giungere all'applicazione finale. I firmware demo erano in grado innanzitutto di gestire un'unica connessione tra client e server, tra i quali viene creata una porta seriale via etere, permettendo loro di stabilire una comunicazione bidirezionale. La prima difficoltà affrontata è stata quella di permettere al client di instaurare una connessione con due devices e non più con uno solo. La modifica effettuata è stata la sostituzione del numero massimo di connessioni permesse da 1 a 2 (parametro tra l'altro influenzato da limiti hardware dovuti alle latenze nella comunicazione bluetooth e alla RAM utilizzata per i parametri di ogni connessione stabilita; dati tali limiti non è infatti possibile instaurare più di 8 connessioni simultanee), inoltre per poter gestire entrambi le connessioni sono state costruite delle strutture vettoriali. All'interno di tali vettori vengono elencate ed indicizzate le varie connessioni, permettendo al client di stabilire i parametri di connessione ciclicamente con tutti i devices all'interno della rete creata. La struttura a loop per la gestione delle connessioni una minima latenza di comunicazione tra i dispositivi (argomento di studio del prossimo capitolo). La creazione di una struttura vettoriale, all'interno della quale ogni device connesso è associato ad un proprio indice (0 per il primo connesso, 1 per il secondo, e così via nel caso si volessero aggiungere ulteriori connessioni), ha permesso anche di poter selezionare il modulo destinatario dei dati che parto-

```
COM7 - PuTTY
Hello from SPP BLE Client! With Data Length Extension support!
Auto connecting...
Connected!
Discovering services...
MTU Size: 131
Found Serial Port Service...
Reading UUIDs...Data Char Found...CCCD for Data Char Found...
Notification enabled...
```

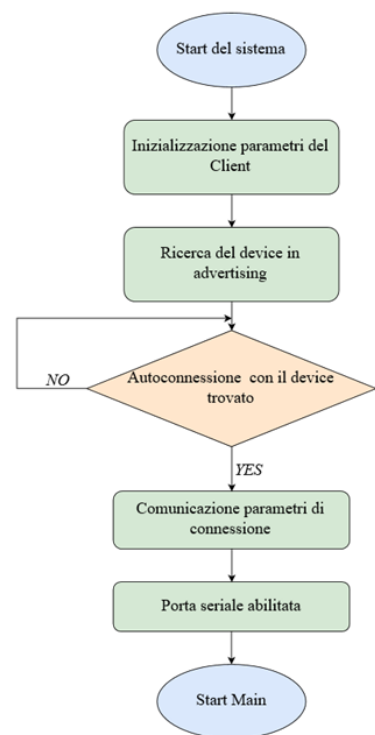


Figura 4.7: Stampa su UART e schema a blocchi delle funzioni eseguite dal client originario.

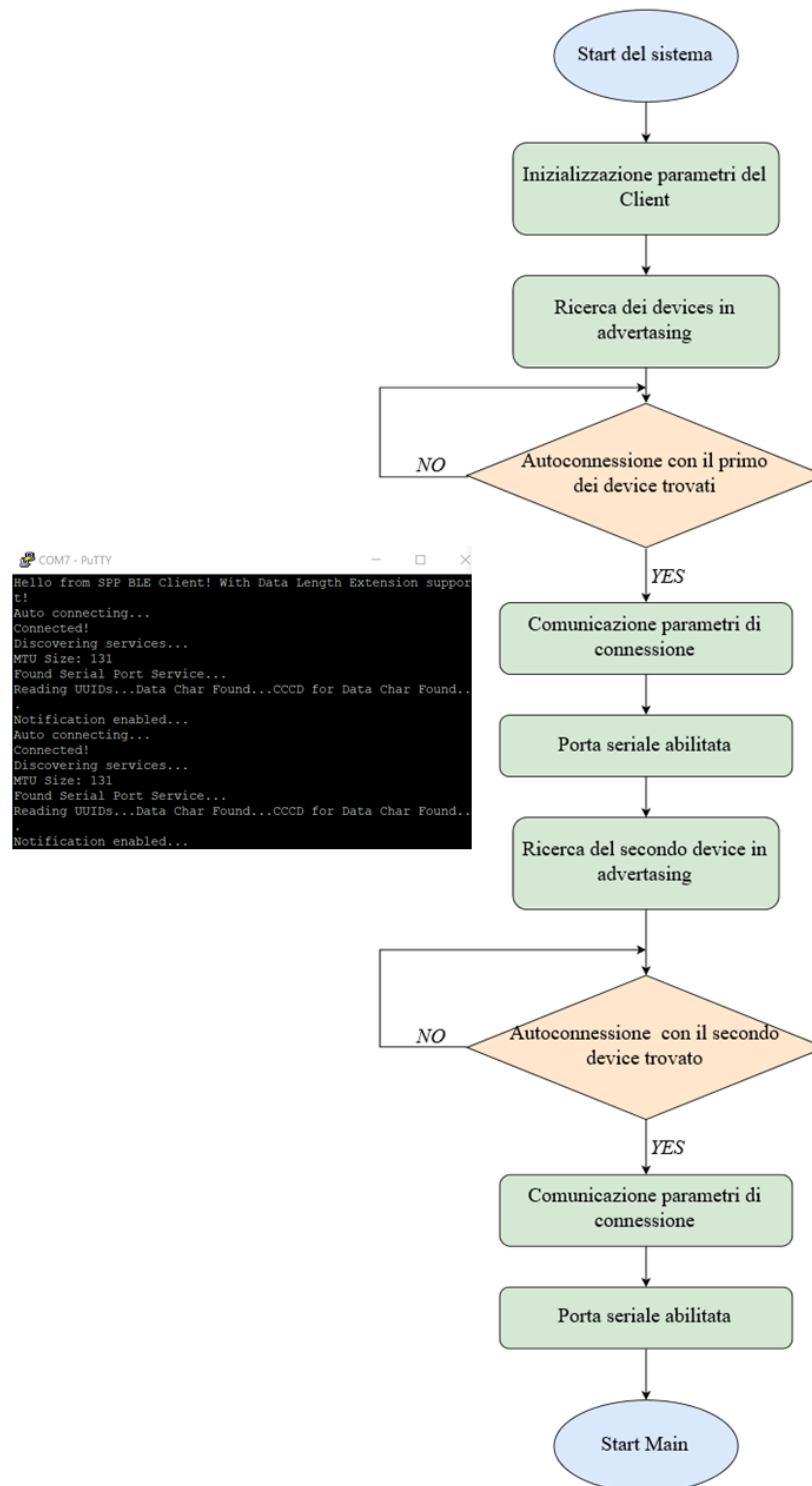


Figura 4.8: Stampa su UART e schema a blocchi delle funzioni eseguite dal client modificato.

no dal client. Infatti, ad esempio, i parametri di stimolazione vengono inviati selettivamente solo al modulo LED andando ad instaurare un canale di comunicazione solo con la connessione che presenti l'indice relativo al modulo di stimolazione. Il protocollo di riconoscimento è basato su due codici identificativi che il client riceve subito dopo la fase di connessione con i due server (Fig. 4.9). In tal modo il client è in grado di associare gli indici all'interno del vettore ai rispettivi moduli. È uno step necessario, in quanto in fase di connessione l'ordine con il quale si connettono i due devices al client è puramente casuale, e dipende da quale dei due server si connette prima ad esso. La tempistica di tale connessione può dipendere da fattori fisici come la distanza tra i moduli, o parametri interni come il *connInterval* impostato sui due server. Identificato

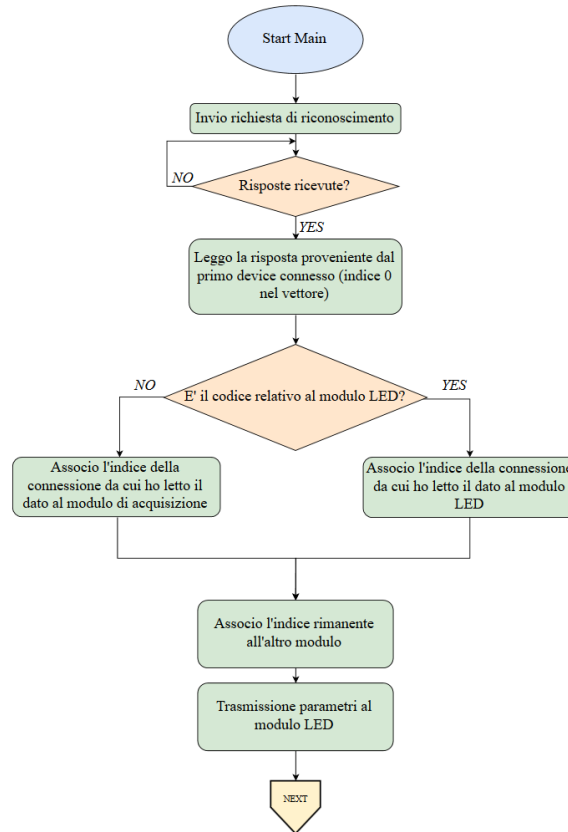


Figura 4.9: Schema a blocchi della fase di riconoscimento tra i devices.

l'indice relativo alla connessione del modulo LED è possibile a questo punto inviargli i 3 parametri riguardanti la stimolazione voluta, ovvero: il numero di impulsi luminosi, il duty cycle ed il periodo dell'onda utilizzata per alimentare i led (Fig. 4.10 in rosso). Questi parametri sono attualmente modificabili solo a livello del firmware dell'unità centrale, in futuro l'idea è di implementare nel progetto finale un'interfaccia utente che permetta di selezionare i parametri in modo più diretto e rapido. A questo punto lo step successivo è la sincronizzazione dei 3 devices su uno stesso "asse tempi", ciò è fondamentale per poter triggerare la successiva acquisizione del segnale con l'inizio della stimolazione una volta inviato il segnale di start dall'unità centrale. Infatti, come spiegato nel Capitolo 2, è necessario che l'acquisizione inizi nello stesso istante in cui inizia la stimolazione, in questo modo si può monitorare la latenza dei picchi del VEP e si può identificare un'eventuale condizione patologica. Dal punto di vista software ciò ha portato alla creazione di una funzione che sfrutta l'onda quadra generata da un oscillatore esterno termocompensato (TCXO) per incrementare un timer comune ai 3 moduli. Affinché il timer sia incrementato in contemporanea sui 3 dispositivi si genera un interrupt simultaneamente sui devices sfruttando la pressione su un pulsante collegato a GND ad un'estremità ed a 3 pin di GPIO dei dispositivi dall'altra (Fig. 4.11). In tal modo ad ogni inizio di stimolazione e ad ogni inizio di acquisizione i moduli comunicano all'unità centrale anche il valore del contatore in questione, creando così un riferimento comune che permetta di allineare stimolazione e segnale acquisito su uno stesso asse temporale (Fig. 4.10 in verde). All'interno della funzione creata vengono prima definiti i pin di GPIO a cui sono collegati l'oscillatore e il pulsante di sincronizzazione, poi seguono le inizializzazioni del timer che viene incrementato con l'evento esterno generato dal TCXO. Tali parametri sono: la tipologia di timer (selezionata a 16 bit), la modalità del conteggio tra UP e DOWN (selezionato un conteggio UP, ovvero ad incremento), e il *debug-*

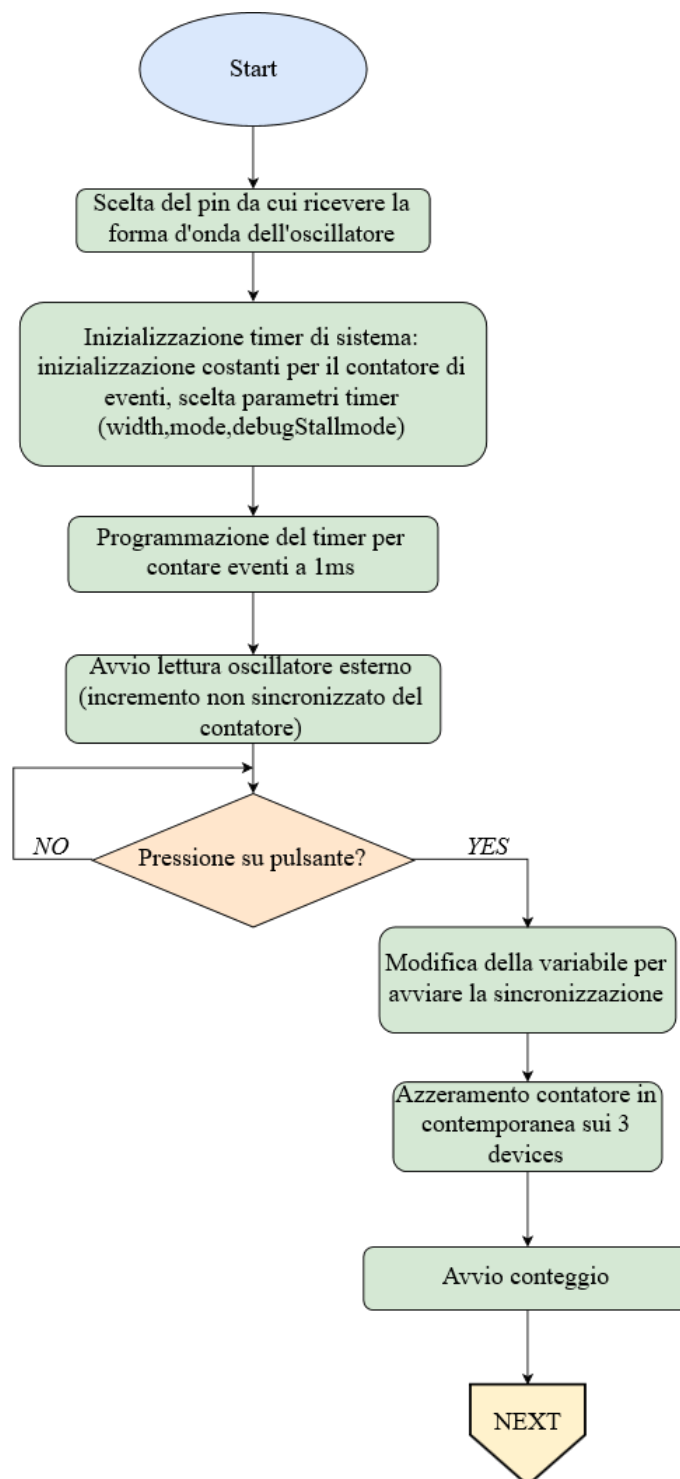


Figura 4.11: Schema a blocchi della fase di sincronizzazione.

Stallmode settato ad OFF. All'interno dell'interrupt, generato dalla pressione su pulsante, viene modificata una variabile (*SyncNum*) il cui valore verrà letto nel "main loop" e permetterà l'ingresso in una condizione in cui avviene il reset del timer e l'inizio del conteggio comune. Inoltre tale variabile viene modificata solo nel primo caso di interrupt generato dal pulsante, in quanto avviata la sincronizzazione tale interrupt viene disabilitato, impedendo così un reset successivo ed errato del timer creato. A questo punto, sincronizzati i moduli, l'unità centrale comunica ai due server lo "start" (Fig. 4.10 in arancione) per l'avvio dell'acquisizione e della stimolazione, ciò avviene subito dopo l'interrupt; i due moduli server inviano al client un codice per confermare l'avvenuta sincronizzazione, tale codice permette al modulo centrale di entrare nella condizione che gli consente di avviare l'acquisizione. Procedendo in quest'ordine

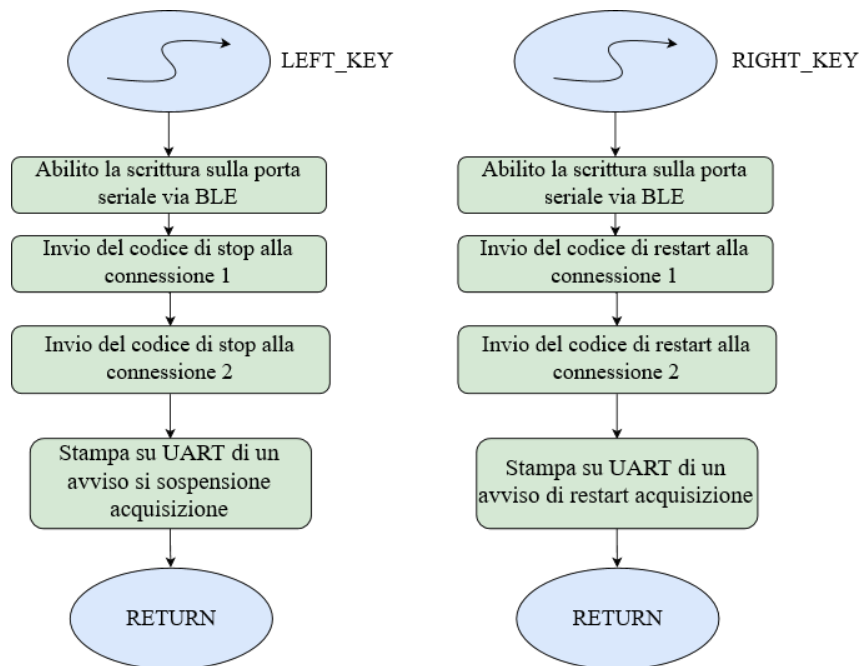


Figura 4.12: Schema a blocchi degli interrupt generati dai pulsanti su Launchpad.

