

**ADVANCED
SIGNALS AND
DATA
PROCESSING IN
MEDICINE**

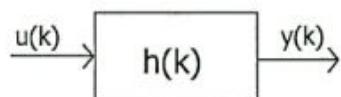
PARTE CERUTTI

ANNO 2016-2017

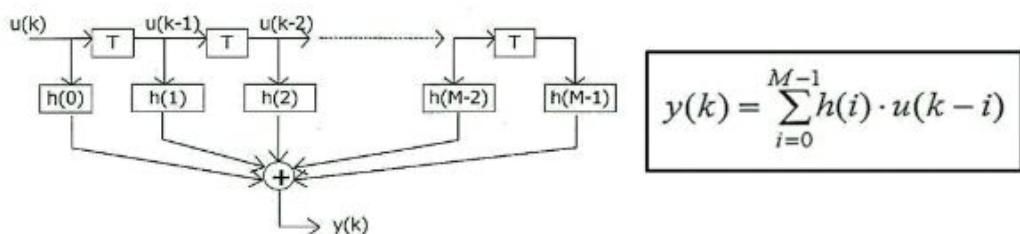
1. PARTE 1

RICHIAMI AL FILTRAGGIO DIGITALE

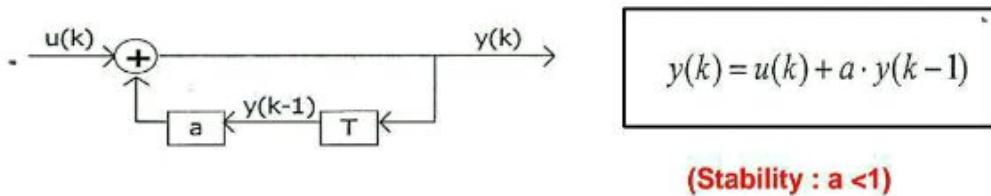
Nelle figure sono indicati dei richiami del filtraggio numerico. Nel primo schema abbiamo il concetto di filtraggio numerico. Partendo da segnale numerico in ingresso abbiamo segnale numerico in uscita. Il segnale in ingresso è contaminato da rumore, viene quindi utilizzato un filtro per eliminarlo. Abbiamo quindi una funzione di trasferimento con poli e zeri. Il filtro ha la possibilità di essere implementato in maniera **non ricorsiva o ricorsiva**.



Analizziamo il sistema **non ricorsivo**: $h(i)$ viene moltiplicato per gli ingressi precedenti. La funzione $h(i)$ rappresenta i coefficienti per cui moltiplicare il segnale di ingresso. Possiamo notare, in particolare, che al nodo sommatore, l'uscita è data dalla somma di tutti gli ingressi moltiplicati per il corrispettivo coefficiente.

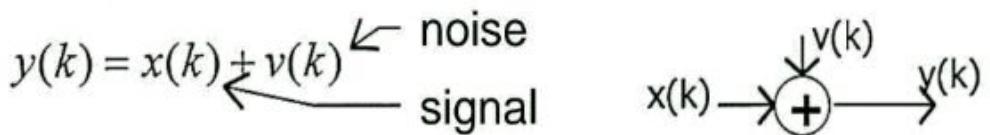


Dall'altro lato, possiamo utilizzare il sistema **ricorsivo**. In questo caso è l'uscita ad essere moltiplicata per i corrispettivi coefficienti. Nell' uscita, quindi al nodo sommatore visto nel caso precedente, abbiamo la sommatoria degli ingressi più uscite agli istanti precedenti. Come condizione di stabilità del filtro a deve essere minore di 1 (nel nostro caso l'implementazione ricorsiva è del primo ordine). Nel caso del filtraggio non ricorsivo, avevamo molti coefficienti moltiplicativi ($h(i)$). In questo caso solo un coefficiente a per semplicità, ma potrei usarne anche di più.



Dal **filtraggio deterministico** possiamo passare al **filtraggio statistico**, considerando una componente onnipresente nei nostri segnali, spiegata nella parte seguente.

x è il nostro segnale e y ha anche un rumore sovrapposto, v .



Questo modello viene usato correntemente e Kalman parlava di pregiudizio nel considerare segnale e rumore correlati da una relazione additiva. Il modello assume che al segnale di partenza, il rumore venga sommato, ma non sempre questo succede. Questo è un pregiudizio, potrebbe esserci un prodotto tra i due, anche se noi, per semplicità, considereremo sempre la relazione additiva.

Ipotizziamo ora che $x(k)$ sia ottenuto da un processo stazionario invariante, chiameremo $x(k)$, per semplicità, x , considerato come un vettore di parametri : $(x_1 \dots x_R)$. L'obiettivo del filtraggio è ridurre la presenza del rumore sul segnale.

Dobbiamo fare delle ipotesi, su x si determina un **valore medio**, una **varianza** e un momento del secondo ordine. Nel caso in cui il valore medio è 0, ci troveremo nel caso particolare in cui il momento del secondo ordine coinciderà con la varianza.

$$\text{with } x \begin{cases} E[x] = x_0 = \text{Mean value} \\ \sigma_x^2 = \text{Variance} \\ E[x^2] = \sigma_x^2 + (E[x])^2 = S \end{cases}$$

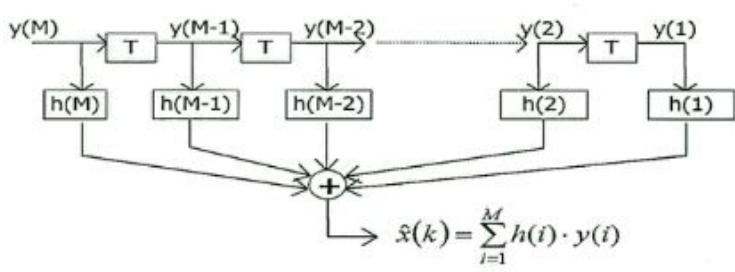
Per quanto riguarda il rumore, anche esso verrà considerato per semplicità un processo stazionario, scorrelato con se stesso (white noise) e scorrelato con il segnale x , mostrando quindi le seguenti caratteristiche :

$$v \begin{cases} v_0 = 0 \\ \sigma_v^2 \end{cases}$$

Iniziando da y , vogliamo trovare uno stimatore di x , chiamato x cappuccio.

Per determinare x , abbiamo bisogno delle uscite del segnale sporco dal rumore (elencate sotto andando a ritroso nel passato), e

possiamo poi procedere a determinare tutti i contributi $h(i)$. Tutto questo serve per **stimare x** . Possiamo inoltre notare come la forma di questo stimatore sia praticamente identica al filtro non ricorsivo introdotto precedentemente. Lo stimatore mi porterà in ultimo al filtro di Kalman.



STIMATORE NON RICORSIVO

Cominciamo con lo stimatore non ricorsivo. Supponendo m=1, non avremo una stima bellissima, ma è solo per far capire.

$$y(1) = x + v(1)$$

$$\hat{x} = y(1) \quad \text{with} \quad e = (x - \hat{x}) \quad \text{error}$$

Procediamo poi al calcolo dello **scarto quadratico medio**:

$$p_e = E[e^2] = E[(x - \hat{x})^2] = E[(x + v(i) - x)^2] = E[v(i)^2] = \sigma_v^2$$

Uno stimatore non ricorsivo con un solo campione, ha un **errore quadratico medio che rappresenta la varianza del rumore**, unica forma del disturbo del segnale. Tutto questo ha molto senso, e la misura di quantificazione del disturbo è proprio la varianza del rumore stesso. Se la varianza ha un valore considerevole, ho uno scarto quadratico medio elevato, e viceversa.

Supponiamo ora che i campioni siano in tutto M. Supponiamo inoltre, per semplicità, che tutti i miei coefficienti h(i) valgano 1/M . Lo stimatore di x diventa la media del mio segnale:

$$\hat{x} = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M y(i) \Rightarrow \text{It becomes the mean of } y(i). \text{ In this case:}$$

$$1) p_e = E[e^2] = E[(x - \hat{x})^2] = \dots = E\left[\left(\frac{1}{M} \sum_{i=1}^M y(i)\right)^2\right] = \frac{1}{M^2} \cdot M \sigma_v^2 = \frac{\sigma_v^2}{M}$$

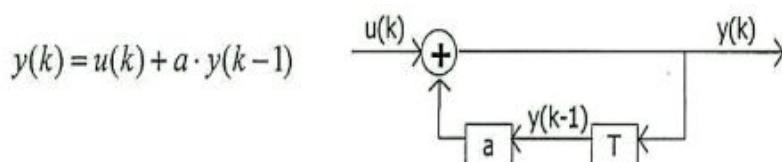
L'errore quadratico medio, è stato ricavato nella seconda riga sopra. Quindi , come risultato finale, l'errore quadratico medio è più piccolo rispetto a quello calcolato per un campione solo: è infatti ridotto di una frazione di M. Quando M aumenta, l'errore quadratico medio diminuisce, sono tra di loro inversamente proporzionali.

Tramite una verifica, possiamo osservare che il valor medio della stima coincide con il valore medio del segnale, quindi lo stimatore è **significativamente consistente e non polarizzato** :

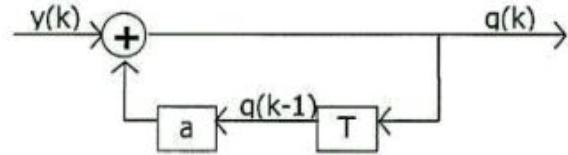
$$2) E[\hat{x}] = E\left[\frac{1}{M} \sum_{i=1}^M [x + v(i)]\right] = \frac{1}{M} M x_0 = x_0 = E[x]$$

STIMATORE RICORSIVO

Per lo stimatore ricorsivo le cose sono leggermente più complicate :



Se facciamo un cambio di variabili, chiamando l'uscita del mio blocco $g(i)$, e supponendo che la condizione iniziale sia nulla, vediamo cosa succede ad ogni istante: $i=1,2,3\dots$:



$$\begin{cases} g(0) = y(0) + a \cdot g(-1) = 0 \\ g(1) = \dots \\ \dots \\ g(M) = y(M) + a \cdot g(M-1) = \\ = y(M) + a \cdot y(M-1) + a^2 \cdot y(M-2) + \dots + a^{M-1} \cdot y(1) \end{cases}$$

$$y(k) = x + v(k)$$

$$g(M) = \frac{1-a^M}{1-a} x + \sum_{i=1}^M a^{M-i} \cdot v(i) \quad \text{with } 0 < a < 1$$

L'equazione di additività è sempre la stessa (segnale e rumore sommati) e possiamo calcolare anche $g(M)$. a deve essere minore di 1, sempre per la stabilità del mio sistema.

Analizzando la funzione obiettivo ottenuta, osserviamo che :

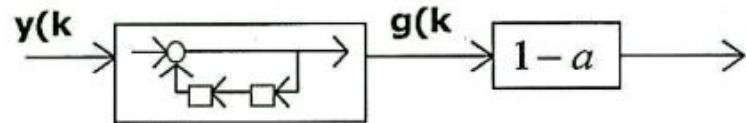
If M increases, $g(M) \rightarrow \frac{x}{1-a}$, so that $\hat{x} = (1-a)g(M)$

Possiamo quindi concludere di aver trovato un buon stimatore di x .

Lo stimatore sarà (moltiplicando la $g(M)$ per $(1-a)$) :

$$\boxed{\hat{x} = (1-a^M)x + (1-a)\sum_{i=1}^M a^{M-i} \cdot v(i)}$$

$y(k)$ entra quindi nello stimatore ricorsivo (o meglio nel filtro ricorsivo) e si ottiene la $g(k)$, che viene poi moltiplicata per $(1-a)$, dandomi il valore di stima di x secondo l'espressione precedente.



Possiamo dimostrare che l'errore quadratico medio, è dato da una certa espressione, dipendendo da M (numero di campioni), S (momento del secondo ordine) e dalla varianza.

After M samples

$$\hat{x} = (1 - \alpha)g(k) = (1 - \alpha)g(M)$$

It is possible to prove that the mean square error p_e is

$$p_e = \alpha^{2M} S + \frac{(1 - \alpha)(1 - \alpha^{2M})}{1 + \alpha} \sigma_v^2$$

Quando faccio la stima di x, ho anche due cause di errore :

1. **Rumore** (se non ci fosse il sistema non sarebbe più stocastico)
2. **a** elevato alla **M** non è mai rigorosamente uguale a 0, e lo chiameremo epsilon.

γ sarà il **noise to signal ratio**, rapporto rumore segnale tra la varianza del rumore e la varianza del segnale.

$$\begin{aligned} \varepsilon &= \alpha^M \\ \lambda &= \frac{1 + \alpha}{1 - \alpha} \cdot \frac{1}{1 - \varepsilon^2} \cong \\ \gamma &= \frac{\sigma_v^2}{S} \end{aligned}$$

γ is a noise/signal ratio in terms of variance

Con l'espressione finale, calcoliamo l'errore quadratico medio, dato dal rumore preesistente sul segnale (in particolare dalla sua varianza), diviso per il parametro lambda :

$$p_e = \frac{\sigma_v^2}{\lambda} \left(1 + \frac{\lambda \cdot \varepsilon^2}{\gamma} \right) \cong \frac{\sigma_v^2}{\lambda}$$

Facciamo due esempi :

Example 1

$$a=0.5 \quad M=4 \quad \Rightarrow \quad \varepsilon = a^M = \frac{1}{16}$$

\hat{x} is less than the 6% of x

$$p_e \cong \frac{\sigma_v^2}{\lambda} = \frac{\sigma_v^2}{1.5/0.5} = \frac{\sigma_v^2}{3}$$

Example 2

$a=0.9$; Which will be the value of M to have always $\varepsilon = 1/16$?

$$M = \frac{\log_{10}(1/16)}{\log_{10} a} = \frac{1.21}{0.045} = 27$$

$$p_e \cong \frac{\sigma_v^2}{\lambda} = \frac{\sigma_v^2}{19}$$

Increasing a , p_e has been decreased, but now we have 27 samples instead of 4 to obtain the same gap $(x-\hat{x})= 6\%$

Esempio 1

Se io uso uno stimatore ricorsivo di quattro campioni con $a=0.5$ e errore del 6%, si ricava che l'errore quadratico medio, è un terzo della varianza originale, sono quindi riuscito con lo stimatore a ridurre di un terzo il valore della varianza originale (del rumore).

Esempio 2

Aumentando a e passando da 0,5 a 0,9 l'errore quadratico medio è diminuito significativamente, a scapito di un numero di campioni che sono maggiori, prima ne avevo 4, adesso ne ho 27. Posso quindi giocare con il valore di a , e il numero di campioni, per valutare l'errore quadratico medio migliore.

IL FILTRO DI WIENER

Abbiamo visto come il concetto di stimatore possa avere una analogia di filtraggio numerico, utilizzando un approccio ricorsivo o meno. Anche uno stimatore, infatti, può servire per migliorare il rapporto segnale rumore. Qui usiamo un approccio stocastico, supponendo ci siano rumori sovrapposti di cui diamo delle stime. Il segnale che riceviamo, sarà quindi sporco e corrotto da rumore. Abbiamo visto alcune caratteristiche che definiscono la bontà del nostro stimatore (valore vero contro valore stimato).

Definita la similitudine tra filtraggio e tecnica di stima, finalizzate entrambe alla riduzione del rumore, introduciamo i due concetti più importanti. Il calare in problemi concreti non sarà facilissimo, e dovremo fare alcune considerazioni a riguardo. Prima di tutto dobbiamo ricordarci

che approcciadoci al problema con visione stocastica, vale la legge della probabilità, e non posso intervenire con un approccio deterministico.

Introduciamo quindi ora il **filtro di Wiener**, stimatore di tipo non ricorsivo e con la pretesa di essere ottimo, minimizzando l'errore quadratico medio. Diamo enfasi agli aspetti implementativi. Wiener ha dimostrato che, sotto determinate ipotesi, esiste un filtro che gode del principio di ottimizzazione. Non esiste nessun filtro ricorsivo che si comporta meglio di lui. Come mai ebbe questa intuizione? Analizzando la geometria dei sassi, con morfologia che variava per leggi leggermente casuali, vedeva quest'onda stazionaria che veniva distribuita da fattori esterni. Sarebbe stato interessante rilevare l'onda geometrica riducendo il contributo del rumore. Da qui sviluppò la teoria del suo filtro. Wiener dimostra che, sotto determinate ipotesi, segnale e rumore interagiscono in qualche modo. Le ipotesi sono le seguenti:

1. $y(k) = x + v(k)$ non necessariamente legati in maniera additiva (legati quindi in qualche modo, non è di rilevante importanza quale).
2. x e v devono essere due processi stazionari incorrelati, ipotesi abbastanza drastica.
3. M (numero di campioni) deve essere sufficientemente elevato (tendente ad infinito).

Se queste sono le ipotesi, Wiener ha creato un filtro tempo invariante che minimizza l'errore quadratico. Dimostreremo che tipo di espressione analitica potrà avere questo filtro.

$$\hat{x} = \sum_{i=1}^M h(i) \cdot y(i)$$

$$P_e = E[e^2] = E[x - \hat{x}]^2 = E\left[x - \sum_{i=1}^M h(i) \cdot y(i)\right]^2$$

$$\frac{\partial P_e}{\partial h(j)} = -2E\left[x - \sum_{i=1}^M h(i) \cdot y(i)\right] \cdot y(j) = 0 \quad j = 1, 2, \dots, M$$

$$\sum_{i=1}^M h(i) \cdot E[y(i) \cdot y(j)] = E[x \cdot y(j)] \quad j = 1, 2, \dots, M$$

Wiener-Hopf equation

$$\sum_{i=1}^M h(i) \cdot p_y(i, j) = p_{xy}(j) \quad j = 1, 2, \dots, M$$

unknown R_{yy} known R_{xy} known

8

Il filtro è non ricorsivo, quindi stimatore con espressione non ricorsiva. $h(i)$ saranno i coefficienti del filtro di Wiener. Siccome y è il segnale sporco, saranno proprio valori di h opportuni a minimizzare il rumore. Successivamente possiamo calcolare l'errore quadratico medio. Come lo minimizziamo? Calcolo la derivata rispetto ai coefficienti h . I valori di h saranno tali per cui l'errore sia il minimo della funzione.

Dopo la derivata, ci imbattiamo in termini di **correlazione** e **autocorrelazione**. Da qui, scriviamo l'**equazione di Wiener-Hopf**, dove di incognito abbiamo solo $h(i)$, dando per assodato che autocorrelazione e correlazione siano conosciute (Wiener preferirebbe dire a priori, a vedremo che, quando questo non è possibile, utilizzeremo anche metodi a posteriori). Il filtro di Wiener va molto bene per studi di sistemi come la meccanica celeste, dei gravi che si muovono sul piano inclinato (sistemi fisici di cui conosciamo bene le equazioni e di cui possiamo dire l'effetto determinato dal segnale y , e relazioni di correlazione tra x e y). Ma se io devo mettere in evidenza il segnale x , è realistico conoscere a priori la relazione tra x e y , e quindi la correlazione? Si, è così. Vediamo come questo filtro colloca bene la stima a priori (io devo conoscere a priori quali sono le funzioni di correlazione p_y e p_{xy}). A priori dobbiamo avere una stima di autocorrelazione e di correlazione tra x e y . Ricordiamo che quello che dobbiamo computare è una stima, non è necessario calcolare esattamente il valore di esse, e nemmeno riprodurre esattamente lo stesso segnale in funzione del tempo.

$$P_o = E[x^2] - \sum_{i=1}^M h(i) \cdot E[x \cdot y(i)] = E[x^2] - \sum_{i=1}^M h(i) \cdot P_{xy}(i)$$

Matricial form

$$\begin{cases} \bar{h} = P_y^{-1} \overline{P_{xy}} \\ \bar{x} = \bar{h}^T \bar{y} = \overline{P_{xy}^T P_y^{-1} \bar{y}} \\ P_o = E[x^2] - \overline{P_{xy}^T P_y^{-1} P_{xy}} \end{cases}$$

Come notiamo nella espressione appena scritta, possiamo anche avere una notazione matriciale, dove h segnato e y segnato indicano i vettori colonna, mentre P_y è la matrice di autocorrelazione $M \times M$. Il caso della matrice può comportare problemi computazionali che verranno descritti successivamente.

Il filtro di Wiener è ottimo tra i filtri lineari tempo invarianti, e si applica in modo molto generale (somehow). Se le ipotesi non sono soddisfatte, il filtro di Wiener viene utilizzato in maniera **sub-ottima**. Un punto fondamentale del filtro, infatti, è che le stime riguardanti correlazione e autocorrelazione vengano fatte a priori. Se queste stime a priori non le possiedo, la cosa migliore è farle a posteriori. Prendo il segnale, faccio l'autocorrelazione, e ottengo una stima che non è più a priori, ma fatta su un segnale che ricavo dall'esperienza, dalla realtà che sto misurando : Quindi viene considerata una stima a posteriori. Posso, dall'esperienza, fare stime tra segnali che sicuramente so essere corrotti da rumore, e segnali che sicuramente sono invece puliti, ottenendo quindi la stima a posteriori della nostra $p_{xy}(j)$. In caso quindi non sia possibile fare stime a priori, è bene agire sull'esperienza, effettuando stime a posteriori. Quando le stime vengono effettuate a posteriori, il filtro diventerà sub-ottimo, non impedendomi comunque di utilizzarlo.

Questo è un approccio tradizionale nel dominio del tempo. Come si applica ?

Nelle nostre considerazioni, il rumore ha valor medio nullo, scorrelato con se stesso (rumore bianco), ma anche scorrelato con il segnale. Ricordiamo che, se il valor medio è 0, il momento del secondo ordine coincide con la varianza (viceversa, nel caso in cui il valor medio non sia nullo, varianza e momento del secondo ordine non coincideranno).

Let's consider $y(k) = x + v(k)$

$v(k)$ with zero mean and variance σ_v^2 uncorrelated with itself and

with the signal, that is $E[v(j) \cdot v(k)] = \begin{cases} 0, & j \neq k \\ \sigma_v^2, & j = k \end{cases}$

Be $E[x \cdot v(j)] = 0$,

$$E[x] = 0 \Rightarrow E[x^2] = \sigma_x^2$$

Wiener propone di trovare gli $h(i)$ o $h(m)$ s.

Se il rapporto segnale rumore è molto alto , il nostro χ tende a 0, e sarà molto più piccolo di M .

$$\begin{cases} h(1), h(2), \dots, h(m) = \frac{\sigma_x^2}{m\sigma_x^2 + \sigma_v^2}; 1 \leq m \leq M \\ \hat{x} = \frac{1}{M+\gamma} \cdot \sum_{i=1}^M y(i) \\ \gamma = \frac{\sigma_v^2}{\sigma_x^2} \\ P_e = \frac{\sigma_v^2}{M+\gamma} \end{cases}$$

When S/N high, $\gamma \ll M$ thus $P_e \rightarrow \frac{\sigma_v^2}{M}$ (Estimator of the expected value (mean))

Quanto più pesano i termini statistici delle varianze, lambda e γ , tanto più influenzano il filtro di Wiener.

ESEMPI DI STIMA CON FILTRO DI WIENER

Consideriamo il nostro segnale come una retta che evolve con coefficiente angolare k . Cerchiamo di stimare, per suddetta retta, il valore di k , avendo due punti (in questo caso è più difficile perché il nostro segnale è stocastico e sporco da rumore, non è semplice come l'elementare caso analitico).

let's estimate the line in 2 points ($M=2$) $k=1,2$

$$\hat{x} = \sum_{i=1}^2 h(i) \cdot y(i)$$

$$\begin{aligned} p_y(i,j) &= E[y(i) \cdot y(j)] = E[(ix + v(i))(jx + v(j))] = \\ &= i \cdot j \cdot S + \sigma_v^2 \cdot \delta(i,j) \quad i, j = 1, 2 \end{aligned}$$

$$p_{xy}(j) = E[x \cdot y(j)] = E[x(jx + v(j))] = j \cdot E[x^2] = j \cdot S \quad j = 1, 2$$

$$h(1)p_y(1,1) + h(2)p_y(2,1) = p_{xy}(1) \quad j = 1$$

$$h(1)p_y(1,2) + h(2)p_y(2,2) = p_{xy}(2) \quad j = 2$$

$$\begin{cases} (S + \sigma_v^2)h(1) + 2S \cdot h(2) = S \\ 2S \cdot h(1) + (4S + \sigma_v^2)h(2) = 2S \end{cases}$$

$$h(1) = \frac{1}{5 + \gamma} \quad h(2) = \frac{2}{5 + \gamma} \quad \gamma = \frac{\sigma_v^2}{\sigma_x^2}$$

$$\text{Therefore } \hat{x} = \frac{y(1) + 2y(2)}{5 + \gamma}$$

if $\gamma = 0$ Wiener \Rightarrow Least Squares

$$\hat{x} = \sum_{i=1}^2 i \cdot y(i) = y(1) + 2y(2) = 1^2 + 2^2$$

Come possiamo vedere, prima di tutto viene calcolata l'autocorrelazione p_y , quindi del segnale sporco, in secondo luogo calcoliamo quella tra segnale sporco e segnale pulito, ottenendo quindi due equazioni in due incognite (le cui incognite sono, come previsto, i due coefficienti $h(i)$).

L'errore quadratico, si esprime poi sempre con i parametri statistici :

$$P_e = S - h(1)S - h(2)2S = S \cdot \frac{\gamma}{5 + \gamma}$$

Possiamo ora fare lo stesso calcolo con 3 punti invece che con 2, avendo quindi 3 equazioni in 3 incognite invece che in 2 :

For M = 3

$$h(1) = \frac{1}{14 + \gamma} \quad h(1) = 2 \cdot h(1) \quad h(3) = 3 \cdot h(1) \quad \dots$$

$$\hat{x} = \frac{y(1) + 2y(2) + 3y(3)}{14 + \gamma}$$

Ovviamente, possiamo stimare anche altri parametri oltre al coefficiente angolare di una retta (possiamo ad esempio stimare l'ampiezza di un sinusoide):

$$y(k) = X \cdot \cos(\omega \cdot k) + v(k)$$

\nwarrow
Amplitude of the sinusoid

Come Wiener ha indicato, M deve essere molto elevato, quindi avrà matrici di rango molto elevato, rendendo complicato il calcolo dei parametri di Wiener. Abbiamo un problema di inversione della matrice, di genere computazionale, che ora, grazie ai calcolatori, non è più un calcolo impossibile.

Passiamo ora a effettuare un collegamento con i **filtri match** (collegamento fra mondo deterministico e stocastico). Con i filtri match riconosco il QRS di un elettrocardiogramma. Possiamo avere vari QRS (di vario tipo) e memorizzare nel calcolatore queste strutture. Quando verrà registrato il QRS dell'elettrocardiogramma sperimentalmente, dovremo matcharlo con i QRS salvati in memoria come template, per capire con cosa abbiamo a che fare (e potrà corrispondere al QRS 1,2,3). Il match consiste nel confronto con i vari template. Il confronto può anche essere controllato tramite matched filters sotto forma di espressioni matematiche, che indicano posizioni di zone costanti o con certe pendenze. Tramite le espressioni matematiche di queste, arrivo quindi ai matched filters.

$$\hat{x} = \sum_{i=1}^M h(i) \cdot y(i) \quad \text{It is necessary to find } h(1), \dots, h(M) \text{ so that}$$

$$E[(x - \hat{x})^2] \text{ is minimal}$$

$$\text{We have } h(1) = \alpha \cdot f_1, \quad h(2) = \alpha \cdot f_2, \quad \dots, \quad h(M) = \alpha \cdot f_M \quad \text{where}$$

$$f_1, \dots, f_M \text{ are known (matched filt.) and } \alpha = \frac{S}{\sigma_v^2 + S \sum_{i=1}^M f(i)}$$

αf_1 , αf_2 , e αf_3 rappresentano le caratteristiche analitiche dei nostri template. Per passare da coefficienti matched a coefficienti di Wiener dobbiamo moltiplicare proprio per il parametro α .

Ovviamente, come metodi, non conosciamo solamente il filtro di Wiener, ma anche :

- METODI BAYESANI
- MASSIMA VEROLOGIANZA

ANALISI IN FREQUENZA DEL FILTRO DI WIENER

Ora, l'approccio nel dominio del tempo, che porta alle equazioni di Wiener, viene affiancato dal filtro di Wiener nel dominio delle frequenze : Bode-Shannon. Essi dimostrano che, se il filtro di

Wiener fosse esistito, e se gli spettri di segnale e rumore fossero stati entrambi **razionali**, il filtro di Wiener avrebbe avuto una implementazione nel campo delle frequenze :

$$H(\omega) = \frac{\Phi_{XX}(\omega)}{\Phi_{XX}(\omega) + \Phi_{NN}(\omega)}$$

Qui viene indicato che, la risposta in frequenza del filtro di Wiener, è data dalle **trasformate di Fourier della funzione di correlazione**, che rappresentano quindi quindi delle densità di potenza del nostro spettro.

X = segnale

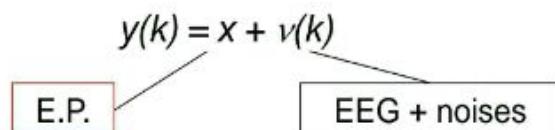
N = rumore

Questa funzione di trasferimento è molto particolare, in quanto non presenta i poli. La trasformata non presenta parte immaginaria, ma solamente reale. Se avessi poli e zeri, avrei una funzione di trasferimento molto più versatile, in questo caso abbiamo solamente zeri. Il filtro è di per sé solamente reale come funzione di trasferimento, poco aggressiva, caratteristica molto rara che molti filtri non hanno.

Gli spettri delle funzioni di correlazione devono essere conosciute a priori.

APPLICAZIONI DEL FILTRO DI WIENER

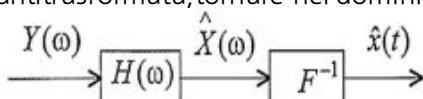
Potenziale evocato



Il filtraggio del potenziale evocato, si esprime molto bene, infatti abbiamo molti rumori che caratterizzano l'EEG di base (interferenza di rete, disturbo cardiaco, valori sia endogeni che esogeni, quindi sia causati da parti interne del corpo umano, che da cause esterne). La risposta dei potenziali evocati è molto selettiva rispetto al sistema che stiamo sollecitando. Avremo sempre una attività di rumore, background EEG, sia prima che dopo lo stimolo.

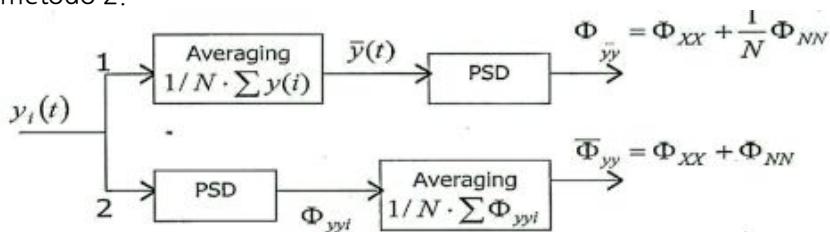
Il filtro di Wiener può essere applicato attraverso differenti **metodi**:

1. **Wiener classico**, caso in cui le due funzioni di correlazione sono note a priori, e quindi possiamo derivare direttamente $H(\Omega)$, effettuare il filtraggio, e poi, con l'antitrasformata, tornare nel dominio del tempo.



2. Essendo l'approccio classico di Wiener difficile da implementare, il **secondo approccio è a posteriori**. Invece quindi di andare a priori le funzioni di correlazione, le andiamo a stimare a posteriori. Questo metodo permette di seguire due strade differenti, che rappresentano i due bracci della figura sottostante. In generale, la tecnica consiste nel computare l'averaging di un certo numero di campioni (n grande stimoli visivi). Supponiamo di dare un pattern reversal, stimolo più efficace del semplice flash, più

uniforme su tutta la retina. Consideriamo n sweep, n risposte, e facciamo la media di queste risposte (sincrona). A questo punto otteniamo il valor medio della risposta evocata e calcoliamo infine la densità spettrale di potenza. Questo rappresenta il percorso proposto dal primo braccio. Nel secondo braccio abbiamo invece una singola realizzazione, e l'averaging viene fatta sugli N spettri. Il secondo metodo è un artificio per rilevare il segnale sperimentale, quindi dati ottenuti a posteriori. Nella maggioranza dei casi lavoriamo nel dominio delle frequenze. Quindi, nella sostanza, prendiamo i potenziali evocati, e, se ne fa la media e poi la conversione dello spettro, oppure si fa lo spettro di ogni singola sweep e poi la media degli spettri. A questo punto arriviamo ad ottenere 2 equazioni in due incognite, e una volta determinatone il loro valore, procediamo con un filtraggio. Se rapporto segnale rumore è basso, il filtro di Wiener funziona bene: filtro di Wiener zone. Vedremo in quali condizioni lo possiamo utilizzare per ricavare informazioni non raggiungibili con metodi tradizionali. Per la buona riuscita, ricordiamo ancora quanto sia importante il rapporto segnale rumore. Come si fa a scegliere il metodo migliore? Dipende dai casi, in generale è molto più utilizzato il metodo 2.



3. Abbiamo poi il **metodo 3 sempre a posteriori, con analisi single-sweep**. L'obiettivo è quello di riuscire ad ottenere da una singola risposta evocata la risposta utile. Con l'averaging annulliamo tutte le differenze dinamiche, che in realtà potrebbero essere molto importanti, e sarebbe necessario metterle in evidenza (grande difetto presente nel metodo 2). Una dinamica sweep by sweep molto netta è molto più efficiente: scoprire ad esempio che all'interno della durata di quei 100 ms dello sweep qualche parametro è cambiato. Walter propone di utilizzare NN_i , densità spettrale del rumore sulla singola sweep. Doyle ricaverà invece un'espressione simile in cui abbiamo la divisione per N per averaged set. Walter ha utilizzato la formula di Bode-Shannon in maniera molto più diretta e precisa anche se, anche per Doyle, NN_i sarà una stima del rumore iesimo

• For single elements (single sweep, Walter)

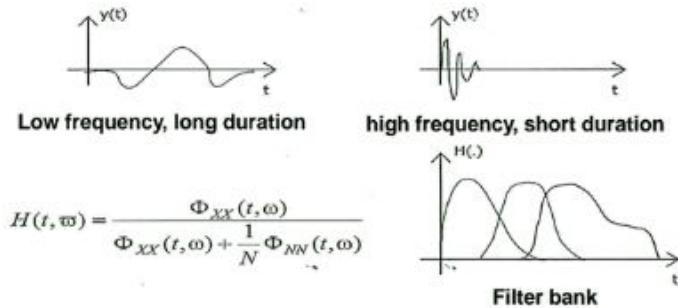
$$y_i(k) = x + v_i(k) \quad \Rightarrow \quad H_i(\omega) = \frac{\Phi_{XX}(\omega)}{\Phi_{XX}(\omega) + \Phi_{NN_i}(\omega)}$$

• For averaged set (Doyle)

$$H(\omega) = \frac{\Phi_{XX}(\omega)}{\Phi_{XX}(\omega) + \frac{1}{N} \Phi_{NN_i}(\omega)}$$

4. **Metodo 4**, molto più utilizzato da molti ricercatori, **potenziali evocati a posteriori con casi a tempo variante**. Va molto contro la teoria di Wiener, in quanto è un metodo a posteriori e a tempo variante. Possiamo infatti avere segnali a bassa frequenza e lunga durata, o segnali ad alta frequenza e bassa durata. Nel caso del potenziale evocato visivo, per bassi tempi, con la registrazione nella parte periferica della retina, abbiamo alta frequenza e breve durata, seguita da una fase di durata maggiore e bassa frequenza. Vediamo quindi che è vero che nel potenziale evocato ci sono queste esigenze di variazione da bassa frequenza e lunga durata ad alta frequenza e bassa durata. Non sarebbe quindi corretto usare un filtro di Wiener unico per analizzare questo tipo di segnali, ma sarebbe giusto usarne molteplici in base alla situazione in cui mi trovo. A questo punto il filtro di Wiener oltre ad essere in funzione di Ω sarà anche funzione del tempo. In questo modo mi avvicino di più alla fenomenologia del segnale che sto seguendo, cambiando il tipo di filtro da utilizzare in base alle caratteristiche di tempo e frequenza di determinate parti del mio segnale. I ricercatori hanno segmentato latenze

lunghe corte e brevi. Filtrare opportunamente il segnale a latenze lunghe è molto differente rispetto a frequenze corte.



5. Il metodo 5 si basa sulla stima del **prestimolo**. Analisi single-sweep. Cosa significa ? come stima della correlazione xx usiamo una stima che si avvicina di più al segnale pulito. Come correlazione nn (rumore) vado a prendere il rumore caratteristico di una determinata sweep. L'idea è quindi quella di prendere il prestimolo, passando dallo spezzone prima dello stimolo, allo spezzone dopo dello stimolo. Posso infatti sostenere che lo stimolo visivo non mi produce una variazione delle EEG prima e dopo lo stimolo. La maggior parte dei neuroni non viene influenzata dallo stimolo : EEG prima e EEG dopo lo stimolo rimane lo stesso. Ecco quindi che posso fare una analisi prima dello stimolo e dopo lo stimolo, e dire che la maggior parte dei neuroni nel cervello continua a svolgere la propria funzione in maniera inalterata. Ottengo quindi sweep by sweep lo spettro prima dello stimolo e dopo ogni stimolo , che varierà da sweep a sweep. Ricordiamo che possiamo applicare questo metodo semplicemente grazie alla convinzione che gli altri neuroni non vadano ad influire sull'EEG di base. Qualcuno sostiene che si possa fare qualcuno invece no.

Ricordiamo infine che tramite questa tecnica siamo in grado di valutare la dinamica da una risposta all'altra, da sweep a sweep.

$$y_i(k) = x + v_i(k)$$

$$H(\omega) = \frac{\Phi_{XX}}{\Phi_{XX}(\omega) + \Phi_{NN_i}\left(\frac{1}{N}\right)}$$

e.g. synchronized averaging (or *a priori* estimate)
Pre-stimulus

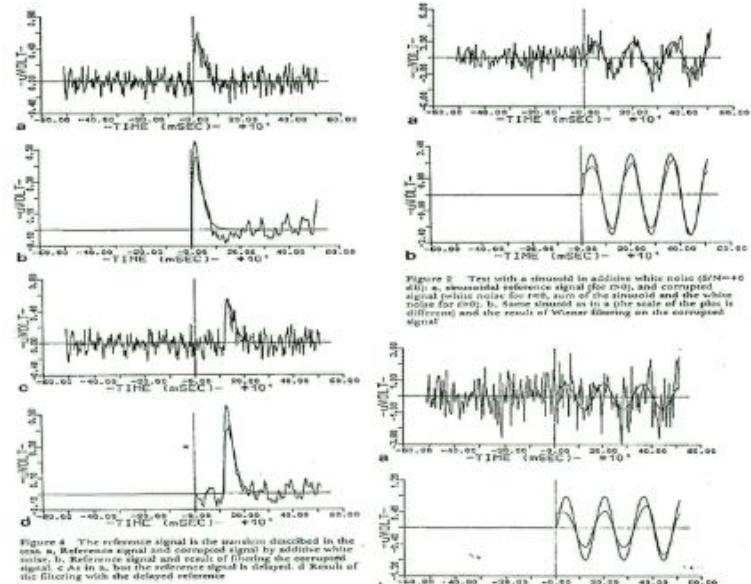


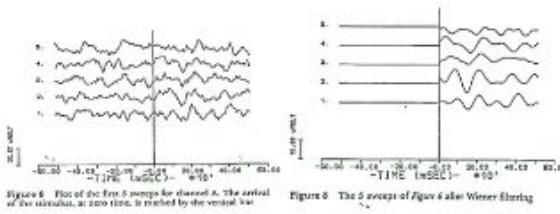
Figure 2. Test with a stimulus in additive white noise ($\text{SNR}=+6$ dB): a: sinusoidal reference signal (top row), and corrupted signal (bottom row); b: result of Wiener filtering on the corrupted noise for $\text{SNR}=0$; b: same stimuli as in a (the scale of the plot is different) and the result of Wiener filtering on the corrupted signal;

Possiamo notare che la figura soprastante è divisa in due colonne distinte. La prima colonna rappresenta i vari passaggi di una tecnica di filtraggio ad un generico segnale. Partiamo dalla situazione di rilevazione del segnale di riferimento, seguita dalla corruzione del segnale operata dal

rumore bianco, seguita infine dall'atto di filtraggio vero e proprio. Osservando il segnale ottenuto al termine del filtraggio, e il segnale di riferimento del primo riquadro, notiamo un certo ritardo tra i due. Nell'ultimo riquadro viene quindi annullato questo errore di ritardo, e il segnale filtrato riportato nella posizione corretta. Se guardiamo bene il segnale di riferimento, possiamo notare un grande picco rispetto alla media generale di andamento del tracciato. Questo è molto utile per capire se il filtro di Wiener riesce a riconoscere grandi deflessioni, riproducendole nel segnale pulito.

Nella colonna di sinistra vengono invece ripetute le stesse operazioni descritte di sopra, ma cambiando segnale di riferimento. Invece di simulare un potenziale evocato generico, simuliamo un potenziale evocato steady-state, che oscilla con una frequenza ragionevolmente costante. Questo è un fenomeno di locking.

Il filtro di Wiener viene applicato sia per l'analisi della singola sweep sia non della singola sweep. Nella figura sottostante possiamo osservare 5 singoli filtri di sweeps successivi. Effettivamente il rumore, soprattutto in alta frequenza, viene ridotto.



Il filtro di Wiener può essere utile anche per analisi parziali sulle medie. Usiamo il filtro di Wiener non per la sua ottimità clamorosa, ma in maniera molto umile per ottenere qualche risultato migliore.

PROBLEMI CON IL FILTRAGGIO DI WIENER

- Abbiamo il problema delle ipotesi a priori che devono essere soddisfatte, nella fattispecie x e v sono scorrelati, e M deve essere molto grande
- M deve essere **conosciuto a priori**, se M dovesse cambiare, tutte le computazioni devono essere rifatte
- Difficile computazione dell'**inversione della matrice**. In questo caso possiamo dire che Wiener è figlio del suo tempo, approccio non ricorsivo e tempo invariante.

FILTRO DI KALMAN

Con le innovazioni tecnologiche e computazionali dei giorni nostri, sono stati introdotti nuovi algoritmi ricorsivi. Cosa succede nel caso in cui trasformassi le formule del filtro di Wiener in tempo variante? Nella prima espressione in basso, possiamo notare che al posto di M , all'interno della sommatoria, ho una variabile k che evolve:

$$\hat{x} = \sum_{i=1}^k h(i) \cdot y(i) \quad \text{so that} \quad P_e = E[(x - \hat{x})^2] \quad \text{is minimized}$$

$$h(i) = \frac{1}{k + \gamma} \quad \gamma = \frac{\sigma_v^2}{\sigma_x^2} \quad P_e = \frac{\sigma_v^2}{k + \gamma}$$

$$\hat{x}(k+1) = \sum_{i=1}^{k+1} h(i) \cdot y(i); \quad h(i) = \frac{1}{(k+1) + \gamma}; \quad P_e(k+1) = \frac{\sigma_v^2}{(k+1) + \gamma}$$

Per quanto riguarda le altre espressioni, osserviamo come certi capisaldi del filtraggio e dell'ottimizzazione vengano mantenuti, quali l'intenzione di minimizzare l'errore quadratico e di mantenere i valori statistici pressoché invariati.

Terza riga della nostra espressione : Cosa succede nell'equazione del filtro se al posto di k metto **k+1** ? La cosideriamo per ora solo un'astrazione matematica di tipo ricorsivo, mentre dal punto di vista concettuale sarà un predittore.

L'equazione della stima di $k+1$, è uguale alla stima all'istante k moltiplicato per un certo peso (che chiamiamo a) + b moltiplicato per la nuova informazione che mi sta arrivando sul segnale (che rappresenta la nostra innovazione). Possiamo trasformare tutto in b ottenendo un'unica costante, grazie alla particolare relazione che verrà indicata qui sotto.

$$\frac{p_e(k+1)}{p_e(k)} = \frac{1}{1 + \frac{p_e(k)}{\sigma_v^2}}$$

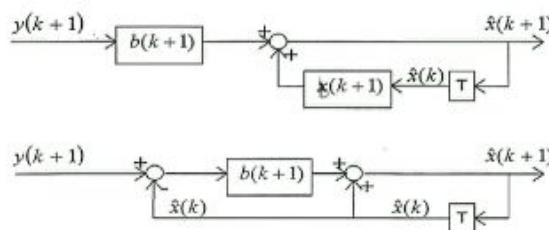
$$\hat{x}(k+1) = \frac{1}{k+1+\gamma} \cdot \sum_{i=1}^k y(i) + \frac{1}{k+1+\gamma} y(k+1)$$

$$\hat{x}(k+1) = \underbrace{\frac{p_e(k+1)}{p_e(k)} \cdot \hat{x}(k)}_{a(k+1)} + \underbrace{\frac{p_e(k+1)}{\sigma_v^2} y(k+1)}_{b(k+1)}$$

but $a(k+1) = 1 - b(k+1)$

thus $\hat{x}(k+1) = \hat{x}(k) + b(k+1) \cdot [y(k+1) - \hat{x}(k)]$

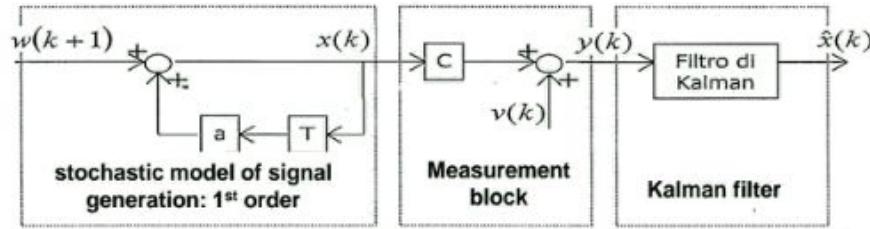
Time-variant factor \nearrow Difference between the true value and the estimate at the previous time instant



Prendere ricorsiva l'espressione di Wiener, mi permette di utilizzarla in sistemi tempo variante. Possiamo utilizzarla in modo tempo variante vedendo anche una relazione precisa. Se i nuovi dati non portano nuova informazione, la stima all'istante successivo rimane uguale alla stima all'istante precedente (lo possiamo vedere anche matematicamente dall'espressione) , altrimenti questa differenza mi fa cambiare il parametro x che non sarà più uguale all'istante precedente.

Il filtro ricorsivo ottimo di Wiener darà quindi vita al **filtro di Kalman**, per il quale sono necessari tre blocchi.

Optimal recursive filter (Kalman) with A PRIORI model



- **Primo : Modello di generazione del segnale**, che deve essere progettato come un modello stocastico che genera il mio segnale. Per semplicità, considereremo sempre i modelli ARMA, o AR, o MA. ARMA famiglia molto numerosa e generale. Noi siamo però interessati principalmente ai segnali biologici. Come ci comportiamo nel caso in cui il nostro segnale biologico sia deterministico ? ECG, ad esempio, è un segnale molto deterministico, avremo quindi segnali biologici a cui questo approccio si presterà meno, mentre altri a cui si presterà di più. Nel caso particolare in cui volessimo applicare questo approccio a segnali deterministici, aggiungiamo un rumore bianco al segnale originale per stocasticizzarlo. Il modello di generazione ha quindi un segnale di ingresso che è un rumore bianco, che in uscita da il segnale x . L'ipotesi forte che il modello di generazione del segnale sia descrivibile con un modello stocastico, altrimenti non si possiamo applicare il filtro di Kalman.
- **Secondo : il blocco di misura**, che tiene conto della misura che stiamo compiendo quando registriamo un segnale biologico. Questa interazione di misura determina una funzione di trasferimento : C , e un rumore $v(k)$. Su questo rumore la teoria di Kalman da un vincolo : deve essere bianco.
- **Terzo : Filtro di Kalman** : Il segnale y entra dentro nel terzo blocco del filtro di Kalman, in funzione di tutti i parametri del primo e del secondo blocco.

Quindi, riassumendo, come siamo giunti a Kalman ? Abbiamo utilizzato un'interpretazione ricorsiva delle formule di Wiener, dove la stima di x è dalla stima all'istante precedente pesata + l'innovazione pesata. Non abbiamo ancora raggiunto i parametri per l'**ottimalità** del filtro di Kalman. Come possiamofarlo ? Facciamo la derivata parziale rispetto ad a e b :

Optimization

$$\hat{x}(k) = a(k)\hat{x}(k-1) + b(k)y(k)$$

$$p(k) = E[(x - \hat{x})^2] = E[\cdot]$$

$$\frac{\partial p(k)}{\partial a(k)} = 0$$

$$\frac{\partial p(k)}{\partial b(k)} = 0$$

Kalman filter equations

Recursive estimation

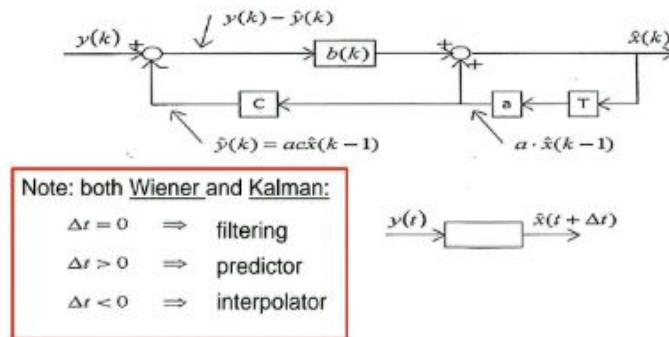
$$\begin{aligned}\hat{x}(k) &= a(k)\hat{x}(k-1) + b(k)[y(k) - \hat{y}(k)] \\ \hat{y}(k) &= a(k) \cdot c \cdot \hat{x}(k-1)\end{aligned}$$

Variable gain

$$\begin{aligned}b(k) &= c \cdot p_1(k) [c^2 \cdot p_1(k) + \sigma_v^2]^{-1} \\ p_1(k) &= a(k)^2 p(k-1) + \sigma_w^2\end{aligned}$$

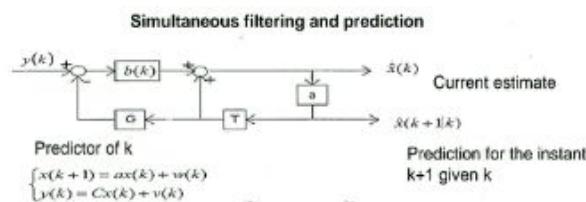
$$\text{M.S.E. (mean square error)} \quad p(k) = p_1(k) - c \cdot b(k) p_1(k)$$

Se uscita vera risulta uguale a quella predetta, il valore di stima (riga di recursive estimation) è uguale a quello stimato precedentemente (pesato per a, in poche parole se y uguale a \hat{y} cappuccio). Questa differenza rappresenta l'**innovazione** (entrando nella stima all'istante k -esimo) che c'è stata rispetto all'istante precedente, e viene pesata, in modo intelligente dal fattore b , in modo da minimizzare l'errore quadratico medio. Possiamo poi riassumere il tutto con sistemi a blocchi :



In base al Δt , posso utilizzare Kalman come filtro, predittore, interpolatore (trovare la funzione che interpola tutti i campioni minimizzando l'errore quadratico medio).

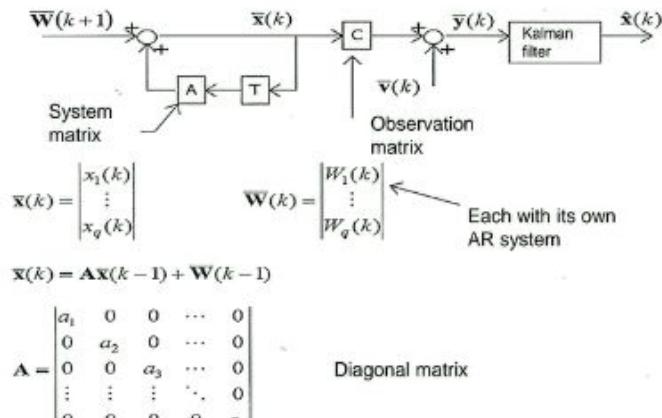
Possiamo anche simultaneamente fare un filtraggio e una predizione. La linea sopra rappresenta il filtro di Kalman, quella sotto il predittore :



Saranno molti i parametri da stimare (di un oggetto in movimento ecc.):

L'insieme x rappresenta i parametri fino a q. Essendoci tanti valori di x , avrò una forma matriciale.

L'approccio è molto simile a quello di Wiener, in uscita ottengo il segnale pulito.



Supponiamo ora di fare r simultanee misure di r osservazioni nel caso di EEG (in questo caso r rappresenteranno i canali di EEG). Avremo quindi 20 espressioni come scritto. La matrice è $R \times Q$. Q sono i parametri della modellizzazione, mentre R sono i canali. Viene poi al solito minimizzato l'errore quadratico :

We have:

$$\begin{aligned} y_1(k) &= C_1 x_1(k) + v_1(k) \\ y_2(k) &= C_2 x_2(k) + v_2(k) \\ &\vdots \\ y_r(k) &= C_r x_r(k) + v_r(k) \end{aligned}$$

$$\bar{y}(k) = C\bar{x}(k) + v(k) \quad \text{Where } C \text{ matrix } r \times q$$

$$C = \begin{vmatrix} c_1 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ 0 & c_2 & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & c_3 & \cdots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & c_r & 0 \end{vmatrix} \quad (r \text{ rows and } q \text{ columns})$$

Stimatore con guadagno $K(k)$, che ha molta della intelligenza del filtro di Kalman, dovendo pesare l'innovazione. Tanto maggiore è l'innovazione, tanto maggiore sarà la variazione del parametro x .

$$\begin{cases} \bar{x}(k) = Ax(k-1) + \bar{W}(k-1) \\ \bar{y}(k) = C\bar{x}(k) + v(k) \end{cases}$$

Estimator:

$$\begin{aligned} \hat{x}(k) &= A\hat{x}(k-1) + K(k)[\bar{y}(k) - C\bar{x}(k-1)] \\ K(k) &= P_1(k)C^T[C P_1(k) C^T + R_1(k)]^{-1} \\ P_1(k) &= A P(k-1) A^T + Q(k-1) \\ P(k) &= P_1(k) - K(k)C(k)P_1(k) \end{aligned}$$

Where Q and R are the auto-covariance matrices of the noises and P is the covariance matrix of the error

$$E[v(k) \cdot v^T(k)] = R(k) \quad \text{Auto-covariance matrix } (r \times r) \text{ of the measurement noise}$$

$$E[\bar{W}(k) \cdot \bar{W}^T(k)] = Q(k) \quad \text{Auto-covariance matrix } (r \times r) \text{ of the model input white noise}$$

Partendo dal filtro di Wiener abbiamo ricavato queste espressioni. La matrice P rappresenta la matrice di covarianza calcolata in modo più o meno complicato.

Come si opera con il filtro di Kalman ?

- ✓ Come primo aspetto dobbiamo definire il modello fisico, specificando **A e C**, coefficienti del modello stocastico di ingresso e coefficienti della funzione di trasferimento. Nel nostro caso, è lecito per il blocco C usare valori costanti (si può andare a tentativi per vedere dove abbiamo una convergenza).
- ✓ Dobbiamo poi ottenere le **statistiche dei processi stocastici**, determinando quindi i rumori bianchi in gioco. Q rappresenta l'ordine del modello autoregressivo dei canali.

L'algoritmo inizia poi con l'inizializzazione del sistema, partendo ad esempio da una matrice diagonale, e assegnandone valori unitari, andando poi a vedere come il sistema evolve (calcolando i vari valori di stima partendo da $x(k-1)$). Computazionalmente dobbiamo **invertire** la matrice $r \times r$. In questo caso non è più come Wiener, abbiamo qualcosa di relativamente semplice che dipende dai valori dei parametri r . I dubbi manifestati con il filtro precedente sono stati risolti con Kalman.

Ci devono poi essere controlli sulla **efficienza della modellizzazione**. Abbiamo un test che viene fatto sulla **bianchezza dell'errore di predizione**. L'errore di predizione è molto importante. Bianchezza vuol dire che non contiene informazioni, in quanto appunto bianco. Ho estratto tutta l'informazione che potevo dal fenomeno che sto studiando. Di solito, questo rumore, ha una varianza molto bassa che non influenza in modo significativo il modello. Io so che c'è un contributo stocastico, certamente caratterizzato dal rumore, se catturo tutta l'informazione deterministica con valore fisico(A,C), davvero riesco a fare una separazione tra segnale e rumore, tutto a meno di un rumore bianco privo di informazione. Ho un sistema complesso, con segnale e rumore che interagiscono (confrontabile con la realtà) e il rumore bianco rimasto rappresenta proprio quella componente stocastica che dava così tanto fastidio.

