

POLITECNICO DI TORINO

Dipartimento di Ingegneria Meccanica e Aerospaziale

Corso di Laurea Magistrale in “Ingegneria Biomedica”



Tesi di Laurea Magistrale

**Sistema Integrato e Portabile per
il monitoraggio dei Potenziali
Evocati Visivi: il dispositivo di
acquisizione**

Relatore:

Prof. Ing. Danilo Demarchi

Correlatori:

Prof. Ing. Alessandro Sanginario

Dott. Paolo Astengo

Candidata:

Miriam Obertino

Ottobre 2018

Indice

Introduzione	viii
1 Cenni di fisiologia	1
1.1 Il Sistema Nervoso Centrale	1
1.2 Fisiologia dell'occhio	3
1.2.1 La retina	3
2 Elettrofisiologia oculare: i PEV	7
2.1 I Potenziali evocati visivi	7
2.1.1 Forme d'onda tipiche dei PEV	9
2.1.2 Stimolatore a LED	10
2.1.3 Protocollo di acquisizione	11
2.1.4 Sistemi di amplificazione e filtraggio	12
2.1.5 Tecnica dell'averaging per l'analisi del segnale	12
2.2 Elettroretinogramma	13
3 Stato dell'arte	14
3.1 Utilità clinica del monitoraggio intraoperatorio dei PEV	14
3.2 I dispositivi di stimolazione	16
3.3 I sistemi di acquisizione	18
3.3.1 Sistemi di acquisizione wireless portatili	19
3.4 Metodi di sincronizzazione nelle reti wireless	22
4 Il progetto SIPEV	25
4.1 Panoramica sulle tecnologie wireless a basso consumo	26
4.2 Perché il BLE?	29
4.2.1 Il protocollo del Bluetooth Low Energy	29
4.2.2 Performance del Bluetooth Low Energy	31
4.3 CC2640R2F - Il modulo BLE	34
4.4 Il firmware	36
4.4.1 Il campionamento del segnale: l'ADC ed il Sensor Controller	39
4.4.2 Il progetto "SPP_BLE_Server"	41
4.5 L'hardware	53
4.5.1 Il circuito di condizionamento del segnale	53
4.5.2 Gli elettrodi	56
4.5.3 Componenti aggiuntivi	57

4.5.4	I consumi e la batteria	58
5	Test e risultati	63
5.1	Caratterizzazione del circuito di condizionamento	63
5.2	Prove di acquisizione dei PEV con la scheda ModularEEG	66
5.2.1	Modifiche alla scheda ModularEEG e nuovi test	71
5.3	Verifica del funzionamento della comunicazione Bluetooth e del campionamento del segnale nel sistema complessivo	75
5.4	Prove di acquisizione dei PEV con il sistema SIPEV	78
5.5	Verifica e caratterizzazione del metodo di sincronizzazione	83
6	Progetto PCB su Altium	85
6.1	Lo schematico	86
6.2	Progettazione del PCB	93
7	Conclusioni	95
7.1	Limiti hardware e sviluppi futuri	97
	Bibliografia	98

Elenco delle figure

1.1	Cellule del Sistema Nervoso Centrale. [3]	1
1.2	Aree funzionali della corteccia cerebrale. [5]	2
1.3	Anatomia dell'occhio. [6]	3
1.4	Struttura della retina. [6]	4
1.5	Coni e Bastoncelli. [7]	4
1.6	Spettri di assorbimento dei fotorecettori. [8]	5
1.7	Le vie ottiche. [9]	6
2.1	Tipologie di stimoli per i PEV: A) Pattern reversal; B) Pattern onset-offset; C) Flash.	8
2.2	Forma d'onda tipica dei pattern-reversal PEV. [12]	9
2.3	Forma d'onda tipica degli onset/offset PEV. [12]	10
2.4	Forma d'onda tipica dei PEV da flash. [12]	10
2.5	Sistema 10-20 per il posizionamento degli elettrodi: A Posizioni per l'elettrodo attivo e di riferimento per prelievi standard; B Posizioni laterali per gli elettrodi attivi. [12]	12
3.1	a) Lenti a contatto con diodo e fotostimolatore; [26] b) Goggles con LED. [27]	16
3.2	a) Parte interna ed esterna del dispositivo introdotto da Kodama; b) Stimolatore posizionato sulle palpebre. [28]	17
3.3	A sinistra: stimolatore introdotto da Sasaki. [23] A destra: stimolatore a LED della Inomed. [25]	17
3.4	Neuropack MEB-9102J/K (Nihon Kohden Corporation, Tokyo, Japan). [29]	18
3.5	a) Protekor TM IOM (XLTEK, Ontario, Canada) [31]; b) Inomed ISIS IONM System. [32]	18
3.6	Sistema Endeavor CR. [34]	19
3.7	Diagramma a blocchi del sistema progettato da Ashwin K. Whitchurch <i>et al.</i> [35]	20
3.8	Schema del sistema di acquisizione di Noorazman <i>et al.</i> [36]	20
3.9	Parte di condizionamento del segnale proposta da Li <i>et al.</i> [37]	21
3.10	Schema a blocchi del sistema wireless progettato da Thie <i>et al.</i> [38]	22
4.1	Diagramma a blocchi del progetto SIPEV.	26
4.2	Protocollo BLE. [46]	30
4.3	Durata teorica di un modulo BLE. [45]	32

4.4	Latenza media. [45]	33
4.5	a) Diagramma a blocchi del chip CC2640R2F; b) Diagramma dei pin nel package RGZ. [48]	34
4.6	LAUNCHXL-CC2640R2 Bluetooth Low Energy Wireless MCU LaunchPad. [48]	35
4.7	Interfaccia di Code Composer Studio 8.	36
4.8	Interfaccia grafica di Sensor Controller Studio.	37
4.9	Architettura software del livello superiore.	37
4.10	Flowchart del Simple BLE Peripheral. [50]	38
4.11	Sensor Controller: flowchart per il campionamento del segnale.	40
4.12	CPU principale: flowchart del file “spp_ble_server.c”.	42
4.13	CPU principale: flowchart della risposta all’interrupt generato dal Sensor Controller.	44
4.14	CPU principale: flowchart del “Periodic Task”.	45
4.15	Valori di <i>Connection Interval</i> per diversi numeri di connessioni.	47
4.16	Sinistra: oscilloscopio HDO6104 a quattro canali; Destra: launchpad CC2640 alimentate e con i pin collegati alle sonde per la rilevazione dei segnali.	49
4.17	Oscilloscopio HDO6104 a quattro canali con le tre tracce rappresentanti lo stato dei pin.	50
4.18	Risultati delle prove di latenza nella trasmissione e ricezione dei pacchetti.	50
4.19	Scostamento accettabile (jitter) a seconda della durata dell’intervento e della precisione dell’oscillatore.	51
4.20	Flowchart delle funzioni usate per la sincronizzazione: A) Inizializzazione; B) Risposta alla pressione del pulsante; C) Incremento del contatore.	52
4.21	Schema a blocchi semplificato del circuito ModularEEG. [52]	53
4.22	ModularEEG: circuito di protezione e amplificatore da strumentazione. [54]	54
4.23	ModularEEG: A) filtro passa-alto; B) secondo stadio di amplificazione. [54]	54
4.24	ModularEEG: diagramma del modulo della risposta in frequenza del circuito. [52]	55
4.25	ModularEEG: Driven Right Leg. [36]	56
4.26	Elettrodi d’oro a coppetta e pasta gel per EEG. [56]	56
4.27	Oscillatore TCXO per la procedura di sincronizzazione. [57]	57
4.28	Pulsante Omron B3F. [58]	58
4.29	Analisi dello stato di “advertising event”. [59]	58
4.30	Analisi dello stato di “connection event”. [59]	59
4.31	Valutazione della corrente assorbita dal chip CC2640.	60
4.32	Valutazione della durata della batteria con calcolatore. [60]	60
4.33	Batteria a bottone Sony CR2032. [62]	61
5.1	Risposta in frequenza sperimentale.	64

5.2	“ModularEEG Analog board” collegata alla scheda di acquisizione NIDAQ.	64
5.3	Impulso acquisito col ModularEEG Analog board.	65
5.4	Elettrodi posizionati su un volontario.	66
5.5	A) Filtro passa-alto di Chebychev; B) Filtro passa-basso di Chebychev.	67
5.6	A) Contributo spettrale del EEG pre-filtraggio; B) Contributo spettrale del segnale EEG post-filtraggio.	67
5.7	A) Segnale audio ed EEG sovrapposti prima del filtraggio; B) Segnale EEG allineato e filtrato.	68
5.8	Risultato dell’averaging.	68
5.9	A sinistra: oscilloscopio con forma d’onda dopo averaging su 64 epoche. A destra: LED alimentato direttamente dal generatore.	69
5.10	Tracciato EEG di 500 ms dopo l’averaging in alto e forma d’onda di stimolazione in basso.	69
5.11	P2 ben distinguibile nel tracciato.	70
5.12	Volontario sottoposto a stimolazione del tipo pattern-reversal.	71
5.13	Possibile P100 da pattern-reversal.	71
5.14	Risposta in frequenza del circuito di condizionamento con modifica dei condensatori.	72
5.15	Volontario pronto per i test.	72
5.16	(a) Segnale grezzo dopo averaging; (b) Segnale dopo averaging filtrato passa-basso.	73
5.17	(a) Segnale grezzo dopo averaging; (b) Segnale dopo averaging filtrato passa-basso.	73
5.18	Potenziali evocati visivi con stimolazione di 5 ms alla frequenza di 1 Hz.	74
5.19	Segnale campionato ad 1 kHz e codificato su 12 bit.	75
5.20	Segnale trasmesso via BLE e ricevuto dall’unità centrale.	76
5.21	Test set sperimentale per prove di corretto funzionamento.	76
5.22	Schermata Putty relativa al modulo di acquisizione.	77
5.23	Tracce delle forme d’onde in ingresso o in uscita dai tre dispositivi.	78
5.24	Partitore di tensione all’ingresso dell’ADC del microprocessore.	78
5.25	Volontario pronto per i test con sistema SIPEV.	79
5.26	(a) Segnale SIPEV grezzo dopo averaging; (b) Segnale SIPEV dopo averaging filtrato passa-basso.	79
5.27	(a) Segnale SIPEV grezzo dopo averaging; (b) Segnale SIPEV dopo averaging filtrato passa-basso.	80
5.28	Tracciati filtrati dei PEV ottenuti dopo la trasmissione Bluetooth e l’averaging.	81
5.29	Schermata dell’oscilloscopio con tracce dei due canali.	81
5.30	Schermata dell’oscilloscopio con tracce dei due canali.	82
5.31	Oscillatore collegato al microprocessore CC2640.	83
5.32	Schede LAUNCHXL CC2540R2 opportunamente collegate per i test di sincronizzazione.	84
5.33	Schermata dell’oscilloscopio con le tracce di incremento dei timer.	84

6.1	Interfaccia grafica del programma Altium Designer (18.0).	85
6.2	Schematico raffigurante i pin di I/O utilizzati, l'antenna e l'oscillatore.	86
6.3	Schematico raffigurante i restanti collegamenti della scheda.	87
6.4	Batteria con condensatori e connettore per la programmazione della MCU.	87
6.5	Primo foglio dello schematico del progetto.	88
6.6	Scorcio della catena di amplificazione e filtraggio con nuovi componenti.	89
6.7	Voltage reference per ricavare VGND dalla tensione di batteria.	90
6.8	Schematico relativo al circuito di condizionamento.	91
6.9	Foglio di collegamento tra le due parti dello schematico.	92
6.10	Layout del progetto PCB: il Top Layer.	93
6.11	Layout del progetto PCB: il Bottom Layer.	94
6.12	Vista 3D del PCB del modulo di acquisizione.	94

Elenco delle tabelle

4.1	Confronto tra le tecnologie wireless	28
4.2	Protocollo di comunicazione	46
4.3	Parametri di connessione	48

Introduzione



Il trattamento chirurgico delle malattie del sistema nervoso centrale, in particolare per quanto riguarda il trattamento dei tumori e delle lesioni vascolari in prossimità delle vie ottiche, è sempre più diffuso. Questo tipo di approccio è molto seguito perché consente la rimozione diretta del tessuto tumorale, la riduzione della pressione intracranica e il rilevamento in situ di eventuali emorragie; tuttavia, questa procedura comporta il rischio di danni postoperatori alla vista. Vi è quindi la necessità di mini-

mizzare o ridurre tale eventualità. Il monitoraggio intraoperatorio in tempo reale consente la valutazione dell'integrità funzionale dei percorsi sensoriali. Il paziente può essere sottoposto a stimoli specifici: la risposta a tali stimoli è percepita nella corrispondente area corticale e, in generale, è di bassa intensità; per questo è necessario utilizzare tecniche basate sul calcolo della media per osservarne la ripetibilità nel tempo. Grazie all'utilizzo di questi metodi, le risposte elettrofisiologiche, chiamate potenziali evocati (PE), presentano caratteristiche diverse in termini di ampiezza e ritardo nella comparsa a seconda dello stimolo che le ha generate. In base allo stimolo sensoriale utilizzato, si distinguono: i Potenziali Evocati Visivi (PEV), i Potenziali Evocati Somatosensoriali (PES) e i Potenziali Evocati Acustici (PEA). Generalmente, i potenziali evocati visivi (PEV) sono usati come tecnica diagnostica non invasiva per patologie neurologiche che possono comportare il coinvolgimento del nervo ottico, delle vie ottiche e della corteccia visiva: essi rappresentano cambiamenti nel potenziale bioelettrico della corteccia in seguito ad uno stimolo. In questo modo è possibile evitare danni a lungo termine al paziente che ne comprometterebbero la qualità di vita. Poiché non è possibile utilizzare i metodi di stimolazione standard, durante un intervento chirurgico vengono generalmente utilizzati dei sistemi di stimolazione basati su LED. Questa soluzione presenta alcuni aspetti critici riguardanti l'allineamento del dispositivo con l'asse della luce dell'occhio, la ripetibilità e l'affidabilità delle misure. Inoltre, i neurochirurghi avanzano altre difficoltà principalmente legate alle dimensioni dell'attuale strumentazione, al costo, all'alto grado di incertezza, alla presenza di cavi che ostacolano

l'intervento, ai limiti dei software a disposizione e infine alla necessità di avere sempre un neurofisiologo per l'analisi dei dati. Il progetto, su cui si incentra questo lavoro di tesi, si chiama SIPEV (**S**istema **I**ntegrato e **P**ortabile per il monitoraggio di **P**otenziali **E**vocati **V**isivi) e, ispirato al precedente studio di fattibilità GEPEV, ha come obiettivo lo sviluppo di un sistema portatile e completo per il monitoraggio intraoperatorio dei PEV, che risolva i problemi ed i limiti precedentemente indicati. Il sistema dovrà essere composto da:

- uno stimolatore ottico;
- un sistema di acquisizione;
- un'unità centrale;
- degli algoritmi per il riconoscimento dei pattern e di supporto alla diagnosi.

Il grande potenziale di questo futuro dispositivo sta nel fatto di essere composto da tre moduli che interagiscono tra loro attraverso una comunicazione wireless e nella capacità di segnalare eventuali anomalie in modo semplice e immediato al team operatorio. La progettazione e lo sviluppo del prototipo del sistema di stimolazione sono stati condotti da Matteo Vizio e riportati nella sua tesi di laurea magistrale "Sistema Integrato e Portabile per il monitoraggio dei Potenziali Evocati Visivi: Dispositivo di stimolazione ottica" [1], mentre la parte relativa all'unità centrale di elaborazione e lettura dei dati è stata seguita da Davide Romano e descritta nella tesi "Sistema Integrato e Portabile per il monitoraggio dei Potenziali Evocati Visivi: l'unità centrale". [2] Questa tesi concerne invece alla progettazione e sviluppo di un prototipo del modulo di acquisizione composto dagli elettrodi, dall'elettronica integrata per il pre-condizionamento e amplificazione del segnale e dal microcontrollore per l'acquisizione dei dati e la loro trasmissione wireless.

Capitolo 1

Cenni di fisiologia

1.1 Il Sistema Nervoso Centrale

Il sistema nervoso centrale (SNC) è costituito dall'encefalo e dal midollo spinale. È caratterizzato da due tipi di cellule: i neuroni e le cellule gliali. I neuroni sono l'unità anatomico-funzionale del tessuto nervoso, ma il 90% di esso è composto dalle cellule gliali. Esse non solo svolgono una funzione di supporto per i neuroni, ma ne esistono di diversi tipi con altre specifiche funzionalità: le cellule di Schwann (gestiscono la formazione della mielina), gli oligodendrociti, le microglia (proteggono il SNC da sostanze estranee), le cellule ependimali e gli astrociti (si occupano del controllo neuronale).

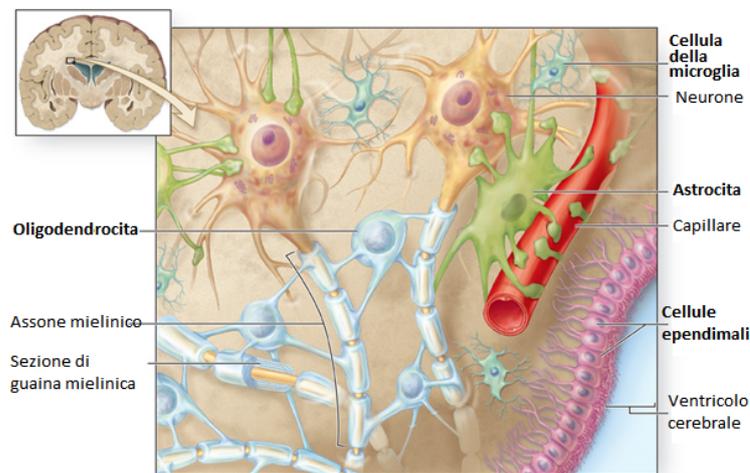


Figura 1.1: Cellule del Sistema Nervoso Centrale. [3]

L'encefalo è composto da tre parti principali: il prosencefalo, il cervelletto e il tronco encefalico. Il prosencefalo si divide in emisfero sinistro e destro ed è costituito dal cervello e dal diencefalo. Il cervello è un'ampia struttura contenente sostanza bianca e sostanza grigia; il diencefalo, invece, include il talamo e l'ipotalamo, due piccole strutture che contengono a loro volta piccoli nuclei. Il cervelletto è una struttura bilaterale e simmetrica ed ha una funzione fondamentale nel controllo dell'attività motoria e nel mantenimento dell'equilibrio.

Il tronco encefalico rappresenta la parte più caudale dell'encefalo e collega il prosencefalo ed il cervelletto con il midollo spinale. All'interno del tronco hanno origine dieci delle dodici coppie di nervi cranici. La corteccia cerebrale infine rappresenta la porzione più esterna del cervello e consiste in una parte sottile e altamente convoluta di materia grigia; svolge le funzioni cerebrali più complesse ed avanzate. Ogni emisfero è diviso in quattro regioni chiamate lobi: il lobo frontale, il lobo parietale, il lobo occipitale ed il lobo temporale. Ogni lobo contiene aree specializzate per funzioni diverse: ad esempio, il lobo occipitale è anche noto come corteccia visiva in quanto l'informazione visiva è processata a questo livello. La corteccia uditiva è invece un'area situata nella parte superiore del lobo temporale; nel lobo parietale si trova la corteccia somatosensoriale primaria coinvolta nei processi per l'elaborazione di informazioni somatiche. Si ha poi nel lobo frontale la corteccia motoria primaria, la quale ha un ruolo importante nella generazione dei comandi per i movimenti volontari, e altre aree coinvolte nell'elaborazione del linguaggio o nella determinazione delle personalità. La corteccia presenta anche alcune aree associative che svolgono funzioni più complesse. [4]

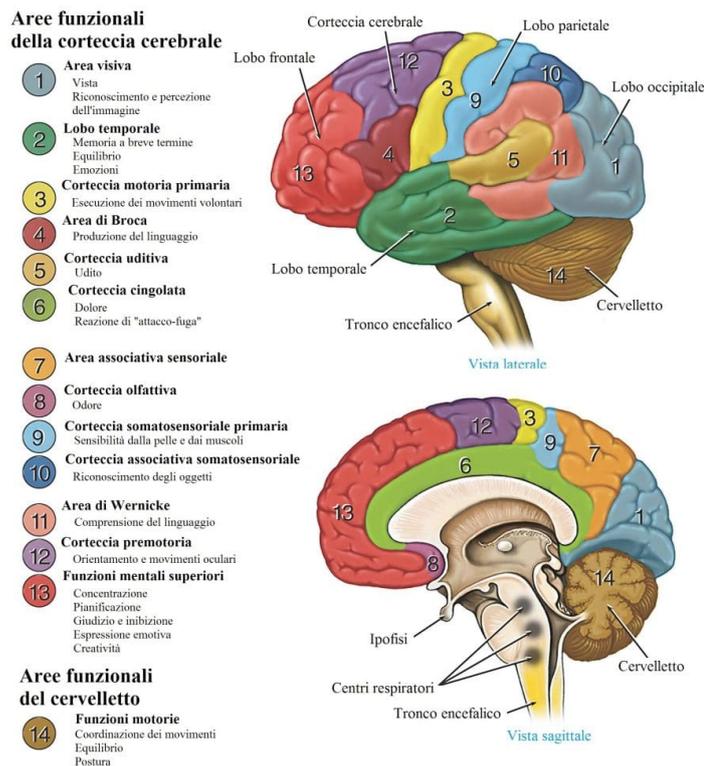


Figura 1.2: Aree funzionali della corteccia cerebrale. [5]

1.2 Fisiologia dell'occhio

L'occhio è l'organo di senso del sistema visivo ed il bulbo oculare è posizionato nella cavità orbitale.

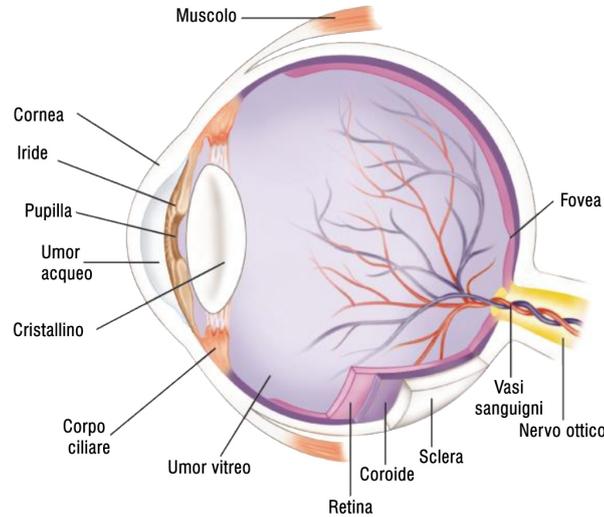


Figura 1.3: Anatomia dell'occhio. [6]

La parete esterna del bulbo può essere divisa in tre strati concentrici: la tunica esterna, la tunica media e la tunica interna. La tunica esterna è formata dalla sclera, la parte bianca dell'occhio, che, nella parte anteriore, dà origine alla cornea, una struttura semitrasparente che consente alla luce di penetrare nell'occhio. La tunica media, invece, è ricca di vasi e svolge una funzione di supporto e nutrimento allo strato più interno dell'occhio; è costituita dall'iride, dal corpo ciliare e dalla coroide. L'iride è la parte colorata dell'occhio, a diretto contatto con il cristallino e con un foro centrale chiamato pupilla. Il corpo ciliare ha una forma anulare ed è costituito da tessuto connettivo; la coroide rappresenta infine il vero supporto per la retina poiché è molto vascolarizzata. La tunica interna è costituita dalla retina, che è formata da diversi strati di cellule, ciascuno con una funzione specifica. Questa parte dell'occhio consente la percezione dello stimolo luminoso e la sua conversione in un impulso elettrico, il quale, attraverso il nervo ottico, raggiunge il cervello dove viene elaborato. [4]

1.2.1 La retina

La retina costituisce lo strato più interno dell'occhio e svolge la funzione fondamentale di fototrasduttore. È una struttura molto delicata che contiene diversi tipi di cellule, compresi i fotorecettori: i coni (specializzati per la visione diurna) e i bastoncelli (specializzati per la visione notturna). Essi fanno parte del primo strato nervoso della retina, a diretto contatto con l'epitelio pigmentato che la separa dalla coroide.

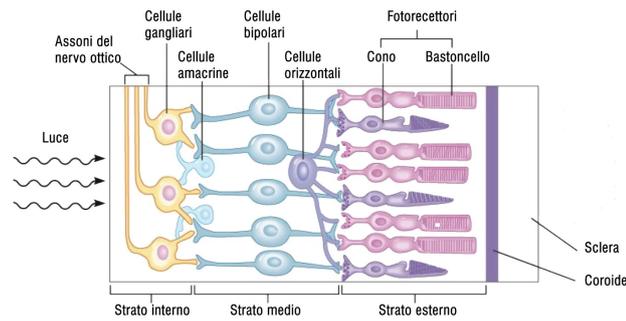


Figura 1.4: Struttura della retina. [6]

L'epitelio pigmentato ha più funzioni tra cui quella di consentire lo scambio di ossigeno e sostanze nutritive tra i fotorecettori e la coroide. Ci sono poi altri strati di cellule: lo strato di cellule orizzontali, bipolari, amacrine e lo strato delle cellule gangliari. All'interno della retina ci sono due aree particolarmente importanti: una è la macula lutea, la cosiddetta area della "visione fine" in cui si trova la fovea, la regione della migliore definizione visiva; un'altra area rilevante è il disco ottico (o punto cieco), attraversato dal nervo ottico e dai vasi ematici che irrorano l'occhio. [4]

I fotorecettori

I fotorecettori sono cellule fondamentali nel processo di fototrasduzione. Non sono distribuiti uniformemente in tutta la retina: i coni sono circa 6 milioni e hanno una densità molto alta nella regione maculare e sono gli unici fotorecettori presenti nella fovea. I bastoncelli, invece, occupano l'intera retina e sono in media 120 milioni, quindi sono più numerosi dei coni. La percentuale dei bastoncelli cresce, in particolare, all'aumentare della distanza dalla fovea, fino a raggiungere il massimo all'estrema periferia della retina. Sono caratterizzati da un segmento esterno e un segmento interno a contatto con le cellule epiteliali pigmentate, una fibra esterna, il nucleo, un assone (o fibra interna) e una terminazione sinaptica.

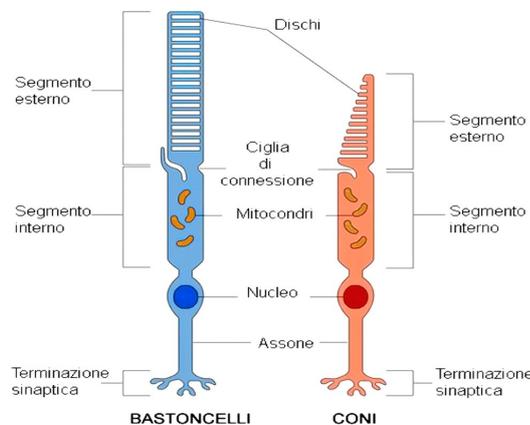


Figura 1.5: Coni e Bastoncelli. [7]

La fototrasduzione è il processo mediante il quale i segnali luminosi vengono convertiti in impulsi elettrici e questo fenomeno si verifica appunto nei coni e bastoncelli. L'assorbimento della luce avviene attraverso le molecole contenute nel segmento esterno dei fotorecettori e chiamate fotopigmenti; ce ne sono di diversi tipi e differiscono in base alla lunghezza d'onda a cui sono sensibili. Ognuna di queste molecole consiste in un componente chiamato retinale e una proteina chiamata opsina, che determina le lunghezze d'onda assorbite dal pigmento. Il fotopigmento dei bastoncelli è la rodopsina e si trova nella membrana dei dischi che compongono il segmento esterno. Il processo di fototrasduzione che avviene nei coni e nei bastoncelli è il medesimo, cambia solo il tipo di fotopigmento. Nei bastoncelli la luce viene assorbita dalla rodopsina: in presenza di luce avviene un cambiamento di conformazione del retinale che si dissocia dall'opsina; quest'ultima, in queste condizioni, attiva la trasducina che a sua volta avvia un processo di iperpolarizzazione della cellula e la successiva apertura dei canali del potassio. Questo passaggio è seguito dalla chiusura dei canali del calcio con la conseguente riduzione del rilascio di neurotrasmettitore. L'informazione della presenza di luce è quindi data da una diminuzione del segnale indotto nella cellula bipolare. Al buio, invece, il fotopigmento mantiene la sua configurazione e nella cellula i canali del sodio vengono tenuti aperti e conseguentemente si raggiunge una condizione di depolarizzazione che provoca l'apertura dei canali del calcio ed il rilascio del neurotrasmettitore. I bastoncelli hanno uno spettro di assorbimento piuttosto ampio e sono così sensibili alla luce da poter rispondere ad un singolo fotone; tuttavia, in presenza di luce intensa, saturano e non sono più in grado di fornire informazioni sull'intensità della luce. I coni, a loro volta, si distinguono in tre tipi sulla base del rispettivo spettro di assorbimento; essi però sono meno sensibili dei bastoncelli e non funzionano correttamente in presenza di luce crepuscolare. [4]

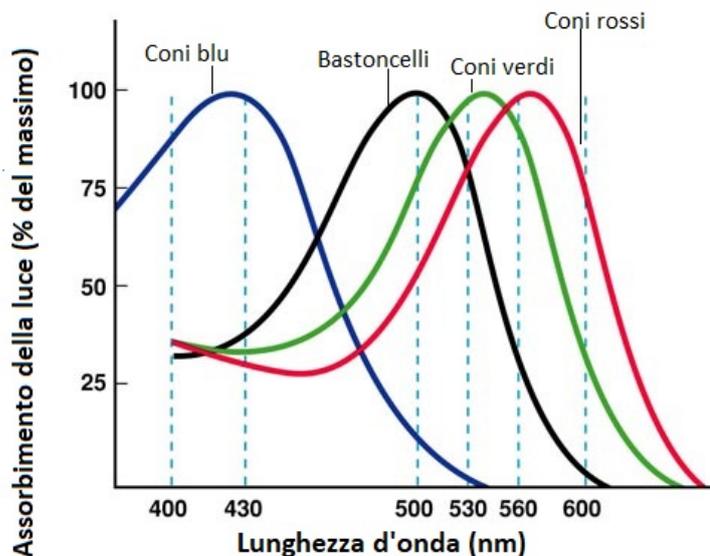


Figura 1.6: Spettri di assorbimento dei fotorecettori. [8]

Le informazioni visive ricevute a livello della retina vengono trasmesse alla

corteccia attraverso le vie ottiche che consistono nel nervo ottico, nel chiasma ottico, nel tratto ottico e nel corpo genicolato laterale fino alla corteccia visiva primaria. Il neurotrasmettitore rilasciato dai coni e bastoncelli determina la depolarizzazione delle cellule bipolari, il cui neurotrasmettitore interagisce con le cellule gangliari attraverso i recettori di membrana. Le cellule gangliari rappresentano i neuroni sensoriali del primo ordine ed i loro assoni formano il nervo ottico. I nervi ottici destro e sinistro raggiungono la base del cervello dove formano il chiasma ottico. A questo punto metà degli assoni, quelli delle cellule gangliari nasali di ciascun occhio, si incrociano; mentre gli assoni provenienti dal lato temporale decorrono ipsilateralmente. Ne risulta che i segnali provenienti dal campo visivo destro passano attraverso gli assoni nel lato sinistro del cervello; mentre i segnali provenienti dal campo visivo sinistro viaggiano nel lato destro del cervello. Dopo il chiasma ottico, gli assoni continuano ad estendersi in un fascio di fibre chiamato tratto ottico. A questo punto le cellule gangliari terminano con il corpo genicolato laterale, dove formano sinapsi con i neuroni che raggiungono la corteccia visiva primaria. [4]

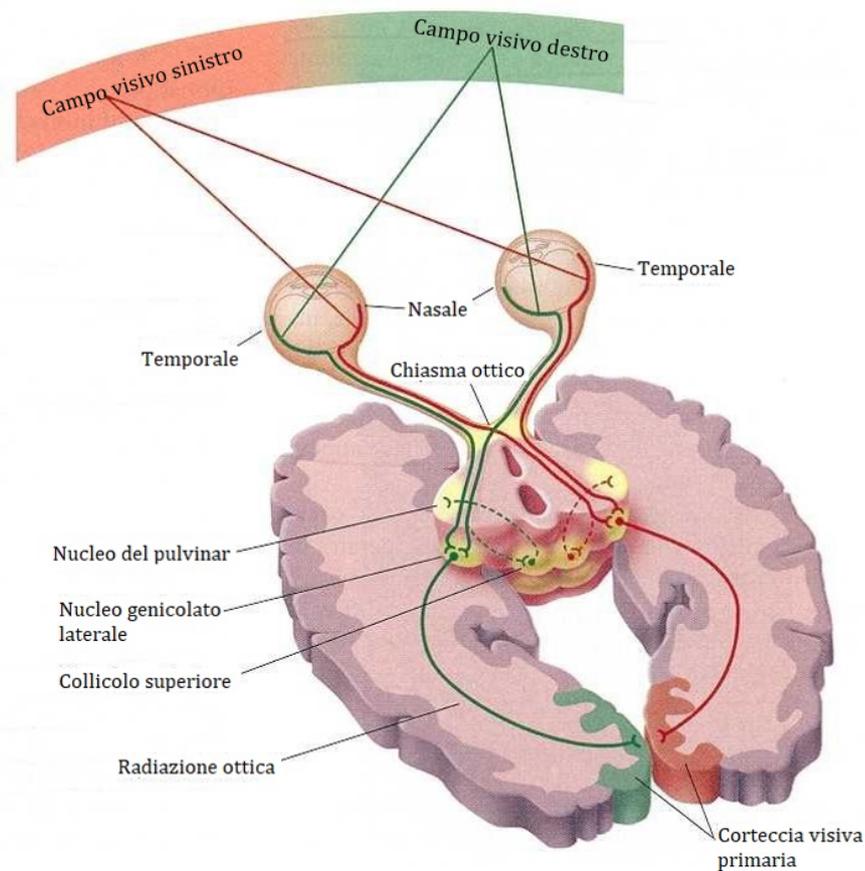


Figura 1.7: Le vie ottiche. [9]

Capitolo 2

Elettrofisiologia oculare: i PEV

L'elettrofisiologia oculare studia l'attività elettrica del sistema visivo attraverso test diagnostici specifici. È possibile valutare infatti, con metodi appropriati di stimolazione e prelievo, la funzione di diversi elementi retinici e delle vie ottiche. I test diagnostici più comuni sono l'elettroretinogramma (ERG) ed i potenziali evocati visivi (PEV), grazie ai quali è possibile individuare alterazioni gravi nella percezione visiva che possono derivare da danni a livello dei fotorecettori retinici fino alla corteccia cerebrale.

2.1 I Potenziali evocati visivi

Il termine PEV (Potenziali Evocati Visivi) si riferisce ai potenziali elettrici, generati in seguito a stimoli visivi, e che vengono utilizzati principalmente per monitorare l'integrità delle vie ottiche dalla retina attraverso il nervo ottico fino alla corteccia visiva.[10] Questi test offrono risultati migliori e più affidabili rispetto ad altre tecniche di diagnosi come la risonanza magnetica (MRI). I potenziali evocati visivi riflettono eventi corticali con una latenza media (70-150 ms) corrispondenti all'attivazione di aree specifiche del cervello e sono strettamente connessi alle caratteristiche dello stimolo luminoso. Qualsiasi anomalia che colpisca le vie visive o la corteccia visiva nel cervello può alterare la forma d'onda, l'ampiezza e la latenza dei PEV. Ci sono due principali tipi di stimoli:

- il flash (F-PEV);
- il pattern (P-PEV).

I PEV da flash sono caratterizzati dal fatto che si ha un cambiamento di luminosità dello stimolo, il quale consiste in un flash stroboscopico la cui frequenza e intensità sono modificabili. Essi presentano due sostanziali svantaggi: un'ampia variabilità fisiologica della risposta e una relativa insensibilità in presenza di disturbi della funzionalità visiva. Lo stimolo da flash può essere utile per i pazienti con problemi di vista, per i quali la risposta allo stimolo di pattern-reversal può essere limitata o assente. Tuttavia la risposta del pattern fornisce una forma d'onda più quantificabile e affidabile, quando è misurabile.

Tale stimolo è solitamente ottenuto da elementi chiari e scuri organizzati a scacchiera e successivamente invertiti tra di loro consentendo una variazione di contrasto, pur mantenendo una luminanza media costante. Viene anche utilizzato, ma meno frequentemente, il pattern onset-offset in cui lo stimolo visivo appare e scompare in sequenza. Nel caso dei PEV da pattern è possibile individuare le caratteristiche più idonee dello stimolo per l'analisi clinica delle funzionalità delle diverse componenti del sistema visivo, che possono essere attivate in modo diverso in base alle proprietà spaziali, temporali e cromatiche dell'immagine. [11]

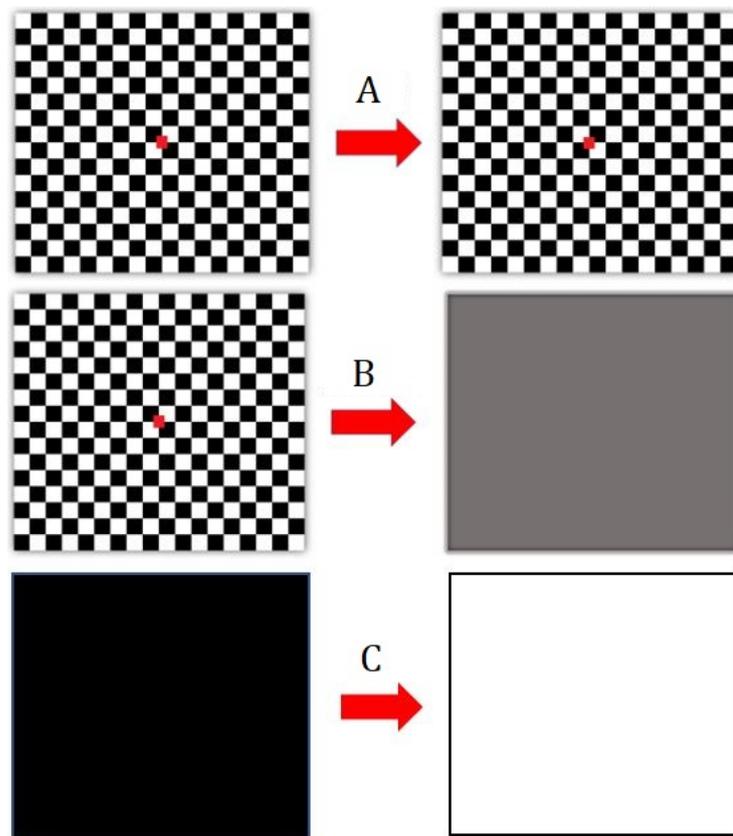


Figura 2.1: Tipologie di stimoli per i PEV: A) Pattern reversal; B) Pattern onset-offset; C) Flash.