è garantito l'avvio di un'acquisizione con la sicurezza di esser sincronizzati su uno stesso asse tempi. Sfruttando a livello hardware i pulsanti presenti sul-

la Launchpad dell'unità centrale, abbiamo implementato a livello software la possibilità di fermare l'acquisizione dei dati, e farla ripartire secondo le proprie necessità. Anche in questo caso in seguito alla pressione sul pulsante sinistro si genera un interrupt nel quale il modulo centrale invia dei codici ai due moduli server per fermare l'acquisizione; analogamente per il tasto destro e la ripresa dell'acquisizione e della stimolazione (Fig. 4.12). La parte firmware più complessa implementata nell'unità centrale è stata senza dubbio la gestione dei dati in ricezione. Le Launchpad scelte non hanno al loro interno dei convertitori digitali-analogici (DAC), necessari per la conversione del segnale (analogico) campionato dal modulo di acquisizione e immagazzinato in forma di parole digitali. Ricevuti tali campioni, l'unità centrale deve essere in grado di ricostruire il segnale di partenza analogico; per cui è stato necessario aggiungere un DAC esterno pilotato con la Serial Peripheral Interface (SPI) del microcontrollore. Si tratta di un sistema di comunicazione tra due dispositivi che fungono da master e da slave (da non confondere con i ruoli master-slave inerenti alla comunicazione Bluetooth). In questo caso il microcontrollore è il master e il DAC esterno lo slave. Fisicamente la comunicazione è basata su più dati, o meglio segnali, scambiati tra master e slave:

- il Serial Clock (SCLK) emesso dal master;
- il Master Output Slave Input (MOSI) che rappresenta il dato da convertire in uscita dal master ed in ingresso al DAC;
- il Master Input Slave Output (MISO) che rappresenta il duale del precedente, essendo l'SPI una comunicazione full-duplex la comunicazione può procedere in entrambi le direzioni (non verrà utilizzato nella nostra applicazione);
- il Chip Select (CS) per selezionare il dispositivo con il quale il master vuole comunicare.

Finestre di 10ms di segnale per ogni canale di campionamento (prelievo del segnale con 2 elettrodi, ognuno dei quali produce una traccia EEG) vengono ricevute dall'unità centrale ogni 8ms (valore dovuto al `connInterval` del modu-

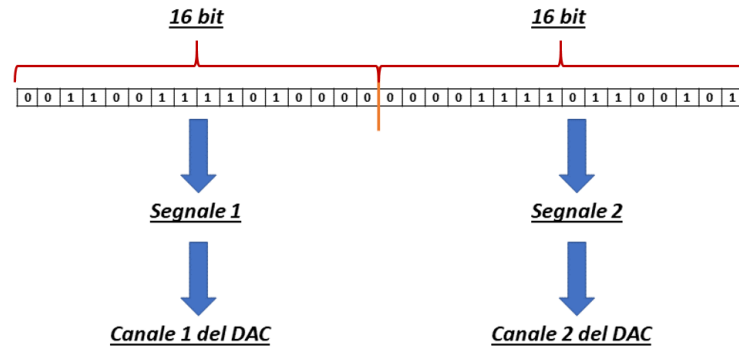


Figura 4.13: Organizzazione dei dati campionati e ricevuti dall'unità centrale (l'inserimento dei bit è solo a scopo illustrativo).

lo di acquisizione, il che vuol dire che un canale di comunicazione tra unità centrale e dispositivo di acquisizione viene instaurato ogni 8ms). I segnali precedentemente campionati vengono immagazzinati in SRAM dal modulo di acquisizione sottoforma “words” da 32 bit (Fig. 4.13), che una volta trasmesse all'unità centrale vengono organizzate in 3 buffer da 256 campioni ognuno; successivamente in modo ciclico sono prelevate e inviate su SPI con conseguente conversione tramite DAC. Il dato da 16 bit prima di giungere su DAC subisce un'ulteriore modifica dei primi 4 bit (15-14-13-12) che servono per selezionare le impostazioni scelte del convertitore, tra cui anche su quale canale dello stesso inviare la singola parola. È stato scelto infatti un convertitore a due canali in modo da poter convertire simultaneamente le due tracce di EEG prelevate. Per abilitare la comunicazione SPI è stato necessario effettuare delle inizializzazioni riguardo i parametri del canale di comunicazione. In particolare è stata impostata la dimensione del dato da trasmettere (`dataSize=16`), la frequenza con il quale la SPI invia il dato al DAC (`bitRate=32000`), come

leggere il dato in ingresso al DAC in base al clock (ovvero il *frameFormat*=*SPI_POL0_PHA0*, POL è impostato a 0, il clock, nel suo stato di riposo, si porta a livello logico basso, CPHA regola invece la fase del clock, ovvero il fronte di clock in cui il ricevente campiona il segnale in ingresso), ed infine la modalità con il quale trasferire il dato su SPI scegliendo tra Blocking e Callback (*transferMode*=*Callback*).

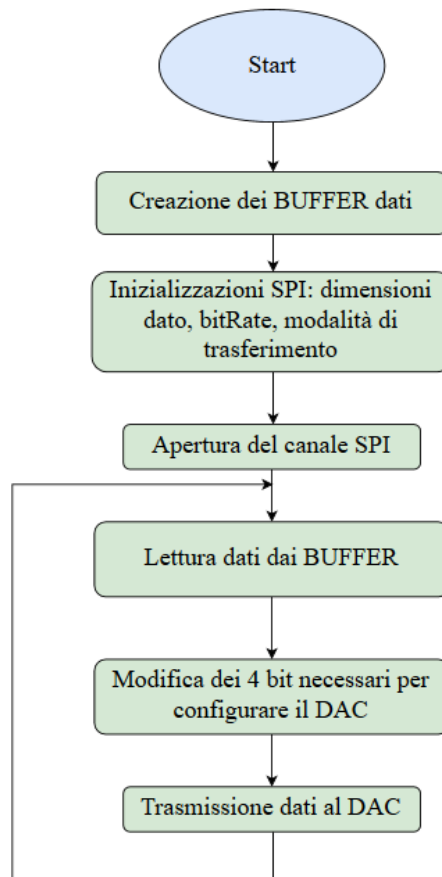


Figura 4.14: Schema a blocchi sul funzionamento della SPI.

4.3.2 Progettazione Hardware

L'hardware dell'unità centrale è forse la parte meno restrittiva tra le 3 che compongono il sistema SIPEV. Anche in ottica di un dispositivo definitivo, non ci sono restrizioni in termini di dimensioni che questo modulo dovrebbe avere. Dovrà essere facilmente trasportabile, per poterlo trasferire da un ambiente clinico all'altro, ma non entrerà a contatto con il paziente, motivo per cui non deve aver dimensioni tali da garantire comfort e adattabilità come i moduli di acquisizione e stimolazione. Nella prima fase di sperimentazione, dal punto di vista hardware, oltre alla Launchpad in dotazione, è stato costruito un plug provvisorio sul quale è stato saldato il DAC esterno e l'oscillatore. Ol-

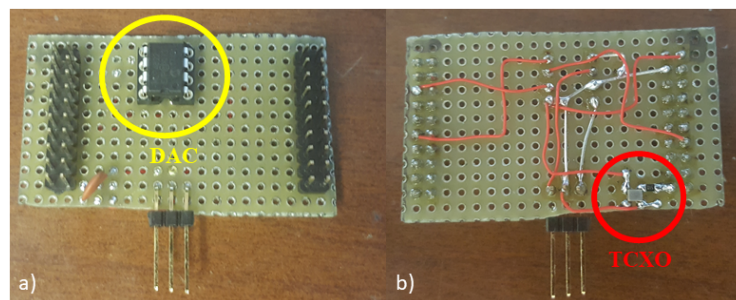


Figura 4.15: a)Vista Top del plug (DAC);b) Vista Bottom del plug (TCXO).

tre all'utilizzo dei pulsanti presenti sulla Launchpad, abbiamo usufruito di un pulsante esterno a cui collegare i 3 devices per la sincronizzazione. Partendo da quest'ultima componente si tratta di un pulsante normalmente aperto (Normally Open-NO), con un'estremità collegata a GND e l'altra ai pin delle schede (Fig. 4.16). In questo caso non è stato necessario aggiungere una resistenza di pull-up in quanto già inclusa nel circuito di uscita dei pin di GPIO del microcontrollore. È stato utilizzato un DAC MCP4822 della *MICROCHIP*; si tratta di un convertitore a 12 bit di risoluzione con interfaccia SPI in modo da poter comunicare facilmente con il microcontrollore. Il DAC può essere alimentato dai 2,7V ai 5,5V, nel nostro caso è stato alimentato ai 3V3 della Launchpad. Si tratta inoltre di un dual-channel, caratteristica fondamentale perché il dispo-



Figura 4.16: Pulsante utilizzato per la sincronizzazione.

sitivo di acquisizione dovrà campionare due segnali, pertanto all'unità centrale arriveranno due segnali digitali da convertire in contemporanea. Presenta un riferimento interno a 2,048V, e lavora in un range di temperatura tra i -40°C e i $+85^{\circ}\text{C}$. Non è stato necessario aggiungere dei buffer di uscita al DAC, in quanto questi sono già contenuti all'interno del convertitore, come è possibile vedere nel diagramma a blocchi fornito dal produttore in Fig. 4.17. Gli input

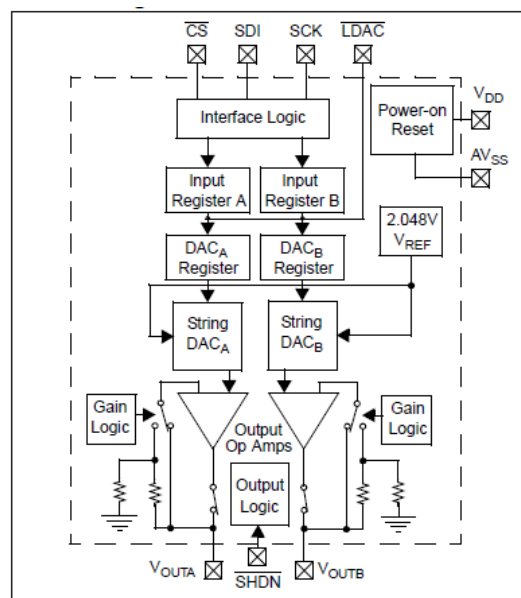


Figura 4.17: Diagramma a blocchi del DAC MCP4822[21].

richiesti dal DAC sono: il dato (SDI), il chip select (CS), il clock (SCK) ed un

input di sincronizzazione (LDAC) il quale però non è stato utilizzato e quindi collegato a GND. L'uscita del convertitore si ottiene sfruttando l'equazione seguente:

$$(4.1) \quad V_{\text{out}} = \frac{2.048V \cdot G \cdot D_N}{2^n}$$

Ovviamente 2,048V è il riferimento del convertitore, G il guadagno, programmabile tra 1x e 2x cambiando i primi 4 bit del dato in ingresso, e da noi settato a 1x, D_N rappresenta il dato digitale da convertire, ed infine la “n” identifica il numero di bit, per cui 2^n identifica la risoluzione della conversione. L'oscillatore utilizzato è un ECS-TXO-2520 della *Ecs Inc International*, con uscita HCMOS, quindi con un'onda quadra in grado di incrementare il contatore descritto nella sezione precedente. Rientra nella famiglia degli oscillatori termocompensati, ossia particolari oscillatori al quarzo in cui le variazioni di temperatura sono compensate con elementi dipendenti dalla temperatura ma di segno opposto. È stato scelto nella versione da 3,3V e 10MHz di frequenza di oscillazione, con queste caratteristiche l'assorbimento in corrente si attesta sui 4,0mA. La stabilità in frequenza è di 2,5ppm, che tuttavia risulta poco appropriata all'utilizzo sul futuro sistema SIPEV definitivo. I criteri con cui è stato scelto l'oscillatore sono stati: la frequenza di oscillazione, la tensione di alimentazione e la stabilità in frequenza. La frequenza dell'oscillatore è stata imposta da limiti software dovuti al microcontrollore, infatti esso per poter pilotare un timer interno con un oscillatore esterno, richiede una frequenza di oscillazione massima pari alla propria frequenza di clock (48MHz) diviso 4. Nel caso della tensione di alimentazione il criterio è risultato restrittivo soprattutto per i due moduli di acquisizione e stimolazione pensati per esser alimentati a batteria nel dispositivo definitivo, a differenza dell'unità centrale che sarà alimentata tramite USB. La batteria a bottone scelta è in grado di erogare 3V non sufficienti però ad alimentare l'oscillatore garantendo la stabilità fornita da datasheet a 3,3V. Il terzo criterio utilizzato per la selezione è ancora più

critico, in quanto su di esso si basa la giusta sincronizzazione dei 3 moduli, e dovrebbe esser garantita almeno in tutta la durata di un'operazione chirurgica. In tal senso abbiamo calcolato in base alla stabilità in frequenza (Δq Eq. 4.2), di quanti ms i 3 moduli potrebbero sfasarsi durante un intervento di neurochirurgia (T in ore nell'Eq. 4.3).

$$(4.2) \quad \Delta q = \frac{2.5}{10^6} = 2.5 \cdot 10^{-6}$$

$$(4.3) \quad T \cdot 60 \text{ min} \cdot 60 \text{ s} \cdot 1000 \cdot \Delta q = \Delta t \text{ (ms)}$$

Svolgendo tali calcoli per l'oscillatore da noi scelto i risultati ottenuti ipotizzando un'operazione di 8h non sono stati confortanti.

$$(4.4) \quad 8 \text{ h} \cdot 60 \text{ min} \cdot 60 \text{ s} \cdot 1000 \cdot 2.5 \cdot 10^{-6} = 72 \text{ ms}$$

Infatti 72ms non garantirebbero assolutamente la possibilità di poter sincronizzare in modo corretto il segnale con l'inizio della stimolazione. La scelta di questo dispositivo è stata effettuata al solo fine di poter dimostrare la validità del processo di sincronizzazione, ciò sarà descritto nel dettaglio nel capitolo successivo.

Capitolo 5

Test e risultati

Per dimostrare la validità dei risultati ottenuti, sono stati effettuati diversi test in seguito ad ogni obiettivo raggiunto. In particolare i test effettuati hanno valutato:

- il calcolo della latenza di comunicazione tra i 3 dispositivi;
- l'analisi dei consumi;
- la trasmissione del segnale campionato dal modulo di acquisizione all'unità centrale;
- il giusto funzionamento della catena di amplificazione, acquisizione e trasmissione;
- la sincronizzazione tra i devices utilizzando l'oscillatore esterno;
- il campionamento del VEP con solo scheda di acquisizione, e poi con tutto il sistema SIPEV.