Bianchezza, **test sulla autocorrelazione**, che deve valere 0, in quanto il rumore bianco è scorrelato con se stesso. Vale 1 in 0, a destra e a sinistra vale 0. Questo si chiama **test di Anderson**.

RIASSUNTO

In questa prima parte abbiamo quindi introdotto il concetto di Wiener (molto importante per portare innovazione al mondo dell'innovation technology) e il filtro di Kalman, che ha avuto molte più applicazioni pratiche. Siamo partiti dal concetto di filtraggio numerico (tradizionale), nel quale si modellizza qualunque algoritmo matematico con segnali discreti in ingresso, a cui si fanno poi corrispondere segnali discreti in uscita. Vengono determinati i coefficienti del filtro in base al tipo di filtro (passa basso, alto). Abbiamo poi introdotto il concetto di stimatore legato al filtraggio. Il filtraggio diventa statistico, vengono infatti assegnati parametri di tipo stocastico, dove abbiamo stime a priori di quello che vogliamo ottenere (rapporto segnale rumore, correlazioni tra segnale e rumore etc.). Queste sono tutte informazioni che ricavo grazie al filtro statistico, non deterministico. Da quiabbiamo introdotto stimatori di tipo ricorsivo e non. Abbiamo i parametri di base da cui ricavare stimatori affidabili per ottenere un certo tipo di risultati. Wiener, con le sue semplici ipotesi, ha dimostrato che esiste un filtro che fa una stima, ma che allo stesso tempo gode del principio di ottimalità : minimizza l'errore quadratico. I valori della matrice H ($M \times M$) (dove M è il numero di campioni del mio segnale) che mi vengono fuori, sono quelli che minimizzano l'errore quadratico medio. Sta qui l'innovazione di Wiener, osservare la realtà cercando di descriverla dal punto di vista matematico. Abbiamo posto il problema del filtro (che si basa sul concetto di stimatore) ricorsivo. I segnali vengono pressoché analizzati nello stesso modo del metodo non ricorsivo (che funzionava più da filtro) e del metodo ricorsivo (che funziona invece da stimatore). Abbiamo quindi visto applicazioni del filtro di Wiener nel dominio della frequenza, che poteva avere alcune interessanti applicazioni. Infine, grazie a Kalman, risolveremo i problemi del tempo di Wiener, capendo che il comportamento del segnale può variare nel suo andamento, e tenendone conto nello studio della transizione del segnale. Il filtro di Wiener veniva applicato a patch, a pezzetti, nei punti in cui il mio segnale aveva lo stesso comportamento. Arriviamo al filtro di Kalman tramite un'analisi ricorsiva del filtro di Wiener.

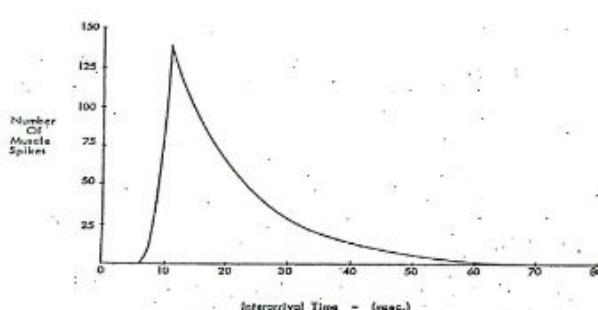
In ultima analisi abbiamo visto come possiamo verificare la bontà del filtro di Kalman (avendo introdotto il test di Anderson). Si va a vedere se questa autocorrelazione è simile al rumore bianco (ho raccolto tutta l'informazione che mi interessava, se il residuo è un rumore bianco non rimangono informazioni). Vediamo quindi un esempio di questo :



quello di ridurre il rumore. Ci sono delle contaminazioni, fonte di rumore, da parte dei muscoli vicino agli elettrodi di registrazione dell'EEG (tipicamente muscoli oculari e facciali).

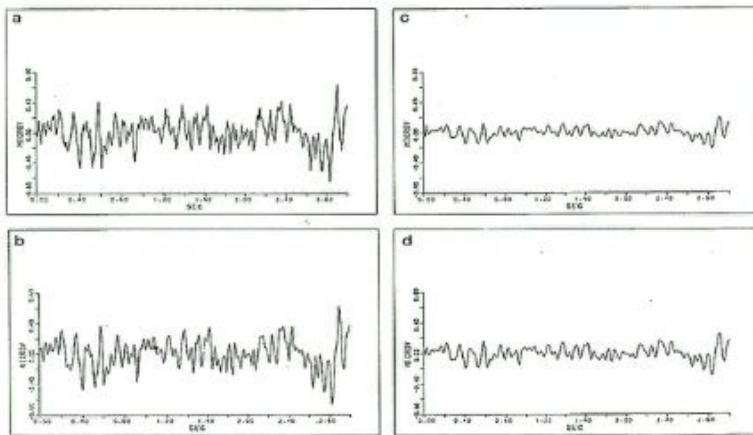
Il neurologo è abituato con occhio clinico a filtrare il segnale, anche se è un compito molto difficile. Difficile utilizzare semplici filtri passa alto o passa basso, rischiando di intervenire sul segnale puro : utilizzo quindi il filtro di Kalman. Vediamo chiaramente la presenza di tre blocchi presentati precedentemente : nel primo abbiamo due parti : il pannello superiore è il modello del segnale (modello stocastico) da cui esce il mio segnale EEG puro e pulito. Nel secondo pannello supponiamo che sia l'informazione elettroencefalografica a cui viene sommato il contributo di origine muscolare (rumore) : Anche questo sarà un modello di generazione di segnale di tipo stocastico, e infatti anche esso avrà rumore bianco aggiunto : La somma dei due mi darà il segnale corrotto. Ho quindi due modelli di generazione del segnale. La somma dei due segnali darà vita al segnale sporco, pronto a entrare nel secondo blocco : fase di misura, in cui abbiamo la somma di rumore a larga banda $v(k)$. Alla fine, nel terzo blocco, ho tutto il segnale EEG con rumore superimposto in input. Come output avremo la stima di x all'istante k -esimo, noto l'istante precedente. Questo è lo schema a blocchi che vedremo riguardo al segnale EEG.

Nella figura a destra, nel primo blocco ho le variabili di stato in cui possono essere espressi i due modelli. Mentre nel terzo blocco il filtro di Kalman con $F G H$, le sue variabili di stato, e le componenti viste prima : matrice A , C , Q e R . Notiamo anche il guadagno K tempo variante : Entra il segnale sporco e ne esce la stima.



andamento stocastico. Ecco quindi che sono state usate le ipotesi di Kalman per il primo blocco di generazione del segnale, e un modello stocastico Poissoniano per il segnale mioelettrico.

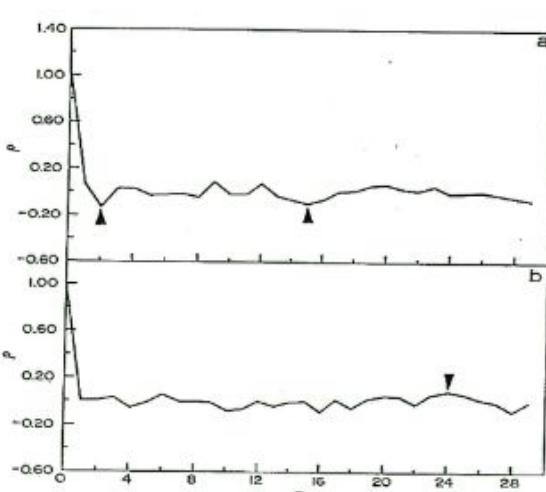
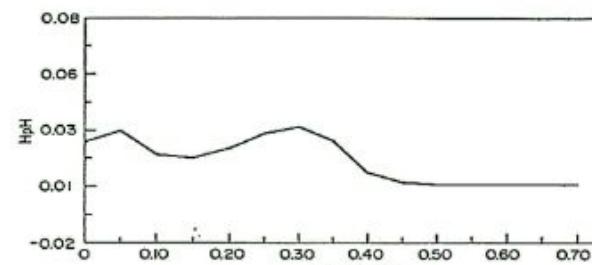
La determinazione del modello precedente presenta alcuni problemi. Grazie a un lavoro pubblicato qualche anno prima si è visto che, che lavorando su animali e su uomo, il rumore mioelettrico poteva essere modellizzato come sequenze di spike con distribuzione di tipo **Poissoniano**, distribuzione stocastica ma non gaussiana : La curva del rumore di spike, la cui distanza era non meno di 7 ms l'uno dall'altro, è una sequenza random di impulsi con



I risultati ottenuti sopra, rappresentano rispettivamente :

- Quadrante a : Mostra un segnale EEG, come una funzione del tempo di un paziente in condizione di riposo
- Quadrante b : Rappresenta lo stesso segnale filtrato con il passa basso FIR : sembra che riesca a filtrare bene solamente le frequenze più grandi di 30 Hz
- Quadrante c : Rappresenta lo stesso segnale della figura a, sul quale viene applicato un filtro di Kalman di ordine 6. Molto apprezzabile la grande riduzione del segnale.
- Quadrante d : Qui possiamo notare un risultato migliore. Le proprietà di filtraggio di Kalman, sono in questo caso molto pronunciate, per ottenere una maggiore riduzione del rumore. La differenza fra i due filtri kalmaniani è comunque irrilevante , quindi il filtro di Kalman si comporta davvero bene.

Il modello tiene conto sia del rumore a larga banda inserito nel blocco di misura, sia del rumore mioelettrico nel primo blocco



Bisogna vedere che il filtraggio abbia una buona stabilità asintotica. Nella figura a fianco abbiamo una rappresentazione delle proprietà asintotiche del filtro di Kalman. La convergenza avviene dopo circa 50 ms. Vuol dire che il filtro di Kalman va a finire su un punto stazionario, impiegandoci un po' di tempo ad arrivarcì. Il sistema di corruzione però non deve cambiare, ma rimanere abbastanza stazionario.

Se si fosse modificato nel tempo, il filtro sarebbe arrivato a stabilità più tardi (oppure non ci sarebbe mai arrivato). Se avessi puntato su una convergenza rapida , avrei avuto un segnale più disturbato.

In questo secondo blocco vediamo il test di Anderson : uno sul pannello alto (in cui viene applicato solo Kalman,5c) l'altro sul pannello basso (Kalman e FIR insieme, 5d). Si vede che il test viene fatto con o 3 o 6 per cento di confidenza (fascia di confidenza). In questo caso 2 punti cascano fuori dalla fascia di confidenza (che era al 95 per cento), e il filtro di Kalman non può essere considerato ottimo.

Nel pannello in basso, osserviamo che un solo punto cade al di fuori dell'intervallo di confidenza, provando l'ottimalità della procedura FIR + Kalman.

Abbiamo possibilità di esistenza di filtro non lineare di Kalman che potrebbe comportarsi meglio di lui. Questi metodi riguardo applicazioni molto complesse. Ottimalità di Kalman esiste solo con rumori bianchi e gaussiani. La non linearità è una possibilità in più.

Quali possono quindi essere le applicazioni del filtro di Kalman ?

- Usare il filtro di Kalman per ridurre la linea di base dell'ECG, dovuta all'impedenza del contatto con gli elettrodi.
- Approccio di estrazione dei single sweep per l'evoked potential , andando a vedere un tipo di risposta dinamica. Usiamo il filtro di Kalman per classificare la singola sweep. Kalman è in grado di caratterizzare i parametri del proprio filtro in maniera diversa in base alla morfologia della sweep in questione.
- Classificazione segnali EEG, problema ben noto (registriamo una mole enorme di dati difficili da classificare. Dove sono gli spezzoni di segnale rispetto a situazioni basali ?). Magari abbiamo zone del sonno in cui il modello EEG è cambiato rispetto alla situazione di background. Facendo girare il filtro di Kalman possiamo individuare queste situazioni particolarmente interessanti.
- Classificazione della aritmie (capire quando sono gravi o più banali).
- Time variant analysis : Il filtro di Kalman non solo ci permette di trovare proprietà asintotiche di convergenza, ma di andare a capire k dopo k come variano i parametri. Andiamo a fare quindi analisi non solo sulla singola sweep, ma vado a vedere i 500 campioni come variano all'interno di ognuna. Non abbiamo bisogno del filtro di Wiener segmentato con finestre temporali.

Questi filtri, sono filtri di tipo statistico e stocastico, richiedendo quindi della casualità, se abbiamo solamente determinismo, non ha senso. Per analizzare segnali di tipo deterministico dobbiamo usare segnali più semplici.

2. FILTRO ADATTATIVO

Questo tipo di filtraggio ha le seguenti caratteristiche :

- ◆ Poca o nessuna conoscenza del segnale e del rumore sovrapposto. Approccio diverso da Wiener e kalman che richiedevano stime a priori, e quindi difficoltà maggiore dell'algoritmo. Questo vincolo in realtà non è così forte, le informazioni a priori in parte ci potranno servire.
- ◆ Abbiamo ampio uso algoritmi adattativi nella teoria del controllo.
- ◆ Può richiedere un tempo di adattamento, iniziale periodo per imparare ed adattarsi.

I **filtri adattativi** sono filtri la cui risposta in frequenza varia in funzione delle caratteristiche del segnale in ingresso. Il processo di adattamento viene realizzato in modo tale che il filtro adoperi il segnale in ingresso per adattare i suoi propri parametri al fine di ottimizzare un predeterminato indice di prestazione. I filtri adattativi richiedono quindi solo una piccola se non alcuna conoscenza a priori delle caratteristiche del segnale e del rumore in ingresso. In generale un filtro adattativo dopo un periodo iniziale di apprendimento e di adattamento durante il quale le sue prestazioni risultano insoddisfacenti, tende a seguire le variazioni non stazionarie delle statistiche del segnale e del rumore, con delle prestazioni dipendenti dalla bontà dell'algoritmo. Il tempo di adattamento

risulta quindi un'importante caratteristica del filtro: segnali nei quali sono attese rapide variazioni richiederanno, infatti, filtri che vi si possano adattare rapidamente

Il punto cruciale, rappresentato dal tempo richiesto per l'adattamento, può essere lento o veloce, dovendo fare i conti con sensibilità e rumore. L'adattività lenta generalmente meno sensibile al rumore.

STRUTTURA GENERALE DI UN FILTRO ADATTATIVO

I filtri adattativi hanno un indice di performance: Nella pratica si ricercano criteri di ottimizzazione che possano essere implementati in maniera semplice e chiara. In molte applicazioni la minimizzazione del valore quadratico medio di un segnale di errore prelevato in uscita risulta essere un soddisfacente indice di prestazione.

L'algoritmo di implementazione può essere ricorsivo oppure ,meno

La struttura del filtro può esserse trasversale o a lattice. La struttura del filtro che realizza le operazioni di filtraggio sul segnale conferisce determinate caratteristiche di robustezza, convergenza e sensibilità dell'algoritmo la cui trattazione esula dal contenuto dei presenti appunti

LMS ADAPTIVE FILTER

LMS ADAPTIVE FILTER (Widrow and Hoff, 1960)

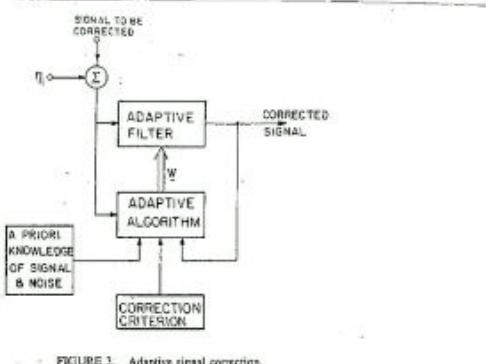


FIGURE 3. Adaptive signal correction.

Modellizzato nel 1960.

Questo schema a blocchi da un'idea di come funziona un filtraggio adattativo. C'è un segnale che deve essere elaborato. Abbiamo anche il rumore sovrapposto al segnale. Tramite il filtro adattativo dobbiamo ottenere un segnale il più possibile depurato da rumore. Il filtro adattativo fa questo grazie a un algoritmo adattativo, che richiede poca conoscenza a priori del segnale e del rumore per implementare un algoritmo di correzione e risalto. Lo schema è molto generico. Dobbiamo capire come sono fatti i singoli blocchi.

ulteriore semplificazione per capire come è fatto il **blocco di algoritmo adattativo**. Il signal desired (d) rappresenta il segnale che voglio ottenere, segnale di input che dovrà essere filtrato. Quest'ultimo non è esattamente l'ingresso desiderato, in quanto se così fosse non vi sarebbe alcun motivo di filtrarlo. Il segnale errore ϵ è la differenza fra il segnale desiderato, e la stima del segnale s che ho calcolato. Questo errore dovrà essere ovviamente minimizzato. Finirà in un algoritmo adattativo insieme a N ingressi discreti x_{kj} . Definiamo il vettore di dimensione $n+1$:

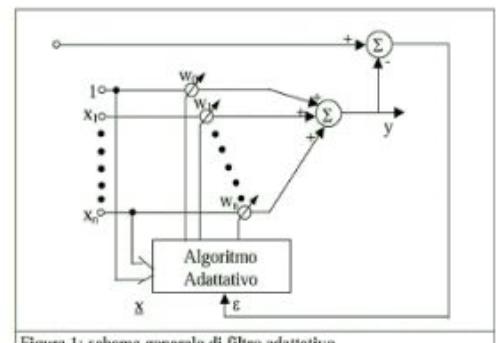


Figura 1: schema generale di filtro adattativo

$$\underline{X}_j^T = [x_{0j}, \dots, x_{nj}] \quad (1.1)$$

Questo rappresenta un vettore di segnali in ingresso, correlati con l'informazione su cui voglio lavorare del mio segnale digitale, che contiene delle correlazioni con il segnale che deve essere

corretto. L'informazione a priori sta qui, vado a prendere un'informazione che è comune al segnale che voglio depurare. I pesi varieranno in modo tale da minimizzare il mio errore e saranno :

$$\underline{W}^T = [w_0, \dots, w_n] \quad (1.2)$$

All'istante k ho questo vettore di parametri $n + 1$ (perchè parto da 0), parametri correlati con il segnale che voglio mettere in evidenza. I pesi sono anche essi $n + 1$.

A questo punto la stima di s è data dalla sommatoria degli x_{ik} moltiplicati per i pesi (sotto abbiamo j , ma meglio se indichiamo con k) :

$$\hat{s}_j = \sum_{i=0}^N w_i x_{ij} = \underline{W}^T \underline{X}_j = \underline{X}_j^T \underline{W} \quad (1.3)$$

Abbiamo poi l'errore, differenza tra valore desiderato e stima di x . Questa è una relazione importante che mi permette di fare la minimizzazione dell'errore quadratico per determinare i pesi :

$$\varepsilon_j = d_j - \hat{s}_j = d_j - \underline{W}^T \underline{X}_j = d_j - \underline{X}_j^T \underline{W} \quad (1.4)$$

L'indice di prestazione (MSE) prescelto per questo tipo di filtro, il valore dell'errore quadratico medio, è calcolato quadrando e mediando l'equazione 1.4, assumendo che gli ingressi di riferimento e quelli primari siano costanti ed i pesi fissati. Compito di tale algoritmo è quello di calcolare il valore del vettore dei pesi W così da minimizzare l'errore quadratico medio atteso.

Pertanto si ha

$$E\{\varepsilon_j^2\} = E\{d_j^2\} - 2E\{d_j \underline{X}_j^T\} \underline{W} + \underline{W}^T E\{\underline{X}_j \underline{X}_j^T\} \underline{W} \quad (1.5)$$

definendo il vettore p come la cross-correlazione tra d e x

$$\underline{p}^T = E\{d_j \underline{X}_j^T\} \quad (1.6)$$

denotando la matrice \underline{R} di correlazione dei valori di ingresso, simmetrica e definita positiva

$$\underline{R} = E\{\underline{X}_j \underline{X}_j^T\} \quad (1.7)$$

Abbiamo quindi il calcolo della crosscorrelazione e la matrice di autocorrelazione di x_k .

Viene quindi fuori l'espressione con valori sostituiti :

$$E\{\varepsilon_j^2\} = E\{d_j^2\} - 2\underline{p}^T \underline{W} + \underline{W}^T \underline{R} \underline{W} \quad (1.8)$$

Nel caso stazionario devo fare la minimizzazione dell'operatore fino a quando il minimo viene raggiunto. Nel caso non stazionario faccio un tracking di questa situazione al variare di k (stazionarietà varia). Tornando a trovarci nel caso stazionario, arriveremo a scrivere l'equazione di

Wiener : I pesi che mi rendono minimo l'errore quadratico devono soddisfare quella equazione. Il gradiente può essere scritto in modo parametrico. Questa espressione arriverà a valere :

$$\frac{\partial 2\mathbf{p}^T \mathbf{W}}{\partial \mathbf{W}} = 2\mathbf{p} \quad ; \quad \frac{\partial \mathbf{W}^T \mathbf{R} \mathbf{W}}{\partial \mathbf{W}} = 2\mathbf{R}\mathbf{W}$$

da cui

$$\nabla_j = \left[\frac{\partial E\{\epsilon_j^2\}}{\partial w_0}, \dots, \frac{\partial E\{\epsilon_j^2\}}{\partial w_n} \right]^T = -2\mathbf{p} + 2\mathbf{R}\mathbf{W}_{opt} = 0 \quad (1.9)$$

avremo quindi che

$$\mathbf{W}_{opt} = \mathbf{R}^{-1} \mathbf{p} \quad (1.10)$$

Il vettore della crosscorrelazione viene moltiplicato per la matrice di autocorrelazione invertita.

Nel caso non stazionario il punto di minimo risulta mobile e l'algoritmo di ricerca del minimo deve adattare i pesi così da riuscire a seguire il più rapidamente e fedelmente possibile il punto di minimo. Possiamo calcolare in modo iterativo il peso all'istante successivo noto quello all'istante precedente :

$$\mathbf{W}_{j+1} = \mathbf{W}_j - \frac{1}{2} \mu \nabla_j \quad (1.11)$$

In questa equazione, μ è uno scalare che controlla la stabilità e la velocità di convergenza dell'algoritmo ed il pedice indica il numero dell'iterazione. Si noti che l'uso dell'equazione 1.11 non richiede inoltre il calcolo del vettore di cross-correlazione p né il calcolo della matrice di correlazione R e della sua inversione. Nella pratica inoltre è stata suggerita da Widrow la sostituzione del calcolo del gradiente con una sua stima approssimata. Derivando l'equazione asteriscata di prima otteniamo le equazioni di Widrow-Hoff, così che, k dopo k, ottengo stima dei pesi al valore successivo, date dai pesi all'istante precedente sommate della moltiplicazione di μ, ϵ e del segnale. Adattamento dei pesi passando da un k al k successivo : equazioni di Widrow-Hoff :

$$\hat{\nabla}_j = \left[\frac{\partial \epsilon_j^2}{\partial w_0}, \dots, \frac{\partial \epsilon_j^2}{\partial w_n} \right]^T = 2\epsilon_j \left[\frac{\partial \epsilon_j}{\partial w_0}, \dots, \frac{\partial \epsilon_j}{\partial w_n} \right]^T = -2\epsilon_j \left[\frac{\partial \hat{s}_j}{\partial w_0}, \dots, \frac{\partial \hat{s}_j}{\partial w_n} \right]^T = -2\epsilon_j X_j \quad (1.12)$$

$$\mathbf{W}_{j+1} = \mathbf{W}_j + \mu \epsilon_j X_j \quad [\text{Steepest descendent}]$$

L'ultima equazione è nota come **l'algoritmo LMS di Widrow-Hoff**.

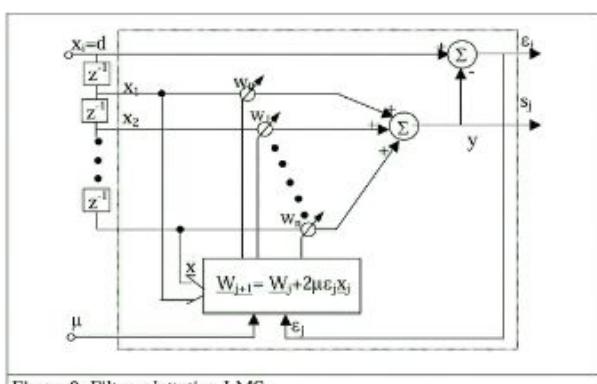


Figura 2: Filtro adattativo LMS

Nelle applicazioni pratiche, ripetendo il concetto, sostituiamo il valore atteso con il valore incrementale, così come suggerisce Widrow:
Valore atteso viene sostituito dal valore vero.

Tornando al diagramma, consideriamo al nodo sommatore la differenza segnale errore che entra nel meccanismo adattativo. I parametri W sono moltiplicati per i segnali x . Questo rappresenta il caso in cui i valori del vettore degli ingressi di riferimento siano ottenuti tramite la cascata di

linee di ritardo sul segnale di ingresso primario. Il vettore degli ingressi di riferimento quindi sarà :

$$\underline{X}_j^T = [1, X_{j-1}, \dots, X_{j-n+1}] \quad (1.14)$$

L'equazione di Widrow-Hoff con pesi a istante successivo e istante precedente, si può quindi applicare anche con un modello di stima autoregressivo. Il filtro LMS così realizzato è un filtro adattativo autoregressivo i cui coefficienti sono adattati in modo ottimo così che l'uscita del filtro e l'ingresso desiderato presentino il minimo errore quadratico medio. Tutti i coefficienti sono ottimamente adattati. Abbiamo anche qui stringhe di valori nel tempo, quando prima il tempo era congelato a k. Il tempo qui varia tenendo conto di prendere valori di x in diversi istanti di tempo :

$$\hat{x}_j = \hat{s}_j = \underline{W}^T \underline{X}_j = w_0 + \sum_{i=1}^N w_i x_{j-i+1} \quad (1.15)$$

CANCELLAZIONE ADATTATIVA DEL RUMORE

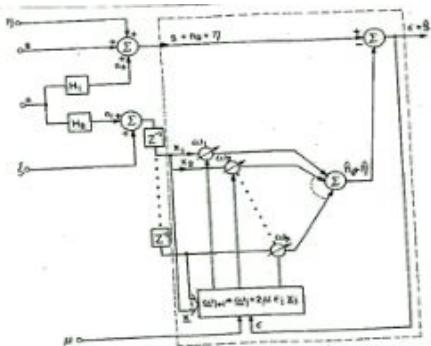


FIGURE 6 - Adaptive AR(1) canceller.

Questo sistema ha un'elevata importanza. Abbiamo un segnale e un rumore sovrapposto. L'errore consiste nel considerare il più possibile differenza tra segnale e rumore, e quello che viene considerato come segnale. In ingresso al sommatore positivo a destra ho : il segnale con rumore sovrapposto, e con il suo caratteristico rumore bianco: $s+n_0+n$

Si abbia quindi un segnale disturbato da un rumore additivo, e si voglia cancellare il rumore, lasciando il più possibile immutato il segnale; si deve disporre allora di due diverse misure, una consistente nel segnale disturbato, ed un'altra consistente unicamente in un segnale correlato al rumore additivo che disturba il segnale del quale si vuole avere una misura precisa. Questo secondo segnale viene quindi filtrato e sottratto al segnale disturbato, in modo da ottenere il segnale pulito. Nella figura è rappresentato un generico cancellatore di rumore: **s cappuccio** è il segnale pulito, **n** è il rumore additivo, **ε** è l'uscita del cancellatore di rumore e **x_i** è un vettore di lunghezza N, corrispondente alla misura degli ultimi N campioni di un rumore correlato al disturbo n. Se si trattasse del caso ottimale, x_i dovrebbe essere totalmente incorrelato con il segnale di input. Come abbiamo quindi detto, x_i è una serie di parametri derivanti da un segnale che ha certa correlazione con il disturbo. Consideriamo quindi un contributo di segnale derivante da n che ha una prima correlazione con segnale originario (ECG ad esempio che ha correlazione con il respiro). Il segnale può essere quindi segmentato in due modi. Uno è l'effetto del respiro sull'ECG (e quindi è un altro disturbo) che da contributo in alto come n₀. Poi ho un secondo percorso, attraverso H2, (generato magari muovendo una cinghia sull'elettrodo) che viene pesato in un altro modo, non prendendo la componente di respiro correlata con l'elettrocardiogramma. Ho quindi il respiro che attraverso H1 va sull'elettrocardiogramma, mentre l'altro va a finire su un segnale secondario che so essere correlato con il segnale del disturbo. Al sommatore, la differenza che viene fuori è data da s più i due rumori, meno la loro rispettiva stima. ε, in questo caso, diventa una vera e propria stima del segnale vero, al quale sono state tolte le stime dei rumori come detto. Dopo un certo livello di adattamento, il sistema dovrebbe funzionare correttamente.

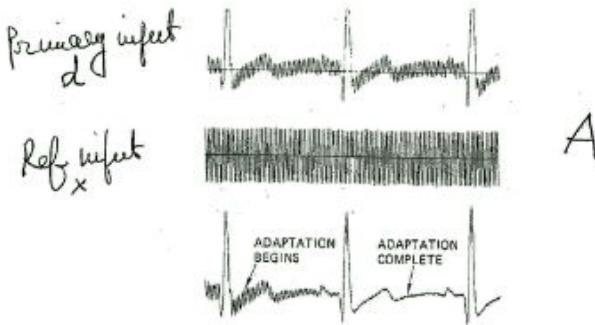
$$s(t) = m_o(t) + n(t) \quad m_o = m \cdot H_1$$

$$\text{ref. signal } x(t) = \xi(t) + m_2(t) \quad M_2 = m \cdot H_2$$

ξ and $M \Rightarrow$ white noise and uncorrelated

$$N_o(z) = H_2^{-1}(z^{-1}) \cdot H_1(z^{-1}) \cdot N_2(z)$$

$$N_o(z) = \frac{H_1(z^{-1})}{H_2(z^{-1})} \cdot N_2(z)$$



di tempo prima del suo intervento. Serve quasi un secondo per avere una significativa riduzione del rumore. Vediamo che è un filtraggio adattativo, non passa banda.

Eliminazione della frequenza di rete attraverso un tracking della frequenza vicino al suo valore nominale.

$$\omega_o \Rightarrow Q \approx \frac{1}{2} \frac{\omega_o \Delta t}{\mu \beta^2}$$

Esempio A : Il segnale primario di input è il d , originato dal segnale originale, sovrapposto all'interferenza di rete. Poi abbiamo il segnale di riferimento x (preso direttamente dalla retina). Appena inizia il filtraggio adattativo, serve un certo periodo

A) Elimination of Power Line Interferences

$$d = s + A \cos(\omega_0 t + \phi)$$

through AF a tracking of ω_0 close to its nominal value is reached
Generally two reference signals x_1, x_2 are taken $x_1 = B \cos(\omega_0 t + \psi) \quad x_2 = B \sin(\omega_0 t + \psi)$

Il filtraggio adattativo ha effetto **notch** su una precisa frequenza, riuscendo a filtrare il contributo dato da una determinata frequenza con contributo q . Q alto, filtro brutto.

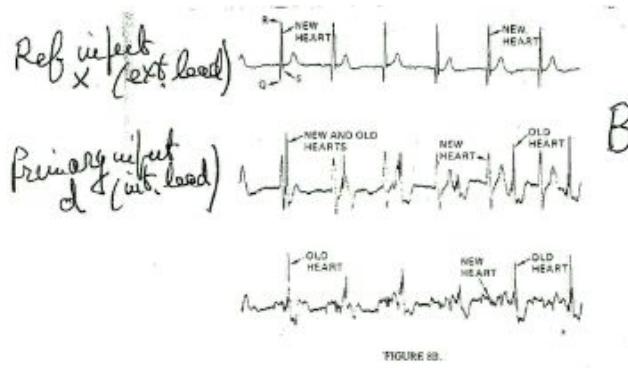
RIASSUNTO

Nel filtraggio adattativo non sono così necessarie le stime a priori (aspetto computazionale difficile dei problemi di stima di Wiener e di Kalman). Avevamo bisogno di forti stime a priori in quel caso. Il filtraggio adattativo presuppone solo un segnale con rumore che voglio cercare di ridurre. Voglio poi stimare il segnale che voglio sostanzialmente sottrarre (stima della interferenza di rete). Il segnale comune ha due funzioni di trasferimento : artefatto del respiro, che va a finire su ECG, a meno di funzione di trasferimento H_1 , e un'altra componente che va nella funzione H_2 . Se l'algoritmo funziona, avremo un tracking adattativo che richiederà un certo tempo. Posso avere più canali del respiro (addominale e toracico etc..) e quindi avremo tanti x_i . Ogni x ha un peso, da minimizzare per l'errore quadratico medio, e, passo dopo passo, vogliamo minimizzare il rumore sul segnale. Abbiamo anche rumori sempre presenti, sia sul segnale puro, sia sull'interferenza di rete (n).

Abbiamo visto come possiamo avere diversi approcci, facendo un tracking adattativo con filtro di Widrow, oppure usando un filtro di Notch. La nostra scelta sta nell'utilizzare metodi semplici o complessi, in base a quello che vogliamo ottenere.

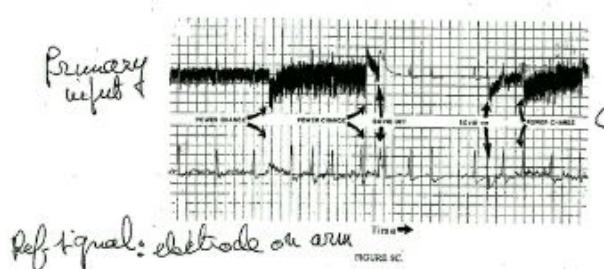
Ritornando ancora un'ultima volta al filtro di cancellazione del rumore, ricordiamo che :

In H1 finisce la componente che mi va a corrompere l'ECG, mentre in H2 va a finire la componente che vogliamo stimare di questo segnale tradizionale, che rappresenta il segnale di riferimento correlato con la parte rumorosa del mio segnale.



Esempio B : Il problema , qui, riguarda un soggetto con cuore trapiantato. L' obiettivo è quello di riuscire a vedere il funzionamento anche del cuore vecchio. Attraverso tecniche cardiochirurgiche, non si sostituisce completamente il cuore vecchio con il nuovo, ma il nodo del seno viene mantenuto : ad esso sono connesse le terminazioni principali del sistema nervoso autonomo. Nella tecnica chirurgica, il cuore nuovo viene

attaccato al cuore vecchio, condividendo ad esempio gli atri, mantenendo un'attività neurale che arriva al nodo atrio ventricolare e seno atriale del cuore vecchio. Il cuore nuovo funzionerà da pompa, da cuore effettivo. Studiare come evolve questa parte del cuore vecchio può risultare importante. Ecco quindi che nell'immagine , abbiamo il nostro primary input corrispondente a segnale primario con segnale sporco. Poi ho registrazione intracavitaria. Nel d, registro sia l'attività del cuore vecchio che del cuore nuovo. La somma delle due attività le rende difficilmente distinguibili. Quindi, filtrare tradizionalmente , diventa difficile. Soluzione ? Si prende come segnale di riferimento una classica derivazione elettrocardiografica esterna : attività totalmente legata al cuore nuovo. Ho quindi una stima dell'attività del cuore nuovo, manifestandosi con derivazione esterna sul segnale del cuore vecchio a meno di funzione di trasferimento H1. Essa si manifesta , nel secondo modo, sul segnale tradizionale attraverso H2. In uscita possiamo quindi ottenere solo il contributo del cuore vecchio, che rappresenta il segnale da mettere in evidenza. Il rumore quindi (come abbiamo visto nel filtro adattativo di cancellazione del rumore) si manifesta attraverso due vie : H1 periferica, H2 intracavitaria. Possiamo vedere, nel corso del tempo, se l' attività del cuore vecchio persiste, oppure varia nel tempo. Il cuore nuovo viene denervato, quello vecchio ha ancora collegamenti nervosi. Questo viene fatto per preservare alcune capacità del cuore di autoregolarsi con meccanismi neurali : chirurgia conservativa.

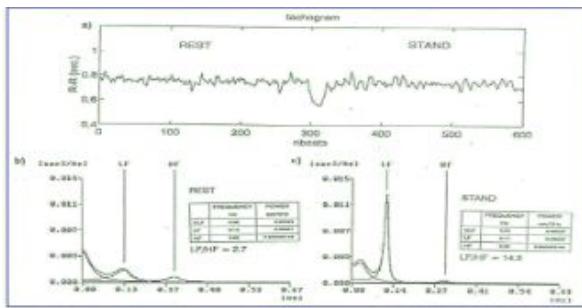


Esempio C : disturbi di tipo elettronico. in sala operatoria usiamo l'elettrobisturi. Questo uso dell'elettrobisturi genera potenza abbastanza elevata, 200-300 J di energia. Questo alto valore di corrente, viene distribuito su una bassa area di superficie. Questo è un utilizzo voluto della corrente elettrica (per evitare che frequenze basse provochino fibrillazioni ventricolari), ma se i range di frequenza sono molto elevati , determinano un campo elettrico nella sala operatoria, e quindi un grosso disturbo alle apparecchiature in uso. In figura, il segnale primario è rappresentato dalla registrazione del segnale ECG, quando è in funzione anche l'elettrobisturi (abbiamo una parte del segnale in cui l'elettrobisturi è staccato). Nella parte iniziale abbiamo una fortissima interferenza, spegnendo momentaneamente l'elettrobisturi, la traccia dell'

elettrocardiogramma ritorna. Abbiamo quindi un blackout dei parametri vitali del paziente, non permettendoci quindi di vedere le sue condizioni. Ecco che risolviamo il problema con un filtraggio adattativo. Il segnale di riferimento è l'attività elettrica registrata come derivazione degli arti superiori o inferiori : Il segnale di riferimento sarà un ECG in un'area non troppo vicina al luogo dell'intervento. Se l'adattamento funziona bene, il segnale ottenuto sarà solamente il nostro ECG. L'aspetto importante, in questo caso, è il monitoraggio del paziente. Questo è un utilizzo importante del filtraggio adattativo.

L'approccio del modello adattativo, è in ultima analisi molto più generale. Ho il rumore di cui ho una stima indiretta su un altro segnale. Abbiamo ovviamente una correlazione, l'origine è la stessa. Ecco quindi che si può arrivare a minimizzazione dell'influenza del rumore sulla sorgente comune di segnale e corruzione, per depurare il più possibile il segnale. Dobbiamo solo avere la conoscenza a priori della fonte comune che si manifesta in entrambi i segnali, a cui si ha accesso. Se il miglioramento non avviene, dobbiamo catturare meglio le informazioni del nostro segnale.

3. TIME-FREQUENCY AND TIME SCALE METHODS



Le analisi in frequenza ci permettono di osservare la variabilità dei segnali cardiovascolari, grazie ad affidabili indicatori dell'equilibrio simpatovagale. Ad esempio, nel passaggio da posizione distesa a posizione in piedi. In questo caso deve quindi agire il sistema simpatico, che va ad aumentare le nostre grandezze fisiologiche (come la frequenza cardiaca e la pressione).

Oltre alla stimolazione rest and tilt, abbiamo rappresentata nel grafico la rest to stand, in cui non abbiamo più una stimolazione passiva da ortostatismo passivo, dove il simpatico non interviene molto, ma abbiamo un'azione più pronunciata del parasimpatico. Nel segnale abbiamo una situazione di rest, con tipico pattern a 3 picchi, che mi dà l'informazione digitale del sistema di regolazione simpatico. Nello stand, se faccio lo spettro della seconda parte del tracciato, ottengo un incremento deciso dell'LF, legato alla stimolazione simpatica, e un decremento significativo del picco in alta frequenza. Quindi il parametro spettrale, mette in evidenza la transizione che è avvenuta da stato A a B.

Per una buona analisi in frequenza, viene richiesta la stazionarietà del segnale nella finestra di tempo considerata, di cui verrà poi calcolato lo spettro. I segnali biologici sono in realtà caratterizzati da non stazionarietà, e da fenomeni transienti. Sarebbe interessante vedere se abbiamo qualche variazione dei parametri nel passaggio da rest a stand rispetto a valori fisiologici di questo transiente. Non è interessante solo capire la differenza tra un pattern e l'altro, ma capire cosa succede nella fase di transizione. Certi soggetti sono più sensibili a stimolazioni simpatiche, rischiando di andare in sincope, a causa di un andamento dei parametri e dei segnali un po' paradossale. In questa dispensa verranno visti approcci tempo-frequenza **parametrici** e **non parametrici**.

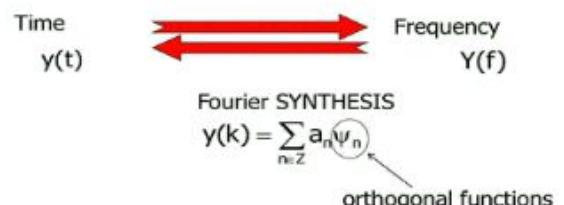
Non parametrici

In questo approccio abbiamo a sua volta una divisione tra metodi diretti e indiretti. L'indiretto prevede di partire dal calcolo dell'autocorrelazione, per arrivare alla trasformata di Fourier ottenendo la densità spettrale di potenza. Il metodo diretto, invece, calcola direttamente dai dati lo spettro con la trasformata di Fourier.

Metodi parametrici: si basano sulla modellizzazione dei segnali. Vien quindi ricavata una delle famiglie di modelli sulla base delle informazioni ottenute da dati sperimentali. Non stimiamo lo spettro del segnale, ma i parametri del modello, da cui arriviamo allo spettro del segnale. Questo approccio si basa sulla definizione di un modello che mi genera un segnale con determinate caratteristiche.

$$\begin{array}{ccc}
 \text{indirect} & \xrightarrow{y(i)} & \text{direct} \\
 r(k) & \xrightarrow{\text{Wiener-Khinchin}} & P(f) \\
 S_N(\Omega) = F(r_N(k)) = F\left(\frac{1}{N} \sum_{i=0}^{N-k-1} y(i)y(i+k)\right)
 \end{array}$$

Fourier Analysis

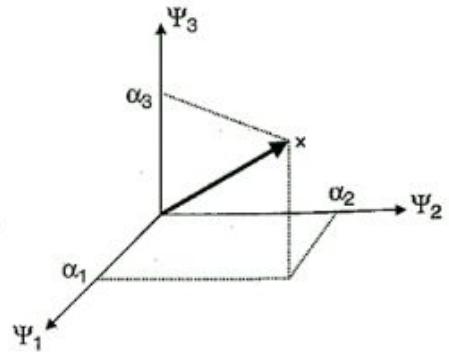


Fourier ANALYSIS (scalar product)

$$a_n = \sum_{k=-\infty}^{\infty} y(k) \hat{\psi}_n^*(k) = \langle x, \hat{\psi}_n^* \rangle$$

Analisi di Fourier : Fourier mi permette di passare dal dominio di tempo al dominio di frequenza.

Fourier synthesis : dato un segnale discreto $y(k)$, va a considerare la trasformata come somma di funzioni ortogonali che danno origine al mio segnale in funzione del tempo, a meno di coefficienti a che sono a loro volta computati con la **Fourier Analysis** attraverso la produttoria scalare di y e delle stesse funzioni ortonormali.



Orthogonal Expansion

Somma di potenze di funzioni ortonormali : Il potere totale è dato dalla somma del potere delle funzioni ortogonali. Se le due porzioni di segnale sono ortogonali tra loro, la loro somma è data dalla sovrapposizione degli effetti e quindi somma dei quadrati dei singoli vettori

Quali sono le caratteristiche dell'analisi di Fourier ?

Il segnale viene decomposto in una somma di sinusoidi. Può essere rappresentato nel dominio del tempo o della frequenza, in cui le sinuosidi sono perfettamente rappresentate. Viceversa, esse, non sono ben localizzate nel dominio del tempo. Il segnale deve essere stazionario e gli eventi non possono essere localizzati nel tempo.

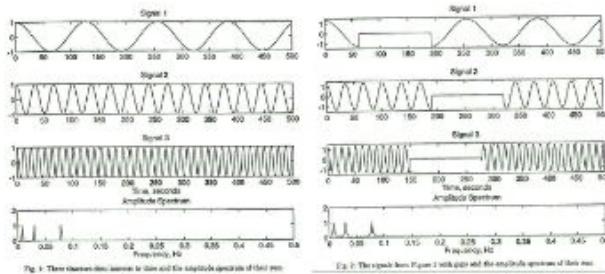


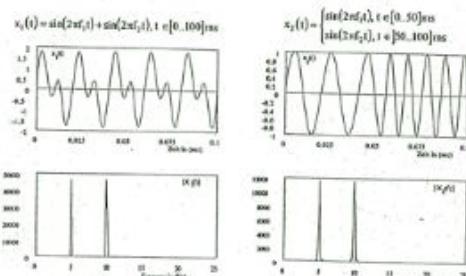
Fig. 1: Three channels showing the time and the amplitude spectrum of their sum.

Fig. 2: The signals from Fig. 1 with gaps and the amplitude spectrum of their sum.

grande nell'analisi di Fourier.

Nella figura di destra notiamo la presenza in basso di due spettri uguali, rispetto a due segnali diversi nel tempo. Non riusciamo con l'approccio di Fourier a capire bene le informazioni temporali del segnale.

Fourier Transform of stationary and nonstationary signals



Nella figura a

sinistra abbiamo un segnale con un cambio di frequenza, ma non troviamo nessuna informazione che mi dice che c'è stato un passaggio nel dominio temporale da una frequenza all'altra.

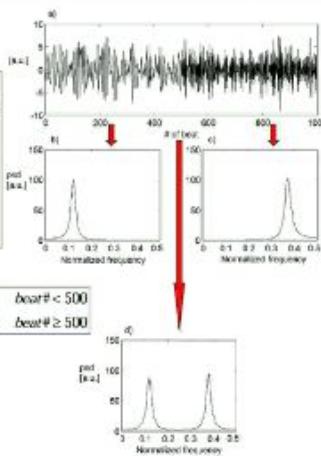
Simulations

- The simulated signal contains two frequencies in two different temporal windows
- The PSD evaluated on the whole data set puts into evidence two rhythms. The time information is completely lost

Simulated signal

$$y(t) = 1.3 \cdot y(t-1) - 0.8450 \cdot y(t-2) + w(t) \quad \text{beat\#} < 500$$

$$y(t) = -1.3 \cdot y(t-1) - 0.8450 \cdot y(t-2) + w(t) \quad \text{beat\#} \geq 500$$



caratteristiche di un segnale, e per studiarlo al meglio, passiamo dal rappresentare il segnale in alternativa : o nel dominio delle frequenze, o nel dominio del tempo, a rappresentare il segnale in entrambi i domini, frequenza e tempo, contemporaneamente. Gli approcci comuni per farlo sono :

- ✓ **Decomposizione lineare del segnale : STFT** : short time Fourier transform, che ci conduce allo **spettrogramma**. Una variazione della STFT è la **WT** (Wavelet transform) che da origine allo **scalogramma**. Questo approccio mantiene le caratteristiche lineari del segnale

Gabor expansion

$$y(k) = \sum_{m=-\infty}^{m=\infty} \sum_{n=-\infty}^{n=\infty} C_{m,n} h_{m,n}(k)$$

$$h_{m,n}(k) = h(t - m\Delta T)e^{-jn\omega_0 k}$$

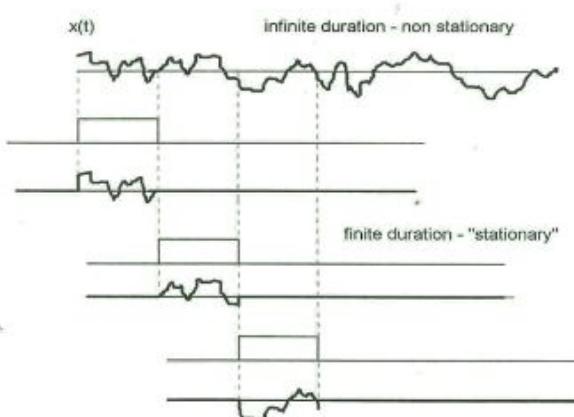
Coefficients of Gabor expansion

$$C_{m,n} = \text{STFT}(m\Delta T, n\Delta\omega) = \sum_{k=-\infty}^{k=\infty} y(k) \gamma^*(k - m\Delta T) e^{-jn\omega_0 k}$$

- ✓ **Distribuzione quadratica dell'energia** : Siamo interessati anche a potenza ed energia, aspetti quadratici del segnale : **Wiener-Ville Transform** e **Time-frequency distribution**

- ✓ **Time Variant or Adaptive Parametric Models** : I metodi parametrici tempo variante o adattativi. Già il modello adattativo, se si usa un approccio autoregressivo, è un modello autoregressivo tempo variante.

1946 - Gabor : Approccio che non usa più le sinusoidi di Fourier, ma le espansioni di Gabor, funzioni ortonormali, quelle che abbiamo visto prima, che introduce nel 1946. Gabor ha capito che il segnale può essere espanso in un insieme di funzioni che sono un compromesso, essendo abbastanza concentrate sia nel tempo (a differenza di Fourier) che nella frequenza. I coefficienti dell'espansione di Gabor descrivono le proprietà locali del segnale. I coefficienti C , come indicano i pedici m e n , sono funzioni di tempo e frequenza discreta (m e n sono campionamenti di tempo e frequenza). h sono invece le funzioni. I coefficienti saranno coefficienti della STFT, discreti in tempo e frequenza. Infatti abbiamo detto prima come la maggior parte dei segnali biologici non siano stazionari, e quindi risulta impossibile studiarli con la tradizionale analisi di Fourier. La soluzione è ipotizzare il segnale come stazionario in piccole finestre. Dobbiamo determinare la lunghezza di queste finestre, moltiplicando il segnale per la finestra mobile. Come Fourier utilizza le sinusoidi, Gabor usa delle funzioni che hanno discretizzazione bidimensionale, moltiplicate per coefficienti C anche essi bidimensionali.



$|STFT|^2 = \text{SPECTROGRAM}$

STFT. Se vogliamo fare un'analisi contemporaneamente in tempo e frequenza, possiamo avere una trasformata di Fourier, con integrale del mio segnale correttamente moltiplicato per la finestra temporale desiderata. Se vogliamo che questa trasformata sia anche funzione del tempo dobbiamo evidenziare la variabile tempo con τ . $g(t-\tau)$: finestra che scorre nel tempo. Viene scelta la finestra, e posso ricavare la trasformata di Fourier per diversi spezzoni, determinando una potenza che varia nel tempo.

$$STFT(\tau, f) = \int_{-\infty}^{+\infty} y(t) g(t - \tau) e^{-j2\pi ft} dt$$

I coefficienti di Gabor derivano dalla STFT, dove la funzione diventa anche funzione del tempo. Il modulo quadrato della funzione più complicata, rappresenta la distribuzione della potenza del mio segnale sia nel dominio del tempo che della frequenza, dando vita allo **spettrogramma**. Questa rappresentazione è molto diretta, in quanto la STFT è in funzione sia di tempo, sia di frequenza. τ mi genera invece un'informazione sull'ampiezza della finestra.

$$STFT(\tau, f) = \int_{-\infty}^{+\infty} [y(t)g(t - \tau)]e^{-j2\pi ft} dt$$

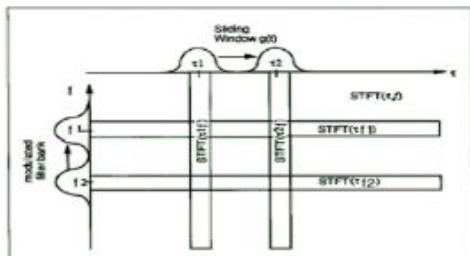


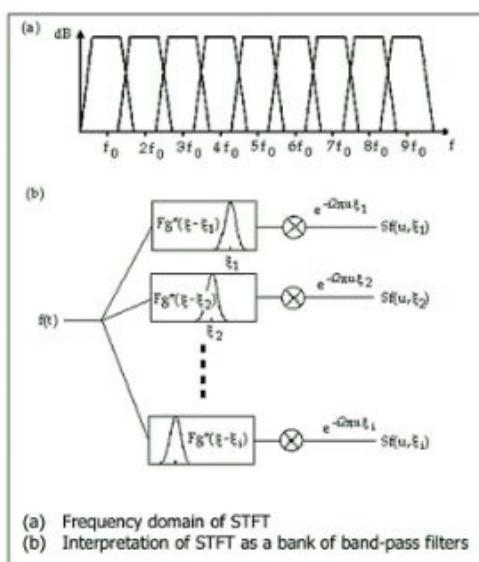
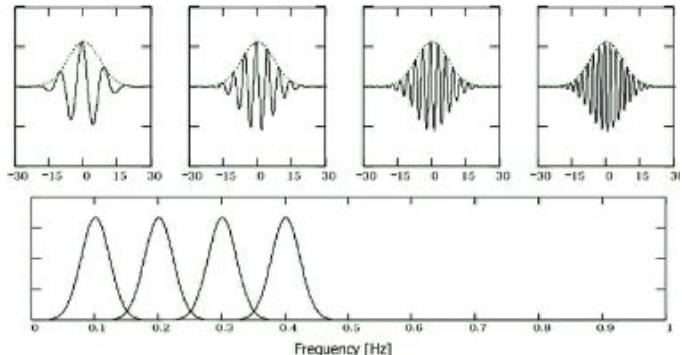
Fig. 1. Time-frequency plane corresponding to the Short-Time Fourier Transform. It can be seen either as a succession of Fourier Transforms of a windowed segment of the signal (vertical stripes) or as a modulated analysis filter bank (horizontal stripes).

Potremo avere asse di tempo e frequenze, in cui vediamo che tutta l'informazione è racchiusa nella matrice bidimensionale. Non abbiamo più o solo asse di tempo o di frequenze. La funzione g rappresenta il nucleo del discorso. Posso isolare con le quadre un determinato termine del mio integrale, evidenziando banchi di filtri che rappresentano la segmentazione dell'asse verticale in frequenze via via crescenti. Posso usare questa espressione sia nel dominio del tempo che delle frequenze. Dalla griglia in figura ricaviamo il Δt e la Δf che vogliamo ottenere.

La stessa espressione della STFT mi dice che nell'asse delle frequenze ci sono tante batterie di filtri passa banda , ognuna associata a una frequenza(nel dominio del tempo avevo invece una finestra scorrente).

$$STFT(\tau, f) = \int_{-\infty}^{+\infty} y(t)[g(t - \tau)e^{-j2\pi ft}] dt$$

Gabor dimostra che le sue funzioni hanno buon condizionamento in entrambi i domini. Nel disegno abbiamo quattro differenti frequenze, il cui inviluppo è praticamente lo stesso. Nel dominio delle frequenze, queste funzioni base rappresentano i banchi di filtri che abbiamo detto. (la frequenza caratteristica passante del filtro è rappresentata sotto). Le funzioni di Gabor funzionano da funzioni ortonormali per cambiare Fourier, la cui rappresentazione con semplici sinusoidi non mi da più buona rappresentazione nel tempo, ma solo in frequenza. Q rappresenta l'ampiezza, che non cambia né nel dominio delle frequenze, né nel dominio del

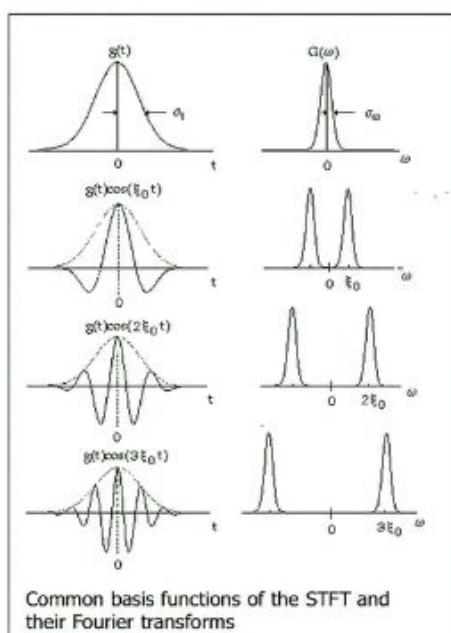
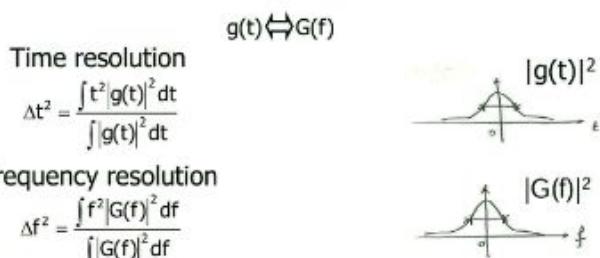


L'asse delle frequenze, viene suddiviso in banchi di filtri, dove il segnale passa in filtri di frequenza bassa o alta. Ricordiamo ancora che , il nostro obiettivo iniziale, è quello di ottenere rappresentazioni non solo con una buona rappresentazione nella frequenza, ma ci piacerebbe vedere, nel tempo, come queste frequenze possono variare. Una delle due variabili ,però, la devo pagare a scapito dell'altra (come vedremo poi con il principio di indeterminazione), e dovrò raggiungere una sorta di trade-off. Posso usare metodi con risoluzione temporale eccellente, tralasciando il termine di frequenza, lasciandolo più smussato, e viceversa. L'approccio di Fourier rende difficile la rappresentazione **congiunta** tempo frequenza. A sinistra vediamo come la larghezza della banda rimane costante, quello che varia

è la frequenza centrale di ogni filtro. Otteniamo quindi un banco di filtri che hanno tutti la stessa larghezza di banda.