La risposta elettrofisiologica dipende dalla frequenza spaziale dello stimolo, che si riferisce a quante volte il contrasto del pattern passa dal minimo al massimo valore in un grado dell'angolo visivo; dipende anche dalla luminanza del pattern, ossia la luminanza media dello schermo, dalla frequenza temporale dello stimolo, cioè alla velocità con cui il pattern appare o scompare (pattern onset-offset) o con la quale gli elementi del modello invertono la loro posizione (pattern reversal).

Nella pratica clinica ci sono protocolli di stimolazione redatti dalla International Society of Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) e sono diversi a seconda del tipo di PEV che si desidera suscitare: per i pattern-reversal PEV la dimensione degli scacchi e la distanza dello stimolatore dagli occhi possono

assumere specifici valori; per ottenere i flash PEV l'intensità e la frequenza possono essere variate all'interno dei range indicati dalla normativa. [12]

2.1.1 Forme d'onda tipiche dei PEV

La morfologia dei PEV dipende fortemente dalle caratteristiche dello stimolo ed in particolare dalla frequenza dello stimolo. Una stimolazione ad alta frequenza (> 4 Hz) determina la risposta di tipo "steady state" (S-PEV); invece, una stimolazione a bassa frequenza (1 - 4 Hz) consente di ottenere una risposta di tipo "transient" (T-PEV). Quest'ultimo tipo di risposta è il più utilizzato nella pratica clinica.[10] Il tipico potenziale "transient" da pattern-reversal (Figura 2.2) consiste in una sequenza di tre deflessioni della polarità del segnale elettrico alternate con latenza e morfologia ripetibile: è possibile riconoscere una componente principale positiva, con una latenza di circa 100 ms (P100), preceduta e seguita da due componenti negative, con una latenza di circa 70-75 ms (N75) e 130-145 ms rispettivamente (N145). La componente positiva rappresenta la risposta più stabile e ripetibile; inoltre è registrabile in tutte le regioni della corteccia occipitale e presenta l'ampiezza maggiore quando è registrata lungo la linea mediana, in corrispondenza dell'inion. [12]

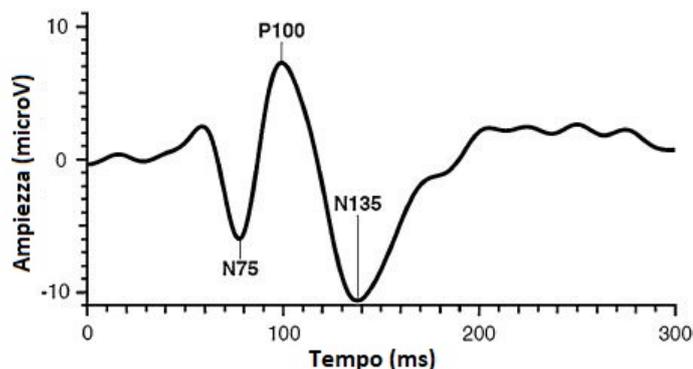


Figura 2.2: Forma d'onda tipica dei pattern-reversal PEV. [12]

La stimolazione con pattern onset/offset tipicamente genera dei PEV che presentano tre picchi principali negli adulti (Figura 2.3): un picco positivo a circa 75 ms, un picco negativo a circa 125 ms e un picco positivo a 150 ms.

Il potenziale "transient" da flash (Figura 2.4) consiste invece in una serie di onde positive e negative che iniziano circa 30 ms dopo lo stimolo luminoso e terminano dopo circa 200 ms (N1, N2, N3, P1, P2, P3). Le componenti più comunemente analizzate sono quelle che compaiono dopo circa 50 ms; la componente positiva di maggiore ampiezza (P2) a circa 120 ms dallo stimolo è la più studiata sia per scopi clinici che scientifici.

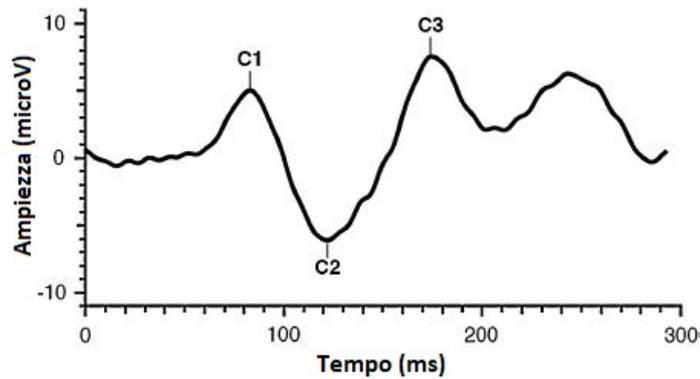


Figura 2.3: Forma d'onda tipica degli onset/offset PEV. [12]

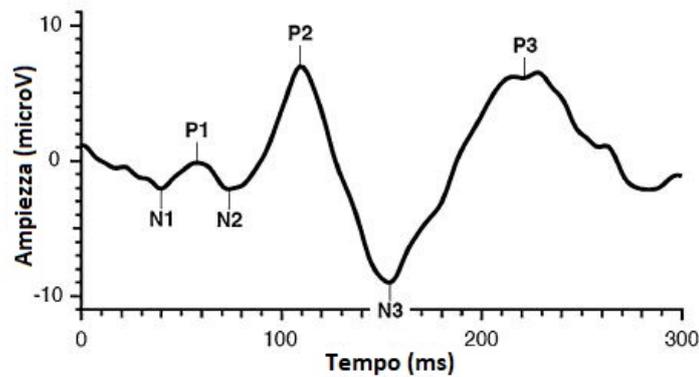


Figura 2.4: Forma d'onda tipica dei PEV da flash. [12]

2.1.2 Stimolatore a LED

Nonostante lo stimolo standard per la valutazione dei potenziali evocati visivi sia il pattern reversal (PR), questa tecnica richiede soggetti attivi e cooperanti e questa condizione non è possibile in caso di monitoraggio intraoperatorio di pazienti anestetizzati. Per questo motivo già nel 1985 Lesser *et al.* [13] analizzarono un nuovo metodo di stimolazione basato su LED (diodi emettitori di luce). Infatti, la stimolazione a LED ha il vantaggio di poter essere usata quando la palpebra è chiusa; d'altra parte però non permette di valutare l'acuità visiva e la sua sensibilità è nettamente inferiore a quella della stimolazione con PR. Sebbene la stimolazione a LED sia molto simile a quella con flash stroboscopico, questo tipo di stimolazione è preferibile nell'ambito della terapia intensiva o per il monitoraggio dei PEV durante le operazioni chirurgiche in quanto risulta meno invasiva. Nel 1998, Tomoda *et al.* [14] condussero uno studio comparativo tra la stimolazione con pattern-reversal e la stimolazione a LED su bambini. Per la stimolazione PR, venne utilizzato uno schermo con una scacchiera (bianco/nero) con un livello di contrasto del 94% controllabile da PC ed impostarono una frequenza di 1 Hz per i T-PEV e 4 Hz per gli S-PEV; per la stimolazione a LED, invece, si ricorse ad un paio di occhiali

chiamati “goggles” sulle cui lenti erano montati dei LED che si accendevano per 10 ms alla frequenza di 1 Hz per i T-PEV e 15 Hz per gli S-PEV. Grazie a questo tipo di confronto emerse che i PEV ottenuti con la stimolazione a LED presentavano un’onda trifasica simile a quella ottenuta con la stimolazione PR, ma con una variabilità molto più elevata. Inoltre si osservò che la latenza del P100 dei PR-PEV era inferiore a quella dei PEV da LED, quindi anche la larghezza dell’onda positiva era inferiore. Tuttavia la somiglianza tra le due risposte suscitò l’idea per cui la stimolazione a LED potesse essere preferibile alla stimolazione standard tramite flash stroboscopici in quanto induceva una forma d’onda più stabile, probabilmente perché i LED generano un effetto di scattering della luce minore.

2.1.3 Protocollo di acquisizione

Gli elettrodi indicati per la registrazione dei PEV sono elettrodi standard a disco in Ag-AgCl, in Ag-Ag o Ag-Au a coppetta. Prima di posizionare gli elettrodi, è necessario pulire la pelle e utilizzare una pasta o un gel specifico per garantire un contatto elettrico stabile. Le impedenze di contatto elettrodo-cute devono essere mantenute inferiori a 5 k Ω , se misurate tra 20 e 40 Hz, e devono differire tra i diversi elettrodi di non più di 1 k Ω per ridurre l’interferenza elettrica. Secondo il Sistema Internazionale 10-20, gli elettrodi devono essere posizionati rispetto a dei punti di riferimento ossei, in proporzione alle dimensioni della testa. Le percentuali della linea mediana anteriore/posteriore si basano sulla distanza tra il nasion e l’inion ed indicano la posizione dei possibili punti per il piazzamento degli elettrodi (Figura 2.5). Esistono diverse configurazioni: nella configurazione a canale singolo l’elettrodo attivo viene posizionato sullo scalpo in corrispondenza della corteccia visiva in Oz con l’elettrodo di riferimento in Fz, mentre un elettrodo ulteriore deve essere collegato a terra. Le posizioni che sono comunemente usate per l’elettrodo di terra sono la fronte, il vertice della testa (Cz), il mastoide, il lobo dell’orecchio (A1 o A2) o entrambi i lobi collegati. Per sistemi con più canali, gli elettrodi attivi possono essere posizionati in O1 e O2 e l’elettrodo di riferimento può essere sempre lo stesso in Fz. [10]

Un altro sistema di riferimento utilizzato è il “Queen Square” in cui l’elettrodo occipitale mediano è posizionato 5 cm sopra l’inion, mentre gli elettrodi laterali sono posti 5 cm lateralmente rispetto all’elettrodo centrale. L’elettrodo frontale mediano (MF) è posizionato in media 12 cm sopra il nasion, mentre nel sistema internazionale 10-20 il corrispondente Fz è posizionato in media 11 cm sopra il nasion. Le posizioni del “Queen Square” sono utili per registrare la distribuzione dei PEV da pattern in risposta ad una stimolazione a campo parziale negli adulti o in risposta ad una stimolazione a campo totale in soggetti con lesioni parziali alle vie ottiche. Gli elettrodi nella regione occipitale prendono i nomi di: occipitale sinistro [LO], occipitale mediano [MO] e occipitale destro [RO] (corrispondenti all’ O1, Oz e O2 del sistema 10-20). [15]

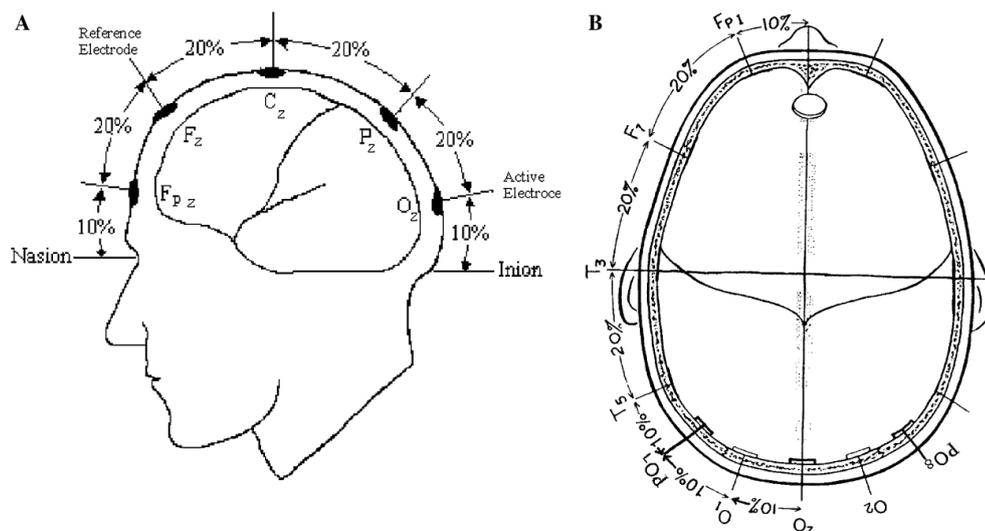


Figura 2.5: Sistema 10-20 per il posizionamento degli elettrodi: **A** Posizioni per l'elettrodo attivo e di riferimento per prelievi standard; **B** Posizioni laterali per gli elettrodi attivi. [12]

2.1.4 Sistemi di amplificazione e filtraggio

I sistemi di amplificazione devono essere isolati elettricamente dal paziente rispettando gli attuali standard di sicurezza per i sistemi elettromedicali (normativa IEC 601-1). Normalmente deve essere presente un filtro passa-banda, solitamente realizzato con un filtro passa-alto seguito da un filtro passa-basso per includere i contributi frequenziali tra 1 Hz e 100 Hz. Le pendenze di roll-off del filtro analogico non devono superare i 12 dB per ottava alle basse frequenze e 24 dB per ottava alle alte frequenze. Filtri con caratteristiche diverse possono essere richiesti in particolari circostanze per ottenere registrazioni soddisfacenti; è noto che tutti i filtri analogici determinano un cambiamento nella latenza del picco delle componenti dei PEV, in particolare se vengono utilizzati filtri passa-basso con frequenza di taglio inferiore a 100 Hz. L'uso di un filtro notch è nella maggior parte dei casi sconsigliato in quanto può distorcere il segnale, ma è dimostrato che la stragrande maggioranza dei potenziali evocati ha un contributo in frequenza inferiore a 30 Hz ed è dunque lecito l'inserimento di questo filtro in presenza di un rumore di rete elevato.[16] L'amplificazione del segnale deve essere almeno di 20.000-50.000 volte; mentre i pre-amplificatori devono avere un'impedenza di ingresso minima di 10 M Ω nell'intervallo 50-60 Hz. Il CMRR dovrebbe idealmente essere superiore a 120 dB, come di solito è richiesto in tutte le applicazioni mediche. Il segnale analogico deve essere campionato ad una frequenza di almeno 1 kHz per canale con una risoluzione minima di 12 bit. [12]

2.1.5 Tecnica dell'averaging per l'analisi del segnale

Le forme d'onda dei PEV vengono estratte dall'elettroencefalogramma (EEG) eseguendo un'operazione di media sul segnale diviso in epoche. Le risposte si

presentano dopo un intervallo di tempo correlato al momento dell'inizio della stimolazione, mentre l'attività elettroencefalografica di fondo e il rumore si presentano in modo casuale. Questa proprietà dei PEV consente di combinare stimolazioni ripetute con tecniche di calcolo della media per ridurre il livello di rumore. Con un livello di rumore sufficientemente basso, la latenza e l'ampiezza di ciascuna onda costituente i PEV possono essere accuratamente stimate e interpretate da un neurofisiologo specializzato. Il tempo zero di inizio della risposta può essere definito in modo diverso (tipicamente corrisponde all'inizio dello stimolo piuttosto che al punto medio). Il numero di risposte (epoche) necessarie per media dipende dal rapporto segnale-rumore tra il PEV e il rumore di fondo, ma deve essere di solito almeno pari a 100. Per verificare la riproducibilità dei PEV è necessario eseguire almeno due operazioni di media. Se si opera su un numero inferiore di epoche, a volte si può ottenere un risultato migliore in quanto un maggior numero di campioni può introdurre una maggiore variabilità a causa della perdita di attenzione, dei movimenti o di adattamento allo stimolo. Il tempo minimo di analisi (inteso come lunghezza delle epoche) per gli adulti dipende dal metodo di stimolazione adottato. Considerando una stimolazione a flash e con pattern-reversal a bassa frequenza, tale tempo deve essere di circa 250 ms. Per i PEV derivanti da una stimolazione con pattern onset/offset, il tempo di risposta in analisi può essere esteso a 500 ms per avere la possibilità di analizzare sia la risposta alla comparsa (onset) dello stimolo sia quella dovuta alla sua scomparsa (offset). [12]

2.2 Elettroretinogramma

L'elettroretinogramma (ERG) è un test elettrofisiologico con cui viene misurata l'attività della retina in seguito alla sua stimolazione. Esistono due tipi di ERG a seconda dello stimolo selezionato: l'elettroretinogramma da pattern (P-ERG) che rileva la funzionalità degli strati più interni (le cellule gangliari) e l'elettroretinogramma da flash che è una risposta derivante dalla somma dei vari potenziali generati dai fotorecettori. Il test dura circa 40 minuti e gli elettrodi sono posizionati sulla cute periorbitaria oppure inseriti nel fornice congiuntivale, dopo aver instillato nell'occhio un anestetico. Tre elettrodi sono utilizzati per rilevare l'attività retinica elettrica: un elettrodo attivo sulla cornea o sulla congiuntiva, un elettrodo di riferimento a livello della tempia e un elettrodo per la messa a terra. Gli elettrodi registrano l'attività elettrica della retina generata dallo stimolo a diversa frequenza e intensità. Questo test permette di valutare se ci sono difetti nei coni, nei bastoncelli, nelle cellule di Müller (che svolgono una funzione di nutrimento della retina) e nelle cellule bipolari (che connettono i coni ed i bastoncelli alle cellule gangliari). [17]

La registrazione simultanea dei PEV e dell'elettroretinogramma, specialmente in caso di monitoraggio intraoperatorio, permette di verificare che lo stimolo abbia effettivamente raggiunto la retina anche quando non è possibile registrare i PEV.

Capitolo 3

Stato dell'arte

Gli interventi di neurochirurgia in caso di masse tumorali localizzate in prossimità delle vie ottiche comportano un rischio significativo di compromissione della vista. Un attento monitoraggio dei PEV durante l'intervento chirurgico può essere utile per avvisare il chirurgo sulle conseguenze delle manovre chirurgiche e quindi per prevenire il deterioramento postoperatorio della funzione visiva. Sebbene fin dagli anni '70 si sia tentato di monitorare i PEV da flash durante gli interventi, le difficoltà nell'ottenere registrazioni stabili hanno reso poco convincente la loro utilità clinica e ancor oggi ci sono opinioni discordanti su questo aspetto e sulla correlazione tra i potenziali evocati intraoperatori e gli esiti postoperatori. [18]

3.1 Utilità clinica del monitoraggio intraoperatorio dei PEV

In letteratura sono molte le pubblicazioni contrastanti riguardanti l'utilità e l'affidabilità del monitoraggio dei PEV durante le operazioni chirurgiche. Ci sono molti fattori che possono influenzare la riproducibilità del segnale durante l'intervento chirurgico, come le variabili fisiologiche (temperatura corporea e pressione sanguigna), delle lesioni preesistenti alla vista, il tipo di operazione a cui il paziente deve essere sottoposto, il tipo di anestesia utilizzato o il tipo di stimolazione scelto.

Inizialmente, c'erano alcuni casi clinici che mostravano che i PEV da flash non potevano essere monitorati in modo affidabile a causa della difficile ripetibilità del segnale. In questi studi lo stimolo veniva generato grazie ai cosiddetti "goggles", appositi occhiali sulle cui lenti sono montati dei LED; nel 1987 Cedzich *et al.* [19] monitorarono i PEV in 35 pazienti e conclusero che non vi era alcuna correlazione tra i risultati intraoperatori e la funzione visiva postoperatoria. Mentre nel 1990, Harding *et al.* [20] condussero uno studio su 57 pazienti sottoposti a chirurgia intraorbitaria e attraverso il monitoraggio del nervo ottico, dimostrarono che i PEV intraoperatori possono essere un marker affidabile per verificare la funzione visiva postoperatoria e che una perdita dei PEV, per più di 4 minuti, portava a una diminuzione postintervento dell'acuità visiva.

Alcuni anni dopo, Chacko *et al.* [21] utilizzarono parametri di monitoraggio simili a quelli utilizzati da Cedzich e presero in considerazione un gruppo di pazienti durante le cui operazioni registrarono i PEV e un gruppo di controllo non sottoposto al monitoraggio. Scoprirono che i deficit postoperatori del campo visivo erano meno rilevanti nel gruppo monitorato rispetto al gruppo di controllo; questo fu un risultato che confermò ancora che il monitoraggio intraoperatorio dei PEV poteva essere utile. Nel 2004, Wiedemayer *et al.* [22], considerando che i PEV erano altamente suscettibili agli anestetici volatili, valutarono un altro tipo di anestesia e quindi introdussero l'anestesia endovenosa totale (TIVA) per migliorare il monitoraggio intraoperatorio dei PEV. Il loro studio, però, li portò a dichiarare delle difficoltà nell'ottenere registrazioni stabili e affidabili dei PEV in molti dei pazienti e conclusero che il monitoraggio intraoperatorio dei PEV in pazienti sottoposti ad anestesia endovenosa totale non era realizzabile con le tecniche di registrazione standard.

Tuttavia, negli ultimi anni sono stati ottenuti buoni risultati nelle registrazioni dei PEV: nel 2010 Sasaki ed il suo team [23] riuscirono ad ottenere potenziali evocati affidabili introducendo l'acquisizione dell'elettroretinogramma (ERG) per verificare l'efficacia della stimolazione sulla retina. Ciò ha permesso di distinguere una perdita dei PEV dovuta ad una stimolazione della retina inadeguata da quella portata da un danno visivo. Essi utilizzarono un dispositivo innovativo di stimolazione costituito da 16 LED rossi ad alta luminosità incorporati in un disco flessibile e rotondo in silicone per evitare la deviazione dell'asse della luce a causa di eventuali piccoli movimenti. Impostarono una forma d'onda di stimolazione ad 1 Hz della durata di 20 ms e collocarono gli elettrodi di registrazione 4 cm sopra e lateralmente rispetto all'inion. Ottennero registrazioni di ERG e dei PEV stabili e una riproducibilità delle forme d'onda del 93.5%. Usando lo stesso stimolatore a LED ed i medesimi parametri di stimolazione, un altro gruppo [24] registrò dei PEV intraoperatori stabili con ERG nell'85% dei pazienti sottoposti a chirurgia transfenoidale e questo risultato confermò la fattibilità del monitoraggio intraoperatorio dei PEV. La maggior parte dei gruppi di ricerca, che ha approfondito questo tema negli ultimi anni, ha concluso che il monitoraggio intraoperatorio dei PEV può essere uno strumento utile per supportare le decisioni chirurgiche ed ha anche riscontrato che non si verifica nessun danno visivo postoperatorio nei pazienti nei quali il segnale elettroencefalografico mostra una temporanea diminuzione, mentre disfunzioni visive si verificano in pazienti che hanno una perdita permanente dei PEV. [25] Permangono comunque, nonostante siano stati introdotti recentemente dei miglioramenti nella strumentazione, tra cui gli innovativi strumenti di stimolazione, il monitoraggio dell'ERG e l'uso dell'anestesia per via endovenosa con il propofol, alcuni fattori che possono compromettere la stabilità dei PEV durante l'intervento chirurgico. Tra questi si evidenziano la condizione dei pazienti, il tipo di trattamento chirurgico ed il tipo di anestesia.

3.2 I dispositivi di stimolazione

I metodi standard di stimolazione per la generazione dei potenziali evocati visivi non possono essere applicati a pazienti sottoposti ad anestesia totale; quindi nel corso degli anni sono stati studiati e sviluppati nuovi approcci per quest'applicazione. Il primo dispositivo, proposto nel 1976 da Feinsod *et al.* [26], consisteva in lenti a contatto contenenti un fotostimolatore che generava dei flash alla frequenza di 1 Hz e venne utilizzato, insieme ad un sistema di acquisizione, per monitorare il recupero della vista correlato alla ricomparsa dei PEV.

Nel 1994 Andersson *et al.* [27] condussero uno studio per confrontare i potenziali derivanti dalla stimolazione con pattern-reversal con quelli che seguono la stimolazione mediante dei LED, montati a distanza di 5 mm in matrici 4 x 4 all'interno di un paio di occhiali, i "goggles".

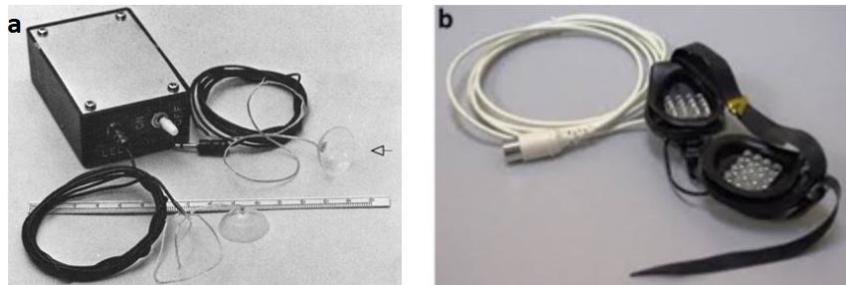


Figura 3.1: a) Lenti a contatto con diodo e fotostimolatore; [26] b) Goggles con LED. [27]

La forma d'onda risultante era simile a quella evocata dal flash, ma mostrava una maggiore variabilità intersoggetto e in alcuni casi presentava latenze più elevate. Da questi risultati il metodo sembrava avere solo un numero limitato di benefici, ma si pensò che potesse essere usato per pazienti non cooperativi, in coma o sotto l'effetto dell'anestesia. La principale limitazione dell'uso dei "goggles" era il corretto allineamento del dispositivo con l'asse visivo. Le lenti erano rigide e non si adattavano al profilo dell'occhio ed il minimo movimento poteva causare un disallineamento dell'asse della luce con conseguente errore nella registrazione dei PEV. Questo fece da stimolo per altri gruppi alla ricerca di tecniche più affidabili per quest'applicazione. Nel 2010 Kodama *et al.* [28] condussero uno studio utilizzando un dispositivo con caratteristiche intermedie tra gli occhiali a LED e gli attuali patch con LED. Esso incorporava 15 diodi emettitori di luce rossa in un design sottile e curvo ed era stato realizzato in plastica rinforzata, adatta alla sterilizzazione con gas ad ossido di etilene.

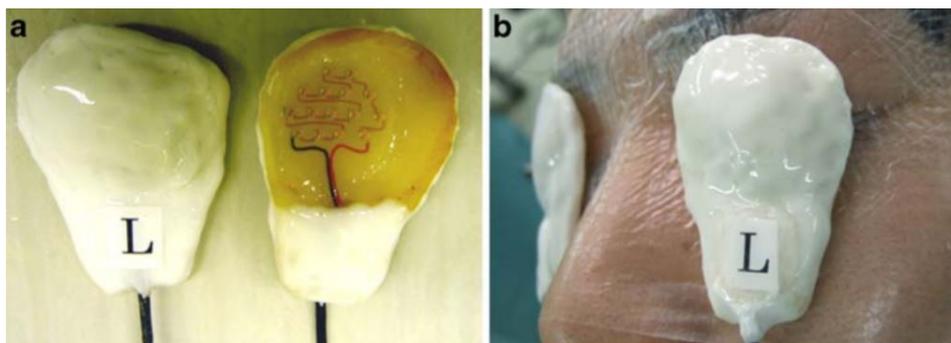


Figura 3.2: a) Parte interna ed esterna del dispositivo introdotto da Kodama; b) Stimolatore posizionato sulle palpebre. [28]

Nello stesso anno Sasaki *et al.* [23] svilupparono un dispositivo per la stimolazione a flash con LED ad alta intensità che consentì la registrazione stabile e riproducibile dei PEV in pazienti sottoposti ad anestesia totale. Il dispositivo consisteva in 16 LED incorporati in un disco in silicone di 2 cm di diametro, flessibile e leggero. La luminanza del dispositivo era variabile tra 5.000 e 20.000 lx (valore utilizzato per la stimolazione tra 2.000 e 5.000 lx) e diversi parametri di stimolazione come il ciclo di lavoro e il numero di impulsi potevano essere scelti.

Uno degli studi più recenti sull'utilità del monitoraggio intraoperatorio dei PEV è stato quello condotto da Yeda Luo *et al.* nel 2015 [25], i quali utilizzarono come dispositivo di stimolazione lo stesso introdotto da Sasaki per un gruppo di pazienti, mentre per i restanti pazienti scelsero quello sviluppato da Inomed mostrato in Figura 3.3. Il dispositivo appena menzionato conteneva 19 diodi rossi ($\lambda = 654 \text{ nm}$) che garantivano una luminosità fino a 25.000 lx e uno stimolo della durata di 10 ms ad una frequenza di 1,1 Hz; non riscontrarono alcuna complicazione nella registrazione dei PEV con questo nuovo dispositivo e ottennero segnali intraoperatori soddisfacenti in tutti i pazienti tranne che in quelli con grave disabilità visiva.

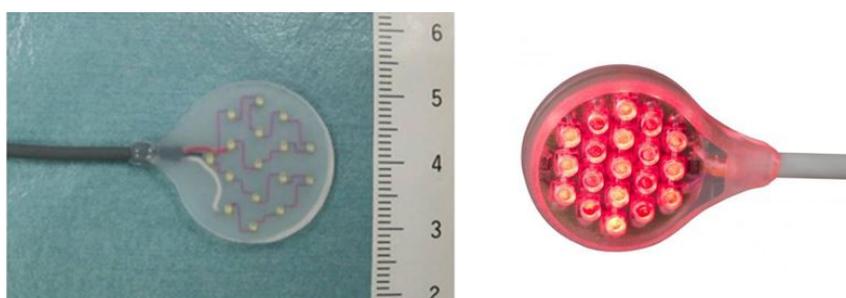


Figura 3.3: A sinistra: stimolatore introdotto da Sasaki. [23] A destra: stimolatore a LED della Inomed. [25]

3.3 I sistemi di acquisizione

Negli studi precedentemente citati, vennero utilizzati dispositivi con caratteristiche simili per il prelievo e la registrazione del segnale. Il gruppo di Kodama nel 2010 [28], come quello di Kamio nel 2014 [24], registrarono i PEV con diversi modelli del sistema di acquisizione chiamato Neuropack (Nihon Kohden Corporation, Tokyo, Giappone). Tale strumento presenta le seguenti caratteristiche: un CMRR minimo di 112 dB, 0,6 μ Vrms come livello di rumore e 1.000 M Ω di impedenza d'ingresso degli amplificatori in modo che assicurino un'amplificazione di alta qualità. Questo sistema consente lo studio del segnale EMG, dei potenziali evocati e della conduzione nervosa.



Figura 3.4: Neuropack MEB-9102J/K (Nihon Kohden Corporation, Tokyo, Japan). [29]

Altri come Chung *et al.* [30] utilizzarono ProtekorTM IOM (XLTEK, Ontario, Canada), un sistema decisamente performante con 64 ingressi (32 canali) e che consente la registrazione di diversi tipi di segnale: PES, PEM, PEMTc, PEBA, PEV, EMG ed EEG. Come il dispositivo precedente esegue anche l'elaborazione dei segnali. [31]

Yeda Luo [25], invece, optò per l'ISIS Inomed che è ora disponibile in tre diversi modelli: il sistema ISIS IONM, il sistema più compatto ISIS IONM e ISIS IONM Xpress (portatile). Esistono anche più versioni del dispositivo con un numero diverso di canali; il sistema include un gran numero di programmi predefiniti per aree applicative tra cui EMG, PES, PEM e PEV. [32]

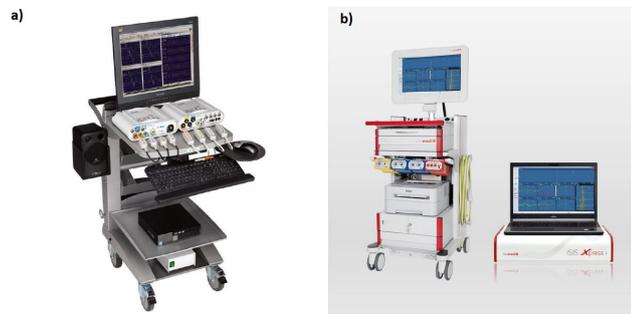


Figura 3.5: a) ProtekorTM IOM (XLTEK, Ontario, Canada) [31]; b) Inomed ISIS IONM System. [32]

I dispositivi precedentemente citati sono ancora sul mercato e sono stati progettati appositamente per applicazioni nell'ambito del neuromonitoraggio intraoperatorio, ma non sono così diffusi a causa del loro elevato costo.

Il sistema attualmente disponibile nel reparto di Neurochirurgia del Centro Traumatologico Ospedaliero di Torino (CTO) è l'Endeavor CR Intraoperative della Nicolet, utilizzato nel precedente studio di fattibilità GEPEV. È un sistema che può acquisire e registrare diversi tipi di dati contemporaneamente e può eseguire le seguenti modalità di analisi:

- Elettromiogramma (EMG);
- Studi sulla conduzione nervosa (NCS);
- Potenziali evocati (PE): visivi (PEV), uditivi (PEA), somato-sensoriali (PES);
- Elettroencefalogramma (EEG).

L'Endeavor CR è composto da: un sistema di controllo (un computer), un'unità di base, un sistema di amplificazione e alcuni stimolatori. [33]



Figura 3.6: Sistema Endeavor CR. [34]

3.3.1 Sistemi di acquisizione wireless portatili

Negli anni inoltre, comprendendo l'entità dell'impedimento costituito dai cavi e delle interferenze portate da essi, sono stati sviluppati dei sistemi di amplificazione e filtraggio wireless portatili. Uno dei primi studi interessanti riguardanti sistemi di questo tipo, risale al 2007 quando Ashwin K. Whitchurch *et al.* [35] ne proposero uno che fosse il più compatto possibile ed alimentabile a batteria. Tale modulo di condizionamento ed amplificazione del segnale includeva un amplificatore da strumentazione, un filtro passa-alto ed un filtro

passa-basso per l'abbattimento del rumore ed un circuito di isolamento per l'alimentazione in modo da contenerne l'instabilità. Lo schema a blocchi del sistema allora proposto è mostrato in Figura 3.7.

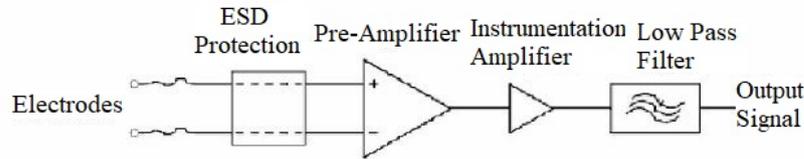


Figura 3.7: Diagramma a blocchi del sistema progettato da Ashwin K. Whitchurch *et al.* [35]

Il circuito di protezione da scariche elettrostatiche (ESD) presente nello schema era strutturato in modo che le tensioni statiche prodotte nel corpo non passassero attraverso i cavi e danneggiassero i componenti altamente sensibili anche alle piccole tensioni. In combinazione con l'amplificatore da strumentazione era previsto anche il cosiddetto "Driven Right Leg" (circuito della gamba destra), importante per l'eliminazione del rumore derivante dal modo comune. Per realizzare tale design vennero indicati componenti commercialmente disponibili per montaggio superficiale (l'INA128 come amplificatore da strumentazione ed l'AD8606 come operativo) per garantire un basso costo ed un ingombro relativamente ridotto; inoltre questo sistema venne realizzato e testato, dimostrando buoni risultati sia dal punto di vista della qualità del segnale sia dal punto di vista dei consumi.

Successivamente nel 2009 Noorazman *et al.* [36] tentarono di sviluppare un dispositivo portatile per il monitoraggio dell'EEG a singolo canale, con una larghezza di banda di 0,05-60 Hz ed alimentabile a batteria.

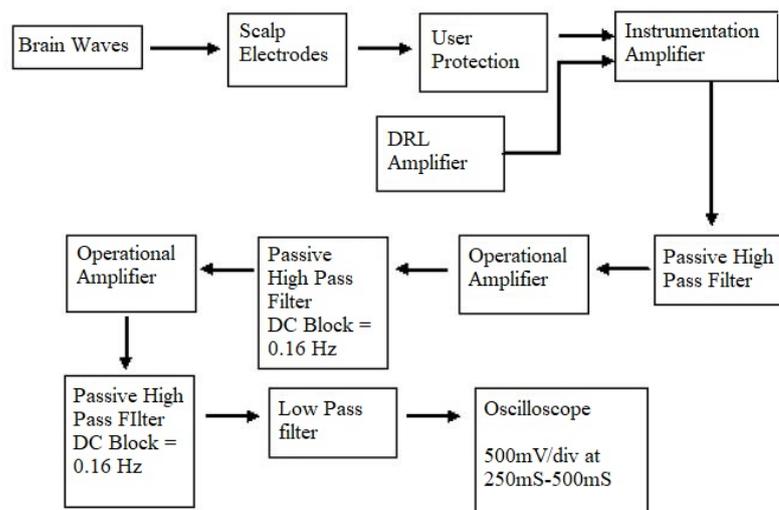


Figura 3.8: Schema del sistema di acquisizione di Noorazman *et al.* [36]

Anche loro optarono per il circuito delle gamba destra per la rimozione del rumore di modo comune e come componenti proposero l'INA114 come amplificatore da strumentazione ed il TL082 come operativo per gli stadi di filtraggio passa-alto a 0,16 Hz e passa-basso a 59 Hz. L'amplificazione complessiva era settata pari a 10.000 distribuendola tra i vari stadi. Progettarono ed implementarono in PCB tale sistema in modo da inserirlo in un contenitore apposito per interfacciarlo con i cavi degli elettrodi. Tale dispositivo permise di catturare l'attività cerebrale, ma venne considerato poco accurato e bisognoso di miglioramenti. Esattamente un anno dopo Li *et al.* [37] validarono il progetto di un dispositivo per il monitoraggio dell'EEG basato su un modulo wireless disponibile sul mercato che utilizzava lo ZigBee. Essi in particolare si servirono, per la digitalizzazione e trasmissione dei dati, di un dispositivo già strutturato e testato come hardware di base per il loro sistema di monitoraggio dell'EEG; l'enormità dell'offset in DC, confrontato col segnale EEG, limitò la quantità di guadagno applicabile all'amplificatore del front-end. Essi scelsero quindi come amplificatore da strumentazione l'INA128 e, come operativo per i passaggi di filtraggio, il LM6464. Tale sistema, con annesso il modulo per la trasmissione del segnale, venne quindi implementato e testato, rivelandosi adatto al monitoraggio dell'EEG.

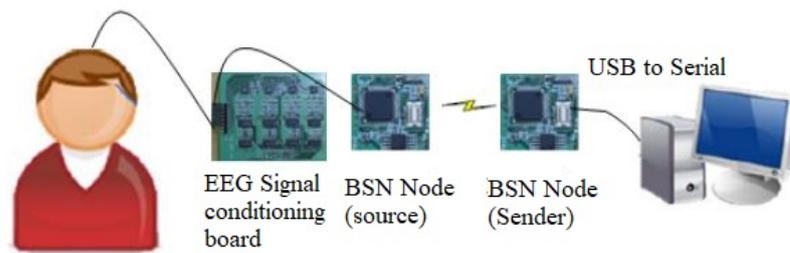


Figura 3.9: Parte di condizionamento del segnale proposta da Li *et al.* [37]

Nel 2012 Thie *et al.* [38] si impegnarono invece nel realizzare un sistema completo per il monitoraggio wireless dei PEV; in particolare il loro modulo di acquisizione e trasmissione era composto da 5 blocchi circuitali: un amplificatore con circuito della gamba destra (DRL), un convertitore analogico-digitale (ADC), un microcontrollore (MCU) ed un trasmettitore RF a 915 Hz (TX). Il blocco dell'amplificazione aveva quattro set di amplificatori in cascata per supportare fino a quattro canali. Ogni set era costituito da un amplificatore da strumentazione (INA333) e un amplificatore non invertente (OPA2378) con un guadagno di 100 ciascuno. L'amplificazione complessiva risultava pari a 20.000. Per quanto riguarda i blocchi di filtraggio era invece previsto soltanto un filtro passa-alto a 0,16 Hz per rimuovere la continua ed il rumore a bassa frequenza. Il basso GBW (gain-bandwidth product), auspicabile per i segnali biomedici che tipicamente hanno il contributo principale alle basse frequenze, attenuava il rumore di interferenza elettromagnetica ad alta frequenza, quindi rimuoveva la necessità di un filtro passa-basso aggiuntivo.