5.1 Misura della latenza di comunicazione

Con questa prova è stata effettuata la misura della latenza con cui i due server hanno ricevuto i dati dall'unità centrale. L'obiettivo della prova era di studiare la dipendenza di tale valore con il *connInterval* da impostare sui due dispositivi connessi al client. Abbiamo sfruttato il toggle di un LED su Launchpad ad ogni invio di un dato dell'unità centrale, ed analogamente per le due Launchpad server il toggle di un LED per valutare la ricezione dei dati. In questo modo, misurando con oscilloscopio la tensione in uscita al pin a cui sono connessi i LED, siamo stati in grado di misurare la latenza con cui i tre moduli comunicano via BLE. Per la misura è stato utilizzato un oscilloscopio Teledyne HDO6104 da 2,5GS/s ed ognuna delle 3 sonde è stata collegata ad una Launchpad (Fig. 5.1). Abbiamo riportato in tabella 5.1 dieci delle prove

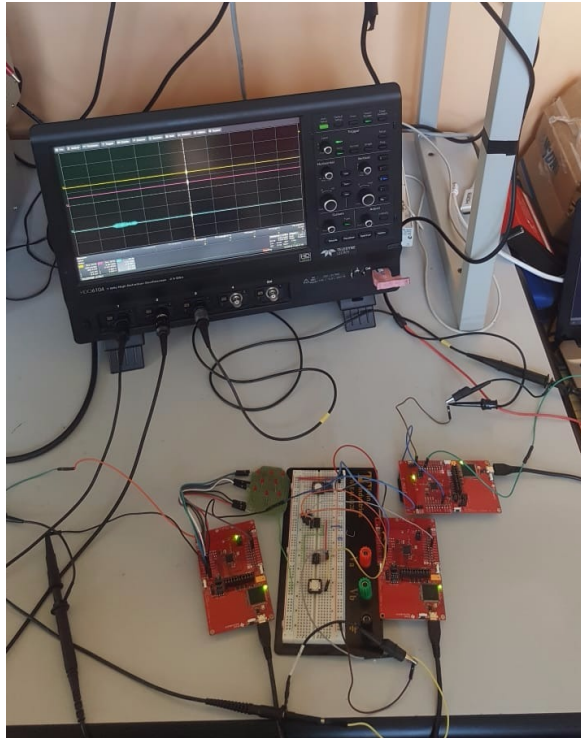


Figura 5.1: Setup di misura.

effettuate su più di 50 misure svolte. In Fig. 5.2 è riportato un esempio di

come è stata misurata la latenza in base ai segnali visualizzati su oscilloscopio. L'onda gialla rappresenta il doppio toggle del LED, dovuto al doppio invio del dato prima al dispositivo di acquisizione (indicato con la sigla PEV in figura ed in tabella 5.1) e poi al dispositivo di stimolazione (indicato con la sigla LED). Per cui è stata calcolata la latenza misurando la distanza in ms tra il primo fronte di salita dell'onda gialla ed il fronte di salita dell'onda blu (PEV) e la distanza tra il fronte di discesa dell'onda gialla e il fronte di salita dell'onda rosa (LED). In ultimo sono riportati anche i risultati della misurazione della latenza tra PEV e LED. In tabella i risultati ottenuti sono suddivisi in “te-

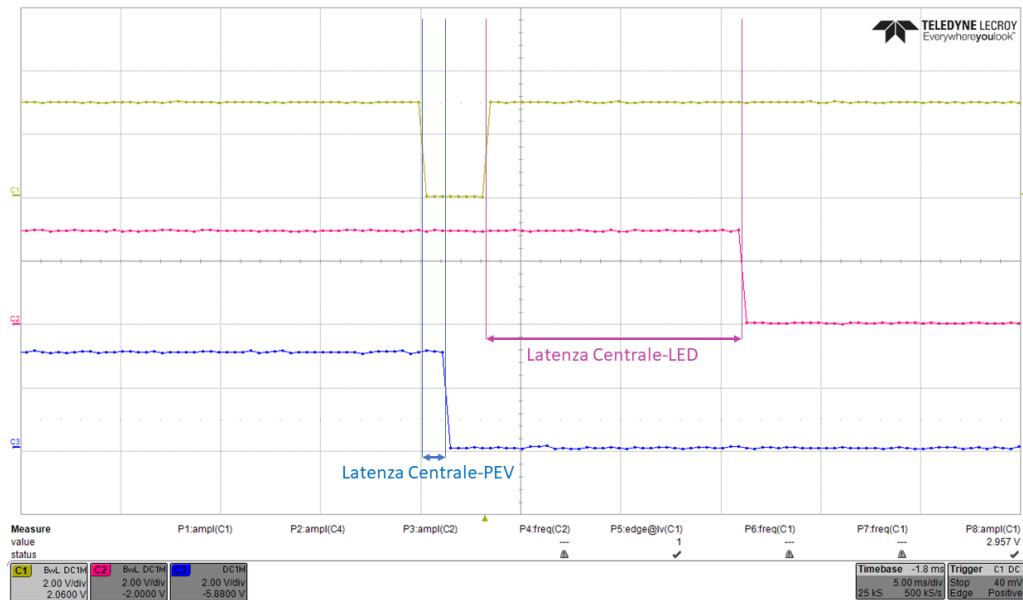


Figura 5.2: Vista su oscilloscopio relativa alla prova 1 del test A.

st_A” e “test_B”, nel primo caso il primo device connesso all’unità centrale è stato il dispositivo di acquisizione, in cui è stato impostato un *connInterval* di 7,5ms, nel secondo caso il dispositivo di stimolazione, in cui invece è stato impostato un *connInterval* di 15ms. Per ogni test sono state fatte 5 prove, ovvero sono stati effettuati 5 tentativi di trasmissione dati per valutare la ripetibilità dell’esperimento. I risultati hanno evidenziato come la latenza della comunicazione sia del tutto imprevedibile e random. Se la latenza fosse stata

costante, durante l'acquisizione dei potenziali evocati saremmo stati in grado di allineare il segnale acquisito con l'onda di stimolazione senza dover ricorrere a soluzioni esterne.

Test _A	<i>U.Centrale-PEV</i>	<i>U.Centrale-LED</i>	<i>PEV-LED</i>
Prova 1	1,5ms	12,5ms	15ms
Prova 2	4,5ms	14,5ms	12,5ms
Prova 3	3ms	15,5ms	15ms
Prova 4	4,5ms	11,5ms	10ms
Prova 5	3,5ms	15ms	15ms
Test _B	<i>U.Centrale-PEV</i>	<i>U.Centrale-LED</i>	<i>PEV-LED</i>
Prova 1	1,5ms	17ms	13,5ms
Prova 2	4ms	19,5ms	15ms
Prova 3	10,5ms	6ms	7ms
Prova 4	4ms	11,5ms	5,5ms
Prova 5	2,5ms	12,5ms	7ms

Tabella 5.1: Risultati misurazioni latenze.

5.2 Analisi consumi

L'analisi dei consumi è stata una tappa fondamentale soprattutto per i moduli di acquisizione e stimolazione, i quali saranno poi alimentati a batteria. Per quanto riguarda l'unità centrale è stata fatta una stima dei consumi in ricezione e trasmissione per verificare i valori riportati in datasheet. Per valutare i consumi relativi al solo processore ARM-Cortex M3, abbiamo innanzitutto abolito i collegamenti con il processore ARM-Cortex M0 e soprattutto con l'alimentazione USB, in modo da poter alimentare la Launchpad con il generatore di alimentazione. Successivamente la misura è stata effettuata andando

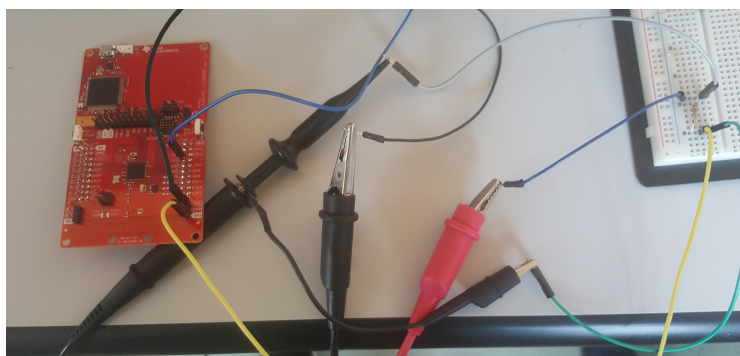


Figura 5.3: Setup del sistema per la misura della corrente assorbita.

ad inserire in serie alla Launchpad una resistenza da 100Ω in modo da poter valutare su oscilloscopio i picchi di tensione e poter risalire al valore di corrente assorbita (Fig. 5.3). Infine, con generatore di alimentazione sono stati impostati 3V e 50mA di uscita. A questo punto è stato alimentato il sistema, e su oscilloscopio Tektronix DPO 2012 abbiamo registrato l'andamento della tensione sulla resistenza. Nella fase iniziale, quando ancora i devices devono instaurare delle connessioni, è stata osservata su oscilloscopio una caduta di tensione di circa 400mV. Andando poi a fare il rapporto tra questo valore misurato e il valore nominale della resistenza è stato ricavato un assorbimento all'accensione dell'unità centrale di circa 4mA. Il primo picco visibile, rappre-

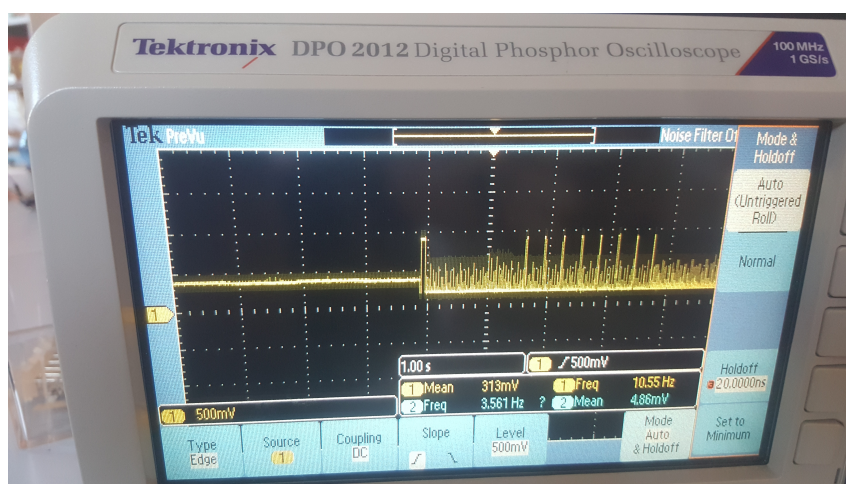


Figura 5.4: Andamento della tensione sulla resistenza in serie all'unità centrale.

senta gli eventi di connessione con i due devices server, in questo caso il picco è di 900mV, il che vuol significare un'assorbimento dell'unità centrale di circa 9mA. Gli 8 picchi successivi rappresentano i dati in trasmissione verso i due devices, 2 per l'abilitazione delle notifiche, 2 per la variabile di sincronizzazione, 2 per lo start dell'acquisizione e i restanti per i parametri trasmessi al dispositivo di stimolazione. Anche in questo caso l'ampiezza dei picchi è di circa 900mV, confermando così i 9mA di assorbimento della Launchpad in trasmissione. Questa prova ha dimostrato congruenza con i dati presenti in datasheet, soprattutto per quanto riguarda i dati dei consumi in corrente in TX.

5.3 Verifica della trasmissione e conversione del segnale campionato

Dopo aver verificato che il modulo di acquisizione campionasse nel modo corretto, ci siamo occupati della trasmissione di segnali prova all'unità centrale. Le prove in questione sono state effettuate sia tenendo connesso anche il modulo di stimolazione, sia provando una comunicazione tra i soli due moduli interessati. Ciò ha permesso di dimostrare che la presenza di un terzo device connesso non comportasse problemi nella trasmissione dei dati. Il campionamento del modulo di acquisizione è avvenuto con frequenza di campionamento $f_s=1\text{kHz}$, e risoluzione 12 bit. Per effettuare questi test abbiamo utilizzato un generatore di segnali LXI KEITHLEY 3390. Il primo segnale campionato è stato una sinusoide con frequenza 1Hz, ampiezza 700mV_{pp} e offset 350mV_{pp} , i dati sono stati stampati su UART sia da lato unità centrale sia da lato modulo di acquisizione. Tali dati sono stati poi riportati in Excel e da essi è stato ricostruito il segnale. Il confronto tra le due serie di dati (sia con quelli prelevati dall'UART del modulo di acquisizione, sia con quelli prelevati dall'UART

dell'unità centrale) ha evidenziato una giusta trasmissione del segnale, ovvero i dati nel passare da un device all'altro non hanno subito alterazione di alcun tipo. Successivamente abbiamo testato il giusto funzionamento della SPI e di

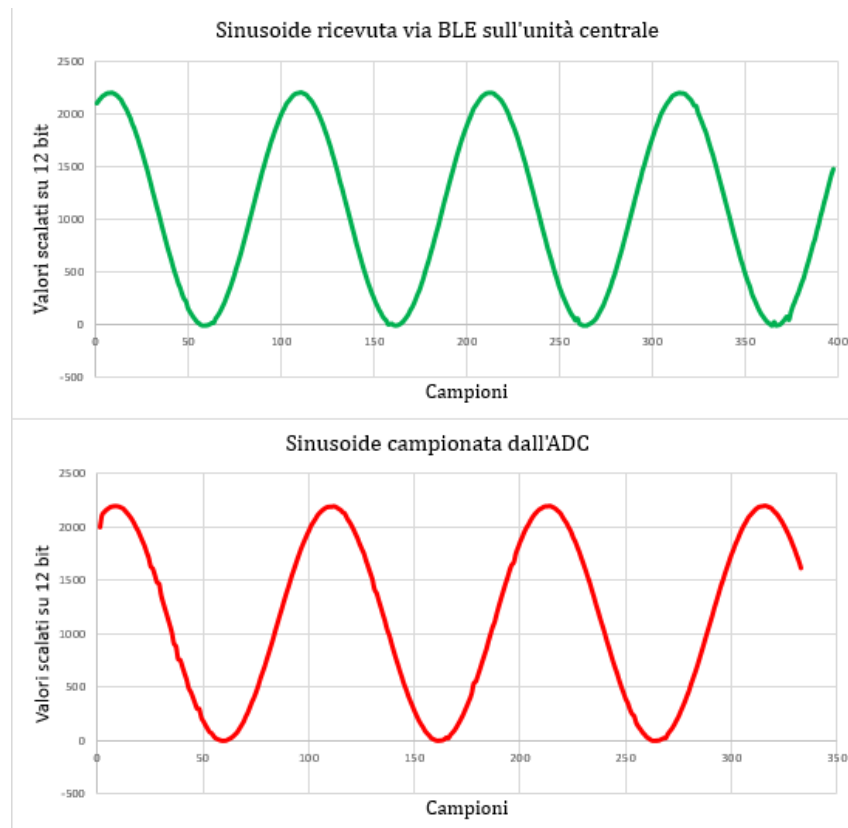


Figura 5.5: Segnale ricostruito con i dati campionati (sotto) e con i dati trasmessi (sopra).

conseguenza del convertitore digitale-analogico presente sull'unità centrale. Il metodo è stato lo stesso utilizzato nella prova appena descritta, con un segnale campionato e trasmesso all'unità centrale, in questo caso però il confronto tra i segnali è avvenuto direttamente su oscilloscopio Teledyne HDO6104. La sinusoide campionata ha gli stessi parametri di quella precedente, in Fig. 5.6 si vede in blu il segnale erogato dal generatore, in rosa il segnale che esce da una delle 2 uscite del DAC e in giallo la stimolazione LED (in contemporanea alla prova qui descritta è stato testato anche il giusto trasferimento dei parametri

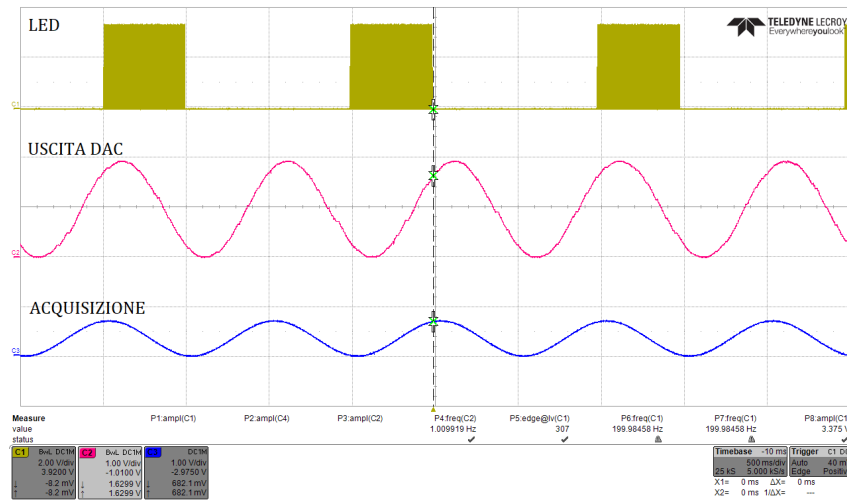


Figura 5.6: Segnale ricostruito con i dati campionati (blu) e con i dati trasmessi (rosa).