Come in ogni approccio, riscontriamo delle problematiche. Il primo problema da risolvere è quello della **risoluzione**. La risoluzione, è data dall'inverso del numero di campioni. Se N è grande ho alta risoluzione. Per avere Δf piccola, e quindi una buona risoluzione spettrale (o spaziale), ho bisogno di tanti punti. Tutte queste caratteristiche sono però sfavorevoli per la risoluzione nel tempo, perché se ho tanti punti non ho buona risoluzione temporale. I punti li devo considerare tutti insieme, ed è difficile capire cosa accade in una finestra temporale di 100 punti. Ho quindi due diverse risoluzioni.

I disegni sono i lobi nel dominio di tempo e frequenza. Difficile trovare un valore per cui entrambe le risoluzioni siano simultaneamente alte. Una può solo aumentare a scapito dell'altra, secondo il **Principio di Indeterminazione di Heisenberg**. Se ho Δt piccolo, voglio bassa risoluzione temporale, e devo pagarlo a scapito di risoluzione in frequenza, il cui asse non sarà molto elevato. Viceversa, se sono interessato alle caratteristiche in frequenza, avrò bassa risoluzione temporale. Dipende tutto a cosa sono interessato. Le due risoluzioni di tempo e di frequenza, sono limitate inferiormente (il loro prodotto) : $\Delta t \Delta f \geq 1/4 \pi$

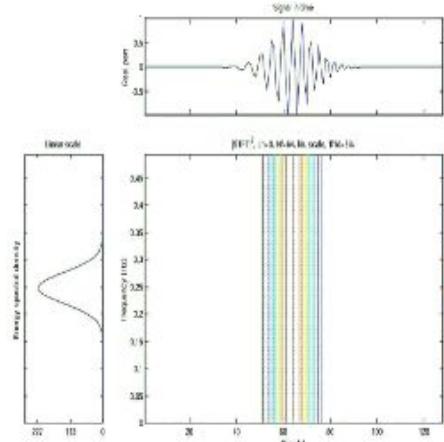
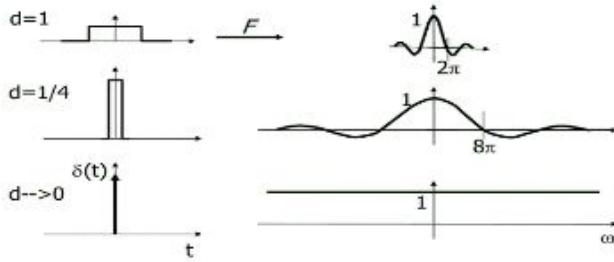


Nel dominio del tempo, la durata della finestra è costante, cambia il numero di oscillazioni, che varia con la frequenza. A sinistra vediamo le funzioni base usate per la scomposizione del segnale. Nel dominio della frequenza, le funzioni base sono le risposte in frequenza ai filtri passa banda. La larghezza della banda passante, dipende dalla durata della finestra.

Vediamo ora come possono essere determinate le nostre finestre rettangolari :

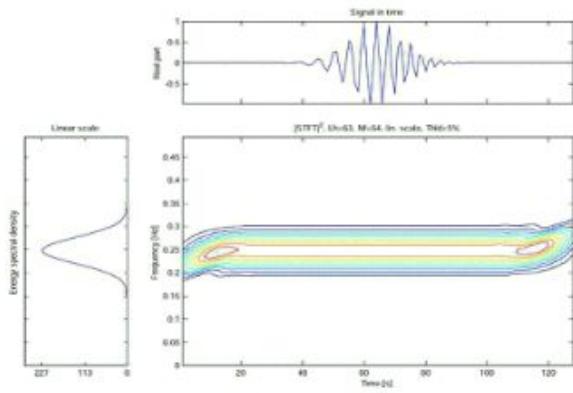
Se abbiamo un pacchetto nel dominio del tempo, un valore costante che dura un certo numero di tempo, la sua trasformata di Fourier sarà un sync. Vediamo poi sotto come, riducendo la durata, dello scalino, di circa un quarto, e aumentando l'ampiezza in modo tale che l'area possa essere più o meno uguale, la trasformata è molto più dispersa nell'asse delle frequenze (mentre il segnale nel tempo era molto localizzato). La funzione risulta meglio condizionata nel tempo, peggio nelle frequenze. Facendo tendere a 0 la durata del pacchetto dello scalino,

abbiamo un impulso unitario con delta di Kronecker, dove la trasformata è una costante (caso limite). Anche qui osserviamo un'ottima localizzazione nel tempo, pessima nelle frequenze come visto prima.

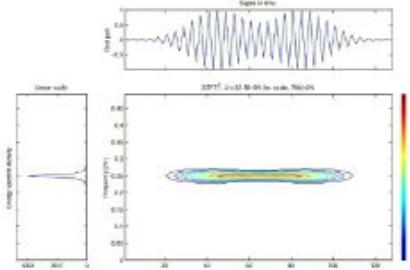


Consideriamo ora una finestra che dura un campione, con quindi un'ottima risoluzione nel tempo, ma pessima in frequenza.

Abbiamo nel grafico tridimensionale, asse di tempo e frequenze, e operiamo con un solo campione per volta (la terza dimensione è data dal valore del segnale). L'asse che non si vede, mostra il valore del segnale. Appare chiaro come ci sia una buona risoluzione temporale, ma brutta in frequenza.



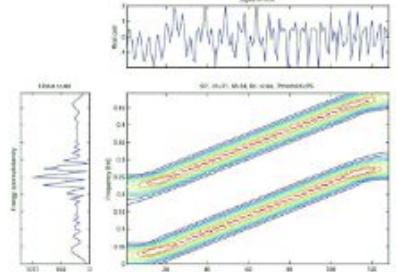
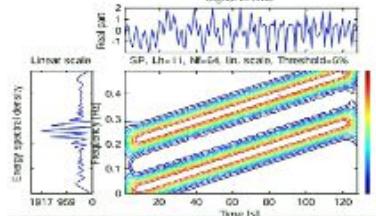
Se avessi una finestra, invece, con 128 campioni, avrei una situazione inversa, in cui la risoluzione in frequenza migliora, a scapito di quella nel tempo. Sull'asse delle frequenze ho range ristretto di valori. Nell'asse del tempo ho una brutta risoluzione (lunga finestra quasi indefinita. L'obiettivo è quindi raggiungere un compromesso tra vedere frequenze precise, e finestre temporali ristrette, sapendo che, usando finestra temporale molto lunga, avremo buona risoluzione nelle frequenze e bassa nel tempo, e viceversa.



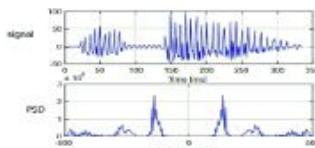
Un buon compromesso, è quello di usare una durata di 65 campioni (figura a destra), con migliore evidenziazione del fenomeno. Vediamo meglio le due attività che è bene mettere in luce.

Analizziamo ora un altro esempio di segnale particolare, in cui vogliamo esaminare tempo e frequenza. Quello interessante è che, usando 11 campioni

(figura sotto a sinistra), o usandone 31 (a destra), ho lo stesso segnale nel tempo e nella frequenza, ma ho una rappresentazione con finestra più larga ottenendo miglior rappresentazione in frequenza, ma non buona nel tempo.

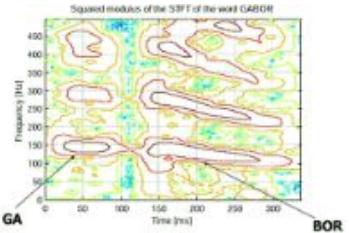


Nell'immagine sottostante, abbiamo la rappresentazione del segnale della pronuncia della parola Gabor, nel dominio del tempo, e in quello delle frequenze :



Le due sillabe di Gabor differiscono nell'istante di tempo in cui vengono pronunciate e nel loro contenuto in frequenza : Le frequenze principali sono legate a 150 Hz, e si manifestano con componenti che non si sa se siano armoniche. Possiamo vedere

come nel tempo, le frequenze si modifichino durante la pronuncia della parola. Per mantenere una buona risoluzione dobbiamo usare una finestra intermedia.



Possiamo, attraverso un determinato pattern, analizzare come viene pronunciata una determinata parola, evidenziando magari particolari deficit nel parlare di un paziente.

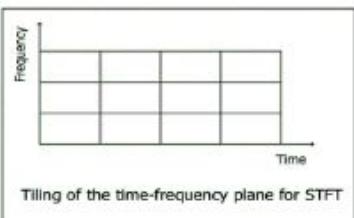
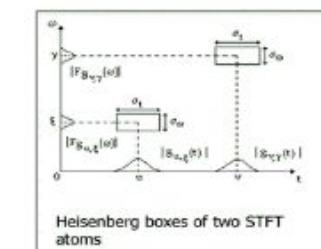
Il piano tempo frequenza, può essere suddiviso in atomi tempo frequenza, tanti rettangolini, tutti uguali, in ognuno dei quali abbiamo Δt e Δf . Hanno una dimensione che non può scendere sotto un certo valore, per il principio di indeterminazione visto prima. Si chiamano anche **Heisenberg boxes**, la cui area è correlata al principio.

PROBLEMI

La STFT è molto utilizzata, in quanto molto applicata in analisi di segnali, ma è un approccio a Δf costante. Ho una risoluzione che deve essere valutata in base al grado di discriminazione di informazione che mi interessa. Per definire la presenza della sinusoide, dobbiamo registrare almeno uno o due periodi della sinusoide. Anche la risoluzione in frequenza può essere ottimizzata su ciò che mi interessa. L'utilizzo di una analisi in frequenza, con finestra costante, non è molto naturale nella realtà. Preferisco variare la larghezza in base alla frequenza che sto analizzando. Nell'analisi di segnali, si è pensato di fare analisi multirisoluzione, dove come costante abbiamo un fattore di qualità dato da : $q = f/\Delta f$ (potrebbe andare bene anche la frazione invertita, l'importante è che siano proporzionali). Risulta molto difficile creare algoritmi numerosi e complicati. Mantenere q costante era un modo per ridurre il problema computazionale.

Altri problemi :

- I segnali sono, generalmente, la somma di numerose componenti aventi differente durata, e contenuto in frequenza.
- La scelta di Heisenberg box caratteristico, può essere ottimizzata su una componente di segnale, se è disponibile qualche conoscenza a priori.
- Solitamente le componenti che durano poco, hanno alte componenti in frequenza.
- Un'analisi accurata richiederebbe di ripetere l'analisi iterativamente su diversi spezzoni di segnale, con diverse caratteristiche in tempo-frequenza, usando differenti Heisenberg boxes (differenti risoluzioni).



RIASSUNTO

La STFT può essere vista come una finestra temporale, che trasla nel dominio del tempo, o, viceversa, come una serie di filtri passa banda, la cui frequenza trasla nel dominio delle frequenze (Possiamo vedere quindi la $y(t)$ convoluta per una finestra che viene modulata in frequenza) : due interpretazioni differenti. L'inviluppo della finestra è generalmente una Gaussiana. L'inviluppo rimane, ma la finestra viene modulata, generando delle oscillazioni che diventano sempre più ad alta frequenza (quindi la larghezza della finestra rimane la stessa, questo è il limite che ho).

All'aumentare delle frequenze , ho un numero maggiore di oscillazioni all'interno dell'inviluppo che rimane stabile e costante. La larghezza della finestra con cui vado ad esplorare il mio segnale rimane costante, e la larghezza della banda passante rimane costante, perchè dipende dalla lunghezza della finestra nel tempo. Quindi è opportuno definire a priori una larghezza temporale ,in modo da ottenere la risoluzione cercata. Se si vuole ottenere una risoluzione temporale maggiore, e quindi una minore risoluzione in frequenza, devo scegliere una corta finestra temporale.

Il segnale in ingresso, entra nel banco di filtri, e in uscita i coefficienti ci dicono quanto quella frequenza era presente nel segnale di ingresso. La risoluzione della mia trasformata tempo-frequenza dipende quindi dalla scelta della finestra temporale. Il nostro obiettivo generale (se non siamo interessati particolarmente a una specifica delle due risoluzioni) è quello di trovare un compromesso tra risoluzione in frequenza, e quella temporale. Il miglior compromesso è ottenibile solitamente con finestre di tipo Gaussiano. Usando una finestra impulsiva, nel dominio delle frequenze, ho tutte le frequenze.

La parola Gabor, in analisi di frequenza, da l'idea dei picchi delle frequenze principali, non dandoci però nessuna informazione su quando sia intervenuto un determinato picco di frequenza. Con la STFT, posso valutare meglio il tempo di occorrenza delle diverse oscillazioni. Ho quindi una maggiore informazione sul mio segnale. Nella STFT andiamo a valutare il nostro piano tempo frequenza, valutando una finestra scelta a priori, e utilizzando un campionamento con finestre temporali che rimangono di larghezza invariata all'interno del campo di frequenza.

La STFT è molto applicata, ma ha un limite : approccio a Δf costante, permettendomi una risoluzione temporale e in frequenza che devono essere ottimizzate a seconda dell'obiettivo dell'analisi. Se vogliamo analizzare segnali ad alta frequenza, mi interesserà andare a vedere un Δt molto piccolo, andando a discapito dell'analisi in frequenza (le frequenze più basse si vedranno a fatica).

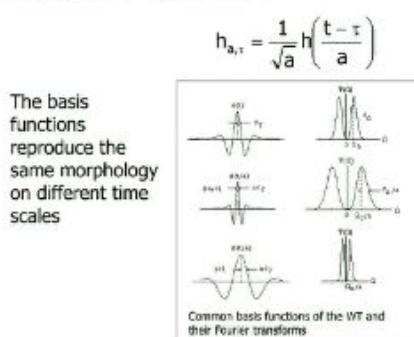
4. CONTINUOUS WAVELET TRANSFORM

LA TRASFORMATA WAVELET

Risulta innaturale andare a valutare con la stessa finestra temporale, frequenze altissime, e frequenze invece molto basse, in cui mi servirebbe un intervallo più ampio. Anche la risoluzione in frequenza può essere ottimizzata su ciò che mi interessa, in base alle caratteristiche del segnale che ho davanti. L'utilizzo di una finestra temporale con finestra costante per analisi di segnali con componenti di frequenza differenti non è molto naturale. Preferisco andare a definire e a far variare la larghezza della mia finestra a seconda della frequenza che sto andando ad analizzare. L'ideale sarebbe andare a fare la STFT più volte, cambiando di volta in volta Δt e Δf , in modo che si ottimizzino in ogni finestra temporale che mi interessa.

DIFFERENT FUNCTIONS (WAVELETS) ARE USED TO DECOMPOSE THE SIGNAL

Every function is obtained by stretching or shrinking and shifting in time a function called "wavelet mother"



The basis functions reproduce the same morphology on different time scales

The basis functions in the frequency domain are the frequency responses of the band-pass filters.
The band-pass bandwidth of the filters depends on the window duration, which is variable.

Computazionalmente è doveroso, si è pensato quindi di fare un'analisi multirisoluzione, nella quale non abbiamo costante Δf , ma un fattore di qualità pari a $Q = \Delta f / f$. A frequenze maggiori posso anche avere componenti in frequenza maggiori, e viceversa. Introduciamo quindi il concetto di **trasformata wavelet**. Sono usate diverse funzioni per decomporre il segnale : Il segnale viene visto su scale che variano.

Non abbiamo più traslazione in frequenza , ma diminuzione della scala che vado a valutare. vado a proiettare il mio segnale in funzioni di base che sono la versione

compressa e dilatata della madre wavelet. Ho quindi una funzione madre wavelet che è $h(t - \tau)$, e , a seconda della scala, ho dilatazione o compressione nel tempo. Aumento la scala, dilato la finestra, e viceversa. La decomposizione di questo segnale avviene in funzioni di base che non saranno più con larghezza costante, ma saranno funzioni derivate dalla finestra (wavelet madre) che verrà dilatata o compressa nel tempo. Ad una compressione o dilatazione corrisponde anche una valutazione di frequenze che sono maggiori o minori. Se dilato, vado a valutare oscillazioni a frequenza minore e viceversa. Negli intervalli stretti vado a valutare le alte frequenze del mio segnale. Quando viene compressa la wavelet madre valuta frequenze minori . La frequenza centrale della banda passante aumenta al diminuire della scala. Nell'immagine sopra, la wavelet madre ha fattore di scala uguale a 1. Poi la wavelet sotto, nella seconda riga , ha il fattore di scala inferiore a 1. Sto andando a comprimere il mio segnale, e andando a valutare le frequenze più alte. Al tempo stesso con fattore di scala maggiore di 1, è come se andassi a dilatare la mia finestra temporale, valuto frequenze minori. Come la finestra temporale varia di larghezza, la banda passante ha una campana che varia di larghezza in maniera inversamente proporzionale. Al restringersi della mia finestra, avrò una maggiore risoluzione temporale a discapito della frequenza. La banda passante della seconda riga, ha una campana più ampia, andando a discriminare frequenze che sono più distanti rispetto a prima con peggior risoluzione. Dilatando la finestra ho minore risoluzione temporale (esploro il segnale su segmenti più ampi), ma migliore in frequenza, infatti la banda passante è ristretta.

Affinchè la decomposizione wavelet ci permetta di estrarre coefficienti che ci dicono quanto una frequenza di interesse è parte del segnale in un certo intervallo di tempo, sono necessari dei

requisiti. Per ricostruire viceversa il mio segnale a partire dai coefficienti wavelet e dalle proiezioni del mio segnale sulle funzioni wavelet sono necessari i requisiti. Proprio per questi requisiti sono nate le wavelet .

$$\int_{-\infty}^{+\infty} h(t)dt = 0$$

Oscillatory signal with zero mean
and finite duration

$$\int_{-\infty}^{+\infty} |h(t)|dt < \infty$$

The inverse transformation
is required

$$\int_{-\infty}^{+\infty} |h(t)|^2 dt < \infty$$

Signal with a finite energy

Andremo quindi a decomporre il segnale con oscillazioni smorzate nel tempo. L'inviluppo della nostra wavelet sarà una finestra Gaussiana ,andando in questa maniera a garantire anche Heisemberg, e il miglior compromesso tra Δt e Δf .

La **trasformata continua** è definibile con una formula visibile come convoluzione del segnale per le funzioni di base wavelet : filtraggio del segnale intorno alla banda passante di frequenza della wavelet. Possiamo vederla anche come proiezione del segnale su queste funzioni di base. Nella seconda riga a destra, notiamo il fattore di normalizzazione dell'energia. Possiamo notare che la funzione di base wavelet abbia ancora un compromesso tra le due risoluzioni, in quanto più è larga la finestra nel tempo, maggiore sarà la risoluzione in frequenza, e viceversa. Infatti vedo che il fattore di scala può variare , tramite allargamento e diminuzione della finestra temporale che vado ad indagare della mia wavelet, e che va al contrario della campana della mia banda passante. L'espansione nel tempo corrisponde a compressione in frequenze e viceversa.

Variando il fattore di scala (a), il segnale viene osservato in accordo a differenti scale. Un'alta risoluzione temporale, corrisponde a una bassa risoluzione in frequenza, e viceversa, ma il prodotto tra i due rimane costante.

Ci troviamo nella situazione in cui è come se ci avvicinassimo o allontanassimo al nostro segnale , sempre con la stessa finestra temporale. Il piano tempo frequenza viene suddiviso con un griglia che varierà con atomi che variano altezza e larghezza a seconda della frequenza che vado ad analizzare : griglia multirisoluzione.

Più ci avviciniamo, più la scala è inferiore, e più andiamo a valutare il dettaglio, le alte frequenze, le variazioni miroscopiche. Più ci allontaniamo, più abbiamo visione di insieme e quindi variazioni lente. Questo esempio rappresenta una analogia con le frequenze spaziali.

$$CWT_x(\tau, a) = \frac{1}{\sqrt{|a|}} \int y(t) h_{a,\tau}^* dt$$

$$h\left(\frac{t}{a}\right) \Leftrightarrow |a|H(ja\omega)$$

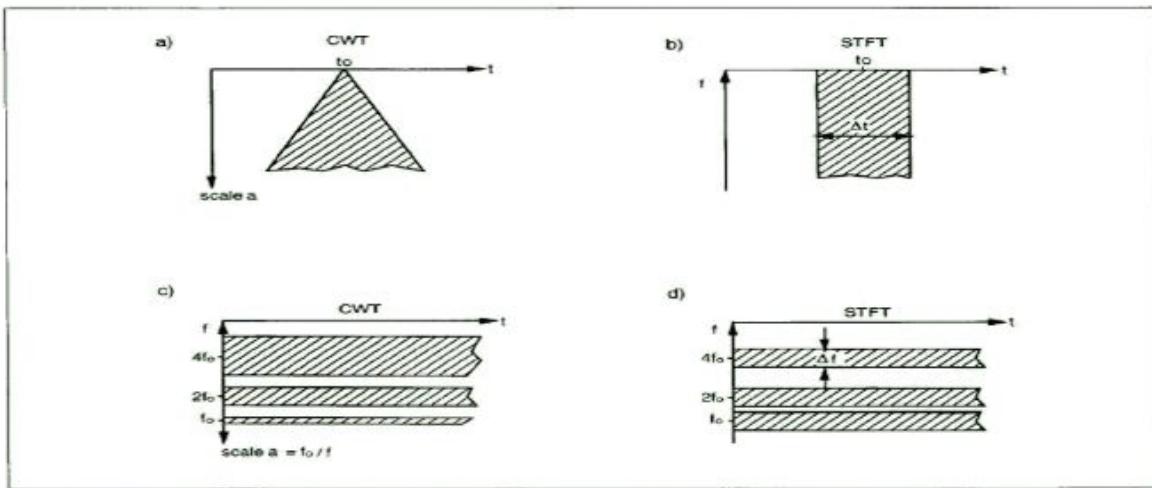


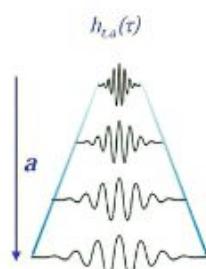
Fig. 4. Regions of influence of a Dirac pulse at $t=t_0$ (a) for the CWT and (b) for the STFT, as well as of three sinusoids (of frequencies f_0 , $2f_0$, $4f_0$) for (c) the CWT and (d) the STFT.

Qui si può avere migliore idea del potere della nostra wavelet. In figura è rappresentata la regione di influenza di un impulso all'interno del piano tempo frequenza, rispettivamente nei due casi : CWT e STFT. In alto a destra ho CWT, impulso a scala 0, lo vedo perfettamente, regione di influenza puntuale. La risoluzione temporale è perfetta. Allontanandomi , aumento la mia visione, e l'impulso viene confuso nella mia finestra , che è sempre più larga, non permettendomi più di discriminare le dinamiche all'interno di essa. Anche se c'è un impulso, potrei non notarlo, avendo una visione più di insieme. Al contrario, nella STFT la risoluzione viene definita a priori. L'impulso non è localizzato nel tempo, perché abbiamo già deciso il Δt . La risoluzione temporale è già imperfetta, e rimane costante al variare della frequenza. Da notare come l'asse della scala deve essere visto di verso opposto rispetto alla frequenza , sono inversamente proporzionali tra di loro. Nel caso sotto il segnale è dato dalla somma di 3 sinusoidi f_0 , $2f_0$, $4f_0$. Nella wavelet transform, discrimineremo con maggiore risoluzione in frequenza la bassa frequenza f_0 , caratterizzata da scala alta. Mentre la risoluzione in frequenza andrà progressivamente peggiorando all'aumentare della frequenza, e quindi al diminuire della nostra scala. Nella STFT , ancora una volta abbiamo che la risoluzione con cui andiamo a campionare il tempo frequenza è sempre la stessa. Nel caso in cui volessi maggiore dettaglio nella identificazione di f_0 rispetto a $4f_0$ non posso farlo. Con la STFT è bene rifare l'analisi con diverse risoluzioni. Nella wavelet facciamo una sola ripetizione, se voglio maggiore dettaglio nell'identificazione di f_0 non posso farlo, l'ho deciso prima.

$$WT_x(t, a) = \int_{-\infty}^{\infty} x(\tau) h_{t,a}^*(\tau) d\tau$$

The basis functions of WT $h_{t,a}(\tau)$ are obtained by varying the scale of function $h(\tau)$ (wavelet mother)

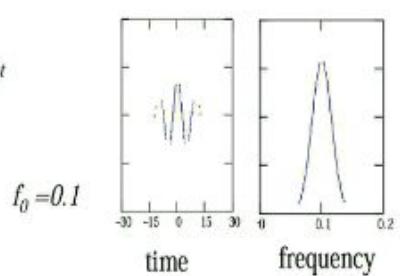
$$h_{t,a}(\tau) = \frac{1}{\sqrt{|a|}} h\left(\frac{\tau-t}{a}\right) \quad a \in \mathbb{R}$$



La trasformata wavelet è la proiezione del segnale su funzioni di base derivate dalla funzione madre, dilatando, o comprimendo la funzione madre.

All'aumentare della scala la wavelet madre

$$h(t) = e^{-\frac{t^2}{2}} e^{i2\pi f_0 t}$$



viene dilatata. Facendo scorrere le onde sul mio segnale , utilizzando la wavelet madre, valuto una determinata frequenza : Alla scala superiore rilevo frequenze leggermente minori, che diventano progressivamente più lente all'aumentare della scala. A partire dalla wavelet definita intorno al tempo t e alla scala a , all'aumentare della scala ho dilatazione della wavelet e viceversa. Il fattore di

normalizzazione dell'energia (a destra nell'immagine) ci permette di effettuare questa normalizzazione.

La wavelet è esattamente uguale alla STFT, con la differenza che la larghezza della finestra varia.

Proprio perchè ci interessa andare a valutare le componenti in frequenza, ci interessa che la wavelet madre sia ben caratterizzata in frequenza, quindi che sia una sinusoide modulata in ampiezza.

Vogliamo che la wavelet madre sia ben caratterizzata: sinusoide modulata in ampiezza, quella di **Morlet** è una delle più usate: funzione esponenziale complessa, è una sinusoide moltiplicata per una finestra gaussiana.

Questo particolare tipo di wavelet è una sinusoide smorzata, con energia finita, integrale finito, e anche media nulla: che rappresentano proprio le richieste che permettono di ricostruire il segnale di partenza a partire dalla decomposizione wavelet. La larghezza della finestra nel tempo mi determina la larghezza della banda passante, caratteristica della wavelet.

$$a = \frac{f_0}{f} \quad f > 0$$

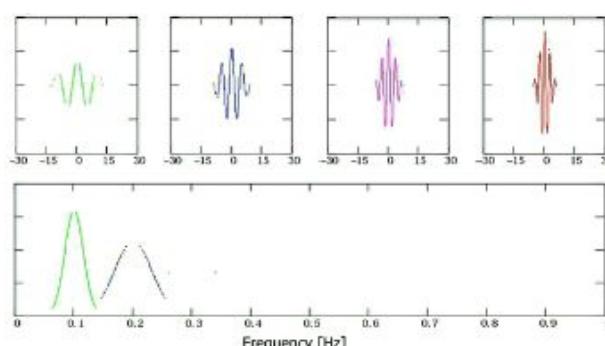
f_0 = center frequency of the Fourier spectrum of $h(t)$

$$WT_x^h(t, f) = \sqrt{\frac{f}{f_0}} \int_{-\infty}^{\infty} x(\tau) h\left(\frac{f}{f_0}(\tau - t)\right) d\tau$$

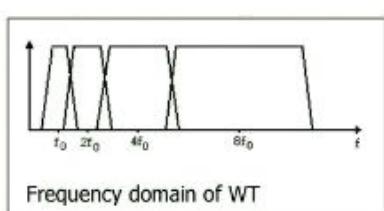
Il concetto di scala e frequenza, sono molto associabili:

Il fattore scala e la frequenza sono inversamente proporzionali, e posso passare da una all'altra tramite una relazione particolare. Il fattore di scala è pari alla frequenza zero, frequenza della banda passante della wavelet madre, diviso f . Ancora una volta, immaginiamoci di aumentare la scala, la mia frequenza sarà minore, e viceversa.

La trasformata wavelet è anche rappresentabile utilizzando la frequenza, sostituita al valore scala. Possiamo vedere che la nostra finestra (e indirettamente la nostra funzione di base), è una variante della funzione madre, che viene modulata in frequenza. Ad una maggiore frequenza corrisponde una compressione della finestra del tempo, e viceversa. Il coefficiente della wavelet transform, è proporzionale a quanto il segnale assomiglia alla wavelet alla frequenza che sta andando a valutare nel dominio del mio tempo. Tanto più la mia wavelet è simile al mio segnale, tanto più il coefficiente della wavelet transform sarà alto.



Le diverse finestre, hanno all'interno un numero di oscillazioni che rimane costante. Mentre prima avevamo una finestra di larghezza costante, in cui mettevamo numero di oscillazioni sempre maggiore, in maniera ridondante, in questo caso il numero di oscillazioni rimane costante, e dilatando la finestra osserviamo le basse frequenze (scala maggiore) e viceversa (scala minore). Ad una finestra più stretta nel dominio del tempo corrisponde una trasformata di Fourier con una banda con campana più larga: minore risoluzione in frequenza. La campana si allarga all'aumentare delle frequenze.

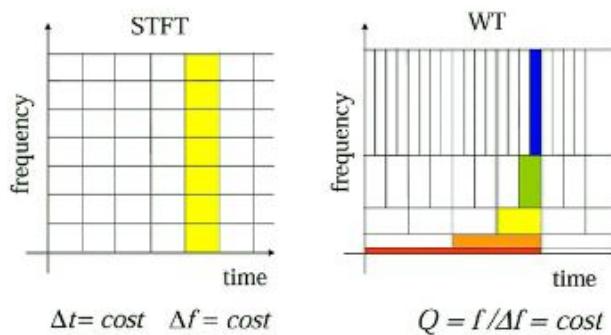
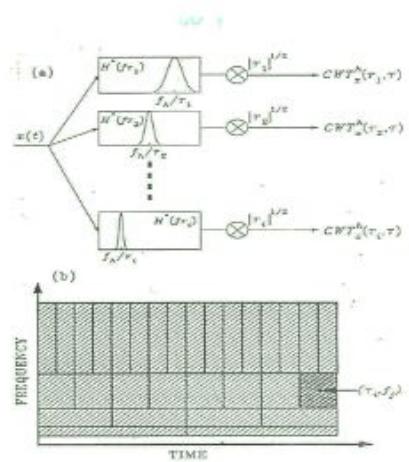


La Wavelet viene interpretata come applicazione di serie di filtri passa banda, con frequenza passante che varia, in cui la banda, alle frequenze maggiori, diventerà più larga, determinando così minore risoluzione in frequenza delle frequenze maggiori. In questo caso, vediamo come

possa essere determinata anche la banda passante. Interpreto la decomposizione della wavelet come filtraggio del segnale in ingresso per una serie di filtri passa banda. Quindi, la larghezza di banda della banda passante varia con la frequenza che sto andando a valutare, mantenendo il fattore di qualità q, costante.

Riepilogo : Basse frequenze, larghezza wavelet alta, larghezza banda bassa. Alte frequenze, larghezza wavelet bassa, larghezza banda bassa. La larghezza di banda varia dipendendo dalla risoluzione in frequenza e nel tempo, determinando la nostra analisi multirisoluzione ,valutando contemporaneamente il segnale su più livelli di scala. Il mio piano tempo frequenza non sarà campionato con atomi che rimangono alti e larghi uguali indipendenti da frequenza e tempo di interesse. Ma la griglia si assottiglierà nel tempo a frequenze maggiori, e viceversa.

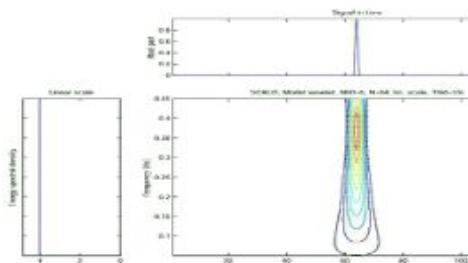
L'area di queste regioni è comunque sempre la stessa. $\Delta t \times \Delta f$ ha comunque valore sempre costante e sempre maggiore del suo limite inferiore. L'uguaglianza la otteniamo per wavelet con inviluppo gaussiano.



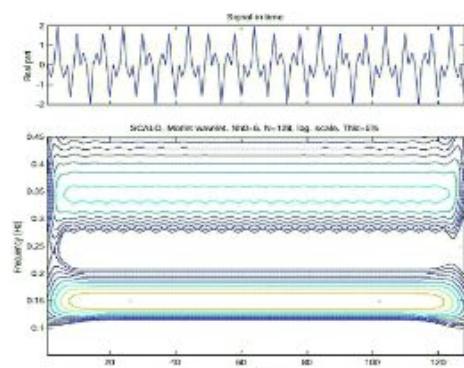
A sinistra vediamo un confronto sulla suddivisione del piano tempo frequenza nel caso della STFT e della wavelet transfer. STFT viene indagata con tempo e frequenza che rimangono invarianti al variare di frequenza e tempo. La risoluzione la definisco a priori. Nella wavelet valutiamo la perfetta risoluzione del mio segnale, avendo la possibilità di valutarla caso per caso. La

risoluzione in frequenza sarà maggiore alle basse frequenze e diminuirà progressivamente alle alte frequenze, con corrispettiva diminuzione della scala. Il piano viene campionato nella STFT mantenendo un Δf costante, nella wavelet transform invece mantengo un fattore di qualità costante. Bisogna comunque trovare un compromesso tra risoluzione in frequenza e tempo per rispettare il principio di indeterminazione di Heisemberg (area minima di ogni rettangolo).

ESEMPI E APPLICAZIONI POSSIBILI



Vediamo ora un esempio di applicazione. La risoluzione varia all'interno



del piano in una singola decomposizione, e lo vediamo nel caso della decomposizione di un impulso: Lo spettro di energia non è localizzabile in frequenza, ha tutte le frequenze. In questo caso la

risoluzione temporale diminuisce al diminuire della frequenza. Viene rilevato il tempo di incorrenza dell'impulso, in cui ci sono tutte le frequenze che sono coinvolte. Abbiamo quindi migliore risoluzione in frequenza alle basse frequenze e peggiore alle alte, andando a vantaggio di una maggiore localizzazione temporale del mio evento. Nell'esempio a destra, ho una funzione periodica e stazionaria che è somma di due sinusoidi, a due diverse frequenze : 0,15 e 0,35 Hz. Vediamo come la discriminazione di queste frequenze sia diversa. Ho una risoluzione in frequenza migliore nel caso di bassa frequenza di 0,15, peggiore nel caso di 0,35. Possiamo vedere come non ci sia discriminazione temporale nel caso della bassa frequenza, il contorno rimane costante lungo l'asse dei tempi, mentre ho maggiore risoluzione temporale nel caso della sinusoide a 0,35 hz, a discapito della risoluzione in frequenza. Ho due sinusoidi presenti in maniera invariante in tutto il mio segnale registrato, ma queste sinusoidi sono riconosciute dalla wavelet transform con risoluzioni in frequenza che variano a seconda della sinusoide. In questo caso vediamo che la scelta della forma d'onda dipende dal tipo di applicazione, e deve essere scelta il più simile possibile al segnale che sto andando ad analizzare.

Possiamo avere diversi **tipi di wavelet** :

- Di Morlet ,che è una gaussiana modulata in frequenza, con una risposta della finestra nel tempo.
- Un ulteriore wavelet può essere la **derivata seconda** della funzione gaussiana, con la sua caratteristica risposta in frequenza, e possibilità di valutare il segnale con onde quadre.
- Haar
- Abbiamo anche la wavelet di Shannon che è un sync, la cui risposta in frequenza è l'impulso rettangolare.

20

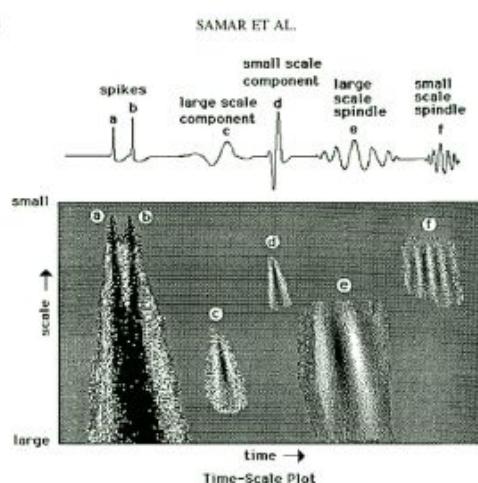
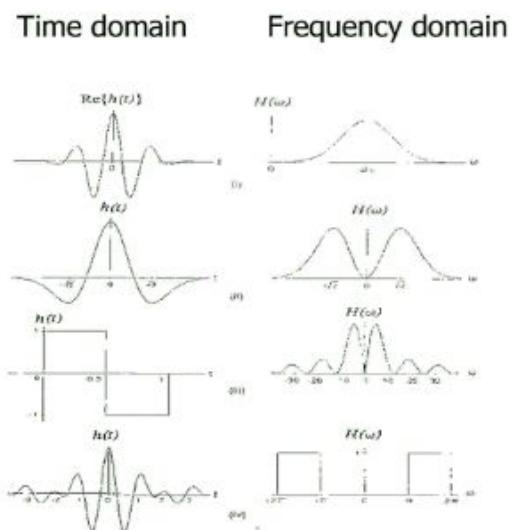


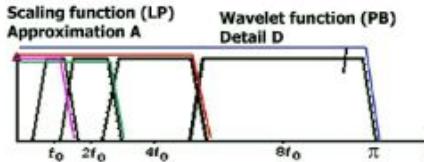
FIG. 4. Schematic of a time-scale plot of an ERP based on a continuous wavelet transform. Specific types of neuroelectric events such as spikes, spindles, and components show up as specific two-dimensional patterns that provide information about both the time and frequency characteristics of those events.

della localizzazione temporale precisa. Abbiamo tante frequenze discriminate bene dalla wavelet transform.



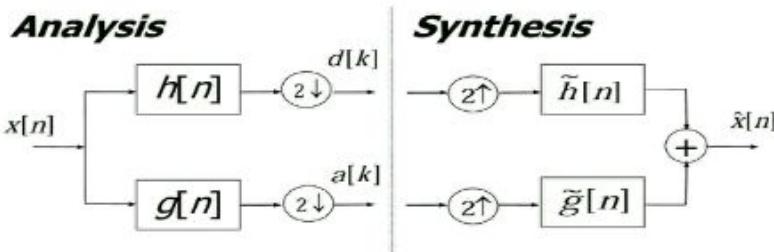
La wavelet , si presta nella analisi di un segnale con dinamiche molto veloci in cui si alternano componenti ad alta e bassa frequenza. In generale, vediamo come la rappresentazione di ciascuna componente sia variabile. Gli spike sono rappresentati su tutte le frequenze, e la regione di influenza di questi impulsi aumenta al diminuire della frequenza. Abbiamo una risoluzione temporale che peggiora all'aumentare della scala, e vediamo questo fenomeno. La componente a larga scala, quindi a bassa frequenza, viene individuata abbastanza bene , ha componente lenta, quindi anche se la risoluzione temporale non è ottima posso determinare l'intervallo, e con una buona risoluzione in frequenza. La componente a bassa scala viene individuata molto bene dalla localizzazione temporale e si ha una localizzazione in frequenza che va a discapito

L'ALGORITMO DI MALLAT

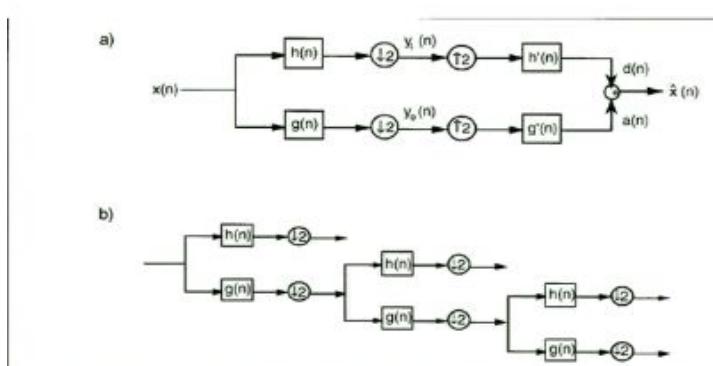


Abbiamo detto che le trasformate wavelet continue sono estremamente ridondanti. La ricostruzione del segnale a partire da trasformata wavelet ridondante è fattibile, e non richiede particolari costruzioni sulla forma che andiamo ad

utilizzare. Quello che ci interessa, è costruire una decomposizione che non sia ridondante, ma utilizzando basi wavelet ortogonali, assolutamente non ridondanti. La ricostruzione perfetta a partire da basi wavelet ortogonali è possibile, purchè il set di base sia completo. Per garantire una ricostruzione del segnale perfetta, devo avere delle costrizioni dei requisiti sulla forma della mia wavelet. In particolare, **Mallat** è stato il primo a vedere come la trasformata wavelet discreta sia paragonabile a un banco di filtri particolare, a due canali (wavelet transform, passa banda, viene associata a una scaling function, passa bassa). Alla base di questa idea, c'è il fatto che abbiamo un segnale che andiamo a suddividere iterativamente in due bande. Noi abbiamo un segnale idealmente sovraccampionato. I filtri ci permettono di ottenere una decomposizione wavelet con basi ortogonali. Quello che andiamo a fare, è prendere un segnale, e applicargli due filtri in parallelo, uno passa basso e l'altro passa alto. Il filtro passa basso prende le frequenze dalla frequenza 0 alla frequenza a metà della banda del segnale. Il filtro passa alto prende l'altra metà. Ho quindi che il mio segnale viene scomposto, tramite questo filtraggio, in due segnali. Il segnale di approssimazione, segnale che esce dal filtro passa basso, rappresentante la componente di approssimazione del mio segnale, e un segnale di dettaglio che esce dal filtro passa alto, e rappresenta il dettaglio del mio segnale.



Iterativamente, all'uscita del filtro passa basso, il segnale viene inserito ancora nel filtro a due canali. Avremo un ulteriore filtraggio passa basso e passa alto. Il segnale, prima di essere inserito iterativamente nel nuovo banco di filtri, viene anche decimato. Viene sottocampionato di un fattore 2.



Supponendo di avere ECG a 1000 hz, la banda sarà a 500 hz. nella prima iterazione prendo da 0 250 con passa basso e 250 500 nel passa alto. Dal filtro passa basso, in uscita, ho una sequenza di approssimazione , dal filtro passa alto ho una sequenza di dettaglio. Nella sequenza di approssimazione ho preso la banda del segnale di ingresso con risoluzione dimezzata. Faccio un sottocampionamento del segnale di

fattore 2, raddoppiando la scala. Con la decimazione raddoppio la scala, con il filtraggio passa basso dimezzo la risoluzione del mio segnale. Quindi, in uscita dal primo banco di filtri, ho un segnale di approssimazione che ha risoluzione metà della risoluzione del segnale originale, e che, una volta decimato, è anche a doppia scala. L'uscita , con questo segnale filtrato e decimato,

viene inserita nuovamente nel banco di filtri, dividendo nuovamente la banda del mio segnale in 2. Minore risoluzione, ho dimezzato la banda del mio segnale. L'iterazione va avanti fino all' individuazione totale delle componenti di ingresso. In uscita

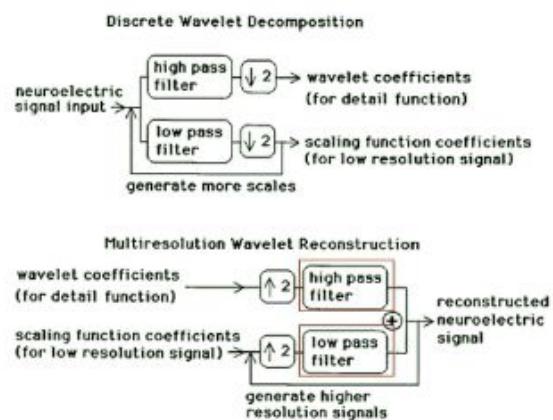
da ogni passaggio di filtro passa alto ho i coefficienti della wavelet transfer. Quindi ho una sorta di filtro passa banda, perché applicato ad una banda che progressivamente diminuisce. La trasformata wavelet , è il filtro passa banda, ed è associato con una funzione di scaling, che è il filtro passa basso. In uscita dal passa basso ho una frequenza di approssimazione che sottocampioniamo e che riinserisco iterativamente, fino a quando non riesco veramente ad estrarre con un filtro passa banda , raccogliendo le frequenze che mi interessano. L'applicazione di questo banco di filtri , permette una scomposizione del mio segnale. $H(n)$ rappresenta il braccio passa alto, $G(n)$ il passa basso. Dopo il sottocampionamento ,ho la sequenza di approssimazione (passa basso) e di dettaglio (passa alto). A partire dalle sequenze di approssimazione e dettaglio, interpolando ,sovracampionando , e applicando un filtro di ricostruzione, sono in grado di ricostruire il mio segnale di partenza. Sono in grado poi di riottenere il segnale di partenza applicando particolari filtri di ricostruzione.

Ad ogni iterazione il segnale viene filtrato con banda passante che trasla volta per volta.

Sulla sinistra fase di analisi sulla destra sintesi del segnale. Il problema è che , non essendo i filtri ideali, non ottengo due filtri perfetti passa alto e passa basso, ma si sovrappongono. Appena viene vista una determinata frequenza di taglio, creerò una separazione. Se si sovrappongono i due filtri, nella fase di sintesi rischio di avere aliasing. Vediamo ancora in maniera iterativa lo schema a blocchi di questo banco di filtri, con in ingresso il segnale neuroelettrico che entra nel filtro passa basso, e decimato di 2, per ottenere la sequenza di approssimazione e i coefficienti di questa. Parallelamente viene inserito nel filtro passa alto ottenendo una funzione di dettaglio, in particolare i coefficienti della trasformata wavelet , che mi dicono quanto questa funzione di dettaglio sia presente nella mia trasformata wavelet, per avere un'idea dell'importanza di queste frequenze all'interno del mio segnale. La ricostruzione wavelet in multirisoluzione parte dai coefficienti della trasformata wavelet, e dal coefficiente delle funzioni di scaling, e , sovracampionando, è in grado di ricostruire il segnale originale. Anche in questo caso vediamo la parte di analisi : ricomposizione del segnale di ingresso, che ci permette di ottenere segnali di dettaglio e approssimazioni, e vedere parte di sintesi data da sovracampionamento e da utilizzo di filtri per riottenere il nostro segnale. Nel caso della decomposizione wavelet, avviene l'iterazione solo passa basso. In uscita dal filtro passa alto abbiamo i coefficienti wavelet, legati da una banda passante che decresce progressivamente.

RIASSUNTO

Nella STFT , quando prenderò una finestra temporale, analizzo tutte le componenti in frequenza, quando la interpreto come un filtro passa banda analizzo tutto l'intervallo di tempo e solo certe componenti in frequenza. Questa ci dice quanto il nostro segnale , all'interno della finestra temporale , somiglia alla finestra modulata in frequenza. Devo valutare la somiglianza tra segnale e finestra. Abbiamo visto come per i due tipi di interpretazione, nel caso del banco di filtri, la finestra rimane costante, e andiamo a campionare il piano tempo frequenza con un atomo di altezza e larghezza costanti. Andiamo ad analizzare, nella medesima larghezza della finestra , oscillazioni sempre maggiori, frequenze sempre più alte. Dobbiamo trovare un compromesso nella risoluzione tempo frequenza. Nella STFT , il segnale viene finestrato con una finestra di



durata costante , che viene fatta scorrere nell'asse dei tempi. Nel dominio delle frequenze vediamo il filtraggio passa banda, con campana di ampiezza costante, così come la mia finestra. Abbiamo visto come, alla larghezza della finestra, corrisponda una determinata ampiezza della banda passante. All'allargarsi della finestra, vado a vedere una risoluzione temporale che dipende dalla larghezza. A una finestra temporale larga ,corrisponde una campana in frequenza più stretta, determinando una risoluzione in frequenza maggiore.

Le componenti a bassa frequenza ,in realtà ,molto lente , per potere essere discriminate necessitano di una risoluzione in frequenza molto buona. Mentre quelle in alta frequenza non la necessitano (come nel caso dell'ECG). Risulta quindi innaturale applicare la STFT, dovendo applicarla più volte ogni volta ottimizzando la risoluzione sulla base del segnale. Per questo si passa alla decomposizione wavelet con l'analisi multirisoluzione. In questa analisi abbiamo il fattore di qualità costante, banda relativa costante, la cui ampiezza dipenderà dalla frequenza che sto andando ad analizzare, variando sull'asse delle frequenze. La decomposizione consiste nel proiettare il segnale su funzioni di base derivate dalla funzione wavelet madre , dilatandola o comprimendola nel tempo. La wavelet madre viene scelta in modo tale che sia simile al segnale che sto andando ad analizzare. Comprimendo la wavelet madre, vado a valutare le oscillazioni più veloci, dilatandola vado a valutare le oscillazioni lente. Da qui abbiamo poi introdotto il concetto di scala.

A basse frequenze abbiamo buona risoluzione in frequenza, e bassa temporale (segnale esplorato con finestre molto larghe nel tempo). Ad alte frequenze abbiamo una peggiore risoluzione in frequenza, ma ottima temporale, il che non ci interessa molto,in quanto l'ottima risoluzione temporale è perfetta per l'analisi dei fenomeni transienti. Da qui ricaviamo il concetto di analisi multirisoluzione, analizzando il mio segnale su molti fattori di scala.

MALLET

Quello che ci interessa è proiettare il segnale su funzioni di base ortogonali, quindi non ridondanti. La decomposizione wavelet , non ridondante è equivalente all'applicazione del banco di filtri a due canali. Il filtro passa alto non è altro che un filtro passa banda del segnale iniziale. Il segnale di approssimazione viene sottocampionato di un fattore 2, in quanto la banda passante si è dimezzata, e non perdo informazione. Il segnale in uscita viene quindi riinserito nel banco di filtri, andando a dividere ulteriormente il mio segnale. In ogni passaggio vado ad estrarre un segnale che ha una risoluzione dimezzata (vado a prendere solamente le basse frequenze) e una scala raddoppiata a causa del sottocampionamento. Ad ogni iterazione, in uscita dal filtro passa alto, ho i coefficienti della decomposizione wavelet, andando a vedere quanto le mie frequenze sono presenti nel mio segnale. Questo banco di filtri fa sì che il segnale in ingresso passi dal filtro passa alto, al seguito del quale abbiamo un decimazione, determinando una sequenza di dettaglio. Insieme a questo , abbiamo il filtro passa basso, a minore risoluzione, prendendo la metà bassa del mio segnale, e in uscita ho la sequenza di approssimazione. Dalle sequenze di approssimazione è possibile ,sovracampionando e interpolando con opportuni filtri di ricostruzione, riottenere il segnale di partenza. A partire da queste sequenze decimate, sono in grado di riottenere il segnale di partenza, che può essere riottenuto applicando filtri ideali.

APPLICAZIONI WAVELET CON BANCO DI FILTRI

Nel momento in cui i filtri non sono ideali, abbiamo la sovrapposizione delle specifiche bande passanti, determinando sovrapposizione in frequenza, e quindi aliasing. Il teorema di Nyquist non viene verificato, motivo per cui incorriamo in aliasing. Per evitare questo fenomeno, troviamo un requisito da rispettare, ottenendo una ricostruzione perfetta :

$$[G(-z)\tilde{G}(z)+H(-z)\tilde{H}(z)]=0$$

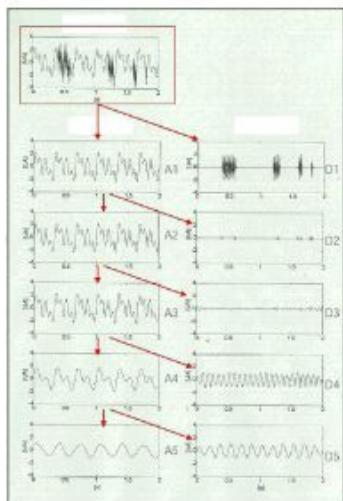
Nella funzione di trasferimento, $G(z)$ è la trasformata del filtro passa basso di analisi, $H(z)$ invece il passa banda. Possiamo anche definire la funzione di trasferimento dell'intero processo di ricostruzione :

$$T(z) = \frac{1}{2} [G(z)\tilde{G}(z) + H(z)\tilde{H}(z)]$$

Per ottenere una ricostruzione perfetta senza distorsioni in ampiezza, ci interessa che la funzione di trasferimento introduca un semplice ritardo :

$$T(z) = z^{-k}$$

Vediamo ora degli esempi, che ci fanno capire meglio cosa fanno questi filtri.



Wavelet decomposition

Stationary signal
 $y(t) = \sin(2\pi 3t) + \sin(2\pi 6t) + \sin(2\pi 12t)$

High frequency bursts

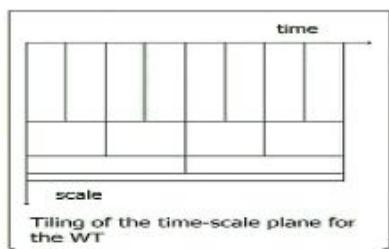
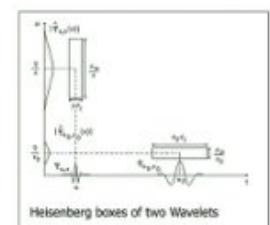
- $2\sin(2\pi 100t)$ $0.4 < t < 0.6$
- $2\sin(2\pi 100t)$ $1.2 < t < 1.3$
- $2\sin(2\pi 100t)$ $1.6 < t < 1.65$
- $2\sin(2\pi 100t)$ $1.8 < t < 1.81$

Abbiamo un segnale composto dal segnale di interesse, e da Burst sovrapposti ad altissima frequenza. Nella prima iterazione del nostro banco di filtri, abbiamo l'estrazione delle frequenze nella prima metà banda del segnale (tutte le frequenze che mi interessano) e le alte frequenze del mio segnale, i burst che ho interesse di eliminare. A sua volta, il segnale che costituisce una approssimazione del segnale iniziale, viene introdotto nel filtro a due canali, e ho per la seconda volta estrazione della prima metà banda passante (approssimazione) e della seconda sequenza di dettaglio (dove ho quei

dettagli dei rumori ad alta frequenza che non erano stati rilevati nella prima iterazione, sto continuando a togliere rumore). Con queste iterazioni , sto togliendo il rumore ad alta frequenza. Possiamo vedere come , facendo la somma del segnale di approssimazione e del segnale di dettaglio, otteniamo il segnale di approssimazione del segnale precedente (facendo il campionamento). Nella terza iterazione ho ancora estrazione delle frequenze più alte, e in questo caso, potrei non avere più influenza dei burst in alto, ma rilevare caratteristiche originali del mio segnale di interesse. Volta per volta siamo in grado di andare a estrarre le frequenze del mio segnale, permettendomi di suddividere il segnale originario in bande di frequenze, ed estraendo le componenti in frequenza che caratterizzano il mio segnale. Le 3 componenti in frequenza che mi interessano del mio segnale, sono componente D4, D5 e l'ultima sequenza di approssimazione contenente la più bassa

frequenza di oscillazione del mio segnale. Se voglio ricostruire poi il mio segnale, togliendo il rumore, a seguito di sovraccampionamento, posso fare la somma di componenti fisiologiche ed informative , escludendo le componenti frutto di artefatti esogeni.