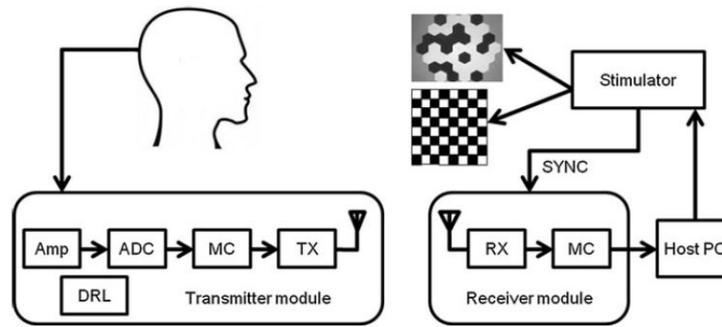


Figura 3.10: Schema a blocchi del sistema wireless progettato da Thie *et al.* [38]

Il sistema nel suo complesso venne caratterizzato e si verificò che i PEV, valutati a partire da un segnale EEG acquisito con trasmissione wireless, mostravano un'eccellente somiglianza a quelli derivanti da sistemi di acquisizione cablati. Per questo si cercò sempre di più di realizzare sistemi di questo tipo che garantissero un prelievo del segnale di qualità e la sua trasmissione wireless ad un modulo di ricezione.

3.4 Metodi di sincronizzazione nelle reti wireless

Del termine sincronizzazione si possono avere percezioni diverse, ma di solito sincronizzare significa individuare un riferimento temporale comune per più sistemi. L'instaurazione di una sincronizzazione tra i nodi in una rete wireless è sempre stata una difficile sfida e finora sono state proposte varie soluzioni che hanno alcune caratteristiche in comune: un protocollo per scambiare pacchetti di dati con le informazioni temporali tra i nodi in una rete (alcuni fungono da client e altri da server), tecniche per ridurre le latenze non deterministiche ed un meccanismo di regolazione per aggiornare il clock di ciascun dispositivo. Le principali fonti di ritardo sono [39]:

- **Tempo di invio** : corrisponde al tempo necessario al trasmettitore per costruire il messaggio e mandare la richiesta al livello del MAC (Medium Access Control).
- **Tempo di accesso**: è il tempo di attesa per accedere al canale di trasmissione fino al punto in cui inizia la trasmissione e dipende dal protocollo MAC.
- **Tempo di trasmissione**: è una componente deterministica ed è il tempo impiegato dal trasmettitore a trasmettere il messaggio.
- **Tempo di propagazione**: si tratta di un ritardo normalmente deterministico ed è il tempo che il messaggio impiega a raggiungere il destinatario.

- **Tempo di ricezione:** è il tempo impiegato dal ricevitore a ricevere il messaggio.
- **Tempo di avvenuta ricezione:** è il tempo richiesto per processare il messaggio ed inviare la notifica all'applicazione.

Attualmente è possibile distinguere tre protocolli di sincronizzazione temporale: “simple unidirectional broadcast”, “receiver-receiver synchronization” e “bidirectional pair-wise synchronization”. Nel primo metodo il nodo di riferimento trasmette semplicemente un'informazione temporale agli altri nodi, che correggono i loro clock per allinearsi al riferimento. È il metodo più antico e più semplice per sincronizzare i dispositivi di una rete ed il “Flooding Time Synchronization Protocol (FTSP)” è l'approccio più noto. Il FTSP utilizza un timestamp hardware di basso livello per eliminare i jitter simili. Un esempio del secondo metodo è il “Reference Broadcast Synchronization” che utilizza le trasmissioni dei pacchetti e lo scambio di informazioni temporali tra più ricevitori per sopprimere i ritardi di trasmissione. L'ultimo metodo, che può anche essere chiamato “sender-receiver synchronization”, utilizza invece il tempo di invio-ricezione del messaggio per correggere l'offset e il ritardo di propagazione. [40]

Di seguito vengono riportati alcuni esempi delle soluzioni studiate in questi anni. Nel 2007 Thie *et al.* [38] svilupparono un dispositivo wireless per il monitoraggio dei PEV e per quanto riguarda la parte di sincronizzazione collegarono lo stimolatore all'unità centrale, a cui venivano inviati i campioni in modo che, grazie ad un segnale generato dallo stimolatore, fosse possibile l'allineamento tra l'acquisizione e la stimolazione. Nello stesso anno venne proposto uno dei primi protocolli per la sincronizzazione nelle reti Bluetooth da parte di Matthias Ringwald [41]. Tale soluzione era basata su due comandi dell'API (Application Profile Interface) del Bluetooth che consentivano un accesso, seppur limitato, al clock interno. L'algoritmo sviluppato aveva dimostrato una precisione di sincronizzazione di pochi millisecondi su più moduli, ma si è poi visto che il protocollo BLE non prevede queste funzioni per la lettura del clock. Come quello appena menzionato, anche altri metodi si rivelarono non adatti ad applicazioni basate sul BLE e quindi sono state studiate nuove opzioni negli ultimi anni. Nel 2015 Bideaux *et al.* [42] valutarono due principi per la sincronizzazione basati sullo stesso riferimento, ossia il tempo di invio-ricezione in quanto influenzato da ritardi di trasmissione casuali del BLE. Il primo principio utilizzava il ritardo di ricezione per misurare lo sfasamento temporale tra i dispositivi, mentre il secondo basava la misurazione di questa differenza sulla distanza tra gli eventi di connessione che si verificano su tutti i nodi dopo aver stabilito una nuova connessione. I risultati ottenuti durante i test dimostrarono che era possibile la sincronizzazione tra due nodi con una precisione di 1 ms o superiore, ma era stato utilizzato un microcontrollore privo di carico ad eccezione di quello legato alla sincronizzazione, quindi l'accuratezza doveva ancora essere valutata in condizioni di lavoro normali. Altri metodi sono stati analizzati in un'opera di Dian *et al.* [43], ma in particolare studiarono l'accuratezza del secondo principio descritto in precedenza e scoprirono

che la differenza di tempo tra gli eventi di connessione generati sul master e sullo slave era inferiore a $800 \mu\text{s}$ e che la precisione della sincronizzazione era compresa tra $\pm 750 \mu\text{s}$. Bisogna però considerare che quest'ultimo principio poteva essere utilizzato solo tra dispositivi che non richiedono una connessione continua perché necessita della connessione e disconnessione tra i nodi. Nel 2016 Sridhar *et al.* [39] svilupparono un nuovo servizio di sincronizzazione per i dispositivi BLE advertiser chiamato *CheepSync*. Questo metodo eseguiva la lettura del valore di un timer ad un basso livello sia sul trasmettitore che sul ricevitore e utilizzava la modalità broadcaster del BLE per trasmettere un singolo pacchetto di advertising dall'unità beacon all'unità di controllo e questo messaggio conteneva il valore di un contatore, ossia il tempo stimato alla trasmissione del pacchetto di advertising e il ritardo registrato nella trasmissione. In questo modo quando l'unità di controllo riceveva tale pacchetto, eseguendo la differenza tra il clock locale ed il "wall" clock (tempo alla ricezione del messaggio) di uno nodi della rete, poteva stimare l'offset del clock del trasmettitore. Condussero dei test per valutare questo metodo e dimostrarono che *CheepSync* poteva raggiungere un livello di precisione temporale di decine di microsecondi.

Più soluzioni sono state dunque già tentate per garantire una certa precisione di sincronizzazione tra i dispositivi in una rete wireless con caratteristiche differenti e possono essere di utile ispirazione per nuovi sviluppi.

Capitolo 4

Il progetto SIPEV

Alcune delle criticità legate alla stabilità e ripetibilità delle registrazioni intraoperatorie dei PEV menzionate nel capitolo 3 sono state parzialmente risolte grazie ai nuovi dispositivi di stimolazione, ma ci sono ancora altre difficoltà che i chirurghi evidenziano:

- i macchinari sono mobili, ma non portatili;
- il costo è troppo alto e limita la loro diffusione;
- la necessità della presenza e dell'esperienza di un neurofisiologo specializzato per l'analisi dei dati;
- i cavi ostacolano l'esecuzione dell'operazione chirurgica;
- i software di gestione non consentono la comunicazione con altri strumenti o software;
- i sistemi attuali hanno margini di incertezza ancora troppo elevati sia nella stimolazione che nell'acquisizione.

Il progetto SIPEV si propone quindi di risolvere questi problemi sviluppando un sistema wireless portatile con elettronica integrata ad hoc per uso intraoperatorio. Il prototipo pensato per questo sistema è costituito da tre unità: il dispositivo di stimolazione, il sistema di acquisizione e l'unità centrale. Il dispositivo di stimolazione è costituito da una serie di led rossi ad alta intensità collegati ad un microcontrollore con un'antenna per la trasmissione dei dati e una batteria. Il modulo di acquisizione include invece gli elettrodi, il circuito di condizionamento, il microcontrollore con l'antenna e la batteria. L'unità centrale, infine, viene alimentata direttamente dalla rete elettrica e consiste in un microcontrollore con l'antenna per comunicare con gli altri elementi del sistema; essa si occupa dell'elaborazione dei parametri di stimolazione e dei dati acquisiti.

L'obiettivo di questa tesi è quello di sviluppare il sistema di acquisizione portatile che, attraverso gli elettrodi ed il circuito di condizionamento, campiona il segnale investigato e quindi lo trasmetta in modalità wireless all'unità centrale.

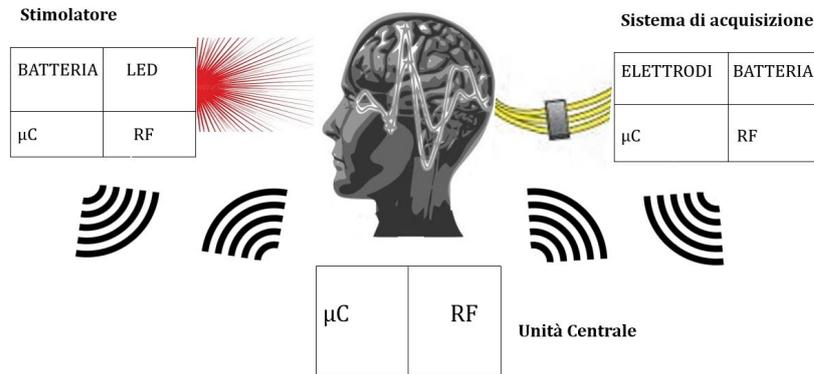


Figura 4.1: Diagramma a blocchi del progetto SIPEV.

Il progetto SIPEV inoltre prevede che questo elemento sia sufficientemente poco ingombrante da poter essere posizionato a livello del collo/nuca del paziente e che ad esso siano collegati 5 elettrodi per l'acquisizione del segnale su due canali, uno relativo all'attività dell'occhio destro ed un relativo all'attività dell'occhio sinistro, stimolati contemporaneamente. Un altro aspetto importante in un sistema wireless per il monitoraggio dei PEV e forse anche la sfida più complessa del progetto, è la sincronizzazione tra i diversi componenti, in particolare tra il sistema di acquisizione (qui considerato) ed il sistema di stimolazione per rendere possibile e affidabile l'elaborazione del segnale basata sulla tecnica dell' "averaging", fondamentale per estrarre la forma d'onda dei PEV dal segnale EEG. Come primo passaggio però si è cercato di individuare la migliore e più performante tecnologia wireless, tale da soddisfare i requisiti del progetto, in quanto costituisce l'elemento comune per la comunicazione tra i tre dispositivi.

4.1 Panoramica sulle tecnologie wireless a basso consumo

Gli aspetti fondamentali che sono stati considerati nell'analisi delle tecnologie wireless sono: basso consumo energetico, buona velocità di trasmissione, range sufficientemente ampio, latenza contenuta, basso costo e dimensioni fisiche ridotte. Il consumo energetico in questo contesto è inteso come l'energia richiesta per trasmettere un singolo bit e tale valore deve essere considerato in maniera approssimativa in quanto questo parametro è molto variabile. Il bit rate è la misura del numero di bit trasferiti al secondo e per le tecnologie wireless è solitamente modesto. Il range è proporzionale alla potenza del trasmettitore combinata con la sensibilità RF del ricevitore, ma le tecnologie a basso consumo limitano la potenza di trasmissione per massimizzare la durata della batteria e quindi il range. La latenza infine è il tempo che intercorre tra la trasmissione di un segnale e la sua ricezione ed è normalmente dell'ordine dei millisecondi. Con lo sviluppo delle tecnologie di rete per la

comunicazione, le cosiddette Wireless Sensor Network (WSN) hanno iniziato a svolgere un ruolo importante nel settore del telemonitoraggio, del controllo dell'automazione industriale, degli elettrodomestici, della strumentazione medica e del controllo delle apparecchiature. Queste reti hanno buone funzioni di immagazzinamento, trasmissione ed elaborazione dei dati. Al giorno d'oggi le tecnologie di comunicazione più ampiamente utilizzate sono il Bluetooth, gli infrarossi e altre reti locali wireless, ma presentano alcuni svantaggi: grande dissipazione di energia e range ridotto. Al fine di soddisfare la richiesta di prestazioni sempre più elevate, sono emersi nuovi tipi di tecnologie wireless tra cui le tecnologie basate sulla radiofrequenza come il Bluetooth Low Energy, lo ZigBee, lo Z-Wave, l'NFC e il Wi-Fi. [44]

Esistono differenze tra queste tecnologie che rendono preferibili alcune rispetto alle altre a seconda dell'applicazione specifica:

- **ZigBee.** Lo ZigBee è una tecnologia di rete wireless emergente ed è basata sullo standard IEEE 802.15.4, che però definisce solo i due livelli inferiori del protocollo: il livello fisico (PHY) e il livello del controllo di accesso medio (MAC = medium access control). Il livello della rete (NWK) è gestito dalla ZigBee Alliance, mentre il livello dell'applicazione (API) è standardizzato. Il primo livello, quello fisico, lavora in due bande di frequenza: a 869 MHz (in uso in Europa), a 915 MHz (per gli Stati Uniti) e a 2,4 GHz, la cosiddetta banda ISM (per ambito industriale, scientifico e medico). Le velocità di trasmissione dei dati può variare tra 20 Kbit/s (banda 869MHz) e 250 Kbit/s (banda 2,4 GHz). Supporta 27 canali con una larghezza di banda di 2 MHz per ciascun canale. Il raggio di copertura in un ambiente "ideale" è di 100 m, ma può essere compromesso dalle molte sorgenti di rumore. La latenza dello Zigbee è di circa 20 ms. Questa tecnologia è stata introdotta per la gestione delle reti mesh nei settori industriale e domotico.
- **BLE.** Il Bluetooth Low Energy è nato come un progetto col nome di Wibree nel Nokia Research Center e poi è stato adottato dal Bluetooth Special Interest Group (SIG). È stato sviluppato per applicazioni di controllo e monitoraggio a corto raggio. Come il Bluetooth classico, lo stack del protocollo BLE è organizzato in due parti principali: il controller e l'host. Il controller è costituito dal Physical Layer e dal Link Layer e viene generalmente implementato come un piccolo System-on-Chip (SOC) con un'antenna integrata. L'host include funzionalità di livello superiore. Questa tecnologia opera nella banda ISM a 2,4 GHz e supporta solo 40 canali rispetto ai 79 canali del Bluetooth, ma questo determina una significativa riduzione del tempo di sincronizzazione. La velocità massima di trasmissione è di 1 Mbit/s, mentre il range di copertura è compreso tra 10 m e 100 m. La latenza può variare molto a seconda dei valori impostati per i parametri di comunicazione, ma si può considerare un valore medio di 2,5 ms. Il BLE supporta due tipi di dispositivi: il chip standalone e il dual chip. Il primo è dotato di sensori che interagiscono solo tra loro, mentre nei dual chip c'è un server personale e quindi essi

sono in grado di comunicare anche con altri standard. Sebbene questa interoperabilità renda la rete robusta, potrebbe anche aumentare i rischi di interferenza con altri dispositivi che operano nella stessa banda. Il BLE utilizza però la tecnica dell' "adaptive frequency hopping", un algoritmo utilizzato per scorrere i 37 canali di dati per superare questo problema.

- **NFC.** Il Near Field Communication opera a 13,56 MHz e il trasferimento dei dati avviene tramite un campo magnetico che è dominante rispetto al campo elettrico quando si tratta di interazioni a breve distanza. Il raggio di comunicazione è limitato a 10 cm. Tale limitazione rende questa tecnologia lontana dal competere con il BLE, lo ZigBee e altre tecnologie simili. La velocità di trasmissione può raggiungere i 424 Kbit/s.
- **Z-Wave.** Questa tecnologia è preferibile nelle reti mesh o per applicazioni che richiedono una velocità di trasmissione fissa a corto raggio di 100 Kbit/s. Lo Z-Wave opera nella banda 908,42 MHz e nella banda 868,42 MHz. Il range nominale è di 30 m ed è una tecnologia utilizzata principalmente nell'ambito dell'automazione domestica.
- **Wi-Fi.** Il Wi-Fi è una tecnologia wireless molto efficiente, ma è ottimizzata per il trasferimento di grandi quantità di dati e non per operazioni a basso consumo; presenta elevati consumi anche quando non lavora al massimo della potenza. Si basa sullo standard IEEE 802.11 e negli ultimi anni sono stati apportati alcuni miglioramenti per ridurre il consumo energetico. Esistono diverse versioni del Wi-Fi che operano in diverse bande tra cui: 2,4 GHz, 5 MHz e 90 MHz. Il range di comunicazione varia a seconda della banda operativa: per il Wi-Fi a 5 GHz è 50 m; a 2,4 GHz è di circa 100 m; a 90 MHz può essere superiore a 100 m. La latenza è di circa 1,5 ms, se il dispositivo di ricezione è in ascolto continuo. Supporta 14 canali a 2,4 GHz; la velocità massima di trasmissione dei dati è di 54 Mbit/s. La tecnologia Wi-Fi è stata pensata per reti WLAN.

Tabella 4.1: Confronto tra le tecnologie wireless

Standard	BLE	ZigBee	Z-Wave	Wi-Fi	NFC
Range	>10 m	10-100 m	30 m	100 m	10 cm
Bit rate	1 Mbit/s	250 Kbit/s	40-100 Kbit/s	54 Mbit/s	424 Kbit/s
Banda di frequenza	2.4 GHz	868/915 MHz; 2.4 GHz	908.42-868.42 MHz	2.4 GHz	13.56 MHz
Latenza	2.5 ms	20 ms	35 ms	1.5 ms	1 s
Consumo	70 μ W	90 mW	2 mW	0.210 W	0

4.2 Perché il BLE?

Considerando le caratteristiche delle tecnologie disponibili, per il sistema da implementare si è scelto il Bluetooth Low Energy (BLE) in quanto soddisfa al meglio i requisiti precedentemente indicati. Il BLE costituisce un compromesso tra consumo di energia, latenza, dimensione della rete e larghezza di banda.

Innanzitutto si è individuata la banda RF adatta per applicazioni biomediche e quella consigliata è la banda ISM a 2,4 GHz, riservata a livello internazionale per scopi industriali, scientifici e medici, diversi dalle telecomunicazioni. Le tecnologie NFC e Z-Wave non hanno possibilità di operare in questa banda di frequenza, quindi non sono risultate essere opzioni interessanti.

In secondo luogo il consumo di energia è decisamente rilevante in quanto il tempo di vita del dispositivo deve essere di almeno 10 ore, che corrisponde a circa la durata massima di un intervento chirurgico; il BLE e lo ZigBee hanno caratteristiche simili e sono adatti per essere alimentati da una batteria a bottone, mentre il Wi-Fi ha un consumo energetico troppo elevato, quindi non è idoneo. Considerando la latenza media, lo Zigbee presenta valori più alti del BLE e per un dispositivo il cui obiettivo è quello di lavorare quasi in real time e per cui la sincronizzazione tra i dispositivi è fondamentale, essa deve essere la più bassa possibile. Anche se il bit rate non è così importante per questa applicazione, il BLE ha un altro punto a suo favore perché la sua velocità di trasmissione è significativamente maggiore rispetto a quella dello Zigbee. Sulla base di queste considerazioni il Bluetooth Low Energy si è rivelato essere la migliore tecnologia wireless per la realizzazione del progetto.

4.2.1 Il protocollo del Bluetooth Low Energy

La prima versione del BLE è stata introdotta come Bluetooth 4.0 nel 2010 ed era volta principalmente a ridurre il consumo energetico ed il costo delle reti wireless ad uso personale. Le seguenti versioni, Bluetooth 4.1 e Bluetooth 4.2, hanno apportato altri vantaggi: con la prima si è introdotto il coordinamento della radio e del 4G per evitare sovrapposizioni in frequenza, una migliore gestione dell'alimentazione e la possibilità per il dispositivo di agire come hub; la seconda ha migliorato la sicurezza e la connettività Internet. Nel dicembre 2016 è stato lanciato il Bluetooth 5.0 che ha introdotto tre miglioramenti significativi: velocità più elevata, maggiore capacità e raggio di trasmissione. Il Bluetooth 5.0 è molto recente e le sue elevate prestazioni non si sono rilevate importanti per l'applicazione sotto analisi, quindi si è scelto di utilizzare lo standard Bluetooth 4.2. Lo stack del protocollo BLE, come nel Bluetooth standard, è costituito da due parti fondamentali: il controller e l'host. Come già detto, il Physical Layer e il Link Layer compongono il Controller, mentre l'Host include il Logical Link Control, l'Adaptation Protocol, l'Attribute Protocol, il Generic Attribute Profile, il Security Manager Protocol and il Generic Access Profile. L'interfaccia Host-Controller gestisce la comunicazione tra le due parti. La seguente figura illustra lo stack del protocollo BLE. [45]

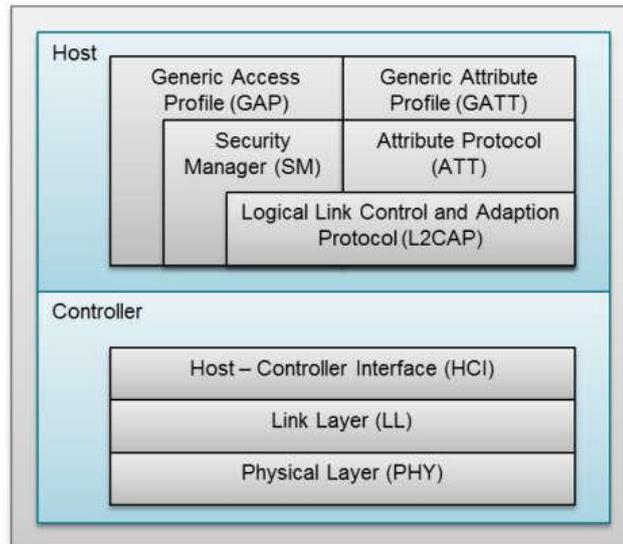


Figura 4.2: Protocollo BLE. [46]

Per capire come funziona la comunicazione via BLE, si analizzano le funzionalità dei diversi livelli:

- **Physical Layer.** È il livello più basso dello stack e definisce le caratteristiche di base del BLE: opera nella banda ISM e definisce 40 canali a radiofrequenza, tra cui si distinguono: i canali di advertising e i canali di dati. I canali di advertising sono tre e sono stati assegnati alla frequenza centrale, mentre per i 37 canali di dati viene utilizzato l'“adaptive frequency hopping” per ridurre al minimo le interferenze ed evitare altri problemi di trasmissione wireless. Questo metodo stabilisce che solo uno dei canali di dati disponibili viene selezionato per la comunicazione durante un dato intervallo di tempo. La velocità di trasmissione è di 1 Mb/s. [45]
- **Link Layer.** A questo livello due dispositivi interagiscono per creare una connessione. L'advertiser è un dispositivo che trasmette pacchetti di advertising (di riconoscimento), mentre i dispositivi che mirano solo a ricevere i dati sono chiamati scanner. Il BLE inoltre definisce i ruoli di “master” e “slave”: il master può gestire più connessioni, ma ogni slave può essere collegato ad un solo master. Una rete composta da un master e il suo slave si chiama piconet e un dispositivo BLE può appartenere solo ad una piconet. Dopo aver creato una connessione, il canale di comunicazione viene suddiviso in unità di tempo non sovrapposte chiamate eventi di connessione. Un evento di connessione è considerato aperto fino a quando il master e lo slave continuano ad alternarsi nell'invio di pacchetti di dati.[45] I parametri di connessione più importanti sono:
 1. **CONNECTION INTERVAL:** è il tempo che intercorre tra due eventi di connessione ed è multiplo di 1,25 ms nell'intervallo tra 7,5 ms e 4 s;

2. **SLAVE LATENCY**: rappresenta il numero di eventi di connessione consecutivi che lo slave può ignorare ed è un numero intero compreso tra 0 e 499.
3. **SUPERVISION TIMEOUT**: definisce il tempo massimo che può intercorrere tra due eventi di connessione ed è compreso tra 100 ms e 32 s.
4. **EFFECTIVE CONNECTION INTERVAL**: è il tempo effettivo tra due eventi di connessione supponendo che la slave latency sia diversa da zero. Corrisponde a :

$$\text{Effective Conn. Interval} = \text{Connection Interval} \cdot (1 + \text{Slave Latency}) \quad (4.1)$$

- **L2CAP**. Si tratta di un protocollo ottimizzato basato sul Bluetooth standard e il cui obiettivo principale è quello di multiplexare i dati dei tre protocolli del livello superiore. [45]
- **ATT**. Questo livello definisce la comunicazione e lo scambio di dati tra due dispositivi che svolgono il ruolo di server e client. [45]
- **GATT**. Il ruolo di client o server è determinato dal GATT ed è totalmente indipendente dal ruolo di master e slave. Il GATT è come un framework basato sul livello precedente per il processo di ricerca e lo scambio di caratteristiche da un dispositivo a un altro. [45]
- **Security**. Ci sono due livelli di sicurezza, uno per il Link Layer e uno per l'ATT; questi servizi sono importanti per tutelare lo scambio di informazioni tra due dispositivi connessi. [45]
- **GAP e Application Profile**. Il GAP è il livello più alto dello stack del BLE e definisce i ruoli, le modalità, le procedure per la ricerca, la gestione della creazione e della sicurezza della connessione. Il GAP del BLE specifica quattro ruoli: broadcaster, observer, peripheral e central. Un broadcaster è un dispositivo che trasmette solo eventi di advertising e non supporta connessioni con altri dispositivi; un observer è un dispositivo che riceve solo eventi di advertising quindi è complementare al broadcaster. Un dispositivo che supporta il ruolo di central, è incaricato di avviare e gestire una connessione fisica, mentre un dispositivo con il ruolo di peripheral è in grado di accettare la creazione di una connessione. Un dispositivo può supportare diversi ruoli, ma solo uno alla volta. [45]

4.2.2 Performance del Bluetooth Low Energy

Le prestazioni del Bluetooth sono valutate in termini di consumo energetico, latenza e dimensione della piconet. Questi aspetti sono stati analizzati facendo riferimento a uno studio [45] in cui sono stati utilizzati degli strumenti di simulazione per simulare due dispositivi BLE connessi che comunicano tra loro.

I risultati di latenza e consumo di energia sono stati ottenuti sia teoricamente che empiricamente, mentre la dimensione della piconet è stata analizzata solo teoricamente. [45]

Consumo energetico

La durata di un dispositivo dipende da molti aspetti: il metodo con cui il dispositivo trasmette i dati, la capacità della batteria, i parametri di connessione come il *Connection Interval* e la *Slave Latency*. I due metodi considerati nello studio citato per il master per ricevere i dati sono la comunicazione ATT one-way e il dialogo ATT round-trip. Il primo tipo di trasmissione consiste nell'invio di una notifica da parte dello slave in risposta ad un'indagine del master; il secondo metodo impone invece che il master invii una richiesta allo slave, che poi trasmette una risposta al master. In Figura 4.3 sono mostrati i risultati teorici considerando, per entrambi i metodi, una potenza di trasmissione di 0 dB (1 mW), una capacità della batteria di 230 mAh e un BER ideale (Bit Error Rate, cioè il numero di errori di trasmissione divisi per il totale dei bit trasferiti durante un intervallo di tempo specifico) di 0. [45]

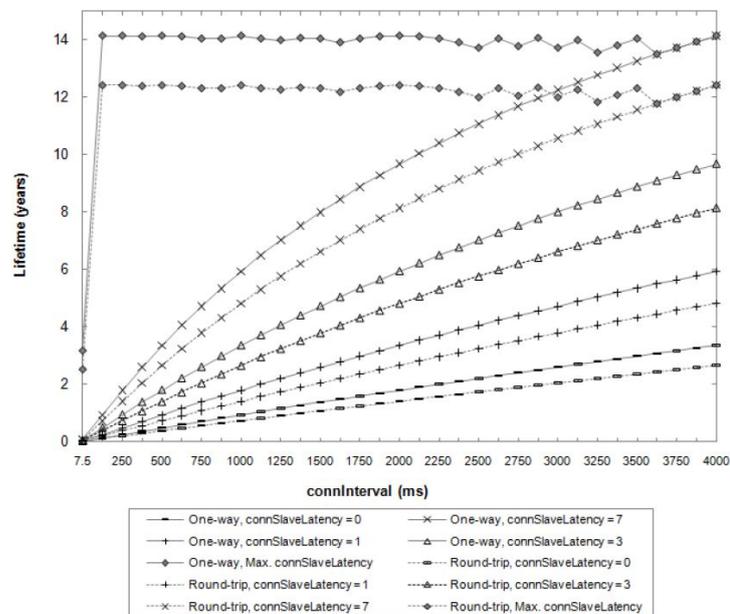


Figura 4.3: Durata teorica di un modulo BLE. [45]

Per l'applicazione considerata, bisogna fare riferimento al settaggio che richiede più energia (vale a dire, *ConnInterval* pari a 7,5 ms e *ConnSlaveLatency* pari a 0) che determina una vita media dello slave di circa 2 giorni per entrambe le modalità di comunicazione. Questo valore è molto più alto della durata massima di un intervento chirurgico, quindi è possibile scegliere la combinazione di parametri che meglio si adatta ai requisiti del sistema. Bisogna però tenere in considerazione che lo standard BLE specifica un BER di 10^{-3} che è molto più alto di quello considerato in condizioni ideali (BER = 0) e influenza in modo significativo la durata del dispositivo. [45]

Latenza

La latenza è funzione del metodo di trasmissione dei dati, del parametro *ConnInterval* e del BER. È calcolata come la differenza temporale tra l'inizio della trasmissione del primo messaggio e la fine della corretta ricezione dell'ultimo messaggio. La *Slave Latency* è impostata uguale a 0 nelle prove riportate e, osservando la Figura 4.4, è evidente che per valori di BER crescenti, l'influenza del *Connection Interval* diventa più rilevante.

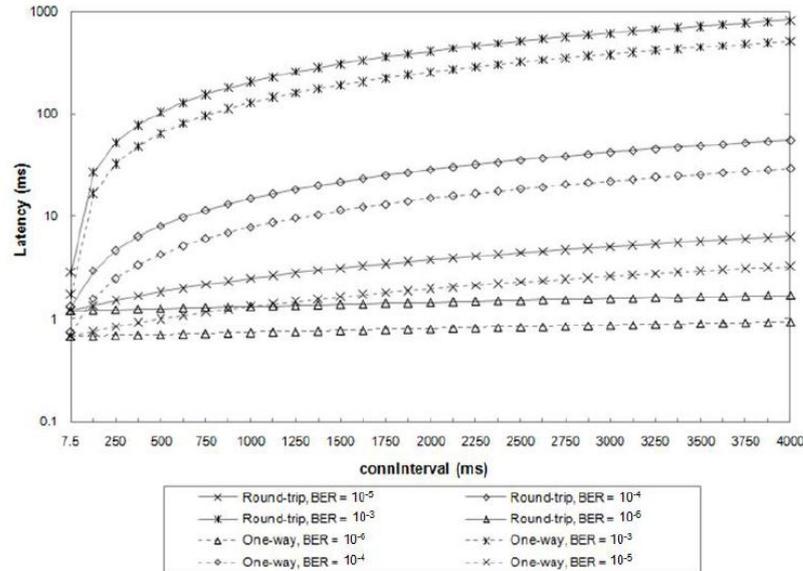


Figura 4.4: Latenza media. [45]

Capacità di trasmissione e dimensioni massime della rete

La dimensione della piconet si riferisce al numero di slave che un master può gestire; il Bluetooth 4.0 non impone limiti specifici su questo. Tuttavia, vi sono alcune limitazioni pratiche a seconda del tipo di comunicazione tra master e slave, dei parametri di connessione impostati e della disponibilità di memoria nel master. [45]

La massima capacità di trasmissione, invece, è stata ottenuta teoricamente pari a 236,7 kbps [45], ma dipende dal valore del *Connection Interval* perché l'invio dei dati avviene durante un evento di connessione la cui durata corrisponde al valore di questo parametro e dura di meno se ci sono errori nell'invio per evitare sprechi di energia. È quindi possibile ottenere una velocità di trasmissione elevata per valori di *Connection Interval* e di BER molto bassi. [45]

4.3 CC2640R2F - Il modulo BLE

Il dispositivo scelto per lo sviluppo del progetto è il CC2640R2F della Texas Instruments ed è stato selezionato perché supporta sia le applicazioni del Bluetooth 4.2 sia quelle del Bluetooth 5.0 e presenta molte altre caratteristiche vantaggiose: un basso consumo di corrente per la trasmissione a radiofrequenza (tra i 6 mA e i 10 mA,) e anche per il microcontrollore (61 $\mu\text{A}/\text{MHz}$). Il sistema opera tra 1.8 V e 3.8 V e la possibilità di funzionamento in modalità di risparmio energetico consente di utilizzare piccole batterie a bottone per l'alimentazione, assicurandone un'eccellente durata. Il dispositivo CC2640R2F contiene un ARM Cortex-M3 a 32 bit che opera a 48 MHz come processore principale, un modulo a RF, un ricco set di periferiche generali e un Sensor Controller (SC) a bassissimo consumo. Quest'ultimo elemento è utile per interfacciare sensori esterni e per acquisire dati analogici e digitali autonomamente, mentre il resto del sistema è in modalità sleep. [47]

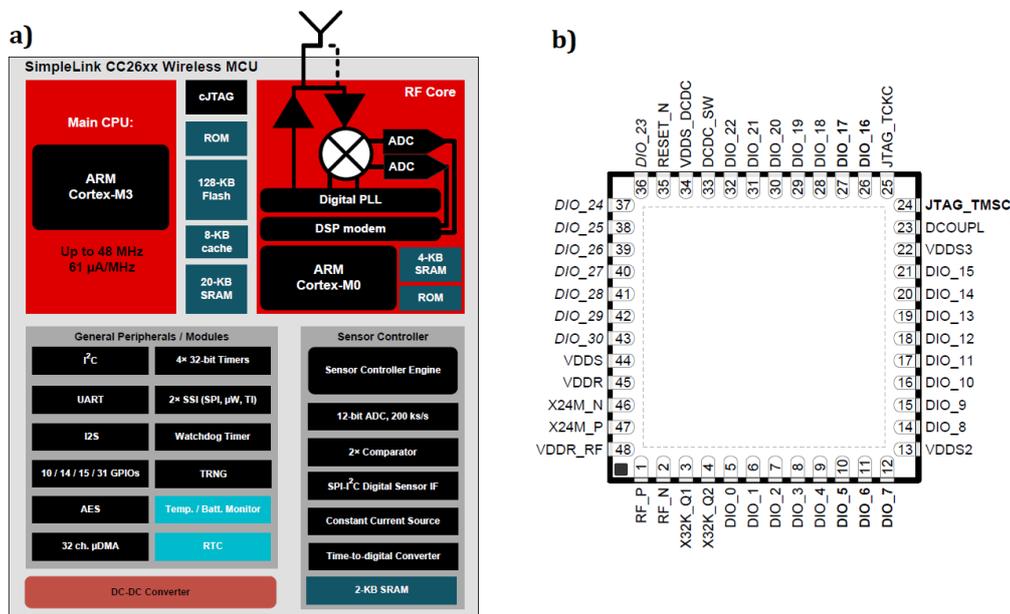


Figura 4.5: a) Diagramma a blocchi del chip CC2640R2F; b) Diagramma dei pin nel package RGZ. [48]

Il dispositivo però non è particolarmente performante in termini di memoria disponibile:

- 128 kB di In-System Programmable Flash, che corrisponde ad un banco di memoria non volatile per dati e codice;
- 20 kB di Ultra-Low-Leakage SRAM che si suddivide in due blocchi da 4 kB ciascuno e due blocchi da 6 kB;
- la ROM invece contiene le librerie dell'host e del controller del Bluetooth 4.2.

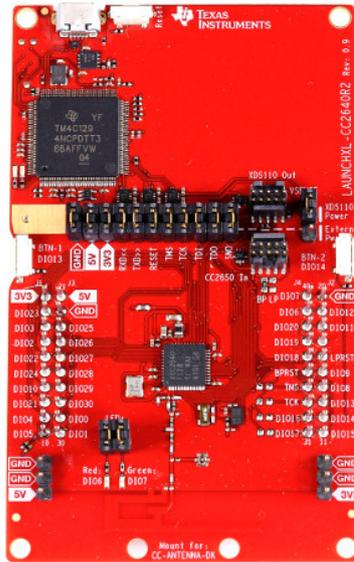


Figura 4.6: LAUNCHXL-CC2640R2 Bluetooth Low Energy Wireless MCU LaunchPad. [48]

Per la fase di progettazione si è ricorso all'Evaluation Board che incorpora questo chip. Per interagire con questo dispositivo ed implementare l'applicazione per il modulo di acquisizione, se ne sono analizzate le caratteristiche tra cui in particolare quelle dell'ADC e del Sensor Controller. L'ADC è caratterizzato da una risoluzione di 12 bit e da una massima frequenza di campionamento di 200 ksp/s; supporta 8 canali analogici di input ed il range di tensione al suo ingresso è compreso tra 0 V e la tensione di alimentazione del dispositivo (di norma pari a 3 V). Tali caratteristiche sono state prese di riferimento per impostare l'acquisizione del segnale. Il Sensor Controller consiste invece in un sistema autonomo di controllo di alcune periferiche, tra cui appunto l'ADC. E' dotato di una CPU a basso consumo che può eseguire delle task indipendentemente dal processore principale, il quale condivide un blocco di memoria SRAM da 2 kB con il Sensor Controller e dunque i dati acquisiti tramite SC sono direttamente accessibili. Cercando di sfruttare queste potenzialità, grazie a degli esempi e dei tutorial forniti da SimpleLink Academy con annessi i programmi di sviluppo offerti dalla Texas Instruments, si è implementato il software di gestione dell'applicazione. L'obiettivo è stato quello di programmare il modulo BLE in modo che campionasse ad 1 kHz il segnale EEG attraverso l'ADC e periodicamente ne inviasse i campioni all'unità centrale da cui poi sarebbero stati elaborati. Inoltre è stato necessario valutare una soluzione per la sincronizzazione tra i dispositivi, fondamentale per conoscere l'esatta corrispondenza stimolo-acquisizione alla base della tecnica di processing dell'averaging per l'estrazione dei PEV.