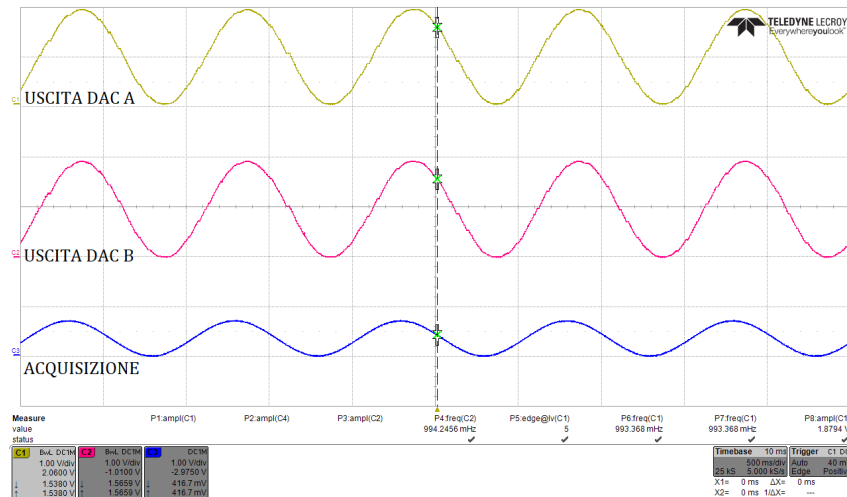


Figura 5.7: Segnale ricostruito con i dati campionati (sotto) e con i dati trasmessi (sopra).

al modulo di stimolazione). La Fig. 5.7 invece fa riferimento allo stesso tipo di test, con lo stesso setup, solo che il segnale è campionato e trasmesso su due canali al fine di simulare il tipo di campionamento che dovrà esser effettuato con i potenziali evocati. Infatti oltre alla sinusoide in ingresso all'ADC del modulo di acquisizione, in Fig. 5.7 sono raffigurate le due sinusoidi prelevate dalle

due uscite del DAC. Dai segnali su oscilloscopio è possibile vedere l'ampiezza del segnale di uscita che è doppia rispetto al segnale di ingresso, ciò è dovuto ad un fattore di amplificazione x2 programmabile sul DAC. Altro risultato che è possibile notare riguarda lo sfasamento della sinusoide di uscita rispetto a quella di ingresso, a causa della periodicità del segnale usato come prova, con questo test non è possibile quantificare il ritardo introdotto dalla trasmissione e conversione del segnale. Per avere un'idea di quanti ms di latenza ci sono all'interno della catena di trasmissione e conversione del dato su DAC abbiamo utilizzato un altro tipo di segnale. Si tratta di un impulso a frequenza 1Hz, ampiezza $1V_{pp}$ e durata dell'impulso di 5ms. Come è possibile vedere in Fig.

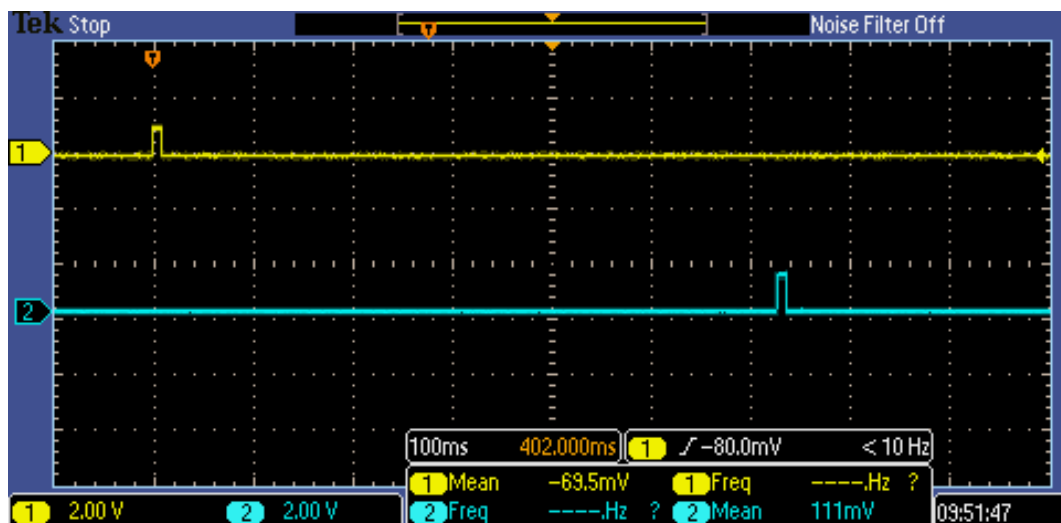


Figura 5.8: Impulso prelevato da generatore (giallo) ed impulso in uscita da DAC (azzurro).

5.8, in cui è riportato uno screenshot dell'oscilloscopio Tektronix DPO 2012, l'impulso in giallo rappresenta l'uscita del generatore di segnali, invece l'impulso in azzurro rappresenta il segnale in uscita dal convertitore. In questo modo la latenza dovuta alla trasmissione e alla conversione dei dati dall'unità centrale è stata quantificata in una cifra tra i 610ms e i 620ms. Parte di questi sono dovuti al sistema di buffer spiegato nel paragrafo 4.3.1, infatti

prima di poter inviare su SPI i dati ricevuti, l'unità centrale accumula 256ms di segnale con lo scopo di non perder dati durante la trasmissione. Inoltre lo stesso sistema di buffer utilizzati ciclicamente, è implementato anche sul modulo di acquisizione, in questo caso prima di inviare i dati il modulo accumula 50ms di segnale. La latenza non giustificata è dovuta alla comunicazione BLE, all'apertura dei canali di comunicazione e alla gestione di 2 connessioni simultaneamente. Questa prova è stata di fondamentale importanza per poter valutare il VEP campionato e convertito con il sistema completo.

5.4 Verifica della catena di amplificazione - acquisizione - trasmissione

In questa sezione sono descritti i test effettuati con l'aggiunta della scheda di amplificazione e filtraggio, la ModularEEG Analog Board, in cascata alla Launchpad del modulo di acquisizione. I dettagli del filtraggio e della scheda utilizzati sono presenti nella tesi di Miriam Obertino [27], ciò che interessa dal punto di vista dell'unità centrale è verificare che i segnali amplificati e filtrati prima di esser campionati dal modulo di acquisizione giungano poi in buone condizioni all'uscita del DAC. La prima cosa da fare per effettuare questo test, è quella di ridurre l'ampiezza del segnale in ingresso alla scheda di amplificazione. Infatti in ingresso alla scheda per poter simulare al meglio l'ampiezza del VEP (decine di μV) abbiamo fatto in modo di ridurre l'ampiezza creando una serie tra una resistenza da $470k\Omega$, una da 100Ω ed un'altra da $470k\Omega$, in questo modo ipotizzando un'ampiezza del segnale di uscita dal generatore di 2V, la caduta di tensione sulla resistenza è di circa $212\mu V$.

$$(5.1) \quad I = \frac{2V}{470k\Omega + 470k\Omega + 100\Omega} = 2,12\mu A$$

$$(5.2) \quad V_{out} = 2,12 \cdot 10^{-6} \mu A \cdot 100\Omega = 212\mu V$$

Conosciuta l'ampiezza del segnale in ingresso alla scheda abbiamo testato

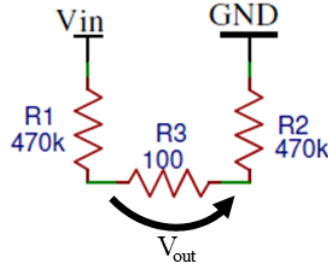


Figura 5.9: Riduzione della dinamica del segnale.

l'amplificazione, con un impulso di 2V d'ampiezza e 5 ms di durata come segnale di prova. L'amplificazione della scheda è stata impostata al valore $A=10000$, e misurando la tensione in uscita alla sola modular EEG l'ampiezza del segnale è 2,12V. Ciò significa che effettivamente l'amplificazione della scheda è pari ad $A=10000$ infatti:

$$(5.3) \quad V_{\text{out,scheda}} = 2,12 \cdot 10^{-6} \cdot 10000 = 2,12V$$

A questo punto il problema è l'ampiezza del segnale da inviare in ingresso all'ADC del modulo di acquisizione, infatti la V_{ref} utilizzata è pari a 1,48V, risulta per cui evidente che un segnale da 2,12V non può essere campionato dal convertitore. Per ridurre l'ampiezza del segnale di prova, abbiamo utilizzato un partitore di tensione costituito da una resistenza da 2,7k Ω ed una resistenza da 820 Ω . L'introduzione del partitore di tensione produce una tensione di uscita pari a 500mV considerando in ingresso i 2,12V misurati precedentemente:

$$(5.4) \quad I = \frac{2,12}{2700 + 820} = 0,61A$$

$$(5.5) \quad V_r = \frac{820}{0,61} = 0,5V$$

Con questa dinamica del segnale è possibile il campionamento dell'ADC, per cui abbiamo collegato l'oscilloscopio all'uscita del DAC e all'uscita del generatore (quindi impulso 2V). Come è possibile vedere in Fig. 5.11, la traccia

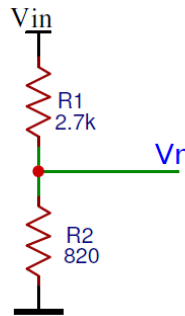


Figura 5.10: Partitore di tensione utilizzato per ridurre l'ampiezza del segnale in ingresso all'ADC.

in azzurro rappresenta il segnale in uscita dal DAC, mediato su 128 epoche. La scelta di mediare l'uscita è dovuta al tentativo di dimostrare la ripetibilità della latenza del segnale trasmesso via BLE di cui si è parlato nel paragrafo precedente. I risultati di questo test hanno dimostrato che la latenza della comunicazione è sempre contenuta tra i 610ms e i 620ms, ciò comporta la deformazione dell'impulso in azzurro.

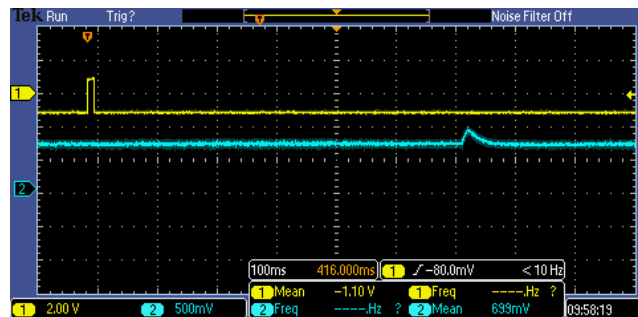


Figura 5.11: Impulso prelevato da generatore (giallo) ed impulso in uscita da DAC (azzurro), in seguito all'elaborazione del segnale.

5.5 Verifica della sincronizzazione dei devices

In questo test è stato verificato l'effettivo funzionamento del sistema di sincronizzazione proposto. Dopo aver effettuato le implementazioni a livello software

e l'introduzione dell'oscillatore a livello hardware, siamo passati alla verifica del funzionamento. In questo caso abbiamo utilizzato un oscilloscopio Agilent 54622D collegando 3 ingressi digitali ai 3 pin, connessi al timer in comune, dei 3 diversi moduli del sistema. Come spiegato all'interno della sezione relativa

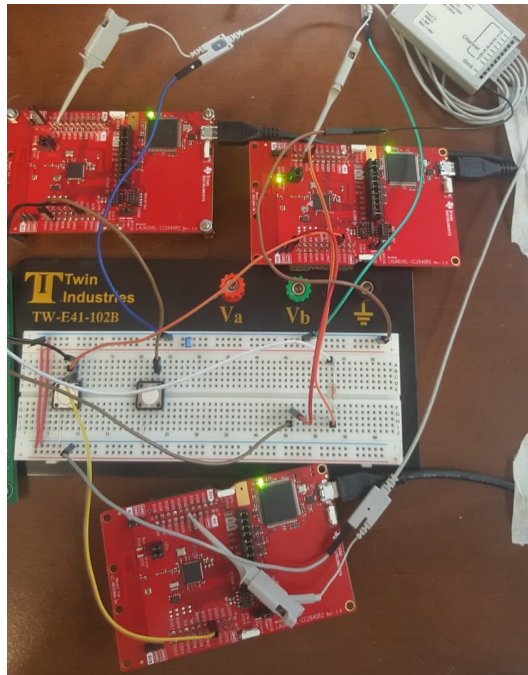


Figura 5.12: Setup per la verifica della sincronizzazione.

alla progettazione software, il timer viene azzerato e viene sincronizzato appena viene generato un interrupt con il pulsante comune ai 3 devices. In Fig. 5.13 sono riportati i 3 segnali sincronizzati che incrementano simultaneamente il timer comune ai 3 moduli. Con questa prova abbiamo dimostrato la validità del nostro sistema, ciò però richiederebbe l'utilizzo di hardware con caratteristiche migliori di quello testato. Infatti gli oscillatori scelti rappresentano solo un compromesso tra tensione di alimentazione (3V) e stabilità in frequenza (2,5ppm) necessario per dimostrare la validità del sistema. L'alimentazione è un limite per i due moduli da alimentare a batteria, invece la stabilità in frequenza rappresenta un limite sul periodo di utilizzo del sistema. Se voles-

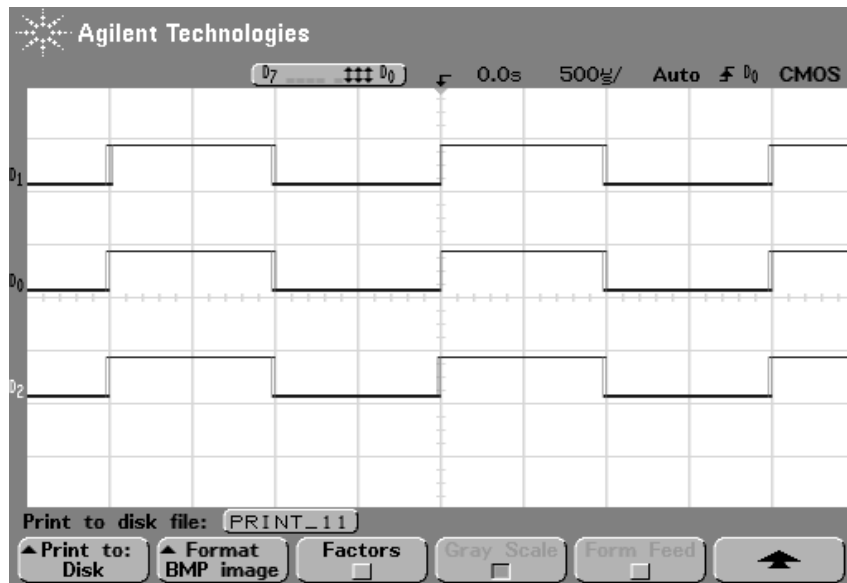


Figura 5.13: Screenshot da oscilloscopio: andamento sincrono dei 3 timer.

simo infatti ricavare la stabilità in frequenza necessaria per ottenere solo 5ms di sfasamento tra un timer e l'altro dei 3 devices, dovremmo ricavare il Δq dall'eq. 4.3 imponendo un $\Delta t=5\text{ms}$:

$$(5.6) \quad \Delta q = \frac{5 \text{ ms}}{8 \text{ h} \cdot 60 \text{ min} \cdot 60 \text{ s} \cdot 1000} = 0,17 \text{ ppm}$$

Ciò significa che dovremmo utilizzare un oscillatore con stabilità in frequenza di almeno 0,17ppm per ottenere uno sfasamento di 5ms durante le 8h ipotetiche di un intervento neurochirurgico.