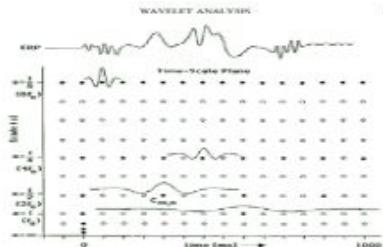
La decomposizione wavelet , corrisponde ad una analisi multirisoluzione, che mi permette esplorare il piano tempo frequenza con una griglia variante in larghezza a



seconda della frequenza che sto caratterizzando.

La risoluzione temporale corrisponde alla larghezza della finestra che vado a far scorrere sul mio segnale, e la risoluzione in frequenza è la larghezza della campana che vado a far scorrere sulle mie frequenze (trasformata di Fourier della mia finestra).

Vediamo ora un esempio in cui il piano tempo frequenza viene campionato in modo **non ridondante**, facendo scorrere la mia wavelet sui punti neri. Per capirne la rilevanza, facciamo un confronto su un piano tempo frequenza campionato in maniera fissa (cerchi vuoti, quindi piano ridondante).



Esplorando il piano in modo non ridondante utilizziamo dei passi, facendo spostare la wavelet di un passo che sia proporzionale alla risoluzione della wavelet stessa. Vediamo come la decomposizione wavelet discreta di un potenziale evocato ci permette di estrarre informazioni a frequenze diverse con opportune risoluzioni in frequenza e temporali. Andando a

utilizzare fattori di scala equivalenti a $1/2^n$. Anche il campionamento tempo frequenza diventa meno fitto alle basse frequenze. Se non voglio perdere informazioni, è bene usare un campionamento che non sia minimale, andando sovraccampionare il mio piano, sicuro di individuare anche le transizioni più veloci del mio segnale.

Vediamo un ulteriore esempio di decomposizione wavelet con applicazione di banco di filtri. In questo caso effettuiamo pulizia del mio segnale. Abbiamo il **potenziale evocato visivo del tronco cerebrale**, e vediamo come, individuando le alte frequenze, determiniamo le componenti artefattuali del mio segnale, e siamo in grado di ricostruire il segnale sulle basi fisiologiche, e quindi non di rumore. Il segnale rigenerato assomiglia molto al segnale di partenza a meno di dettagli che non erano fisiologici.

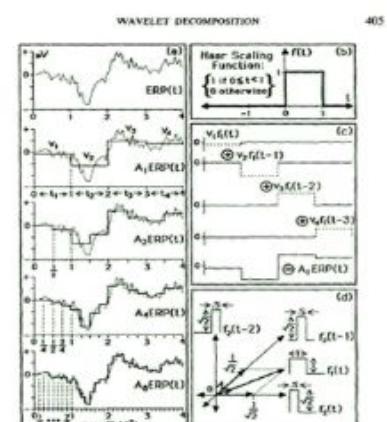
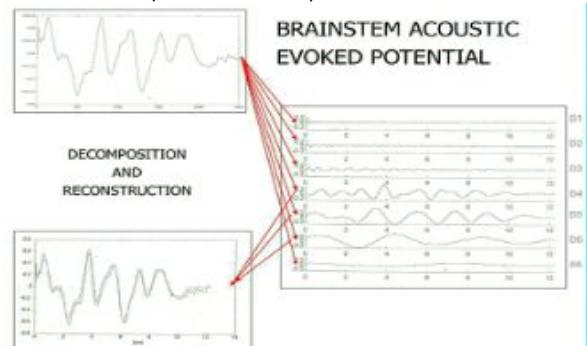


FIG. 1. (a) Multiresolution representation of an averaged event related potential (ERP), showing four levels of wavelet approximation; (b) Haar scaling function used for the approximations in (a); (c) three levels of approximation and translation functions used for the decompositions in (a); (d) the wavelet basis functions at one level of approximation (e.g., $f_1(t)$) are built from simple linear combinations of the (identically shaped) scaling function basis functions at the higher level of resolution (e.g., $f(t)$) and $f_2(t) = f(t)$.

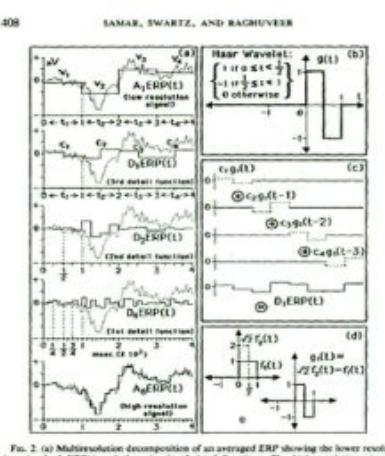
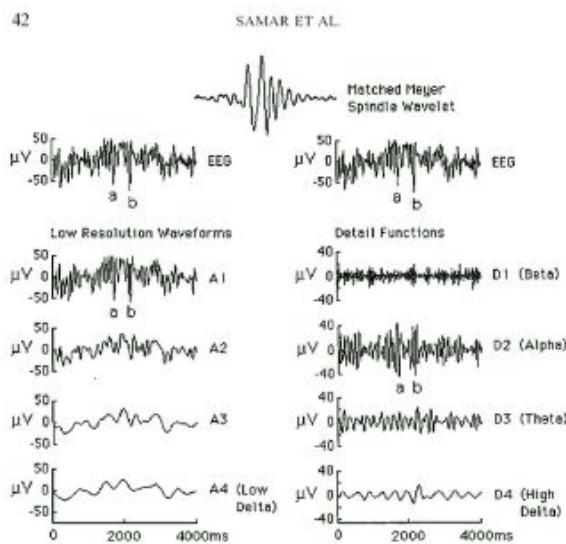


FIG. 2. (a) Multiresolution decomposition of an averaged ERP showing the lower resolution signal $A_0\text{ERP}(t)$ and three levels of detail functions. The high resolution signal $A_4\text{ERP}(t)$ is reconstructed by summing the low-resolution signal and the detail functions. (b) Haar wavelet function used for constructing the detail functions in (a); (c) amplitude modulation of the Haar wavelet function $\psi(t)$ for the construction of the detail functions in (a); (d) the wavelet basis functions at one level of detail (e.g., $\psi(t)$) are built from a simple differencing of the scaling function basis functions at two successive levels of approximation (e.g., $f_1(t)$ and $f_2(t)$).

La decomposizione wavelet risulta molto utile quando si conoscono già le frequenze di interesse. Nella colonna di sinistra vediamo l'applicazione di una funzione di scaling (approssimazione) e sulla destra la decomposizione wavelet. Il segnale è un potenziale evocato, e si vede il concetto dell'analisi multirisoluzione. Noi, sulla sinistra, andiamo ad approssimare il segnale in modo grossolanamente decrescente. Possiamo immaginare

un'approssimazione grossolana, la prima, andando a far scorrere la finestra dell'impulso rettangolare sul nostro segnale. Facendo scorrere l'impulso sul segnale, lo dividiamo in 4 intervalli, approssimando poi ogni intervallo tramite una media dei valori del segnale in ogni intervallo. Vediamo come la risoluzione di base vada ad esplorare il segnale in intervalli che non si intersecano tra di loro, e vengono estratti dei coefficienti che ci danno l'idea dell'ampiezza del segnale in quella

posizione. Queste funzioni di base che si spostano è come se fossero funzioni di base ortogonali, componendo assi cartesiani in un piano ,in questo caso, quadridimensionale. Andando a modificare la funzione di base, dimezziamo la larghezza del nostro impulso , ottenendo un dettaglio maggiore del nostro segnale. Avremo una rappresentazione quindi più fedele del segnale di partenza rispetto a quella più approssimata. Questo equivale alla proiezione di base in un sistema 8-dimensionale. Passando da approssimazione più grossolana a meno grossolana, mi viene generato il dettaglio che mi sono perso nella prima. Il dettaglio perso può essere visto come la sequenza di dettaglio corrispondente, e vediamo come **D4** sia data da **A8 - A4**. Accanto all'applicazione della funzione di scaling, posso applicare una decomposizione wavelet , prendendo dettagli tralasciati nella sequenza di approssimazioni, e vedere come queste sequenze di dettaglio siano ottenibili proiettando il mio segnale sulle funzioni wavelet. In realtà, le frequenze di dettaglio sono derivabili sia facendo scorrere la funzione wavelet sul mio segnale (wavelet compresse e dilatate nel tempo) sia facendo la sottrazione di due funzioni con diversa approssimazione. I coefficienti mi dicono quanto l'impulso rettangolare (la mia wavelet) deve essere regolato in altezza per assomigliare al mio segnale. Ho un'idea di quanto la scala , e quindi indirettamente la frequenza che sto considerando, sia presente nel mio segnale.



theta, e approssimazione relativa al **ritmo delta**, che decido a sua volta di suddividere in ulteriori due sottobande. Questa wavelet è stata scelta in quanto assomiglia molto al mio segnale EEG. Risulta utile applicare la decomposizione proprio perchè posso crearla sulla base del segnale.

Nell'applicazione nel caso di EEG, è utile campionare il mio segnale a un multiplo delle frequenze che mi interessano. Ho campionato in questo caso il segnale EEG a 64 Hz, ottenendo una banda passante di interesse di 32 Hz. Il primo banco di filtri prenderà le frequenze da 0 a 16 e da 16 a 32. Il dettaglio del mio segnale è relativo alle frequenze da 16 a 32. Procedo quindi alla prossima iterazione. Trovo dettagli relativi al ritmo α del mio segnale EEG. I coefficienti relativi a D1 e D2 mi diranno quanto la **banda β** e la **banda α** siano presenti nel mio segnale. Infine, il nuovo segnale, viene sottocampionato, e suddiviso in due sottobande (la sua banda nuova era da 0 a 8, quindi le sottobande sono da 0 a 4 e da 4 a 8). Da 4 a 8 avrò il dettaglio relativo al **ritmo theta**.

STFT VS. WAVELET

Abbiamo visto quindi due tipi di trasformate tempo frequenza. Questi due metodi possono essere sintetizzati in un'unica formula :

$$F(t, f) = \frac{\int_{-\infty}^{+\infty} f(\tau) \Phi^*(t, f) d\tau}{\text{TIME-FREQUENCY ATOM}}$$

It defines the characteristics of the transform in terms of time and frequency resolution

$g(t - \tau) e^{-j2\pi ft}$ $\frac{1}{\sqrt{a}} h\left(\frac{t - \tau}{a}\right)$	STFT WT
--	------------

Vediamo la trasformata tempo frequenza a un tempo t e frequenza f,dandoci un'idea delle proprietà del mio segnale in un intorno del tempo t attorno a cui vengono calcolate le componenti in frequenza. In particolare,vado a proiettare il mio segnale su una serie di funzioni di base che siano tempo frequenza , dandoci un'idea delle componenti oscillatorie presenti all'interno di ciascun intervallo. Nel caso della STFT valutiamo il segnale in un'intervallo costante nel tempo, modulato a frequenze molto maggiori (la mia larghezza rimane la stessa, ma aumentano il numero di

oscillazioni che vado ad indagare). Nella wavelet transform, vado a far scorrere sul mio segnale funzioni di base con larghezze differenti, derivate da wavelet madre a cui cambio il fattore di scala : vado a comprimerla o a dilatarla : la risoluzione temporale e in frequenza variano a seconda della frequenza che sto considerando con fattore di qualità costante. Ci viene data un'idea delle componenti oscillatorie in un intervallo (come le componenti in frequenza variano nel tempo) , facendo scorrere una finestra di larghezza modulata a frequenze sempre maggiori.

DISTRIBUZIONE DENSITÀ DI ENERGIA : SPETTROGRAMMA-SCALOGRAMMA

Vediamo come, prendendo i coefficienti della STFT, otteniamo lo spettrogramma. La somma dei coefficienti dello **spettrogramma** lungo l'asse di tempo e frequenza mi da l'energia totale del mio segnale.

Spectrogram $SPETT(t, f) = |STFT(t, f)|^2$

L'energia del mio segnale è data dalla somma del valor quadro nel tempo, ed è uguale alla somma del modulo quadro della trasformata di Fourier del mio segnale nelle frequenze.

We can demonstrate that:

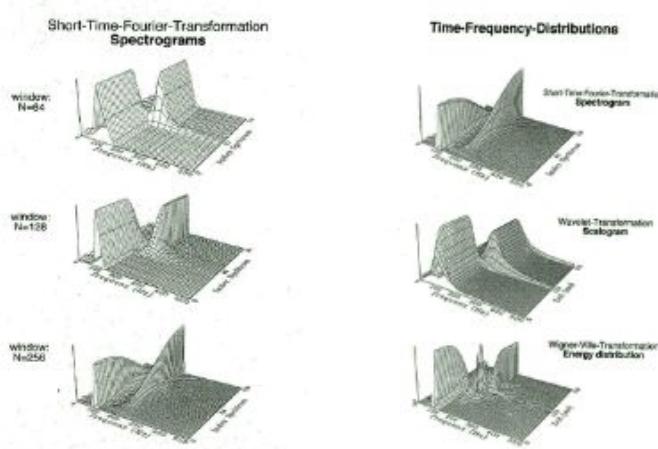
$$\int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} SPETT(t, f) dt df = E_x = \int_{-\infty}^{+\infty} |y(t)|^2 dt = \int_{-\infty}^{+\infty} |Y(f)|^2 df$$

Lo spettrogramma ci da quindi un'idea della densità di energia nel mio piano frequenza. Abbiamo un'idea della distribuzione di energia all'interno di ciascun atomo che vado a considerare.

Andando a fare invece il modulo quadrato coi coefficienti della wavelet transform , otteniamo lo **scalogramma**, che ci da un'idea della distribuzione di energia nel piano tempo frequenza (diversa dalla STFT, avendo risoluzione variabile a seconda della frequenza). Sono entrambe espressioni tempo frequenza quadratiche. Lo spettrogramma ci da un'idea della distribuzione di energia all'interno di ciascun atomo, lo scalogramma :

distribuzione di energia nel piano tempo
frequenza con suddivisione diversa da STFT.

Scalogram $SCAL = |WT(t, f)|^2$

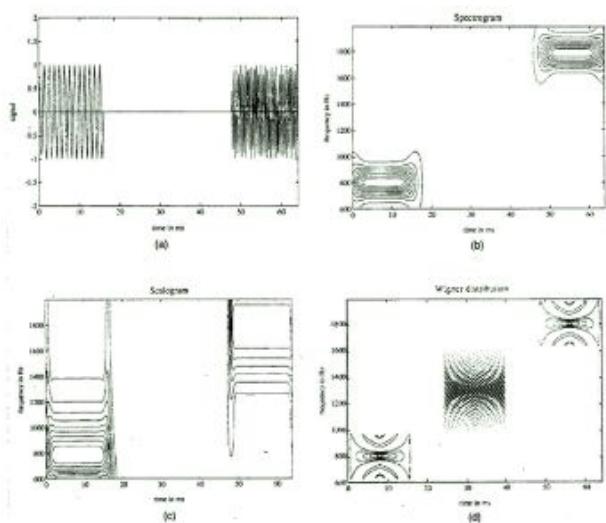


Nell'immagine, abbiamo un'idea delle rappresentazioni tempo frequenza con spettrogramma ,scalogramma e distribuzione di **Wigner-Ville**. Nello spettrogramma, la risoluzione nel tempo e in frequenza dipende dal numero di campioni che utilizzo in ciascuna finestra temporale. Con una finestra di 64 campioni, ho una buona risoluzione temporale, e una peggiore risoluzione in frequenza (la larghezza della campana di frequenza è maggiore). Nel segnale che varia la frequenza in maniera improvvisa ho comunque un buon riconoscimento, dato da una buona

risoluzione temporale. Aumentando il numero di campioni temporali e di campioni di segnale utilizzati all'interno della finestra, otteniamo una peggiore risoluzione nel tempo, generando migliore risoluzione in frequenza del segnale. Il caso limite è con 256 campioni in cui, per un buon tratto temporale ho ancora nello spettrogramma un picco alla frequenza precedente : Ho individuazione molto precisa nelle frequenze, a scapito di quella temporale. In alto a destra ho una situazione uguale a sinistra : al variare della frequenza, la larghezza del picco è la stessa della STFT, mantenendo una risoluzione costante. Nello scalogramma la frequenza più alta è rilevata con minore precisione ,(campana larga), mentre la frequenza più bassa ha una campana stretta (maggior risoluzione). La localizzazione temporale, anche in questo caso, sarà diversa a seconda della frequenza. Wigner-Ville è una rappresentazione quadratica in cui compaiono, oltre alle componenti tempo frequenza, interazioni delle diverse componenti in frequenza del mio segnale. Possiamo massimizzare la risoluzione sia in tempo che in frequenza, a discapito della presenza di questi **crosstermini** oscillatori indesiderati che mascherano talvolta l'informazione di interesse. Nel

momento in cui il numero delle componenti aumenta, il numero di interferenze aumenta col quadrato delle componenti, nascondendo completamente l'informazione del segnale.

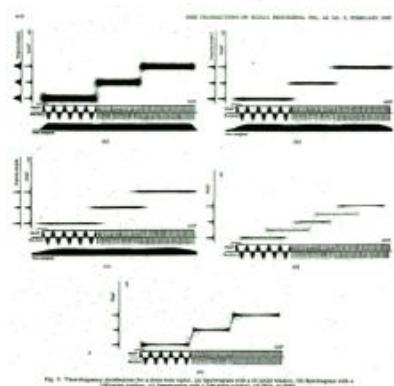
Anche in questo caso facciamo un confronto tra trasformate tempo frequenza, dove il segnale



parte con oscillazione minore, fa una pausa , e riprende con oscillazione a frequenza maggiore. In questo caso vediamo come lo spettrogramma individua le frequenze del segnale con la stessa risoluzione in frequenza e temporale. Quindi, nel tempo di pausa del segnale, abbiamo una distribuzione di energia pari a 0. Nello scalogramma vediamo la differenza dell'utilizzo di risoluzione, migliore precisione per le basse frequenze a discapito di una non ottima risoluzione temporale. Mentre l'oscillazione ad alta frequenza ha migliore risoluzione temporale e bassa in frequenza. Subito, nello scalogramma , compare il picco ad alta frequenza in corrispondenza dell'inizio dell'oscillazione. Nella Wigner-Ville distribution abbiamo un'ottima localizzazione , sia in tempo

che in frequenza, a discapito della presenza di un termine, che da informazioni su segnale anche quando nel segnale non c'è nulla (trastermine). Possiamo identificare la loro posizione nel tempo frequenza, e le loro caratteristiche.

Vediamo gli spettrogrammi di un segnale al variare della larghezza della finestra. Nel primo caso finestra stetta : bene tempo, male in frequenza. Nel secondo caso in alto a destra abbiamo l'utilizzo di numero campione maggiore, migliorando la risoluzione in frequenza e peggiorando quella nel tempo. Ancora, abbiamo una risoluzione ancora peggiorata (sovrapponendosi le frequenze) con migliore risoluzione in frequenza. Wigner-Ville: tre frequenze del segnale perfettamente individuate, ma vediamo anche la presenza dei crosstermini a frequenze che sono il punto medio delle frequenze delle mie componenti. Con il filtraggio di questa distribuzione, possono essere eliminati i crosstermini del mio segnale, migliorando la rappresentazione tempo frequenza del mio segnale,e migliorando entrambe le risoluzioni.



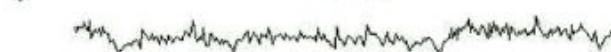
5. STIMA SPETTRALE

PARAMETRICA TEMPO-VARIANTE

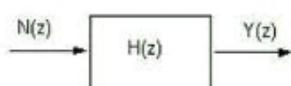
Ci sono decomposizioni tempo frequenza ottenute con metodi parametrici. Abbiamo già visto come, la stima spettrale, sia ottenibile con metodi non parametrici, stimando la potenza delle diverse componenti spettrali sulla base dei dati stessi. I parametrici, invece, utilizzano i coefficienti di un modello che spiega il segnale. Essi mirano a individuare un meccanismo di generazione del segnale che vado a individuare, richiedendo la scelta di un modello che definisca il meccanismo di generazione del mio segnale. Il modello, con una funzione di trasferimento, prende in ingresso un rumore bianco , lo colora, dan

$$y(t) = a_1 y(t-1) + a_2 y(t-2) + \dots + a_p y(t-p) + e(t)$$

a) signal $y(t)$

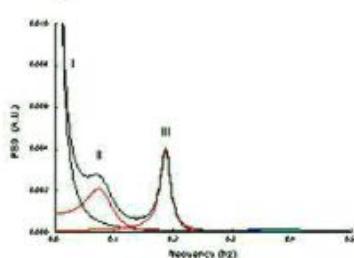


b)

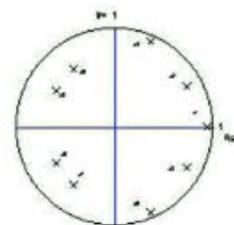


$$a_k = \begin{vmatrix} -1.0754 \\ 0.3162 \\ 0.0759 \\ 0.0750 \\ -0.42627 \\ 0.2166 \\ 0.1165 \\ 0.01180 \\ -0.1436 \end{vmatrix} \quad z_i = \begin{vmatrix} 0.9395 \\ 0.7356 - j0.4675 \\ 0.7356 + j0.4675 \\ 0.3540 - j0.8646 \\ 0.3540 + j0.8646 \\ -0.4157 - j0.6346 \\ -0.4157 + j0.5045 \\ -0.6001 + j0.3633 \\ -0.6001 - j0.3633 \end{vmatrix}$$

c)



d)



$$\text{PSD}(f) = \frac{\sigma^2 T}{\left| 1 + \sum_{i=1}^p a_i z^{-i} \right|^2} \Bigg|_{z=\exp(j2\pi fT)}$$

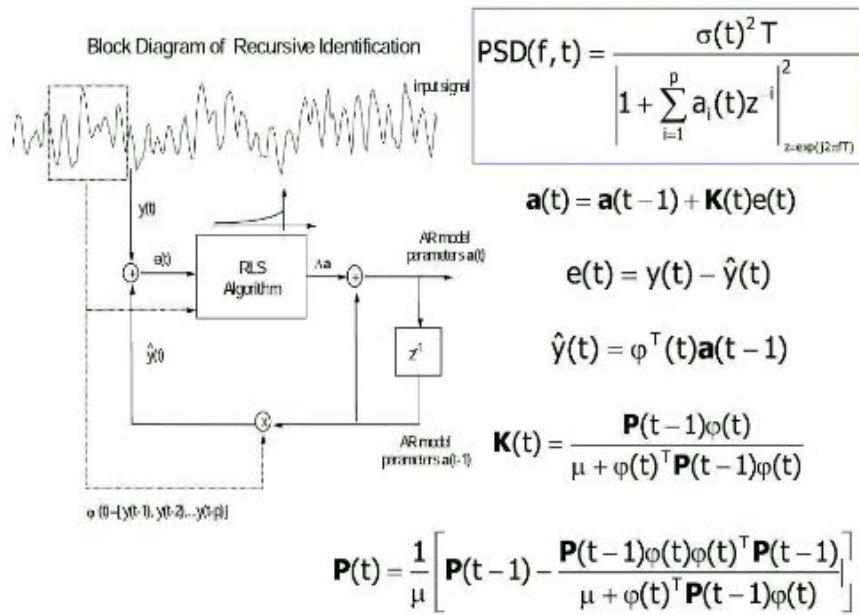
$$\text{PSD}(f) = \frac{\sigma^2 T}{\prod_{i=1}^p (1 - z_i z^{-1})^2} \Bigg|_{z=\exp(j2\pi fT)}$$

dagli le con le proprietà del mio segnale.

Sono molto usati i modelli lineari a funzione di trasferimento razionale, la cui categoria più ampia è data dai modelli ARMA. Sottocategorie di questi sono i **modelli autoregressivi**, molto utilizzati, che ipotizzano il comportamento del segnale al tempo t sulla base del comportamento del segnale agli istanti precedenti, più un rumore di ingresso. I modelli a media mobile, invece, identificano il modello del segnale sulla base del comportamento del rumore a istante t e precedenti. I modelli autoregressivi sono utilizzati per identificare i coefficienti ottimi , spiegando il mio segnale sulla base di un semplice sistema di equazioni lineari. Vediamo il mio modello AR che modellizza il segnale e sulla base dei t istanti precedenti (t è l'ordine del modello autoregressivo). I segnali sono

pesati con un fattore : \mathbf{a} , che permette di ottenere una combinazione lineare di tutti questi. Vediamo come sia possibile, tramite minimizzazione della cifra di merito, calcolare i parametri del nostro modello che vadano a spiegare il segnale di partenza. I coefficienti autoregressivi sono associati ai poli della funzione di trasferimento. A partire dai coefficienti calcolati minimizzando l' errore quadratico medio, è possibile , partendo dai coefficienti a_k , andare a identificare la densità di potenza spettrale del mio segnale. Vediamo come ci sia una associazione univoca tra i poli della FDT, e i picchi della densità spettrale. Siamo quindi in grado di ricavare il contenuto in frequenza partendo da un modello che va a spiegare il segnale stesso. Nei modelli parametrici sembra esserci meno componente rumorosa, in quanto si valutano semplicemente le componenti che mi interessano.Qui, vediamo la stima spettrale parametrica di un segnale ancora stazionario, non siamo in grado di identificare la localizzazione temporale di queste componenti. Facendo una stima spettrale parametrica su un segnale registrato progressivamente nel tempo, a ogni nuovo campione,con metodo batch , andiamo a reiterare interamente la procedura di identificazione dei parametri , da cui adiamo a stimare lo spettro di potenza. Oneroso e svantaggioso dal punto di vista computazionale. Se abbiamo campioni nuovi di segnale, l'ideale sarebbe aggiornare il set di parametri autoregressivi sulla base dell'innovazione che hanno portato i nuovi campioni, senza rifare la stima batch. Questo nei segnali non stazionari, in cui le componenti in frequenza variano nel tempo, e a maggior ragione mi interessa che il modello vada a seguire le dinamiche del segnale, e una stima spettrale parametrica tempo-variante, che dipenda anche dall'istante che sto andando ad analizzare. Voglio valutare il mio segnale nel piano tempo frequenza, non solo nelle frequenze.

Ho quindi un segnale acquisito nel corso del tempo, e una densità,nel caso della stima spettrale,parametrica tempo variante che non solo sarà in funzione di f , ma anche del tempo.



Quindi nelle stime spettrali parametriche, ho che i miei coefficienti autoregressivi dipenderanno dal tempo in cui sono stati analizzati. Una stima spettrale parametrica adattativa, in grado di adattarsi a nuovi campioni acquisiti del mio segnale, è il metodo di stima ai minimi quadrati ricorsiva, che utilizza il set di parametri autoregressivi stimati all'istante precedente, su cui effettua un aggiornamento sulla

base dell'innovazione dei nuovi campioni acquisiti. Il set viene riaggiornato di volta in volta. Vediamo il vettore di coefficienti autoregressivi , ipotizzando un modello autoregressivo con ordine t . Il vettore al tempo t , è calcolato dal vettore stimato al tempo $t-1$ a cui viene sommato un fattore di aggiornamento proporzionale all'errore di predizione, pesato per un vettore di guadagno \mathbf{K} .

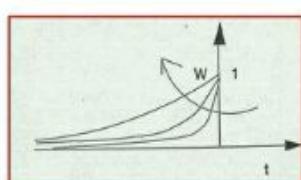
L'aggiornamento dei parametri dipende dall'errore di predizione del modello stimato all'istante precedente. La variazione è proporzionale all'errore di predizione, se i miei coefficienti modellizzano già perfettamente il mio segnale, non è necessario che lo aggiorni, e ho già trovato il set di coefficienti ottimi. L'aggiornamento è proporzionale all'errore di predizione, modulato con errore di guadagno che dice quanto il nostro errore di predizione possa aggiornare il set di parametri autoregressivi. Il nostro vettore di osservazioni, grazie ai coefficienti del modello,

ci permette di predire l'andamento del segnale al tempo t . Il modello autoregressivo ha anche il vantaggio di predire l'andamento di un segnale (nell'ipotesi che sia stazionario). Sulla base delle osservazioni, sono in grado di predire il mio segnale all'istante t . Nel momento in cui acquisisco un nuovo campione, posso andare a vedere quanto la mia predizione era accurata. Faccio una differenza tra segnale acquisito e istante predetto. Sulla base dell'errore di predizione, tanto è più grande, tanto più devo cambiare i coefficienti del mio modello. Sulla base dell'aggiornamento, ottengo i nuovi parametri del modello, che vanno a predire il segnale all'istante successivo. Sulla base di questo, reintegro la procedura. Supponendo di avere un segnale stazionario, raggiungerò un set di parametri autoregressivi che minimizza l'errore quadratico medio. Con la stima ricorsiva, inizializzo i miei parametri, all'inizio avrò parametri che non spiegano bene il mio segnale, fino ad ottenere poi quelli ottimi. Nel caso in cui non abbia un segnale non stazionario, avrò che l'adattamento deve anche aggiornarsi. Devo sperare che la **velocità di convergenza** dell'algoritmo, sia maggiore della velocità della dinamica del segnale per riuscire a stimarlo con i parametri.

La velocità è modificabile introducendo il **coefficiente di oblio**, che, in un segnale non stazionario, fa sì che l'aggiornamento non dipenda dall'intera finestra di segnale, ma prevalentemente dagli utili campioni del mio segnale, in modo che l'aggiornamento del set di parametri si possa adeguare meglio alla non stazionarietà del segnale.

Il vettore di guadagno viene calcolato con la soluzione ottima del problema ai minimi quadrati, rendendola ricorsiva.

$P(t)$ è la matrice di autocorrelazione delle osservazioni invertita. Per evitare di fare inversioni ad ogni correlazione, si parte sempre dalla P all'istante precedente, aggiornandola. Il coefficiente di oblio è la w che troviamo a denominatore. Il coefficiente d'oblio va a pesare i campioni dell'errore di predizione all'interno dell'errore quadratico medio. La cifra di merito è l'errore quadratico medio, che avrà un peso diverso in base al fatto che i campioni siano recenti o meno, essendo gli ultimi più informativi dell'andamento del mio segnale. In questo modo il mio aggiornamento avverrà principalmente considerando gli ultimi campioni del mio segnale. Possiamo dimostrare che l'algoritmo dipende dai campioni più recenti con una costante di tempo che posso definire la memoria dell'algoritmo, proporzionale a $1/(1-w)$. Nel caso in cui w sia 1 (massimo) ho una memoria sostanzialmente infinita, i campioni meno recenti vengono pesati



$$N = \frac{1}{1-w}$$

$w = 1$ $w = 0.99$ $w = 0.98$	<i>all samples</i> 100 samples 50 samples
-------------------------------------	---

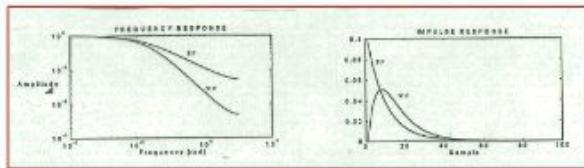
come quelli recenti nell'aggiornamento. Nel caso in cui il coefficiente sia basso, l'aggiornamento si baserà principalmente sugli ultimi campioni, dimenticandoci di quelli passati. Nel caso di un

segnale molto veloce, voglio accorciare tanto la memoria dell'algoritmo, altrimenti la convergenza dell'algoritmo non è in grado di seguire le dinamiche veloci del mio segnale.

La memoria dell'algoritmo (τ) può essere vista come il numero di campioni che vengono considerati nella finestra di adattamento, vedendo come con w (coefficiente di oblio) = 1, tengo tutti i campioni per effettuare la stima di aggiornamento, con $w = 0.99$, avrò 100 campioni, e così via. Il problema è che, usando il fattore d'oblio esponenziale, abbiamo che l'aggiornamento dipende tantissimo dai campioni più recenti, e l'importanza di quelli meno recenti scende esponenzialmente: Nel caso in cui improvvisamente nel segnale ci sia un rumore, è molto facile che la stima ricorsiva vada a seguire il solo rumore, risultando non corretta, e dando parametri stimati sulla base del rumore. Bisogna arrivare a un trade-off di questo valore, per raggiungere robustezza contro i rumori. La scelta del coefficiente d'oblio (forgetting factor), in questo caso w , ci dice tantissimo sulla performance dell'algoritmo.

Sono stati sviluppati diversi coefficienti d'oblio che implicano uno sforzo computazionale maggiore, e talvolta anche ipotesi a priori sul segnale, che permettano un migliore compromesso tra velocità di convergenza, e sensibilità a rumore.

Un coefficiente d'oblio interessante è quello variabile di **Fortersque**. Esso è in funzione del tempo, adattandosi rispetto alla variazione dell'errore di predizione. Possiamo immaginare un errore di predizione molto basso : buon set di coefficienti : le dinamiche del segnale sono più lente della velocità di convergenza del modello (a intuito). In questo caso può essere che voglia aumentare il coefficiente di oblio per aumentare la consistenza statistica : sono sicuro che il modello sta seguendo bene le variazioni del segnale, probabilmente più lente della velocità di convergenza come detto. Nel caso dell'errore di predizione basso quindi, w aumenta. Errore di predizione alto : questo è indice che il modello non tratta bene i dati : potrebbe essere ancora nella fase di adattamento, oppure il mio modello non riesce a stare dietro alle variazioni dinamiche del mio segnale. Nel caso di errore alto, dobbiamo diminuire il coefficiente di oblio, in modo tale che sia più sensibile alle variazioni del segnale, giungendo a una convergenza più veloce. Abbiamo quindi un adattamento in funzione dell'errore di predizione, mantenendo costante il contenuto di informazione, il contenuto dell'algoritmo (mantenendo la prestazione di stima costante nel tempo). Imponendo che il contenuto rimanga costante, devo trovare un trade-off tra la varianza dell'errore di predizione e la lunghezza della mia finestra. Le prestazioni dell'algoritmo dipendono molto dalla stima iniziale dell'errore di predizione.



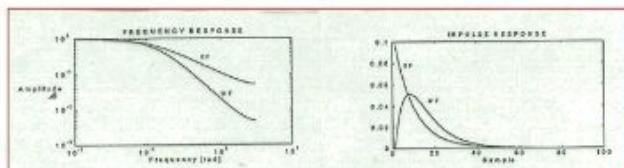
compromesso, è stato sviluppato questo coefficiente : fa una media dei campioni più recenti del mio segnale, riuscendo ad essere più robusto rispetto ai rumori che si possono manifestare nel segnale.

* EXPONENTIAL FORGETTING FACTOR (EF)

$$G(z)^{EF} = \frac{1-\mu}{1-\mu z^{-1}} \quad 1 \text{ pole}$$

* WHALE FORGETTING FACTOR (WF)

$$G(z)^{WF} = \frac{1-\alpha_1 - \alpha_2}{1-\alpha_1 z^{-1} - \alpha_2 z^{-2}} \quad 2 \text{ poles}$$



di trasferimento a due poli, che mi permettono di settare questi due poli in modo da ottenere un migliore compromesso tra i due fattori. Vediamo che nella pratica, sui campioni più recenti, svolge una media, che gli permette di essere più robusto nei confronti del rumore ad alta frequenza nel segnale.

RIASSUNTO

Le funzioni ai minimi quadrati ricorsive, possono seguire le non stazionarietà del segnale, grazie all'utilizzo di coefficienti di oblio, facendo dipendere l'aggiornamento dai dati più recenti : Nel caso non stazionario, l'algoritmo converge prima della velocità di transizione e di non stazionarietà del nostro segnale. Il coefficiente di oblio esponenziale va da 0 a 1. Il decadimento del peso dei campioni avviene in maniera esponenziale, comportando il rischio che l'algoritmo venga aggiornato quasi esclusivamente sulla base del rumore, rendendo sensibile la stima del rumore dei dati. Whale forgetting factor : esso media il contributo degli ultimi campioni del mio segnale, fa una sorta di filtro passa basso sul rumore ad alta frequenza che si sovrappone al mio segnale. Permette di trascurare in maniera abbastanza veloce i dati recenti, ma è anche meno

Fu sviluppato un ulteriore coefficiente d'oblio, il **Whale forgetting factor**, che si contrappone al primo, proprio per il fatto che gli ultimi campioni vengono pesati tantissimo, introducendo il rischio di un'altissima sensibilità a rumore. Per potere trovare un migliore

Fu modellizzata una funzione di trasferimento che ci fa capire come un errore casuale all'interno dei dati registrati, si riproduca nell'errore di stima : il fattore di oblio esponenziale, ha una funzione di trasferimento a un polo : come se effettuassi filtraggio passa basso del rumore, ma con un solo polo la risposta del filtro non è molto flessibile. A seconda della posizione del polo, abbiamo tutte le proprietà di velocità di convergenza e reiezione del rumore. Per essere più flessibili, è stato proposto un filtro con più libertà : funzione

sensibile al rumore. Un errore di predizione maggiore, è indice del fatto che il nostro algoritmo non stia seguendo bene i dati, e che forse la velocità di convergenza dell'algoritmo è minore delle dinamiche del segnale stesso. Quello che possiamo fare è accorciare la memoria dell'algoritmo. Nel caso in cui dovessimo avere un errore di predizione molto basso, il mio modello filtra bene i dati, e possiamo permetterci di allungare leggermente il coefficiente di oblio, facendo sì che ci sia una maggiore consistenza della stima. Il coefficiente di oblio di Fortesque viene calcolato come una funzione del tempo, ponendo uguale il contenuto di informazione dell'algoritmo, dato dal prodotto tra la varianza dell'errore di predizione, e la memoria dell'algoritmo. All'aumentare della varianza, si accorcia la memoria e viceversa : rimane costante questo fattore. Il coefficiente di oblio esponenziale può essere visto come un filtro passa basso del rumore casuale, mentre quello a balena permette una maggiore flessibilità, e una risposta all'impulso, anche esso passa basso. Effettua però anche un filtraggio passa basso sui dati più recenti, in modo da riuscire a diminuire il rumore ad alta frequenza nei dati recenti.

ESEMPI DI APPLICAZIONI

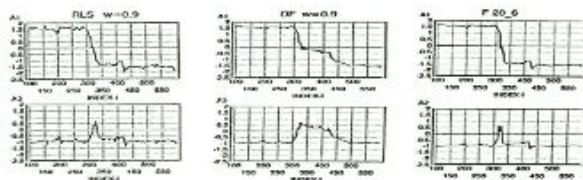
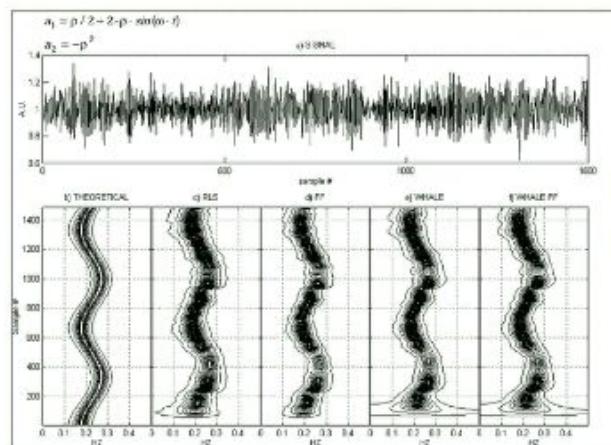


Fig. 1. Changes of estimated parameters in a simulated process in correspondence with an abrupt change given to a_1 parameter of the AR model: a) RLS algorithm; b) directional algorithm; c) Fortesque algorithm.

ai minimi quadrati, con coefficiente di oblio esponenziale uguale a 0,9 , abbiamo una transizione abbastanza veloce. Nell'utilizzo di un directional algorithm abbiamo un inseguimento più lento del cambiamento nel parametro a . Mentre con Fortesque, abbiamo una transizione ancora più veloce. Con $w = 0.9$, dopo 50 campioni l'algoritmo si è già aggiornato al nuovo valore. Una volta che l'algoritmo converge, a_2 rimane costante. In realtà, durante l'adattamento dell'algoritmo, alla non stazionarietà si vede una variazione anche nell'altro coefficiente. Una volta che converge, esso rimane costante.

Sulla destra in alto, abbiamo un esempio in cui il coefficiente a_1 della stima autoregressiva varia di ampiezza in modo sinusoidale, e anche la frequenza del segnale varia nello stesso modo. Possiamo vedere come nel riquadro a sinistra abbiamo la variazione effettiva del segnale, identificata con stima ai minimi quadrati ricorsiva (coefficiente di oblio esponenziale), con il whale, a balena , e con l'utilizzo di entrambi i coefficienti, combinazione dei due. Tutti riescono a seguire le dinamiche del segnale. In particolare, in fase di inizializzazione , nel coefficiente di oblio a Balena, viene rilevata una risoluzione in frequenza sia leggermente minore degli altri casi. Nell'utilizzo del coefficiente di oblio a balena, vediamo un ulteriore particolarità : In fase di inizializzazione abbiamo una maggiore ampiezza del picco in frequenza.

Vediamo un modello autoregressivo in cui il coefficiente a_1 ha una transizione improvvisa, variazione brusca da 1,5 a -1,5. Qui possiamo andare a valutare come con la scelta del coefficiente di oblio possiamo osservare la transizione dei parametri con buona risoluzione temporale. Nell'utilizzo della stima



IEEE TRANSACTIONS ON SIGNAL PROCESSING, VOL. 40, NO. 3, FEBRUARY 1992

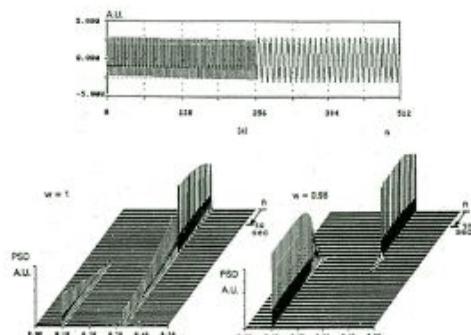
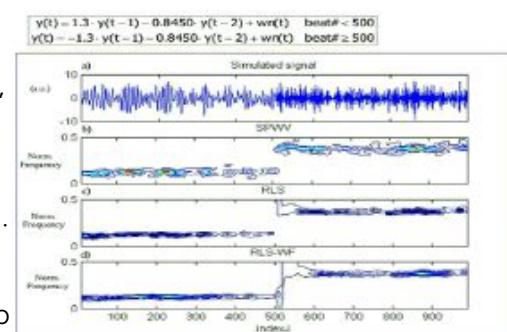


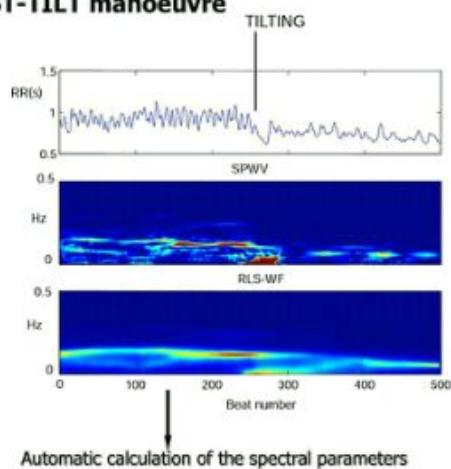
Fig. 2. (a) Standard signal $a_1[n]$; n is the discrete-time variable (one unit). Component Spectral Amplitude (CSA) calculated via AR time-variant modeling and obtained from the simulated signal $a_1[n]$ for $w = 1$ (b) and $w = 0.02$ (c). CSA's are plotted from the top downward. Vertical axis in (a) is expressed in arbitrary units (A.U.). Sampling rate is 1 unitary and hence n may be understood in seconds.

Nell'esempio in alto, vediamo la variazione brusca della componente in frequenza che caratterizza il segnale, passando da 0,3 a 0,1. Sappiamo benissimo che la scelta del coefficiente di oblio determina fortemente l'inseguimento della dinamica del segnale. Usando un coefficiente uguale a 1, l'algoritmo ha memoria infinita, e a seguito della transizione, lo spettro a tempo variante ,andrà a rilevare ancora la componente in frequenza passata : Vediamo come gradualmente aumenti la potenza della componente in frequenza attuale , rispetto a quella passata, ma comunque le due coesistono per un certo intervallo temporale. Come mai accade questo ? La risoluzione temporale, con la memoria dell'algoritmo infinita, risulta peggiore : Lo spettro tempo variante non riesce a inseguire istantaneamente la transizione del segnale, mentre con un coefficiente di oblio inferiore di 0,98, il numero di campioni in cui si ha la coesistenza delle due frequenze è inferiore, e quindi si ha un passaggio abbastanza rapido di adattamento alla nuova frequenza (da 0,3 a 0,1). Potenzialmente, l'utilizzo di questo coefficiente di oblio, rende l'algoritmo più sensibile ai rumori, anche se in questo caso è la transizione di segnale che mi interessa, e quindi l'informazione è ottenuta meglio con coefficiente di oblio minore.

Nell'esempio a destra abbiamo una transizione improvvisa da un modello autoregressivo con coefficiente a_1 pari a -1,3 a -1,3. Dal 500esimo battito cardiaco abbiamo questa transizione improvvisa. Possiamo cogliere la capacità dei diversi algoritmi di vedere le transizioni delle dinamiche del segnale, in particolare ,la Wigner-Ville, lo fa molto bene, anche con buona risoluzione in frequenza. L'utilizzo di metodi di stima ricorsiva e ai minimi quadrati permette invece di seguire, più o meno bene, la dinamica del segnale con risoluzione in frequenza più o meno buona. L'utilizzo di un coefficiente di oblio esponenziale permette di individuare la nuova frequenza con precisione dopo un breve transitorio, mentre nell'utilizzo della stima ai minimi quadrati con coefficiente di oblio a



REST-TILT manoeuvre



balena , vediamo come ci sia la coesistenza di entrambe le frequenze, a causa di una minore risoluzione in frequenza.

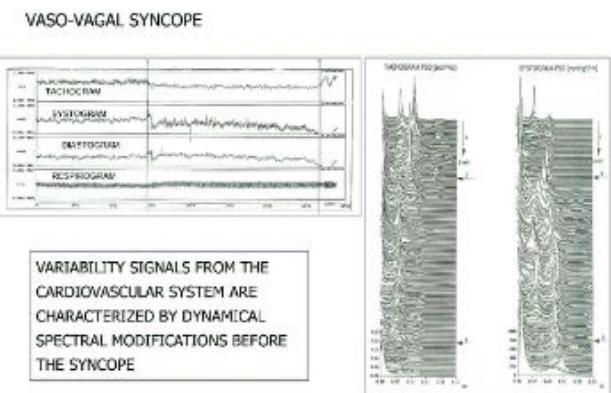
In questo ulteriore esempio di Rest-Tilt , vediamo Wigner Ville e stima dei coefficienti ai minimi quadrati a confronto con la stima con coefficiente di oblio a balena. Si analizza la stima della variabilità cardiaca da rest a tilt.In questo esame valutiamo la risposta del sistema simpatico. Instantaneamente , abbiamo uno sbilanciamento della bilancia simpato -vagale,verso il sistema simpatico, quindi una variazione improvvisa dell'attività vagale con aumento della attività simpatica. Nel dominio delle frequenze lo osserviamo valutando i picchi ad alta frequenza del segnale di variabilità cardiaca relativi

all'attività del sistema parasimpatico, che è istantanea nel passaggio da rest a tilt : diminuzione attività vagale e aumento della simpatica. Si valuta anche il picco a bassa frequenza relativo alla risposta del sistema simpatico. Individuiamo una diminuzione della frequenza di picco del segnale di variabilità cardiaca. La risposta viene rilevata abbastanza bene da entrambi i metodi. La stima con coefficienti di oblio a balena permette, dopo un breve transitorio ,di identificare la componente a bassa frequenza relativa all'attivazione del sistema simpatico. In questi casi, di interesse, è valutare la transizione immediata di questi fenomeni, e quindi l'analisi con le funzioni quadratiche è sicuramente preferibile, per migliore risoluzione sia in frequenza che nel tempo. Nel caso della applicazione della stima spettrale, lascetta del coefficiente di oblio, determina le prestazioni dell'algoritmo. Vediamo quindi ancora quanto sia importante questo coefficiente : va tarato in maniera opportuna in ogni applicazione.

Sotto, vediamo l'utilizzo della stima spettrale parametrica tempo variante nel caso dei segnali a varianza cardiaca, e del sistogramma. Qui studiamo un paziente con **sincope** a seguito di tilt prolungato. La risposta al tilt è la risposta caratteristica con aumento della frequenza cardiaca che, ad un certo punto, diminuisce drasticamente con la sincope vasovagale. La sincope, è legata a

ipotensione e a bradicardia : improvviso rallentamento del battito cardiaco : Questo può essere ipotizzato legato a riflesso inibitorio del sistema nervoso autonomo sul sistema cardiovascolare. L'analisi in frequenza sul battito battito, ci permette di valutare velocemente le transizioni a bassa e ad alta frequenza, legate a simpatico e parasimpatico. La **t** indica l'inizio del tilt, e la **s** della sinope. Durante il tilt, abbiamo attivazione simpatica, a causa del tilt prolungato in cui abbiamo aumento delle basse frequenze. Di interesse, è valutare una stima dello spettro parametrico, osservando le transizioni delle componenti a bassa ed alta frequenza relative al sistema simpatico e parasimpatico. Dobbiamo

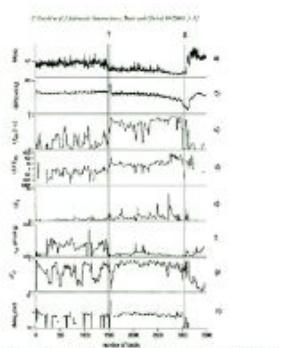
valutare le modifiche dinamiche della bilancia simpato-vagale, che possono essere fatte anche all'inizio della sinope.



DYNAMICAL STUDY OF THE MECHANISMS UNDERLYING THE VASO-VAGAL SYNCOPE

During the Rest-Tilt manœuvre and during the syncopal event the spectral and cross-spectral parameters are evaluated through mono and bivariate time-variant models

- + SYMPATHETIC ACTIVATION BEFORE THE SINCOPE (LF/HF AND LFrr)
- + SYMPATHETIC INHIBITIONS JUST BEFORE THE SINCOPE
- + REDUCTION OF THE α GAIN
- + REDUCTION OF COHERENCE BETWEEN RR AND SAP
- + ABRUPT PHASE CHANGE



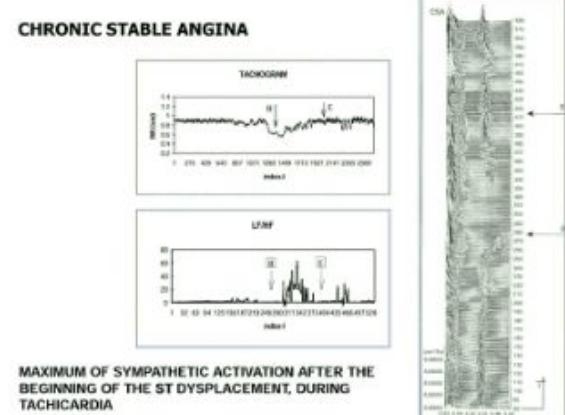
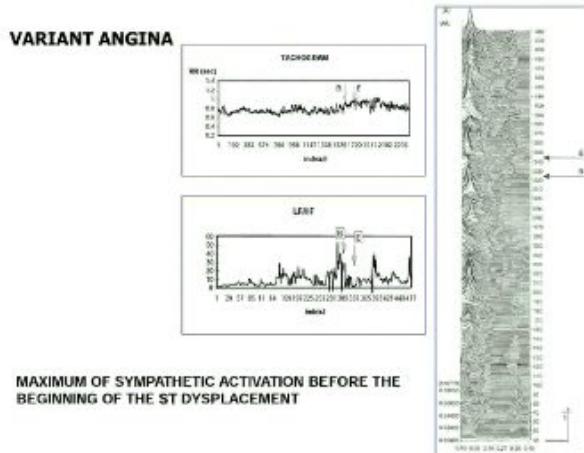
Siamo andati a studiare la variazione in tanti segnali. Vediamo ora lo studio del **modello bivariato** che valuta l'influenza reciproca dei due sistemi : segnale di varianza cardiaca e sistogramma. Valutiamo sia l'effetto del sistema cardiaco sul sistema pressorio, sia l'effetto meccanico. Viene valutato l'effetto anche del sistema pressorio sulla relazione cardiaca mediata da riflessi neurali. Il modello bivariato autoregressivo tempovariante permette di valutare le modificazioni del guadagno barocettivo, vedendo le modifiche all'origine della sinope. In questo caso vediamo diversi segnali : **Riquadro a** : abbiamo

il segnale di varianza cardiaca (a seguito del tilt abbiamo aumento improvviso della frequenza cardiaca, e quindi diminuzione intervalli RR), seguito, durante la sinope, da bradicardia improvvisa, e quindi diminuzione improvvisa dell'attività cardiaca. **Riquadro b** : sinope preceduta da caduta graduale della pressione : durante la sinope va al minimo per poi risalire gradualmente. Nel **riquadro c** vediamo la potenza a bassa frquenza calcolata dal segnale RR di varianza cardiaca. La potenza LF è invece indice dell'attività del sistema simpatico, e della sua influenza sulla varianza cardiaca. Vediamo come, e già ce lo aspettavamo, che il sistema simpatico si attivasse in risposta al tilt, e, subito prima della sinope, si abbia una breve diminuzione della potenza LF, seguita dall'evento sincopale, che ne determina una successivo aumento. Anche nel **riquadro d** c'è il **rapporto LF HF** da cui abbiamo l'idea dello sbilanciamento di attività del sistema simpatico rispetto al parasimpatico. Il rapporto LF HF, ha un andamento simile alla potenza LF (aumento iniziale graduale continuo, diminuzione leggera e riaumento). Nel **riquadro e** vediamo come la potenza alle basse frequenze nel sistogramma abbia un andamento nel tempo diverso dal segnale LF di varianza cardiaca, con picchi che gradualmente aumentano di intensità, e, prima della sinope, viene raggiunto il picco massimo della potenza, che poi si abbassa. Durante la sinope c'è un leggero aumento che non arriva mai a raggiungere il picco precedente. Abbiamo nel **riquadro f**

il guadagno barocettivo, che diminuisce in generale durante il tilt fino all'inizio della sincope : Possiamo pensare che la sincope sia sia legata a un mancato collegamento tra i due sistemi e alla diminuzione del guadagno barocettivo. Gli autori suggeriscono che ci sia ,all'origine della sincope, un legame diminuito tra la regolazione cardiaca e quella vascolare. Viene suggerita la presenza di un controllo neurale separato su cuore e vaso. Questo si nota perchè , il modello bivariato, permette di calcolare la coerenza tra i due segnali nelle basse frequenze. Vediamo come la coerenza nelle basse frequenze tra segnale di variabilità cardiaca e sistogramma diminuisca anche durante la sinope, e ci sia cambiamento brusco nella fase tra i due segnali. L'utilizzo di questi modelli è particolarmente rilevante nella applicazioni biomediche.

Abbiamo un ulteriore applicazione degli spettri parametrici tempo varianti : nelle **ischemie**. Qui vediamo due tipi di pazienti : ischemia variante e ischemia cronica stabile. Quella variante (miocardica) è legata a uno sbilanciamento tra apporto di ossigeno e fabbisogno di ossigeno al muscolo cardiaco, legata alla diminuzione del lume coronarico, dovuta a sua volta a diversi fattori : o per arteriosclerosi, o vasospasmo. I pazienti con ischemia miocardica stabile cronica hanno placche arteriosclerotiche alla causa di questi fenomeni. nei pazienti con ischemia variante, questa è legata a un vasospasmo. In questi pazienti abbiamo studiato nel dominio delle frequenze il segnale di variabilità cardiaca per vedere alterazioni del sistema nervoso autonomo correlate con ischemia.

L'ischemia miocardica viene generalmente identificata sulla base dello slivellamento del tratto ST sull'ECG. I tempi di inizio e di fine dell'ischemia sono stati identificati sulla base dell'ECG. Dovevamo vedere se ci fossero componenti spettrali differenti nel segnale di variabilità cardiaca che potessero indicare alterazione del sistema nervoso autonomo e quindi di simpatico e parasimpatico.