4.4 Il firmware

Per la programmazione del modulo CC2640R2F si è ricorso agli ambienti di sviluppo consigliati dalla Texas Instrument: Code Composer Studio (CCS) e Sensor Controller Studio (SCS). Code Composer Studio è un ambiente di sviluppo integrato (IDE) basato sul framework software Eclipse e supporta l'insieme di microcontrollori e processori embedded della TI. CCS include un insieme di strumenti utilizzati per sviluppare ed eseguire il debug di applicazioni incorporate. Comprende un compilatore C/C ++, un editor di codice sorgente, un ambiente di costruzione del progetto, un debugger, un profiler e molte altre funzionalità. Nella Figura 4.7 è mostrata l'interfaccia grafica di tale software.

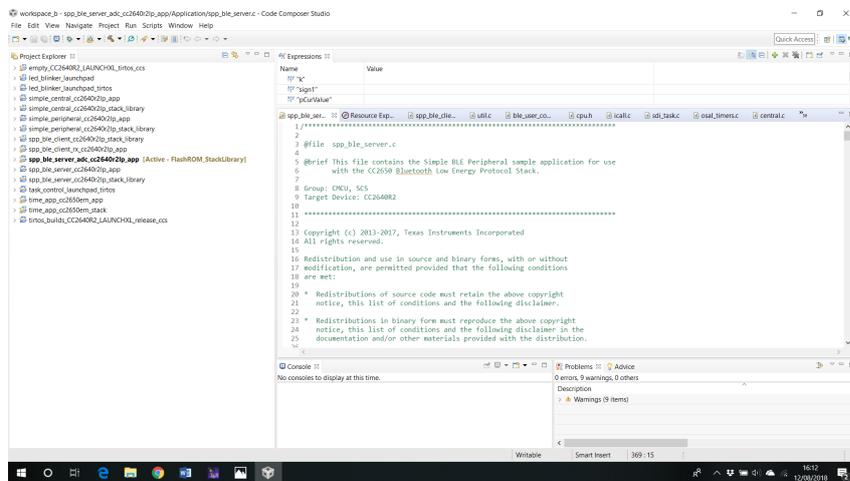


Figura 4.7: Interfaccia di Code Composer Studio 8.

Sensor Controller Studio invece, è utilizzato per scrivere, testare ed eseguire il debug del codice per il Sensor Controller presente nei dispositivi delle famiglie CC26XX e CC13XX. Dopo aver scritto il codice, quando il programma viene lanciato, viene generato il driver dell'interfaccia del Sensor Controller, che comprende un insieme di file sorgente C, i quali vanno inseriti e compilati all'interno della CPU principale (il processore Arm Cortex-M3). Questi file contengono l'immagine del codice del Sensor Controller, le definizioni associate e delle funzioni generiche che consentono all'applicazione della CPU di gestire il Sensor Controller e scambiare dati. Come già specificato, il Sensor Controller è utile per svolgere elaborazioni senza impegnare il processore principale ed un altro aspetto positivo deriva dal blocco di memoria SRAM da 2 kB condiviso tra il Sensor Controller e la CPU: in questo modo è possibile accedere direttamente ai dati acquisiti e processarli.[49] Di seguito è mostrata l'interfaccia grafica del programma SCS descritto.

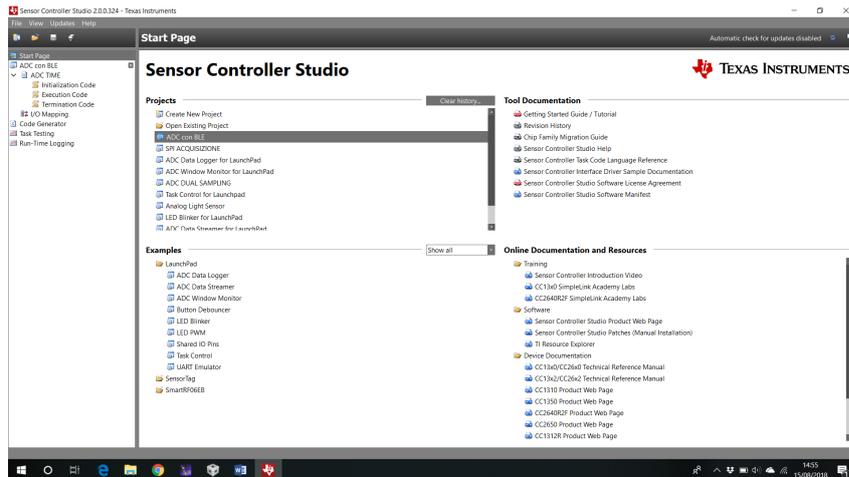


Figura 4.8: Interfaccia grafica di Sensor Controller Studio.

Per quanto riguarda poi l'ambiente software del dispositivo CC2640 Bluetooth LE, esso è costituito dalle seguenti parti:

- un RTOS (Real Time Operating System);
- un'immagine dell'applicazione;
- un'immagine dello stack o protocollo.

Il TI-RTOS è un sistema operativo che permette di eseguire più operazioni in tempo reale e l'intera soluzione software con sincronizzazione delle attività. Le operazioni dell'applicazione e dello stack del BLE sono inglobate all'interno del RTOS. Le task che devono essere eseguite hanno priorità differenti e quelle dello stack hanno la massima priorità. Un messaggio dal framework chiamato "indirect call" (ICall) viene utilizzato per la sincronizzazione tra l'applicazione e il protocollo del BLE. La Figura 4.8 ne mostra l'architettura. [50]

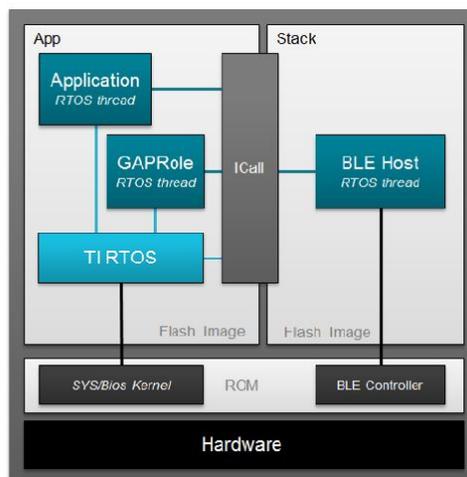


Figura 4.9: Architettura software del livello superiore.

L'immagine dello stack include gli strati inferiori del protocollo del Bluetooth

Low Energy dal Link Layer fino ai livelli del GAP e GATT. La maggior parte del codice del protocollo Bluetooth è fornito come libreria. L'immagine dell'applicazione invece include i profili, il codice dell'applicazione, i driver ed il modulo ICall.

I vari esempi a disposizione su Simple Link Academy presentano appunto una struttura del genere (applicazione e stack) e, dopo aver familiarizzato con quelli più semplici, si sono analizzati i progetti che implementavano la comunicazione basata sul Bluetooth 4.2 LE in modo da individuare quello più adatto per la programmazione del dispositivo di acquisizione. Esso svolge il ruolo di slave nella comunicazione, o di server dal punto di vista del GATT, in quanto immagazzina dei dati e li rende disponibili ad un'unità centrale che farà da client. La comunicazione deve inoltre essere bidirezionale tra la centrale e il dispositivo di acquisizione in modo da permettere un continuo scambio di informazioni; sulla base di queste specifiche si è cercato un esempio in cui lo scambio di dati fosse gestito in maniera simile ad una porta seriale. A disposizione sul sito della TI si è trovato il codice con applicazione e stack chiamato "SPP (Serial Port Profile) BLE Server" per i microcontrollori della famiglia CC2650 e si è rivelato adatto allo scopo del progetto. L'SPP è infatti un profilo definito dal Bluetooth Special Interest Group (SIG) ed utilizzato per emulare una porta seriale su una connessione Bluetooth. Per i sistemi BLE, però, questo profilo non è definito e pertanto l'emulazione di una porta seriale è stata implementata come profilo personalizzato specifico del fornitore, nel caso in questione della Texas Instrument. La struttura del progetto è simile a quella del SimpleBLEPeripheral, descritto nel manuale delle applicazioni Bluetooth. [50]

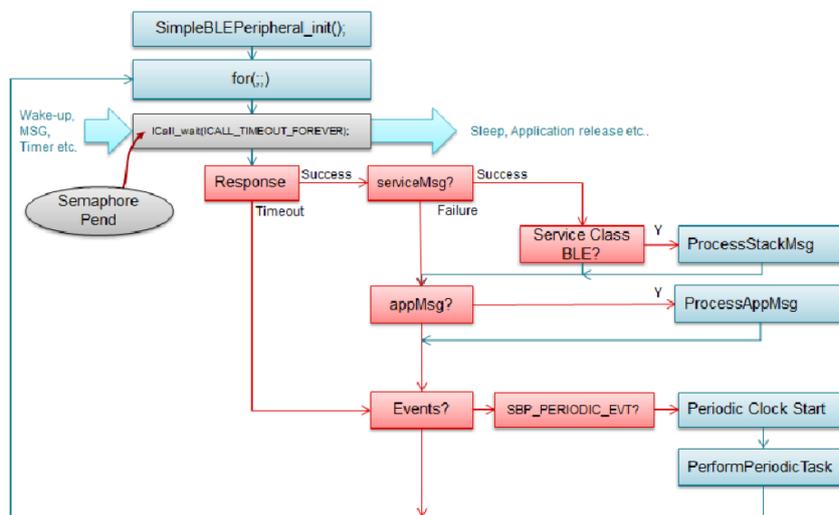


Figura 4.10: Flowchart del Simple BLE Peripheral. [50]

La directory dell'applicazione contiene il codice sorgente e gli header file. L'applicazione è implementata nel file "spp_ble_server.c" e l'elaborazione avviene all'interno del task principale "SimpleBLEPeripheral_taskFxn". All'interno di essa viene chiamata la funzione "SimpleBLEPeripheral_init()" per eseguire le operazioni di inizializzazione. In questo modo prima vengono configurati i pa-

rametri del profilo di tipo “peripheral”, del GAP e del GAP bond manager. Tale funzione imposta inoltre il servizio della porta seriale con i servizi GATT e GAP standard negli attributi del server e permette di modificare i parametri dell’UART. Ancora durante questa fase, viene chiamata la funzione “GAPRole_StartDevice” per impostare le funzioni del GAP, quindi viene chiamato il “GAPBondMgr_Register” per la registrazione con il bond manager. Dopo l’inizializzazione, il modulo si pone subito in “advertising” e attende di essere individuato da un dispositivo che esegue scansioni per creare una connessione. Una volta creata la connessione, nel caso dell’esempio scelto (SPP BLE Server), l’applicazione può ricevere dei dati dell’utente tramite UART dal livello SDI (Serial Data Interface) ed inviarli via wireless come pacchetti di notifica al dispositivo connesso, se questo, che svolge il ruolo di “client”, ha abilitato la notifica. Viceversa i dati inviati dal client non arrivano direttamente all’applicazione del server; essi vengono ricevuti a livello del profilo seriale e vengono trasmessi sull’UART tramite il livello SDI. È possibile comunque trasferire i dati anche al livello dell’applicazione per un’ulteriore elaborazione. Partendo da questo codice, si sono effettuate le modifiche necessarie per inserire il campionamento del segnale e l’invio dei suoi campioni via BLE, personalizzandone i parametri di comunicazione.

4.4.1 Il campionamento del segnale: l’ADC ed il Sensor Controller

Il dispositivo da programmare deve acquisire e digitalizzare il segnale EEG e, per eseguire questa operazione, si è deciso di sfruttare il Sensor Controller presente sul chip, che può svolgere semplici attività in modo autonomo dalla CPU principale. L’ADC a 12 bit del chip è pilotabile direttamente dal Sensor Controller, dunque si è creato un task apposito per l’acquisizione, mentre la CPU viene chiamata solamente in due situazioni: per leggere il valore del timer di sincronizzazione e per procedere al salvataggio dei dati ed al loro successivo invio verso la centrale. Per programmarlo si è utilizzato Sensor Controller Studio, strumento descritto precedentemente e messo a disposizione dalla Texas Instrument. [49]

Dopo aver valutato i comandi disponibili per la gestione dell’ADC, si è strutturato il breve algoritmo per il Sensor Controller, schematizzato col flowchart in Figura 4.11. Il primo passaggio consiste nell’inizializzazione dell’ADC scegliendo una tensione di riferimento fissa (di default pari a 4,3 V, ma qui pari a 1,48 V in quanto si è disabilitato l’“input voltage scaling”) ed un tempo minimo di campionamento prima della conversione (2,7 μ s). Il task del Sensor Controller può essere temporizzato dal Real Time Clock ed impostandone i “ticks”, cioè l’intervallo tra un task ed il successivo, è possibile definire la frequenza di esecuzione del task e quindi, in questo caso, di campionamento del segnale. Tale operazione di temporizzazione è però gestita a livello della CPU, tramite il codice viene solamente specificato il metodo di esecuzione del task.

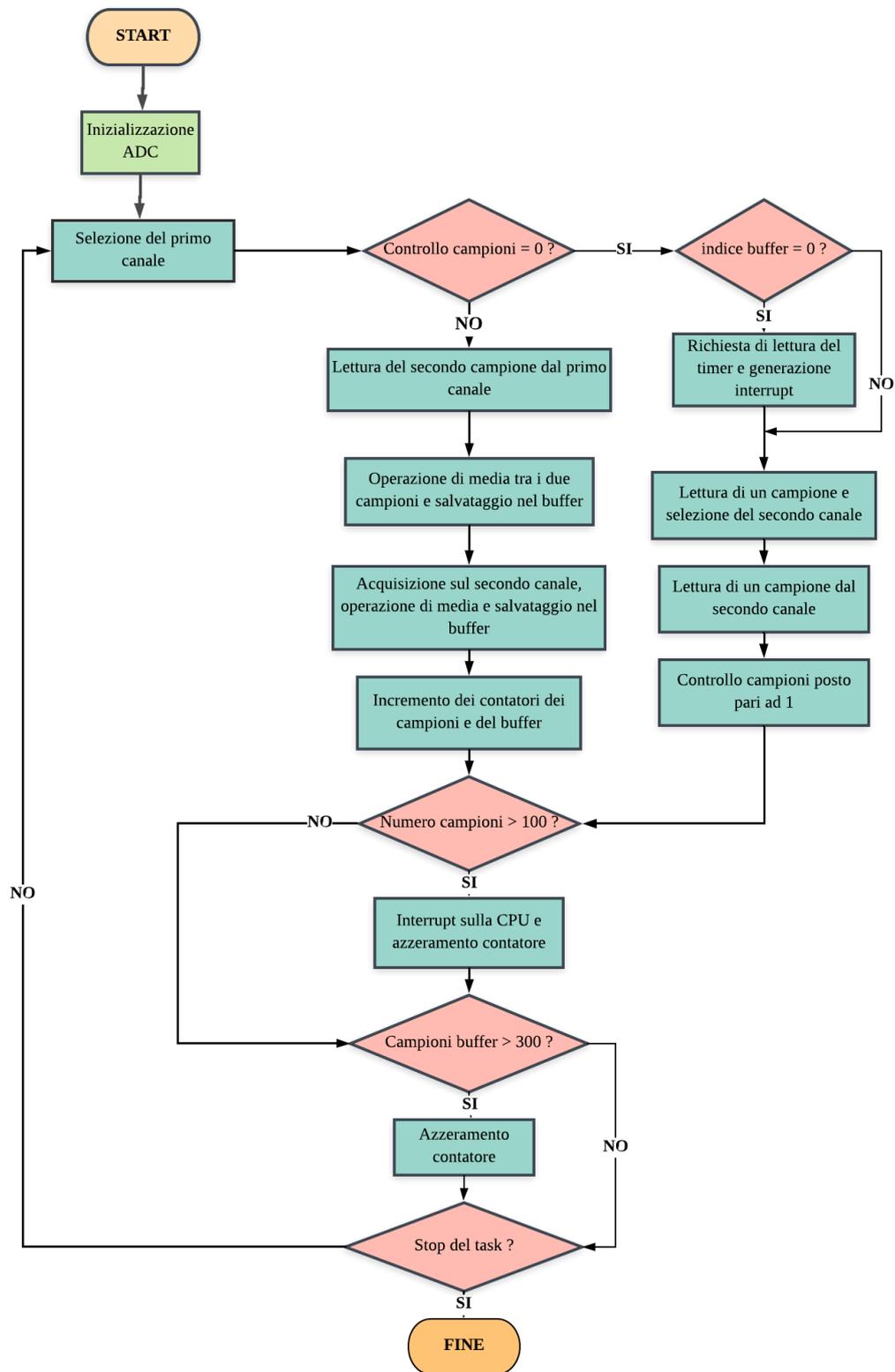


Figura 4.11: Sensor Controller: flowchart per il campionamento del segnale.

Una volta avviato l'ADC, si procede con la selezione del primo canale di input, si genera il trigger manuale e poi si valuta un flag prima di procedere. Se tale flag è pari a 0, allora si controlla se l'indice del buffer è ancora nullo e, nel caso, viene generato un interrupt per richiedere alla CPU la lettura del timer di sincronizzazione, si acquisisce un campione dal primo canale e successivamente, selezionando il secondo, se ne acquisisce anche uno al suo ingresso. Se la condizione sul flag non è verificata, si legge un nuovo campione su ciascuno dei due canali, si calcola la media tra il campione corrente e quello precedente e si salvano i dati nell'apposito buffer. Quando sono stati acquisiti almeno 100 campioni complessivamente tra i due canali, si sveglia nuovamente con un interrupt la CPU che procede con le sue operazioni. La dimensione del buffer invece, è stata impostata pari a 300 per motivi di memoria disponibile e, quando il contatore raggiunge tale valore, viene azzerato. L'operazione di acquisizione e media viene eseguita ogni 0,5 ms (valore impostato tramite l'apposito comando della CPU) e dunque, tenendo conto del sovracampionamento per l'operazione di media, il segnale è campionato ad 1 kHz. La media eseguita ogni due campioni acquisiti è stata inserita per implementare già un'operazione di filtraggio sul segnale. Il codice così organizzato viene utilizzato dal programma per generare i file sorgente C da importare in Code Composer Studio nel progetto principale scelto per la comunicazione Bluetooth, da cui è possibile gestire l'avvio, l'interruzione e la temporizzazione del task del SC.

4.4.2 Il progetto “SPP_BLE_Server”

Il codice principale che gestisce l'intera applicazione per il campionamento e l'invio dei dati è stato sviluppato all'interno del progetto “SPP_BLE_Server”. In particolare in Figura 4.12 è mostrato il flowchart che riassume i passaggi principali del file “spp_ble_server.c”.

Dopo le inizializzazioni di diverse strutture, variabili, macro e funzioni, si ha il task principale “SimpleBLEPeripheral_taskFxn” in cui viene chiamata la funzione “SimpleBLEPeripheral_init()”, che esegue tutte le inizializzazioni necessarie ad assegnare il ruolo di “peripheral” al dispositivo. Successivamente vengono chiamate le funzioni “SyncTimerInit()” e “SyncTimerStartClear()” tramite le quali avviene l'inizializzazione e l'avvio del timer usato per la sincronizzazione. Quindi seguono le inizializzazioni del driver creato per il Sensor Controller con l'abilitazione della registrazione della risposta all'interrupt. A questo punto si ha il ciclo principale, eseguito continuamente finché il chip è alimentato, ed al suo interno si hanno diversi controlli: l'individuazione di una richiesta di riconoscimento della connessione da parte della centrale e successivo invio della risposta; la verifica dell'avvenimento della procedura di sincronizzazione e la conseguente segnalazione alla centrale tramite l'invio di un pacchetto; l'inizializzazione delle strutture per i dati. Il ciclo principale si conclude col controllo sugli eventi postati tra cui quello relativo all'ICall, alla gestione della comunicazione Bluetooth, ai dati in coda sull'UART, che devono poi essere trasmessi e quello che comporta l'esecuzione di un'operazione periodica.

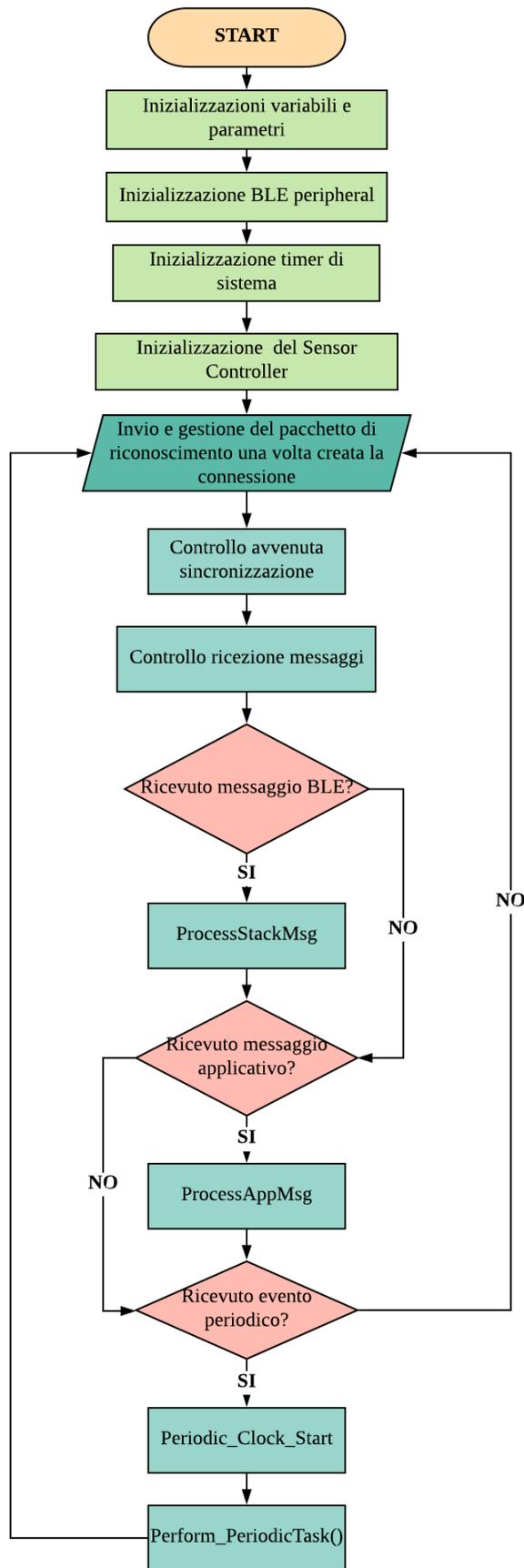


Figura 4.12: CPU principale: flowchart del file “spp_ble_server.c”.

Successivamente ci sono le diverse funzioni che vengono richiamate solo in determinate condizioni. Tra le funzioni create si ha quella relativa alla risposta all'interrupt generato dal Sensor Controller ogni qualvolta è richiesta la lettura del timer di sincronizzazione o al raggiungimento di 100 campioni acquisiti, schematizzata nella Figura 4.13. Questa funzione permette alla CPU di leggere e salvare, in un'apposita struttura, i campioni immagazzinati nel blocco di memoria in comune tramite delle variabili globali e contatori condivisi col SC, che ne controllano l'operazione evitando perdite di dati. Inoltre ogni 150 campioni per canale il SC genera un interrupt per richiedere la lettura del valore del timer in corrispondenza del campionamento del primo campione del buffer così che prima dell'invio dei dati, siano ad essi associati dei riferimenti temporali. Il codice poi contiene molte funzioni per la gestione delle risposte ai messaggi ricevuti ai diversi livelli del protocollo Bluetooth che erano già parte del progetto sorgente per la gestione della trasmissione wireless. Si è invece aggiunta la parte di invio dei dati all'interno del "SimpleBLEPeripheral_performPeriodicTask" ed anche questa operazione è funzione dell'acquisizione condotta dal Sensor Controller. Infatti, solo se il Sensor Controller sta acquisendo, si procede con l'invio di un pacchetto di 40 byte: i dati sono codificati su 2 byte (l'ADC è a 12 bit) e, tenendo conto di entrambi i canali, in ogni pacchetto sono contenuti 10 campioni per ogni canale. L'invio è gestito tramite variabili globali che vengono aggiornate nella fase di salvataggio dei dati (risposta all'interrupt del SC) così che ci sia un progressivo immagazzinamento e trasmissione. L'invio dei dati via Bluetooth avviene richiamando una funzione del Serial Port Service che permette di andare a modificare le caratteristiche del servizio scrivendovi i valori dei campioni. Se il pacchetto viene trasmesso correttamente, si aggiornano il contatore dei byte trasmessi e l'indice della struttura. La funzione è eseguita solo quando si è creata una connessione e ogni qualvolta il clock interno, avviato al momento della connessione, conclude il periodo impostato. Per poter far sì che la centrale gestisse due connessioni contemporaneamente e non ci fossero problemi nello scambio dei dati, si è impostato il periodo di tale funzione pari ad 8 ms e le dimensioni del pacchetto sono state poste pari a 40 byte. Il flowchart del "Periodic Task" è rappresentato nella Figura 4.14.

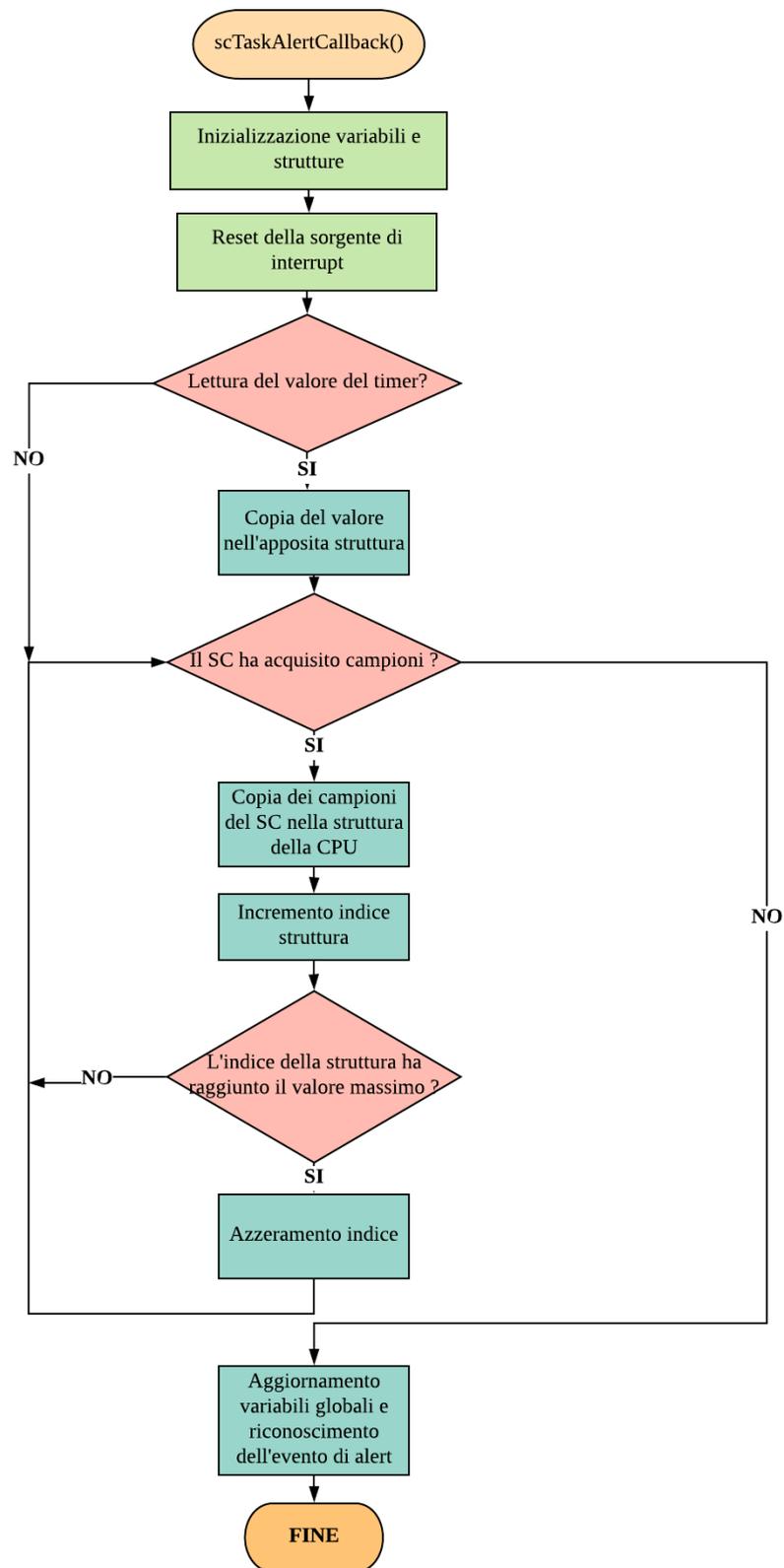


Figura 4.13: CPU principale: flowchart della risposta all'interrupt generato dal Sensor Controller.

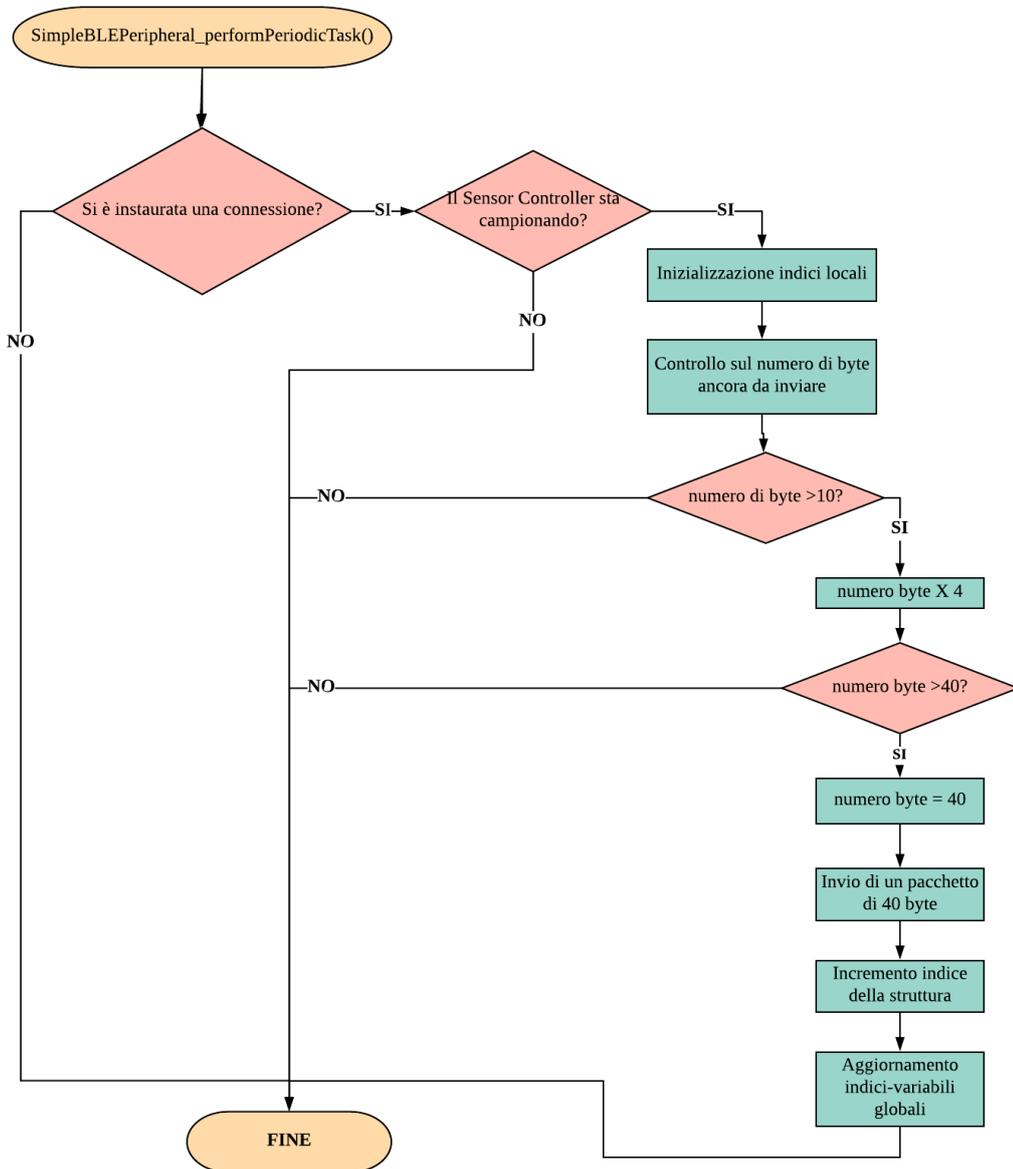


Figura 4.14: CPU principale: flowchart del “Periodic Task”.

Il “serial_port_service.c”

Tale profilo è stato implementato per permettere l’invio di dati tramite BLE ad alta velocità. Questo file contiene le funzioni che permettono lo scambio bidirezionale di dati tra il server ed il client e si è mantenuto il codice originale disponibile all’interno del progetto “SPP (Serial Port Profile) BLE Server”, aggiungendovi un protocollo di comunicazione che gestisse lo scambio di informazioni tra i vari dispositivi. In particolare si sono scelti una serie di caratteri, a cui, se inviati dalla centrale, il sistema di acquisizione risponde diversamente. Nella Tabella 4.2 è riassunto il protocollo implementato.

La funzione che gestisce la ricezione dei dati provenienti dalla centrale è la “SerialPortService_WriteAttrCB”, all’interno della quale, nel momento in cui viene accettata la richiesta del client di scrivere dei dati, vengono riconosciuti i caratteri ricevuti. Sulla base dunque di questi dati vengono avviate procedure diverse: la centrale dopo aver creato le connessioni, richiede un carattere di riconoscimento per ciascuna di esse ed i dispositivi rispondono di conseguenza; successivamente una volta avvenuta la sincronizzazione, i server inviano una stringa per confermare la conclusione dell’operazione; a questo punto la centrale con un carattere di start avvia l’acquisizione e la stimolazione, mentre tramite dei pulsanti si può gestire l’invio di caratteri per l’interruzione o per la ripresa del monitoraggio.

Tabella 4.2: Protocollo di comunicazione

Client	Server_Acquisizione	Spiegazione
“?”	“A”	Riconoscimento della connessione
Attende la conferma di procedere	“OK”	Il server è pronto ad acquisire
“S”	Avvio acquisizione	Avvio del task del Sensor Controller
“A”	Interruzione acquisizione	Interruzione del task del Sensor Controller
“R”	Ripresa acquisizione	Reset del Sensor Controller e avvio acquisizione

La connessione BLE: i parametri

I parametri della connessione BLE sono stati modificati rispetto a quelli del codice sorgente, in modo da garantire due connessioni simultanee gestite da un'unica centrale e permettere uno scambio di dati tale da non perdere informazioni. In particolare quando un dispositivo che svolge il ruolo di "central" deve gestire più di una connessione, ci sono dei limiti sull'impostazione dei parametri di connessione. Quando almeno una connessione è già stata creata, per consentire un tempo di elaborazione sufficiente per la ricerca di un nuovo dispositivo, il minimo *Connection Interval* utilizzabile è pari a (in millisecondi):

$$\text{Connection Interval (ms)} = 12,5 + 5 \cdot n \quad (4.2)$$

dove n è il numero di connessioni correnti. Ad esempio, se sono presenti due connessioni, tutte e due le connessioni devono utilizzare un intervallo di connessione minimo di 22,5 ms per consentire l'esecuzione della scansione per stabilire una nuova connessione. Inoltre per garantire una maggiore stabilità di connessione, tutte le connessioni dovrebbero essere caratterizzate dallo stesso *Connection Interval* o multipli di quello più piccolo. In letteratura vengono messi a disposizione i valori di *Connection Interval* consigliati a partire da dei test condotti per diversi numeri di connessioni. Nella Figura 4.15 è riportato anche il consumo di heap in byte, che rappresenta la dimensione massima dei blocchi di memoria assegnati simultaneamente. [51]

Number of Connections	Min Conn Interval (ms)	Heap Consumption (bytes)
1	7.5	1656
2	17.5	2572
3	22.5	3484
4	27.5	4400
5	32.5	5316
6	37.5	6232
7	42.5	7144

Figura 4.15: Valori di *Connection Interval* per diversi numeri di connessioni.

Inoltre è specificato che quando si utilizza CCS, come ambiente di sviluppo per la programmazione, il massimo numero di connessioni supportate è 6.[51] Un altro limite, che si è considerato e che influenza l'impostazione dei parametri, è relativo al periodo di esecuzione del "Periodic_Task" che, nel codice sorgente era posto pari a 2 ms, ma dipende fortemente dal *Connection Interval* nel momento in cui più dispositivi comunicano con lo stesso master. In particolare tale valore deve essere superiore all'intervallo di connessione in modo da garantire il corretto invio dei dati. Dunque di fronte a queste indicazioni si sono fatte delle prove per individuare la combinazione di parametri più adatta al corretto funzionamento del sistema di monitoraggio. Si è visto da

subito che non era possibile rispettare le condizioni sul *Connection Interval* minimo, in quanto, impostandolo pari a 22,5 ms, era necessario porre il periodo dell'invio dei dati superiore a tale valore e questo comportava una perdita di campioni. Aumentare le dimensioni del pacchetto di dati non era possibile per problemi di limitata memoria a disposizione a livello della centrale, impegnata a gestire due connessioni; a questo punto per tentativi si è cercato di individuare la combinazione di parametri funzionante diminuendo il valore del *Connection Interval* a partire da 22,5 ms e quello del periodo di invio progressivamente in modo da superare il limite hardware imposto. Tale operazione è stata condotta verificando che venissero create correttamente le due connessioni e che quest'ultime non entrassero in conflitto durante lo scambio di dati con la centrale, preservando l'integrità del segnale acquisito. Da ciò è risultato che il dispositivo che doveva essere connesso per primo, il sistema di acquisizione appunto, dovesse avere un *Connection Interval* pari a 7,5 ms e il periodo di esecuzione del "Periodic_Task" pari a 8 ms, garantendo la corretta trasmissione del segnale campionato. Il secondo slave invece, ossia lo stimolatore, avrebbe dovuto impostare un *Connection Interval* di 15 ms, multiplo di quello dell'altro dispositivo. Per quanto riguarda gli altri parametri di connessione sono rimasti analoghi a quelli di default, ad eccezione del *Supervision Timeout*, il cui valore è stato aumentato per garantire il mantenimento della connessione per tempi più lunghi anche in assenza di scambio di dati. I valori dei parametri finali sono indicati nella tabella seguente e si è fatto in modo che, tramite un opportuno comando, al momento della creazione della connessione, gli slave mandassero al master la richiesta di aggiornamento dei parametri di connessione con i valori desiderati.