5.6 Verifica del campionamento e della trasmissione dei VEP

Verificata l'intera catena di acquisizione e trasmissione del segnale, e considerata la latenza media di trasmissione ricavata sperimentalmente, siamo poi passati al prelievo vero e proprio di potenziali evocati visivi. L'obiettivo di questo test è dimostrare che con il sistema sviluppato è possibile registrare VEP nei quali riuscire a discriminare le componenti. Per raggiungere lo scopo abbiamo simulato diversi pattern di stimolazione che saranno descritti per ogni prova di seguito elencata. Il primo step è stato quello di verificare la presenza di VEP utilizzando solo la scheda di filtraggio e salvando i risultati con oscilloscopio. Per il prelievo sono stati utilizzati 3 elettrodi, posizionati con pasta per EEG, uno collegato al lobo dell'orecchio sinistro per il pilotaggio della gamba destra (RLD), un elettrodo di riferimento in posizione Fz e un elettrodo attivo in posizione Oz. Quindi il prelievo del segnale è stato effet-

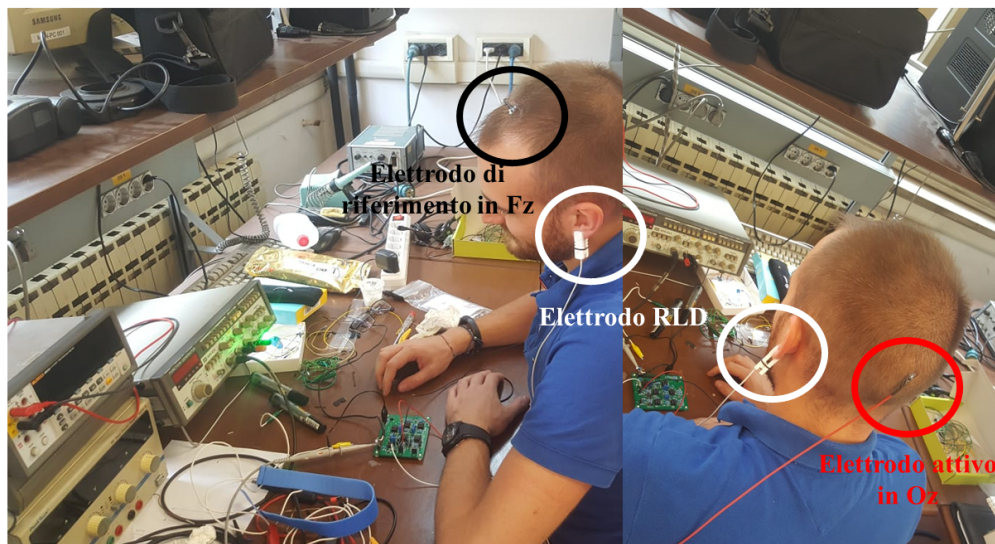


Figura 5.14: Posizionamento elettrodi per il prelievo di VEP.

tuato sfruttando un unico canale della scheda, alla cui uscita è stato collegato

un oscilloscopio Agilent 54622D. Per generare lo stimolo è stato utilizzato un LED verde ad alta intensità HLMP-CM1A-560DD alimentato da un generatore di segnali GW GFG-813, con il quale abbiamo simulato i diversi pattern di stimolazione cercando di simulare quanto più possibile quelli presenti in normativa ISCEV. Il primo test è stato effettuato con una stimolazione pattern con durata dell'accensione del LED di 250ms, frequenza dello stimolo di 1,1Hz e averaging del segnale su 64 epoche. L'oscilloscopio utilizzato ha una frequenza di campionamento di 2kHz, l'amplificazione della scheda è stata impostata ad $A=20000$. In Fig. 5.15 è riportato lo screenshot dell'oscilloscopio

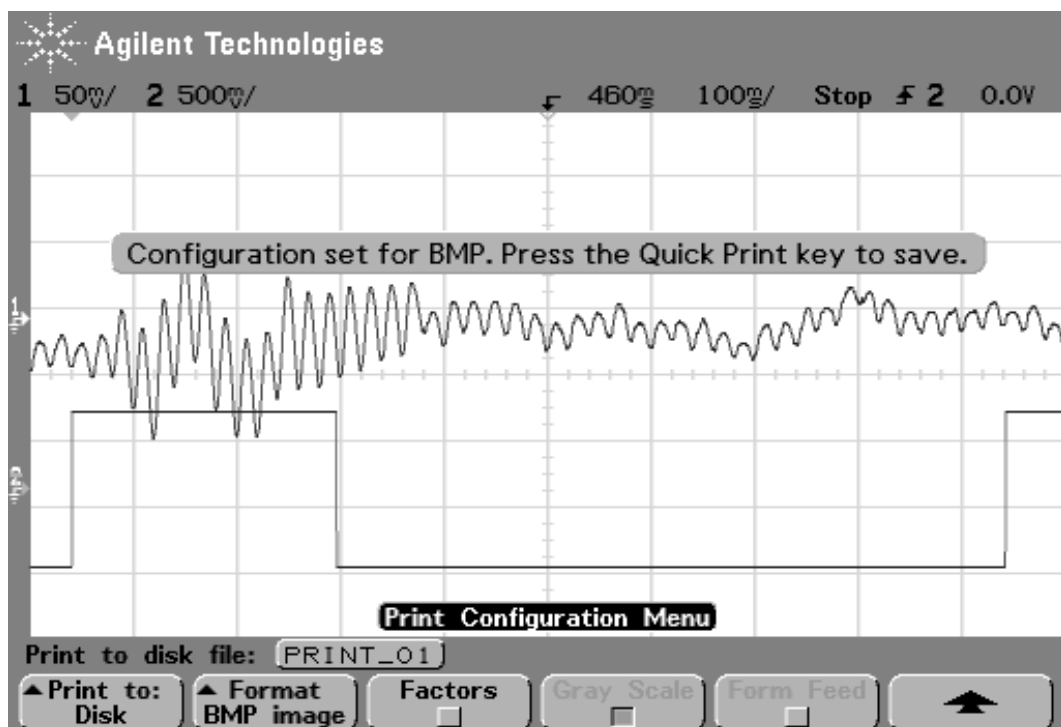


Figura 5.15: Risultati primo test.

in seguito alla media sulle 64 epoche. Oltre al segnale, è presente anche il pattern di stimolazione, ottenuto collegando il secondo canale dell'oscilloscopio al generatore di segnale, e triggerando l'acquisizione sul fronte di salita di questo impulso. Il segnale è risultato corrotto da rumore di rete (50Hz) ed è stato necessario implementare un ulteriore fase di filtraggio digitale in seguito

al salvataggio della traccia in Excel. Il filtraggio digitale effettuato su Matlab consiste in un primo stadio di filtraggio passa-basso, seguito da un filtro Notch per rimuovere il disturbo di rete a 50Hz. Per valutare i risultati del filtraggio

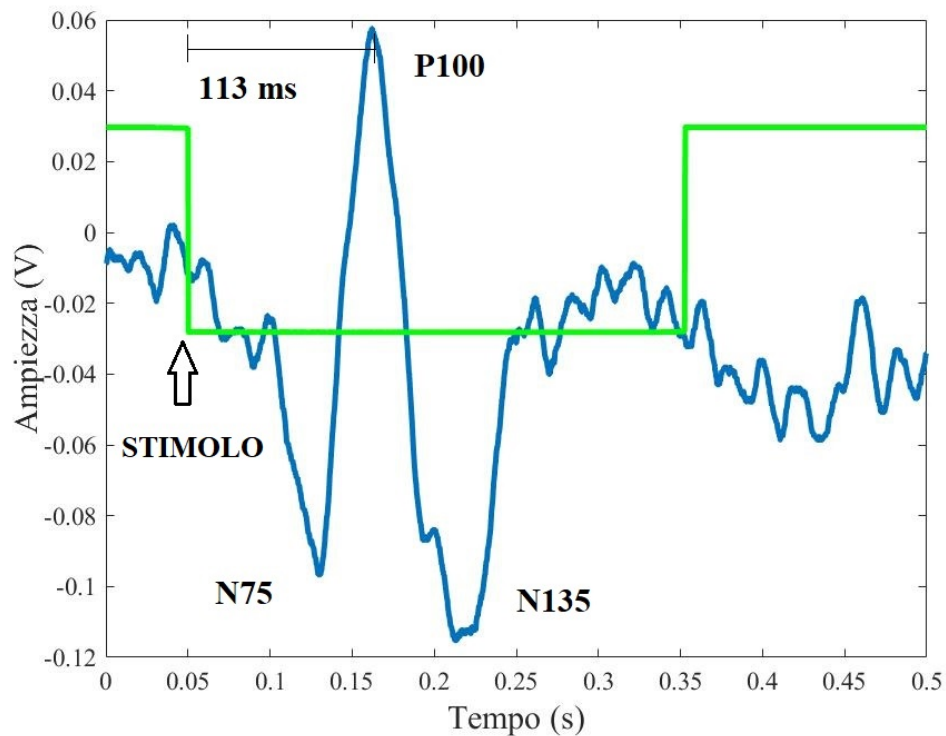


Figura 5.16: Risultati primo test su Matlab: traccia non filtrata.

sui test effettuati, il segnale in Fig. 5.16 rappresenta il VEP, ottenuto con la configurazione su descritta, riportato su Matlab e non ancora filtrato. In sovrapposizione è riportato anche l'impulso di stimolazione (in verde), che in questa prova è stato aumentato a 300ms. La forma d'onda è tipica di un VEP generato da stimolazione R-pattern, con le latenze di poco maggiori rispetto ai valori normati. Si riescono a distinguere i picchi N75, P100 ed N135, l'ampiezza riportata su asse delle ordinate deve esser divisa ovviamente per l'amplificazione utilizzata. In Fig. 5.17 invece è riportata la stessa traccia però in questo caso filtrata prima con un passa-basso con frequenza di taglio 30Hz e poi con un Notch a 50Hz. Con la medesima configurazione di prelievo, ovvero stesso

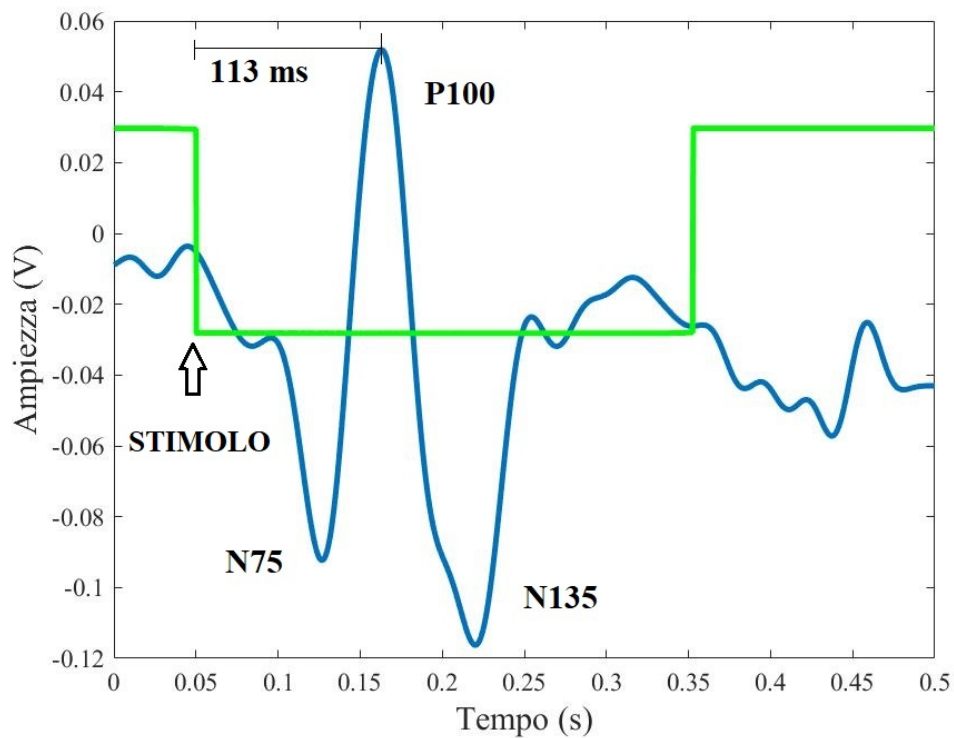


Figura 5.17: Risultati primo test su Matlab: traccia filtrata.

posizionamento degli elettrodi e acquisizione con la sola scheda di filtraggio, sono stati effettuati esperimenti anche modificando il pattern di stimolazione, utilizzando una lunghezza di attivazione del flash luminoso di 5ms, pattern di stimolazione che sarà poi utilizzato nel dispositivo finale, rispettando però in quel caso le normative anche in termine di intensità luminosa e angolo di illuminazione. In questo caso però l'amplificazione è stata impostata a 20000, l'oscilloscopio utilizzato è stato un Tektronix DPO 2012 con frequenza di campionamento da 125kHz, e averaging impostato sempre su 64 epoche mentre il generatore utilizzato per alimentare il LED è stato un LXI KEITHLEY 3390. In Fig. 5.18 è possibile vedere già su oscilloscopio la forma d'onda tipica dei potenziali evocati visivi. La traccia viene salvata in Excel e viene effettuato un post-processing su Matlab (Fig. 5.19).

In Fig. 5.19 sono riportati 3 prelievi di segnale sovrapposti per poter di-

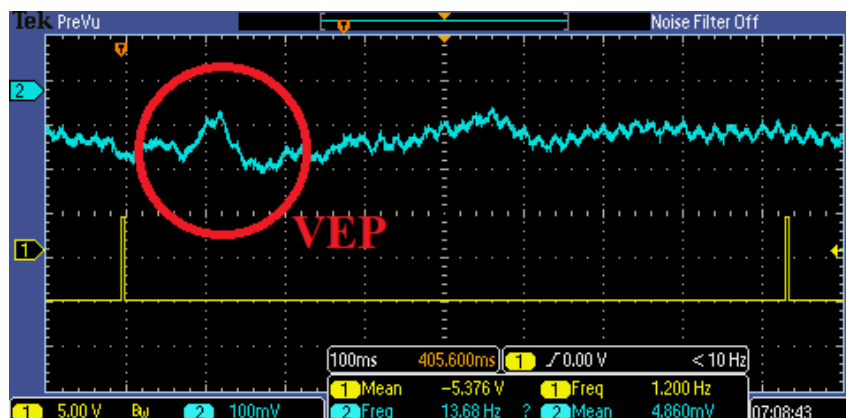


Figura 5.18: Screenshot da oscilloscopio post registrazione VEP.

mostrare la ripetibilità dell'esperimento. I segnali, filtrati su Matlab come descritto precedentemente, presentano le componenti di un VEP generato da stimolazione flash, in particolare il picco P2 risulta essere congruente con la forma d'onda standard di questa tipologia di VEP. Una volta verificata la pos-

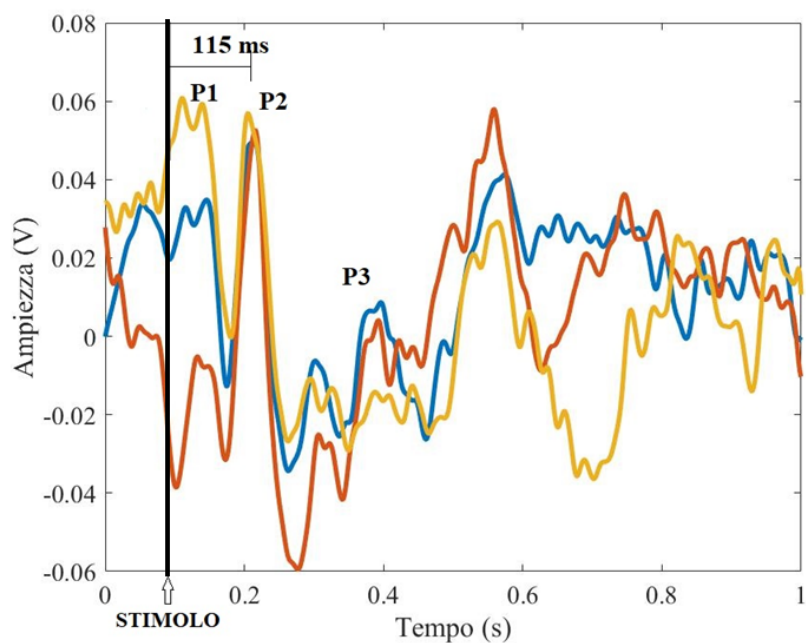


Figura 5.19: Risultati con stimolazione flash di 5ms.

sibilità di prelevare dei potenziali evocati con la scheda di filtraggio utilizzata,

siamo passati a testare l'intero sistema SIPEV con la trasmissione bluetooth. Gli elettrodi sono stati posizionati sempre allo stesso modo, quindi prelievo di un solo canale anche in questo caso, periodo di accensione del LED di 300ms, frequenza di stimolazione 1,1Hz, averaging su 64 epoche, amplificazione della scheda di filtraggio impostata a 15000. L'oscilloscopio utilizzato è stato un Agilent 54622D con 2kHz di frequenza di campionamento. Sia in Fig. 5.20 che