In questo caso l'asse dei tempi era sotto a sopra l'inizio evento ischemico è marcato con la B e la fine con la E. Dal momento che anche gli eventi ischemici hanno durata variabile, è utile utilizzare stime ricorsive adattative per seguire velocemente la dinamica del segnale. Nel segnale di variabilità cardiaca, l'ischemia è accompagnata da aumento della frequenza cardiaca, che precede leggermente l'inizio dell'evento ischemico e che continua anche in un intervallo iniziale. Essa torna progressivamente alla frequenza di base di riposo (valutiamo anche i pazienti con ischemia legata a placche). Nell'analisi del segnale di variabilità cardiaca in frequenza, nel grafico a destra vediamo come

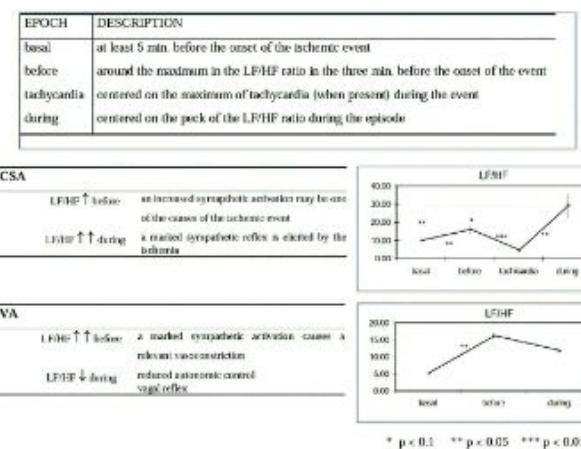
ci sia una variazione della bilancia simpato-vagale a seguito dell'evento ischemico. Vediamo come il rapporto LF/HF fosse basso prima e all'inizio dell'evento ischemico, e come improvvisamente ci sia un aumento dell'attività simpatica rispetto alla vagale : sorta di conseguenza dell'evento. Il massimo dell'attività simpatica si ha durante la tachicardia. Nei pazienti con angina variante la risposta del sistema nervoso autonomo è completamente differente, e lo studio della bilancia può aiutarci a capire i meccanismi di generazione, distinguendo meglio le tipologie di pazienti, e le terapie da somministrare. Vediamo come l'evento ischemico sia più breve, e preceduto da un picco di attivazione simpatica che possa essere una causa dell'evento stesso. La causa del vasospasmo è data da attivazione simpatica anomala. Durante l'evento, abbiamo una diminuzione del rapporto

LF HF graduale, legato a una rezione inibitoria con conseguente attivazione vagale in risposta a questo sbilanciamento. Il livello di attivazione simpatica, la potenza delle basse frequenze, è anche proporzionale alla gravità della patologia , o dell'evento.

Nell'immagine a destra, vediamo l'evento ischemico diviso in diversi intervalli : intervallo vasale prima dell'evento, intervallo di riposo, intervallo subito prima dell'evento, prima dell'onset, dove è presente un fenomeno di tachicardia, e infine un altro intervallo in corrispondenza del picco di attivazione del rapporto LF HF. Gli autori, sono andati proprio a vedere la variazione di questo rapporto nei vari intervalli : Risulta utile effettuare questa analisi per discriminare e studiare nel dettaglio le origini dell'evento, determinando le terapie.

Questa analisi è utile per studiare le origini dell'evento e le terapie necessarie da somministrare.

Nei pazienti con **ischemia cronica stabile**, c'è un picco prima dell'evento , durante la tachicardia c'è una diminuzione, e poi segue un picco maggiore del rapport LF/HF durante l'evento ischemico. Nell'**ischemia variante** vediamo come in realtà il picco LF/HF sia prima dell'evento, ipotizzando l'origine dell'evento ischemico nell'attivazione anomala del sistema nervoso autonomo.

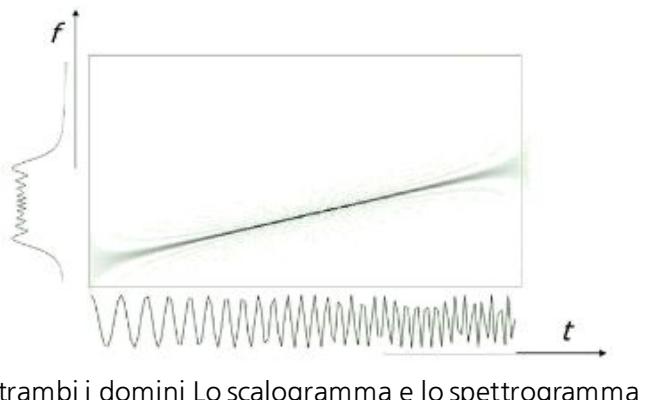


6. RAPPRESENTAZIONE QUADRATICA TEMPO-FREQUENZA

Nelle trasformate viste finora, abbiamo sempre un compromesso tra risoluzione temporale e in frequenza : nella STFT abbiamo un compromesso nelle due risoluzioni, mentre nella wavelet, il compromesso è rappresentato dal fattore di qualità. In quest'ultima abbiamo migliore risoluzione in frequenza alle basse frequenze, e peggiore alle alte. Le **trasformate tempo frequenza quadratiche energetiche**, sono sviluppate per avere risoluzione temporale e in frequenza ottima, quindi congiunta. Queste trasformate hanno l'obiettivo di rappresentare la densità di energia del segnale nel piano tempo frequenza, con risoluzione che sia buona in entrambi i domini. Lo scalogramma e lo spettrogramma (date da coefficienti di STFT e wavelet al quadrato) sono funzioni quadratiche, distribuzioni in cui è sempre necessario però trovare un compromesso. Lo sviluppo delle trasformate quadratiche è nato dalla necessità di andare a stimare la frequenza istantanea variabile di un segnale con una buonissima localizzazione in tempo e frequenza.

Nell'esempio a sinistra, abbiamo un **cirp** lineare, sinusode la cui frequenza varia linearmente nel tempo. Abbiamo una risoluzione in frequenza buona su tutto l'asse delle frequenze, e lo stesso per il tempo. La rappresentazione della variazione della frequenza nel piano tempo frequenza è disegnata da questa retta. Le Trasformate sono nate dalla definizione di energia, che precisamente è l'integrale nel tempo del modulo al quadrato del segnale. La misura di energia congiunge tempo frequenza, ed è anche data dall'integrale sulle frequenze della trasformata di Fourier al quadrato del segnale stesso. Sono quindi state costruite le seguenti distribuzioni :

Una distribuzione tempo frequenza per essere detta **energetica**, deve soddisfare le **proprietà marginali indicate** : l'integrale della distribuzione energetica nelle frequenze, deve essere uguale alla potenza istantanea del segnale. Al tempo stesso l'integrale della distribuzione energetica su tutti i tempi in una determinata frequenza f deve essere uguale alla densità di potenza spettrale del segnale in quella frequenza. Facendo l'integrale in tempo e frequenza, andremo a riottenere l'energia del segnale. Essendo

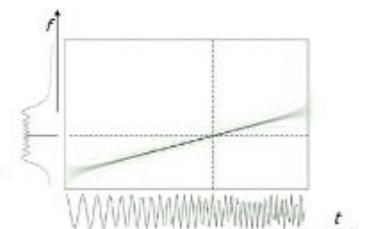


- Real and positive
 $P(t, f) \in \mathbb{R}$
 $P(t, f) \geq 0$

- Instantaneous power
Power spectral density

$$\int P(t, f) df = |x(t)|^2$$

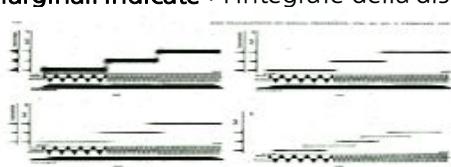
$$\int P(t, f) dt = |X(f)|^2$$



- Time/frequency shift

$$g(t) = x(t)e^{j2\pi f t} \Rightarrow T_g(t, f) = T_x(t, f - f_0)$$

$$g(t) = x(t - t_0) \Rightarrow P_g(t, f) = P_x(t - t_0, f)$$



una distribuzione energetica, si richiede che sia un numero positivo o nullo, non sono ammessi numeri negativi. L'ultima proprietà richiede che la distribuzione debba essere invariante per traslazioni in frequenza e nel tempo.

A sinistra vediamo lo stesso esempio visto precedentemente, osserviamo come, nelle rappresentazione tempo frequenza, esista la necessità di trovare un compromesso tra le due risoluzioni, di tempo e frequenza. Aumentando la lunghezza della finestra temporale abbiamo miglioramento di risoluzione in tempo ma peggiore in frequenza e viceversa. La distribuzione energetica di Wigner-Ville, permette di ottenere una risoluzione congiunta in tempo e frequenza ottima che va però a introdurmi i **cross termini**, entità legate all'interazione delle diverse componenti del segnale e indesiderate.

LA DISTRIBUZIONE DI WIGNER-VILLE (WV)

Vediamo come è stata derivata la rappresentazione di Wigner-Ville a partire dalla definizione di energia

- We invert the marginal property

$$\int P(t, f) dt = |X(f)|^2 \quad \rightarrow \quad P(t, f) = \frac{\partial}{\partial t} |X_t(f)|^2 \quad (1)$$

- We recall the definition of Power Spectral Density

$$|X_t(\omega)|^2 = \frac{1}{2\pi} \int E[x(t + \frac{\tau}{2})x^*(t - \frac{\tau}{2})] e^{-j2\pi f\tau} d\tau \quad (2)$$

- By substituting equation (2) in equation (1) we obtain:

$$P_{xx}(t, f) = \int x(t + \frac{\tau}{2})x^*(t - \frac{\tau}{2}) \exp(-j2\pi f\tau) d\tau$$

Local auto-correlation function,
(also as a function of t)

Sapevamo che l'integrale nel tempo, la somma della distribuzione energetica in tutti i tempi a una determinata frequenza, dovesse essere uguale alla distribuzione spettrale di potenza in quella determinata frequenza. Da questa proprietà marginale, ricaviamo la distribuzione energetica facendo la derivata rispetto al tempo della densità spettrale di potenza. Noi vogliamo ricavare la distribuzione energetica, e per farlo prendiamo la proprietà marginale da

soddisfare, ricavando la TFR (rappresentazione tempo frequenza quadratica). Da notare bene che stiamo supponendo che lo spettro sia tempo variante nel tempo, in quanto ne stiamo facendo la derivata. Partendo dal legame tra densità spettrale di potenza, e funzione di autocorrelazione del segnale, possiamo scrivere lo spettro di potenza come la trasformata di Fourier della funzione di autocorrelazione del segnale. La derivata della funzione di autocorrelazione del segnale ci genera la funzione di autocorrelazione locale. Stiamo andando a valutare le proprietà locali del mio segnale, non ci interessa più il valore atteso, stiamo valutando l'intorno del tempo analizzato. La funzione di autocorrelazione locale la possiamo vedere nel riquadro sopra. Non ho più il valore di integrale, il concetto di valore atteso visto per la funzione di autocorrelazione, proprio perché è locale, vado direttamente ad analizzare il tempo a cui sono interessato. La nostra rappresentazione tempo frequenza energetica può quindi essere vista come la trasformata di Fourier della funzione di autocorrelazione locale, e questa espressione viene definita : **Rappresentazione di Wigner-Ville**:

$$W_{xx}(t, f) = \int x(t + \frac{\tau}{2})x^*(t - \frac{\tau}{2}) \exp(-j2\pi f\tau) d\tau$$

Questa distribuzione, proprio perchè ricavata dalle proprietà marginali, ha **f** valore reale, soddisfa le proprietà marginali, è invariante per traslazione di tempo e frequenza, e permette di ottenere risoluzione ottima nella rappresentazione nel piano tempo frequenza dei cirpoli lineari.

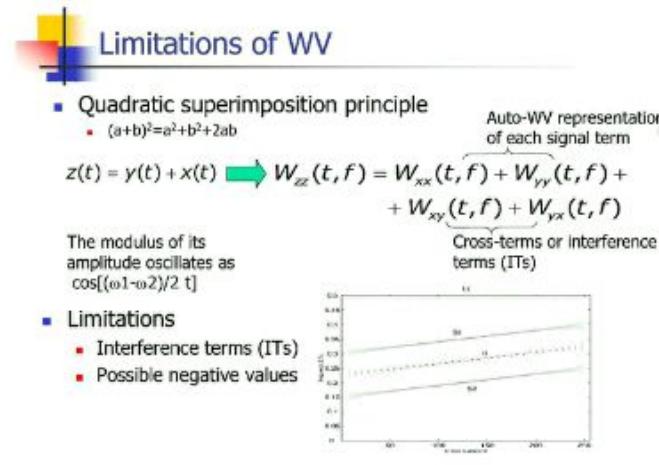
$$W_{xx}(t, \omega) = \delta(t, f - f(t))$$

Non integriamo nelle frequenze, in quanto in esse sono puntuale. Le

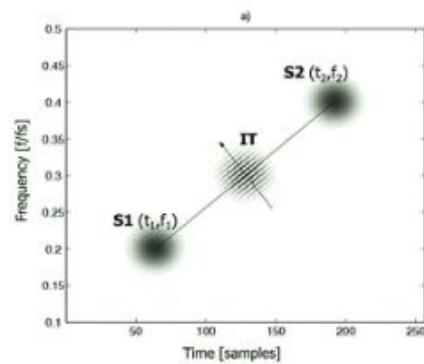


frequenze, le valuto una dopo l'altra, evidenziando, istante per istante, la presenza di una determinata frequenza f al determinato tempo t . A partire dalla funzione di autocorrelazione locale , avrò un'idea di quanto a un certo istante, avrò una determinata frequenza. Tau è il parametro che varia, andando a valutare tutti i ritardi della funzione di autocorrelazione locale, diventando in grado di definire la frequenza istantanea del segnale.

Vediamo sopra come , la trasformata di Wiegner-Ville, in funzione di Ω e di t , si avvalga di un impulso che si sposta istantaneamente alla frequenza del segnale stesso. L'impulso è in funzione del tempo, ed è esattamente alla frequenza del cirp istantanea.

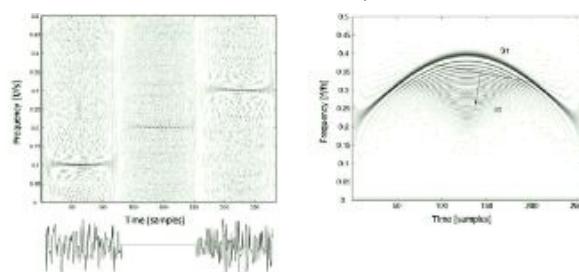


Abbiamo detto che questa distribuzione è desiderabile nell'analisi di componenti di segnali, in cui la componente in frequenza varia in maniera lineare nel tempo.



Nel caso in cui un segnale non sia più monocomponente, supponendo che ci sia in un segnale la somma di due sinusoidi, la distribuzione di Wigner-Ville, ci fa vedere le distribuzioni delle singole sinusoidi,

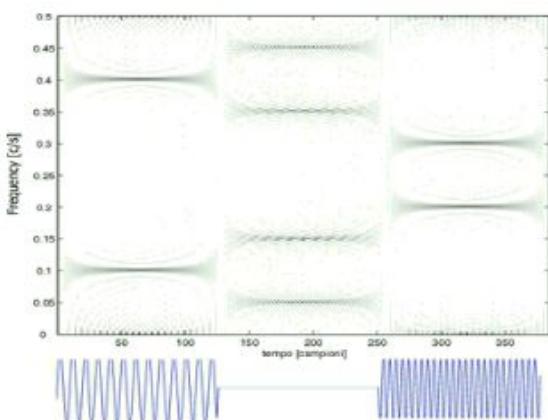
determinando la comparsa di termini di interferenza dati dalle intersezioni tra le diverse componenti. Questa è una trasformazione in cui vale il principio di sovrapposizione quadratico (avendo i due termini di interferenza di x con y e di y con x rispettivamente). Questa complicazione, può capitare questo anche in un segnale monocomponente in cui la componente non vari in modo lineare. Immaginiamoci che il segnale sia dato dalla somma di due cirp lineari : abbiamo le due frequenze sommate nel segnale che registriamo, che variano linearmente nel tempo. Quello che possiamo dimostrare, è che ci sono termini di interferenza la cui frequenza è nel punto medio delle frequenze delle due componenti, la cui ampiezza oscilla con una frequenza che dipende dalla distanza dalla frequenze delle componenti. La direzione di oscillazione è perpendicolare alla linea che connette i punti $t_1 f_1$, $t_2 f_2$. Le frequenze di interferenza sono i cross termini. Più le frequenze sono lontane, più i crosstermini oscillano velocemente con la loro ampiezza. Dato un segnale con N componenti, il numero di termini di interferenza equivale a $N(N-1)/2$. Esso cresce in maniera quadratica nel rispetto del numero di componenti, e questo rappresenta un serio problema se il segnale è sporco da rumore a larga banda. I termini di interferenza rendono questa distribuzione difficilmente leggibile. La distribuzione diventa rumorosissima , e non siamo più in grado di discriminare le auto Wigner-Ville, che nella maggior parte dei casi sono quelle che interessano. Bisogna quindi trovare una soluzione per il fatto che questa distribuzione va benissimo per un segnale monocomponente, ma spesso è molto rumorosa. Possiamo capire ancora qualcosa di più sulla posizione dei crosstermini, le cui proprietà sono determinate dalle componenti del segnale, e seguono precise linee geometriche. Per cui è possibile andare a identificare precisamente il comportamento dei cross-termini.



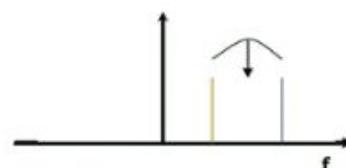
Qui abbiamo l'esempio di un segnale che ha una componente sinusoidale all'istante t_1 alla frequenza f_1 , seguito da una pausa e da una componente sinusoidale a frequenza f_2 nell'intorno t_2 . Siamo quindi nel caso di un segnale con pause all'interno, e con due frequenze caratteristiche. Idealmente , questa distribuzione , deve far avere energie maggiori

di 0 in corrispondenza di $t_1 f_1$ e di $t_2 f_2$. Vediamo come i cross-termini si collochino esattamente nel punto centrale, che identifichiamo facendo la media dei due tempi di occorrenza e delle due frequenze di occorrenza. Vediamo oscillazioni intermedie fittizie come dicevamo, che in questo caso sono sia nel tempo, che nella frequenza. In particolare, l'oscillazione nel tempo ha un periodo pari a $1/(t_1+t_2)$, mentre l'oscillazione nel tempo ha un periodo pari a $1/(f_1-f_2)$. All'aumentare della distanza abbiamo oscillazioni molto più veloci, e la direzione di oscillazione è perpendicolare alla linea che congiunge le due componenti. Nell'immagine sopra, abbiamo un segnale che passa da frequenza 0,1 Hz a una pausa, e riparte a frequenza 0,3. In questo caso, il cross termine, va a occupare tempi che non sono occupati dal segnale: In questo senso ci dà informazioni che in realtà non esistono nel segnale. I cross-termini possono anche manifestarsi su un segnale monocomponente, in maniera sinusoidale nel tempo. La

frequenza caratteristica del segnale varia quindi in modo sinusoidale. In questo caso vediamo interferenze tra componenti passate e future del segnale, vedendo come i cross termini si concentrano nella concavità di questa distribuzione. Da qui, possiamo capire perché, con una componente che varia linearmente, non abbiamo crosstermini: andando a congiungere due componenti nel tempo diverse, mi trovo sempre sulla linea di distribuzione. Il termine passato e futuro interferiscono in un punto che fa parte della commutazione tempo frequenza del segnale stesso. Nel caso di adesso invece, la concavità permette la concentrazione dei cross-termini.



$$\cos(\omega) = \frac{e^{+j\omega} + e^{-j\omega}}{2}$$



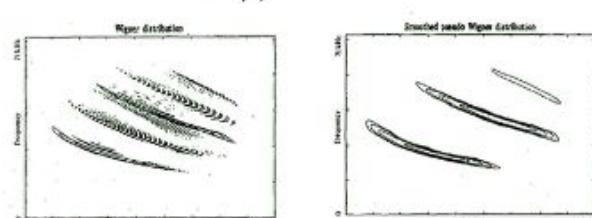
Nella figura a sinistra vediamo che, nelle sinusoidi reali, ci sono componenti in frequenza positive e negative. In questo caso abbiamo il rischio, nella ricostruzione della distribuzione Wigner Ville, che le frequenze interferiscano tra di loro, generando interferenza fra frequenze positive e negative dello spettro: Quello che facciamo, è utilizzare il segnale analitico che viene ricavato eliminando le frequenze negative e applicando la trasformata. Abbiamo quindi identificato le proprietà dei cross-termini sulla base della conoscenza delle componenti del segnale. Quindi, il fatto che la loro natura sia oscillante a differenza delle auto-Wigner Ville, suggerisce una

strategia per rimuoverle: sappiamo che il comportamento del cross-termine è differente dal comportamento dei termini del segnale.

Possiamo rimuoverli con un filtraggio passa basso:

Il filtraggio lo faccio nel tempo frequenza, rimangono solo le auto componenti non oscillanti, e si eliminano quelli oscillanti che non mi interessano. Sappiamo però che, un filtraggio passa basso, andrà anche inevitabilmente a diminuire la risoluzione tempo frequenza, in quanto, facendo un filtraggio, smusso la distribuzione e la localizzazione ottima della frequenza. L'obiettivo nel caso lineare era quindi trovare un compromesso tra risoluzione nel

tempo e risoluzione in frequenza. L'obiettivo di adesso è raggiungere un **compromesso** tra risoluzione congiunta tempo frequenza e riduzione dei cross-termini. Vediamo come questa distribuzione sia stata filtrata con un Kernel nel piano tempo frequenza, convertendo la distribuzione con la finestra Gaussiana: In uscita non ho più i cross-termini, ma una minore risoluzione anche degli autotermini. In sostanza, più rimuovo cross-termini, più vado a diminuire la risoluzione tempo frequenza, pensando di trovare un compromesso.



LA CLASSE DI COHEN

Adesso che abbiamo identificato un modo per diminuire la presenza di questi termini nei segnali reali, se andassimo a compiere un filtraggio passa basso della distribuzione con filtri invarianti in tempo e frequenza, otterremmo una classe di TFR che viene definita **classe di Cohen**.

$$P_{x,x}(t, f) = \frac{1}{4\pi^2} \int \int \kappa_T(t - \tau, f - \nu) W_{x,x}(\tau, \nu) d\tau d\nu$$

Sono una serie di rappresentazioni tempo frequenza energetiche ottenute filtrando la distribuzione di Wigner-Ville con filtri invarianti in tempo e frequenza. Ogni membro di questa classe viene ottenuto a partire della definizione di una particolare finestra (un **kernel**) che va a effettuare un filtraggio passa basso della distribuzione. La funzione kernel determina quindi univocamente le proprietà della distribuzione che uscirà dal filtraggio, ed è invariante alla traslazione nel piano tempo frequenza, e indipendente dal segnale : ha una distribuzione che può essere determinata dal filtraggio della Wigner-Ville, le cui proprietà sono determinate indirettamente da design del Kernel : Da esso dipendono anche le proprietà che devono essere soddisfatte nella nostra distribuzione, che abbiamo precedentemente elencato.

Per una migliore comprensione della classe di Cohen, possiamo definire la **funzione di ambiguità**. Questa funzione, permette di vedere meglio l'effetto del filtraggio della Wigner-Ville, in quanto la funzione di ambiguità non è altro che la proiezione della distribuzione di Wigner-Ville nel cosiddetto dominio correlativo :

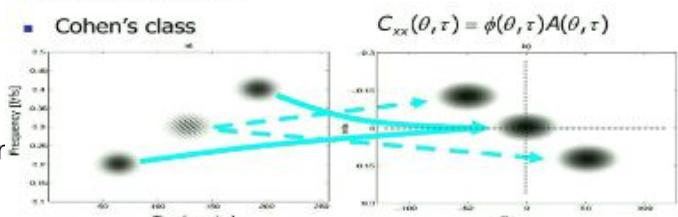
$$A_{xh}(\theta, \tau) = \int x(t) h(t - \tau) \exp\{j\theta t\} dt$$

La funzione di ambiguità è ,in questo caso, valutata tra due diversi segnali : **x(t)** e **h(t)**. Essa è molto utilizzata in applicazioni radar, supponendo che x sia il segnale emesso, e h quello ricevuto a seguito dell'interferenza con un oggetto in movimento. Tramite questa funzione, siamo in grado di definire le proprietà, la velocità e la distanza dell'oggetto in movimento. Siamo in grado di farlo grazie al particolare fenomeno di distorsione delle frequenze, generando un segnale che ritorna con ritardo proporzionale alla distanza dell'oggetto incontrato, e con distorsione in frequenza proporzionale alla velocità dell'oggetto. Nella funzione di ambiguità siamo in grado di determinare il picco di correlazione tra i due segnali (nel caso della cross ambiguity function).

Vediamo come quest'ultima, possa essere vista come funzione di autocorrelazione locale , con la differenza che l'integrale viene effettuato nel tempo. Essa può essere definita nel cosiddetto dominio correlativo in cui gli assi sono **theta** e **tau**, e la funzione di ambiguità può essere vista come proiezione della distribuzione di Wigner Ville nel dominio correlativo, e, in alternativa, come trasformata di Fourier 2D della Wigner-Ville distribution : Nel dominio correlativo gli autotermini si concentreranno all'origine , in quanto non oscillanti, mentre i cross-termini si spostano verso le estremità, lontani dall'origine, a causa delle loro caratteristiche oscillanti. Per segnali che hanno una banda in frequenza stretta, ci sarà una singola frequenza che è base della funzione di STFT. Per segnali con banda di frequenza larga, la frequenza varierà come funzione del tempo (funzione base della WT).

- Ambiguity function ($\theta-\tau$ correlative domain)

$$A_{xh}(\theta, \tau) = \int x(t + \frac{\tau}{2}) x^*(t - \frac{\tau}{2}) \exp\{j\theta t\} dt$$
- Relation linking A_{xx} with W_{xx}
AF is the projection of W in the plane $\theta-\tau$ (correlative domain). In this plane signal and cross-terms tend to separate



Nel dominio correlativo, l'applicazione del filtraggio che ci da la classe di Cohen, può essere visto come moltiplicazione della funzione di ambiguità per una finestra. La finestra che vado ad applicare nel dominio correlativo alla funzione di ambiguità , la va a pesare a seconda della posizione nel piano. Pesando la funzione di ambiguità, sono in grado di rimuovere i cross-termini.

La classe di Cohen viene descritta dal prodotto tra la trasformata 2D del Kernel, e la funzione di ambiguità. La funzione di ambiguità viene pesata per eliminare certe componenti in un determinato spazio del piano. Per fare il design del kernel opportuno, è utile passare al dominio correlativo, capendo come in questo dominio sia più facile andare a vedere l'effetto del filtro pesando la funzione di ambiguità.

Properties of t-f representation		Kernel requirements	
P1	real value $T_s(t, \omega) \in R$	R1	$\phi(\theta, \tau) = \phi^*(-\theta, -\tau)$
P2	time-shift invariance $g(t) = x(t - t_0) \Rightarrow T_s(t, \omega) = T_s(t - t_0, \omega)$	R2	$\phi(\theta, \tau)$ not dependent on t
P3	frequency-shift invariance $x(t) = x(t)e^{j\omega_0 t} \Rightarrow T_s(t, \omega) = T_s(t, \omega - \omega_0)$	R3	$\phi(\theta, \tau)$ not dependent on ω
P4	marginals (time) $\int T_s(t, \omega) d\omega = x(t) x^*(t)$	R4	$\phi(0, \tau) = 1 \quad \forall \tau$
P5	marginals (frequency) $\int T_s(t, \omega) dt = X(\omega) X^*(\omega)$	R5	$\phi(0, \tau) = 1 \quad \forall \tau$
P6	Instantaneous frequency $\int \omega T_s(t, \omega) d\omega = \omega_0(t)$	R6	$R4 \frac{\partial \phi(\theta, \tau)}{\partial \tau} \Big _{\tau=0} = 0 \quad \forall \theta$
P7	group delay $\int f(t, \omega) d\omega = f_g(\omega)$	R7	$R5 \frac{\partial \phi(\theta, \tau)}{\partial \theta} \Big _{\theta=0} = 0 \quad \forall \tau$
P8	Interference reduction	R8	$\phi(\theta, \tau)$ is a two dimensional low pass filter

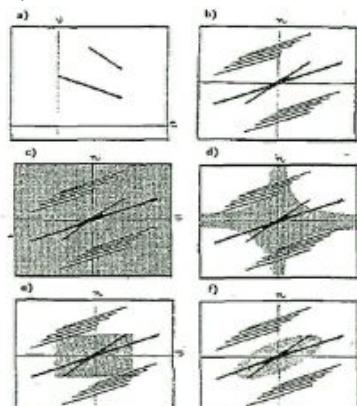
Come abbiamo detto, le proprietà della distribuzione della classe di Cohen, dipendono univocamente dalla scelta della finestra. In questa tabella, vediamo i requisiti che il Kernel deve soddisfare nel dominio correlativo, per soddisfare le proprietà desiderabili della distribuzione energetica (le abbiamo elencate prima, deve essere valore reale, deve essere invariante per traslazioni in tempo-frequenza, deve soddisfare i requisiti marginali e così via). Vediamo come il Kernel possa essere progettato in modo tale da ottenere una distribuzione della classe di Cohen con determinate proprietà. Una proprietà desiderabile è la riduzione delle

interferenze, ottenibile con una finestra nel dominio correlativo che sia un filtraggio passa basso. Il kernel può essere progettato per permettere una distribuzione della classe di Cohen.

Questa invarianza in tempo e frequenza, permette di soddisfare anche la proprietà della distribuzione. Vediamo come la distribuzione di Wigner-Ville sia parte della classe di Cohen , e corrispondente a una finestra che , nel dominio correlativo, è pari a 1 : vado a pesare tutti i punti del dominio correlativo in maniera uguale, non faccio nulla sulle interferenze.

Vediamo la trasformata tempo-frequenza energetica di un segnale, e la distribuzione di Wigner Ville nel dominio correlativo : Vicino all'origine, le componenti che ci interessano, e

agli estremi i contributi di interruzione. La Wigner-Ville prende una finestra che pesa e tiene tutti i punti della funzione di ambiguità : Ad esempio, nel riquadro d, abbiamo un filtraggio con finestra di Williams : Gaussiana , la cui ampiezza dipende dal parametro sigma . Sarebbe utile andare a utilizzare una finestra che sia progettata separatamente per tempo e frequenza. Vediamo come possiamo ottenere un filtraggio, ad esempio più largo sull'asse theta, e più stretto nei tempi. Nel riquadro e , vediamo l'applicazione di una finestra che può avere diversa larghezza nel piano del tempo rispetto a frequenza. Dobbiamo ricordarci che, il nostro obiettivo, è sempre quello di trovare un compromesso tra risoluzione del filtraggio passa basso che va a attenuare e diminuire la risoluzione congiunta tempo frequenza e la diminuzione delle interferenze. Dalla scelta della finestra dipende appunto l'entità della risoluzione di uscita. Usando la finestra di Williams (In figura in basso), abbiamo variazione di distribuzione energetica della classe di Cohen : con un sigma molto piccolo otteniamo l'eliminazione di tutte le componenti di interferenza, a discapito di una peggiore risoluzione tempo frequenza : la risoluzione è peggiorata. All'

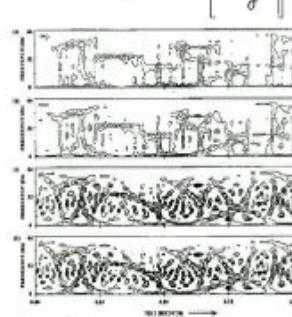
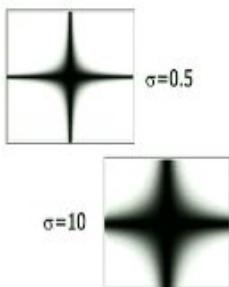


- c) Wigner-Ville
 $\phi(\tau, \theta) = 1$
- d) Choi-Williams
 $\phi(\tau, \theta) = \exp\left[-\frac{(2\pi\tau)^2}{\sigma}\right]$
- e) Smoothed-Pseudo WV
 $\phi(\tau, \theta) = \eta\left(\frac{\tau}{2}\right)\eta^*\left(-\frac{\tau}{2}\right)G(\theta)$
- f) generic t-f filter

aumentare del valore di sigma, otteniamo la Wigner Ville distribution, come se andassimo a prendere il dominio relativo in funzioni sempre maggiori, andando a prendere ancora i termini di interferenza. La risoluzione tempo frequenza progressivamente è migliore , ma aumentano i termini di interferenza che non erano presenti utilizzando una finestra molto stretta.

- Kernel

- Gaussian function centered in the origin
- Project parameter: σ

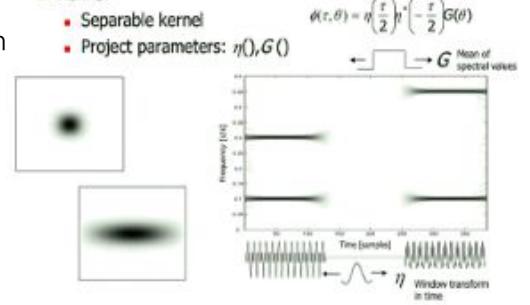


In questo caso , vediamo la **Smoothed Pseudo Wigner Ville (a destra)**,

utilizzando un kernel che agisce in frequenza in maniera scomposta, differente. I parametri di progetto riguardano il comportamento in tempo e frequenza in modo separato.

- Kernel

- Separable kernel
- Project parameters: $\eta(\cdot), G(\cdot)$

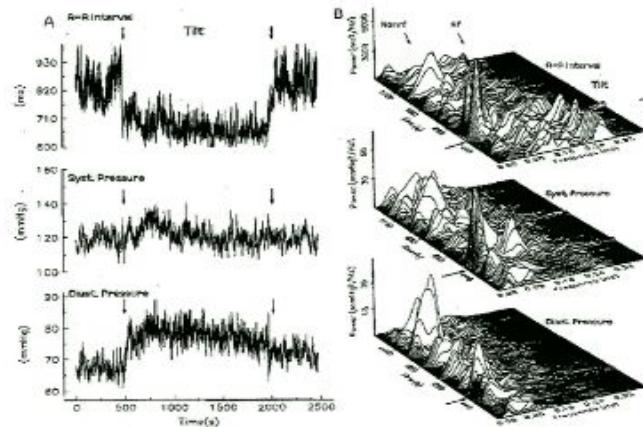


Le applicazioni di queste distribuzioni sono varie in ambito biomedico.

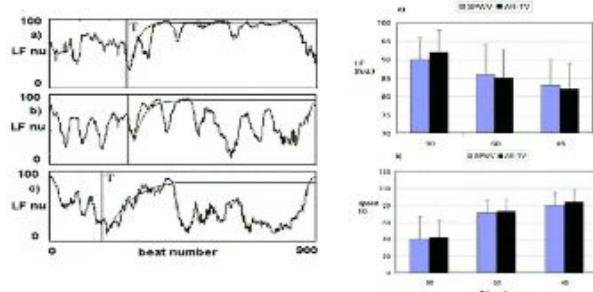
APPLICAZIONI

Possiamo utilizzare queste distribuzioni per l'analisi del segnale di variabilità cardiaca.

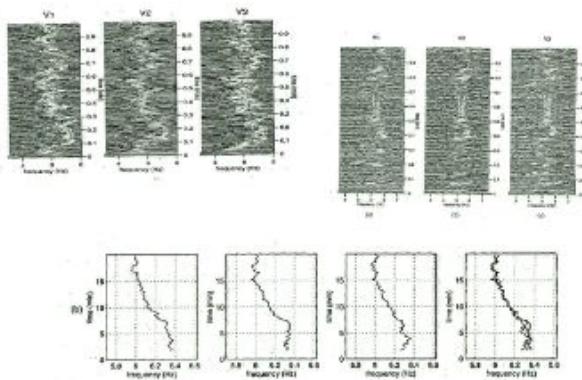
Vediamo come, in questo caso, stiamo andando a valutare la risposta del sistema simpatico alla manovra di tilt. Quindi vediamo nuovamente una accelerazione dell'attività cardiaca, che si estingue e torna a regime dopo la fine del processo. L'applicazione della Wigner-Ville distribution permette di valutare ancora le dinamiche veloci dell'attività simpatica vagale, con una buonissima risoluzione temporale e in frequenza (risoluzione congiunta molto alta). Nei due diagrammi in fondo abbiamo analisi a sistogramma e diastogramma.



Il tilt, nello step tempo-variante, determina un innalzamento delle basse frequenze in tutti i diagrammi di rappresentazione. Possiamo anche valutare le diverse dinamiche temporali dell'attivazione simpatica e dell'inibizione parasimpatica legata al tilt : La diminuzione della componente HF è molto brusca, mentre l'innalzamento della componente simpatica è più graduale. Possiamo avere una buona risoluzione temporale, tramite la pseudo smoothed Wigner Ville (nella quale abbiamo ridotto i termini di interferenza).

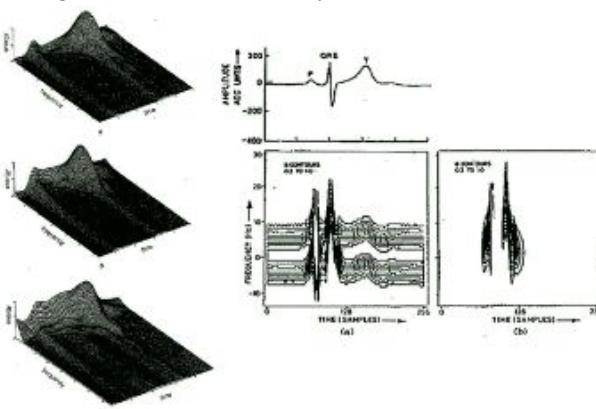


In questo caso, invece, abbiamo valutato se il grado di inclinazione della manovra di tilt, potesse predire il grado di attivazione del sistema simpatico. Sempre utilizzando la smoothed, si è visto che , nel caso a) abbiamo tilt di **90 gradi**, nel caso b) di **60** nel caso c) di **45**. Andando a modellizzare la potenza nella banda LF con un esponenziale, andiamo a valutare la rapidità e l'ampiezza di risposta del sistema simpatico : entrambe le grandezze sono proporzionali all'angolo di tilt. Abbiamo un esempio dei risultati ottenuti con modello autoregressivo tempo variante, andando a far vedere come, al diminuire dell'angolo di tilt, abbiamo una diminuzione della potenza dell'LF e quindi minore attivazione sistema simpatico.



A sinistra, vediamo l'applicazione delle trasformazioni tempo frequenza energetiche nell'analisi del segnale ECG in pazienti in fibrillazione atriale. In essa, è opportuno avere una buonissima risoluzione nel tempo, essendoci dinamiche molto veloci. Dobbiamo utilizzare trasformate quadratiche di Wigner-Ville particolarmente adatte. Abbiamo ricavato l'ECG residuo, da cui è stato rimosso il contributo di certe componenti , per andare ad analizzare meglio l'attività neurale. Vediamo una variazione della frequenza di picco che arriva ad essere anche di 2Hz.

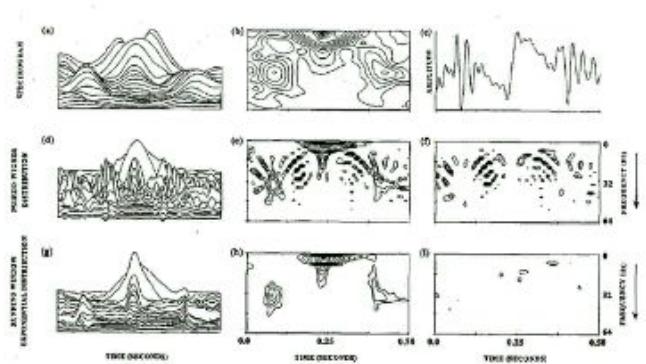
Seguiamo bene nel tempo le variazioni dinamiche anche nel segnale ECG. In questo caso abbiamo altri due esempi separati : In quello in alto a sinistra , abbiamo la rappresentazione tempo frequenza quadratica di un segnale ECG in pazienti che hanno avuto infarto acuto (si può valutare la terapia facendo un confronto con soggetti di controllo) e , nel riquadro in mezzo, abbiamo la risposta, lo spettro di potenza del segnale ECG di pazienti che hanno avuto buona risposta al trattamento trombolitico, mentre in basso ci sono i pazienti che non l'hanno avuta. Sulla base degli indici della densità di energia delle diverse frequenze, gli autori hanno sviluppato degli indici che aiutassero a predire l'



efficacia della terapia in questi pazienti. A destra abbiamo invece un esempio di cross Wigner-Ville utilizzata per andare a identificare la localizzazione temporale dell'onda P in ECG. Gli autori, hanno notato che la cross Wigner-Ville non era reale nelle fasi di ripolarizzazione atriale e ventricolare. Sulla base della presenza di questi cross-termini, hanno utilizzato questa informazione per andare a identificare con precisione l'occorrenza del picco P : i cross-termini sono utili in questo caso. L'ECG, su diverse derivazioni, ha componenti leggermente diverse.

In questo caso, abbiamo confronto tra prestazioni della STFT e della classe di Cohen. In questo

caso, abbiamo un'attività EEG in un paziente con epilessia temporale, e si vuole andare a valutare la presenza nel tempo di componenti ad alta frequenza. Con la STFT, il tempo di occorrenza non è identificato in maniera corretta, e quindi, nella visione dall'alto, la Wigner-Ville ha una localizzazione migliore nel tempo delle componenti ad alta e bassa frequenza, ma una parte negativa. La parte negativa è a destra. Con il filtraggio della Wigner-Ville otteniamo una riduzione dei cross-termini.



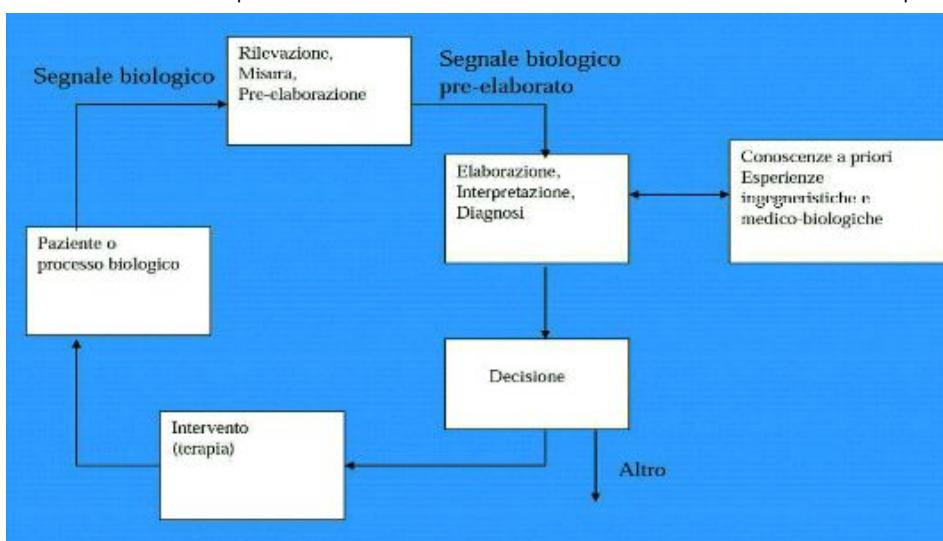
Concludendo con un confronto tra i vari metodi :

1. La **STFT** usa delle finestre temporali con durata costante, e questo permette di ottenere una buona risoluzione in frequenza, con lunghe finestre temporali.
2. La **WT** permette un'analisi multirisolutiva che ottimizza la risoluzione in frequenza, e quella nel tempo, per ogni valore in frequenza.
3. La **WVD** ha una buona risoluzione in tempo e frequenza, ma introduce delle interferenze delle interferenze : i cross-termini. Questo rende la distribuzione difficilmente intepretabile.
4. **Modelli tempo variante** : permettono una buona risoluzione tempo frequenza, ma la performance è estremamente dipendente dalla morfologia del fattore di memoria.

7. MODELLI DI ELABORAZIONE DI SEGNALI BIOMEDICI

Approccio di Leonardo Da Vinci diverso da quello di Einstein : Da Vinci propone un approccio molto tradizionale : Osservo la realtà e tento di descriverla con leggi matematiche. Einstein sottolinea invece come molte volte, la realtà non sia così certa. La teoria del caos è una sorta di ponte tra queste due situazioni leggermente diverse. Matematiche avanzate ci permettono di studiare dei parametri quantitativi , parlando di caoticità e frattalità. Questo è una sorta di paradosso della matematica della realtà. Cosa sono i segnali biologici ? (non dobbiamo solamente sapere come trattare i segnali, ma dobbiamo sapere come porci davanti ai problemi biologici, la loro integrazione è importante) : sono delle informazioni che derivano dal funzionamento di organismi biologici, o comunque derivanti da un sistema fisiologico : essi fanno riferimento a una **funzione**, non danno informazioni strutturali o morfologiche. Ogni onda ECG, ad esempio, corrisponde a un preciso evento cardiaco,e ci fa capire se il cuore sta svolgendo o meno la sua funzione (se localizziamo l'onda che presenta qualche anomalia, possiamo risalire alla funzione anomala del cuore). Stessa cosa per EEG , noi sappiamo che è un segnale con determinate caratteristiche di tipo stocastico e deterministico : andiamo ad analizzare parametri con contenuto

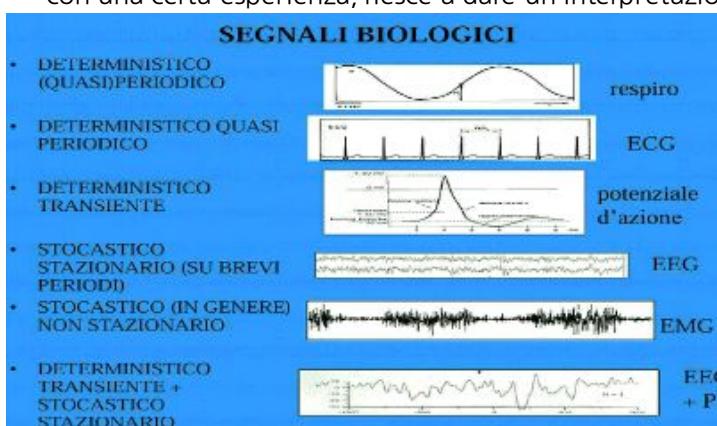
in frequenza che riflettono se , il sistema nervoso , sta funzionando secondo aspettativa fisiologica. Le informazioni funzionali si trovano anche nelle immagini (che possono darci informazioni anche di tipo fisiologico)(anche se in genere le immagini danno



informazioni di tipo morfologico). L'elaborazione dei segnali quantifica l'aspetto funzionale : ci da informazioni funzionali sul sistema di interesse : otteniamo misure quantitative. L'elaborazione di segnali biologici ci permette quindi di **quantificare**, e **qualificare** tale informazione, prevalentemente mediante strumenti di tipo matematico.

Questa è l'importanza di modellizzare certe caratteristiche. Sta al ricercatore capire quale fenomeno si sta analizzando, e la fisica prevede di utilizzare modelli matematici per descrivere i fenomeni reali. I modelli e i fenomeni fisici della meccanica, sono esperimenti facili da eseguire e da interpretare, conducendoci a modelli validi entro certe condizioni. Nel caso in cui le ipotesi iniziali venissero a cadere, dobbiamo utilizzare un altro modello. Tutto questo può essere trasportato a modelli fisiologici, che sono però molto più difficili da studiare e interpretare : anche fare esperimenti per misurare i diversi parametri (a causa di elementi di disturbo ad esempio), può risultare computazionalmente complesso. Dobbiamo isolare un fenomeno per poterlo studiare, e il sistema di misura va già di per se a creare perturbazione nel fenomeno che andiamo a misurare (gli strumenti di misura o gli elettrodi devono essere opportunamente collegati al paziente per minimizzare questa componente di disturbo). I fenomeni fisiologici sono molto complessi e difficili da separare gli uni dagli altri : se andiamo a studiare come varia la frequenza cardiaca, partiremmo

certamente dal cuore, capendo come è fatto anatomicamente, e determinando appositi modelli. Sappiamo poi però che la frequenza è regolata da una serie di fattori (stato di sforzo mentale e fisico, la postura, le condizioni di ossigenazione del sangue), tutta una serie di altri parametri difficili da descrivere in termini di modelli e di equazioni. Non è facile capire le interazioni tra gli uni gli altri, anche se riuscissimo a determinare le equazioni per uno dei tanti. La fisiologia è uno studio di fenomeni molto complessi, solitamente difficili da studiare con modelli matematici. Ne abbiamo però tanti in letteratura per descrivere vari fenomeni. Alcuni modelli validi in certe situazioni non sono validi in altre. Quindi è vero che i modelli ci sono, ma bisogna stare attenti a quando possono cadere le ipotesi iniziali. Accanto, vediamo uno schema su come si procede, e su quale sia l'utilità dell'analisi dei nostri segnali biologici. Dobbiamo ragionare sui vari blocchi, e capire cosa vogliamo fare. Blocco **Paziente**, o **Processo biologico**: qualcosa che ci produce dei segnali (grandezze fisiche che variano nel tempo su cui faremo operazioni). Abbiamo quindi un sistema di **misura** collegato al nostro paziente, costituito da sensori e strumentazione (nel sensore includiamo la trasduzione del segnale). Quindi il segnale è già diventato elettrico, già preelaborato, e anche campionato e quantizzato (è un segnale ormai digitale). Importante è verificare che tutti i passaggi siano fatti in modo corretto, e bisogna essere consapevoli degli errori (potremmo avere distorsioni del segnale). Ci mettiamo nella condizione di un segnale preelaborato su cui lavoriamo con un calcolatore. Dobbiamo verificare che tutti i passaggi siano fatti in maniera corretta, ad esempio, se la funzione di campionamento non è corretta, abbiamo errori e rumore sul segnale. Bisogna saperlo per sapere come elaborare correttamente i segnali, e che i risultati che otterremo saranno comunque affetti da rumore, e sapere come gestire questa cosa. In un unico blocco abbiamo **elaborazione interpretazione e diagnosi**. L'elaborazione è un'estrazione di parametri quantitativi (feature extraction) (nel caso di ECG saranno l'ampiezza delle onde, l'area sottesa etc.). Nei segnali con contenuto stocastico avremo parametri diversi: contenuto in frequenza, potenza del nostro segnale nelle diverse bande etc... Per ogni segnale avremo delle elaborazioni specifiche da cui riusciremo a estrarre parametri specifici per quel determinato segnale o protocollo. Quando rileviamo dati da paziente o processo biologico, stiamo seguendo un ben preciso protocollo. I dati ottenuti richiedono di essere interpretati, e per far questo i dati da soli non servono. Per poterli interpretare dobbiamo basarci su conoscenze precedenti, **conoscenze a priori** e **esperienze ingegneristiche**. Per capire se un valore è fisiologico dobbiamo identificarne i legittimi range di normalità per esempio. Questi range vengono da conoscenze a priori (possono venire dalla letterature, o dall'apporto di dati precedenti, che ci permettono di identificare dei modelli), o da studi precedenti su campioni molto vasti di popolazioni. Sappiamo quindi che il valore del parametro deve muoversi entro questi range. Possiamo avere esperienze generate dal fatto che un determinato medico lavora su certi dati e, con una certa esperienza, riesce a dare un'interpretazione. Oltre a tutto questo, possiamo affidarci



a modelli per interpretare i dati. Sulla base dell'interpretazione, possiamo arrivare a una diagnosi, e quindi a una decisione su quello che deve essere fatto. Dobbiamo collegare questi 3 blocchi, e nella parte di decisione o diagnosi possiamo utilizzare metodi di decisione automatica: classificazione automatica dei segnali e dei fenomeni e processi di tipo biologico, con diversi strumenti. Anche questi strumenti di decisione funzionano bene se abbiamo basi solide di modelli, se l'elaborazione dei dati viene fatta in modo

corretto, e se questi metodi hanno un senso. Fondamentale è ragionare molto bene. Possiamo avere diversi segnali biologici, con caratteristiche diverse: deterministico, periodico etc.. Il segnale **deterministico**, in condizioni molto controllate, può essere andirritta un'onda di tipo sinusoidale, e quindi un segnale **periodico**. L'ECG è deterministico quasi periodico: la forma d'onda, per ogni battito cardiaco, si ripete in modo quasi periodico, ma non è costante, anche in condizioni

fisiologiche, presentando oscillazioni e variazioni in base alle condizioni del soggetto (seduto, in piedi..). Abbiamo variazioni da un battito all'altro. L'importante è vedere scostamenti rispetto alla perfetta periodicità dell'ECG, che possono essere causati da segnali inviati dal sistema nervoso autonomo. Abbiamo segnali anche **transienti**: forma d'onda determinata che prima o poi si esaurisce (parte di questi sono anche i potenziali evocati che si generano a livello del sistema nervoso centrale). Segnali **stocastici**: EEG, che possiamo considerare stazionario prendendo periodi sufficientemente brevi. Se diamo stimoli sensoriali sullo scalpo, abbiamo anche la somma di un segnale deterministico transiente e stocastico stazionario: dobbiamo ragionare di conseguenza. In base a queste caratteristiche dovremo scegliere l'elaborazione più adatta, e la scelta del metodo di analisi dipende di conseguenza dal tipo di segnale. L'elettromiogramma (EMG) può essere condizionato stazionario per istanti brevi, ma in genere non lo è. Dobbiamo stare attenti: questi segnali vengono presentati nella loro forma fisiologica. Abbiamo il caso in cui l'elettrocardiogramma viene definito deterministico quasi periodico. Ci sono casi in cui la morfologia dell'ECG è più stocastica. Stesso discorso per l'encefalogramma: EEG in condizioni fisiologiche è stocastico, mentre in caso di epilessia, si generano onde di tipo deterministico, con tipologia ben precisa.

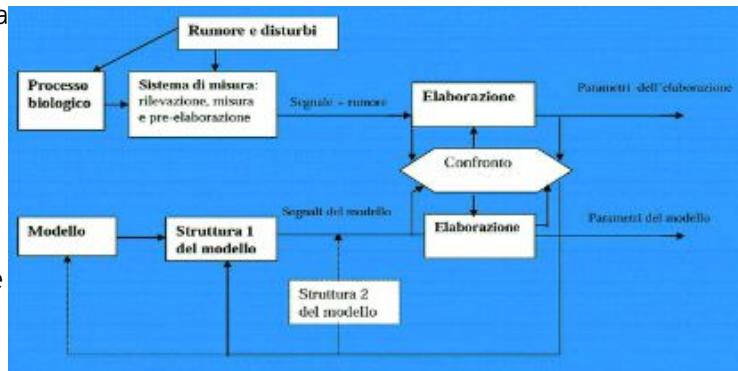
COTRIBUTI FONDAMENTALI

- Integrazione tra modelli fisiologici e trattamento dati e segnali (punto più ambizioso)
- Integrazione di informazione da segnali e immagini, da sistemi con diverse modalità, su diverse scale (complementari) per migliorare le conoscenze fisiologiche del sistema, e le procedure cliniche (diagnosi e terapia)

Il modello che ci descrive un determinato funzionamento, assume senso se possiamo integrarlo con dati che derivano da acquisizioni sperimentali. Dobbiamo poter integrare quello che ci viene dai segnali con quello che recepiamo dalle immagini: Integrazione morfologica con funzionale: modalità diverse di acquisizione dell'informazione. Le immagini funzionali e morfologiche hanno modalità di acquisizione differente. Queste modalità diverse ci danno anche informazioni diverse, e possono essere sensibili a determinate strutture rispetto ad altre (raggi x vs. risonanza). Abbiamo anche scale diverse, pensando a un encefalogramma (segnaletica che ci rappresenta la funzionalità del cervello) ha una scala molto grande: elettrodi distribuiti sullo scalpo, e ogni elettrodo ci dà informazioni di una attività di un'area molto grande. Ci sono invece altre modalità che ci permettono di avere informazioni relative a popolazioni molto più piccole di neuroni: All'interno del neurone possiamo registrare l'attività della singola vesicola. Scale diverse ci danno informazioni diverse che integrate migliorano il livello di conoscenza.