Tabella 4.3: Parametri di connessione

PARAMETRI DI CONNESSIONE	Server_Acquisizione	Server_Stimolatore
Connection Interval	7,5 ms	15 ms
Supervision Timeout	10 s	10 s
Slave Latency	0	0
Advertising Interval	100 ms	100 ms

La sincronizzazione

Negli anni sono stati studiati diversi metodi per implementare una procedura di sincronizzazione all'interno delle reti wireless e, analizzandone vantaggi e svantaggi, oltre che la possibilità di realizzazione, si è deciso inizialmente di tentare di leggere il valore del clock del Bluetooth all'avvio dell'acquisizione e della stimolazione e poi periodicamente, in modo da garantire un continuo allineamento temporale tra le due operazioni. Questa poteva essere una buona soluzione, ma purtroppo si è scoperto che non era implementabile a livello software in quanto non è previsto l'accesso al clock interno in un sistema basato sul BLE. Quindi un'altra idea è stata quella di pensare di sfruttare la latenza del Bluetooth LE nel momento in cui venissero mantenute e gestite due connessioni simultanee da un solo master: infatti, se la latenza di invio-ricezione fosse stata deterministica, si sarebbe potuto conoscere il ritardo tra il modulo di stimolazione e quello di acquisizione nell'esecuzione dei comandi inviati dalla centrale e sfruttarlo per sincronizzare le loro attività. Purtroppo facendo dei test, questa possibilità è stata subito scartata dai risultati. Infatti, come già sottolineato in alcuni articoli relativi alle caratteristiche del BLE, le latenze di trasmissione ed elaborazione dati si sono dimostrate, nelle condizioni di lavoro descritte, casuali e non prevedibili. I valori di latenza sono stati ottenuti osservando sull'oscilloscopio a quattro canali (modello HDO6104) le distanze temporali (5 ms/div) tra i fronti di salita e discesa dei segnali relativi allo stato dei pin sulle schede, appositamente selezionati per segnalare l'invio e la ricezione dei dati.

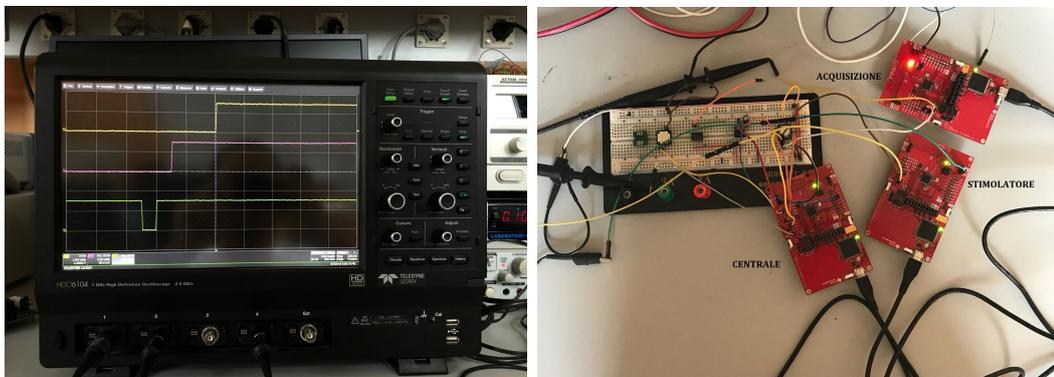


Figura 4.16: Sinistra: oscilloscopio HDO6104 a quattro canali; Destra: launchpad CC2640 alimentate e con i pin collegati alle sonde per la rilevazione dei segnali.

In particolare per lo svolgimento di questo test si sono sfruttati i pin delle schede collegati ai LED montati sulle stesse. Il master eseguiva un “toggle” del LED verde ogni qualvolta veniva trasmesso un dato a ciascuno dei due server, mentre questi ultimi lo eseguivano a loro volta sui loro LED al momento della ricezione dello stesso. Nella Figura 4.17 è mostrato un esempio di tracciato nel caso in cui il modulo di acquisizione dei PEV si è correttamente connesso per primo; la traccia gialla è relativa alla centrale, quella rosa allo stimolatore e quella azzurra al sistema di acquisizione.

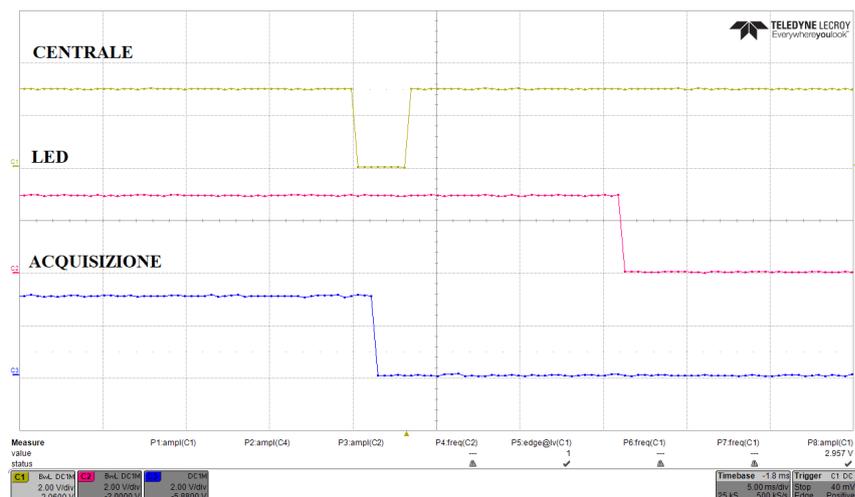


Figura 4.17: Oscilloscopio HDO6104 a quattro canali con le tre tracce rappresentanti lo stato dei pin.

La centrale invia in sequenza lo stesso pacchetto di start, per esempio, ad entrambi i server rispettando l'ordine di connessione e quest'ultimi lo ricevono con un certo ritardo che, dipende anche dal *ConnectionInterval*, ma in generale è non deterministico. Sono state eseguite diverse prove e vengono riportati alcuni risultati: il Test_A si differenzia per il fatto che il sistema di acquisizione ha creato la prima connessione, mentre nel Test_B è lo stimolatore ad essersi connesso per primo alla centrale. I valori di latenza sono riportati nella tabella in Figura 4.18 e risultano casuali, ma c'è da notare che, nonostante l'ordine di connessione sia cambiato, in quasi tutti i test il modulo di acquisizione è il primo a ricevere il dato. Questo può essere legato al fatto che il parametro *Connection Interval* è stato impostato più breve per questo dispositivo.

TEST_A: distanze (ms)	PEV-centrale	LED-centrale	PEV-LED
1°prova	1,5 ms	12,5 ms	15 ms
2°prova	4,5 ms	14,5 ms	12,5 ms
3°prova	3 ms	15,5 ms	15 ms
4°prova	4,5 ms	11,5 ms	10 ms
5°prova	3,5 ms	15 ms	15 ms
TEST_B: distanze (ms)			
1°prova	1,5 ms	17 ms	13,5 ms
2°prova	4 ms	19,5 ms	15 ms
3°prova	10,5 ms	6 ms	7 ms
4°prova	4 ms	11,5 ms	5,5 ms
5°prova	2,5 ms	12,5 ms	7 ms

Figura 4.18: Risultati delle prove di latenza nella trasmissione e ricezione dei pacchetti.

Di fronte a questi risultati, si è pensato di implementare una soluzione per la sincronizzazione che prevedesse l'inizializzazione di un timer in ciascuno dei dispositivi; questo timer è stato impostato per andare in interrupt ogni ms ed

incrementare così una variabile con l'obiettivo di tenere il conteggio del tempo trascorso dal suo avvio con precisione del ms.

Il timer inizia l'incremento all'accensione del dispositivo, ma viene resettato e ne viene azzerato il contatore nel momento in cui, tramite un pulsante collegato alla centrale ed indirettamente ai due slave, viene generato un interrupt su un pin selezionato di ciascuno dei tre chip. Questo è il punto chiave della procedura ideata perché da questo istante i timer sono liberi di correre e conteggiando i fronti di salita dell'onda proveniente da un oscillatore esterno termocompensato a frequenza inferiore a 12 MHz e con una stabilità in frequenza di almeno 0,14 ppm, essi non si discostano eccessivamente l'uno dall'altro nel conteggio; solo dopo circa 8 ore lo scostamento dovrebbe essere al più di 4 ms (equazione 4.4) e questa condizione è accettabile.

$$\Delta q = \frac{0.14}{10^6} = 0.14 \cdot 10^{-6} \quad (4.3)$$

$$T \cdot 60 \text{ min} \cdot 60 \text{ s} \cdot 1000 \cdot \Delta q = \Delta t \text{ (ms)} \quad (4.4)$$

Nell'equazione "T" rappresenta la durata in ore, "Δq" la stabilità in frequenza dell'oscillatore, mentre "Δt" lo scostamento in ms tra i timer. L'oscillatore esterno con una buona precisione è fondamentale ed è l'unico elemento hardware aggiuntivo necessario per la sincronizzazione. Esso però è stato collegato ad un pin di I/O e non direttamente al posto dell'oscillatore a cristallo del chip, in quanto a quest'ultimo è possibile connettere solo dei quarzi con una precisione in ppm non adeguata allo scopo. Considerando infatti le caratteristiche del cristallo presente sulla scheda non sarebbe garantita la sincronia nemmeno per un'ora: la sua stabilità in frequenza è pari a 80 ppm (Δt = 288 ms). Grazie però alla possibilità di comandare l'incremento del timer tramite un'onda all'ingresso di un pin qualunque del processore, si è potuta implementare questa soluzione. A seconda della stabilità in frequenza dell'oscillatore scelto, la precisione della sincronizzazione garantita è differente. In generale deve essere garantito un jitter inferiore a 5 ms e dunque in base alla durata dell'intervento la precisione minima richiesta per l'oscillatore varia.

Jitter [ms]	T intervento [h]	Precisione [ppm]
3,6	1,0	1,0
3,0	8,3	0,1
3,0	4,0	0,2

Figura 4.19: Scostamento accettabile (jitter) a seconda della durata dell'intervento e della precisione dell'oscillatore.

Una volta inserito il componente esterno aggiuntivo, la procedura di sincronizzazione è per lo più gestita via software: sono state create, all'interno del file "sync_timer.c" (Figura 4.20), delle funzioni che si occupano dell'inizializzazione del timer, della risposta all'interrupt di incremento (generato ogni ms dopo il conteggio di un certo numero di fronti di salita a seconda della frequenza dell'oscillatore) e di quella di azzeramento.

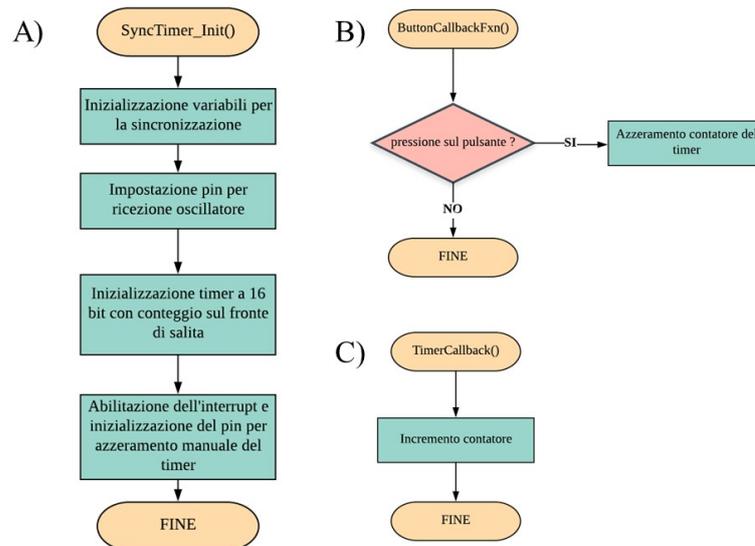


Figura 4.20: Flowchart delle funzioni usate per la sincronizzazione: A) Inizializzazione; B) Risposta alla pressione del pulsante; C) Incremento del contatore.

Grazie infatti a questa gestione dei timer, il sistema di acquisizione va a leggere il valore del contatore non appena viene avviato il task del campionamento del segnale e, prima dell'invio di un pacchetto di campioni, allega in testa ai dati tale valore. Lo stimolatore invece salva il valore del timer in corrispondenza di ogni fronte di salita dell'onda di stimolazione e lo invia alla centrale. In questo modo l'unità centrale ha sempre, per ogni gruppo di campioni, un riferimento temporale e un'informazione sull'andamento della stimolazione. Questa possibilità di sincronizzazione è stata valutata in termini di prestazioni nel capitolo 5 e si è rivelata soddisfacente; un'ultima alternativa, applicabile per allineare con la massima precisione la stimolazione con l'acquisizione dei PEV, è quella di inserire un collegamento via cavo tra il modulo di stimolazione e quello di acquisizione. Quest'opzione, seppur più solida, è stata tenuta come soluzione estrema in quanto andrebbe a compromettere la natura "wireless" dei due moduli.

4.5 L'hardware

A livello hardware per la realizzazione del sistema di campionamento del segnale EEG è stato necessario anteporre all'ADC del modulo CC2640 un sistema analogico di amplificazione e filtraggio direttamente collegato agli elettrodi. Il segnale EEG, ma in particolare i PEV, presentano un'ampiezza piuttosto ridotta (dell'ordine dei μV) e dunque è necessario un fattore di amplificazione non indifferente per poter campionare il segnale (almeno pari a 10.000 o 20.000) e un sistema di filtraggio piuttosto performante per rimuovere le componenti di rumore che risultano confrontabili in ampiezza col segnale. Inoltre per il sistema wireless con alimentazione a batteria, si è individuata una tipologia di batteria adatta. Di seguito vengono descritti il sistema di condizionamento del segnale, la tipologia di elettrodi impiegata per l'esecuzione dei test, l'oscillatore esterno per la procedura di sincronizzazione e la batteria a bottone scelta.

4.5.1 Il circuito di condizionamento del segnale

La struttura di questo circuito, come descritto in letteratura, è comune a tutti i sistemi di prelievo per EEG: si ha un amplificatore da strumentazione per la rimozione del rumore di modo comune e successivamente uno stadio di filtraggio passa-alto e quindi passa-basso per eliminare i contributi in frequenza non d'interesse. L'amplificazione del segnale, invece, è ripartita tra i diversi stadi. Per il progetto si è deciso di ricorrere ad un sistema già realizzato e testato, chiamato "ModularEEG Analog Board", prodotto dalla Olimex LTD, Bulgaria. Il diagramma a blocchi che schematizza questo circuito è mostrato nella Figura 4.21.

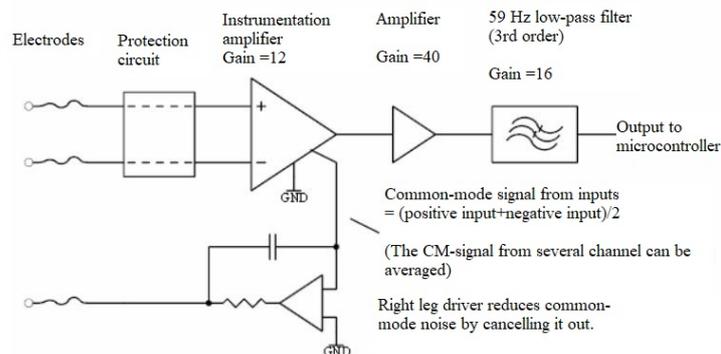


Figura 4.21: Schema a blocchi semplificato del circuito ModularEEG. [52]

Il dispositivo ModularEEG complessivamente è costituito dalla scheda analogica per il filtraggio e l'amplificazione sotto analisi ed una scheda digitale per l'elaborazione del segnale, non utilizzata in questo progetto. La scheda analogica è dotata di due canali di acquisizione ed il suo primo stadio è costituito dal circuito di protezione, il quale aiuta a limitare la corrente proteggendo i componenti del circuito stesso da tensioni continue elevate e anche la persona collegata ad esso tramite gli elettrodi. Successivamente, il segnale passa attraverso un amplificatore da strumentazione (l'INA114P) con un guadagno pari

a 12 ed un CMRR di 115 dB. [53]

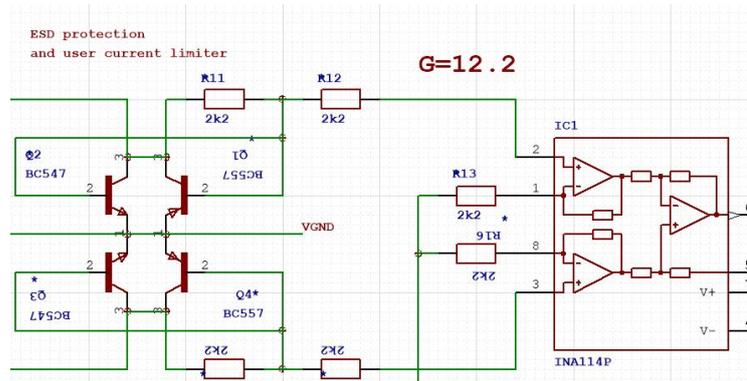


Figura 4.22: ModularEEG: circuito di protezione e amplificatore da strumentazione. [54]

Dopo questo primo stadio, il processo di filtraggio inizia con un filtro passa-alto RC con frequenza di taglio pari a 0,16 Hz per eliminare le componenti DC. Queste tensioni continue possono essere anche relativamente grandi, dell'ordine dei mV, per il fatto che alcuni materiali usati per gli elettrodi, come oro o acciaio, sono polarizzabili: ciò significa che la carica elettrica può accumularsi sulla superficie dell'elettrodo. Se non si rimuovessero queste componenti, il rischio sarebbe quello di amplificare un segnale di 200 mV centinaia di volte ed ottenere un'uscita di decine di Volt senza alcun tracciato EEG. Quindi, un secondo stadio di amplificazione aggiunge un guadagno di 40, regolabile tramite un trimmer. È importante notare come l'amplificazione viene distribuita su più stadi e alcune bande di frequenze vengano progressivamente rigettate.

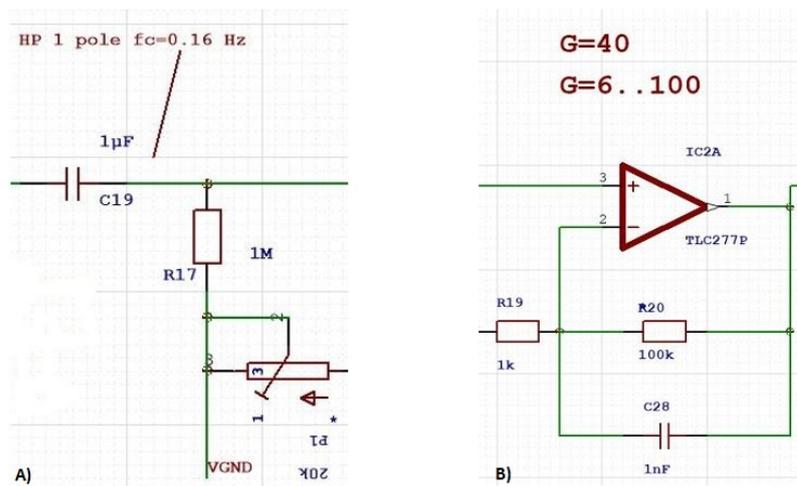


Figura 4.23: ModularEEG: A) filtro passa-alto; B) secondo stadio di amplificazione. [54]

In cascata viene implementato un ulteriore filtro passa-alto passivo, con lo stesso scopo del precedente, e infine il segnale viene amplificato 16 volte e filtrato passa-basso tramite un filtro attivo del secondo ordine di “Besselworth”,

con frequenza di taglio pari a 150 Hz, così chiamato in quanto presenta caratteristiche intermedie tra un filtro di Butterworth e un filtro di Bessel. Il ritardo di gruppo (ossia la derivata della fase rispetto alla pulsazione) è più piatto di quello di un filtro di Butterworth, ma non così piatto come quello in un filtro di Bessel. Il “ginocchio” al limite tra la banda passante e quella attenuata è più smussato di quello di un filtro di Butterworth, viceversa è più netto di quello di un filtro di Bessel. Il filtraggio è inserito per prevenire effetti di aliasing durante il campionamento del segnale; il diagramma che riporta la risposta in frequenza teorica degli stadi di filtraggio è mostrato nella Figura 4.24, ma questa è stata ottenuta considerando le prestazioni del dispositivo ModularEEG nel suo complesso, includendo quindi anche un ulteriore polo del filtro passa-basso, piazzato sulla Digital Board. Grazie a tale polo la frequenza di taglio dello stadio passa-basso sarebbe risultata pari a 59 Hz. [52]

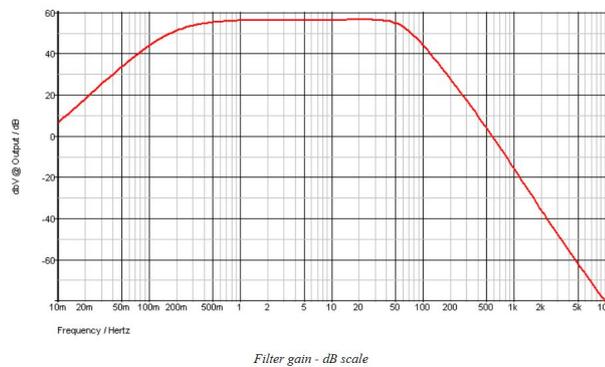


Figura 4.24: ModularEEG: diagramma del modulo della risposta in frequenza del circuito. [52]

Al di sotto della catena per l’amplificazione ed il filtraggio, si trova un terzo amplificatore che compone il circuito della gamba destra. È chiamato così per ragioni storiche: il Driven Right Leg (DRL) è, ed è stato, precedentemente utilizzato nei sistemi di acquisizione per ECG, nei quali viene collegato alla gamba destra del paziente, il più lontano possibile dal cuore. Lo scopo del DRL è quello di ridurre i segnali di modo comune come il rumore di rete a 50 Hz, abbattendoli. Tale circuito sostituisce un elettrodo di messa a terra, utilizzato nei vecchi sistemi di acquisizione per EEG, e può attenuare il rumore della rete elettrica fino a 100 volte di più rispetto a quanto può fare l’amplificatore da strumentazione da solo.

Gli operazionali utilizzati per gli stadi di amplificazione e filtraggio sono i quattro TLC277P, i quali, come i due INA114P, vengono alimentati a 5 V.[53][55] Tale circuito è stato quindi sfruttato solo per delle prove preliminari con l’evaluation board del CC2640, poi si sono studiate delle modifiche per renderlo alimentabile a 3 V tramite una batteria.

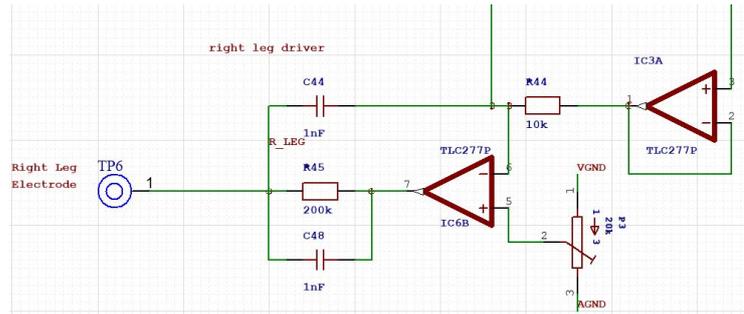


Figura 4.25: ModularEEG: Driven Right Leg. [36]

L'amplificazione nominale complessiva per ciascun canale risulta pari a 7.800 circa, ma è possibile modificarla andando ad agire sui trimmer che si hanno in corrispondenza del secondo stadio di amplificazione su entrambi i canali. Il consumo stimato per questa scheda analogica è di circa 17 mA, ottenuto tramite la seguente formula che somma i contributi dei componenti attivi presenti nel circuito:

$$\text{Consumo ModularEEG} = (2,2 \text{ mA} \cdot 2) + (3,2 \text{ mA} \cdot 4) = 17,2 \text{ mA} \quad (4.5)$$

All'uscita di questo circuito, il segnale è pronto per l'acquisizione da parte del convertitore analogico-digitale, presente sulla CC2640R2 Launchpad Board.

4.5.2 Gli elettrodi

Il mezzo fondamentale per l'acquisizione del segnale EEG sono gli elettrodi; ne esistono di diverse tipologie e materiale, ma i più adatti e consigliati per quest'applicazione sono quelli in argento (Ag), argento-clorurato (AgCl) o oro (Ag/Au). Si tratta di elettrodi a disco o a coppetta, che richiedono l'applicazione di un gel per garantire un buon contatto elettrodo-cute.



Figura 4.26: Elettrodi d'oro a coppetta e pasta gel per EEG. [56]

L'impedenza degli elettrodi deve essere contenuta tra 100 Ω e 5 k Ω , altrimenti l'ampiezza del segnale EEG viene attenuata; tale parametro può essere valutato, misurando il flusso di corrente attraverso gli elettrodi a diverse frequenze. Si è valutata l'impedenza della pasta gel utilizzata immergendovi due elettrodi e, valutando il flusso di corrente attraverso il mezzo, si è ottenuto un valore dell'ordine del k Ω , piuttosto elevato ma accettabile. Per le prove di laboratorio

si è ricorso agli elettrodi dorati a coppetta a disposizione e si è applicata la pasta per EEG, appena citata, per migliorare il contatto elettrodo-cute.

4.5.3 Componenti aggiuntivi

Per la realizzazione del modulo di acquisizione dei PEV oltre al microprocessore con l'antenna per la comunicazione ed il circuito di condizionamento del segnale, è stato necessario aggiungere ai componenti presenti sulla CC2640 LaunchPad XL un oscillatore esterno termocompensato per il pilotaggio del timer di sincronizzazione. Le specifiche per questo componente derivano dalla necessità di avere una buona precisione della sincronizzazione, dal voler alimentare a batteria il sistema e dalla necessità di rispettare i limiti software di programmazione dei timer. Per quanto riguarda la frequenza di lavoro dev'essere al più pari a 12 MHz in quanto i timer interni al chip possono incrementare in corrispondenza dei fronti di salita di un'onda all'ingresso di un pin solo se la frequenza di quest'onda è inferiore ad $1/4$ di quella di lavoro del sistema (24 MHz internamente raddoppiati a 48 MHz). I consumi devono essere ridotti per un sistema alimentabile a batteria (<10 mA) e la tensione di alimentazione massima deve essere inferiore a 3 V; infine per garantire la sincronizzazione desiderata è necessaria una stabilità in frequenza di almeno 0,14 ppm. Non avendo però trovato nessun oscillatore con la precisione richiesta che venisse alimentato a tensioni inferiori a 3,3 V, si è scelto il modello ECS-TXO-2520 che soddisfaceva solo in parte i requisiti richiesti: una frequenza di 10 MHz, un'alimentazione di 2,7 V, un consumo di 4 mA, ma una stabilità in frequenza di soli 2,5 ppm.[57] Con questa precisione si ha un jitter di 9 ms già dopo un'ora dal suo avvio, quindi non è accettabile di per sé per l'applicazione prevista, ma per effettuare delle prove di verifica del funzionamento del circuito e del codice si è deciso comunque di utilizzare questo componente. Per poter ricorrere ad oscillatori più performanti e adatti allo scopo, sarebbe stato necessario l'inserimento di una seconda batteria ed al momento questo non era previsto. Durante i test il componente ECS-TXO-2520 è stato collegato ad un pin del CC2640 ed ha permesso la verifica della procedura di sincronizzazione tra i dispositivi.



Figura 4.27: Oscillatore TCXO per la procedura di sincronizzazione. [57]

Si è anche utilizzato un pulsante Omron B3F collegato ad un pin di interrupt di ciascuno dei tre moduli per l'azzeramento del timer al momento dell'avvio della procedura di monitoraggio dei PEV.



Figura 4.28: Pulsante Omron B3F. [58]

4.5.4 I consumi e la batteria

Sulla base delle caratteristiche dei componenti aggiuntivi collegati al chip e delle indicazioni fornite in un apposito documento della Texas [59], si sono stimati i consumi del modulo di acquisizione in modo da garantire una durata di circa 8-10 h. In particolare si è considerato il “Bluetooth Power Calculator” che valuta il consumo del Bluetooth nel caso dell’implementazione più semplice del profilo “peripheral” per giorno (24 h) e ad esso si possono aggiungere i consumi previsti per l’applicazione specifica (assorbimento del processore ed del circuito di condizionamento). I valori di corrente relativi alle diverse fasi dell’ “advertising” e dello stato di connessione sono stati valutati facendo in modo che sul chip CC2650, della stessa famiglia di quello utilizzato nel progetto, fosse in esecuzione solo l’applicazione d’esempio “simple_peripheral”, ulteriormente semplificata eliminando operazioni aggiuntive così da valutare i consumi del solo stack del BLE. Quindi con un DC Power Analyzer e con un dispositivo su cui fosse implementato il progetto “HostTest” per creare la connessione, sono state condotte le misure dei consumi dei processi che avvengono in corrispondenza degli “advertising event” e dei “connection event”. [59]

	State	Time [μs]	Current [mA]	Comments
1	pre-processing	1160	3.26	RTOS wake-up, radio setup, XTAL guard time
2	Radio preparation	101	4.3	Radio is turned on and in transition to TX
3	TX	168	7.47	The radio transmits an advertisement packets with 3 bytes data on Channel 37. Time is dependent on amount of transmitted data
4	TX to RX transition	112	4.66	TX to RX transition
5	RX	184	6.47	Time depends on advertising interval and SCA
6	RX to TX transition	370	3.43	RX to TX transition
7	TX	168	7.47	The radio transmits an advertisement packets with 3 bytes data on Channel 38. Time is dependent on amount of transmitted data
8	TX to RX transition	112	4.66	TX to RX transition
9	RX	184	6.47	Time depends on advertising interval and SCA
10	RX to TX transition	370	3.43	RX to TX transition
11	TX	168	7.47	The radio transmits an advertisement packets with 3 bytes data on Channel 39. Time is dependent on amount of transmitted data
12	TX to RX transition	112	4.66	TX to RX transition
13	RX	184	6.47	Time depends on advertising interval and SCA
14	Post-processing and going to standby	685	2.45	BLE protocol stack processes the received packets and sets up the sleep timer in preparation for the next event. And then going to standby afterwards

Figura 4.29: Analisi dello stato di “advertising event”. [59]

	State	Time [μ s]	Current [mA]	Comment
1	Pre-processing	1165	3.22	RTOS wake-up, radio setup, XTAL guard time
2	Radio preparation	132	3.99	Radio is turned on and in transition to RX
3	Recieve (RX)	129	6.48	The radio receiver listens for a packet from the master. Time depends on connection interval and SCA.
4	RX to TX transition	149	5.49	RX to TX transition
5	Transmit (TX)	90	7.66	The radio transmits a packet to the master on one of the 37 channels. Time is dependent on the amount of transmitted data
6	Post-processing and going to standby	775	2.59	BLE protocol stack processes the received packets and sets up the sleep timer in preparation for the next event. And then going to standby afterwards

Figura 4.30: Analisi dello stato di “connection event”. [59]

Questo strumento di calcolo è stato utile per indagare la durata della batteria per diversi valori di *Connection interval*, parametro che influisce in particolare sugli di stati di “advertising” e di connessione, ma anche per avere una stima della vita del dispositivo nel suo complesso aggiungendovi un termine di “Custom application current” valutato sulla base dei consumi dei componenti aggiuntivi presenti e della complessità dell’applicazione implementata. Innanzitutto si sono inseriti i valori dei parametri di connessione impostati (*Connection Interval* = 7,5 ms, *Advertising Interval* = 100 ms) e le caratteristiche di una tipica batteria a bottone (tensione erogata = 3 V, capacità della batteria = 150 mAh). Quindi si sono ipotizzati i consumi delle parti connesse al modulo BLE: l’oscillatore esterno termocompensato ECS-TXO-2520 a 10 MHz ha un consumo tipico di 4 mA [57]; il circuito di condizionamento assorbe una corrente dell’ordine dei 17 mA circa (2,2 mA per ciascun INA114 [53]; 3,2 mA per ciascun TLC277P [55]). Quest’ultimo termine è stato verificato sperimentalmente e si è ottenuto un consumo di 10 mA, inferiore a quanto previsto da datasheet. Infine si ha ancora l’assorbimento del microprocessore che dipende dall’applicazione implementata. Il programma realizzato ricorre all’ADC ed al Sensor Controller per il campionamento del segnale e questo comporta un consumo aggiuntivo teorico di 0,66 mA per il primo e di 0,4 mA per il secondo [47]; inoltre al “simple_peripheral” si è aggiunto il profilo del “serial port service” per una comunicazione BLE ad alta velocità e questo determina un aumento della memoria impiegata e quindi anche dei consumi dello stack del BLE stimati dal “Bluetooth Power Calculator”. Per avere una stima del consumo globale dovuto all’implementazione software, si è misurata la corrente assorbita dal chip durante l’esecuzione dell’applicazione: la scheda, dopo aver disconnesso il chip CC2640 dal processore usato per programmarla e dai LED montati sulla scheda stessa, è stata alimentata a 3,3 V direttamente tramite l’alimentatore da banco (modello GW-Instek GPS 4303) e si è posto in serie il multimetro (modello HP 34401A) per la misura di corrente. Nella Figura 4.31 è graficato l’andamento della corrente assorbita dal chip.

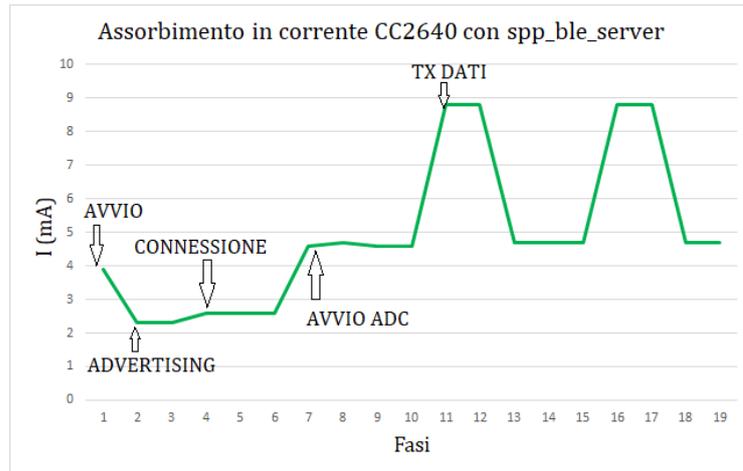


Figura 4.31: Valutazione della corrente assorbita dal chip CC2640.

Appena alimentato, il processore mostra un consumo di 3,9 mA, quindi passa nella modalità di “advertising” assorbendo 2,3 mA, crea la connessione con il master ed a questo punto il consumo si stabilizza intorno a 2,6 mA. Nel momento in cui viene premuto il pulsante per la sincronizzazione e quindi per l’avvio dell’acquisizione, si ha un assorbimento di 4,7 mA. In questa fase è attivo il Sensor Controller, l’ADC per il campionamento e la CPU principale per il salvataggio dei dati in SRAM; allo stesso tempo però si avvia la trasmissione dei dati e questo comporta periodicamente un aumento del consumo fino a circa 9 mA. Ne risulta che il microprocessore arriva ad assorbire 9 mA a tratti e dunque per ricavare una stima della durata della batteria, si è considerato questo valore come consumo dell’applicazione sul chip. A questo punto sommando i contributi delle diverse parti, si è potuta avere un’idea del consumo complessivo del modulo di acquisizione e tale valore è stato inserito nel calcolatore a disposizione come termine di corrente sotto la voce “Custom Application” (Figura 4.32).

$$Custom\ Application = 10\ mA + 4\ mA + 9\ mA = 23\ mA \quad (4.6)$$

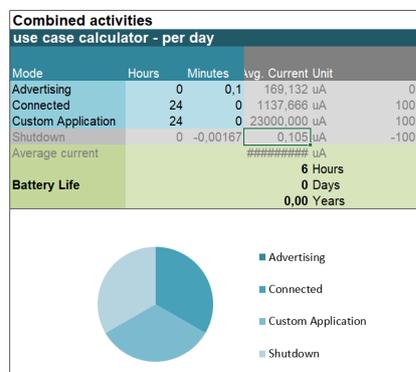


Figura 4.32: Valutazione della durata della batteria con calcolatore. [60]

Dopo queste valutazioni si è ricercata una batteria a bottone con una tensione nominale di 3 V, che garantisse un'autonomia minima di 8-10 ore (durata massima in media di un intervento di neurochirurgia) e che fosse di piccole dimensioni. Tra i diversi modelli disponibili si è individuata come batteria adeguata agli scopi, la CR2032 della Sony in Litio-Diossido di Manganese con le specifiche indicate in Figura 4.33.