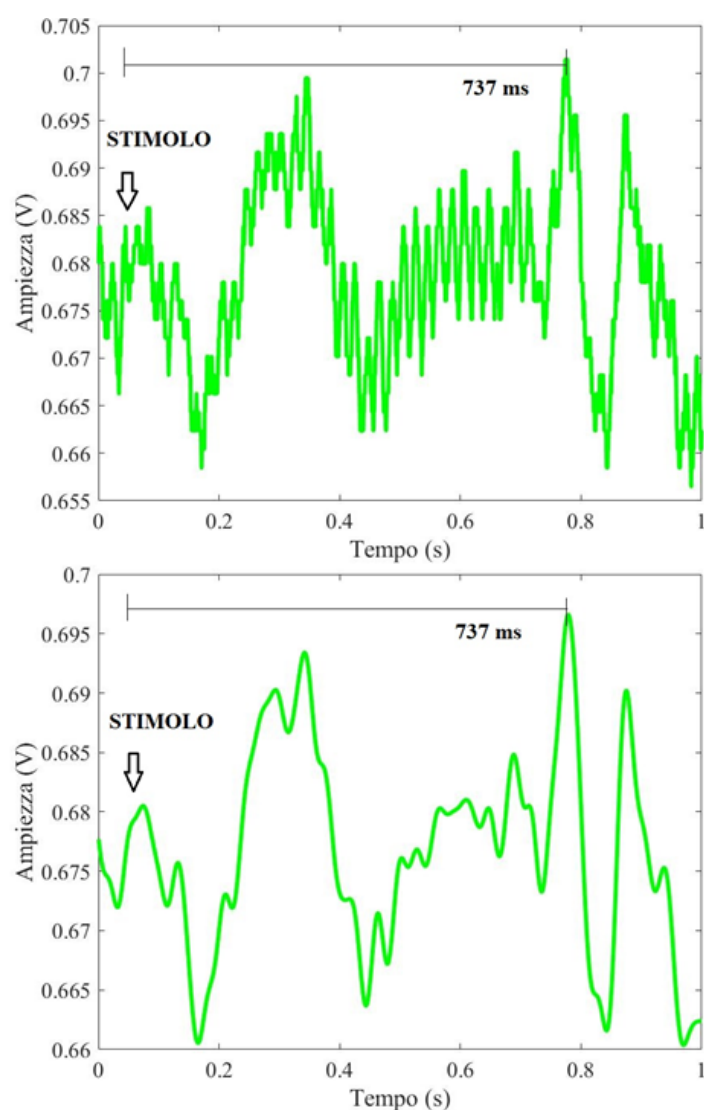


Figura 5.20: Potenziale evocato registrato con sistema SIPEV. In alto la traccia non filtrata, in basso la traccia filtrata.

in Fig. 5.21 possiamo notare il risultato del prelievo di segnale con il sistema al completo. Nei riquadri superiori delle due immagini è riportato il segnale corrotto da rumore di rete, nei riquadri inferiori il segnale post-processing effettuato in Matlab. I segnali sembrano presentare i picchi di un tipico VEP da

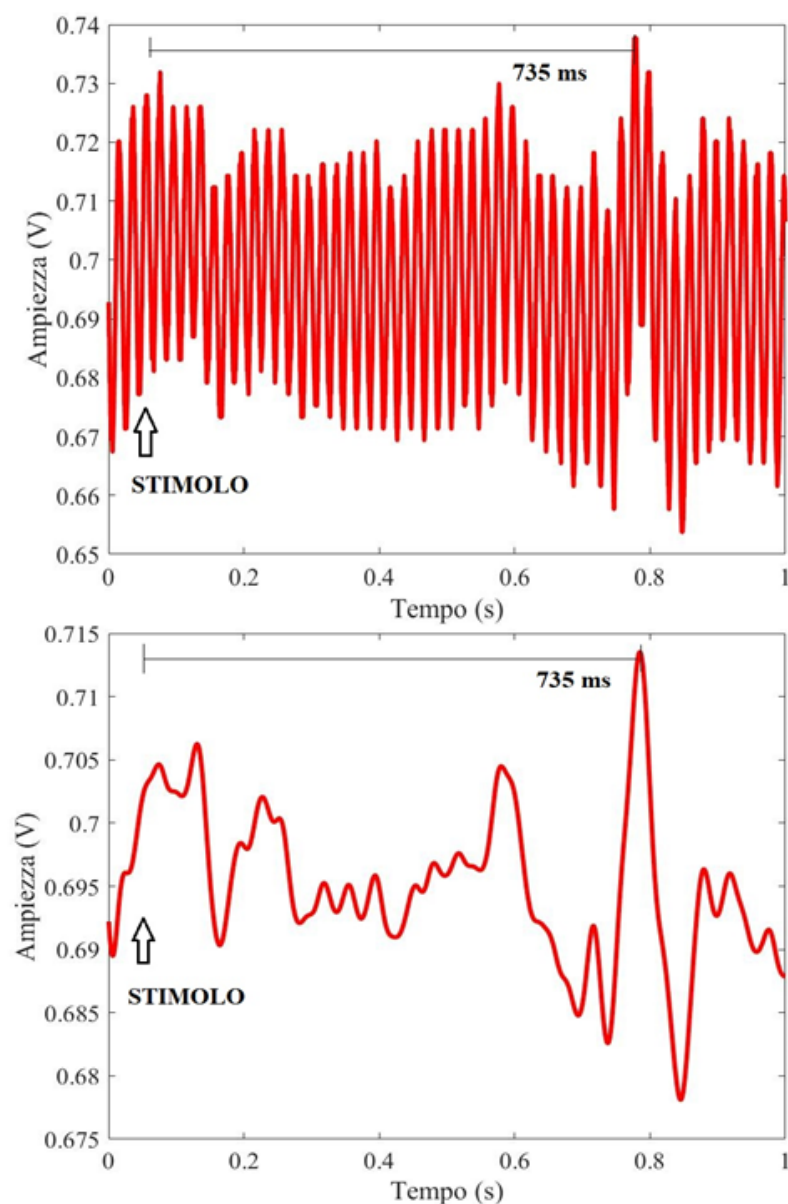


Figura 5.21: Potenziale evocato registrato con sistema SIPEV. In alto la traccia non filtrata, in basso la traccia filtrata.

R-pattern, con un P100 facilmente distinguibile, con anche le componenti N75 ed N135 riconoscibili. L'asse delle ordinate non risulta centrato a 0 in quanto il segnale prima di essere campionato dall'ADC del modulo di acquisizione deve essere ridotto in ampiezza con il partitore introdotto nei test precedentemente descritti, che introduce un offset di 500mV. La latenza del picco P100, considerando i 620ms di latenza dovuta alla comunicazione BLE, risulta esser sempre sui 110ms-120ms. C'è da considerare però che la stimolazione effettuata non è un R-pattern da normativa, infatti lo scopo di questi test è semplicemente verificare l'effettivo funzionamento del sistema per il prelievo dei potenziali evocati visivi. I test descritti sono stati effettuati in parte nei laboratori dell'Astel Srl, ed in parte nei laboratori del Dipartimento di Elettronica e Telecomunicazioni del Politecnico in modo da poter valutare la riproducibilità dei test. Al Politecnico abbiamo impostato un pattern di stimolazione con un impulso luminoso di durata 5ms, generato dal solito LED, utilizzato in tutti i test, alimentato dal generatore LXI KEITHLEY 3390. L'oscilloscopio utilizzato è stato un Tektronix DPO 2012 con frequenza di campionamento da 125kHz, amplificazione della scheda impostata a 15000, averaging su 128 epoche ed il solito posizionamento degli elettrodi. Anche in questo caso la latenza è risultata essere circa 740ms, ovvero considerando come al solito i 620ms di latenza della comunicazione BLE, il picco si presenta sempre ad una latenza dello stimolo di 120ms circa. Altri test con la stessa configurazione di prelievo e stessi parametri hanno portato ad ottenere risultati simili, con un picco, che noi ipotizziamo essere un P100, a circa 115ms-120ms in tutti i risultati riportati, ed anche le componenti di ampiezza minore facilmente distinguibili. Per cui nonostante un pattern che più si avvicina ai parametri normati di un pattern flash, i risultati ottenuti evidenziano comunque la registrazione di potenziali evocati tipici di una stimolazione R-pattern. In conclusione, i test effettuati hanno avuto lo scopo di effettuare un'analisi più quantitativa che qualitativa

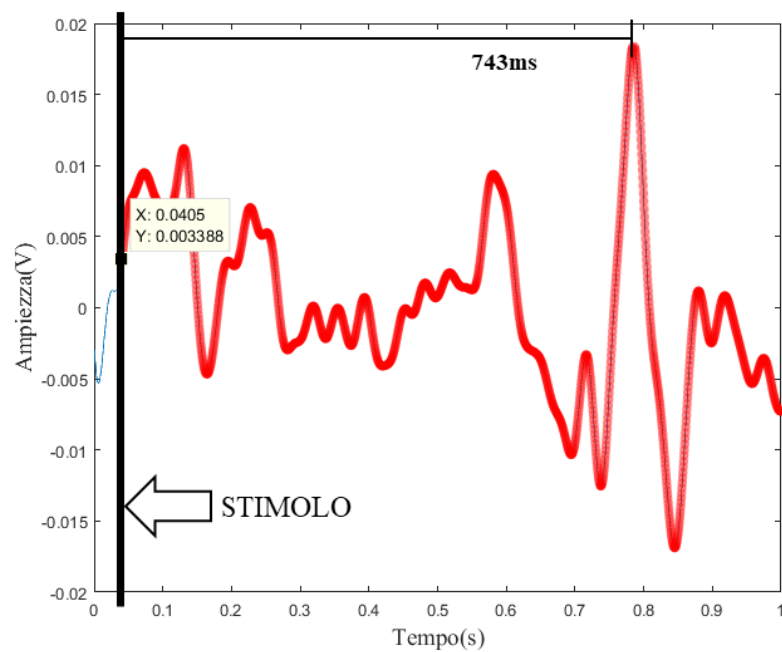


Figura 5.22: Potenziale evocato registrato con sistema SIPEV con stimolo flash.

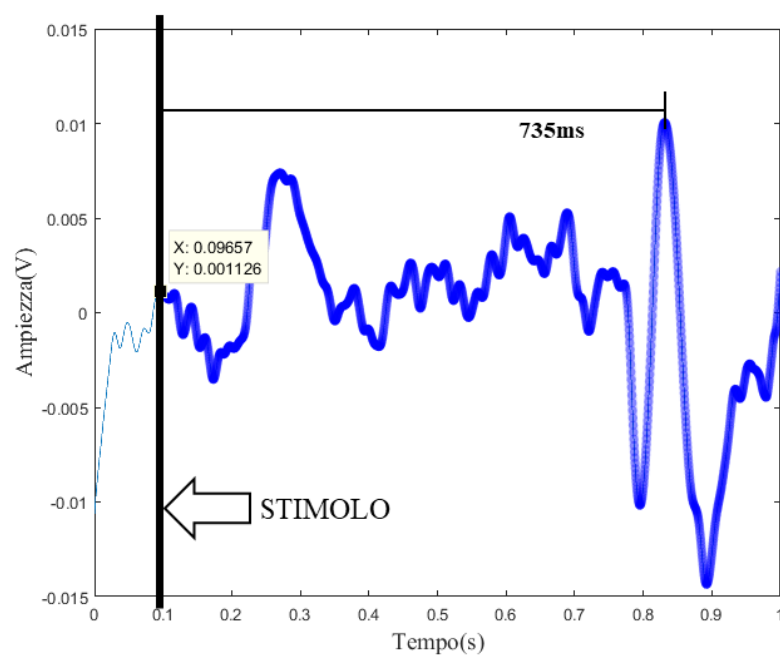


Figura 5.23: Potenziale evocato registrato con sistema SIPEV con stimolo flash.

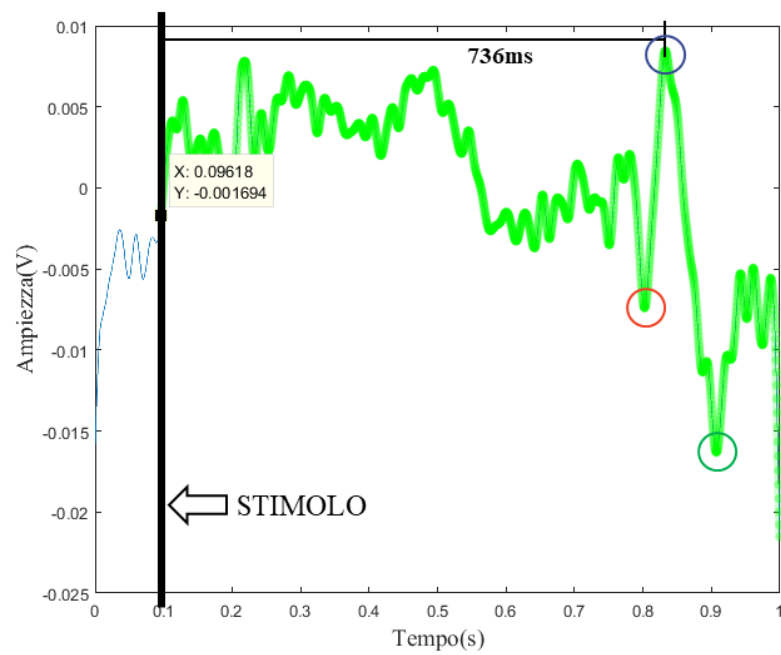


Figura 5.24: Potenziale evocato registrato con sistema SIPEV con stimolo flash.

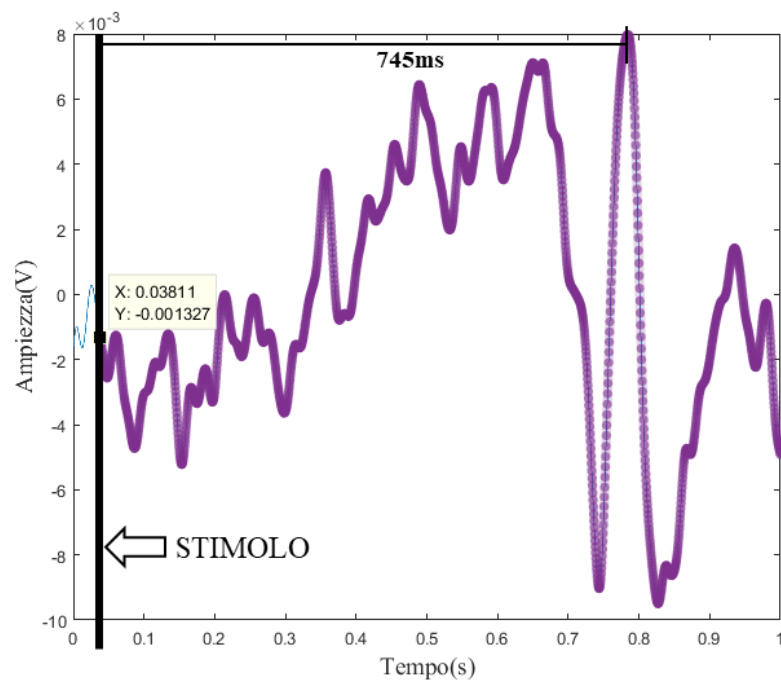


Figura 5.25: Potenziale evocato registrato con sistema SIPEV con stimolo flash.

del segnale, valutare ossia la possibilità di ottenere dei segnali distinguibili con il sistema progettato. I risultati ottenuti hanno dimostrato ripetibilità e riproducibilità nelle misure. Il valore della latenza del picco maggiore (che sia un P100 o un P2 solo un fisiologo può predirlo) è rimasta costante in tutte le misure effettuate su uno stesso soggetto. Per cui possiamo affermare che il sistema è pronto per la seconda fase di progettazione, in cui i pattern di stimolazione dovranno seguire alla lettera la normativa ISCEV, e come dispositivo di stimolazione sarà usato quello progettato e sviluppato nel sistema SIPEV.

Capitolo 6

Progetto PCB

Per ogni modulo del sistema SIPEV, la progettazione hardware ha previsto anche la progettazione di PCB da poter utilizzare nel dispositivo finale. A tale scopo è stato utilizzato Altium, software di tipo EDA (Electronic Design Automation), utile per la progettazione di circuiti integrati, FPGA e PCB. Un progetto su Altium è composto da una sezione in cui si definisce lo “schematico” del circuito che si sta progettando, ed un’altra sezione in cui si genera il “PCB”. In particolare in questo capitolo saranno riportati gli schematici forniti dalla Texas Instruments [22] della Launchpad CC2640 e gli schematici del plug proposto per l’unità centrale con allegata vista 3D del PCB. A differenza degli altri due moduli, sui quali PCB è anche implementato il processore per motivi di ottimizzazione dello spazio, il modulo unità centrale non ha problemi di questo tipo, per cui per ora con questo prototipo ci siamo limitati a proporre il plug su cui aggiungere l’hardware mancante. Nello schematico in Fig. 6.2 è riportato il processore (CC2640R2FRGZ) nel package RGZ da 48-Pin VQFN ($7\text{mm} \times 7\text{mm}$) con tutti i pin di I/O ed i rispettivi collegamenti con i connettori J1 e J2 presenti su Launchpad. Oltre a questi è possibile vedere anche i due pulsanti (SW1 e SW2) e i due LED (CR1 e CR2) collegati ai rispettivi pin e il componente MX25R8035FZUIL0, che rappresenta la Serial Peripheral In-

terface. Nello schematico in Fig. 6.3 invece è riportata la parte di Launchpad dedicata alla comunicazione BLE (CC2640R2FRGZ) a cui è collegata tutta la parte dedicata all'alimentazione della board e l'antenna per la connessione (A1). In questo schematico è possibile distinguere anche gli oscillatori che dettano la frequenza di clock del processore, sia quello da 32MHz sia quello da 24MHz. In Fig. 6.1 invece è riportata la sbrogliatura su PCB di tutti i componenti presenti sugli schematici analizzati.