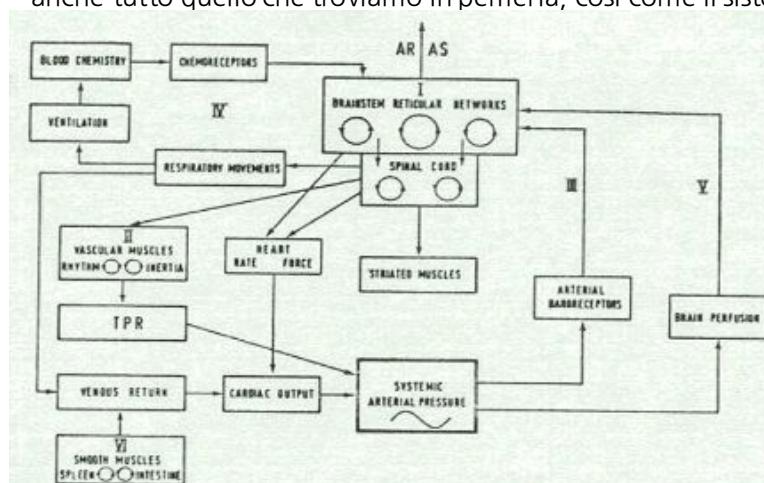
ESEMPI DI MODELLI FISIOLOGICI

Per poter integrare queste informazioni, necessitiamo di **modelli**. Abbiamo vari modi di utilizzare i modelli, e, tramite questi, possiamo fare diverse cose. Qui vediamo uno schema in cui un modello viene utilizzato per interpretare un fenomeno di tipo biologico: modelli interpretativi. Il punto di partenza è sempre rappresentato dal **processo biologico** (qui abbiamo messo in evidenza che possiamo avere sorgenti di rumore sul processo biologico, anche se il sistema di misura non è invasivo). Già il **sistema di misura** altera la misura, in un modo o nell'altro l'acquisizione del segnale puro. Abbiamo poi i **rumori**, che agiscono sul sistema di misura stesso, oppure rumori dati da non rilassamento dei muscoli, misurando per sbaglio l'elettromiogramma in sovrapposizione a ECG: altri segnali biologici che vanno ad interferire. Il segnale che registro, non è quasi mai il segnale che io voglio, questo è il punto



fondamentale. La parte di elaborazione, riesce in parte a separare segnale e rumore, andando a estrarre parametri che mi descrivono il processo biologico. Avrò infine un modello che, in qualche modo, o mi deriva dalla letteratura, o descrive i miei dati, il mio processo biologico. Anche qui ho segnali su cui faccio un'elaborazione da cui tiro fuori dei parametri : devo confrontare i miei segnali, e il risultato dell'elaborazione (fatta sul paziente/processo biologico, e fatta sul modello). Dobbiamo spiegare come eseguo il **confronto**. Devo avere stessi valori o stesse misure ? o che coincidono a meno di una certa quantità sufficientemente bassa ? Devo analizzare anche l'esito del mio confronto (positivo o negativo). Nel caso il mio confronto non sia corretto, posso andare a studiare un modello differente, una diversa struttura di modello ripetendo il mio confronto. Molto importante è l'analisi multivariata rispetto alla monovariata (se invece di prendere una sola delle derivazioni ECG, ne prendo 12 ho un'informazione più dettagliata) : **paradigma multi**. Abbiamo anche un'integrazione tra sistemi biologici diversi, multi organo. Abbiamo una sorta di separazione che ha comportato la medicina, esistono alcune patologie, come le apnee notturne, o il sonno che coinvolgono analisi multi organo. Il sonno influenza molto il sistema cardiovascolare : aumenti di pressione e frequenza molto bruschi che non ci aspetteremmo : mancanze di respiro che se durano più di un certo numero di secondi sono considerate assenza di respiro, apnea. L'approccio è : vedere come significative patologie interessano più organi, e dobbiamo avere una visione di insieme, rispetto a quella settoriale dei medici. Un grande patologia come il diabete è multi organo (parlamo dell'occhio, della retina, dei vasi). Possiamo seguire la catena delle basi azotate, delle proteine, degli amminoacidi, e ottenere esempi di come il bioingegnere abbia una visione di insi

Abbiamo elaborazione del segnale, $y(t)$, e un modello autoregressivo con in ingresso un rumore bianco, che mi genera un uscita e che mi vuole modellizzare il mio fenomeno. Confrontiamo $y(t)$ con l'uscita del modello autoregressivo, e ne valutiamo l'**errore di predizione**. Quindi definiamo il modello, specificando anche l'ordine e i suoi parametri. In base a ordine e parametri otteniamo una certa uscita. Andiamo quindi a vedere la differenza col modello, esportandone certe caratteristiche e acquisendo i parametri qualitativi. Se l'errore non ha determinate caratteristiche, devo cambiare l'ordine del modello, tarare in modo diverso i suoi parametri etc, altrimenti qualifico il modello come giusto per descrivere il fenomeno che sto studiando. Solo se il confronto va a buon fine posso usare il modello per descrivere i miei dati. Ciò che importa è che il modello mi dia interpretazione dei dati su basi fisiologiche (non ci fermiamo solo su analisi di segnali, ma ne creiamo anche un modello). Quando ragioniamo con questi modelli partendo dalla fisiologia, bisogna tenere conto di moltissimi fattori : ad esempio il sistema nervoso centrale, va a influenzare anche tutto quello che troviamo in periferia, così come il sistema nervoso periferico : quando facciamo analisi dei segnali dobbiamo tenere conto dell'intervento di entrambi questi elementi.



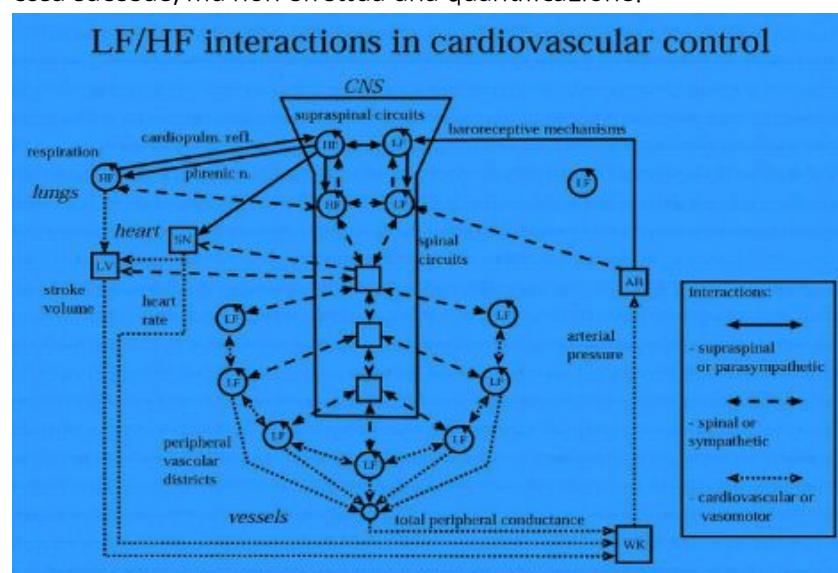
Abbiamo sistemi che possono essere indagati a scale diverse, potendo prendere singoli organi, singoli tessuti, o gruppi di celluli (in cui possiamo anche andare a tracciare il DNA). Possiamo eseguire delle astrazioni su singoli organi e processi, tenendo conto del fatto che c'è forte interazione tra processi diversi e scale diverse. Si possono

migliorare queste interazioni, ma bisogna in qualche modo includerle.

A sinistra abbiamo un esempio di modello di un sistema fisiologico (sviluppato da un neruofisiologo), che ci dice quali sono i sistemi di una certa rilevanza che interagiscono tra di loro. L'autore si è dedicato a studiare i fenomeni di controllo sul sistema cardiovascolare e respiratorio. Viene qui data una sintesi delle varie interazioni che ci possono essere. Egli ha cercato di

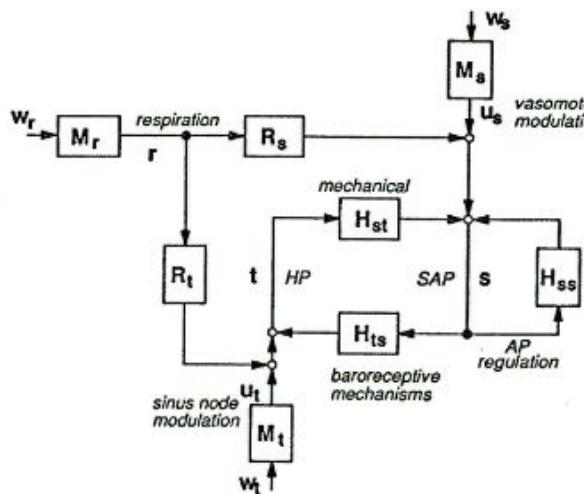
sintetizzare in uno schema a blocchi, di come queste grandezze fisiologiche sono legate tra di loro. Abbiamo cercato in questo schema laddove fossero schematizzabili ritmi LF HF secondo il paradigma di analisi di variabilità cardiaca, arrivando a definire 3 segnali di partenza, per concepire un modello ingegneristico più operativo. Vedremo come da questo modello, sviluppato da un fisiologo, possiamo arrivare a un modello ingegneristico. In questo modello abbiamo molti elementi, l'attore principale di questo modello regola la maggior parte delle funzioni periferiche e autonome : Il **sistema del tronco encefalico**, e il **sistema reticolare** all'interno. Sopra, abbiamo tutte le parti del cervello superiore, con il sistema nervoso centrale. Coi cerchi viene evidenziata la caratteristica principale di tutti questi sistemi : il loro funzionamento ad anello chiuso. Non c'è un semplice legame input output, ma abbiamo sempre un anello di regolazione. Se certe variabili dovessero differire dal set point, abbiamo tutta una serie di regolazioni che lo riportano a valore fisiologico. Per esempio : Il livello di saturazione di ossigeno nel sangue è un parametro da mantenere entro certi valori. Il tronco encefalico, e il sistema articolare, in particolare, danno gli input ad altri sistemi : sicuramente all'interno della spina dorsale, in cui si creano dei loop (all'interno della colonna si creano dei meccanismi che chiudono il loop al livello finale senza bisogno di tornare al cervello). Abbiamo segnali che vanno anche ai muscoli striati, generando funzioni autonome, e riflessi. Abbiamo input sul tessuto muscolare del **sistema vascolare** : vasodilatazione e vasocostrizione. Effetti sui muscoli dei vasi : pressione arteriosa viene regolata. Vengono indotte oscillazioni e ritmi tipici del sistema vascolare, che generano oscillazioni anche a livello della pressione : onde di Mayer. I valori di pressione oscillano in un periodo che è di 10 secondi. Queste onde sono a livello della muscolatura liscia, e sono fenomeni di oscillazione in risposta al battito cardiaco : creiamo oscillazioni con ritmo di 10 secondi che può essere dovuto anche a sistemi strutturali del tessuto.

Le uscite del tronco encefalico, e del sistema reticolare, vanno anche ad agire sulla frequenza respiratoria: movimenti dei muscoli che si contraggono e si rilassano. Abbiamo poi tutta la chimica a livello sanguigno : contenuto di ossigeno e anidride carbonica all'interno del sangue. Abbiamo chemocettori all'interno del sistema sanguigno e respiratorio che vanno a riagire a livello centrale : se cambiano le concentrazioni di ossigeno e di anidride carbonica, cambia anche la frequenza respiratoria, riportandoci su valori fisiologici. I movimenti respiratori hanno effetto anche sul ritorno venoso : variando la pressione intratoracica, variamo il reflusso venoso a livello vascolare : questo ha effetto sulla **gittata cardiaca** a e sulla **pressione arteriosa** in ultimo stadio. Possiamo avere mirusa dei barocettori della pressione arteriosa che si trovano intorno al cuore : il sistema si accorge immediatamente della variazione della pressione. I barocettori sono anche a livello delle carotidi (se si rileva una variazione di pressione, il sistema interviene per mantenere costante la pressione). Ci manca la frequenza cardiaca, che ovviamente ha effetto sulla gittata e sulla pressione sistolica. Abbiamo vari altri fattori che influenzano il reflusso venoso. Il modello ci dice cosa succede, ma non effettua una quantificazione.



Viene quindi introdotto questo nuovo modello (qui presente a sinistra) che cerca di **quantificare** ciò che viene spiegato dal modello precedente. Abbiamo il sistema nervoso centrale, e i circuiti sovraspinali. Questi, vengono visti come rilevatori di alte frequenze e basse frequenze (HF,LF). Questo perchè, osservando i segnali, si è visto che questi due ritmi sono quelli più presenti (di frequenza cardiaca e di pressione arteriosa). Sono

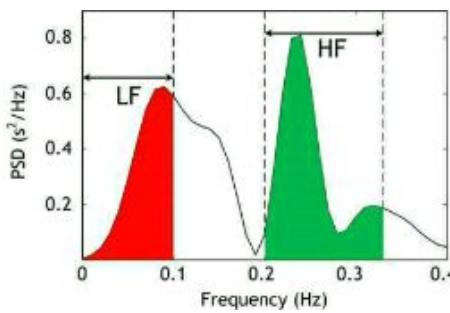
rappresentati i circuiti visti precedentemente. Sul nodo del seno, viene determinata la frequenza cardiaca, ma essi vanno anche sui polmoni, e determinano a livello del ventricolo sinistro lo stroke volume : la gittata cardiaca. Tramite la determinazione di questi parametri (battito del cuore, stroke volume e conduttanza dei vasi periferici), viene determinata in uscita, tramite l'utilizzo del modello WK, la pressione arteriosa. Tramite questa, torniamo poi ai circuiti sopravascolari. I sistemi sopravascolari agiscono però anche sui sistemi spinali, e quindi, a livello del sistema vascolare periferico, avremo la variazione delle resistenze periferiche data da vasocostrizione e vasodilatazione. Abbiamo anche il loop della pressione sui circuiti spinali, che va quasi ad agire su se stessa. Sono presenti poi anche interventi sulla frequenza di contrazione del cuore, tramite rilevazioni barocettive. Abbiamo coinvolta anche la respirazione, e il contenuto di ossigeno. Abbiamo una interazione importante tra respiro e grandezze cardiovascolari, il respiro non è solo un disturbo.



Nel modello presentato da **Baselli** (in figura a sinistra) vediamo gli ingressi del sistema sopravascolare, che agiscono anche sul sistema vasomotore. Gli ingressi **Ws** e **Wt** entrano in **Ms** e **Mt** rispettivamente. Dopodiché, abbiamo la respirazione, che agisce sia sulla pressione, che sulla frequenza cardiaca. Vediamo quindi un loop meccanico frequenza cardiaca sulla pressione, e un feedback per cui dalla pressione andiamo a determinare la frequenza cardiaca. Quello che abbiamo visto prima a livello qualitativo, qui lo esprimiamo a livello quantitativo. Ciascuno di questi blocchi, che descrive una precisa funzione biologica, è caratterizzato da una precisa funzione di trasferimento.

In questo caso abbiamo un modello lineare, in cui ciascun blocco è espresso da funzione lineare, potendo quantificare ciascuna interazione e ciascun loop secondo le metodologie tipiche : abbiamo reso il nostro modello ingegneristico, potendolo studiare sia per condizioni fisiologiche che patologiche. Possiamo utilizzare anche sottosistemi di questo modello, in base a quello che ci interessa. Questo modello sfrutta l'utilizzo di semplificazioni, e potremmo avere quindi ulteriori ingressi e ulteriori loop, ma dobbiamo ovviamente trovare un compromesso tra complessità utilizzate.

ANALISI DELLA VARIABILITÀ CARDIACA



Ci soffermiamo ora sui modelli studiati per la **variabilità cardiaca**. La variabilità cardiaca riguarda i parametri cardiaci sulla base battito-battito. Se noi abbiamo un ECG, questo si ripete, e non è proprio un segnale deterministico, ma quasi deterministico. Succede che, per esempio, se prendo un determinato intervallo, questo varia da un battito all'altro. Se rappresento questo intervallo temporale **RR**, ottengo una sequenza di valori che non è costante, ma varia da battito a battito. Perchè varia da battito a battito ? perchè abbiamo l'azione costante del sistema nervoso autonomo, che risente dei

fattori che abbiamo visto per il modello (pressione, postura, concentrazione ossigeno nel sangue) e da questa regolazione dinamica, e sulla base del singolo battito, regola la frequenza cardiaca. Avremo quindi un valor medio che resta variante, una varianza del segnale (cercando di studiarlo quindi quasi come stocastico), ma abbiamo anche la variabilità battito battito, che ci dà informazioni sull'sistema nervoso autonomo che regola questa variabilità. Lo studio della variabilità cardiaca, con molta fortuna, è un modello molto semplice. Ci sono stati molti studi fisiologici a riguardo.

Se noi registriamo un ECG per un certo periodo di tempo (300 battiti ad esempio), otteniamo un segnale praticamente stocastico, e ci accorgiamo che questo segnale può rappresentare due ritmi principali. Un primo ritmo LF, intorno a 0,1 Hz, molto simile al ritmo di 10 secondi delle oscillazioni di Mayer, presente a livello della pressione, che ci ritroviamo anche quindinella frequenza cardiaca. Il secondo ritmo, intorno a 0,3 Hz corrisponde alla frequenza respiratoria : le oscillazioni respiratorie ce le ritroviamo nelle RR. Questa la chiamiamo invece HF. Abbiamo dimostrato che l'attività HF è sincrona col respiro, ed è soprattutto azione del **sistema nevoso parasimpatico**. Se andiamo a inibire il parasimpatico, un picco scompare, e viene quindi preso come misura quantitativa della attività parasimpatica. Dall'altro lato, con studi a livello sperimentale, andando a dare certe stimolazioni, utilizzando vari farmaci che inibiscono il parasimpatico, andando a tagliare le terminazioni nervose, abbiamo visto che nell LF agisce specialmente il **sistema simpatico o ortosimpatico**. In realtà, l'azione del respiro non è solo su questa banda, ma anche sull'altra. Se siamo sicuri che il respiro ha una certa frequenza però, i ritmi risultano separati. Possiamo prendere la potenza sotto ciascuna delle due bande, calcolando il rapporto delle due bande : LF/HF. Abbiamo parametri quantitativi comparabili con variabili di tipo fisiologico. Abbiamo una serie di parametri misurati sul corto termine e sul lungo termine, con parametri legati magari alla frequenza e altri no. Il parametro alfa da un'idea della frattalità del segnale : tanto più è vicino a 1, tanto più il soggetto si trova in condizioni fisiologiche. I cardiologi riconoscono che i parametri di misura sono nel dominio di tempo e frequenze. A parte alfa, abbiamo solamente parametri lineari. Partendo da segnali cardiovascolari è facile ottenere i segnali di variabilità cardiaca, passando da un concetto di parologia di organo, a concetto di patologie dei sistemi di controllo : dynamical disease (ipertensione arteriosa, bilanciamento del tono vagale simpatico in molti casi dovuti a bilanciamenti renali. molte ipertensioni essenziali sono dovute ad essi che non sono bene equilibrati, ma solitamente più spostati verso il tono vagale o simpatico : ipo e iper tensione).

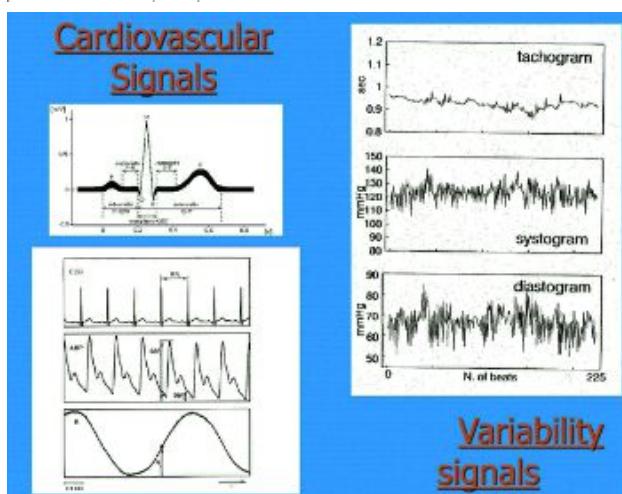
Variable	Units	Description
SDNN	ms	Standard deviation of all NN intervals
SDANN	ms	Standard deviation of the averages of NN intervals in all 5 minute segments of the entire recording
SDMSD	ms	The square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals
SDNN index	ms	Mean of the standard deviations of all NN intervals for all 5 minute segments of the entire recording
SDSD	ms	Standard deviation of differences between adjacent NN intervals
NN50 count		Number of pairs of adjacent NN intervals differing by more than 50 ms in the entire recording. Three variants are possible counting of such NN interval pairs or only pairs in which the first or the second interval is longer
pNN50	%	NN50 count divided by the total number of all NN intervals
HRV triangular index		Total number of all NN intervals divided by the length of the histogram of all NN intervals measured in a discrete state with bins of 7.112 ms (1.428 seconds) (shown in Fig 2)
TINN	ms	Bandwidth ratio of the maximum square difference triangular interpolation of the highest peak of the histogram of all NN intervals (shown in Fig 2)
Difference index	ms	Difference between the width of the histogram of differences between adjacent NN intervals measured at selected heights (log, at the levels of 1000 and 30-800 samples) ¹⁰
Lagautonomic index		Coefficient of the negative exponential curve $k = e^{-t}$, which is due to approximation of the histogram of absolute differences between adjacent NN intervals ¹¹

Table 2. Selected Frequency Domain Measures of HRV

Variable	Units	Description	Frequency Range
Analysis of Short-Term Recordings (5 min)			
5-minutes total power	ms ²	The variance of NN intervals over the temporal segment	=>0.4 Hz
VLF	ms ²	Power in the VLF range	=0.04 Hz
LF	ms ²	Power in the LF range	0.04-0.15 Hz
LF acent	ms	LF power in normalized units	
HF	ms ²	Power in the HF range	0.15-0.4 Hz
HF acent	ms ²	HF power in normalized units	
LF/HF	-	LF power - VLF) × 100	
Analysis of Entire 24 Hours			
Total power	ms ²	Variance of all NN intervals	=>0.4 Hz
VLF	ms ²	Power in the VLF range	<0.001 Hz
ULF	ms ²	Power in the ULF range	0.003-0.04 Hz
LF	ms ²	Power in the LF range	0.04-0.15 Hz
HF	ms ²	Power in the HF range	0.15-0.4 Hz
α	-	Slope of the linear interpolation of the spectrum in a log-log scale	=>0.04 Hz

VLF indicates very low frequency; ULF, ultralow frequency.

Reprinted with permission from Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology; Heart rate variability: methods of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Circulation 1996;93:1043-57.



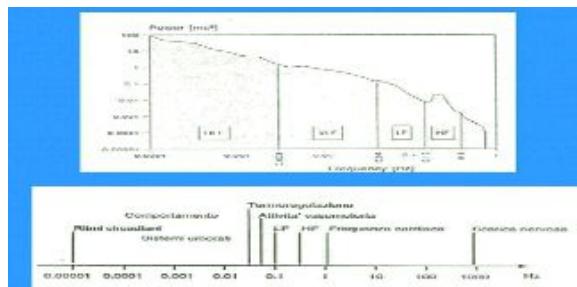
In questo lavoro vengono definite le misure e i parametri ricavati da segnali facilmente ottenibili. Abbiamo quindi i segnali di variabilità calcolati sulla base battito-battito :

tacogramma : sequenza delle durate dei singoli battiti, intervalli RR dei singoli battiti. Dalla pressione, in maniera quasi sincrona con il tacogramma, ricaviamo la sequenza dei valori di pressione sistolici : riportiamo in funzione del battito, il valore di pressione : **sistogramma**. In modo analogo, possiamo andare a prendere il valore di pressione diastolica :

diastogramma . Possiamo avere differenza tra pressione diastolica e sistolica, ottenendo il

mediogramma e pulsogramma. Il respirogramma è la sequenza di valori di respiro campionati una volta a battito (anche questo segnale sincrono con attività cardiaca). Andremo quindi a ragionare sul cuore andando a valutare condizioni di patologie, non legate alla morfologia dell'organo, ma legate al sistema di controllo dell'organo (si va a vedere se sono ostruite le arterie, se abbiamo un'ischemia). Andiamo a vedere le patologie a livello del sistema di controllo, cercando di evidenziare delle anomalie nel funzionamento della bilancia simpato-vagale che regola frequenza cardiaca del sistema. Scompenso cardiaco, ipertensione, diabete sono malattie dei sistemi di controllo, in cui sono coinvolti più organi. La medicina stessa sta cambiando focus : l'infarto al miocardio non è collegato all'organo fine a se stesso, ma abbiamo meccanismi di controllo che esercitano una significativa variazione del sistema fisiologico : iperstimolazione del sistema simpatico che reagisce a una circolazione che non è più normale : anche fenomeni di ostruzione meccanica sono legati a patologie dei sistemi di controllo

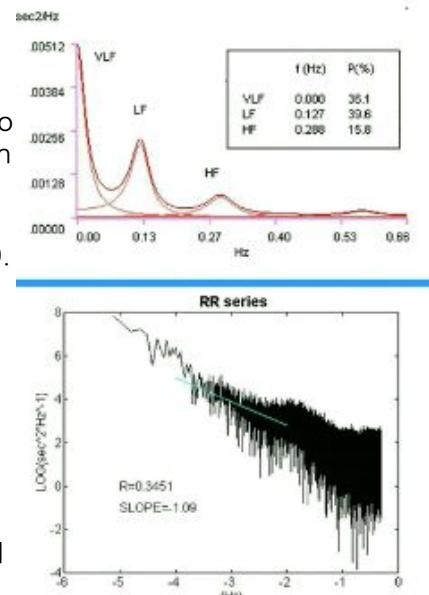
ANALISI IN SCALA



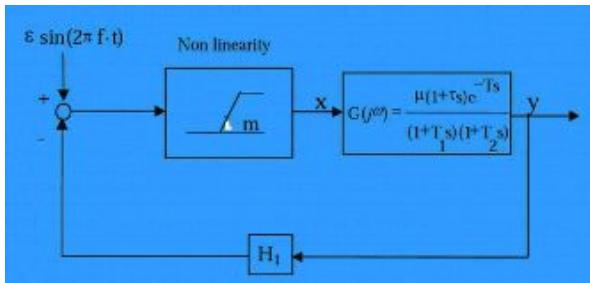
Anche in questo caso possiamo ragionare su scale diverse, andando a valutare range di frequenza diversi : VLF LF HF. Abbiamo registrazioni che arrivano anche fino a 48 ore. Possiamo andare a studiare i ritmi circadiani con oscillazioni pari ai giorni, sistemi tumorali, di regolazione tumorale, o anche del comportamento, che cambiano molto in pazienti con disordini psichiatrici (legati anche al comportamento appunto). Abbiamo l'attività

vasomotoria, i sistemi di termoregolazione, la frequenza cardiaca e scale di frequenza molto più alte. Vediamo quindi come, per studiare un determinato sistema, comportamento del paziente, o malfunzionamento, sia opportuno scegliere la scala temporale più opportuna e caratteristica.

Vediamo a destra alcuni esempi. STV (Short time variability): ragioniamo su scale temporali dell'ordine di qualche minuto, in modo da avere 200-300 battiti, applicando una stima spettrale, riconoscendo i vari ritmi e calcolando il rapporto della bilancia simpato-vagale. Se vogliamo scale temporali più lunghe (almeno 24 ore), un parametro molto interessante è lo **slope** (figura in basso a destra). Partendo dalla sequenza dei battiti cardiaci sulle 24 ore, calcoliamo una trasformata di Fourier in scala bilogaritmica (frequenza e potenza). Nel range delle VLF andiamo a definire un range di frequenze, e a prendere la pendenza dello spettro nel range, determinando il parametro alfa che descrive il comportamento. Vediamo come la potenza vada all'inverso della frequenza, andamento che si trova molto spesso, del rumore nei sistemi elettronici. Questo è abbastanza tipico del sistema cardiovascolare, e alfa è correlato con alcune patologie, aumentando o diminuendo in presenza di ipertensione, che può essere una patologia del sistema di controllo : attività anomala del sistema simpatico. Cambia quindi in questi casi il coefficiente alfa, e quindi la pendenza della retta (i pazienti con scompenso cardiaco hanno ancora variazioni con questa pendenza).

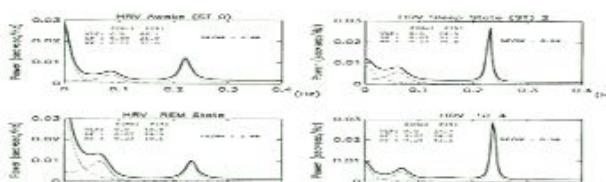
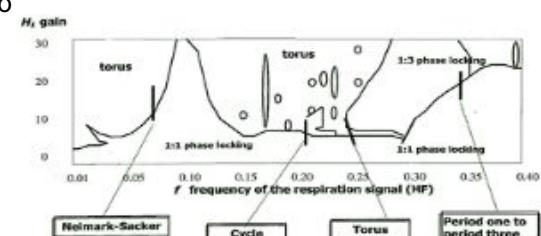


MODELLO DELLA PRESSIONE ARTERIOSA



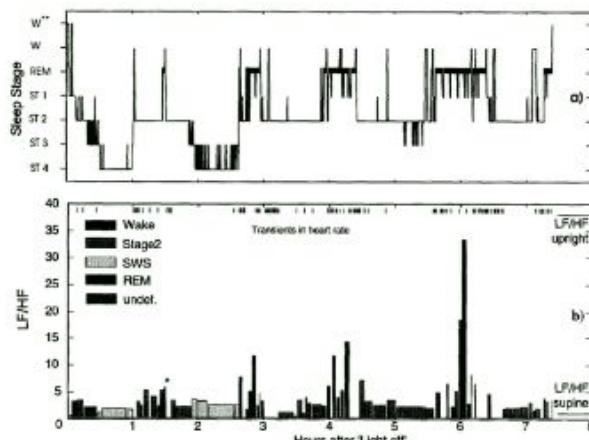
A sinistra, abbiamo un esempio di modello molto semplificato non lineare, che descrive la dipendenza della pressione arteriosa dal battito cardiaco : modello con parametri non lineare. Partiamo da un modello molto banale di generazione della pressione arteriosa , segnale pseudosinusoidale. Partiamo da una sinusode con una certa ampiezza. Essa entra in un anello chiuso con un blocco non lineare : funzione di

secondo ordine che i fisiologi hanno spiegato essere un pò l'andamento di questo segnale pressorio. L'idea di Kitney è stata molto interessante : sistema retroazionato con blocco non lineare ? oscilla, in uscita y e abbiamo ancora una pseudosinusoida che oscilla. Viene generato un segnale y, che può essere un buon modello molto grossolano e rozzo. Questo sistema ha guadagno H_1 in funzione della frequenza del segnale respiratorio. y è la pressione arteriosa, se facciamo un diagramma dove riportiamo H_1 in funzione di f , vediamo che troviamo un comportamento molto complesso. Passiamo da fase di locking 1:1 (ogni massimo della frequenza da luogo anche a massimo della pressione arteriosa, sinusode all'ingresso del doppio loop, all'uscita sinusode con la stessa frequenza) a fase di toro. Facciamo variare H al variare della frequenza, e vediamo che da 0,05 abbiamo un diagramma complesso a forma di toro : attrattore semplice. Abbiamo anche ulteriori dettagli, ma la cosa importante, sono le biforazioni, i passaggi repentina di stato del mio sistema, chiamati a seconda del modo in cui questi cambiamenti avvengono (ad esempio Neimark-Sacker). Nella frequenza fisiologica del respiro, frequenza in cui solitamente respiriamo, abbiamo situazioni dove abbiamo un passaggio da fase 1 a 1 a fase di toro, in cui il toro si rompe, dando origine a caos : tipico passaggio intermedio prima del caos : caos conclamato di un sistema così semplice e banale. Il respiro può quindi essere considerato un fenomeno caotico (a differenza di quello patologico). Questo modello può essere analizzato al variare dei diversi parametri, e quindi, nel piano, viene riportata la frequenza di respirazione, che compare nel modello, e il guadagno del blocco di feedback. A seconda di come variano questi due parametri, il modello presenta dei comportamenti diversi, a seconda di come variano in modo congiunto i parametri. Per cui vediamo che il modello può presentare dei phase locking 1:1, o dei phase locking 1:3. Oppure possiamo avere delle attività cicliche di tipo toro, delle biforazioni, e delle configurazioni caratteristiche al variare dei parametri. Queste diverse configurazioni studiate sul modello matematico, sono state riscontrate in problemi fisiologici.

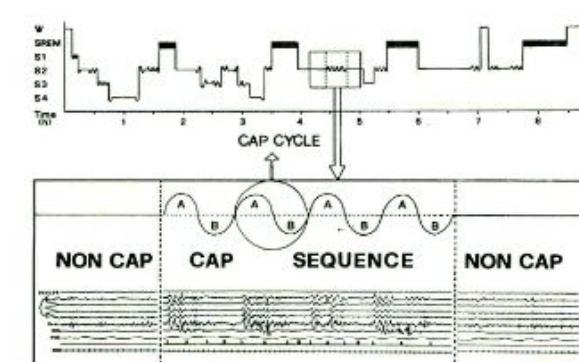


Vediamo che durante il sonno, la bilancia simpato vagale cambia nei diversi stati di sonno, e non è più una condizione uniforme statica. Abbiamo il soggetto sveglio, prima del sonno, e la fase di sonno profondo. Tanto più il sonno è profondo, tanto più aumenta il picco corrispondente alla frequenza respiratoria, diventando appuntito, e diminuendo il rapporto LF/HF, determinando maggiore attività vagale che controlla la frequenza cardiaca. Durante la fase REM, vediamo invece che prevale l'attività simpatica : aumento del rapporto LF/HF, che diventa superiore al valore che si aveva in veglia, grazie a forte attività di tipo simpatico appunto

In questo esempio, abbiamo invece un'interazione tra sistema nervoso centrale e sistema nervoso periferico : HRV (heart rate variability) rappresenta il sistema autonomo a livello periferico, ma abbiamo importanti input che derivano anche dal sistema centrale (abbiamo meccanismi non del tutto noti).



prima del risveglio.



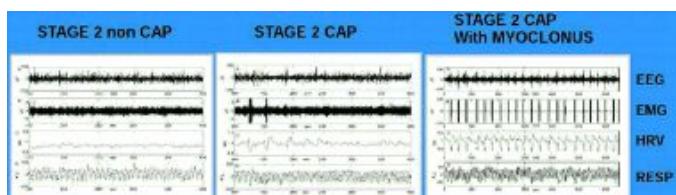
Il sonno CAP, in realtà, è un fenomeno multisistemico, che coinvolge anche sistemi periferici.

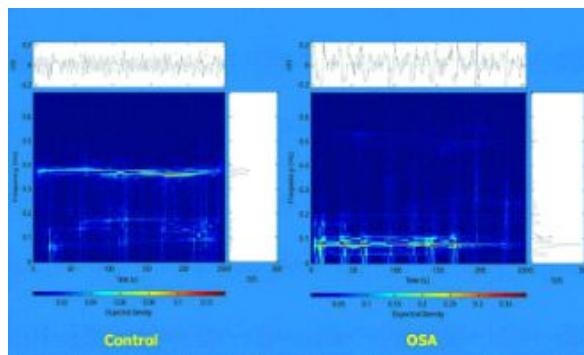
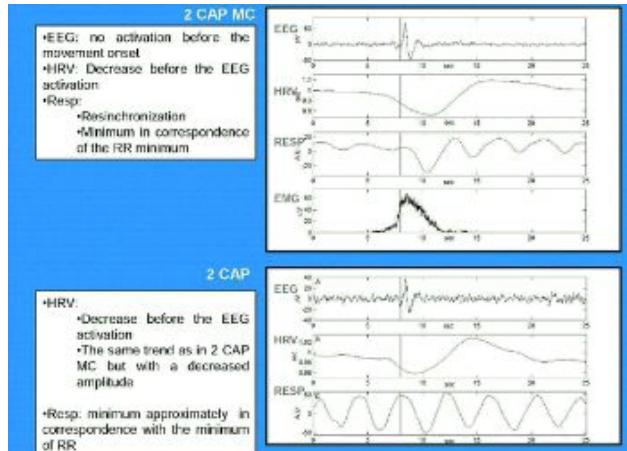
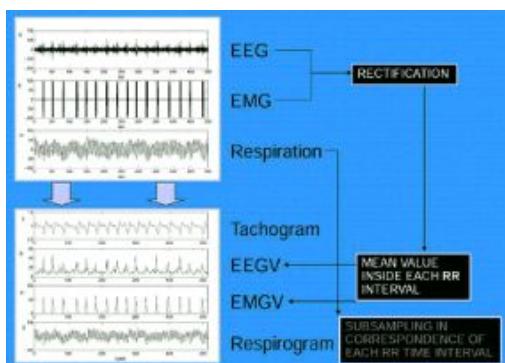
Stadio 2 : sonno non CAP. Abbiamo rappresentati in figura l'elettromiogramma, l'EEG e il tacogramma. Vediamo come le attivazioni CAP, le troviamo anche a livello del muscolo, nell'elettromiogramma, e le stesse determinano anche variazioni della frequenza cardiaca.

Conclusione : Abbiamo un forte impulso che parte a livello dell'EEG ma che troviamo anche sulla periferia, il sistema autonomo influenza pesantemente quello periferico. Nel terzo HRV abbiamo sequenza CAP molto lunga, determinata dall'utilizzo di miocloni. Quindi, i movimenti degli altri e della frequenza cardiaca, crescono in corrispondenza dell'attivazione cerebrale. Anche il respiro risente di questa cosa. Per studiare meglio questo fenomeno, abbiamo ricavato sequenza battito battito da EEG, dal miogramma e dal respirogramma, notando molto la sincronizzazione tra i segnali: centrale e periferico. Prendiamo ora l'EEG, e consideriamo questi eventi immaginandoli come attivazioni generate da uno stimolo esterno. Facciamo una media sincrona, non solo su EEG, ma su tutti i segnali, per mettere in evidenza che cosa succede a ogni sistema. Vediamo che c'è l'attivazione muscolare, la variazione della frequenza cardiaca, e una resincronizzazione del respiro. Quando abbiamo l'attivazione del CAP, si rifà anche il respiro. Se in particolare identifichiamo l'inizio dell'attività a livello EEG, a livello muscolare, vediamo che il trigger non è a livello superiore, ma a livello profondo, nel sistema reticolare, che va verso la periferia e verso la corteccia: si manifesta prima nella periferia che nella corteccia. Nella figura sotto vediamo invece il CAP quando c'è mioclonio (MC) e quando non c'è. Quando non c'è non vediamo la risincronizzazione del respiro, e la variazione della frequenza cardiaca è meno ampia

Qui troviamo un aspetto interessante: abbiamo un **ipnogramma**: vengono rappresentati tutti i vari stati di sonno, e come si alternano durante la notte. Durante la notte abbiamo vari cicli, con delle durate simili da un ciclo all'altro, in cui prevale sonno profondo nella prima parte della notte, e il REM nell'ultima. Abbiamo calcolato il valore della bilancia simpato vagale, e vediamo che, durante il sonno REM, abbiamo attivazione simpatica, con andamento crescente, e risulta molto elevata nell'ultimo ciclo di sonno, che precede il risveglio. Questo è stato correlato al fatto che nell'ultimo periodo di sonno, è più probabile per soggetti con problemi cardiaci, avere infarti o ischemie nelle ultime ore

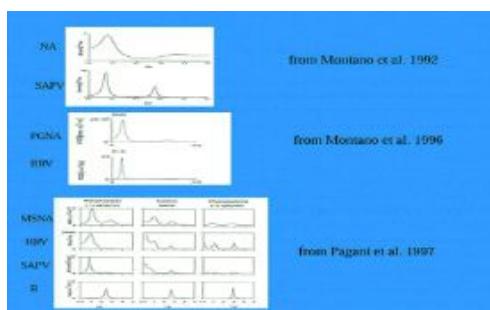
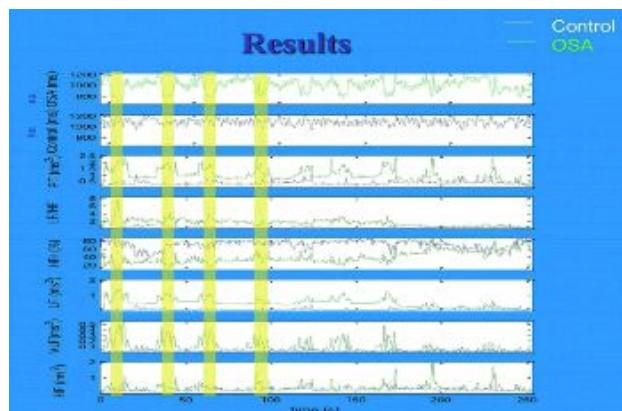
Possiamo anche analizzare la microstruttura del sonno, oltre alla macrostruttura. All'interno di un solo stato di sonno abbiamo le sequenze **CAP** e **non CAP**, piccole sequenze ripetitive che rappresentano l'attività periodica dell'EEG, caratterizzate da due elementi che si ripetono con un intervallo di circa 20-40 secondi: phase a con la microauroral, phase b con il ripristino del ritmocaratteristico dell'EEG. Nella condizione di instabilità abbiamo sequenza CAP, mentre nella regione di stabilità abbiamo sequenza NCAP.





Qui, sempre col sonno, abbiamo lo studio delle apnee durante il sonno, elemento molto importante a livello clinico. Sono rappresentate delle mappe tempo frequenza del segnale. Durante il sonno normale, abbiamo picco HF. Se invece siamo nel caso di apnea, vediamo che l'attività si sposta a frequenza molto basse : frequenza di ripetizione delle apnee. Se calcoliamo con metodi tempo frequenza, su una base battito battito, la potenza totale del segnale, il rapporto LF/HF, la potenza percentuale, osserviamo parametri che separano il paziente con apnea da quello che non si

trova in questo stato : I parametri che ci permettono di riconoscere se siamo in presenza o meno di apnea : riconoscimento e classificazione di quest'ultime.

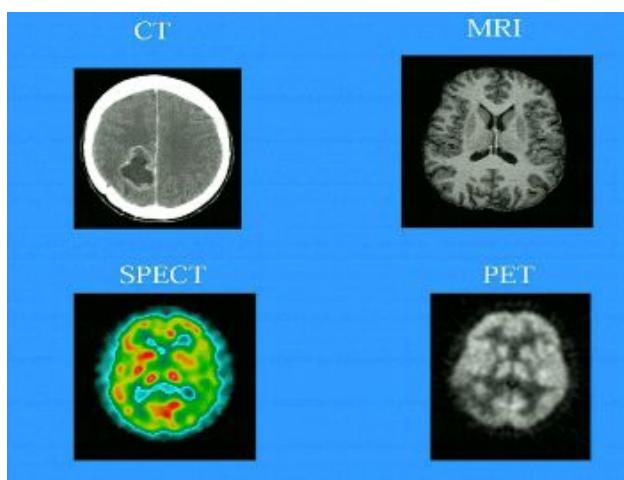


Nella figura a sinistra, vediamo alcuni studi fisiologici sia su animali, che su soggetti umani. Sono studi parametrici che vanno a considerare diversi segnali. Nel primo caso abbiamo il segnale riguardante l'attività sistolica, mentre il secondo registra l'attività nervosa. Vediamo come nell'

attività nervosa ritroviamo gli stessi ritmi dei segnali periferici (di variabilità cardiaca a pressorio). Con l'associazione di questi ritmi, associati ai diversi ritmi LF/HF, è stato possibile associare e assegnare con molta precisione questi picchi dopo la somministrazione di farmaci che vanno a inibire il sistema simpatico o parasimpatico.

IMMAGINI

Vediamo in ultima analisi, alcuni esempi di studi parametrici multimodali legati alle immagini, in cui si vanno ad integrare immagini di natura diversa per migliorare il contenuto informativo.

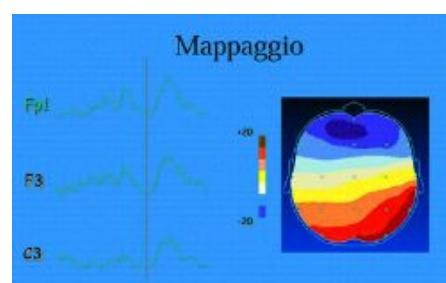


A sinistra, troviamo vari esempi di immagini. Una TAC, una risonanza magnetica (MRI), una SPECT e una PET. Le prime due danno informazioni di tipo morfologico, nella tac vediamo lesioni a livello del cervello, nella risonanza andiamo invece a distinguere materia grigia e materia bianca. Abbiamo quindi informazioni morfologiche molto dettagliate. SPECT e PET ci danno informazioni di tipo metabolico, legate al consumo di ossigeno a livello del tessuto cerebrale. Andiamo a vedere le aree cerebrali attive che sono indice della attivazione a livello corticale. L'informazione anatomica spaziale è un pochino scarsa, vediamo zone più o meno attivate di questo cervello, ma possiamo andare a correlare con specifiche strutture cerebrali.

Quello che facciamo è andare a fondere queste immagini. Utilizzando dei sistemi di riferimento, dei marker visibili, sia a livello di risonanza che a livello di PET è stato possibile fare delle trasformazioni e sovrapporre le immagini, sovrapponendo parti funzionali e anatomiche collegandole tra di loro con significato.



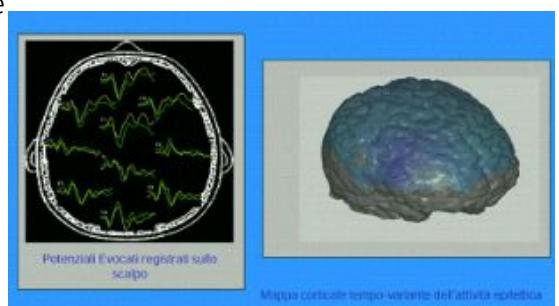
A destra vediamo un esempio di mappaggio cerebrale. I segnali elettrici che sono dei potenziali evocati, e andiamo a definire un indice di stato temporale vedendo come l'onda si va a distribuire. Possiamo tracciare le mappe per vari strati e vedere



come l'onda varia lungo lo scalpo. Anche qui possiamo partire dalle immagini anatomiche, di risonanza, e andare a segmentare l'immagine, ricavando i modelli 3D delle varie strutture. Possiamo andare ad identificare su questo modello le posizioni degli elettrodi, creando delle mappe su una geometria che è esattamente il modello della geometria del paziente. Data la distribuzione sullo scalpo, possiamo calcolare la ricostruzione 3D.



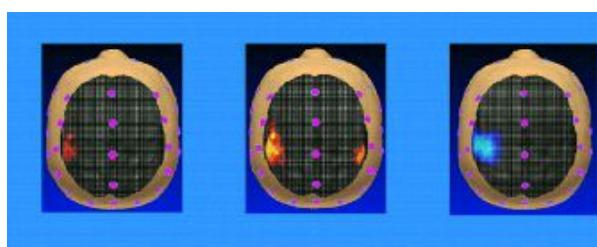
Dobbiamo risolvere il problema inverso, noto il segnale e la distribuzione potenziale, quale è il dipolo elettrico che ha generato il potenziale? Questo è un problema grosso. Possiamo fare delle ipotesi utilizzando le nostre conoscenze fisiologiche. Creiamo un modello, e, sotto le ipotesi, possiamo effettivamente andare a stimare il dipolo elettrico all'interno del cervello, dove abbiamo



Mappa corticale tempo-variazione dell'attività elettrica

localizzato la sorgente che ha generato quel potenziale. Possiamo andare a ricostruire dalla risonanza la superficie della corteccia, ricostruendo la mappa elettrica sulla corteccia. Tramite certi vincoli (come la posizione del dipolo elettrico) possiamo risolvere il problema inverso. Con una risonanza posso determinare la struttura cerebrale, decorticare il soggetto, decorticare la testa cranica e i foglietti che ricoprono l'encefalo e, a seconda della distribuzione di potenziale sulla testa cranica, ricavare la distribuzione di potenziale sull'corteccia direttamente, trapanando il cranio virtualmente lavorando sull'immagine tridimensionale della risonanza. Tramite questo metodo vedo la distribuzione di potenziale direttamente in corteccia.

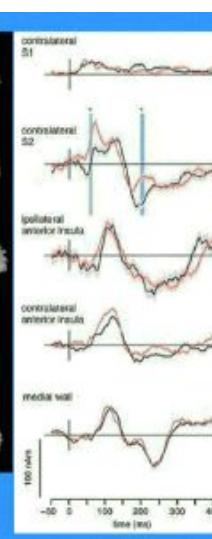
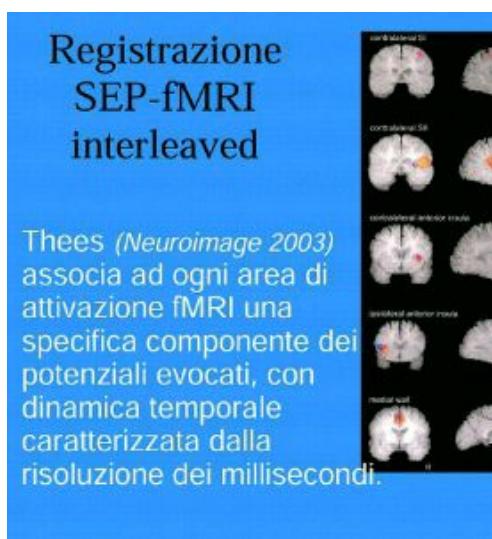
Risonanza, convenuta sul soggetto. Dalla risonanza abbiamo ricostruito un modello. Da qui abbiamo ricostruito la mappa sullo scalpo, ottenendo una mappa a livello della corteccia in cui cambia il segnale: Abbiamo modellizzato l'andamento del potenziale evocato. Possiamo anche evidenziare l'area in cui si genera questo potenziale.



Possiamo anche modellizzare la fase di programmazione e esecuzione del movimento. Si chiede al soggetto di ripetere un movimento varie volte, determinando la fase di planning, fase iniziale, rappresentante l'attimo prima che cominci il movimento, e poi inizio del movimento. Quindi, queste attivazioni, sono legate al ritmo alfa e beta dell'enecefalogramma:

ritmi modulati e amplificati durante la fase di preparazione e esecuzione del movimento.

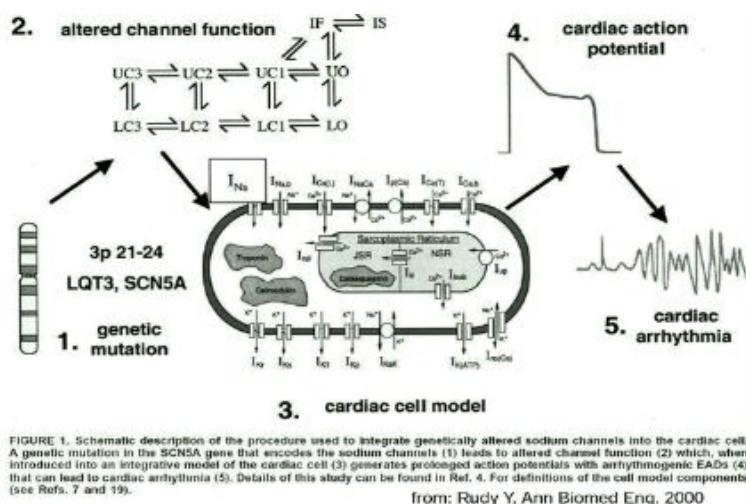
Qui abbiamo la stessa cosa, vista sulla risonanza funzionale. Non abbiamo EEG, ma abbiamo il segnale che quantifica le variazioni dell'emoglobina ossigenata all'interno delle diverse aree cerebrali: se abbiamo un'area cerebrale che si attiva, il sangue ossigenato tende a concentrarsi in quest'area, pronto ad essere utilizzato: Questo può essere visto con risonanza magnetica funzionale



Sempre con un task motorio, ma bilaterale. anche qui, con una tecnica di analisi leggermente diversa da quelle comunemente utilizzate, osserviamo mappe dinamiche di attivazione della corteccia cerebrale, durante il grip della mano destra e della mano sinistra. Vediamo sia attivazione che deattivazione, evidenziata diversamente coi colori nella mappa cerebrale. Anche con importanti applicazioni a livello clinico, fatte sia su soggetti normali, sia soggetti con epilessia, questi soggetti, se facciamo risonanza magnetica tradizionale, non hanno variazioni a livello dello spessore della corteccia.

Con la risonanza funzionale **tradizionale** sembra che l'attivazione sia corretta, non si evidenziano differenze. Ma, con un'analisi di tipo **dinamico**, quella analizzata, vediamo effettivamente la differenza dei due. Il picco di attivazione è ritardato nei soggetti patologici. Abbiamo scoperto che questo picco di attivazione è direttamente correlato con l'età dei soggetti patologici, che corrella anche con la durata della patologia quindi. Questa si manifesta in età più o meno simile. Maggiore è l'età della patologia, più sarà in ritardo la patologia. La sua latenza è anche

inversamente correlata allo spessore della corteccia. SEP : somatosensory evoked potential : risposto del sistema nervoso centrale a stimoli acustici, visivi etc. mettiamo insieme segnale elettrico e segnale di risonanza. Buona correlazione tra attività elettrica dei potenziali evocati, e attività della risonanza magnetica. Ora possiamo entrare nell'ultimo paradigma multi che abbiamo introdotto precedentemente : parliamo dell'approccio multiscala



Approccio multiscala : l'informazione viene integrata mettendo insieme scale di informazione diverse. Vediamo il DNA : ciascuna delle cellule contiene 46 cromosomi umani, 23 e 23. Se noi riuscissimo a prendere la cellula e srotolarla faremmo una struttura lunga 2 metri : DNA , libretto delle istruzioni del nostro corpo, che ci da tutte le informazioni possibili. All'interno delle cellule umane troviamo 3 miliardi di subunità : basi azotate ATCG che si succedono in maniera apparentemente erratica. Quello che sappiamo, è che, nella lunga catena di basi azotate, abbiamo nascosti i codici per generare le proteine che sovraintendono alle funzioni del corpo umano , che combattono le mutazioni. Anemia falciforme : basta una sola base di questi miliardi di basi azotate, che abbiamo una forma di patologia. Quello che sappiamo, è il generare delle proteine : strutture del DNA concepite per generare le proteine. Questa era la funzione che si pensava principale del DNA, ma in realtà la parte che codifica le proteine è una parte molto minoritaria. Se la maggioranza di informazioni del DNA è dovuta alla parte non codificante, e tiene sotto controllo il meccanismo di riproduzione, duplicazione, etc.. Parliamo anche di 80000 geni, ma in realtà, nell'homo sapiens il numero di geni è inferiore : non è il numero di geni alto che ci definisce superiori, ma abbiamo aspetti più importanti. Viene qui messo in evidenza in figura un percorso che un collega ha rappresentato. Vediamo che, è stato individuata,in una certa posizione del DNA nella posizione 3P, una mutazione che può dare luogo alla **sindrome del cutilungo** : soggetti con intervallo QT nell'ECG più lugo del normale , potevano arrivare ad avere frequenti eventi di aritmia, e quindi essere più a rischio. I bambini vengono monitorizzati per questo, e potrebbero andare incontro alla morte improvvisa pre natale. Per tanti aspetti, si è considerato che la morte fosse dovuta a mancanza di respiro, in realtà avevamo anche una seconda ipotesi legata al sistema nervoso autonomo : sviluppo non regolare dei parametri di controllo della funzione cardiovascolare. Una visione più legata al respiro e una al sistema nervoso autonomo : le due ipotesi possono essere messe insieme. Quando si è studiato per tanti anni se il cutilungo fosse associato più a una ritardata depolarizzazione ventricolare oppure no, andavamo a vedere se ci fossero diversità nei soggetti con QT di lunghezza diversa. A un certo momento, si è visto che le persone con cutilungo potevano presentare modifiche nel DNA. Oggi abbiamo una decina di mutazioni che sono state associate a una forma di QTlungo. Genotipo da luogo a fenotipo (manifestazione clinica, nel nostro caso aritmie). La nostra speranza era correlazione 1:1, con genotipo abbiamo anche il fenotipo, ma in realtà non è così ! Possiamo avere il genotipo ma non il fenotipo. Oppure abbiamo il genotipo e il fenotipo che si limita a delle extrasistolie che possono essere controllate adeguatamente. Capire come questo succeda è difficile. Abbiamo

fenomeni legati alla corrente del sodio, o del potassio. In questo caso lo studioso ha presentato uno studio che ci fa capire che, con la mutazione legata alla corrente del sodio, abbiamo un' alterata funzione delle correnti di canale delle cellule ventricolari : questa porta a un modello meccano elettrico delle fibre cardiache che dimostra che questa alterata funzione delle correnti genera un potenziale di azione che si allunga, e provoca nell'inviluppo dell'ECG , un allungamento del QT. Ancora non siamo arrivati a una conclusione per stratificare il rischio. Il 20esimo secolo era tipico di un approccio riduzionistico : dall'organo si studiavano i geni. Il 21esimo secolo dovrebbe avere approccio olistico , complesso : si parte dal gene, ma delle mutazioni vogliamo vedere quale influenza hanno sul corpo.