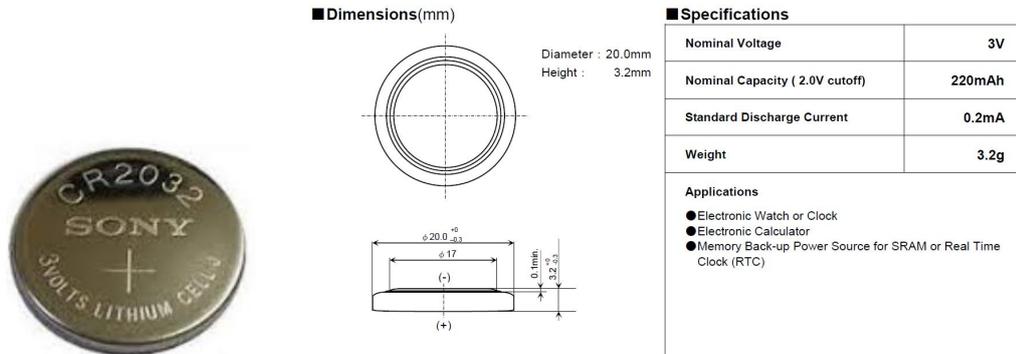


Figura 4.33: Batteria a bottone Sony CR2032. [62]

Tale batteria è quella che presentava il miglior rapporto tra capacità effettiva e capacità stimata in uno studio di analisi su alcune batterie CR2032 di diverse marche.[63] Essa presenta un cut off di 2 V ed inoltre, col carico costituito dal sistema, da datasheet arriva a garantire una capacità di circa 130 mAh.[62]

$$Durata\ della\ batteria = \frac{130\ mAh}{23\ mA} = 5,5\ h \quad (4.7)$$

Si è quindi ottenuta una durata del dispositivo di 5,5 h, valore inferiore a quello richiesto nelle specifiche (8 h); tuttavia il dispositivo di acquisizione sarà composto da componenti a basso consumo ed alimentabili a 3 V e dunque, per quanto riguarda la vita del sistema, questa dovrebbe essere maggiore. Innanzitutto l'INA114 del circuito di condizionamento verrà sostituito con l'INA333 che presenta caratteristiche analoghe in termini di rumore (1 μV_{pp} nella banda 1-10 Hz) e di CMRR (valore minimo intorno a 100 dB), ma lavora a tensioni più basse e consuma decisamente meno (50 μA contro 3 mA). [61] Per quanto riguarda i restanti stadi di amplificazione e filtraggio, gli integrati TLC277P verranno sostituiti dagli OPA2388 caratterizzati da un rumore nella banda 1-10 Hz di 0,14 μV_{pp} , una tensione di alimentazione compresa tra 2,5 V e 5 V ed un assorbimento di corrente di 1,7 mA per amplificatore. Ripetendo il calcolo con questi valori, il consumo del circuito di condizionamento a livello teorico risulterà di circa 12 mA e quello del dispositivo nel suo complesso, tenendo conto delle misure e valutazioni precedenti, di 25 mA; la durata della batteria risulterebbe ancora di 5 h, ma probabilmente i consumi effettivi della parte analogica dovrebbero essere inferiori a quelli teorici indicati da datasheet come riscontrato nel caso della scheda ModularEEG.

$$Consumo\ teorico = 12\ mA + 4\ mA + 9\ mA = 25\ mA \quad (4.8)$$

$$Durata\ della\ batteria = \frac{130\ mAh}{25\ mA} = 5\ h \quad (4.9)$$

La soluzione migliore, per poter garantire la durata del dispositivo richiesta, sarebbe quella di prevedere l'inserimento di un DC DC converter, che permetta di far lavorare la batteria a 2 V e di ricavare i 3 V, necessari al funzionamento del sistema, sfruttando l'intera capacità della batteria (220 mAh).

Capitolo 5

Test e risultati

Per la caratterizzazione delle diverse parti del sistema di acquisizione del segnale EEG sono stati condotti numerosi test progressivi per validarne il funzionamento. Innanzitutto si è studiato e testato il circuito di condizionamento montato sulla scheda ModularEEG per un corretto campionamento del segnale, quindi si è verificata la comunicazione Bluetooth tra i tre dispositivi, si è messo insieme e testato l'intero prototipo del sistema di acquisizione ed infine si è validato il metodo di sincronizzazione proposto.

5.1 Caratterizzazione del circuito di condizionamento

Data la scarsa documentazione a disposizione sul funzionamento della ModularEEG Analog Board, se ne sono analizzate le caratteristiche eseguendo dei test di acquisizione di un segnale proveniente dal generatore di segnali disponibile nel laboratorio (modello Keithley 3390). Per ottenere un segnale dell'ordine dei μV all'ingresso del circuito, si è ricorso ad un partitore 1 : 9.500 realizzato tramite delle resistenze della serie oro di cui due da $470\text{ k}\Omega$ inserite direttamente sulle boccole d'uscita del generatore e una da $100\ \Omega$ collegata alle precedenti ed ai capi della quale si è prelevato il segnale; per la visualizzazione del segnale all'uscita della scheda, invece, si è utilizzato l'oscilloscopio Tektronix DPO2012. Innanzitutto si è analizzata la risposta in frequenza effettiva del circuito con una semplice sinusoide a frequenze diverse di ampiezza pari a 800 mV (circa $87\ \mu\text{V}$ grazie al partitore); il risultato dei test è riportato nel grafico nella Figura 5.1. La risposta è di tipo passa-banda grazie alla cascata di due filtri passa-alto seguiti da un filtro passa-basso del secondo ordine, con un'amplificazione in banda passante settata a 86 dB (circa 20.000). Correttamente si osserva un polo intorno a $0,2\text{ Hz}$ ed un secondo polo intorno a 150 Hz ; quest'ultimo valore differisce da quello indicato nelle caratteristiche del sistema ModularEEG, ma è stato verificato che sulla scheda analogica in uso manca un polo del filtro passa-basso che avrebbe portato ad avere una frequenza di taglio più bassa (59 Hz nominale).

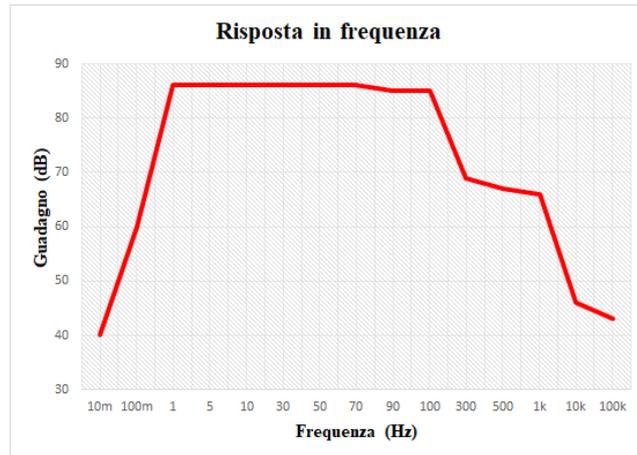


Figura 5.1: Risposta in frequenza sperimentale.

Questo ha dimostrato la necessità di restringere la banda passante di questo circuito con alcune modifiche componentistiche valutate successivamente, prima si è caratterizzata e studiata la scheda originale. Si è dunque analizzata la qualità del filtraggio e dell'amplificazione e per questo si è ricorso alla scheda di acquisizione della National Instrument NI USB 6259, gestita tramite un codice Labview, in modo da avere il segnale digitalizzato e nella Figura 5.2 sono mostrati i collegamenti tra il circuito e tale scheda.

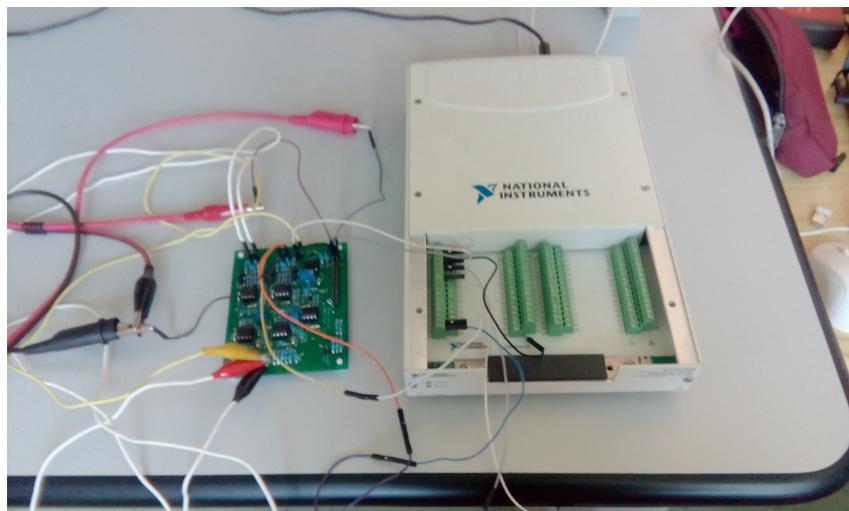


Figura 5.2: “ModularEEG Analog board” collegata alla scheda di acquisizione NIDAQ.

Il circuito di condizionamento è stato alimentato a 5 V tramite un alimentatore da banco (modello GW-Instek GPS 4303) e si sono portati anche i 2 V per il riferimento di Virtual Ground (+2 V rispetto all'Analog Ground). Il codice Labview usato per il campionamento è piuttosto semplice: tramite il modulo DAQ si è programmata la scheda per l'acquisizione della tensione in input su un canale analogico alla frequenza di 1 kHz e, utilizzando, un apposito modulo di scrittura su file, i dati sono stati salvati in un documento Excel. I

campioni così ottenuti sono stati importati su Matlab per visualizzarli su un grafico e processarli. In Figura 5.3 è mostrato il risultato del campionamento di un impulso proveniente dal generatore, di ampiezza $10 \mu\text{V}$ (100 mV divisi per 10.000), frequenza 2 Hz e durata del tratto di “on” pari a 100 ms ; ne risulta che l’amplificazione del sistema di condizionamento, dopo aver agito sui trimmer in modo da portarla al massimo e tenendo conto della generazione di overshoot e undershoot, è correttamente risultata pari a circa 20.000 ($0.22 \text{ V} / 10 \mu\text{V}$) e l’attenuazione del rumore non così buona.

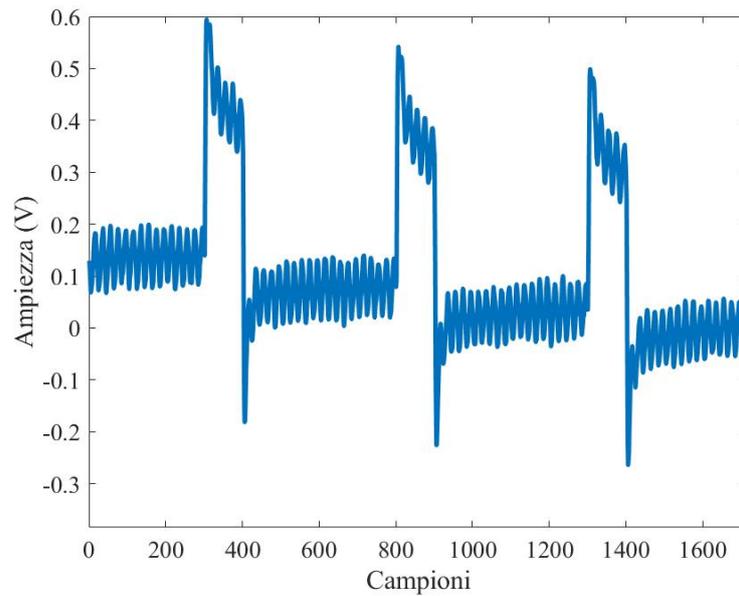


Figura 5.3: Impulso acquisito col ModularEEG Analog board.

Dopo aver fatto prove di questo tipo per diverse ampiezze del segnale in ingresso, si è ancora valutata l’amplificazione minima e si è ottenuto un guadagno di circa 1.100 .

5.2 Prove di acquisizione dei PEV con la scheda ModularEEG

Pur essendo l'entità del rumore sovrapposto al segnale considerevole, si è deciso comunque di tentare l'acquisizione del segnale EEG con PEV tramite questo circuito. Per la stimolazione si è ricorso a degli smart glasses della Epson (Figura 5.4), mentre per il prelievo del segnale si sono utilizzati gli elettrodi dorati a coppetta. Gli *Epson Moverio BT-200* sono degli occhiali dotati di due piccoli schermi in corrispondenza delle lenti, che mostrano un pattern a scacchiera nel momento in cui si avvia la stimolazione tramite un'applicazione Android presente sullo smartphone ad essi collegato. Inoltre sono dotati di un cavo attraverso il quale può correre un segnale audio generato al momento dell'inizio del periodo di stimolazione e che, opportunamente amplificato, risulta utile per la sincronizzazione tra lo stimolatore ed il sistema di acquisizione. Si è inizialmente optato per un prelievo a singolo canale secondo il Sistema 10-20 con l'elettrodo attivo in Oz e l'elettrodo di riferimento in Fpz, mentre l'elettrodo della gamba a destra, sostituendo l'elettrodo di terra, è stato posizionato sul lobo dell'orecchio sinistro del volontario (come mostrato nella Figura 5.4).



Figura 5.4: Elettrodi posizionati su un volontario.

Siccome si è aggiunto il segnale audio in ingresso alla NIDAQ per allineare l'acquisizione con la stimolazione, si è selezionato un secondo canale analogico di input nel modulo DAQ del progetto Labview. In questo modo il segnale EEG campionato è stato processato in Matlab: dopo esser stato allineato col segnale audio, è stato sottoposto ad un ulteriore filtraggio digitale e poi, attraverso la tecnica dell'averaging, si è cercato di estrarre i potenziali evocati, ma i risultati non si sono rivelati soddisfacenti. Di seguito vengono illustrati i vari passaggi di elaborazione del segnale eseguiti su Matlab. Per attenuare ulteriormente il rumore sono stati implementati due filtri di Chebychev di ordine 6: un passa-alto ed un passa-basso in cascata per selezionare la banda di interesse nel segnale EEG (1-30 Hz). Le caratteristiche di questi filtri in termini di modulo e fase sono mostrati nella Figura 5.5. Si può inoltre osservare il contributo spettrale del segnale prima e dopo il filtraggio per valutare l'efficacia di questo passaggio: dalla Figura 5.7 risulta evidente che prima del filtraggio si ha una componente di rumore di rete a 50 Hz eccessiva, ma questo è comprensibile visto che la frequenza di taglio del filtro passa-basso analogico era stata valutata intorno a 150 Hz.

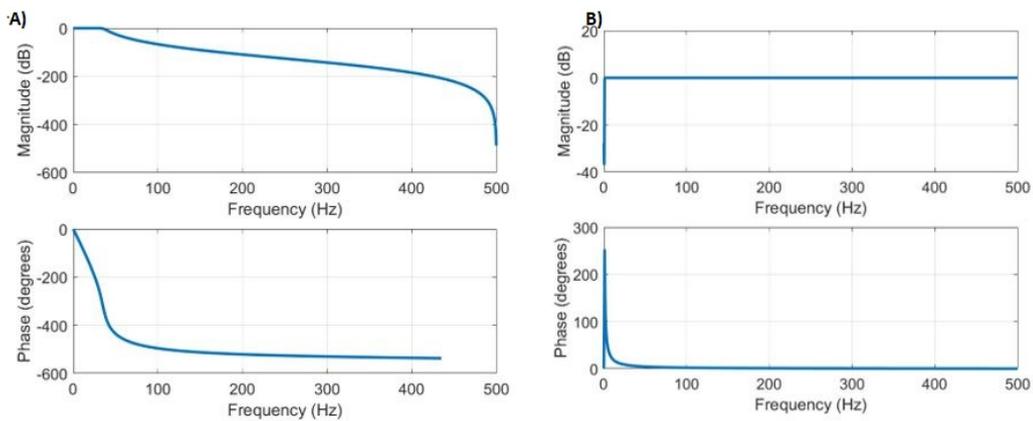


Figura 5.5: A) Filtro passa-alto di Chebychev; B) Filtro passa-basso di Chebychev.

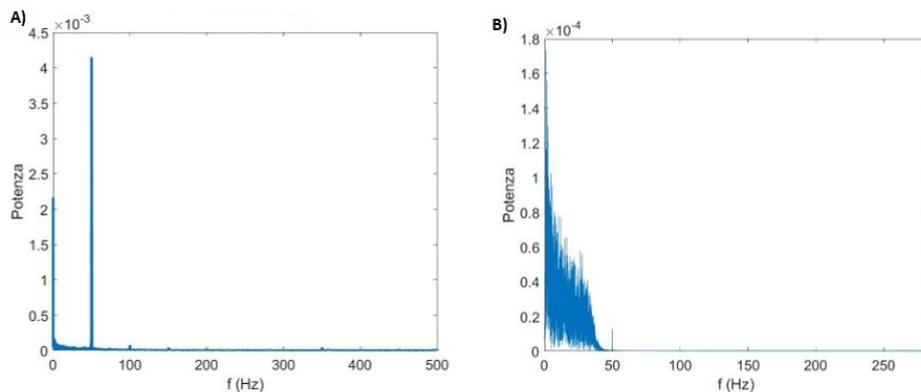


Figura 5.6: A) Contributo spettrale del EEG pre-filtraggio; B) Contributo spettrale del segnale EEG post-filtraggio.

Il segnale audio e il segnale EEG acquisiti ed il risultato del filtraggio sul segnale stesso sono mostrati nella Figura 5.7.

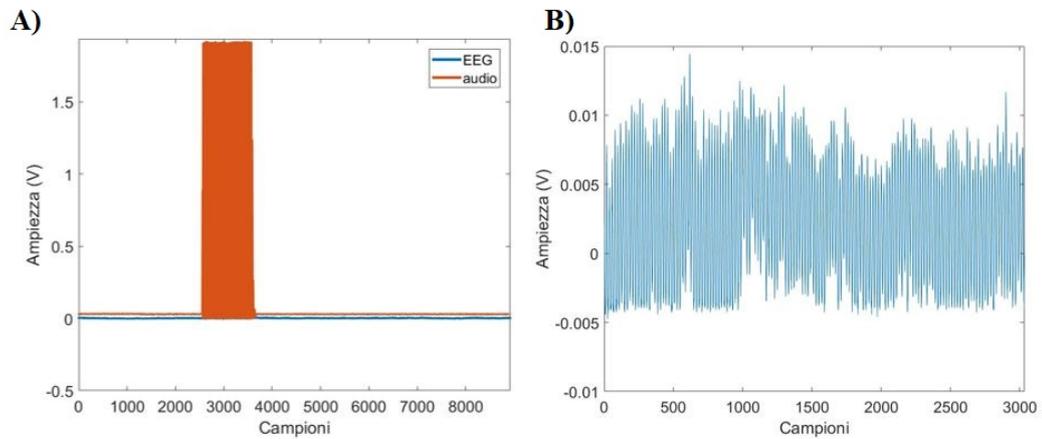


Figura 5.7: A) Segnale audio ed EEG sovrapposti prima del filtraggio; B) Segnale EEG allineato e filtrato.

A questo punto il segnale EEG è stato suddiviso in epoche da 500 ms in quanto la frequenza dello stimolo degli smart glasses era pari a 2 Hz e poi si è proceduto con l'averaging tra le diverse epoche in modo da attenuare il rumore casuale ancora sovrapposto ed estrarre la risposta evocata, ma purtroppo dai risultati (Figura 5.8) non si può dedurre che sia presente la risposta evocata.

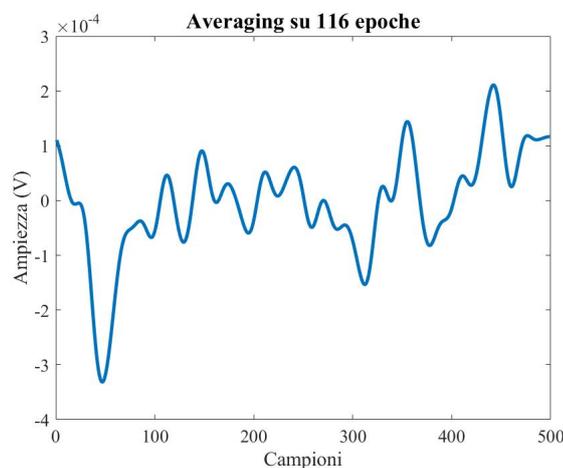


Figura 5.8: Risultato dell'averaging.

Si sono ripetute più prove cercando di ottimizzare i contatti e minimizzare tutte le sorgenti di disturbo provenienti dall'ambiente circostante, ma non si è riusciti ad ottenere delle forme d'onda riconducibili ai PEV. Quindi si è deciso di cambiare il test set, ricorrendo ad un semplice LED verde (modello HLMP-CM1A-560DD) ad alta intensità (45.000 mcd a 20 mA [64]) e alimentato da un generatore di segnali tramite una resistenza da 47Ω per la stimolazione e all'oscilloscopio Agilent 54622D in modalità averaging per l'acquisizione del

segnale con frequenza di campionamento di 4 kHz. Grazie all'uscita "SYNC" del generatore di segnali, è stato possibile implementare una soluzione precisa di sincronizzazione tra la stimolazione e l'acquisizione: si è infatti prelevata anche la forma d'onda del generatore che alimentava il LED e si è triggerato l'averaging sul suo fronte di discesa (corrispondente all'accensione del LED in questo caso). Il LED in Figura 5.9 è stato alimentato con un'onda quadra alla frequenza di 2 Hz, ampiezza 2 Vpp e duty cycle del 70% all'uscita del generatore di segnali e il volontario ha posto gli occhi ad una distanza di circa 15 cm dal LED. Per quanto riguarda il piazzamento degli elettrodi si è mantenuto l'elettrodo attivo in Oz, il riferimento in Fpz e l'elettrodo di massa del DRL sul lobo dell'orecchio sinistro (A1).

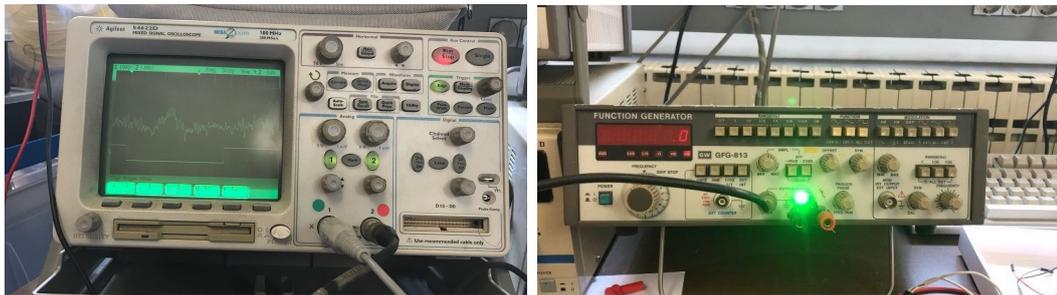


Figura 5.9: A sinistra: oscilloscopio con forma d'onda dopo averaging su 64 epoche. A destra: LED alimentato direttamente dal generatore.

L'epoca di tracciato EEG ottenuta sull'oscilloscopio è risultata molto disturbata, ma si è riusciti ad individuare una risposta circa 100 ms dall'inizio dello stimolo (Figura 5.10); quindi si sono estratti i dati e si è ancora eseguita un'elaborazione su Matlab con filtraggio digitale per avere conferma del risultato.

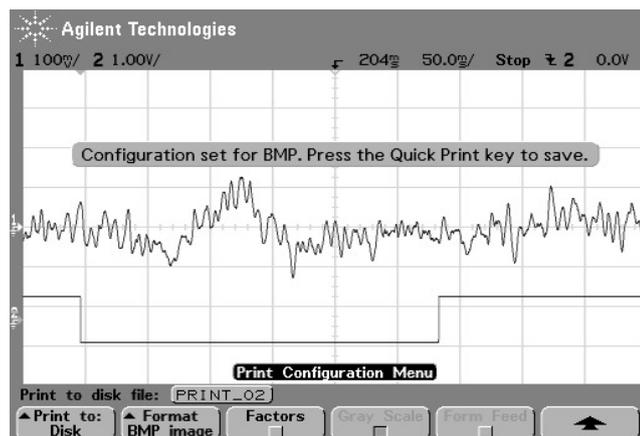


Figura 5.10: Tracciato EEG di 500 ms dopo l'averaging in alto e forma d'onda di stimolazione in basso.

Il processing in digitale includeva solo il filtro passa-basso di Chebychev di ordine 6 con frequenza di taglio pari a 30 Hz ed un'analisi spettrale del tracciato. Infatti il contributo principale di rumore derivava dal disturbo a 50 Hz e, una volta rimosso, si è subito riconosciuto un picco positivo riconducibile al P2 dei PEV da flash (con latenza tipica di 120 ms) con un'ampiezza di 5 μV (tenendo conto di un'amplificazione di 20.000).

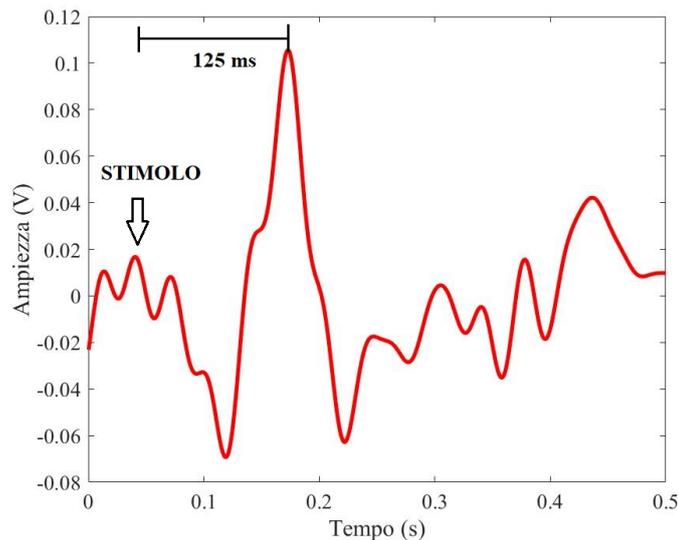


Figura 5.11: P2 ben distinguibile nel tracciato.

Un'altra prova si è basata invece sull'utilizzo di un programma che generava su uno schermo un pattern a scacchiera con un'inversione ogni 500 ms. Il posizionamento degli elettrodi è rimasto invariato, si è solamente utilizzata una fascetta per favorirne l'aderenza (Figura 5.12); il segnale è stato campionato nuovamente tramite oscilloscopio in modalità averaging e per la sincronizzazione si è ricorso ad un segnale audio generato dal programma stesso in corrispondenza di ogni inversione del pattern. Il tracciato risultante dall'averaging sull'oscilloscopio è stato ancora sottoposto ad un passaggio di filtraggio passa-basso digitale su Matlab come nel caso precedente. Nonostante sia cambiato il metodo di stimolazione (pattern-reversal) la risposta evocata ha rivelato caratteristiche molto simili a quella ottenuta con il metodo di stimolazione precedente e, anche in questo caso, si è potuto ipotizzare la presenza di un picco positivo di ampiezza 6 μV (Figura 5.13). Non è però stato possibile fare valutazioni di latenza fondate perché l'istante di inversione del pattern non era definito con precisione dal segnale audio e dunque si è individuato un riferimento approssimativo per fare un calcolo del ritardo, senza però poter formulare ipotesi plausibili sulla natura della risposta.



Figura 5.12: Volontario sottoposto a stimolazione del tipo pattern-reversal.

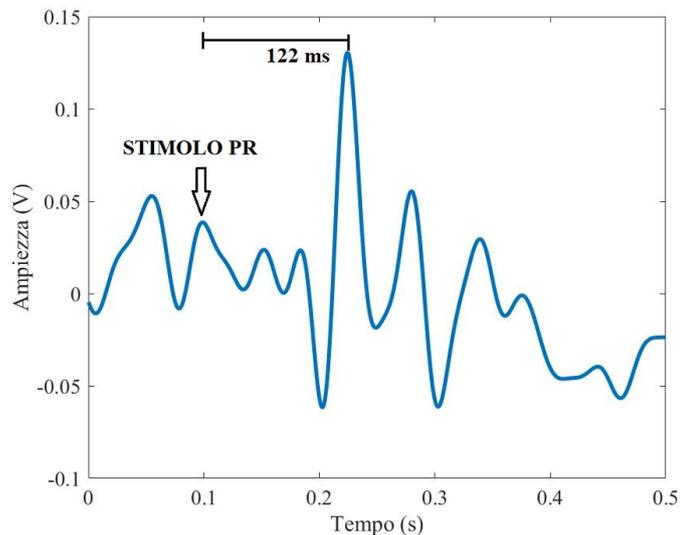


Figura 5.13: Possibile P100 da pattern-reversal.

5.2.1 Modifiche alla scheda ModularEEG e nuovi test

Siccome la maggior parte delle prove eseguite ha dato un esito negativo a causa della presenza di un elevato rumore di rete sovrapposto, si è deciso di andare a modificare la frequenza di taglio del filtro passa-basso analogico presente sulla scheda ModularEEG sostituendo i condensatori, ma non le resistenze in modo da preservare l'amplificazione della catena. In particolare si è cercato di abbassare la frequenza di taglio inserendo un condensatore da 100 nF in sostituzione di quello da 33 nF e uno da 680 nF al posto del condensatore da 220 nF. Una volta eseguita la modifica, è stata analizzata la nuova risposta in frequenza del circuito mostrata nella Figura 5.14.

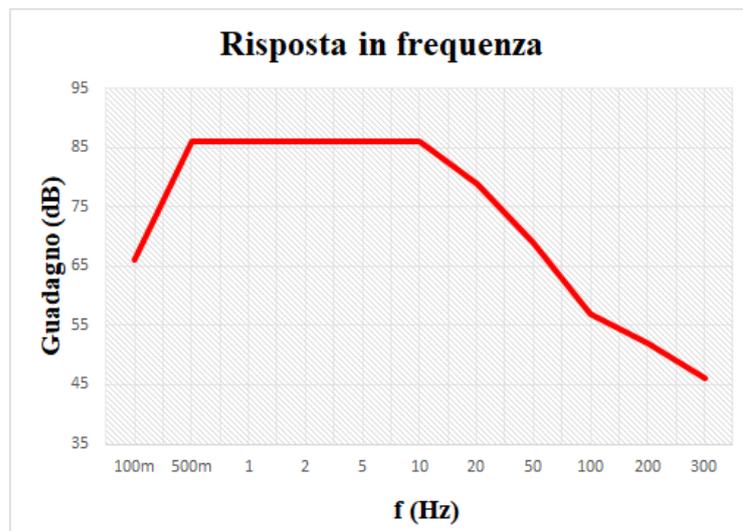


Figura 5.14: Risposta in frequenza del circuito di condizionamento con modifica dei condensatori.

Si osserva che a 50 Hz si ha un'attenuazione di 14 dB rispetto alla massima amplificazione in banda passante (86 dB corrispondente ad un fattore 20.000) e questo avrebbe dovuto migliorare la qualità del segnale campionato. I test successivi eseguiti hanno infatti dato un esito positivo. Per quanto riguarda il test set si è sempre utilizzato l'oscilloscopio Agilent 54622D per l'acquisizione in modalità averaging su 64 epoche con trigger sulla forma d'onda di stimolazione uscente dal generatore di segnali e agente sullo stesso LED indicato precedentemente. La forma d'onda è stata settata con ampiezza di 2 Vpp, frequenza di 2 Hz circa con il LED acceso per 100 ms (duty-cycle del 10%). L'elettrodo attivo è sempre stato posto in Oz e l'elettrodo del DRL in A1, mentre l'elettrodo di riferimento è stato posizionato in Fz. Il volontario ha avvicinato il viso al LED ad una distanza di 20 cm.

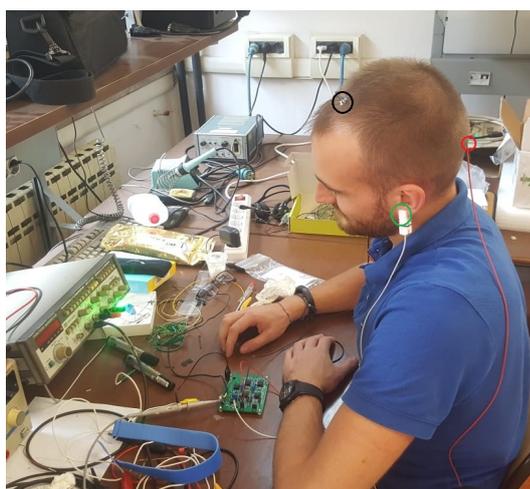


Figura 5.15: Volontario pronto per i test.

Nella Figura 5.16 è riportato un esempio di risultato con questo tipo di stimolazione: in verde si ha l'onda di accensione del LED riscalata in ampiezza di un fattore 10, mentre in blu si osserva il segnale EEG con un picco riconducibile alla risposta evocata di ampiezza $7,5 \mu\text{V}$. Il segnale è stato anche successivamente filtrato passa-basso su Matlab col programma usato nei casi precedenti, ma la presenza del PEV è piuttosto chiara anche senza questo passaggio.

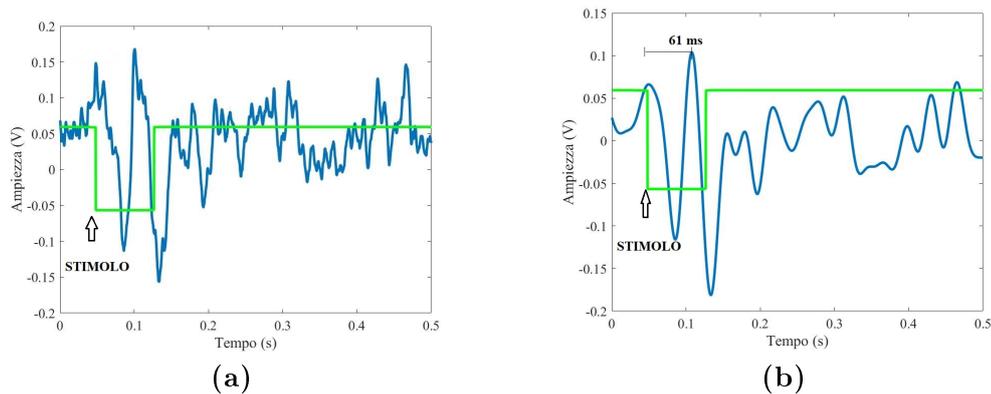


Figura 5.16: (a) Segnale grezzo dopo averaging; (b) Segnale dopo averaging filtrato passa-basso.

Tuttavia, siccome la latenza è risultata decisamente ridotta (di circa 60 ms) e la risposta sembrava avere caratteristiche intermedie tra il PEV da flash e il PEV da on-off, si è pensato che la durata della stimolazione fosse eccessivamente breve. Quindi nei test successivi si è deciso di variare il duty-cycle e mantenere il LED acceso per 150 ms, impostando sempre una frequenza di stimolazione di 2 Hz. Uno dei risultati ottenuti in queste condizioni è riportato nella Figura 5.17 e in questo caso la risposta è ben definita anche nel segnale non filtrato a livello digitale.

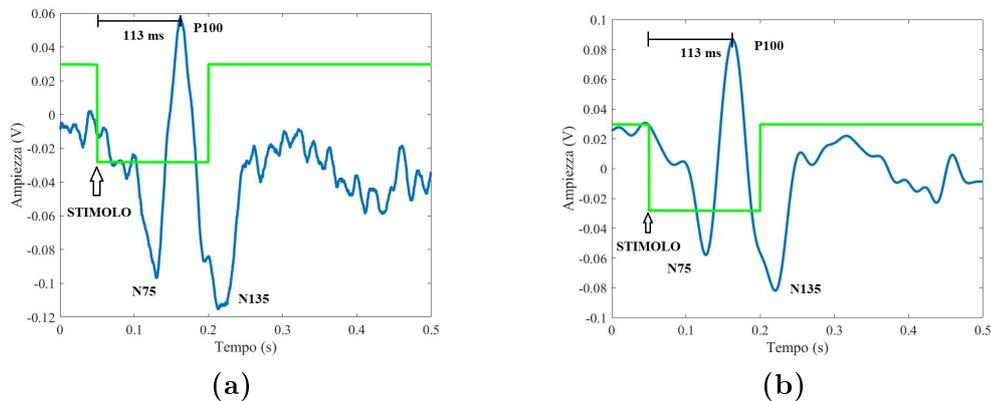


Figura 5.17: (a) Segnale grezzo dopo averaging; (b) Segnale dopo averaging filtrato passa-basso.

Sono infatti riconoscibili sia il P100 sia i picchi negativi (N75 e N135) tipici

della risposta da pattern-reversal e l'ampiezza, tenendo conto del fattore di amplificazione pari a 15.000, è risultata di 5 μV .

Per avere un più ampio spettro di risultati con diverse tipologie di stimolazione si è deciso di eseguire dei test utilizzando sempre il LED descritto precedentemente, ma impostando, come forma d'onda di stimolazione, un impulso della durata di 5 ms, ampiezza 10 Vpp (6 V di caduta sul LED) e frequenza di 1 Hz. Gli elettrodi di prelievo sono stati mantenuti nella medesima posizione (Oz-Fz e DRL su A1), l'amplificazione è stata impostata pari a 15.000 ed il segnale è stato campionato tramite oscilloscopio in modalità averaging su 64 epoche e con frequenza di campionamento di 125 kHz (valore di default). Un esempio di acquisizione è riportato nella Figura 5.18 in cui sono stati sovrapposti i tracciati di tre prelievi che rivelano la presenza ripetibile di un picco positivo a circa 115 ms dallo stimolo riconducibile al P2 dei PEV da flash. Inoltre si hanno altre deflessioni che, considerandone la latenza, possono essere associate a quelle meno studiate, ma tipiche di questi potenziali evocati visivi (P1 e P3 per esempio). L'ampiezza del P2, tenendo conto del fattore di amplificazione, è risultata di 4 μV .

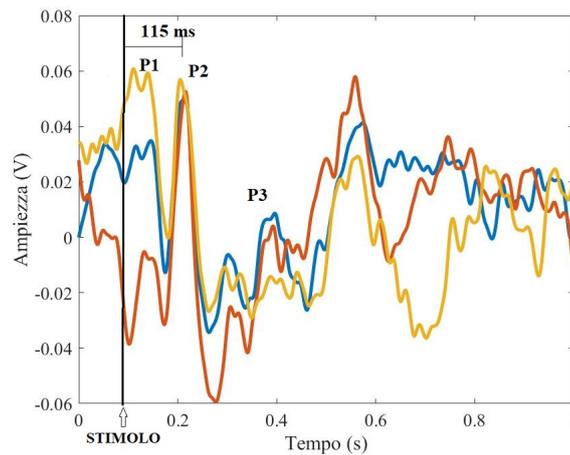


Figura 5.18: Potenziali evocati visivi con stimolazione di 5 ms alla frequenza di 1 Hz.

5.3 Verifica del funzionamento della comunicazione Bluetooth e del campionamento del segnale nel sistema complessivo

Per la verifica del corretto campionamento ed invio dei dati alla centrale si sono condotti dei test progressivi. Inizialmente si è testato il campionamento di segnali artificiali provenienti dal generatore di segnali del laboratorio e, prendendo i campioni contenuti nel buffer riempito dal Sensor Controller, se n'è controllata la correttezza su Excel. Un esempio di corretto campionamento del segnale è mostrato nella Figura 5.19: i valori in ordinata derivano dalla discretizzazione effettuata in funzione della tensione di riferimento che, nel caso di disabilitazione dell'“input voltage scaling”, è pari a 1,48 V. La formula per ricavare il valore picco-picco in Volt del segnale è:

$$\text{Valore picco-picco (V)} = \frac{1,48 \text{ V} \cdot \text{Massimo_valore}}{4096} \quad (5.1)$$

Nel caso mostrato il massimo valore è intorno a 2100 quindi risulta che l'ampiezza picco-picco della sinusoide è di circa 755 mVpp, infatti sul generatore era stata settata una sinusoide di 800 mVpp a 10 Hz con offset di 400 mVpp.

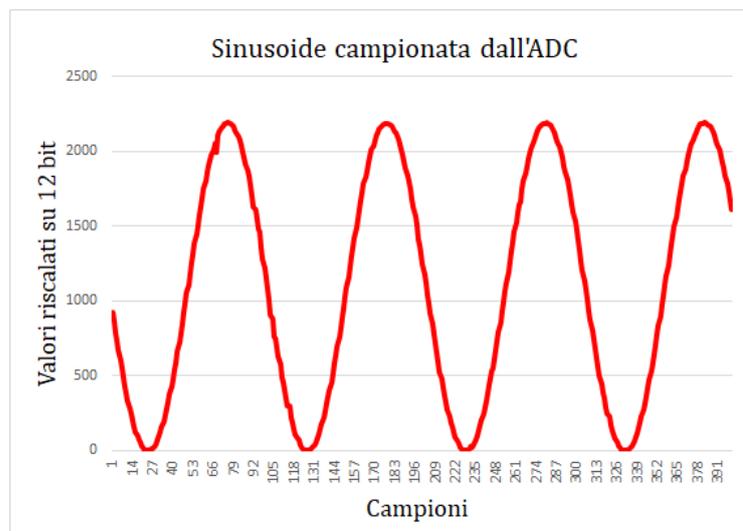


Figura 5.19: Segnale campionato ad 1 kHz e codificato su 12 bit.