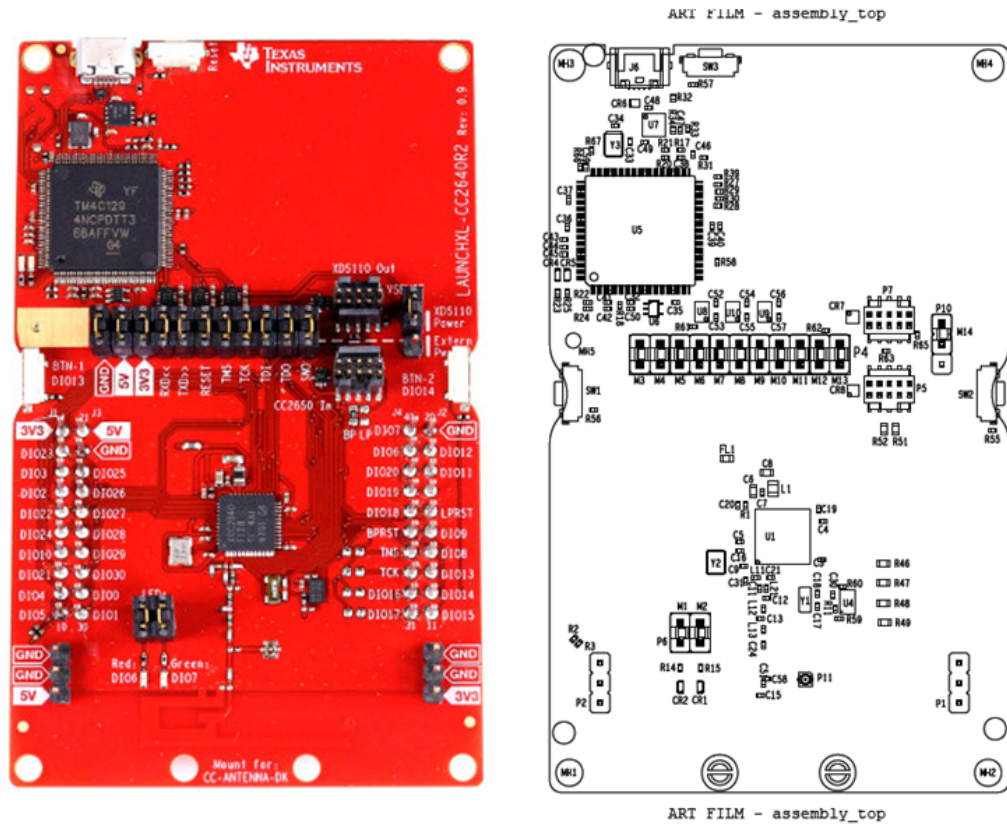


Figura 6.1: Vista Top della sbrogliatura dei componenti su Launchpad [22].

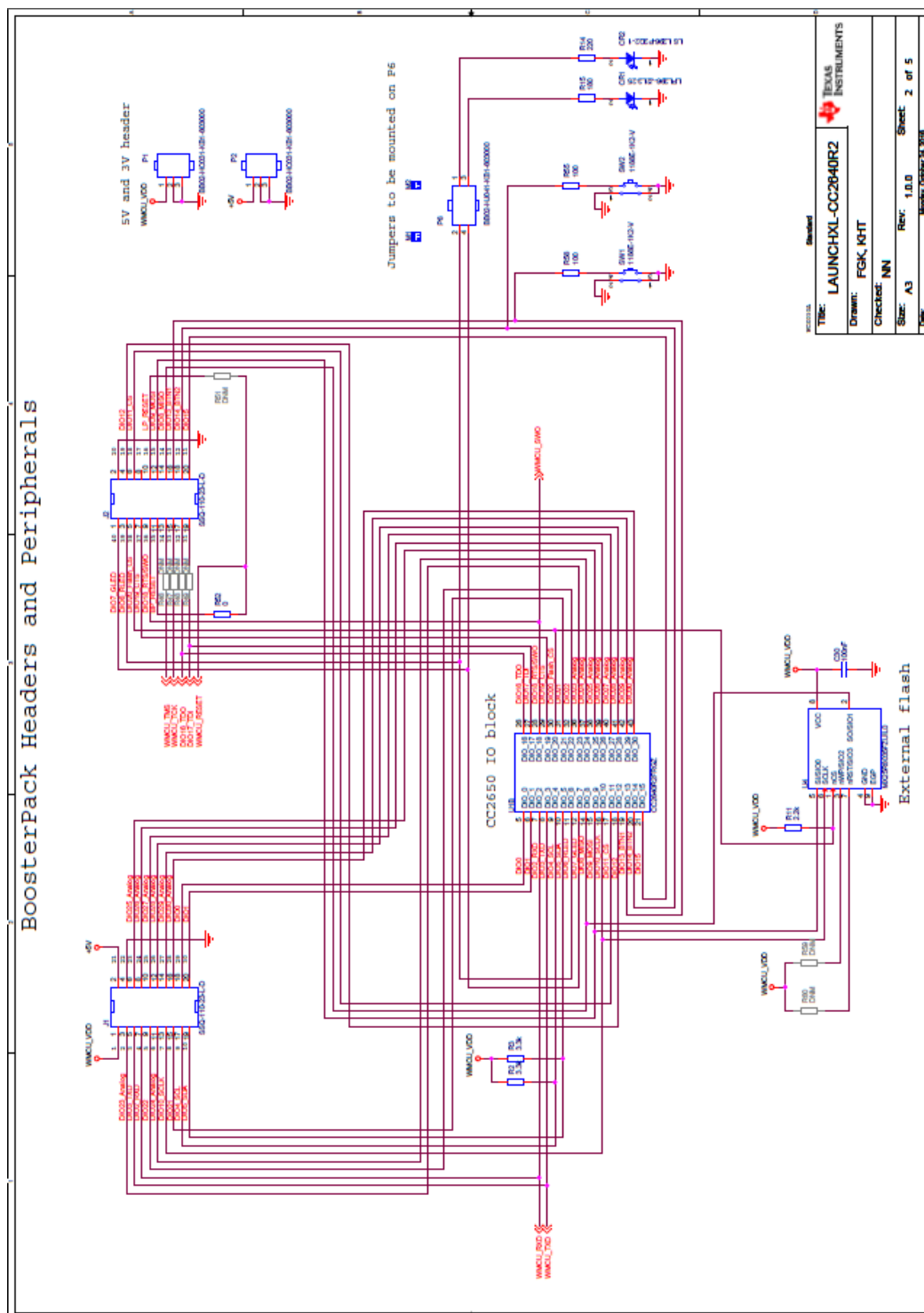


Figura 6.2: Schematico del processore principale su Launchpad [22].

6.1 Plug Unità Centrale

Il lavoro vero e proprio svolto su Altium riguarda il design del plug su cui andar ad aggiungere i vari componenti esterni. Nella Fig. 6.4 è possibile distinguere

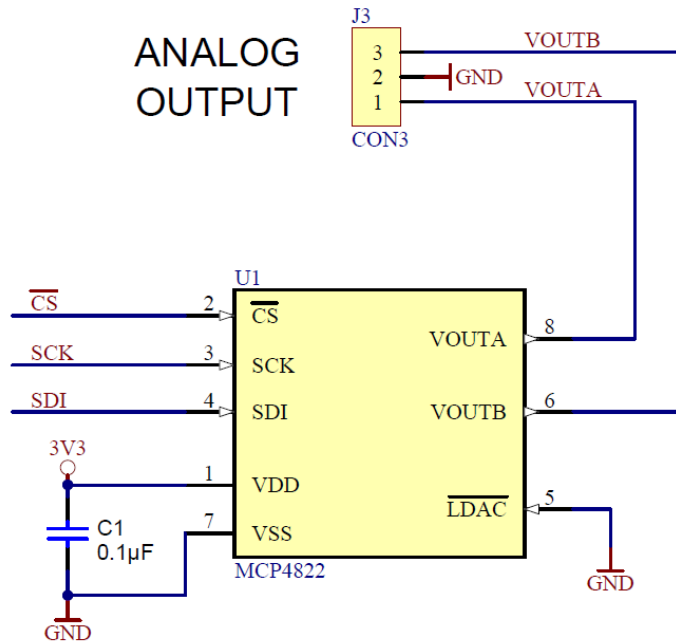


Figura 6.4: Dac MCP4822 su schematic.

il DAC MCP4822, i cui due pin di output, 6 e 8, sono collegati ad un connettore a 3 ingressi in modo da poter prelevare le due uscite ed un GND. Ai pin 1 e 7 sono stati collegati l'alimentazione e il GND con una capacità di by-pass a $0,1\mu\text{F}$. I pin 2, 3 e 4 invece sono gli ingressi del DAC, e sono collegati alla Launchpad tramite header (Fig. 6.5). Gli header sono i connettori a 20 ingressi che

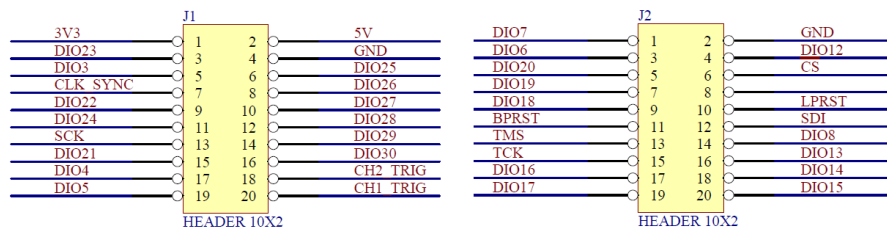


Figura 6.5: Header su schematic.

verranno poi saldati su PCB e serviranno ad inserire il plug sulla Launchpad. I collegamenti sono stati effettuati rinominando gli ingressi degli header e non tracciando le linee di unione per questione di ordine. In Fig. 6.6 è raffigurato

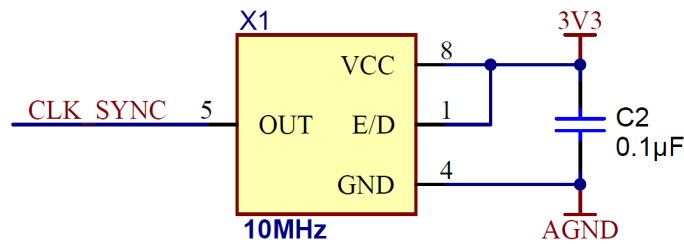


Figura 6.6: TCXO su schematico.

lo schematico dell'oscillatore termocompensato da 10MHz anch'esso collegato alla Launchpad tramite un pin degli header, oltre che ai 3V3 e al GND tramite una capacità di by-pass da $0,1\mu\text{F}$. Infine ci sono altri due connettori J4 e J5,

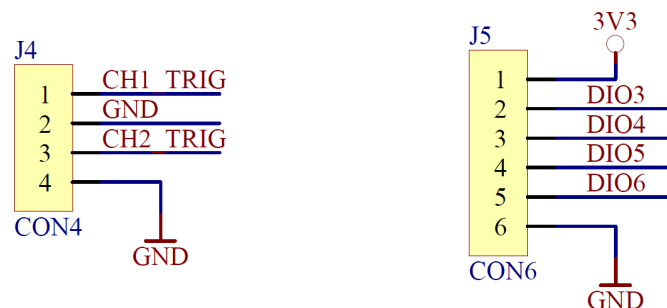


Figura 6.7: Connettori su schematico.

rispettivamente con 4 ingressi e con 6 ingressi. Il primo serve per collegare il trigger dei segnali da campionare, per cui sarà collegato ai pin del processore sempre tramite header. Il secondo connettore invece è collegato ai pin di I/O e serve da debug in caso fossero necessari per effettuare delle misure o prove. In Fig. 6.8 è invece raffigurato lo schematico completo del plug. Una volta conclusa la disposizione dei componenti su schematico inizia la fase di sbrogliatura su PCB. Il primo step è stato impostare forma e dimensioni del plug, è stata

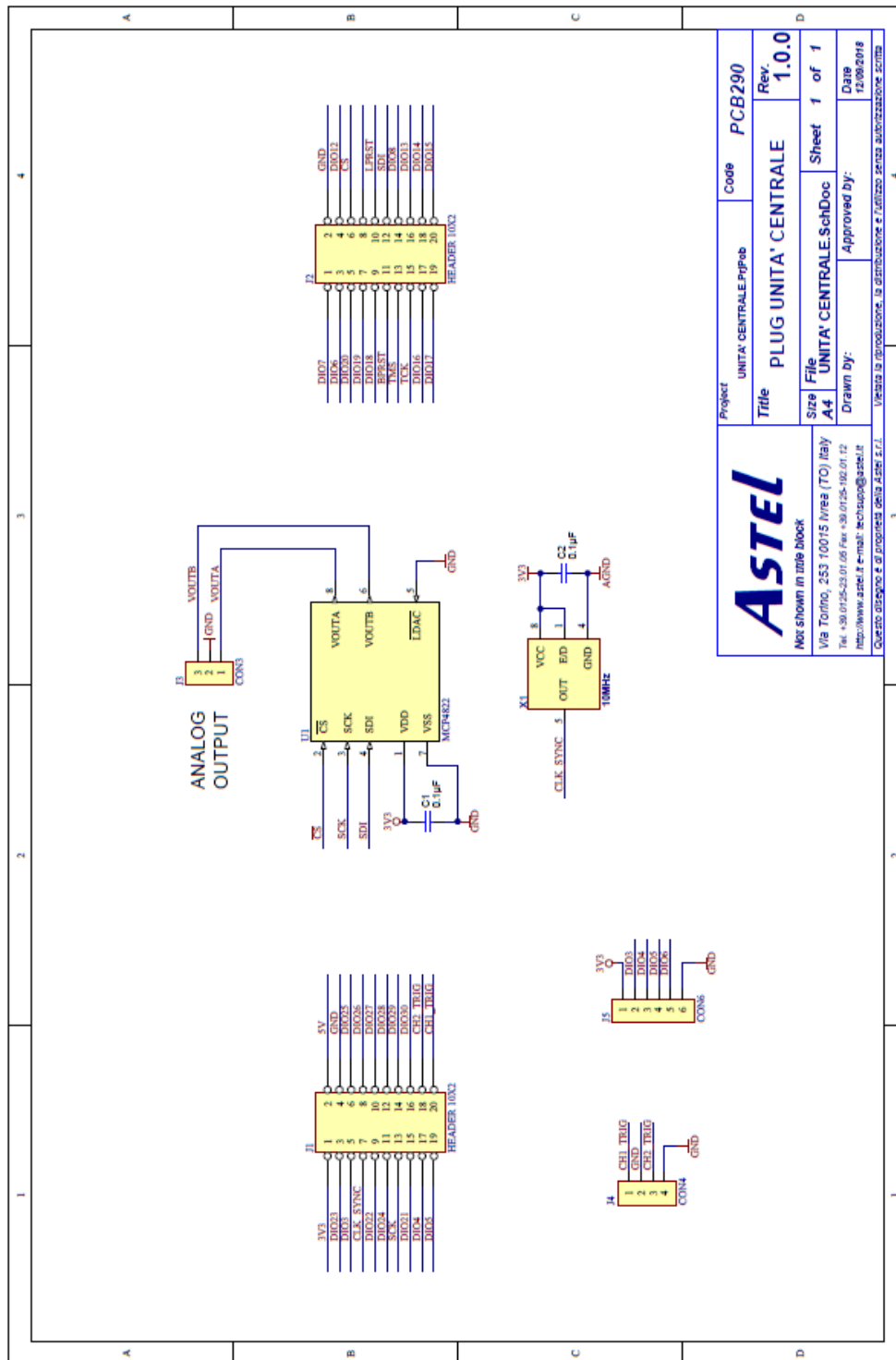


Figura 6.8: Schematico plug Unità Centrale.

scelta una dimensione 54mm x 58mm con spessore di 1,6mm. Successivamente sono state tracciate le piste di collegamento, più spesse quelle su cui passa un afflusso maggiore di corrente, e più sottili quelle attraversate solo da segnali. L'oscillatore ed il DAC sono disposti in modo da minimizzare la distanza dei componenti dai pin a cui sono collegati, i connettori per l'interfacciamento esterno invece sono stati posizionati in modo da facilitare il collegamento con cavetti esterni, quindi all'estremità inferiore del plug (Fig. 6.9). In figura 6.10

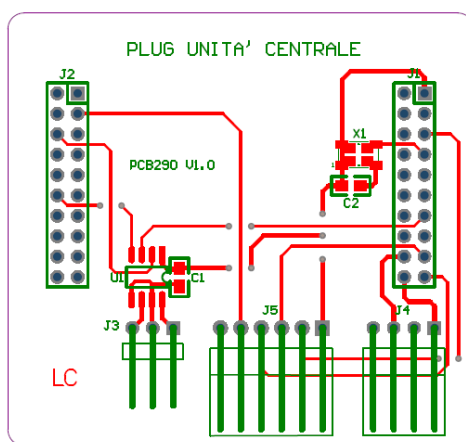


Figura 6.9: Vista lato componenti.