Anche le informazioni che ci vengono dal DNA, e , in particolare, dalla sintesi delle proteine, vanno a correlare sulla funzionalità degli organi. Abbiamo un esempio molto noto in letteratura in cui abbiamo dimostrato che basta una piccola mutazione di una sequenza di un gene, alterando la struttura della proteina che costituisce il canale ionico della membrana delle cellule cardiache. In particolare, il potenziale d'azione di questi soggetti, ha una morfologia diversa. Sulla base di questi studi , sono stati fatti degli screen su neonati che morivano per cause ignote : morivano proprio per l'alterazione di questo gene. Semplicemente andando ad analizzare l'ECG, individuammo la presenza di un intervallo anormale. Se si verificava l'evidenza di questo dettaglio, potevamo andare a fare l'analisi genetica.

Vediamo quindi questo paradigma multiscala, andando dalla scala del gene, fino alla scala dell' individuo, passando dalle proteine.

Abbiamo diverse scale spaziali e temporali, con fenomeni che avvengono in tempi molto brevi, e che invece avvengono in tempi molto lunghi, da un approccio di tipo riduzionistico,ci si va ad orientare verso un approccio olistico che comprende tutto il sistema e tutto l'insieme degli organi.

8.NON-LINEAR TIME SERIES

ANALYSIS METHODS-CHAOS

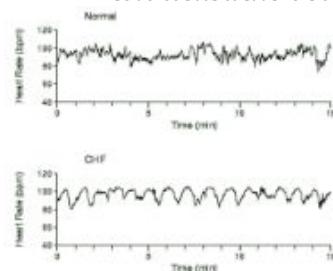
Il nostro obiettivo, è analizzare la complessità insita nei segnali biologici. Questa parte nuova, è una misura di complessità, che utilizza strumenti di pertinenza dei fisici. Questo da origine all'analisi dei sistemi caotici. Studieremo i sistemi deterministici, caotici deterministici. Deterministico sottolinea le equazioni matematiche su cui il sistema evolve : è tutto in qualche modo previsto.: conosco le leggi con le quali i gravi ruotano attorno agli astri , so quando ci sono le eclissi etc.. So poi che ci sono anche dei dsturbi, e quando ho sistemi deterministici un pò distrubati introduciamo la presenza di rumore, che fa variare un'orbita di un satellite ad esempio. Tutto quello che non spiego con le equazioni matematiche, lo attribuiamo a rumore.

Vedremo che nei processi caotici il determinismo, comunque presente, è accompagnato da strani attrattori, che sono molto sensibili alle condizioni iniziali : questi sono due concetti fondamentali dei sistemi non lineari

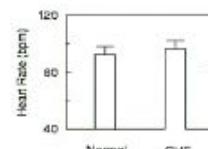
I sistemi non lineari si trattano così : si parte da un sistema lineare, si fa un modello per la descrizione di questo, e si introducono delle non linearità che tengono conto del comportamento non lineare del sistema. Le non linearità possono essere introdotte come spezzate di rette, o meccanismi di saturazione. Tutti i meccanismi biologici avranno delle saturazioni : ad esempio gli spari di un neurone, andranno avanti con frequenza sempre più elevata, saturando ad un certo valore, alla frequenza di scarica per cui il nostro sistema biologico è tarato : Meccanismo di compensazione per cui le non linearità dei sistemi biologici giocano un ruolo fondamentale. Vogliamo individuare una classe di sistemi lineari, che misurano questa complessità col meccanismo del caos : misureremo i comportamenti non lineari con la teoria del caos che vedremo più avanti.

I segnali biologici hanno alta variabilità , entrambe fisiologiche e patologiche. Abbiamo grande complessità, sono quasi impredicibile, e hanno dinamiche irregolari, che possono portare a biforcazione : I valori possibili del mio sistema possono diventare due, si può prendere una delle due strade, e questo è un comportamento tipico dei sistemi non lineari. Qui è chiaro che le dinamiche complicate sono indice della complessità che sta sotto i segnali biologici. Finora abbiamo fatto misure più tradizionali. La quantificazione di queste caratteristiche ci aiuta nella comprensione della fisiologia, e ci fornisce indicazioni cliniche e diagnostiche .La procedura per stimare parametri non lineari di una serie temporale sperimentale sono metodi che misurano la dimensione frattale e gli esponenti di Lyapunov dalla ricostruzione di una singolavariabile, con un metodo di tempo ritardo in uno spazio ristretto. Abbiamo diversi problemi riguardo a questo :

1. Il sistema che genera le variabili è sconosciuto
2. Le serie sono corrotte da rumore
3. Molti metodi di analisi comunque ci forniscono un indice, anche senza determinate caratteristiche deterministiche del segnale



Se ci concentriamo su questi due segnali, dove il primo rappresenta la variabilità cardiaca di un soggetto normale, il secondo di un soggetto con scompenso cardiaco. Il valor medio e la varianza sono più o meno uguali, ma hanno una dinamica diversa. Se l'aproccio non è lineare non si può usare Fourier, e dobbiamo trovare qualche metodica alternativa.



Il nostro percorso sarà il seguente :

- ① Dai modelli arriveremo alle serie temporali
- ② Stima dei parametri invarianti (tramite dimensione frattale e esponenti di Lyapunov)
- ③ Problema di ricostruzione dello stato (riduzione della dimensione e scelta del tempo di ritardo)
- ④ Test di determinismo
- ⑤ Calcolo della dimensione frattale (dimensione di correlazione)
- ⑥ Calcolo degli esponenti di Lyapunov
- ⑦ Rumore, riduzione di queste tramite tecniche di non banale filtraggio

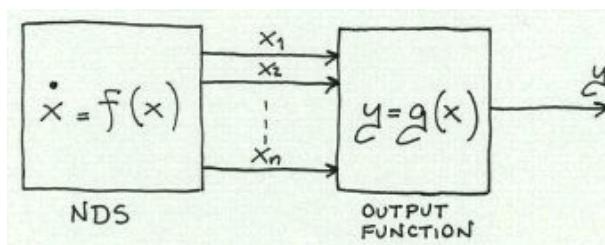
Ragionando con un approccio tipico della teoria dei sistemi :

$$\dot{x}(t) = f(x(t)) \quad \text{or} \quad x(t+1) = f(x(t+1))$$

Abbiamo un sistema ,con n variabili di stato, e, conoscendo tutte queste variabili di stato ,conosciamo tutto del sistema :

$$x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t)$$

La misura di queste variabili di stato può non essere tecnicamente possibile. La misura ha un costo, e non conosco il modello, non conosco nemmeno il numero di variabili di stato !



Immaginiamo che il sistema che vogliamo studiare sia di questo tipo : Partiamo dal primo blocco, **non linear dynamical system**. Qui abbiamo le equazioni di stato. Esse, teoriche, sono fino a x_n . Ho accesso ad esse ? Molte volte no. Ho accesso però al segnale y , l'uscita del mio sistema è accessibile, ed è funzione delle variabili di stato. Il mio aggancio con la

realtà è quindi questo mio segnale y . Questo è il segnale biologico che voglio misurare. Nella realtà ho accesso a questo segnale y , funzione delle variabili di stato, ma di cui non conosco la funzione :

$$\begin{aligned}\dot{x}(t) &= f(x(t)) \\ y(t) &= g(x(t))\end{aligned}$$

La cosa interessante, è che i segnali, solitamente campionati della variabile y , li posseggo. Essi vengono campionati con intervallo di campionamento, τ :

$$y(0), y(\tau), y(2\tau), \dots, y((N-1)\tau)$$

Per riprodurre al meglio la dinamica del sistema, non è detto che il campionamento più fitto sia il migliore. Il migliore potrebbe essere un altro τ . Ho una serie di campioni y distanziati di τ . Il segnale y deve avere una lunghezza finita, e questa serie temporale è data da $f x n$.

Delle variabili di stato mi disinteresso subito, non è questo l'approccio : devo prendere la realizzazione dell'uscita, l'informazione che posseggo, e su cui opererò.

Quali sono le caratteristiche di un'analisi di serie temporali ?

- Computazione statistica (media, varianza, autocorrelazioni)
- Modelli di identificazione per simulazione e predizion

Se la serie dovesse venire da un sistema caotico ? Dobbiamo introdurre le misure di complessità (la dimensione frattale, e gli esponenti di Lyapunov).

In più abbiamo il famigerato **attrattore strano**, caratterizzato proprio da :

- Dimensione frattale , porzione non integra dello spazio, che rappresenta il sistema di equilibrio
- Gli esponenti di Lyapunov : almeno 1 positivo per misurare la divergenza della traiettoria nell'attrattore

In questo caso , lo strumento principale è la **ricostruzione dello stato del sistema sulla base delle uscite ritardate**:

Edward Lorenz (1963): Interessato a studiare come strati di atmosfera si comportassero quando abbiamo una superficie in basso riscaldata, e una in alto raffreddata. Egli tentava di individuare, dando un gradiente di temperatura, le traiettorie dei punti che costituivano l'atmosfera : moti di convenzione del calore. Cercò di capire se , attraverso un modello, si potesse prevedere il tempo : tramite la pressione vuole capire come è il tempo (alta pressione vs. bassa pressione). Doveva ricavare 12 incognite , non lineari. Lo studio di questi fenomeni è non lineare. I punti sono tanti, e la non linearità del sistema fa capire che non possiamo risolverlo in maniera analitica, ma dobbiamo farlo iterativamente su milioni di punti. Con i calcolatori di allora venivano date le condizioni iniziali e valutati i risultati il giorno dopo. Egli si accorse che il risultato trovato la mattina dopo era diverso con una leggera variazione delle condizioni iniziali : vuol dire che la condizione non è convergente, ci sono errori nel modello : sicuramente si tratta di sistemi non lineari (perchè per ogni sistema lineare con qualsiasi condizione iniziale, si va a convergere sempre al medesimo valore). I sistemi non lineari sono quindi **fortemente dipendenti dalle condizioni iniziali**.

Lorenz introduce il concetto di **strano attrattore** . Esistono gli attrattori semplici: punto fisso, da qualunque parte dello spazio partiamo, andiamo a convergere nel punto. Abbiamo poi il ciclo limite : ciclo di isteresi, se arriviamo da varie direzioni, andiamo sempre a convergere nella traiettoria circostante. Abbiamo infine il toro. Anche qui, ho una struttura tridimensionale : anche qui vale lo stesso concetto. Questa struttura è tridimensionale.

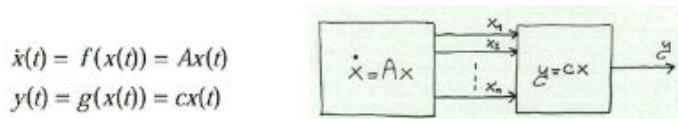
Lorenz individuò invece uno strano attrattore. Conosciamo gli attrattori semplici : fenomeni di attrazione confinati in una certa porzione, ma in cui non si torna mai nella stessa traiettoria. I meccanismi caotici derivano in gran parte da questo meccanismo di stretching and folding : particelle che continuano a cambiare le posizioni in meccanismi caotici di questo tipo, che non riesco a prevedere dal punto di vista matematico : ho un fenomeno che alla fine è deterministico, ma computazionalmente complicato, intrinsecamente caotico nella distribuzione dei punti. I meccanismi caotici descrivono relazioni matematiche molto complesse e molto sensibili alle condizioni iniziali. Questo è intrinseco nella descrizione matematica del processo stesso, che i sistemi lineari non sono in grado di predire. Fu il primo a definire il concetto di strano attrattore. Questo concetto, è legato alle traiettorie che compie il mio sistema e che, quando ritorna a compiere una traiettoria simile, non si ritroverà mai nello stesso percorso fatto prima : spostamenti molto lievi significativi della dinamica complessa del mio sistema : strano attrattore. Riassumendo quindi, la maggior parte delle volte lavoriamo con serie temporali che sono misurate come output di un sistema dinamico lineare tale che :

- Il modello (le funzioni f e g) non sono conosciute
- Anche la dimensione n dello Spazio di stato non è conosciuta (ignoti sono quante e quali sono le variabili di stato)

- Se assumiamo che il sistema dinamico lineare che ha generato la serie sia un attrattore, allora esso può essere ricostruito tramite il metodo delle coordinate ritardate (ricostruzione dal tempo di ritardo)

Esiste un importante teorema : Lorenz introduce il concetto di **sistema caotico**, caratterizzato dalla proiezione delle variabili di stato : non ho un attrattore semplice, ma un attrattore di variabili di stato strano. Le traiettorie del mio sistema sono in qualche modo prevedibili : leggermente diverse dalla traiettoria precedente, in modo tale da raffigurare una figura complessa che non ritroviamo negli attrattori semplici. Non un attrattore strano, diverso da quello semplice. L'attrattore ricopre comunque uno spazio limitato, non riproduce traiettorie uguali, ma sempre leggermente diverse, e fortemente sensibili alle condizioni iniziali. Bastano variazioni di condizioni iniziali molto piccole per avere destini molto diversi.

Il teorema importante di cui parlavamo prima , è il **teorema di Manè-Takens** con cui posso, partendo dal mio sistema non lineare, costruire il vettore delle uscite ritardate. Il vettore delle uscite ritardate sono i vari segnali agli istanti futuri : quel famoso segnale campionato con passo τ . Questo vettore delle uscite ritardate ha dei parametri su cui lavorare, che mi risultano equivalenti al vettore di stato del mio sistema.



Da qui capiamo subito l'importanza di questo teorema ,non ho accesso alle variabili di stato, ma solo al segnale y e di uscite, opportunamente campionato e ritardato. Posso da qui costituire il vettore che ha gli stessi **parametri invarianti** del mio sistema non lineari. Invarianti : non conosco il sistema, ma conosco i parametri che mi costruisco con le uscite campionate.

The knowledge of the **delayed outputs vector** of dimension n

$$S = [y(t) \quad y(t+\tau) \quad \dots \quad y(t+(n-1)\tau)]$$

Allows to **reconstruct the system state**: $x(t) = O^{-1} S^T$, where

$$O = [c^T \quad A^T c^T \quad \dots \quad (A^T)^{n-1} c^T]^T \text{ is the } \text{observability matrix}$$

\Rightarrow The delayed outputs vector is **equivalent** to the system vector state

Il vettore delle uscite ritardate lo rappresento in iperspazio di dimensione N, il mio segnale avrà una traiettoria in questo iperspazio che sarà diversa dalla traiettoria delle variabili di stato, ma avrà gli invarianti uguali

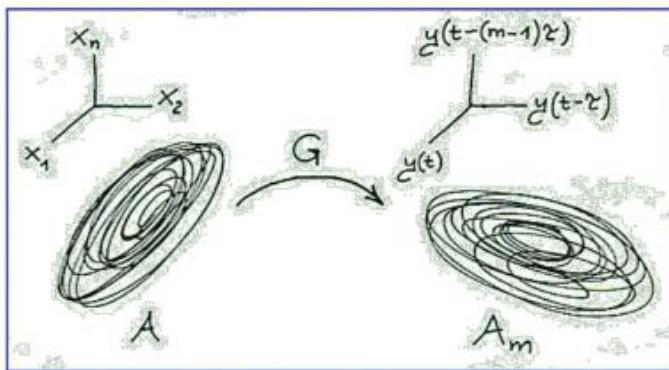
Considerando un sistema che sta lavorando su un attrattore A , di dimensione d (box counting dimension), misuriamo l'uscita del sistema, la serie nel tempo y , che avrà dimensione N. Una volta fissato m (che chiameremo embedding dimension) definiamo il vettore delle uscite ritardate :

$$S_m(t) = [y(t) \quad y(t-\tau) \quad \dots \quad y(t-(m-1)\tau)]$$

A function $G: \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^m$ is defined (implicitly)

$$S_m(t) = G(x(t))$$

Nel disegno, vediamo l'attrattore nelle variabili di stato. Se noi, dallo spazio degli stati passiamo alla ricostruzione dello spazio degli stati con gli $y(t-1, 2, \dots)$ di N dimensioni, otterremo un **Am**



descritto come in figura, che sarà magari diverso dal primo attrattore A , ma che avrà gli stessi invarianti. Dobbiamo definire τ , e il numero N dei campioni da scegliere. Da qui troveremo i misuratori del comportamento caotico. L'**embedding dimension** m che abbiamo definito prima, rappresenta lo spazio di dimensioni ridotto in cui andiamo a studiare il nostro sistema caotico : racchiudiamo un comportamento caotico molto articolato solitamente in n dimensioni, e lo

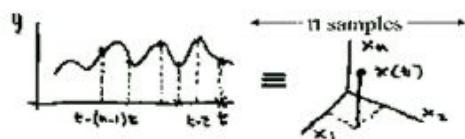
rappresento in uno spazio di dimensioni ridotte m . Le dimensioni ridotte sono più facilmente trattabili, per questo facciamo questa operazione.

Il passaggio importante è dallo strano attrattore originale, alla sua reclusione in uno spazio di dimensioni ridotte m , i cui assi sono rappresentati dalle uscite del sistema. Il meccanismo di attrazione nello spazio ridotto avrà forma diversa di quello originale, ma dal teorema di Takens, sappiamo che mantiene i parametri invarianti di quello originale.

La tecnica di rappresentazione di una serie temporale misurata come sequenza di punti in uno spazio n -dimensionale, è chiamata **time-lag embedding** (il time-lag è proprio rappresentato da τ).

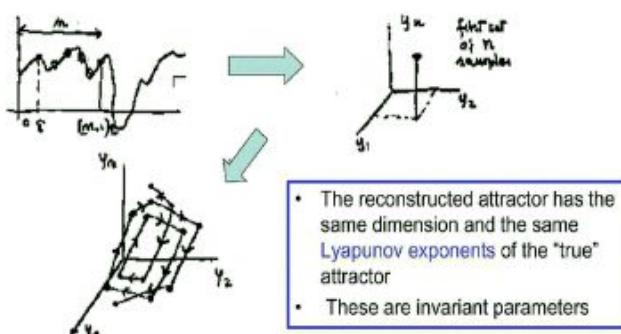
La sequenza di punti nella traiettoria della serie deve essere seguita fino a quando esauriamo il mio segnale. Se ho un mio segnale in funzione del tempo, con un certo passo di campionamento, attraverso il teorema di Taken posso ricostruire il segnale nello spazio delle uscite ritardate, e so che il mio sistema evolverà con delle traiettorie di un determinato punto, generando il meccanismo di attrazione.

Takens(1981): $x(t)$ is "equivalent" to $(y(t), y(t-\tau), \dots, y(t-(m-1)\tau))$



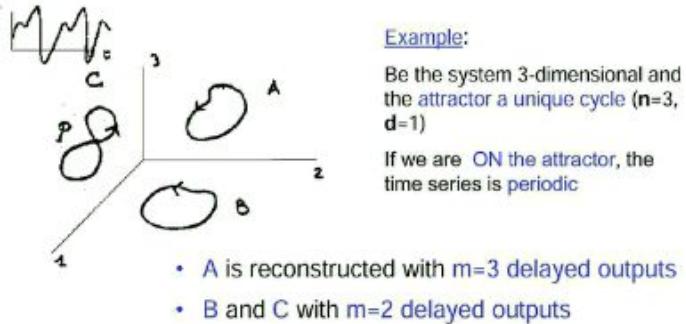
$Y = \{ \dots, y(t-\tau), y(t), y(t+\tau), \dots \}$ and the embedding dimension m , the series S of vectors (m -d) of the delayed output is constructed.

$S = \{ \dots, s_m(t-\tau), s_m(t), s_m(t+\tau), \dots \}$ where $s_m(t) = (y(t), y(t-\tau), \dots, y(t-(m-1)\tau))$



Le variabili di stato formano un groviglio A , che non conosco. Se so da questo sistema dinamico che ho una realizzazione attraverso un generale prodotto : costante moltiplicata per le variabili di stato , ho un segnale di uscita a cui ho accesso. Questo punto cambierà posizione continuamente, generando a sua volta un groviglio che ha gli stessi parametri invarianti del groviglio generato dalle variabili di stato.

Le incognite sono la dimensione di embedding, e il parametro tau.



Abbiamo il segnale y con andamento pseudoperiodico, e lo rappresento con 3 coordinate. La traiettoria è l'8 proiettato su piano 1-2 ,3-2 e 1-3. Vediamo una figura geometrica chiusa bombata. Se proviamo a proiettarla sui due piani, generando le forme A e B, vediamo delle figure che non hanno punti di connessione. Nel piano tridimensionale non c'è intersezione , ma il punto P non è in realtà un punto di intersezione , il ciclo è unico e lo vediamo se proiettato negli altri piani. L'intersezione deriva semplicemente dall'illusione ottica data dalla rappresentazione in due dimensioni.

A viene ricostruito con 3 uscite ritardate, B e C con 2 : Quando devo riprodurre un attrattore con orbite su piani diversi, ho bisogno un m di dimensione di embedding sufficientemente elevato per evitare la riconoscenza di sovrapposizioni in realtà non esistono, e 2 sarebbe una sottostima della dimensione di embedding, devo farlo con tre.

Come facciamo a capire a quale dimensione di embedding dobbiamo fermarci ? Come facciamo a capire quindi quale sia sufficiente ? Regola necessaria, ma non sufficiente, è che m sia maggiore di d . In più usiamo la regola dei **falsi vicini** (FN) : andiamo a prendere il mio segnale, lo proviamo con dimensione di embedding di 2 in questo caso , e andiamo a vedere le coppie di punti del mio segnale, di cui determiniamo la distanza euclidea. Dopo questo passo da m a 3 : Avrò una punteggiata diversa, di cui ricalcolo la distanza euclidea. Poi aumento m e faccio lo stesso : Nel momento in cui, aumentando il valore di m , e quindi di embedding , mi accorgo di un aumento sproporzionato della distanza euclidea dei punti rispetto al caso precedente, vuol dire che l'embedding al caso precedente non è sufficiente : ho dei punti che sembrano vicini, ma sono falsi vicini, in realtà sono abbastanza lontani. La scelta migliore e minima, si effettua quando all' aumentare della dimensione di embedding, la distanza euclidea non varia significativamente. Se aumenta eccessivamente, come detto, vuol dire che nel modello precedente avevo individuato falsi vicini.

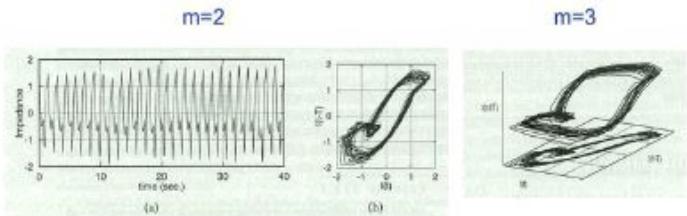
Le variabili di stato x descrivono un sistema non lineare che mi da una certa dinamica. Suppongo che il mio segnale abbia caratteristiche caotiche. L'attrattore vero non lo conosciamo, ricaviamo solamente l'attrattore ricostruito. Ho quindi un attrattore nel diagramma n dimensionale che sarà un groviglio diverso con gli stessi invarianti.

con 2 uscite ritardate ottengo B oppure C. Il concetto dei falsi vicini è andare a trovare l' embedding giusto affinché non ci siano più falsi vicini. Da 3 in poi, il valore della distanza euclidea rimane pressoché costante.

Abbiamo un teorema per cui, se assumiamo che A è l'attrattore di dimensione d , m sarà una dimensione di embedding solamente se m è maggiore di $2d$. Questa è la condizione sufficiente, ma risulta più utile e facile trovare una minore dimensione di embedding m compresa fra d e $2d$.

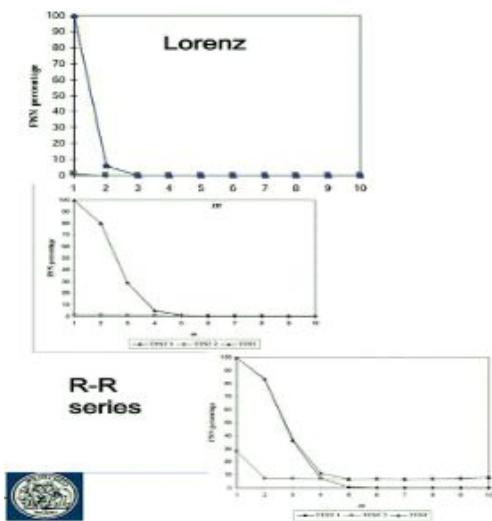
Negli esperimenti reali ricordiamo che d , dimensione dell'attrattore , uno dei due parametri invarianti, non è conosciuta a priori : Il teorema di embedding afferma che , se l'attrattore è un attrattore di bassa dimensione, allora possiamo ricostruire la dimensione ridotta di embedding (dobbiamo però trovarla facendo diversi tentativi).

In figura, è rappresentato il battito cardiaco di uno scarafaggio. Inseriamo un elettrodo sulla corazza, e otteniamo un segnale con un valore di embedding uguale a 2 : otteniamo una proiezione completamente diversa, e sicuramente insufficiente rispetto all'utilizzo di embedding uguale a 3. La figura con embedding uguale a 3 è 3D, struttura più complessa rispetto a $m=2$. Tramite i metodi dei falsi vicini possiamo determinare la dimensione corretta di embedding, non possiamo capirlo a occhio nudo.



Quindi i passi da effettuare sono :

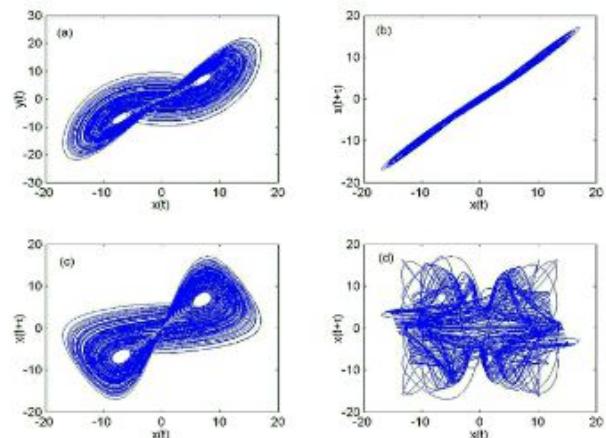
1. La traiettoria (orbita) viene ricostruita in uno spazio di dimensione m
2. L'operazione viene ripetuta con $m+1$
3. Viene calcolata la distanza euclidea tra un punto e tutti gli altri
4. La percentuale di punti chiusi (distanza minore di una soglia prefissata) è calcolata con m e con $m+1$
5. Se due punti sono vicini in m a causa dell'effetto della proiezione, non lo saranno in $m+1$
6. Continuiamo ad aumentare m finché non viene trovata la dimensione corretta



Nei grafici vediamo come , all'aumentare del numero di embedding, diminuisce il numero di falsi vicini non rilevati. La dinamica è abbastanza semplice, con $m = 3$ riusciamo ad effettuare la nostra ricostruzione.

Siamo quindi riusciti a definire il primo parametro, m , 'numero di embedding. Ora dobbiamo definire il secondo, altrettanto importante, rappresentato dal passo di campionamento τ .

In accordo con la teoria, quasi tutti i valori di ritardo possono essere usati per la ricostruzione del nostro attrattore, in pratica, alcuni valori lavorano meglio di altri. Possiamo vederlo chiaramente in questo esempio :



Vediamo l'attrattore di Lorenz, nelle diverse figure, in forme di ottima visibilità e non. La migliore visibilità risulta essere sicuramente in a) (attrattore originale) e in c) , in cui abbiamo usato un attrattore $\tau=15$. Nelle immagini b) e d), in cui ho usato τ rispettivamente uguale a 1 e a 200, non colgo la dinamica del sistema. Per τ uguale a 15 vedo una dinamica più vicina. Con τ uguale a 200 troppo caotica. Quale uso ?

Sono stati promossi diversi metodi empirici per identificare il più appropriato valore di time-lag :

① Primo zero della funzione di **autocorrelazione** (o altri valori specifici : 1/e, 0,5 e 0,1) : al primo zero ho un numero di campioni di ritardo per cui il campione non ha correlazione con se stesso. Quindi vado a prendere quel τ di ritardo che non viene influenzato dalla dinamica lineare del mio segnale. Però, è anche vero che questo riguarda una caratteristica della dinamica lineare, non lineare, quindi dovremmo :

② Prendere il primo minimo associato alla funzione di **mutua informazione**. Questa viene chiamato equivalente della funzione di autocorrelazione per i sistemi non lineari.

$$\gamma_{xx}(\tau) = E[x_n^* \cdot x_{n+\tau}]$$

$$I(\tau) = \sum_{n=1}^N P(x_n, x_{n+\tau}) \cdot \ln \frac{P(x_n, x_{n+\tau})}{P(x_n) \cdot P(x_{n+\tau})}$$

Quando lavoriamo sulla mutua informazione anche per la statistica determinante usiamo la mutua informazione rispetto alla funzione di autocorrelazione. Sulla sinistra vediamo rispettivamente la funzione di autocorrelazione e di mutua informazione.

Abbiamo risolto il primo problema. Analizziamo il segnale in uno spazio di embedding, il cui tau di campionamento lo troviamo con le due alternative proposte prima. Abbiamo quindi determinato i due parametri essenziali per visualizzare il big attractor in uno spazio limitato di embedded. Stiamo studiando il caos deterministico, dobbiamo studiare fenomeni che comunque, in fin dei conti, sono deterministici. Ecco che per vedere se abbiamo determinismo, usiamo un test basato sui **dati surrogati**

Dobbiamo partire da un'ipotesi nulla : rappresenta l'ipotesi che vogliamo confutare. L'ipotesi contro cui vogliamo andare, che i nostri dati sono generati da un processo lineare stocastico. Dobbiamo dimostrare che la struttura di una serie è **inconsistente con le ipotesi di linearità**, così che i modelli lineari siano insufficienti per spiegare i dati della serie originale.

I dati surrogati sono ottenuti dai dati originali, cambiandone opportunamente i connotati a seconda delle esigenze che richiedo. Se ho un mio segnale di cui faccio la trasformata di Fourier, e successivamente lo spettro di potenza, avrò potenze associate al picco di LF, HF etc. Un segnale surrogato mantiene lo stesso spettro di ampiezza, ma vengono **randomizzate** le fasi : le fasi vengono moltiplicate per un rumore bianco: voglio ottenere un segnale che ha la stessa ampiezza, ma fasi diverse, tramite un'operazione di distruzione. Distruggendo le relazioni di fase, ottengo un segnale morfologicamente molto diverso, ma che mantiene la stessa caratteristica di ampiezza. Il segnale diventa abbastanza vicino a un segnale casuale avendo randomizzato le fasi. Vado quindi a vedere se il mio segnale surrogato come è cambiato

Voglio vedere che ci sia una non linearità assoluta : unico caso in cui esiste caos, questo non vuol dire che tutti i sistemi non lineari sono caotici. Tutti i sistemi caotici sono però non lineari.

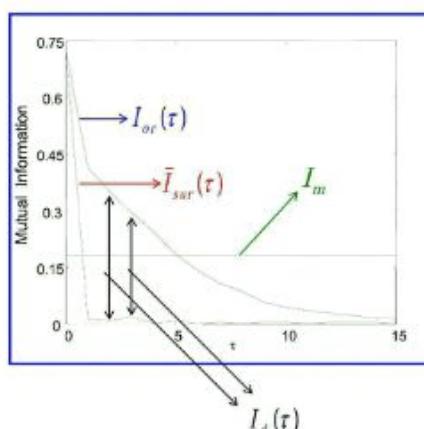
I dati surrogati sono quindi dati che condividono con la serie originale alcune proprietà lineari di

$$\bar{I}_{sur}(\tau) = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M I_{si}(\tau)$$

$$I_d(\tau) = I_{or}(\tau) - \bar{I}_{sur}(\tau)$$

$$I_m = \frac{1}{T} \sum_{\tau=1}^T I_{or}(\tau)$$

$$\Delta I_{\%}(\tau) = \frac{I_d(\tau)}{I_m}$$



Facciamo la differenza fra valore originale e surrogato : se il segnale originale fosse un processo stocastico, randomizzare le fasi mantenendo certe caratteristiche, non cambia la mutua informazione. La mutua informazione viene cambiata solo se il segnale è originariamente deterministico, cambiando in maniera significativa la mutua informazione. Tau per tau andiamo a vedere la differenza con il valore originale. in

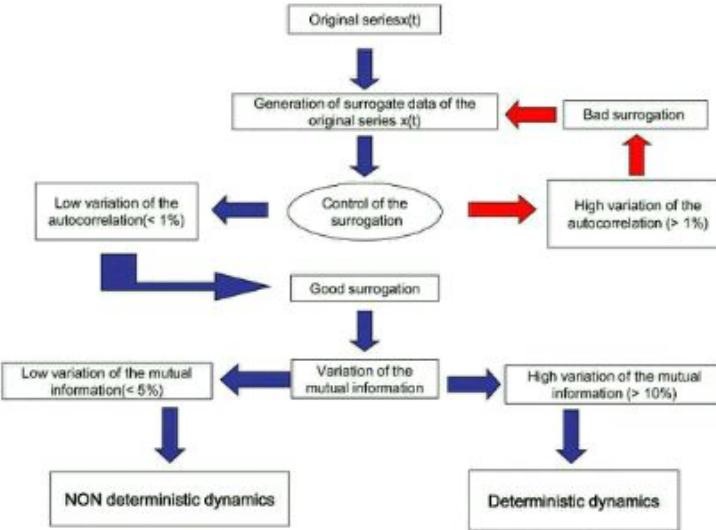
questo caso c'è un caos deterministico.

Abbiamo vari modi di generare i surrogati, sicuramente la randomizzazione della fase è il più gettonato.

In figura vediamo un Flow chart che mi guida verso l' individuazione di due possibili outcomes : il mio segnale ha una dinamica deterministica, il mio segnale non ce l'ha. Il loop importante è capire se c'è bassa variazione dell'autocorrelazione, quindi buona surrogazione.

RIASSUNTO

Stiamo analizzando metodi di analisi di serie temporali di segnali di natura biologica. Per misurare al meglio la complessità dei sistemi biologici l'approccio del caos deterministico è quello che si presta meglio : i sistemi caotici deterministici hanno certamente un elemento di complessità.



Per questi sistemi, basta una non linearità per perdere la semplicità computazionale : fenomeni molto semplici possono diventare molto complessi. Andiamo a finalizzarci sull'approccio non lineare di sistemi complessi biologici, dove il paradigma del caos deterministico ha avuto un certo successo. Stiamo parlando di classi di modelli molto particolari che danno luogo a questo caos deterministico. Lo possiamo descrivere con equazioni deterministiche, ma nelle variabili di stato , nel diagramma degli stati, il modello è deterministico, utilizzo equazioni matematiche ben definite, ma la traiettoria del mio sistema evolverà con uno strano attrattore. Vado a vedere come la punteggiata formi uno strano attrattore, non semplice. Tutti i sistemi che hanno uno strano attrattore sono sostanzialmente sistemi caotici.

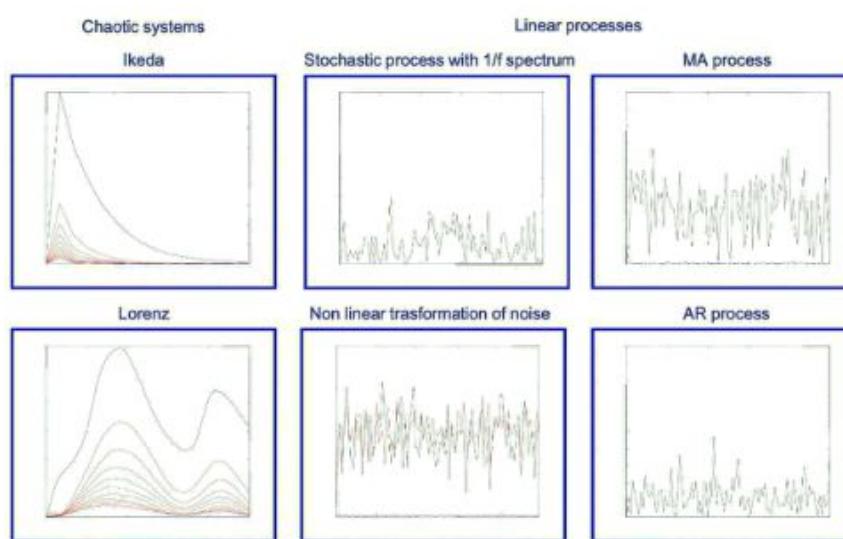
Il sistema caotico è definito da variabili di stato, e se plotto nell'iperspazio n dimensioni delle variabili di stato, avrò un punto che si muoverà nell'iperspazio formando le traiettorie del mio sistema. Per gli strani attrattori queste traiettorie non sono sempre le stesse, seppur molto vicine tra di loro. Stiamo studiando un sistema sotto forma di variabili di stato secondo la filosofia di base della teoria dei sistemi, e al variare del tempo, il mio sistema farà delle traiettorie all'interno dell'iperspazio delle variabili di stato. Molte volte non conosciamo l'attrattore, il teorema di Mané-Takens mi dice che conoscendo y, che deriva dalla realizzazione delle variabili di stato di questo sistema dinamico generico, operando un semplice campionamento rispettando il teorema di Shannon, possiamo ricostruire alcuni parametri invarianti dell'attrattore vero, partendo dall'attrattore ricostruito sulle uscite ritardate.

Abbiamo poi visto il metodo dei falsi vicini, per elevati valori di m i falsi vicini tenderanno a scomparire.

Prendo quindi un certo numero di uscite ritardate, scelgo un campionamento che prenda il mio segnale, faccia la mutua informazione o autocorrelazione, purchè diminuiscano i meccanismi di interazione lineare già insiti nel mio segnale.

Abbiamo visto diversi modi di surrogare i dati. Ne abbiamo in generale 3. Sono metodiche in cui andiamo a prendere il segnale, ne facciamo la trasformata di Fourier, e arriveremo allo spettro delle ampiezze e delle fasi. Manteniamo lo spettro delle ampiezze, ma randomizziamo le fasi :

moltiplichiamo la fase per un numero casuale : il mio segnale cambia, cambiano le caratteristiche di fase. Se ci fosse stato un determinismo, questo è stato cambiato completamente. Un segnale con la stessa ampiezza, e le fasi randomizzate, non è più il segnale originario. Se il segnale avesse contributi stocastici, randomizzare le fasi non cambia nulla. Se il segnale è deterministico, questo cambia nettamente. I dati surrogati partono da un dato originario, e randomizzano quindi con un shuffling, un'altra caratteristica del mio segnale. Questo fatto mi dice che, avendo individuato il segnale, e avendone determinato una dimensione di embedding corretta, ho una rappresentazione del mio segnale. Ne randomizzo le fasi, e vedo che il sistema è significativamente cambiato in termini di variazione percentuale della mutua informazione. Si fa la media del dato originario su un certo numero di campioni, un certo numero di bin. Se ne possono prendere 10 o 50, per avere una migliore significatività statistica. Con la variazione della mutua informazione, vediamo la differenza tra originale e fase randomizzata rispetto alla mutua informazione : valutiamo la differenza percentuale della mutua informazione nella formula finale.

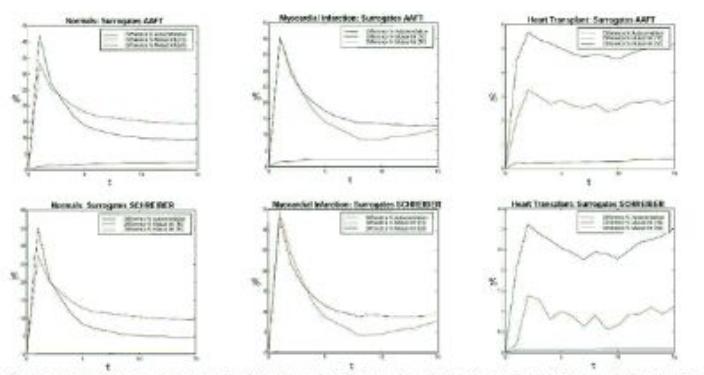


In figura, vediamo come, nel sistema ottico di Ikeda, sentiamo parlare di sistemi caotici, e possiamo vederlo dalla traiettoria delle variabili di stato. Vediamo come, la variazione della mutua informazione viene indicata nell'asse delle ascisse, e in y la variazione per ogni bin della funzione di autocorrelazione : sia mutua informazione che autocorrelazione, vengono significativamente modificate dalla randomizzazione delle fasi.

Se prendiamo invece un processo stocastico, non cogliamo nell'andamento della mutua informazione una variazione così elevata, ma abbiamo una fluttuazione : non siamo in un sistema caotico, non abbiamo grande variazione. Stessa cosa vale per i processi MA e AR, che sono processi stocastici. Stocastici erano stocastici rimangono. Anche nella trasformazione non lineare del rumore non vediamo questa forte variazione. Vediamo che i processi stocastici vengono separati molto bene rispetto ai sistemi caotici mediante la randomizzazione delle fasi.

La cosa che a me interesserebbe, è verificare la caoticità e poi fare le misure. In figura vediamo l'analisi del **segnale di variabilità cardiaca** in soggetti normali, in soggetti colpiti da infarto al miocardio e in soggetti con cuore trapiantato.

Abbiamo diversi metodi di surrogazione, ma ignoriamo questo aspetto. Come vediamo, i pannelli sopra e sotto sono molto simili. Cosa succede ? vediamo che in blu abbiamo la funzione di autocorrelazione, e vediamo come questa non cambi moltissimo, ma rimane sempre molto bassa. In soggetti normali abbiamo un picco abbastanza significativo in termini percentuali della mutua informazione. Nel soggetto normale, abbiamo un comportamento molto più vicino a quello caotico. Nel soggetto con infarto al miocardio abbiamo un andamento un po' meno caotico. Le linee diverse indicano la



Surrogate data generated with the AAFT method (top) and with the Schreiber's algorithm (bottom).

RED: MI computation with 10 bins, BLACK: MI computation with 50 bins, BLU: ACF

media su diversi bin : quello che cambia è l'andamento in fase di decadimento, e il valore a cui si attesta il cuore trapiantato. Nel trapiantato rimane tutto abbastanza alzato, le caratteristiche caotiche sono tutte da dimostare. Nel soggetto normale siamo portati a pensare a sistema caotico. Nel soggetto con infarto vediamo caratteristiche caotiche che vengono leggermente meno, e vanno a scomparire nel soggetto con cuore trapiantato.

Quindi possiamo rifiutare l'ipotesi nulla in questo caso: il segnale di variabilità cardiaca non è generato da un processo stocastico : Abbiamo visto che nel soggetto normale l'HRV ha un determinismo di origine caotica, e potrebbe esserci utile. Per quali altri segnali biologici possiamo rifiutare l'ipotesi nulla ? Considerandoli quindi segnali deterministici e non lineari ? Qui ci sono vari lavori, riportati in letteratura. Molte persone hanno studiato il segnale del cammino, che presenta caratteristiche caotiche o frattali. Abbiamo visto che questo paradigma può giocare un certo ruolo. Abbiamo anche il segnale elettromiografico, e altri segnali di variabilità cardiovascolare. Ma per EEG ? riguardo a questo segnale abbiamo una cosa importante da sapere. Tutta la teoria del caos deterministico deriva dall'approccio dei fisici, che hanno studiato la luce laser, meccanismi a loro familiari, attraverso il concetto del caos deterministico. I fisici sono abituati a lavorare su dimensioni molto complesse. Noi, ci augureremmo che la dimensione del nostro caos fosse di bassa dimensione : low chaotic : con bassa dimensione del caos avremmo pochi parametri, le variabili di stato che studiamo potrebbero essere poche. Se fossero tante, diventa difficile capire come le variabili di stato possano descrivere un sistema caotico. Le variabili non devono quindi essere troppe, e ci auguriamo che, per correttezza formale, e per un maggiore collegamento di questo aspetto teorico con le parti applicative, il sistema sia di bassa dimensione. Sarebbe bello arrivare al massimo a 10 dimensioni. Molte volte, sistemi anche molto complessi, hanno un numero di variabili di stato ridotto : caos di bassa dimensione. Sono più facilmente interpretabili, e snaturiamo meno la realtà fisica. Per l'EEG possiamo immaginarci quante siano le variabili di stato da considerare. Nessuno finora è riuscito a dimostrare che l'EEG sia generato da un processo caotico, proprio per l'alta complessità del caos. Quando il segnale di caos è basso dimensionale, riusciamo a gestire bene la presenza di rumore, quando il sistema è di alta complessità è difficile capire il contributo di ogni variabile di stato. Questo è il motivo per cui dobbiamo operare in sistemi caotici basso dimensionali. L'unica cosa dimostrata, fu un comportamento caotico nella patologia dell'EEG : epilessia, in quel caso l'EEG diventa di bassa dimensione caotica. La complessità del sistema si riduce drasticamente.

Abbiamo lasciato in sospeso il problema dell'invariante, problema forse principale. Abbiamo detto che, il teorema di Takens, dato un sistema dinamico, ci permette di ricostruire i parametri invarianti tramite un segnale opportunamente considerato.

Un parametro è la **dimensione frattale** (dimensione vuol dire, visualizzando l'attrattore, capire il valore m , capire se è alto dimensionale o basso dimensionale, caratteristica geometrica dell'attrattore). Queste sono le tipiche caratteristiche del caos. Vediamo un metodo per misurare la dimensione del mio attrattore partendo dalla serie temporale. La dimensione d dell'attrattore A , è esattamente collegabile alla dimensione dell'attrattore ricostruito. Però, se conosciamo una dimensione m , d può essere calcolata come la dimensione correlata, determinando la serie temporale che definisce l'attrattore ricostruito.

Prima definizione di dimensione, dimensione di correlazione, solitamente non conosciamo ne d ne m . Abbiamo quindi una procedura empirica che calcola la dimensione di correlazione per un set di valori crescenti :

$$C_m(r) = \frac{\# \text{ pairs}(y_m(i), y_m(j) \text{ t.c.} \| (y_m(i) - y_m(j)) \| < r}{\# \text{ pairs}(y_m(i), y_m(j))}$$

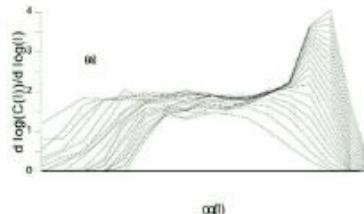
Al numeratore, troviamo il numero di paia di punti, i e j , tali che la loro distanza euclidea sia minore di r , diviso le coppie prese. Troveremo una funzione al variare di r in uscita. Questo riguarda l'esempio dell'attrattore di Lorenz.

Nell'attrattore di Lorenz, per r piccoli, la funzione scala con r secondo una formula:

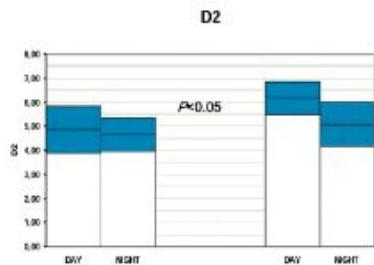
$$\log C_m(r) = d \log r + \alpha$$

Vuol dire che, la pendenza, se inseriamo in una scala questi valori di r e di $\log C$, da proprio una stima della dimensione di correlazione d . Se quindi raccordiamo la curva otteniamo :

The curves defined by
 $\Delta \log C_m(r)/\Delta \log r$ as a function
of $\log r$ give the estimation
of the dimension ($d = 2.06$)



Vediamo che abbiamo un andamento di questo tipo, con andamento costante centrale, d dovrebbe valere 2.06. Il calcolo della dimensione di correlazione viene fatto applicando quella determinata formula.



Se andiamo a prendere la dimensione di correlazione D2 (fatta su un paio di punti, per questo il 2). Abbiamo un primo esempio a sinistra di popolazione di soggetti con infarto miocardio acuto, e a destra una popolazione di soggetti normali. Vediamo come la D2 con infarto al miocardio, è attorno a 5, un pochino meno rispetto ai soggetti normali. Molte volte la patologia è una diminuzione di caos. Vediamo che nel soggetto normale siamo a valori di 6 : superiori al soggetto patologico. Nel caso del soggetto patologico, non abbiamo grande variazione tra giorno e notte, cosa che si

presenta nel soggetto normale invece. Nel soggetto normale abbiamo maggiore caos durante il giorno. Questo perché durante la notte, i ritmi sono molto più stabili, meno erratici. Durante la notte abbiamo anche il picco respiratorio molto evidente. Nella bilancia simpato vagale, di notte, la parte vagale si impone. Ragionevole pensare che durante la notte D2 diminuisca significativamente.

D2 definisce la complessità geometrica dell'attrattore

La seconda componente invariante, è rappresentata dagli **esponenti di Lyapunov** : parametri molto importanti. Il calcolo del primo (massimo) esponente di Lyapunov è legato alla serie temporale :

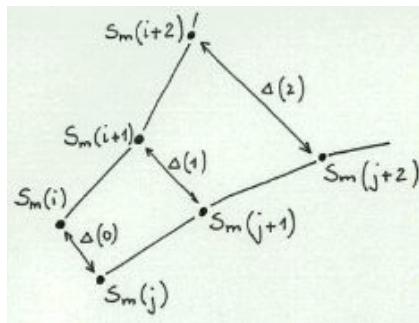
- Molto importante, in quanto L1 caratterizza le dinamiche del sistema
- Possibile anche calcolare lo spettro totale degli esponenti.

Fissato m , possiamo costruire la serie delle uscite ritardate. Andiamo a prendere di questa due campioni, la cui distanza è talmente piccola da poter essere considerata infinitesimale.

Attraverso la funzione, che rappresenta l'evoluzione nel tempo della distanza tra i due punti considerati. Per piccoli tempi, ci aspettiamo che il Δ evolva secondo la seguente espressione :

$$\Delta(t) \cong \Delta(0) \exp(L_1 t)$$

Where L_1 is the first Lyapunov exponent LE.



Se andiamo a vedere i punti, ne prendo due , i e j. Andiamo a vedere questi due valori, che potrebbero essere campioni più o meno vicini. Dopo un certo periodo di tempo vediamo cosa succede all'istante $+1$, $j+1$ e $i+1$. Abbiamo due traiettorie, j e i. Queste due traiettorie possono essere parallele, convergenti , o divergenti come in questo caso. Cosa associo al concetto di traiettoria ? il concetto di **esponente**, costante di tempo con cui converge o diverge : vedo l'istante di tempo sotteso a una determinata curva. La funzione che rappresenta l'evoluzione temporare della distanza Δ tra due istanti temporali può essere

tempore della distanza tra due punti temporali può essere
estratta. Ci si aspetta che evolva con andamento esponenziale, come visto nell'esempio precedente.
Il caos tenderà a farle divergere le mie curve. In divergenza intendiamo coefficiente di Lyapunov
positivo : Condizione forte necessaria e sufficiente del sistema caotico è l'esponente di Lyapunov
positivo.

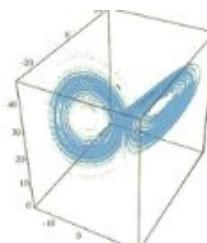
L'idea è ricavare tutti gli esponenti di Lyapunov , che determineranno il numero di gradi di libertà. Avrò m coefficienti di Lyapunov, fino L_m . Dobbiamo vedere come sono questi coefficienti, se ne abbiamo almeno un positivo vuol dire che c'è caos.

Andando a prendere coppie di punti che evolvono in una certa maniera nel tempo, ed essendo tanti nell'attrattore, dovremo fare delle medie e cose di questo genere. **Kaplan e Yorke** hanno fatto una congettura : hanno generato un link tra la dimensione frattale/correlazione, e lo spettro LE (degli esponenti). k è il masimo intero per cui la somma degli esponenti più elevati rimane non negativa. Determino tutti gli esponenti di Lypunov, e li ordino in ordine decrescente :

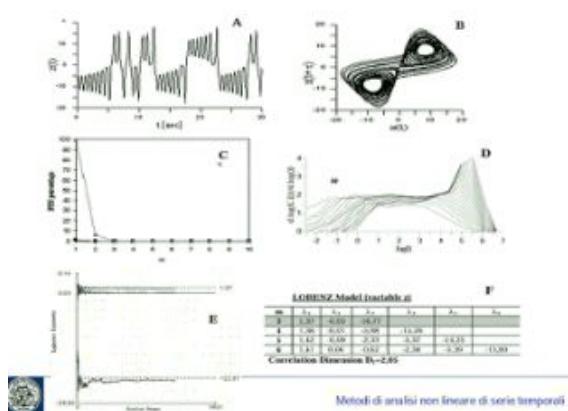
$$d_{KY} = k + \frac{L_1 + L_2 + \dots + L_k}{|L_{k+1}|}$$

Se andiamo a vedere questo sull'attrattore di Lorenz, vediamo che gli esponenti di Lyapunov valgono così. Vediamo come l'attrattore di Lorenz sia proprio da libro di testo, rispetta tutte le regole : abbiamo un esponente positivo, abbiamo un esponente che vale 0 : traiettoria parallela.

Example: Lorenz estimation ($n=3$).
 exponents $\lambda_1=0.905$, $\lambda_2=0$, $\lambda_3=-14.57$.
 for $k=2$ we have $d_{KY}=2+0.905/14.57=2.062$
 which is the fractal dimension
 of the Lorenz attractor.



L'insieme degli esponenti da luogo a un comportamento caotico. Proseguendo sulla congettura, k



Se questo è l'attrattore di Lorenz, abbiamo l'equazione della funzione di Lorenz. Vediamo bene la dinamica dell'attrattore. Con il metodo dei falsi vicini vedo che 3 è la dimensione di embedded. Calcolo anche la dimensione di correlazione, vedendo che vale 2.06

- ❖ A : Misuriamo la serie temporale
 - ❖ B : L'attrattore viene ricostruito con il metodo

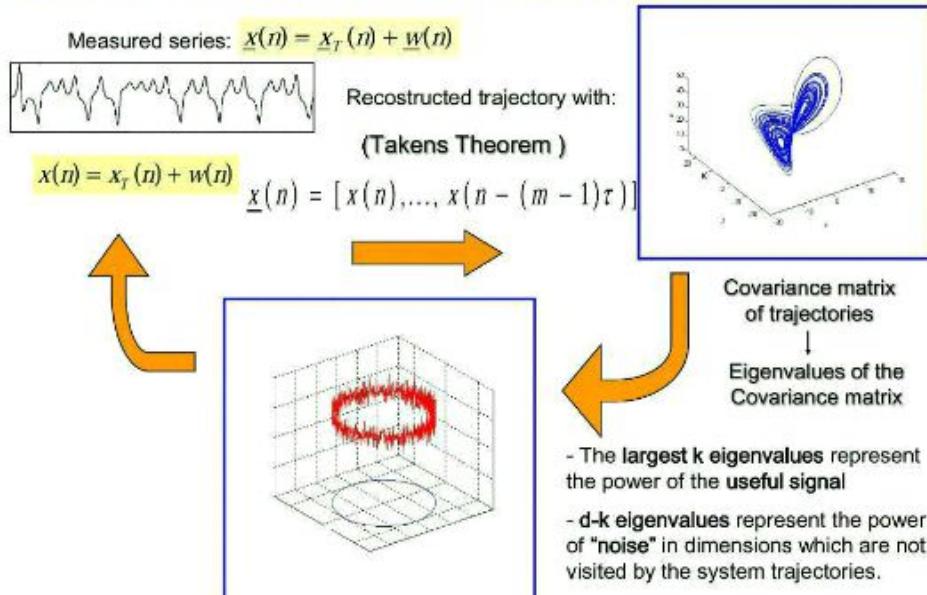
delle coordinate ritardate. L'attrattore ricostruito è simile a quello originale. Tau è la ricostruzione dell'intervallo

- ❖ C : La dimensione di embedding si stima con il metodo dei falsi vicini
- ❖ D : Viene calcolata la dimensione di correlazione. La regione flat da un valore di D2 pari a 2,06
- ❖ E : Viene stimato lo spettro degli esponenti di Lyapunov
- ❖ F : Calcolo degli esponenti per diversi valori di m

Nella tabella finale F, la prima riga mette in evidenza la dimensione di embedded pari a 3. Gli esponenti sono leggermente diversi da quelli di prima. In tutti questi calcoli, non abbiamo assoluta precisione, nel calcolo degli esponenti dobbiamo fissare dei criteri, ad esempio il numero di bin. Abbiamo delle arbitrarietà che dobbiamo ricordare in questa disciplina. Non possiamo usare pochi campioni, per avere affidabilità statistica dobbiamo usare tanti campioni. Determinare infatti il caos su 10 secondi è impossibile, dobbiamo vedere il numero di campioni , e il campionamento nel tau scelto in base allo scostamento massimo della mutua informazione. Abbiamo tutti parametri utili per orientarci.