Il passaggio successivo è stato quello di verificare in maniera analoga la trasmissione e quindi la ricezione dei dati da parte della centrale dello stesso segnale e, con i parametri di comunicazione scelti, si è visto che il tracciato rimaneva inalterato anche dopo la trasmissione Bluetooth (Figura 5.20).

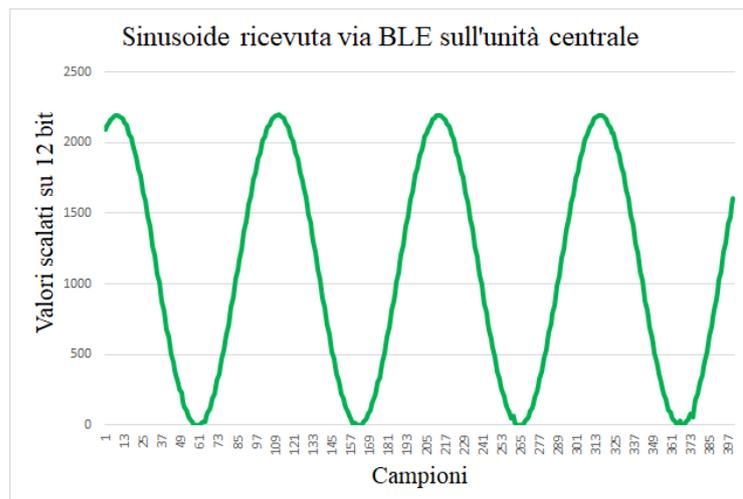


Figura 5.20: Segnale trasmesso via BLE e ricevuto dall'unità centrale.

A questo punto si è inserita la connessione dello stimolatore e si è testato il funzionamento complessivo di avvio del campionamento ed invio dei dati con simultanea gestione della stimolazione. Le tre schede con gli appositi collegamenti e la strumentazione usata per fare queste prove di verifica sono mostrati nella Figura 5.21.

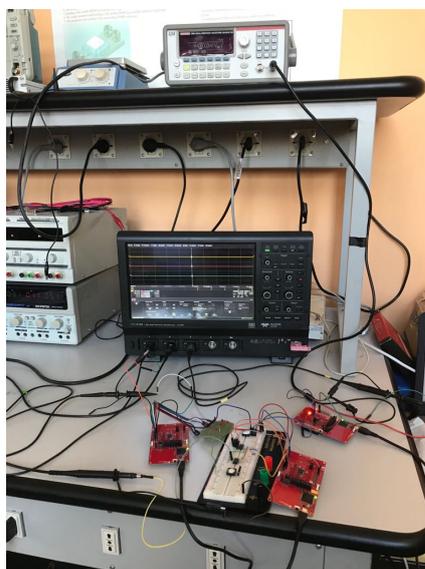


Figura 5.21: Test set sperimentale per prove di corretto funzionamento.

Il segnale impostato da campionare era una sinusoide di ampiezza pari 700 mVpp, frequenza 1 Hz e offset 350 mVpp. Prima dell'avvio dell'acquisizione, la centrale crea le connessioni e richiede un carattere di riconoscimento ad entrambi i server; quindi invia solo allo stimolatore i parametri di stimolazione e poi attende la segnalazione dell'avvenuta sincronizzazione prima di avviare l'operazione di monitoraggio condotta tramite i due dispositivi.

Il programma Putty è stato usato per interfacciarsi direttamente con le schede tramite la porta seriale USB del computer e per seguire i diversi passaggi della comunicazione BLE e le attività svolte dai singoli nodi della rete. Gli scambi di informazioni si interrompono ad un certo punto ed è l'utente che deve procedere con la sincronizzazione tra i tre dispositivi cliccando il pulsante in prossimità della centrale, a cui sono connessi anche i pin scelti sui due server. Il timer viene così azzerato e riavviato, mentre i due sistemi ne segnalano l'esito positivo alla centrale che, tramite un comando di start trasmesso via BLE, avvia le loro attività. Da questo momento in poi c'è uno scambio di dati continuo tra master e slave ed il master può inoltre interrompere o far riprendere le operazioni tramite degli appositi pulsanti di stop e restart. Di seguito è riportata l'interfaccia Putty dopo l'avvio e l'interruzione del campionamento del modulo di acquisizione.

```

ACQUISIZIONE PEV
Hello from SPP BLE Server! With Data Length Extension support!
Advertising...
CONNECTED...
Indirizzo dispositivo connesso:0xB0912269FC24
MTU Size: 131
Riconoscimento PEV
Sincronizzazione e avvio
START:
Invio
STOP:
  
```

Figura 5.22: Schermata Putty relativa al modulo di acquisizione.

Si è utilizzato di nuovo l'oscilloscopio a quattro canali HDO6104 per osservare rispettivamente la forma d'onda di stimolazione (in giallo), il segnale artificiale da campionare (in azzurro) ed il segnale ricevuto via BLE in uscita dal DAC mcp4822 collegato alla centrale (in viola). Il DAC è stato impostato in modo che imponesse un'amplificazione di un fattore 2 sul segnale e correttamente si è osservata in uscita una sinusoide di circa 2 Vpp partendo da una di ampiezza 700 mVpp in ingresso. In questo modo si è dimostrato il corretto funzionamento della comunicazione Bluetooth tra i tre moduli del sistema.

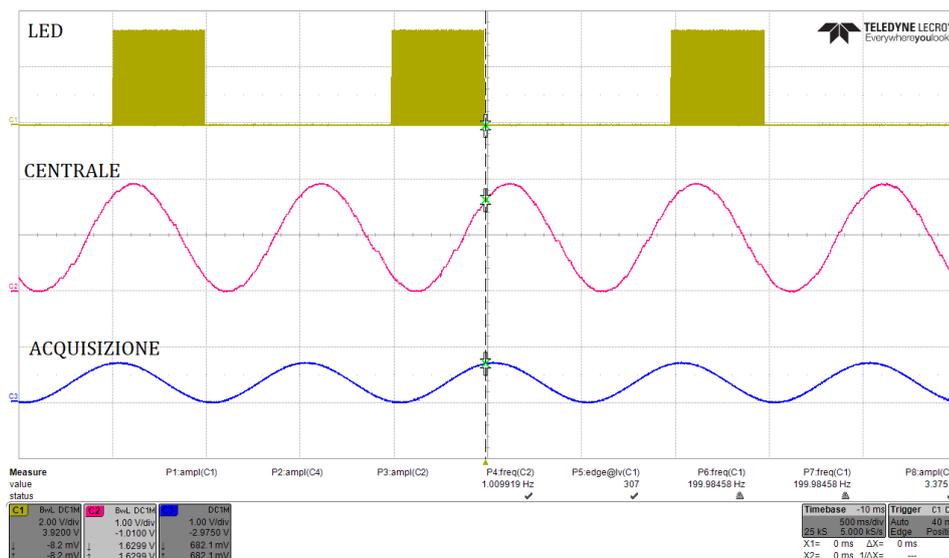


Figura 5.23: Tracce delle forme d'onde in ingresso o in uscita dai tre dispositivi.

5.4 Prove di acquisizione dei PEV con il sistema SIPEV

Una volta verificata la corretta comunicazione tra i moduli, si è deciso di testare il sistema nell'acquisizione del segnale EEG e successiva trasmissione via BLE all'unità centrale con l'uscita del DAC direttamente collegata all'oscilloscopio Agilent 54622D in modalità averaging con frequenza di campionamento di 2 kHz. Per la stimolazione si è ancora usato lo stesso test set descritto nelle prove con ModularEEG e quindi per la sincronizzazione si è ricorso sempre al trigger sulla forma d'onda di accensione del LED. Come segnale di stimolazione si è impostata un'onda quadra con duty cycle del 25% (corrispondente ad una durata di accensione del LED di circa 220 ms) ed una frequenza di circa 1,1 Hz. Si è dovuto però introdurre un partitore di tensione tra l'uscita del ModularEEG e l'ingresso dell'ADC del microprocessore in modo da assicurarsi una tensione d'ingresso inferiore ad 1 V (necessaria quando si ha la tensione di riferimento dell'ADC impostata ad 1,48 V). I valori delle resistenze sono stati scelti considerando che la massima tensione d'ingresso proveniente dal circuito di condizionamento avrebbe potuto essere al più di ampiezza pari a 4 V: R1 ha quindi un valore di 2,7 k Ω e R2 di 820 Ω .

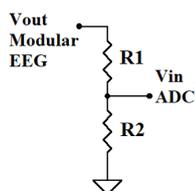


Figura 5.24: Partitore di tensione all'ingresso dell'ADC del microprocessore.

A questo punto il volontario, dopo aver posizionato gli elettrodi nella stessa configurazione descritta precedentemente (Oz-Fz e elettrodo del DRL in A1), ha posto il viso in prossimità del LED verde collegato al generatore con entrambi gli occhi aperti.

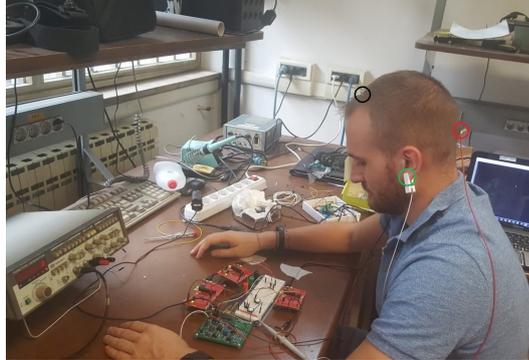


Figura 5.25: Volontario pronto per i test con sistema SIPEV.

Al momento dell'avvio dei test si è visto fin da subito un notevole rumore di rete che ha portato a ridurre l'amplificazione (da 20.000 a 15.000) a livello del ModularEEG in modo da evitare che questo facesse saturare il sistema e l'oscilloscopio stesso nell'esecuzione della media. In ogni caso il segnale al termine dell'averaging su 64 epoche si è rivelato molto disturbato come mostra la Figura 5.26; dunque si è proceduto col filtraggio passa-basso in Matlab in modo da cercare di individuare la risposta evocata.

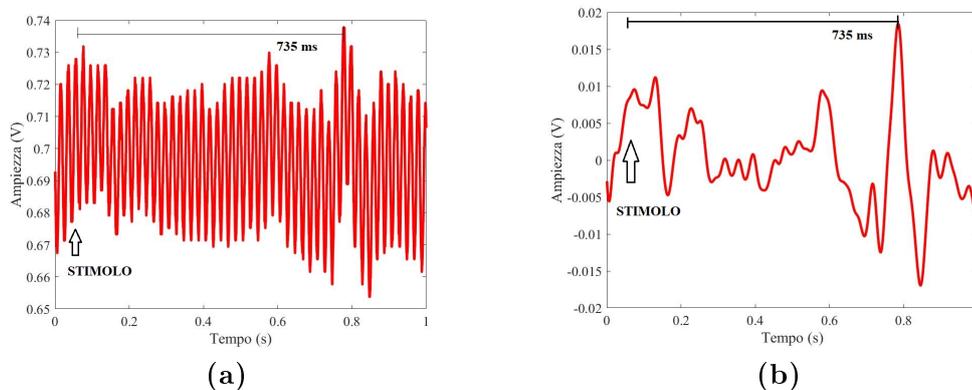


Figura 5.26: (a) Segnale SIPEV grezzo dopo averaging; (b) Segnale SIPEV dopo averaging filtrato passa-basso.

Il segnale presenta un offset introdotto dalla scheda analogica così da avere un tracciato interamente positivo all'ingresso dell'ADC e la sua ampiezza è notevolmente ridotta a causa della variazione apportata sull'amplificazione complessiva e del partitore introdotto. Di seguito è riportata la formula per risalire all'ampiezza della risposta evocata, in cui A rappresenta il valore di ampiezza del picco positivo.

$$Ampiezza_PEV (\mu V) = \frac{\frac{A}{820 \Omega} \cdot 3,52 k\Omega}{15.000} \quad (5.2)$$

L'ampiezza media è risultata di circa $6 \mu\text{V}$, anche se non è sempre semplice da valutare in quanto l'offset, derivante dal VGND della scheda di 2 V ($2,15 \text{ V}$ sperimentali) e ripartito sulle resistenze, non è stabile bensì oscilla a causa del rumore sovrapposto. La latenza della risposta evocata individuata è elevata, ma questo può essere spiegato considerando i vari passaggi intermedi che il segnale attraversa prima di essere riportato sull'oscilloscopio. Innanzitutto si considera che l'acquisizione è stata avviata dopo aver già instaurato la connessione tra il modulo di acquisizione e l'unità centrale e quindi non ci sono più latenze di negoziazione. Dal lato del modulo di acquisizione la trasmissione dei dati è gestita con un periodo di 8 ms e prevede l'invio di 10 campioni alla volta e si ha un ritardo deterministico dovuto ad un immagazzinamento temporaneo dei dati nella SRAM (di circa 50 ms). L'unità centrale a sua volta, prima di trasmettere tramite la SPI (Serial Port Interface) i dati ricevuti in uscita sul DAC, attende di averne immagazzinati circa 256 e si aggiunge dunque un ulteriore ritardo di centinaia di ms sulla visualizzazione del segnale. Tenendo anche conto di altre latenze di elaborazione dei dati da parte dei diversi livelli del protocollo BLE, si può pensare ragionevolmente che il picco a 735 ms dallo stimolo rappresenti la risposta evocata visiva. Per assicurarsi di questo sono state condotte altre prove e si è constatato che il risultato era ripetibile: il picco positivo dei PEV si è presentato sempre con una latenza media di 750 ms e la sua morfologia è risultata, in quasi tutti i casi, riconducibile a quella dei PEV da pattern (Figura 5.27 e Figura 5.28).

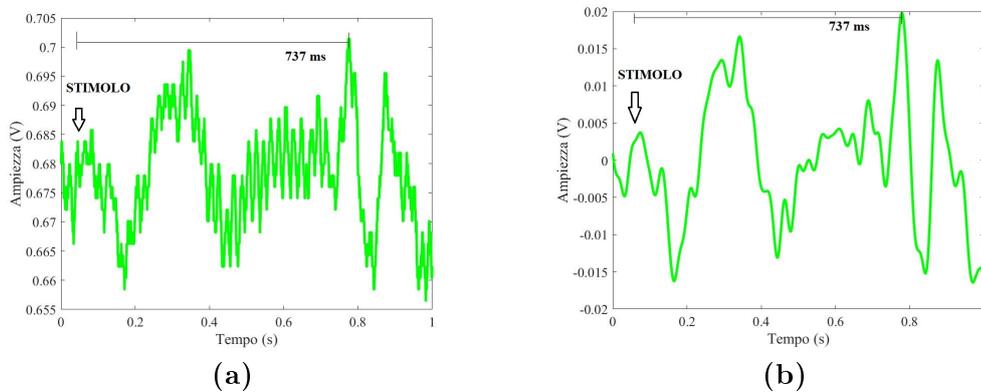


Figura 5.27: (a) Segnale SIPEV grezzo dopo averaging; (b) Segnale SIPEV dopo averaging filtrato passa-basso.

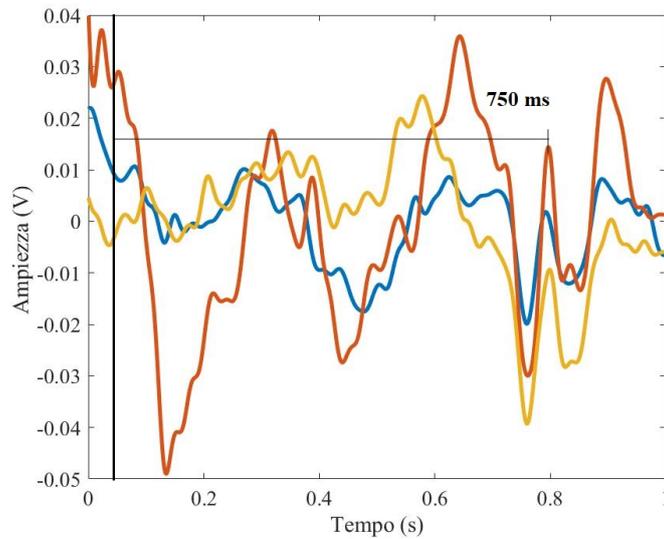


Figura 5.28: Tracciati filtrati dei PEV ottenuti dopo la trasmissione Bluetooth e l'averaging.

Per verificare che questa latenza deterministica fosse dovuta esclusivamente al sistema ed alla connessione Bluetooth, si è campionato un impulso di ampiezza 100 μV , frequenza 1,1 Hz e durata del tratto di "on" di 5 ms e si è osservato un ritardo, sul segnale in uscita dal DAC e visualizzato sull'oscilloscopio Tektronik DPO 2012 in modalità averaging su 128 epoche, di 640 ms circa (Figura 5.29). Questo risultato ha confermato la possibilità di riallineare il segnale conoscendone lo sfasamento, ma ha anche messo in evidenza la distorsione introdotta dal circuito di condizionamento (non valutata in questa fase): in giallo si ha la traccia del segnale all'ingresso del circuito di condizionamento, mentre in blu il segnale campionato e mediato dopo la trasmissione Bluetooth.

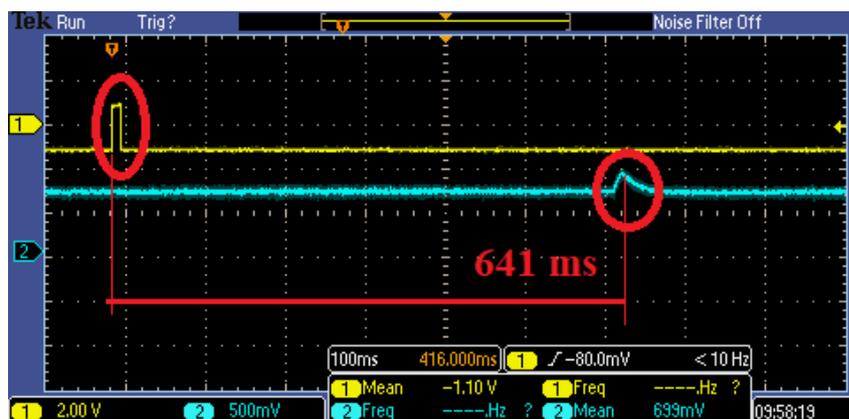


Figura 5.29: Schermata dell'oscilloscopio con tracce dei due canali.

Inoltre, per assicurarsi che non ci fosse uno sfasamento eccessivo introdotto dal circuito di condizionamento, si è eseguito un test ponendo direttamente all'ingresso dell'ADC del modulo di acquisizione l'impulso di ampiezza 1 V, offset 0,5 V, durata del tratto di "on" di 5 ms e frequenza 1 Hz; dopo la trasmissione via BLE e tramite la SPI sul DAC, si è osservato sull'oscilloscopio un ritardo di circa 630 ms (confrontabile col precedente), ma il segnale si è rivelato meno distorto e ben visibile anche grazie all'ampiezza decisamente maggiore impostata.

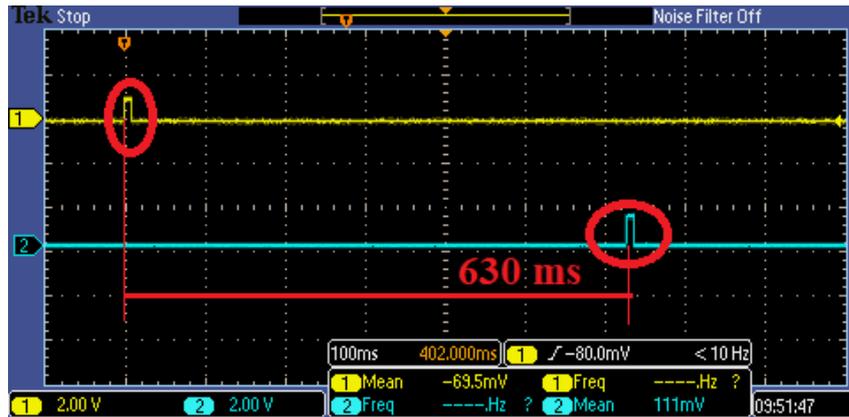


Figura 5.30: Schermata dell'oscilloscopio con tracce dei due canali.

Questo ha dimostrato che si ha un ritardo di sistema deterministico e dunque correggibile e che, nel caso dei potenziali evocati visivi, la latenza aggiuntiva è quella fisiologica e affetta da una certa variabilità intersoggetto.

5.5 Verifica e caratterizzazione del metodo di sincronizzazione

Siccome non è stato possibile far elaborare i dati da parte dell'unità centrale in modo tale da allineare effettivamente l'acquisizione con la stimolazione, per la verifica dell'efficacia della soluzione adottata per la sincronizzazione si è dimostrato l'allineamento delle forme d'onda indici dell'incremento dei timer inizializzati sui tre moduli del sistema SIPEV. Come si è già descritto la sincronizzazione tra i dispositivi per quest'applicazione è ottenibile collegando a ciascun microprocessore un oscillatore esterno con un'ottima stabilità in frequenza (0,14 ppm come minimo valore) che piloti l'incremento di un timer su ciascuno di essi; tuttavia per dimostrare l'adeguatezza di questo metodo si è utilizzato l'oscillatore ECS-TXO-2520 con una precisione di soli 2,5 ppm per limiti di alimentazione, ma sufficiente allo scopo. Tale oscillatore è stato alimentato a 3,3 V inserendo un condensatore elettrolitico da 10 μF con in parallelo uno ceramico da 0,1 μF tra l'alimentazione ed il GND; quindi è collegato al pin DIO_1 della scheda tramite una resistenza da 47 Ω per filtrare la forma d'onda. Il plug inserito nella parte inferiore della LAUNCHXL CC2640R2 è mostrato nella Figura 5.31.



Figura 5.31: Oscillatore collegato al microprocessore CC2640.

A livello software, invece, si è apportata una modifica in modo da commutare lo stato di un pin di I/O non utilizzato ad ogni incremento della variabile gestita dal timer e quindi in corrispondenza di ogni interrupt generato dal timer stesso. Per l'esecuzione dei test si è ricorso agli ingressi digitali dell'oscilloscopio Agilent 54622D e alle opportune sonde di prelievo posizionate in corrispondenza dei pin appositamente inizializzati (Figura 5.32).

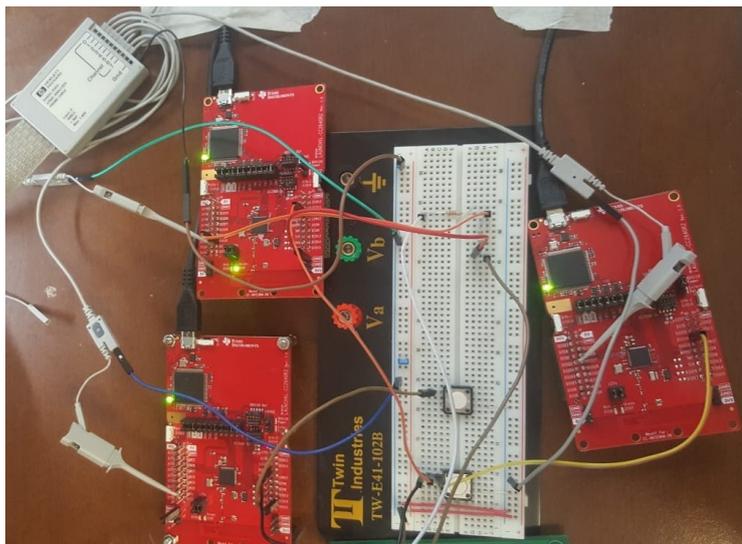


Figura 5.32: Schede LAUNCHXL CC2540R2 opportunamente collegate per i test di sincronizzazione.

Al momento dell'accensione del sistema i timer sulle diverse schede sono disallineati, ma immediatamente dopo la pressione del pulsante di sincronizzazione le tre forme d'onda si allineano (con un jitter al più delle decine di μs) e, in questo modo, i tre moduli hanno la stessa base tempi, in riferimento alla quale temporizzano le loro operazioni (Figura 5.33).

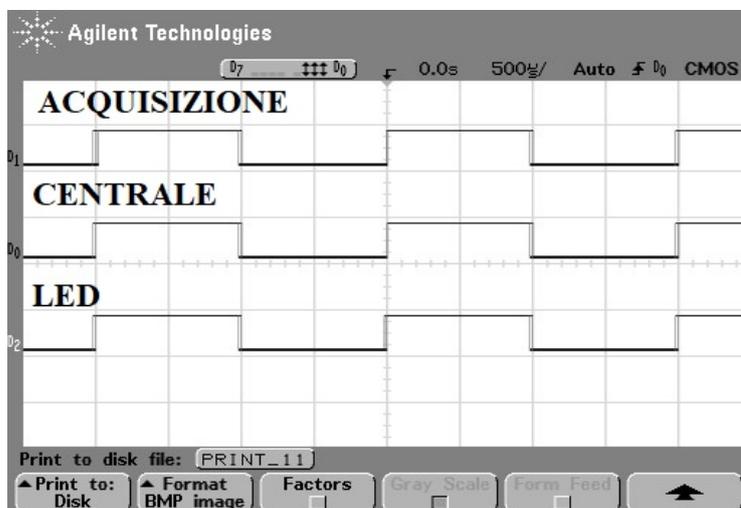


Figura 5.33: Schermata dell'oscilloscopio con le tracce di incremento dei timer.

Capitolo 6

Progetto PCB su Altium

Le parti costituenti il dispositivo di acquisizione sono state definite e caratterizzate ed esso dovrà essere il meno ingombrante possibile in modo da non ostacolare il neurochirurgo durante l'intervento. Nonostante non si sia arrivati a realizzare il PCB in concreto, se n'è fatto il progetto preliminare utilizzando il programma Altium Designer (18.0). Altium Designer è un pacchetto software per la progettazione elettronica e di PCB per circuiti stampati. È stato sviluppato dalla società di software australiana Altium Limited e presenta quattro sezioni principali: la realizzazione dello schematico circuitale, la progettazione dello sbroglio e della raffigurazione 3D del PCB, lo sviluppo del FPGA, la visualizzazione e gestione dei dati. Nella Figura 6.1 è mostrata l'interfaccia grafica del programma con un esempio di schematico.

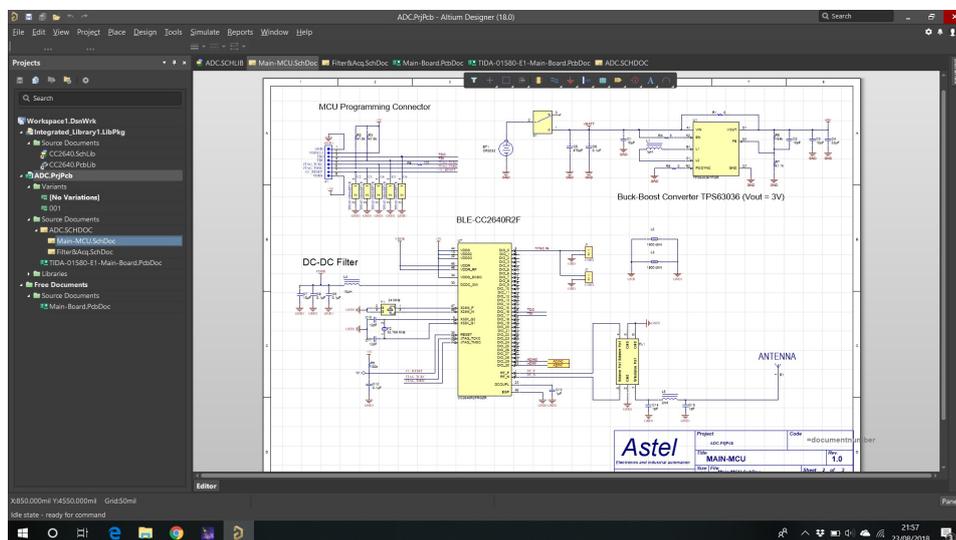


Figura 6.1: Interfaccia grafica del programma Altium Designer (18.0).

Per schematico si intende lo schema elettrico di un circuito elettrico o elettronico, che fa uso di simboli convenzionali per rappresentare i componenti. L'evaluation board della Texas Instrument utilizzata era già caratterizzata da uno schematico e un progetto PCB e si è ricorso a questi file per iniziare la progettazione del modulo di acquisizione su Altium.

6.1 Lo schematico

Per definire lo schematico del sistema, innanzitutto, si sono selezionati i componenti più adatti aggiungendo o sostituendo alcuni elementi tra cui gli integrati per il circuito di condizionamento, la batteria e l'oscillatore esterno con un'elevata stabilità in frequenza. Siccome complessivamente il circuito è risultato piuttosto ricco di componenti si è impostato lo schematico su due fogli diversi connessi tra loro attraverso un terzo foglio. Sul primo foglio si è inserito il chip CC2640 considerando però il package RHB con 32 pin (5-mm x 5-mm) in quanto i pin utilizzati nell'applicazione non sono così numerosi: i pin di ingresso dell'ADC, il pin di interrupt per la sincronizzazione e quello da collegare all'oscillatore esterno.

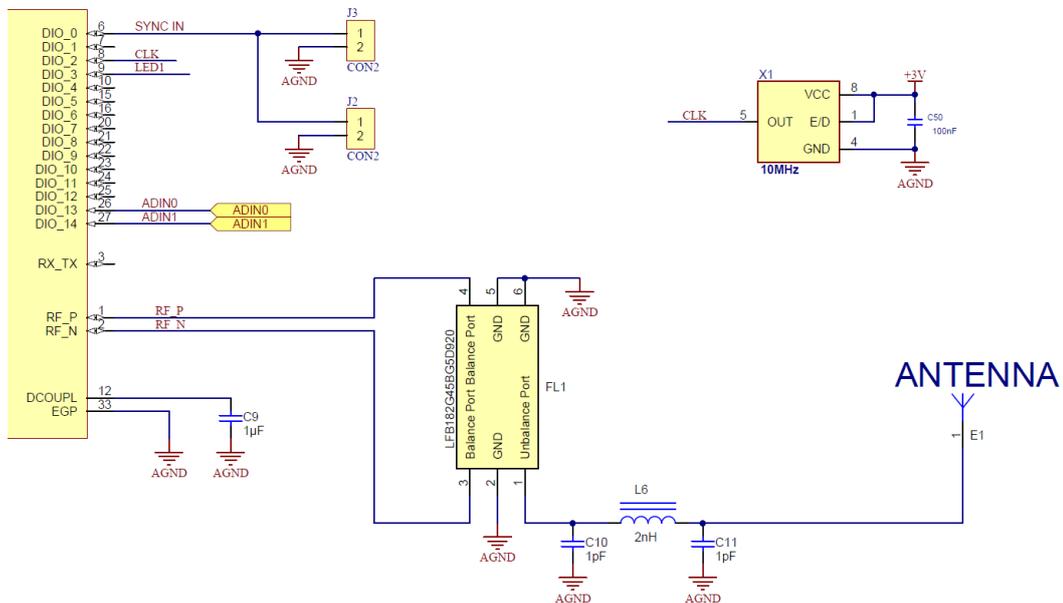


Figura 6.2: Schematico raffigurante i pin di I/O utilizzati, l'antenna e l'oscillatore.

Nella Figura 6.2 si osserva che i pin di I/O utilizzati sono solamente cinque: il DIO_0 sarà il pin di interrupt connesso al pulsante di sincronizzazione per l'azzeramento dei timer; il DIO_2 sarà il pin d'ingresso per la forma d'onda dell'oscillatore per comandare l'incremento del timer; il DIO_3 sarà invece un collegato ad un LED di debug ed infine i DIO_13 e DIO_14 saranno gli ingressi dell'ADC a 12 bit del microcontrollore. In questa parte di schematico è presente anche l'antenna per la trasmissione Bluetooth ed un modello generico di oscillatore a 10 MHz. Dall'altro lato della scheda si hanno invece gli ingressi per l'alimentazione, un convertitore DC-DC ed i pin collegati ai connettori per la programmazione del chip (Figura 6.3).

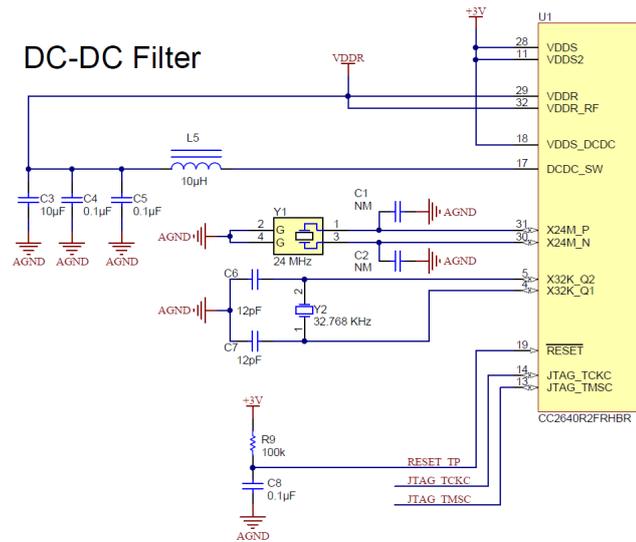


Figura 6.3: Schematico raffigurante i restanti collegamenti della scheda.

Nella sezione superiore del primo foglio si ha ancora la batteria a 3 V scelta per l'alimentazione dell'intero modulo ed il connettore JTAG necessario al caricamento del firmware sul microcontrollore.

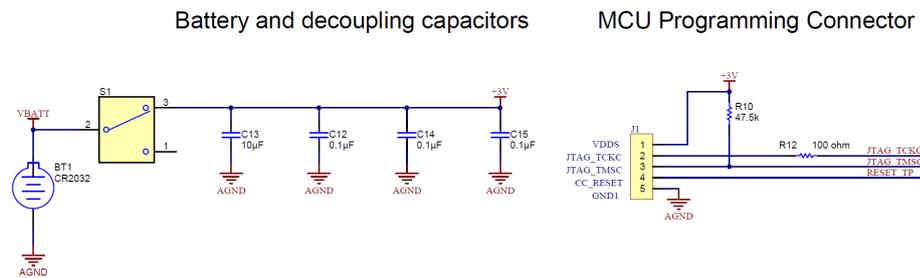
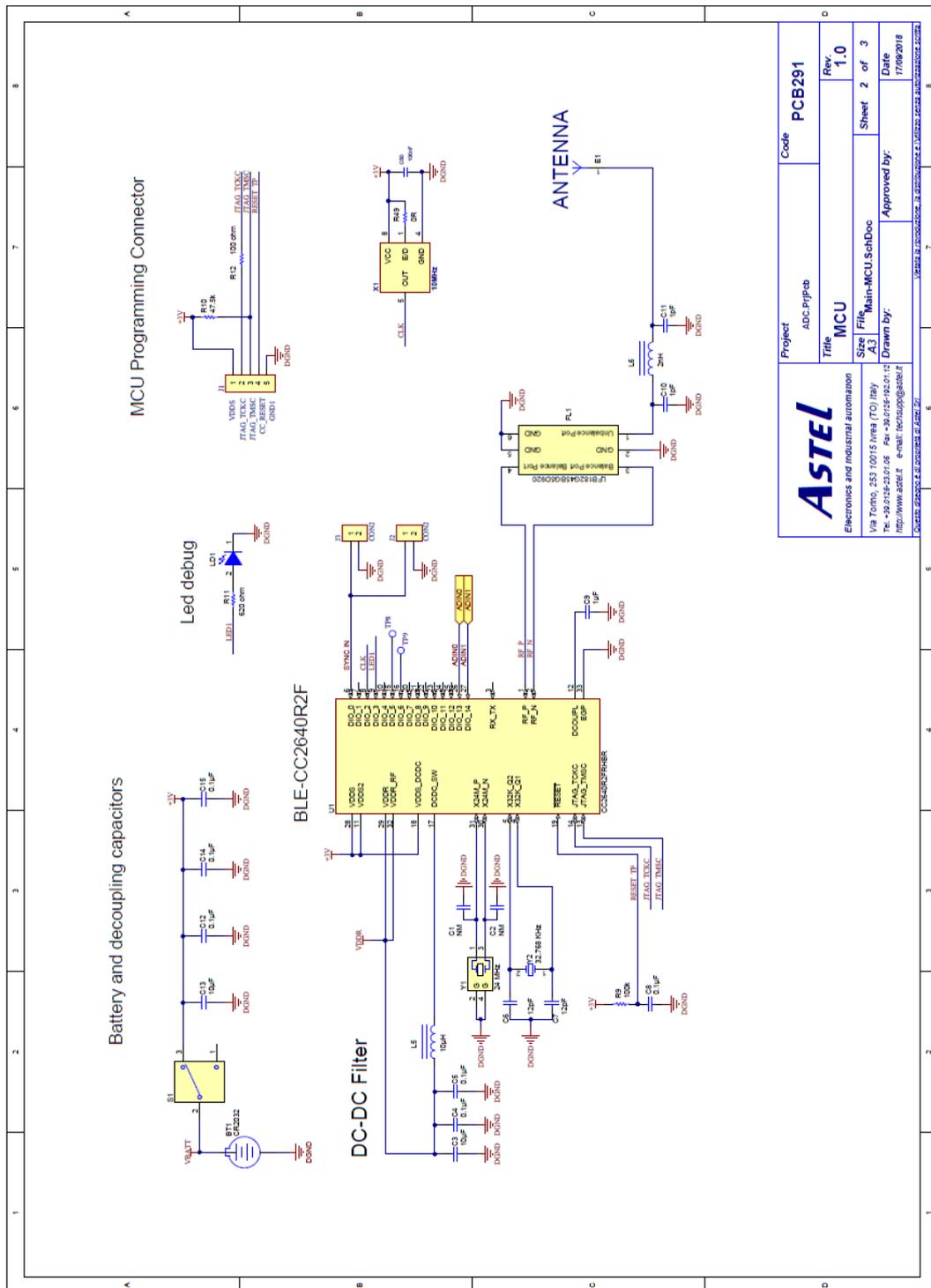


Figura 6.4: Batteria con condensatori e connettore per la programmazione della MCU.

Nella pagina successiva è inserita un'immagine globale relativa al primo foglio di schematico (Figura 6.5).



ASTEL Electronics and industrial automation Via Torino, 253 10015 Area (TO) Italy Tel. +39-011-2410148 Fax +39-011-2410145 http://www.astel.it e-mail: techsupp@astel.it		Project ABC-ripob	Code PCB291
Title MCU		Rev. 1.0	
Size 43	File Main-MCU SchDoc	Sheet 2 of 3	
Drawn by: Approved by:	Date 17/08/2018		

Figura 6.5: Primo foglio dello schematico del progetto.