è possibile visualizzare due immagini 3D del plug progettato. In particolare si vede la disposizione dei componenti e la predisposizione di J1 e J2 che verrà usata per saldare gli header utili a collegare il plug sotto la Launchpad.

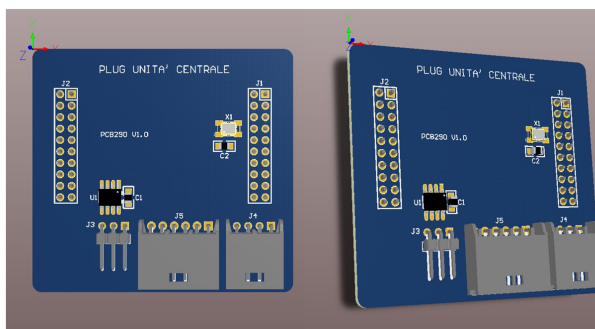


Figura 6.10: Viste 3D del plug Unità Centrale.

Capitolo 7

Conclusioni

L'obiettivo di questo lavoro di tesi è stato quello di realizzare un sistema wireless di monitoraggio dei VEP per superare le problematiche dei dispositivi attualmente in commercio, per il neuromonitoraggio durante gli interventi chirurgici. Il sistema progettato è costituito da tre moduli differenti tra loro connessi e comunicanti. I tre moduli definiti all'interno del sistema SIVEP sono: uno stimolatore, un modulo di acquisizione e un'unità centrale. Argomento del mio lavoro di tesi è stato il modulo Unità Centrale, mentre la progettazione dello stimolatore e la progettazione del modulo di acquisizione sono stati rispettivamente oggetto di tesi di Matteo Vizio [26] e Miriam Obertino [27]. Gli obiettivi prefissati hanno permesso di ottenere un prototipo preliminare delle tre parti che costituiscono il device completo. I risultati ottenuti possono essere ritenuti un buon punto di partenza per la seconda fase di progettazione, in cui verranno superati i limiti messi alla luce dai nostri lavori. Per quanto riguarda l'unità centrale gli obiettivi elencati nell'Introduzione di questo elaborato, hanno portato a tali risultati:

- Progettazione software: è stato programmato il processore CC2640, che sfrutta una comunicazione wireless di tipo BLE. La scelta della tecnologia e del processore è stata effettuata dopo un'attenta analisi della

letteratura e dello stato dell'arte. La programmazione software è partita da esempi di supporto messi a disposizione dalla Texas Instruments, e ha portato alla possibilità di connettere simultaneamente i 2 server al master, permettendo così uno scambio di dati continuo tra i 3 moduli. Per raggiungere tale obiettivo abbiamo lavorato soprattutto sui parametri di connessione delle schede utilizzate, andando a cercare un buon compromesso che permettesse la connessione tra i 3 moduli. A tale scopo non è stato possibile rispettare le indicazioni trovate per la gestione di più connessioni BLE. A livello software è stata inoltre programmata la Serial Peripheral Interface per poter pilotare il DAC; la difficoltà in questo caso è stata quella di trovare la giusta combinazione tra i parametri della SPI per poter inviare alla velocità opportuna i dati immagazzinati al DAC.

- Progettazione hardware: è stato aggiunto un DAC esterno per la conversione dei dati campionati dall'ADC del modulo di acquisizione. La scelta è ricaduta sul convertitore MCP4822 a 2 canali per consentire la conversione simultanea delle due tracce prelevate e 12 bit di risoluzione in modo da convertire al meglio i campioni ricevuti. Altro componente Hardware aggiunto è stato l'oscillatore esterno termocompensato, soluzione scelta per la sincronizzazione dei device e per garantire una giusta sovrapposizione tra il segnale di stimolazione ed il segnale EEG prelevato, per poter poi studiare le latenze delle onde dei VEP. All'avvio della procedura di monitoraggio i timer vengono azzerati nello stesso istante generando un interrupt a livello software con un pulsante e ciò permette di ottenere una stessa base tempi in tutti i 3 moduli. Per poter sincronizzare stimolo e segnale, all'inizio di ogni stimolazione da parte del modulo di stimolazione e all'inizio di ogni blocco di campioni acquisiti dal modulo di acquisizione vengono inviati anche i valori del timer comune. A causa della limitata potenza di calcolo del processore dell'unità centrale,

non è stato possibile implementare e testare tale procedura. Nonostante ciò i test effettuati con oscilloscopio hanno dimostrato la possibilità di utilizzare il sistema proposto verificando l'allineamento dei tre timer. Il sistema di sincronizzazione proposto presenta dei limiti hardware dovuti all'alimentazione limitata delle batterie sui moduli di acquisizione e stimolazione, non in grado di fornire costantemente i 3V necessari all'alimentazione del TCXO durante tutta la durata dell'operazione. Inoltre, superato questo limite dovuto all'alimentazione bisognerà implementare un TCXO con stabilità in frequenza sufficiente a garantire l'allineamento del timer durante tutto l'intervento neurochirurgico.

- PCB: è stato progettato un prototipo PCB per ogni modulo, nel mio caso ci siamo limitati a sviluppare un plug da aggiungere alla Launchpad per collegare i componenti esterni.
- Prelievo segnali: la fase di test è servita per provare effettivamente la capacità del sistema di registrare i VEP. L'analisi è stata quantitativa e non qualitativa, ossia abbiamo dimostrato la possibilità di prelevare, trasmettere, e ricostruire il segnale via BLE, ma a tal fine non abbiamo seguito dei pattern di stimolazione da normativa. Ciò è dovuto anche al fatto che non è stato possibile sfruttare il sistema di stimolazione progettato da Matteo Vizio a causa dei limiti Hardware del modulo da me trattato.

In definitiva, il lavoro svolto ha gettato le basi per il raggiungimento di un prodotto finale, destinato alla validazione su soggetti sani e patologici, e successivamente destinato alla commercializzazione. I limiti da superare in futuro riguardano principalmente la potenza di calcolo dell'unità centrale. Bisognerà utilizzare un processore in grado di effettuare l'averaging dei brani di EEG campionati al fine di far emergere il VEP, e capace di allineare il segnale re-

gistrato con l'onda di stimolazione utilizzata. Oltre all'aumentata potenza di calcolo, il processore dovrà garantire una memoria maggiore per poter gestire una quantità di dati superiore, in modo da ridurre al minimo la possibilità di perdita di dati. Bisognerà ottimizzare il processo di sincronizzazione, utilizzando hardware compatibile con i requisiti richiesti. Alternativamente è possibile proporre nuove soluzioni, come ad esempio una comunicazione BLE Broadcast, in cui tutti i dispositivi ricevono contemporaneamente i dati dall'unità centrale.

Bibliografia

- [1] URL <https://slideplayer.it/slide/983550/>.
- [2] URL <https://medicinaonline.co/2018/02/06/neuroni-cosa-sono-dove-si-trovano-ed-a-che-servono/>.
- [3] URL <https://www.emaze.com/@AFLFLRLL>.
- [4] URL http://www.treccani.it/enciclopedia/struttura-e-funzione-del-cervello_%28Dizionario-di-Medicina%29/.
- [5] URL <https://sciencevirtualnotebook.wordpress.com/tag/occhio/>.
- [6] URL <https://medicinaonline.co/2018/01/28/retina-delloccchio-a-natomia-strati-funzioni-e-patologie-in-sintesi/>.
- [7] URL <https://www.studiooculisticomariafratto.it/patologie-trattate/item/6-neuropatie-ottiche.html>.
- [8] J Vernon Odom, Michael Bach, Mitchell Brigell, Graham E Holder, Daphne L McCulloch, Atsushi Mizota, Alma Patrizia Tormene, International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, et al. Iscev standard for clinical visual evoked potentials:(2016 update). *Documenta Ophthalmologica*, 133(1):1–9, 2016.
- [9] Shanshan Yao and Yong Zhu. Nanomaterial-enabled dry electrodes for electrophysiological sensing: A review. *Jom*, 68(4):1145–1155, 2016.

- [10] URL <https://www.pinterest.it/pin/273593746082764719/>.
- [11] Yasuko Tomoda, Shozo Tobimatsu, and Akihisa Mitsudome. Visual evoked potentials in school children: a comparative study of transient and steady-state methods with pattern reversal and flash stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 110(1):97–102, 1999.
- [12] Moshe Feinsod, John B Selhorst, William F Hoyt, and Charles B Wilson. Monitoring optic nerve function during craniotomy. *Journal of neurosurgery*, 44(1):29–31, 1976.
- [13] GF Harding, JD Bland, and VH Smith. Visual evoked potential monitoring of optic nerve function during surgery. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 53(10):890–895, 1990.
- [14] Ronald P Lesser, H Luders, G Klem, and Dudley S Dinner. Visual potentials evoked by light-emitting diodes mounted in goggles. *Cleveland Clinic Quarterly*, 52(2):223–228, 1985.
- [15] Tatsuya Sasaki, Takeshi Itakura, Kyouichi Suzuki, Hiromichi Kasuya, Ryoji Munakata, Hiroyuki Muramatsu, Tsuyoshi Ichikawa, Taku Sato, Yuji Endo, Jun Sakuma, et al. Intraoperative monitoring of visual evoked potential: introduction of a clinically useful method. *Journal of neurosurgery*, 112(2):273–284, 2010.
- [16] Kunihiro Kodama, Tetsuya Goto, Atsushi Sato, Keiichi Sakai, Yuichiro Tanaka, and Kazuhiro Hongo. Standard and limitation of intraoperative monitoring of the visual evoked potential. *Acta neurochirurgica*, 152(4): 643–648, 2010.
- [17] Yeda Luo, Luca Regli, Oliver Bozinov, and Johannes Sarnthein. Clinical utility and limitations of intraoperative monitoring of visual evoked potentials. *PloS one*, 10(3):e0120525, 2015.

- [18] Texas Instruments. *CC2640 and CC2650 SimpleLink™ Bluetooth® low energy Software Stack 2.2.1: Developer's Guide*, . URL <http://www.ti.com/product/CC2640R2F>.
- [19] . URL http://dev.ti.com/tirex/content/tirex-product-tree/cc26xx_devtools/.metadata/.tirex/project0_cc2640r2lp/landing_page_index.html.
- [20] Texas Instruments. *CC2640R2F SimpleLink™ Bluetooth® low energy Wireless MCU*, . URL <http://www.ti.com/product/CC2640R2F>.
- [21] MICROCHIP. *MCP4822*. URL <https://www.microchip.com/wwwproducts/en/MCP4822>.
- [22] . URL <http://www.ti.com/product/CC2640>.
- [23] Emanuele Crocetti, Annalisa Trama, Charles Stiller, Adele Caldarella, Riccardo Soffietti, Jana Jaal, Damien C Weber, Umberto Ricardi, Jerzy Slowinski, Alba Brandes, et al. Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in europe. *European journal of cancer*, 48(10):1532–1542, 2012.
- [24] Adalberto Miranda-Filho, Marion Piñeros, Isabelle Soerjomataram, Isabelle Deltour, and Freddie Bray. Cancers of the brain and cns: global patterns and trends in incidence. *Neuro-oncology*, 19(2):270–280, 2016.
- [25] *Linee Guida Neoplasie Cerebrali*. Associazione Italiana di Oncologia Medica, 2016.
- [26] Matteo Vizio. Sistema integrato e portatile per il monitoraggio di potenziali evocati visivi: Dispositivo di stimolazione ottica. Master's thesis, Politecnico di Torino, 2017-2018.

- [27] Miriam Obertino. Sistema integrato e portatile per il monitoraggio di potenziali evocati visivi: Dispositivo di acquisizione. Master's thesis, Politecnico di Torino, 2017-2018.
- [28] URL <https://it.wikipedia.org/wiki/Rodopsina>.
- [29] URL <http://www.treccani.it/enciclopedia/iodopsina/>.
- [30] Andrea Montella André Latarjet Antonio Paparelli Antonio Soscia Carlo Grossi Damiano Zaccheo Domenico Ribatti Eugenio Gaudio Fabrizio Michetti Francesco Antonio Manzoli G. Tredici Giovanni Giordano Lanza Giovanni Mazzotti Giovanni Orlandini Giuseppe Anastasi Jean Léo Testut Luciano Fonzi Marco Vitale Maria Luisa Carnazza Massimo Gulisano Paola Sirigu Raffaele De Caro Raffaele Geremia Rosario Francesco Donato Sandra Zecchi Saverio Cinti Sebastiano Miscia Silvano Capitani Tindaro Renda Vincenzo Mitolo e Virgilio Ferruccio Ferrario Adriano Tito Franzi, Alessandro Ruggeri. *Trattato di anatomia umana*, volume 3. Edi-Ermes, 2006.
- [31] URL <https://www.aop.org.uk/ot/cet/2017/01/29/ocular-electrophysiology-a-beginners-guide/article>.
- [32] URL <http://www.la-sclerosimultipla.net/potenzialievocati.php>.
- [33] Raffaele Piscopo. Potenziali evocati visivi nell'imaging intraoperatorio della funzionalità del nervo ottico, 2008.
- [34] Izabel Costa E Silva, Alexander Dah-Jium Wang, and Lindsay Symon. The application of flash visual evoked potentials during operations on the anterior visual pathways. *Neurological research*, 7(1):11–16, 1985.

- [35] Cornelia Cedzich, Johannes Schramm, and Rudolf Fahlbusch. Are flash-evoked visual potentials useful for intraoperative monitoring of visual pathway function? *Neurosurgery*, 21(5):709–715, 1987.
- [36] SSM Hussain, HCK Laljee, JM Horrocks, and ARH Grace. Monitoring of intra-operative visual evoked potentials during functional endoscopic sinus surgery (fess) under general anaesthesia. *The Journal of Laryngology & Otology*, 110(1):31–36, 1996.
- [37] Helmut Wiedemayer, Barbara Fauser, W Armbruster, Thomas Gasser, and Dietmar Stolke. Visual evoked potentials for intraoperative neurophysiologic monitoring using total intravenous anesthesia. *Journal of neurosurgical anesthesiology*, 15(1):19–24, 2003.
- [38] H Wiedemayer, B Fauser, IE Sandalcioglu, W Armbruster, and D Stolke. Observations on intraoperative monitoring of visual pathways using steady-state visual evoked potentials. *European journal of anaesthesiology*, 21(6):429–433, 2004.
- [39] Sang-Bong Chung, Chan-Woo Park, Dae-Won Seo, Doo-Sik Kong, and Sang-Ku Park. Intraoperative visual evoked potential has no association with postoperative visual outcomes in transsphenoidal surgery. *Acta neurochirurgica*, 154(8):1505–1510, 2012.
- [40] Yoshinobu Kamio, Naoto Sakai, Tetsuro Sameshima, Goro Takahashi, Shinichiro Koizumi, Kenji Sugiyama, and Hiroki Namba. Usefulness of intraoperative monitoring of visual evoked potentials in transsphenoidal surgery. *Neurologia medico-chirurgica*, 54(8):606–611, 2014.
- [41] Hironobu Hayashi and Masahiko Kawaguchi. Intraoperative monitoring of flash visual evoked potential under general anesthesia. *Korean journal of anesthesiology*, 70(2):127–135, 2017.

- [42] H Pratt, WH Martin, M Zaaroor, and SE Schacham. A high-intensity, goggle-mounted flash stimulator for short-latency visual evoked potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 92(5):469–472, 1994.
- [43] URL <https://en.wikipedia.org/wiki/LPWAN>.
- [44] URL <https://www.digikey.it/it/articles/techzone/2017/oct/comparing-low-power-wireless-technologies>.
- [45] Shadi Al-Sarawi, Mohammed Anbar, Kamal Alieyan, and Mahmood Alzubaidi. Internet of things (iot) communication protocols. In *Information Technology (ICIT), 2017 8th International Conference on*, pages 685–690. IEEE, 2017.
- [46] URL https://it.wikipedia.org/wiki/Internet_delle_cose.
- [47] Carles Gomez, Joaquim Oller, and Josep Paradells. Overview and evaluation of bluetooth low energy: An emerging low-power wireless technology. *Sensors*, 12(9):11734–11753, 2012.