Nel secondo foglio si ha invece lo schema del circuito di condizionamento, strutturato in maniera analoga a quello del ModularEEG, ma con dei componenti differenti appositamente scelti per rispettare i limiti dell'alimentazione a batteria (3 V) ed i bassi consumi richiesti. Si sono infatti ricercati degli amplificatori che lavorassero a 3 V e garantissero prestazioni confrontabili a quelli presenti sul circuito utilizzato per i test: per questo l'INA114 è stato sostituito con l'INA333 che presenta caratteristiche analoghe in termini di rumore (1 μVpp nella banda 1-10 Hz) e di CMRR (valore minimo intorno a 100 dB), ma lavora a tensioni più basse e consuma decisamente meno (50 μA contro 3 mA). [61] Per quanto riguarda i restanti stadi di amplificazione e filtraggio gli integrati TLC277P sono stati sostituiti dagli OPA2388 caratterizzati da un rumore nella banda 1-10 Hz di 0,14 μVpp , una tensione di alimentazione compresa tra 2,5 V e 5 V ed un assorbimento di corrente di 1,7 mA per amplificatore. [65]

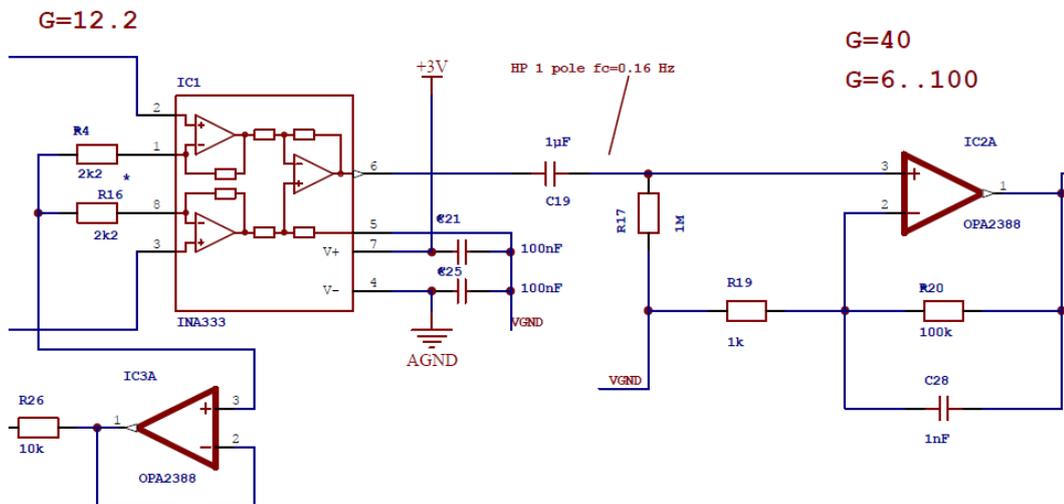


Figura 6.6: Scorcio della catena di amplificazione e filtraggio con nuovi componenti.

Infine sono state apportate delle variazioni anche sui valori dei condensatori rispecchiando le modifiche apportate e testate sulla scheda a disposizione. In questo modo si è riusciti a garantire un'operazione di filtraggio più performante abbattendo maggiormente il rumore di rete a 50 Hz troppo spesso prevalente. In particolare la frequenza di taglio del secondo stadio di amplificazione è rimasta invariata ad 1,6 kHz ed il guadagno settato al massimo sostituendo al trimmer un semplice collegamento circuitale; il filtro passa-basso del secondo ordine è stato invece rivisto portando la sua frequenza di taglio a 49 Hz inserendo dei condensatori da 100 nF e 680 nF per sostituire rispettivamente quelli da 33 nF e 220 nF del circuito originale.

Inoltre si inserito un voltage reference per mantenere il VGND ad un valore di tensione superiore all'AGND, in questo caso pari a 1,5 V rispetto ai 2 V di partenza della scheda Modular EEG. Il componente scelto è l'ISL21080CIH315Z (Figura 6.7) caratterizzato da bassi consumi (valore tipico di 310 nA di corrente assorbita), un'accuratezza iniziale dello 0,2% e 50 ppm/°C e da una tensione

in ingresso compresa tra 2,7 V e 5 V. [66]

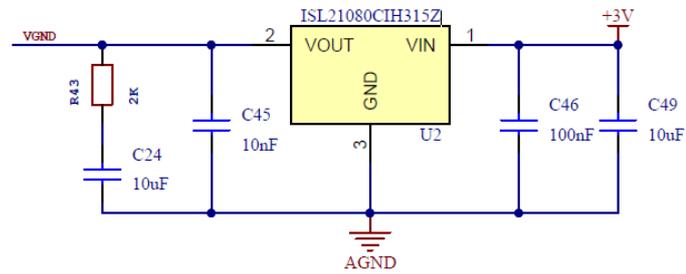


Figura 6.7: Voltage reference per ricavare VGND dalla tensione di batteria.

Nella pagina successiva si osserva il secondo foglio dello schematico nel suo complesso, mentre il terzo foglio (Figura 6.9) costituisce un semplice mezzo di collegamento tra i due fogli principali.

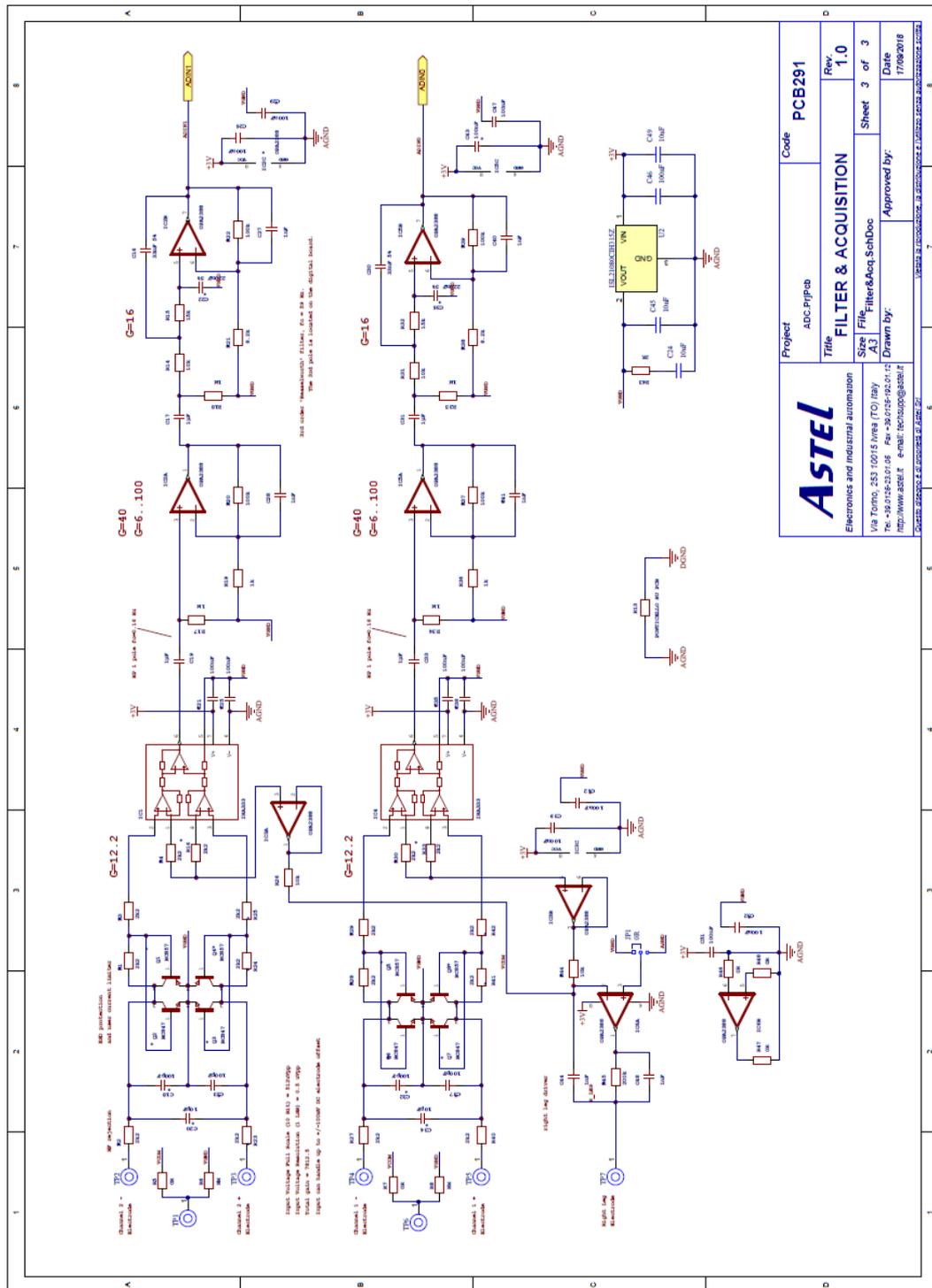


Figura 6.8: Schematico relativo al circuito di condizionamento.

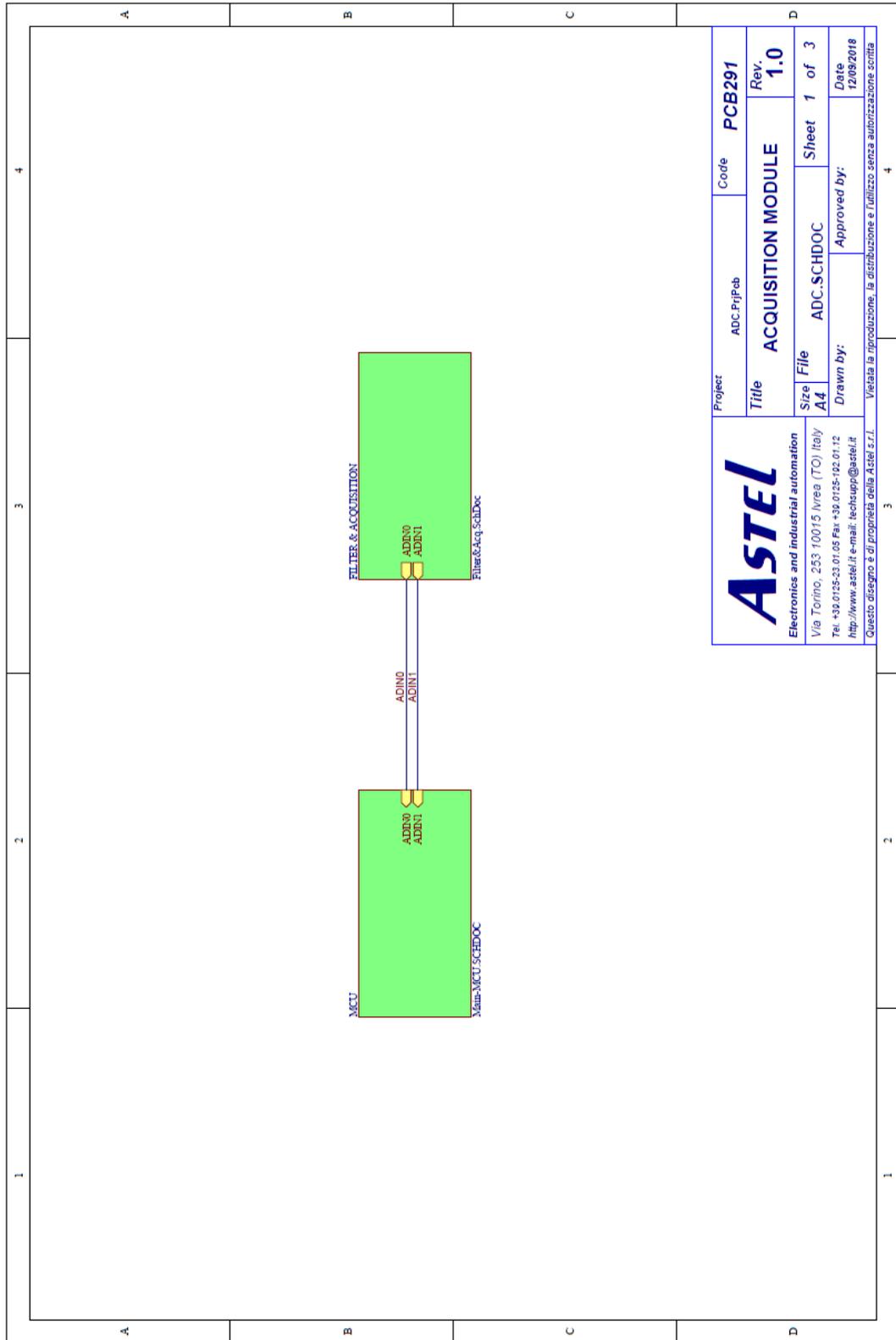


Figura 6.9: Foglio di collegamento tra le due parti dello schematico.

6.2 Progettazione del PCB

Concluso lo schematico si è proceduto con la realizzazione del PCB su Altium e quindi si sono definiti la disposizione ed i collegamenti tra i diversi componenti. Prima di tutto si sono caricate tutte le librerie necessarie in modo da avere tutti i footprint dei componenti presenti e quindi, attraverso il compilatore a partire dallo schematico, si è creato il progetto PCB. Si è inizialmente definita la forma geometrica del PCB considerando il fatto che il modulo di acquisizione verrà posizionato sul collo del paziente immediatamente al di sotto della nuca e quindi dovrà essere sufficientemente piccolo e sottile. Per questo si è scelta una forma rettangolare con angoli smussati e successivamente si sono posizionati i diversi componenti in modo da ottimizzare al meglio lo spazio a disposizione.

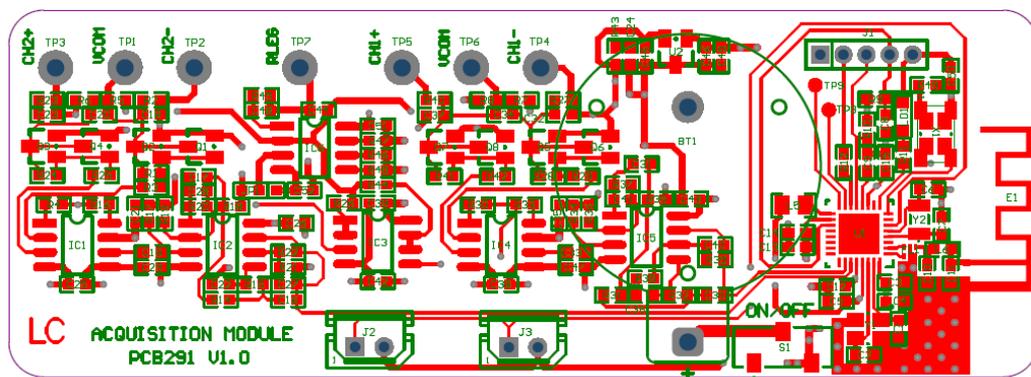


Figura 6.10: Layout del progetto PCB: il Top Layer.

I fori per l'inserimento degli elettrodi (indicati con CH1 e CH2 nella Figura 6.10) e per i test point di VGND e VCOM, metallizzati internamente, sono stati collocati nella parte superiore in prossimità della zona occipitale del capo. Tutti i componenti, compreso il contenitore per la batteria, sono stati collocati sul Top Layer e una volta trovato il posizionamento migliore per ogni componente, tenendo anche conto dei collegamenti tra le diverse parti, si sono create le piste. Sono quindi stati definiti due layer interni: un piano esteso di alimentazione collegato ai 3 V ed un altro piano esteso collegato a VGND. Sul lato del Bottom Layer sono stati realizzati altri due piani estesi collegati al DGND del microprocessore e all'AGND della parte analogica, che a loro volta sono connessi tra loro attraverso un pozzetto realizzato con una pista direttamente sul PCB. Nella Figura 6.10 è mostrato il risultato finale di tale lavoro: sulla sinistra si ha il secondo canale con la propria catena di amplificazione e filtraggio immediatamente al di sotto; nella zona centrale si trova il circuito DRL comune ad entrambi i canali e poi la parte di condizionamento del primo canale. Completamente a destra si ha invece il microcontrollore con i due ingressi dell'ADC che provengono dalle uscite degli OPA2388 dell'ultimo stadio di filtraggio ed i restanti collegamenti con la batteria, il cui contenitore è rappresentato in verde sullo sfondo. Infine è ancora ben distinguibile sul bordo di destra del PCB l'antenna per la comunicazione Bluetooth.

Le dimensioni del PCB finale così organizzato sono risultate di circa 3 cm x 9 cm.

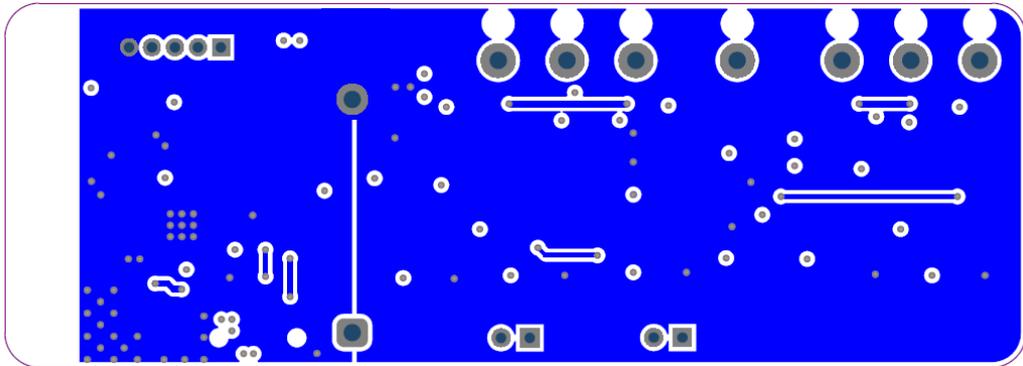


Figura 6.11: Layout del progetto PCB: il Bottom Layer.

Inoltre è possibile richiedere al programma la vista 3D del progetto PCB, riportata nella Figura 6.12 e che rende meglio l'idea dell'entità del modulo di acquisizione così strutturato.

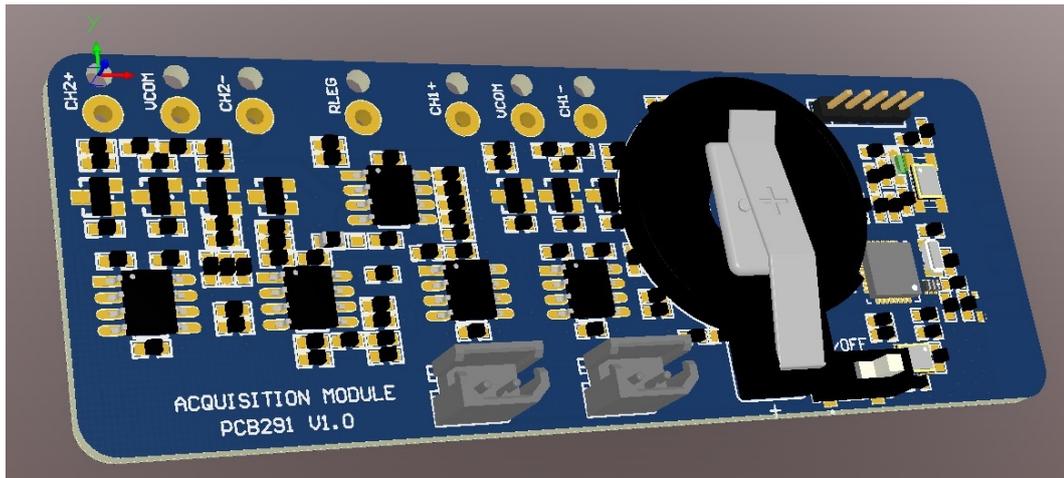


Figura 6.12: Vista 3D del PCB del modulo di acquisizione.

Capitolo 7

Conclusioni

L'attività svolta in questo lavoro di tesi è stata quella di realizzare un sistema wireless di monitoraggio dei PEV in modo da far fronte ai limiti e alle problematiche degli attuali dispositivi per il neuromonitoraggio intraoperatorio. Un sistema di questo tipo prevede elementi diversi che devono essere tra loro coordinati nello svolgere le varie attività; per questo il progetto SIPEV ha posto come obiettivo quello di definire uno stimolatore, un modulo di acquisizione e un'unità centrale. Con la collaborazione di Matteo Vizio [1] e Davide Romano [2] si è cercato di realizzare questo tipo di sistema e si è raggiunto un prototipo preliminare delle tre parti. Si è riusciti ad ottenere delle prestazioni buone per ciascuno dei tre moduli del sistema, ma con alcuni limiti e possibili miglioramenti per il proseguo del progetto.

In particolare per quanto riguarda il dispositivo di acquisizione, trattato in questa tesi, si è programmato il microprocessore CC2640, scelto nella fase iniziale del progetto dopo un'analisi dei sistemi di comunicazione wireless a basso consumo, in modo da garantire un campionamento del segnale EEG, soddisfacente e adatto all'applicazione, e una trasmissione wireless efficace. L'implementazione del software è stata possibile grazie agli esempi di supporto messi a disposizione dalla Texas Instrument per gestire la comunicazione Bluetooth, che poi sono stati adattati all'applicazione considerata. Dopo una prima fase di sviluppo del firmware di base specifico per il modulo di acquisizione, si è strutturata la rete wireless ed è stato particolarmente laborioso permettere l'instaurazione ed il mantenimento di due connessioni simultanee tra i due server ed il master. Per questo si sono analizzati i parametri di connessione del BLE e si è cercata una combinazione che garantisse le prestazioni desiderate: un continuo e sicuro scambio di dati tra l'unità centrale e i due dispositivi di acquisizione e stimolazione. A causa dei limiti di memoria del chip scelto si è trovato un compromesso nell'impostare i parametri della connessione Bluetooth senza rispettare le indicazioni suggerite per la corretta gestione di più connessioni.

La sfida più importante è stata quella di trovare una soluzione per la procedura di sincronizzazione tra i dispositivi della rete. Nell'ambito del monitoraggio dei PEV è infatti necessario garantire una sincronia o la possibilità di implementare una procedura di allineamento tra la stimolazione e l'acquisizione per

poi eseguire il post-processing del segnale basato sull'averaging correttamente. I PEV sono risposte evocate annegate nel tracciato EEG e nel rumore e, solo dopo un'operazione di media su tratti di segnale in cui si ha la risposta con una certa ricorrenza, è possibile estrapolarle e analizzarle. Dalla letteratura si sono cercate possibili idee, ma diverse ipotesi sono state scartate per limiti hardware o software e la soluzione adottata non è ancora quella ottimale, ma garantisce una certa precisione di sincronizzazione. Tale metodo ha richiesto l'uso di un oscillatore esterno ad alta precisione che comandasse l'incremento di un timer opportunamente programmato sui tre dispositivi. Nel momento di avvio della procedura di monitoraggio i timer vengono azzerati nello stesso istante tramite un pulsante e questo fa sì che le operazioni svolte dai tre moduli siano caratterizzate dalla stessa base tempi. L'operazione di allineamento della stimolazione con l'acquisizione è resa possibile grazie all'invio dei valori del timer all'inizio di ogni periodo di stimolazione da parte dello stimolatore e in testa ad ogni blocco di campioni da parte del modulo di acquisizione. Non è stata direttamente testata questa procedura in quanto le informazioni immagazzinate dalla centrale non potevano essere direttamente processate a causa della scarsa capacità di memoria e di calcolo del processore. Tuttavia si è verificato l'allineamento dei tre timer tramite oscilloscopio e, a seconda dell'oscillatore scelto, è garantito nel tempo un jitter massimo differente. Una volta ottenuto il risultato desiderato nella comunicazione tra i tre dispositivi, si è individuato un circuito di condizionamento del segnale che ne garantisse un filtraggio ed un'amplificazione adeguata prima dell'acquisizione da parte del microcontrollore. Si è scelto il "ModularEEG Analog Board", il quale però ha presentato caratteristiche non ottimali in quanto a filtraggio e attenuazione del rumore di rete. Per questo si è dovuto operare in modo da migliorarne le prestazioni e garantire il campionamento di un segnale processabile. A tale circuito si sono collegati degli elettrodi dorati a coppetta per il prelievo del segnale EEG e, in un primo momento, si sono eseguite misure su volontari senza includere il sistema SIPEV, ma solamente osservando i PEV acquisiti direttamente sull'oscilloscopio in modalità averaging triggerato sul segnale di stimolazione del generatore di segnali. Una volta ottenuti dei prelievi soddisfacenti, si è proceduto col testare l'acquisizione e l'invio del segnale EEG alla centrale visualizzandone il risultato sull'oscilloscopio come per i test precedenti. Dopo un certo numero di prelievi, i risultati si sono rivelati ripetibili, lasciando però spazio ad un certo margine di miglioramento. Non si è arrivati a testare il sistema nel suo complesso, includendo anche la stimolazione con lo stimolatore progettato da Matteo Vizio [1], in quanto non è stato possibile implementare il metodo di sincronizzazione proposto e necessario alla procedura di averaging per i limiti del processore utilizzato. Grazie a questo lavoro, comunque, si sono poste le basi per proseguire col progetto SIPEV e avvicinarsi maggiormente ad un possibile prodotto: tenendo, infatti, conto delle valutazioni fatte e dei risultati ottenuti in questa fase preliminare, verrà realizzato il PCB del modulo di acquisizione e questo verrà usato per eseguire dei test con l'intero sistema su volontari sani inizialmente e pazienti in un secondo momento.

7.1 Limiti hardware e sviluppi futuri

Nell'ambito del progetto del dispositivo di acquisizione si sono riscontrati alcuni limiti a livello hardware riguardanti la capacità di calcolo e soprattutto la memoria disponibile nel microprocessore utilizzato. Infatti sarebbe stato possibile immagazzinare più dati relativi al segnale campionato prima di inviarli via Bluetooth, in modo da dare tempo all'unità centrale di riceverli e processarli senza rischio di perdere informazioni e rispettando i criteri consigliati per la gestione delle connessioni Bluetooth. Inoltre si sarebbe potuto aggiungere un processing in digitale per ridurre ulteriormente il rumore sovrapposto, ma questo non è stato possibile col modulo CC2640 scelto in questa fase. Per tali motivi il progetto continuerà verso la realizzazione del PCB del dispositivo di acquisizione per testarlo ulteriormente, ma il processore verrà sostituito con un altro più performante e sempre basato sul BLE per la comunicazione wireless. In aggiunta visto l'elevato rumore di rete sovrapposto al segnale EEG, potrebbe essere utile prevedere l'inserimento di un filtro notch analogico nel circuito di condizionamento in modo da avere un segnale di migliore qualità già all'ingresso dell'ADC del microcontrollore, considerando però che secondo lo standard ISCEV questo comporterebbe una distorsione del segnale ed una perdita di informazioni.[12] Di conseguenza col nuovo processore è sicuramente da valutare l'implementazione di una procedura di filtraggio digitale a livello dell'unità centrale per l'abbattimento del rumore. Tra i possibili miglioramenti futuri si dovrà inoltre considerare l'aggiunta di un DC DC converter nel sistema per poter sfruttare l'intera capacità della batteria a bottone scelta e garantire i 3 V necessari al funzionamento dei componenti del dispositivo. Infine un altro aspetto, che non è stato valutato in questo lavoro di tesi, ma che attribuirebbe maggiore affidabilità all'intero dispositivo di monitoraggio e che ne accrescerebbe notevolmente la complessità, consisterebbe nel monitorare anche l'elettroretinogramma (ERG) per verificare l'avvenuta stimolazione a livello della retina.

Bibliografia

- [1] Matteo Vizio. «Sistema Integrato e Portatile per il monitoraggio dei Potenziali Evocati Visivi: Dispositivo di stimolazione ottica». Ottobre 2018. Tesi di Laurea Magistrale. Politecnico di Torino.
- [2] Davide Romano. «Sistema Integrato e Portatile per il monitoraggio dei Potenziali Evocati Visivi: Unità centrale per la sincronizzazione di stimolo e lettura». Ottobre 2018. Tesi di Laurea Magistrale. Politecnico di Torino.
- [3] Luglio 2018. URL: <https://www.bmscience.net/blog/le-cellule-del-tessuto-nervoso/>.
- [4] Cindy L Stanfield et al. *Fisiologia*. EdiSES, 2009.
- [5] Luglio 2018. URL: <https://www.fisioterapiarubiera.com/anatomia/corteccia-cerebellare/>.
- [6] Luglio 2018. URL: <http://superagatoide.altervista.org/vista.html>.
- [7] Luglio 2018. URL: <https://medicinaonline.co/2018/01/28/fotorecettori-differenza-tra-coni-e-bastoncelli/>.
- [8] Luglio 2018. URL: <http://www.d.umn.edu/~jfitzake/Lectures/DMED/Vision/Retina/Photoreceptors.html>.
- [9] Luglio 2018. URL: <https://www.reboot.ms/forum/threads/quanticolori-possiamo-vedere-in-un-monitor.1511/>.
- [10] Donnell Creel. «Visually evoked potentials». In: (2012).
- [11] Paolo Stanzione e Mariangela Pierantozzi. «PARTE CLINICA, Potenziali evocati visivi e patologie neurologiche». In: (2009).
- [12] J Vernon Odom et al. «ISCEV standard for clinical visual evoked potentials:(2016 update)». In: *Documenta Ophthalmologica* 133.1 (2016), pp. 1–9.
- [13] Ronald P Lesser et al. «Visual potentials evoked by light-emitting diodes mounted in goggles». In: *Cleveland Clinic Quarterly* 52.2 (1985), pp. 223–228.
- [14] Yasuko Tomoda, Shozo Tobimatsu e Akihisa Mitsudome. «Visual evoked potentials in school children: a comparative study of transient and steady-state methods with pattern reversal and flash stimulation». In: *Clinical Neurophysiology* 110.1 (1999), pp. 97–102.

- [15] Hung Youl Seok et al. «Basic requirements for visual evoked potentials». In: *Annals of Clinical Neurophysiology* 20.1 (2018), pp. 12–17.
- [16] Fang Liu, Wenchao Chen e Zhen Zhang. «Extraction of Visual Evoked Potentials Based on Wavelet Packet and Wavelet Neural Network». In: *Rev. Téc. Ing. Univ. Zulia. Vol. 39, N^o 6, 308 - 315* (2016).
- [17] Vincenzo Parisi e Gianluca Coppola. «PARTE CLINICA». In: (2009).
- [18] Simon MV Rajan S e Nair DG. «Intraoperative Visual Evoked Potentials: There is More to it than Meets the Eye». In: *Journal of Neurology and Neuroscience* 7.3 (2016).
- [19] Cornelia Cedzich, Johannes Schramm e Rudolf Fahlbusch. «Are flash-evoked visual potentials useful for intraoperative monitoring of visual pathway function?» In: *Neurosurgery* 21.5 (1987), pp. 709–715.
- [20] GF Harding, JD Bland e VH Smith. «Visual evoked potential monitoring of optic nerve function during surgery.» In: *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 53.10 (1990), pp. 890–895.
- [21] AG Chacko, KS Babu e MJ Chandy. «Value of visual evoked potential monitoring during trans-sphenoidal pituitary surgery». In: *British journal of neurosurgery* 10.3 (1996), pp. 275–278.
- [22] Helmut Wiedemayer et al. «Visual evoked potentials for intraoperative neurophysiologic monitoring using total intravenous anesthesia». In: *Journal of neurosurgical anesthesiology* 15.1 (2003), pp. 19–24.
- [23] Tatsuya Sasaki et al. «Intraoperative monitoring of visual evoked potential: introduction of a clinically useful method». In: *Journal of neurosurgery* 112.2 (2010), pp. 273–284.
- [24] Yoshinobu Kamio et al. «Usefulness of intraoperative monitoring of visual evoked potentials in transsphenoidal surgery». In: *Neurologia medico-chirurgica* 54.8 (2014), pp. 606–611.
- [25] Yeda Luo et al. «Clinical utility and limitations of intraoperative monitoring of visual evoked potentials». In: *PloS one* 10.3 (2015), e0120525.
- [26] Moshe Feinsod et al. «Monitoring optic nerve function during craniotomy». In: *Journal of neurosurgery* 44.1 (1976), pp. 29–31.
- [27] T Anderson e Åke Sidén. «Comparison of visual evoked potentials elicited by light-emitting diodes and TV monitor stimulation in patients with multiple sclerosis and potentially related conditions». In: *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 92.6 (1994), pp. 473–479.
- [28] Kunihiko Kodama et al. «Standard and limitation of intraoperative monitoring of the visual evoked potential». In: *Acta neurochirurgica* 152.4 (2010), pp. 643–648.
- [29] *Neuropack* μ . Agosto 2018. URL: <http://www.electromedicaldiagnosics.com/ipics/neuropack9100options.pdf>.

- [30] Sang-Bong Chung et al. «Intraoperative visual evoked potential has no association with postoperative visual outcomes in transsphenoidal surgery». In: *Acta neurochirurgica* 154.8 (2012), pp. 1505–1510.
- [31] *Xltek Protektor32 IOM*. Agosto 2018. URL: <https://neuro.natus.com/products-services/xltek-protektor32-iom>.
- [32] *The inomed ISIS Micro Electrode Recording (MER) system*. Agosto 2018. URL: <https://www.en.inomed.com/products/functional-neurosurgery/isis-mer-system/>.
- [33] *Nicolet Endeavor and Nicolet Endeavor CR User Guide*.
- [34] *NicoletOne™ EEG System*. Agosto 2018. URL: <https://neuro.natus.com/products-services/nicoletone-eeg-system>.
- [35] Ashwin K Whitchurch et al. «Design of a compact amplifier and signal conditioning module for wireless EEG monitoring». In: *Region 5 Technical Conference, 2007 IEEE*. IEEE. 2007, pp. 153–156.
- [36] Noor Ashraaf Noorazman e Nor Hidayati Aziz. «Portable EEG signal acquisition system». In: *J College Sci India* (2009).
- [37] Gang Li, Haifeng Chen e Jungtae Lee. «A wireless EEG monitor system based on BSN node». In: *Proceedings of the 1st ACM International Health Informatics Symposium*. ACM. 2010, pp. 758–764.
- [38] Johnson Thie, Alexander Klistorner e Stuart L Graham. «Biomedical signal acquisition with streaming wireless communication for recording evoked potentials». In: *Documenta Ophthalmologica* 125.2 (2012), pp. 149–159.
- [39] Sabarish Sridhar et al. «Cheepsync: a time synchronization service for resource constrained bluetooth le advertisers». In: *IEEE Communications Magazine* 54.1 (2016), pp. 136–143.
- [40] Hyuntae Cho, Jongdeok Kim e Yunju Baek. «Enhanced precision time synchronization for wireless sensor networks». In: *Sensors* 11.8 (2011), pp. 7625–7643.
- [41] Matthias Ringwald e Kay Romer. «Practical time synchronization for bluetooth scatternets». In: *Broadband Communications, Networks and Systems, 2007. BROADNETS 2007. Fourth International Conference on*. IEEE. 2007, pp. 337–345.
- [42] André Bideaux et al. «Synchronization in wireless biomedical-sensor networks with Bluetooth Low Energy». In: *Current Directions in Biomedical Engineering* 1.1 (2015), pp. 73–76.
- [43] F John Dian, Amirhossein Yousefi e Kasun Somaratne. «A study in accuracy of time synchronization of BLE devices using connection-based event». In: *Information Technology, Electronics and Mobile Communication Conference (IEMCON), 2017 8th IEEE Annual*. IEEE. 2017, pp. 595–601.

- [44] *Confronto tra tecnologie wireless a bassa potenza (Parte 1)*. Agosto 2018. URL: <https://www.digikey.it/it/articles/techzone/2017/oct/comparing-low-power-wireless-technologies>.
- [45] Carles Gomez, Joaquim Oller e Josep Paradells. «Overview and evaluation of bluetooth low energy: An emerging low-power wireless technology». In: *Sensors* 12.9 (2012), pp. 11734–11753.
- [46] *Bluetooth Low Energy Protocol Stack*. Agosto 2018. URL: http://dev.ti.com/tirex/content/simplelink_cc2640r2_sdk_1_00_00_22/docs/blestack/html/ble-stack/index.html.
- [47] *CC2640R2F SimpleLink™ Bluetooth® low energy Wireless MCU*. Dicembre 2016.
- [48] *CC2640 (ACTIVE) SimpleLink ultra-low power wireless MCU for Bluetooth low energy*. URL: <http://www.ti.com/product/CC2640>.
- [49] *CC26xx, CC13xx Sensor Controller Studio Version 2.0*. Revisionato Gennaio 2018.
- [50] TI Application Note. «SimpleLink™ Bluetooth Low Energy CC2640 Software Developer's Guide». In: *SWRU393* ().
- [51] *MultiRole*. URL: https://github.com/ti-simplelink/ble-sdk-210-extra/tree/master/Projects/ble/multi_role.
- [52] *The ModularEEG Design*. URL: http://openeeg.sourceforge.net/doc/modeeg/modeeg_design.html.
- [53] *INA114 datasheet*. Agosto 2018. URL: <http://www.ti.com/lit/ds/symlink/ina114.pdf>.
- [54] Austin Griffith. «An Exploration of the OpenEEG Project». In: *CHG Wright's BioData Systems* (2006).
- [55] *TLC277P datasheet*. Agosto 2018. URL: <http://www.ti.com/lit/ds/symlink/tlc272.pdf>.
- [56] *Elettrodi per EEG*. URL: <http://italian.eegelectrodecap.com/sale-10464787-2018-new-trend-medical-eeeg-cup-cable-eeeg-gold-electrodes-for-brain-wave-electric-activity.html>.
- [57] *ECS-TXO-2520 datasheet*. Settembre 2018. URL: <https://www.mouser.it/datasheet/2/122/ECS-TXO-2520-1064138.pdf>.
- [58] *Omron B3F*. URL: <https://it.farnell.com/omron-electronic-components/b3f-4000/switch-flat-spst-no-0-05a-24vdc/dp/176434>.
- [59] Joakim Lindh, Christin Lee e Marie Hernes. «Measuring bluetooth low energy power consumption». In: *Application Note AN092* (2017).
- [60] *Bluetooth Power Calculator Tool*. URL: <http://www.ti.com/tool/BT-POWER-CALC>.
- [61] *INA333 datasheet*. Agosto 2018. URL: <http://www.ti.com/lit/ds/sbos445c/sbos445c.pdf>.

- [62] *Sony CR2032*. URL: <https://www.sony.net/Products/MicroBattery/cr/spec.html>.
- [63] Mathias Jensen. *Coin cells and peak current draw*. 2012.
- [64] *HLMP-CM1A-560DD datasheet*. Settembre 2018. URL: https://www.mouser.com/ds/2/678/V02-2228EN_DS_HLMP-Cx1A_2013-05-220-909136.pdf.
- [65] *OPA2388 datasheet*. Agosto 2018. URL: <http://www.ti.com/lit/ds/symlink/opa388.pdf>.
- [66] *ISL21080 datasheet*. Settembre 2018. URL: <https://www.intersil.com/content/dam/intersil/documents/isl2/isl21080.pdf>.