Possiamo avere presenza di **rumore**. Se sommiamo rumore all'attrattore di Lorenz, alcuni esponenti spuri di Lyapunov potrebbero essere dovuti al rumore : dobbiamo prima ridurre il rumore, e poi calcolare i parametri di nostro interesse. Vediamo come il rumore sia a volte un elemento abbastanza importante da non trascurare.

Non linear filtering based on local projection

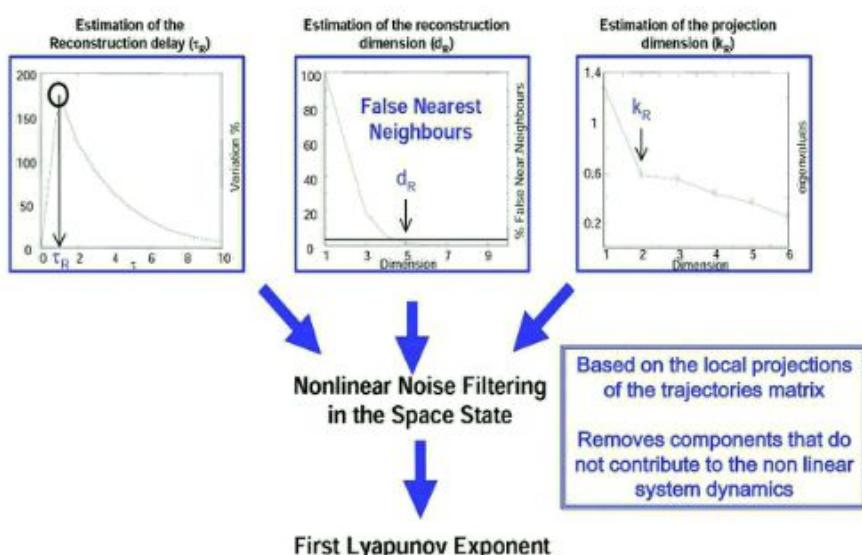


Cerchiamo ora di capire come ridurre il rumore. Questo è un fattore importante per noi. Siamo abituati, prima di fare misure di parametri, a sottoporre il nostro segnale a un filtraggio numerico tradizionale. Questo, per la teoria del caos deterministico, non funziona, o molte volte funziona negativamente. Non siamo portati a ragionare in questo modo, e ho la sensazione di distruggere informazioni dell'attrattore. Dobbiamo cambiare idea, con un filtro FIR potremmo introdurre forti distorsioni nelle evoluzioni dinamiche dell'attrattore.

Mettiamo **ortogonale** il rumore rispetto al segnale :

Bisogna operare con i piedi di pimbo : ciò che è consigliabile è partire dall'attrattore di Lorenz, supponendo che a questo si è aggiunto un rumore. Quindi ricostruiamo nello spazio di

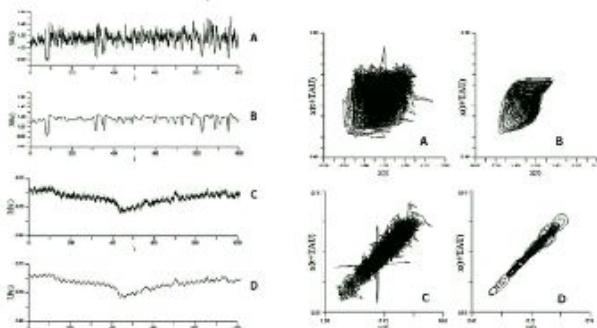
embedding il mio segnale (dopo aver ovviamente determinato il parametro tau, e avere effettuato la stima ottima di costruzione delle dimensioni con computazione di m), e mi augurerei di avere l'informazione utile come fosse un cerchio, e il rumore ortogonale ad essa (come nella figura sopra). Chiaro che proiettando su in piano apposito posso eliminare tutto il rumore. Tutto quello ortogonale agli assi specifici è rumore. Supponiamo che tutto il rumore, in virtù delle operazioni fatte, riesca ad essere completamente ortogonale , e possa quindi facilmente eleiminario. Con il metodo delle componenti principali, vedo tutti i valori della matrice corrispondente, e vedo che possono essere uguali al numero della dimensione del mio attrattore, valutando quali di questi autovalori siano relativi al segnale, e quali al rumore. I principali (k di d) sono significativi del segnale, gli altri, $d-k$, sono rumore.



Dobbiamo operare in questa maniera per filtrare un segnale, compiendo un filtraggio nello **spazio degli stati** (Schraiber). Avremo il nostro spazio delle uscite (iperspazio) con tutto l'insieme delle traiettorie. Egli ha suggerito di prendere tutti i campioni dell'attrattore, dividerli alcune decine di questi intorni, in cui un campione, al centro (centroide), governa da 50 a 100 campioni almeno. Abbiamo quindi effettuato una segmentazione , andando a prendere degli ipervolumetti nello spazio degli stati, in cui abbiamo un centroide e un certo numero di campioni. Si ricopre così l'intero attrattore tramite questi ipercubi.

All'interno di ognuno di questi sottodomini, applicando il metodo delle componenti principali, calcoliamo gli autovalori delle matrici. Possiamo avere certi andamenti degli autovalori come espresso in figura. Gli autovalori a destra nell'ordinamento decrescente possiamo non considerarli, utilizzando , ad esempio, i primi 4 autovalori considerati significativi, gli altri sono rumore. Dopo questo facciamo il metodo delle PCA. Troviamo una dimensione che , a seconda della dimensione del sistema delle componenti principali, individua un certo numero di autovalori. In questo caso operiamo una scelta arbitraria di k valori significativi, ritenendo tutte le altre, componenti rumorose da eliminare ortodonalni rispetto alle prime.

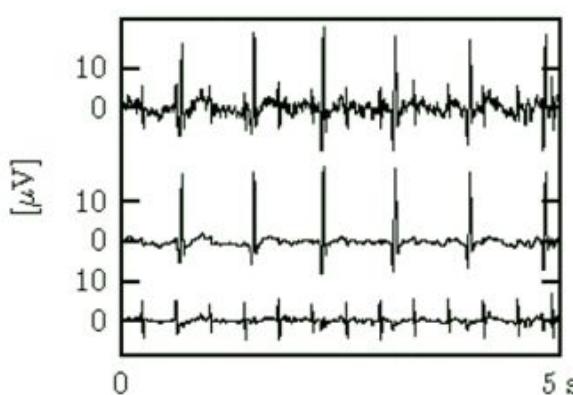
- **Normal and transplanted HRV**



Questi campioni nel cubo, dopo il metodo delle PCA, saranno orientati in modo leggermente diverso, secondo 3 soli autovalori. Arriverò arbitrariamente a un risultato che troviamo a sinistra : Vediamo il soggetto prima e dopo il filtraggio. A prima B dopo, C prima, D dopo. Il filtraggio è stato operato nello spazio degli stati, non nel dominio delle frequenze. Operando in questo modo quasi complesso e arbitrario, otteniamo il grafico B,

dove vediamo un meccanismo più caotico, con traiettorie prese dal mio segnale che sembrano davvero essere di regime caotico e visibili solo dopo l'operazione di filtraggio.

Per il C abbiamo il caso di segnali provenienti da cuore trapiantato. In questa situazione, anche dopo l'operazione di filtraggio, non abbiamo un strano attrattore che risalta nonostante il filtraggio : il cuore trapiantato funziona con un meccanismo meno caotico del cuore normale.



In questo esempio a sinistra, separo segnale ECG materno da quello del feto. Devo effettuare questo tipo di filtraggio per farlo. Alla registrazione, ottengo un segnale addominale con attività materna e fetale. Abbiamo una somma dei due effetti. Sempre con questo approccio possiamo, prendendo l'insieme della dinamica delle traiettorie dei campioni nello stato costruito, separare i due contributi, operando con autovalori più significativi, che sono quelli del segnale materno. Possiamo fare una differenziazione molto importante e decisa dei due segnali.

RIASSUNTO

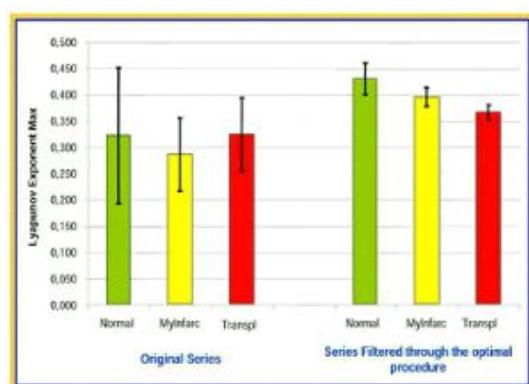
Il concetto **d** di dimensione, quantifica la geometria del nostro attrattore. Dimensione molto bassa significa che il caos è meno complesso. L'altro invariante, più dinamico, sono i coefficienti di Lyapunov.

Quello dei dati surrogati, è un metodo che va davvero a verificare se il mio sistema è deterministico o no. Manteniamo inalterata l'ampiezza della trasformata di Fourier, e randomizziamo le fasi. Il segnale è cambiato rispetto a quello di prima, fortemente, in quanto ho tagliato via tutte le relazioni di fase.

Il determinismo caotico lo vado a misurare con il parametro geometrico, la dimensione, e con quello dinamico, gli esponenti.

Per la seconda definizione di dimensione, plottiamo gli **r**, applichiamo un doppio logaritmo, e la pendenza della retta rappresenta **d**. Il valore costante nella curva ci dovrebbe dare il valore di **d**.

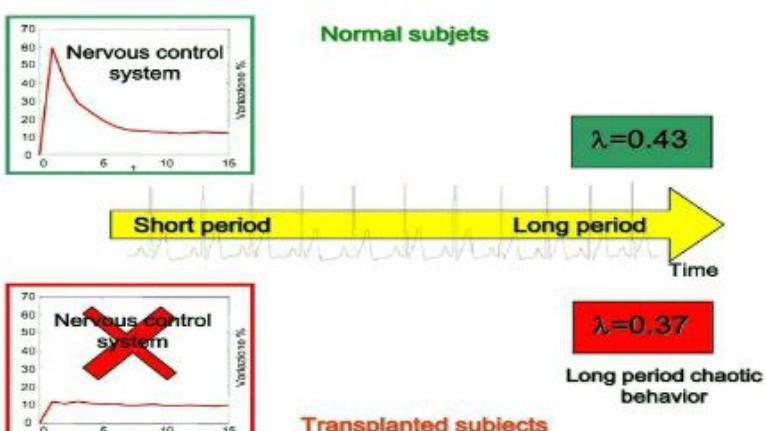
Abbiamo preso alcune decine di soggetti normali, con infarto al miocardio acuto e con invece cuore trapiantato. Nella prima parte del grafico, dove ho i segnali originali ancora non filtrati, trovo sovrapposizione nei 3 casi, a causa della presenza di rumore. Se invece riesco a compiere il filtraggio descritto prima, vediamo come nel soggetto normale, l'esponente di Lyapunov è più elevato e diminuisce gradualmente con la patologia. Se il meccanismo di divergenza è meno netto, il sistema è meno caotico : ciò significa che il determinismo caotico è molto più evidente nel fenomeno di variabilità cardiaca nel caso di cuore sano rispetto a quello patologico.



Per quanto riguarda la variabilità cardiaca, vediamo il grafico della percentuale della mutua informazione al variare di tau : Nel caso del soggetto normale vediamo davvero un meccanismo caotico, con una variazione molto ampia che tende ad arrivare a una variazione costante. Nel caso del cuore trapiantato non esiste questo pattern significativo del caos.

La novità dello studio di fenomeni di questo tipo tramite l'approccio del caos deterministico,

sembra davvero apparentemente destabilizzante e innovativo rispetto alla tradizione. Nel meccanismi di controllo dell'heart rate sul breve periodo legati al caos individuiamo quindi erraticità legata a meccanismi non lineari (fino a prima RR li consideravamo lineari calcolando LF e HF). Con questo tipo di approccio caotico deterministico, abbiamo anche invece un meccanismo di tipo non lineare che genera delle sequenze di RR secondo un andamento caotico, non prevedibile, fortemente sensibile alle condizioni iniziali, che genera uno strano attrattore.



Abbiamo segmentato anche un lungo periodo. Nel cuore trapiantato, sostanzialmente, riusciamo a trovare su serie temporali molto lunghe un valore positivo di esponenti di Lyapunov. Quindi, nel cuore trapiantato, può ancora sopravvivere un comportamento caotico. Nella mutua informazione sembrano esserci meccanismi diversi di variazione cardiaca : in uno abbiamo il sistema nervoso autonomo che gioca un ruolo fondamentale, mentre nel cuore trapiantato incontriamo un sistema denervato.

Per concludere, dobbiamo fare attenzione a tutte le elaborazioni che facciamo, in quanto anche un filtro passa basso potrebbe distruggere tutte le informazioni che abbiamo. Il modello caotico è molto articolato, abbiamo bisogno di un numero di dati effettivamente elevato, e non possiamo sovraccampionarlo , non otteniamo un aumento di informazione.

Notes:

Non linear determinism

Preprocessing

A suitable preprocessing for the linear analysis (e.g.: classical spectral analysis) can introduce strong distortions in the signal and modify or eliminate the NON linearity present in the signal

Normal subjects

Peak of variation in the MI with low values of $\tau \Rightarrow$ NON linear relations between close heart beats .

Transplanted subjects

Lack of the peak of variation in the MI with low values of $\tau \Rightarrow$ decreased non linear relations between close heart beats \Rightarrow loss of speed and adaptability of the control system due to the surgical denervation.

Maximal Lyapunov exponent

After the filtering and reconstruction procedure, it is always possible to compute the maximum Lyapunov exponent.

it always assumes a positive value \Rightarrow the cardiovascular control system on the long period has a chaotic nature for all the patient categories.

9.FRACTAL SETS

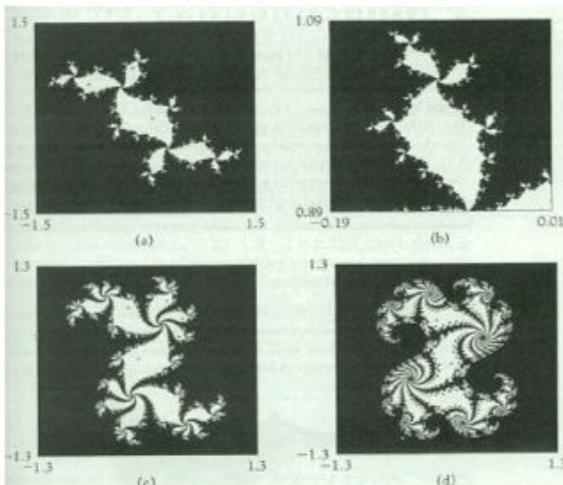
Stiamo parlando dei **sistemi frattali**, cosa sono ? i sistemi frattali e i sistemi caotici hanno un certo livello di parentela, un certo collegamento. Fractal sets :

1. Dimensione del set
2. Fractal set elementari
3. Dimensioni frattali
4. Fractal sets e sistemi dinamici

Quali sono le caratteristiche dei fractal sets ?

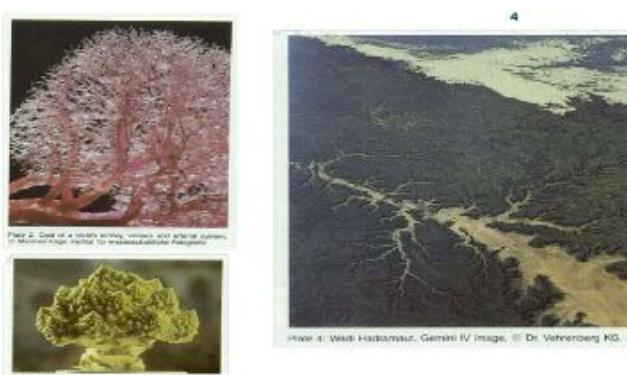
- Struttura complessa su una scala arbitrariamente piccola
- **Self-similarity**
- Dimensione non intera

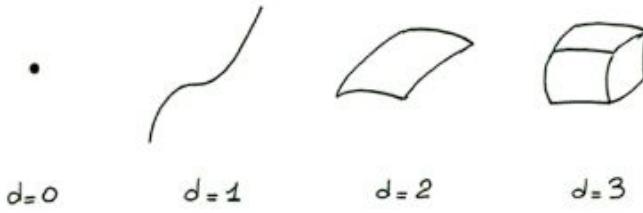
Example: Julia's sets



Approfondiamo il concetto della self similarity. In figura, abbiamo 4 oggetti frattali, Julia's set. Vediamo che questi hanno geometrie molto molto particolari, e se facciamo un ingrandimento della parte più piccola, ci ritroviamo la figura più grande. Se operiamo una magnificazione di certe parti , ritroviamo i 5 oggetti originali : ha la stessa morfologia al variare della scala. Solitamente, quanto più andiamo nelle scale piccole, tanto più ci ritroviamo l' oggetto originale, il dettaglio più piccolo caratteristico di un determinato oggetto, ma che solitamente, a grandi scale, non siamo in grado di cogliere. In realtà, se vogliamo studiare quello che ci circonda, le coste dell'Inghilterra hanno una struttura frattale lampante. La sua morfologia, andando a prendere fotografie da diverse altezze, rimane la stessa, e questa è la caratteristica degli oggetti frattali : essi godono le principio di autosimilarità.

Abbiamo la stessa cosa per i cavolfiori, per gli alberi, i coralli, il sistema nervoso, gli anelli di Saturno, e i tubuli bronchiali, con una struttura fatta un po' ad albero. Se la struttura è frattale sembra essere più facile riprodurla. Il concetto di frattalità è molto vicino alle strutture biologiche.



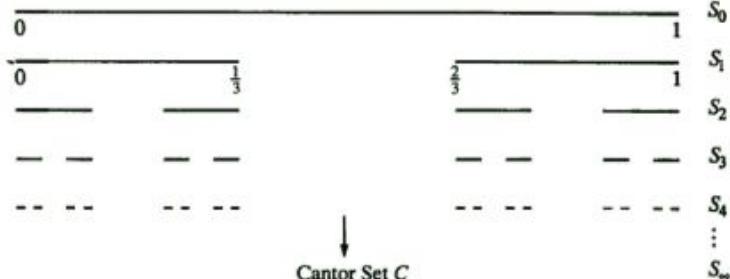


Un'altra importante caratteristica, è la dimensione. I frattali non hanno dimensione intera. Per dimensione possiamo partire dal concetto di coordinate dei punti dell'insieme che sto considerando, e la dimensione potrebbe essere quindi 0, quella della linea 1, quella del parallelepipedo 2, e quella del cubo 3.

Devo dare un certo numero di coordinate per esprimere la posizione del punto, da qui la dimensione, e gli oggetti semplici hanno una dimensione intera nell'approccio tradizionale.

FRATTALI ELEMENTARI

I sistemi frattali, non hanno invece una dimensione intera, ma la dimensione decimale viene ottenuta con operazioni stravaganti sui campioni. Partiamo ad esempio da un segmento, che va da 0 ad 1, allo step S_0 . Allo step S_1 eliminiamo il terzo intermedio. Avremo quindi allo step 1 due terzi di quello originario, niente in mezzo. Rifacciamo la stessa cosa allo step S_2 , iterando il processo sulle linee continue. Arriveremo a definire una punteggiata di valori, non avendo più segmenti, ma serie di punti. Questa è denominata **procedura di Cantor**, e viene ripetuta all'infinito.



C è self similar, contiene copie di se stesso per ogni scala : Nella parte da 0 a $1/3$ ho una parte identica a quella originaria. Ad ogni iterazione la lunghezza è data da $2/3$ la lunghezza dell'istante precedente, e all'infinito questa lunghezza tende a zero : In questo modo, piano piano, arriviamo a una dimensione che tende a 0, viene persa la dimensione 1 caratteristica della linea originaria !

C contiene punti infiniti non contabili, e vedremo che la dimensione di C non è intera. Cantor fu il primo a studiare questo fenomeno. Arriviamo a un oggetto geometrico che è un frattale con dimensione tra 0 e 1 : meno di una linea e più di un punto : il concetto di linea sparisce in qualche modo in questo esempio.

Un sistema s viene definito come un set topologico di Cantor se segue le due proprietà :

- ◆ S è totalmente disconnesso, non contiene nessun sotto-set connesso, quindi ogni punto è separato dall'altro
- ◆ S non contiene punti isolati : ogni punto di S ha, nella sua arbitrariamente piccola vicinanza, altri punti che appartengono a S

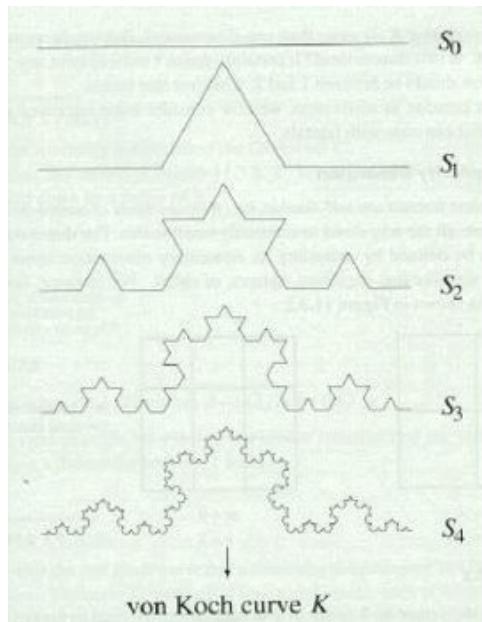
Terzo intermedio Cantor set ha queste proprietà

Tipicamente, gli attrattori caotici di una serie temporale discreta, sono dei set topologici di Cantor.

Viene così illustrata la ragione per cui parliamo del set di Cantor : gli attrattori caotici hanno generalmente una geometria frattale. L'attrattore caotico gode della proprietà di non ripetere le stesse traiettorie, di essere molto sensibile alle condizioni iniziali e infine di avere una geometria frattale.

CURVA DI VON KOCH

Fiocco di neve di Von Koch : per generarlo, creiamo protuberanze a triangolo su ogni segmento.



La curva di von Koch ha lunghezza infinita a differenza di quella di prima, infatti la lunghezza del passo successivo rappresenta i $4/3$ della lunghezza del passo precedente, determinando in questa maniera, una dimensione finale che risulta maggiore di 1, dalla linea ci stiamo spostando verso il concetto di piano (2). La procedura viene comunque applicata infinite volte, come nel caso precedente.

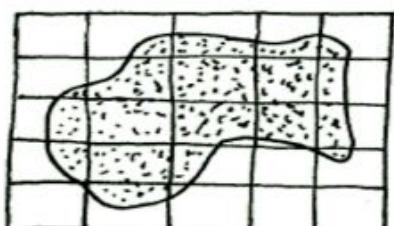
DIMENSIONE DEI FRATTALI

Abbiamo molti oggetti frattali introdotti in letteratura, ma a questo punto, come si misura la frattalità? Vediamo come si misurano le dimensioni degli oggetti frattali.

Abbiamo tre modi per farlo:

- ① Dimensione di box counting (d_b)
- ② Dimensione di correlazione (d_c)
- ③ Dimensione di Lyapunov (d_l)

DIMENSIONE DI BOX-COUNTING



Concentriamoci sulla prima dimensione, la dimensione di box counting: se abbiamo una figura su un piano, per semplicità, la dividiamo in tanti rettangolini e quadratini con dimensione finita, che sono le box che io ottengo, che hanno dimensione epsilon.

Il numero di boxes che contengono almeno una dimensione di S , li chiamiamo $N(\varepsilon)$.

La dimensione di S viene chiamata d_b (dimensione di box counting) e abbiamo una relazione che andiamo a stimare: per epsilon abbastanza piccolo, N (che è in funzione di epsilon) cambia secondo una certa relazione:

$$N(\varepsilon) = \gamma \left(\frac{1}{\varepsilon} \right)^{d_B} \quad \text{that is} \quad \log N(\varepsilon) = \log \gamma + d_B \log(1/\varepsilon)$$

A meno della relazione di box counting ,il limite per epsilon che tende a 0 del rapporto dei logaritmi ci da la stima della nostra dimensione : Andiamo a vedere se c'è un limite che tende a un valore finito. Se c'è un valore finito, questo rappresenta la dimensione di box counting. Figure molto frattali, hanno una dimensione frattale molto elevata, le più smussate invece l'hanno minore. Stiamo facendo la misura di una figura geometrica, tentando di quantificare la geometria di questa figura. (facendo tendere a 0 epsilon, i cubetti diventano sempre più piccoli).

$$d_B = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{\log N(\varepsilon)}{\log(1/\varepsilon)}$$

"Box counting" dimension

Example: "simple" sets

$n=1$

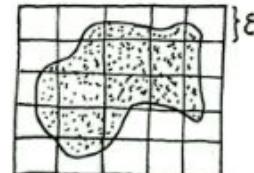
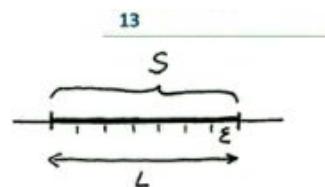
A segment of length L is covered by $N(\varepsilon) = L/\varepsilon$ boxes.

Thus $d_B = 1$

$n=2$

A surface of area A is covered, for $\varepsilon \rightarrow \infty$, by $N(\varepsilon) = A/\varepsilon^2$ boxes.

thus $d_B = 2$



Calcoliamo la dimensione di box counting dell'insieme di Cantor con la formula.

La dimensione è finita e non intera, frattale : più di un punto e meno di una linea.

The set S_k is covered by $N(\varepsilon) = 2^k$ intervals, each with length $\varepsilon = (1/3)^k$

$$d_B = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{\log N(\varepsilon)}{\log(1/\varepsilon)} = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{\log 2^k}{\log 3^k} = \lim_{k \rightarrow \infty} \frac{k \log 2}{k \log 3} = \frac{\log 2}{\log 3} \approx 0.63093$$

Se vogliamo, possiamo fare il calcolo anche per il fiocco di neve :

The set S_k is covered by $N(\varepsilon) = 4^k$ intervals, each with length $\varepsilon = (1/3)^k$

$$d_B = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{\log N(\varepsilon)}{\log(1/\varepsilon)} = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{\log 4^k}{\log 3^k} = \lim_{k \rightarrow \infty} \frac{k \log 4}{k \log 3} = \frac{\log 4}{\log 3} \approx 1.2618$$

Ho poco più di una linea, ma meno di un piano. Queste strane figure possono avere parametri quantitativi solidi che si ottengono con la procedura di box counting.

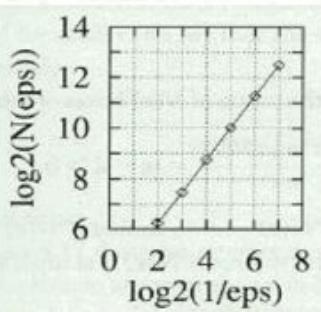
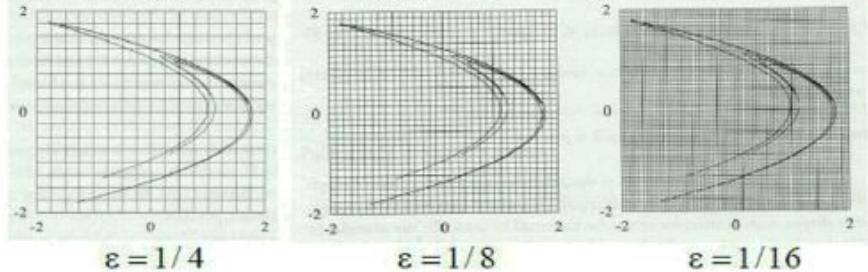
La dimensione, in molti casi , deve essere calcolata digitalmente. Se plottiamo su un asse in funzione di epsilon, su y il suo inverso, e applichiamo il logaritmo a entrambi i parametri, la pendenza sarà rappresentata dalla dimensione di box counting.

L'attrattore di Henon, che è un sistema caotico, ha una dimensione frattale. Quindi è vero che la

$$x(t+1) = y(t) + 1 - ax(t)^2$$

$N(\varepsilon)$ is evaluated for increasing value of ε and $N(\varepsilon)$ is plotted as a function of $1/\varepsilon$

$$y(t+1) = bx(t)$$



$$\text{Since } \log N(\varepsilon) = \log \gamma + \log(1/\varepsilon)$$

The slope of the graphic on a logarithmic scale gives the estimation of d_B

In this case $d_B \cong 1.27$

dimensione frattale riguarda la geometria di queste figure. Questo studio è importante nel caos deterministico, in quanto tutti gli strani attrattori hanno una dimensione di box counting non intera. Per parlare di caos deterministico devo avere strano attrattore, con dimensione frattale della struttura geometrica non intera : questo denota il concetto di self similarity. La morfologia non cambia al variare della scala : figure frattali. Non tutti i sistemi frattali sono caotici, ma certamente tutti i sistemi caotici hanno una geometria frattale. I Julia's derivano da equazioni matematiche precise non lineari, ma non hanno nulla a che fare col caos.

DIMENSIONE DI CORRELAZIONE

Riguarda l'insieme di punti $S : (x(0), x(1), \dots)$ tipicamente ottenuto come una traiettoria di un sistema a tempo discreto $x(t+1) = f(x(t))$. Fissato un r maggiore di zero, la funzione di correlazione $C(r)$ è la frazione di una coppia di punti che appartengono alla traiettoria, e la cui distanza è minore di r :

$$C(r) = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\# \text{ pairs } (x(i), x(j)) \text{ t.c. } \|x(i) - x(j)\| < r}{\# \text{ pairs } (x(i), x(j))}$$

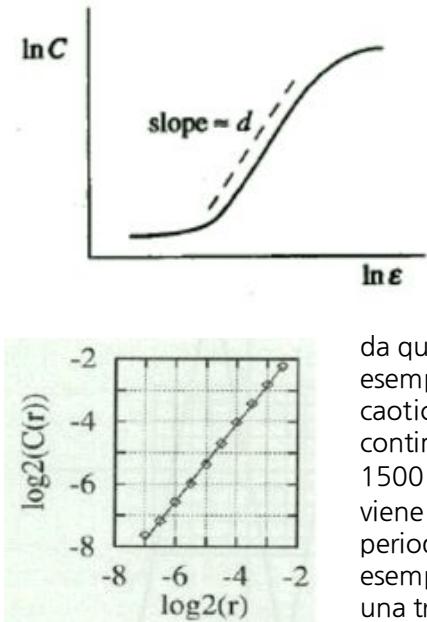
S has dimension d_c if, for small values of r , $C(r)$ changes following the power law:

$$C(r) = \gamma r^{d_c} \quad \text{That is} \quad \log C(r) = \log \gamma + d_c \log r$$

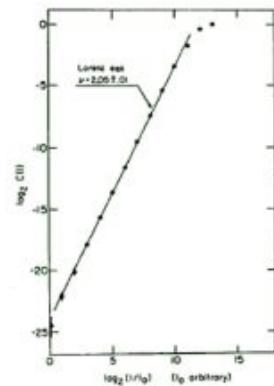
When $r \rightarrow 0$ the definition of correlation dimension is obtained:

$$d_c = \lim_{r \rightarrow 0} \frac{\log C(r)}{\log r}$$

La dimensione di correlazione è una misura della complessità del sistema caotico. Questa dimensione determina la relazione esponenziale tra C e r . Data una traiettoria, $C(r)$ è calcolato digitalmente per diversi valori di r , e di $C(r)$ è plottato come una funzione di r . Data la terza equazione scritta sopra, la pendenza della curva nella scala logaritmica di entrambi gli assi, ci dà una stima della dimensione di d_c .



Tipicamente, la curva presenta una distorsione per alti valori di r (aumentano le coppie di punti che hanno distanza minore di r) e per piccoli valori di r (quando la scala è piccola, il numero di coppie diventa meno denso, a causa della traiettoria di lunghezza finita). La stima della pendenza della curva deve quindi essere fatta per valori intermedi di r . La linearità è la misura della dimensione di correlazione, espressa da questa curva qui in figura. Se facciamo un esempio del sistema di Lorenz in regime caotico, per il fatto che è un sistema a tempo continuo, la sequenza $S(x(0),x(1),\dots)$ include 1500 punti (traiettoria a tempo discreto), e viene ottenuta campionando il segnale con un periodo fissato $T = 0,25$. La stima della pendenza ci dà $d_c = 2,05$. Con l'esempio invece della mappa di Henon in regime caotico, partendo da una traiettoria che presenta 1000 punti, $C(r)$ è calcolato per diversi r con $d_c = 1,2$ stimata.



Per alti valori di n , la dimensione di correlazione è computazionalmente più conveniente rispetto al box counting di dimensione d_B . Infatti, il numero di box che deve essere espresso per la computazione della dimensione di box couting, aumenta esponenzialmente con n . Possiamo anche dimostrare che, per ogni set di S , la seguente diseguaglianza viene verificata :

$$d_B \geq d_C$$

Il numero di box cresce esponenzialmente con n . Le due dimensioni devono dare della coerenza nelle loro misure.

DIMENSIONE DI LYAPUNOV

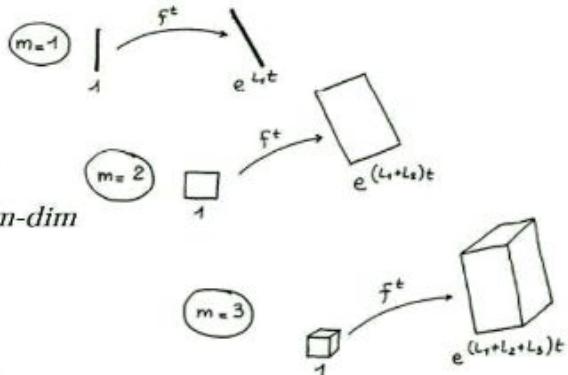
Essa rappresenterebbe la dimensione di York, ma la chiamiamo anche così. Per vedere il caos, basta un esponente maggiore di 0 che da origine al sistema caotico. Basta vedere se il primo esponente di Lyapunov è positivo oppure no. Con tutti gli esponenti, ho una fotografia precisa della dinamica del sistema, dove ci deve essere almeno un esponente positivo (quasi sempre ne abbiamo anche uno negativo) per la conclamazione del caos. Ho attrattore, con l'aggettivo di strano, e potrei quindi trovare anche esponenti negativi.

We remind that, for every $m \leq n$

$$\exp(S_m) = \exp(L_1 + L_2 + \dots + L_m)$$

is the average **expansion rate** (if >1) or **contraction rate** (if <1) of the volumes m -dim across the trajectory.

For a dissipative system it will be $S_n < 0$.



Per un attrattore caotico A , viene fuori che S_1 uguale L_1 è maggiore di 0. Se il sistema è poi dissipativo, S_n sarà minore di 0. Quindi S_m in funzione di m ha un trend come segue :

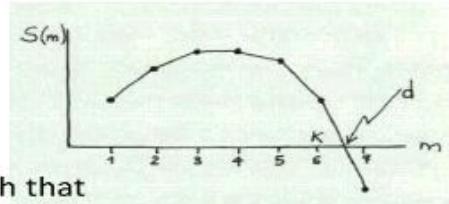
Since

- $S_k > 0$, the volumes k -dim **expand**
- $S_{k+1} < 0$ the volumes $(k+1)$ -dim **contract**

d_L will exist and will be non-integer ($k < d_L < k+1$) such that

the volumes with dimension d_L remain unchanged.

⇒ **The attractor A has dimension d_L**



The Kaplan-Yorke formula esteem d_L from linear interpolation

$$d_L = k + \frac{S_k}{|L_{k+1}|} \quad \text{where } k = \max\{m \mid S_m \geq 0\}$$

Example: Hénon map (n=2)

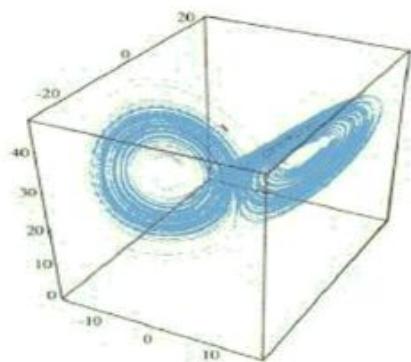
The computation of the Lyapunov exponents gives: $L_1=0.39$; $L_2=-1.59$. Thus $k=1$ and $d_L = 1 + 0.39 / 1.59 = 1.25$

Example: Lorenz system (n=3) in figure

$L_1 = 0.905$; $L_2 = 0$, $L_3 = -14.57$

Thus $k=2$

$$d_L = 2 + 0.905 / 14.57 = 2.062$$

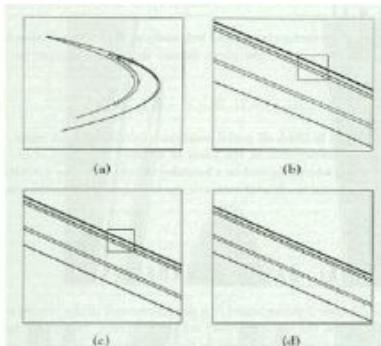


Nella sostanza sono quindi 3 i parametri di correlazione.

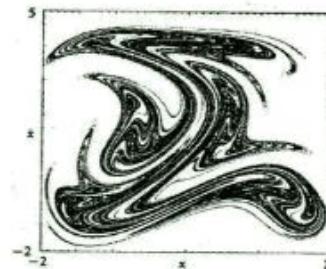
Esiste un legame fra i sistemi caotici e frattali. I sistemi frattali li possiamo trovare in diverse occasioni.

- ✓ I sistemi caotici hanno una geometria frattale. Gli attrattori caotici sono sistemi frattali, la complessità si riverbera anche sulla geometria.
- ✓ Il bacino di un attrattore (di un equilibrio, di un ciclo, o di un attrattore caotico, ma anche di infinito) può avere contorni frattali
- ✓ Nello spazio dei parametri , la regione nella quale il sistema ha lo stesso comportamento qualitativo, può avere contorni frattali. La frattalità è collegata con la caoticità.

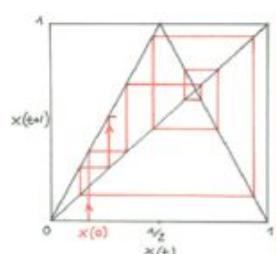
**Example: Hénon system
(discrete time, n=2)**



**Example: potential forced barrier
(continuous time, periodic, n=2)**



Per il sistema caotico ho la condizione forte che il coefficiente di Lyapunov sia maggiore di 0. Tipicamente un attrattore caotico ha dimensioni frattali, ma abbiamo alcune eccezioni:

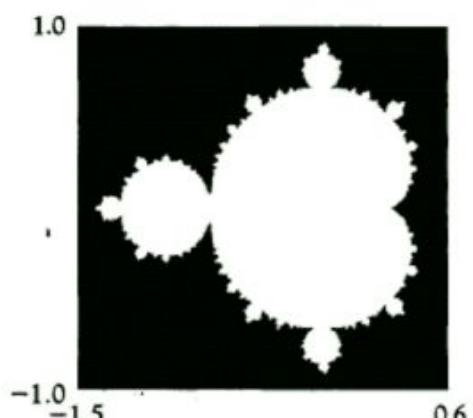


Curtain map : $L_1 = \ln 2$ maggiore di 0 (caos) ma $x(t)$ copre densamente l' intervallo $0,1$, quindi la dimensione vale 1, intera.

A causa di questa eccezione, dobbiamo porre una differenza tra l'attrattore caotico (la cui condizione necessaria sufficiente e forte riguarda la positività dei coefficienti di Lyapunov) e l'attrattore frattale (strano, d non intero). Vale anche il viceversa, abbiamo sistemi frattali con dimensione non intera, ma che non presentano coefficienti di Lyapunov positivi, e sono per questo

non caotici. Se sto seguendo un segnale con una certa dinamica nel tempo che ha comportamento caotico, se vado a studiare la geometria nello spazio degli stati, vedo che ci sono delle geometrie frattali. Sono due concetti teoricamente diversi, uno è la dinamica, l'altra è la geometria delle variabili di stato, magari descritto con il sistema delle uscite ritardate, ma sono concetti legati tra di loro.

La caratteristica di self similarity dei sistemi caotici, è molto importante : nel caso in cui certe scale vengano distrutte, l' informazione perduta viene comunque recuperata sulle altre scale :



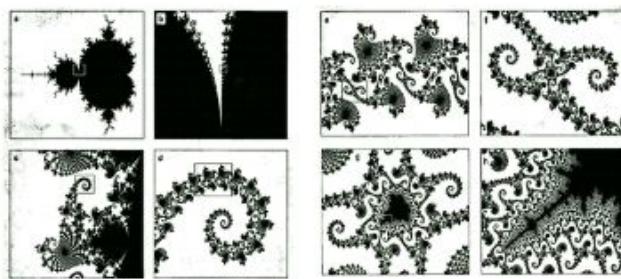
$$z(t+1) = z(t)^2 + c$$

In questa mappa, z e c sono numeri complessi, equivalente a un sistema del secondo ordine (2 variabili di stato, $x = \operatorname{Re}(z)$ e $y = \operatorname{Im}(z)$, e 2 parametri, $a = \operatorname{Re}(c)$ e $b = \operatorname{Im}(c)$). Nel piano complesso di c , il set di

Mandelbrot M viene definito come un set nel quale la traiettoria inizia da $z=0$ ed è limitata. Il contorno di M è un set frattale.

Non è sufficiente una dimensione di correlazione finita per avere caos, la condizione forte invece, necessaria e sufficiente, è il coefficiente di Lyapunov maggiore di 0.

Mandelbrot set zoomed sequence



30

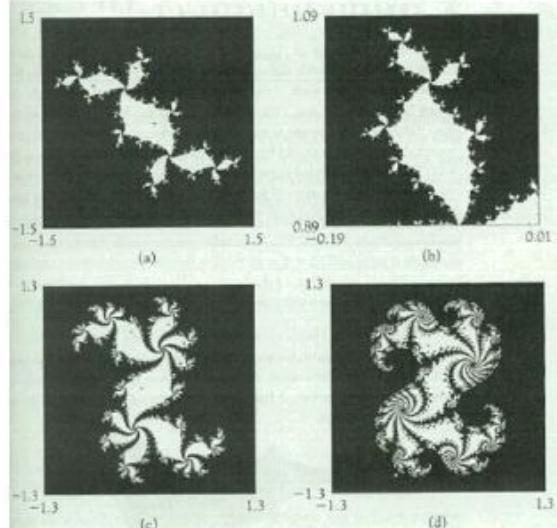
Parametric diagrams

Fixed a value $c \in M$ (a point belonging to the Mandelbrot set), there is a set B of starting times $z(0)$ which generates limited trajectories (certainly B is not empty, since contains at least $z(0)=0$.)

The boundary of B is called **Julia set** and it is a fractal set.

In figure, in white the set of $z(0)$ that generate limited trajectories.

- a) $c = -0,17 + 0,78i$
- b) Zoom of (a)
- c) $c = 0,38 + 0,32i$
- d) $c = 0,32 + 0,043i$



10. FRACTAL DIMENSION : FROM GEOMETRY TO PHYSIOLOGY

Da parametri frattali e geometrici, cerchiamo di dirigerci verso parametri fisiologici, cercando di capire come si comportano.

Restiamo sui concetti di **dimensione** visti prima, e individuiamo diverse dimensioni :

- Dimensione metrica (dimensione di Hausdorff)
- Dimensione statistica (esponente di Hurst)
- Dimensioni probabilistiche (dimensione di informazione, dimensione di correlazione, dimensione di Lyapunov)
- Dimensione geometrica

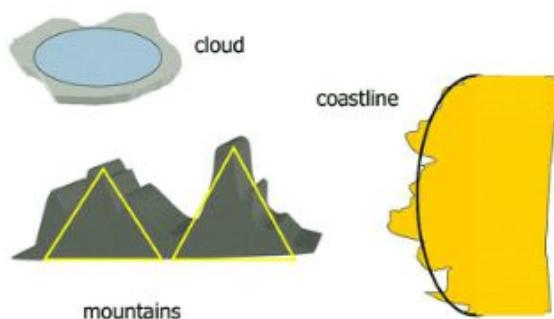
Da un estratto dalla metafisica di Aristotele, capiamo come egli avesse già capito che il concetto di dimensione era estremamente importante per capire la realtà che lo circondava, differenziando il punto, dalla linea, dalla superficie, e da dimensioni volumetriche come il corpo. Noi, comunemente, ci riferiamo al concetto di :

- ✧ **Dimensione euclidea** : La dimensione euclidea indica il numero di coordinate necessarie per specificare un oggetto in un dato spazio, dove la dimensione 1 indica un punto su una linea, dimensione 2 un punto su un piano, dimensione 3 un punto in uno spazio
- ✧ **Dimensione topologica** : un set di punti totalmente disconnessi ha dimensione 0. Tutti gli oggetti che possono essere divisi usando elementi con dimensione topologica uguale a 0, hanno dimensione uguale a 1. Tutti gli oggetti che possono essere divisi usando elementi con dimensione 1 hanno dimensione 2, e così via.

Il nostro obiettivo, è quindi definire gli oggetti frattali, con le loro dimensioni e relative proprietà, definire le serie temporali frattali, con le loro proprietà, l'esponente H , il calcolo di H , arrivando quindi all'applicazione alle serie temporali biologiche. Mandelbrot risponde alla definizione di geometria come fredda e pulita, puntando sull'incapacità di essa di descrivere forme delle nuvole, delle montagne, della costa, o di un albero. Le montagne non sono coni, le nuvole non sono sfere,

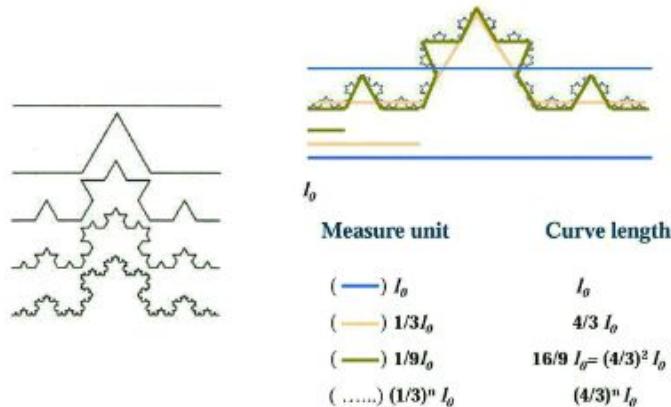
le coste non sono cerchi. I pattern della natura sono quindi irregolari, e frammentati, così che, comparando con l'approccio euclideo, la natura non esibisce solamente un maggiore grado, ma un differente livello di complessità. L'esistenza di un numero praticamente infinito di scale di diversa lunghezza di pattern naturali, ci ha condotti allo studio di queste forme che Euclide definisce come entità senza forma, per investigare la morfologia dell'amorfo. I matematici hanno disdegnato questa sfida, a molto spesso hanno evitato lo studio della

natura, costruendo teorie che non hanno nessun nesso con le cose che vediamo e che percepiamo. Per rispondere a questa sfida, Mandelbrot ha sviluppato una nuova geometria della natura, implementandola nell'uso di diversi campi. Così come la geometria è in grado di descrivere molti pattern irregolari e frammentati che ci circondano, ci ha guidati verso alcune teorie, identificando



la teoria che chiamiamo dei **frattali**. Il termine frattale deriva dal latino, dal verbo frangere (rompere) e dal suo participio passato fractus (rotto in pezzi) esprimendo il concetto di irregolarità, che esprime perfettamente la teoria di Mandelbrot.

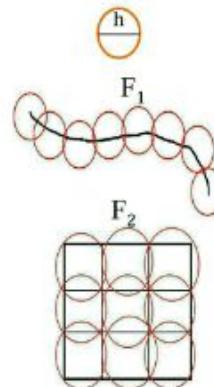
Per quanto riguarda la Koch curve, vista precedentemente, abbiamo che :



- $\text{Mis}(F_1) = \lim_{h \rightarrow 0} n(h) h$

- $\text{Mis}(F_2) = \lim_{h \rightarrow 0} n(h) h^2$

$(n(h) =$ minimal number of disks with diameter h necessary for completely covering the figure)



- Let X be a subset of a metric space and $d > 0$.
- Let $\{S_i\}$ be the set of all the finite cover of X with diameter $(\text{diam } S_i) \leq \rho, \rho > 0$

$$m_d(X, \rho) = \inf \{ \sum_i (\text{diam } S_i)^d \}$$

We define an **external d -dimensional measure** as the quantity $m_d(X)$:

$$m_d(X) = \lim_{\rho \rightarrow 0} m_d(X, \rho)$$

- The limit can be either zero, infinite or **finite and positive**.

DIMENSIONE DI HAUSDORFF

Per ogni set X di un valore reale Dh, esiste che, la misura d di X è infinita per d minore di Dh, e uguale a 0 per d maggiore di Dh

DIMENSIONE DI CAPACITÀ

Caso particolare della dimensione di Hausdorff :la copertura finita viene fatta con N sfere di un datodiametro :

$$D_C = \lim_{\rho \rightarrow 0} \log(N(\rho)) / \log(1/\rho)$$

- we can easily demonstrate that:

$$D_H \leq D_C$$

Proviamo ora calcolare la d-measure della curva di Koch :

$$\begin{aligned} m_d(X) &= \lim_{\rho \rightarrow 0} N(\rho) \cdot \rho^d = \lim_{n \rightarrow \infty} 4^n / 3^{nd} = \\ &= \lim_{n \rightarrow \infty} 3^{n(\log 4 / \log 3)} / 3^{nd} \\ 0 < m_d(X) < \infty &\Leftrightarrow d = \log 4 / \log 3 \end{aligned}$$

$$D_H = \log(4) / \log(3) = 1.2618 \dots$$

Per ogni segmento della curva, il numero di sfere della copertura al passo n, è proporzionale a 4^n e il fattore di ingrandimento è proporzionale a $\rho = 1/3$:



$$D_C = \lim_{\rho \rightarrow 0} \log(N) / \log(1/\rho)$$

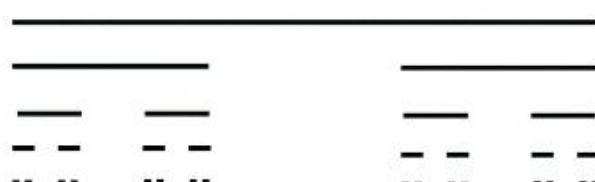
$$D_C = D_H = \log(4) / \log(3) = 1.2618 \dots$$

- What about the topological dimension?...

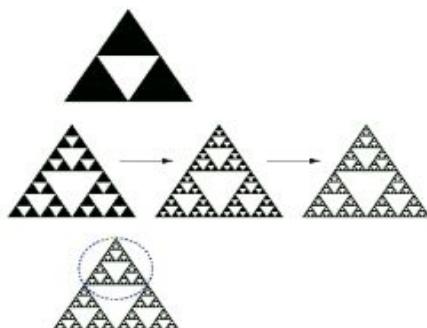
$$D_T = 1$$

Abbiamo quindi un collegamento tra dimensione euclidea e dimensione topologica, quella euclidea è inferiore : dimensione euclidea è la dimensione topologica meno uno.

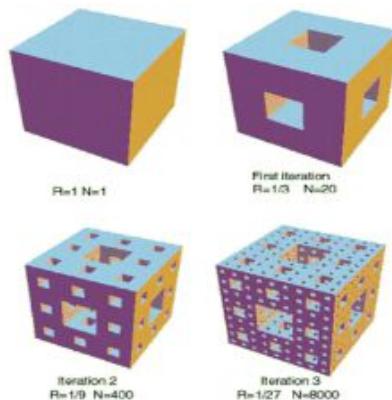
Il set di Cantor, invece, ha dimensione frattale di 0,63, ed ha una dimensione topologica uguale a 0. Arrivo a una frammentazione di punti in cui il segmento si è suddiviso.



Nella dimensione del triangolo di Sierpinski stiamo togliendo un triangolo, il triangolo interno, riducendo la dimensione, ed è anche questa una dimensione frattale. In questo caso la dimensione frattale vale 1,58, mentre la dimensione topologica è di 1.



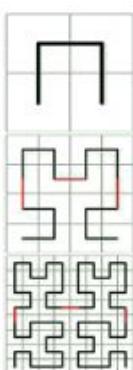
Abbiamo infine la spugna di Menger, nella quale viene tolto il cubo nel mezzo di ogni faccia, e infine il cubo nel centro del cubo più largo. La dimensione frattale vale 2,72, mentre quella topologica vale 2



Un oggetto frattale ha dimensione frattale (dimensione di Hausdorff) nettamente più alta di quella topologica. Un oggetto con dimensione non intera è frattale.

Curva di Hilbert :

Hilbert curve dimension



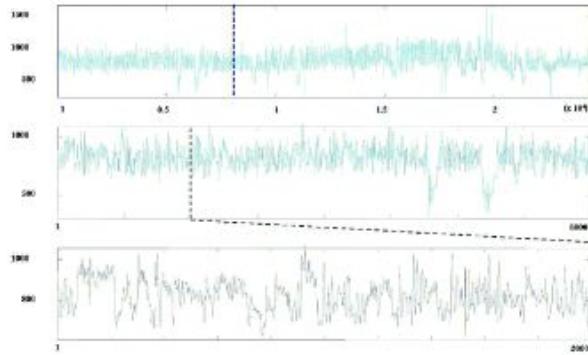
- Starting point: basic unit
- The basic unit is replicated 4 times with dimensions reduced by one-half
 - Elements on the top maintain their position
 - Lower elements are rotated left and right by 90°
 - Individual elements are then connected
- The procedure is repeated with replications, rotations and connections

$$D_H = \log(4)/\log(2)=2$$

$$D_t = 1$$

La caratteristica principale degli oggetti frattali, è la loro somiglianza con loro stessi, e la loro autoaffinità. La loro dimensione, in accordo con la definizione euclidea, non converge a un numero intero, e possono essere costruite con procedure iterative di addizione, sottrazione. Sono anche geometrie caratteristiche degli attrattori caotici (o dei loro contorni).

SERIE TEMPORALI



In figura, vediamo che abbiamo considerato tre serie temporali, che si differenziano per numero di campioni presi in considerazione. In un caso sono 2000, nell'altro 8000, nell'altro 10000. Finora, abbiamo visto il concetto di frattalità inteso geometricamente, ma può essere anche applicato alle serie temporali. Abbiamo una funzione che può avere uno stesso valore medio e funzione di correlazione : le caratteristiche statistiche sono le stesse, sia sul lungo periodo sia sul breve : queste sono le particolarità dei sistemi frattali e della loro dinamicità. Così vale

per il segnale di variabilità cardiaca che può essere considerato frattale.

Con un processo stocastico X_t , esso è simile a se stesso, con un **esponente di similitudine H** maggiore di 0, se per qualunque fattore di stiramento, il processo riscalato soddisfa la seguente condizione :

- for each *stretching factor* $\lambda > 0$, the scaled process

$\lambda^{-H} X_{\lambda t}$ satisfies the following

$$\{\lambda^{-H} X_{\lambda t}\} \stackrel{d}{=} \{X_t\}$$

(equality in statistical distribution)

Cosa ci dice l'equazione sopra ? che per qualunque valore di stretch, a meno di un certo parametro H a cui viene elevato, ci deforma il nostro processo stocastico, ma mantiene le sue caratteristiche di distribuzione statistica : ecco perchè H viene chiamato esponente della self-similarity !

Processo aggregato : Considerando un processo stocastico caratterizzato da N campioni, posso suddividere gli N campioni (caratterizzati da un certa funzione di autocorrelazione) in m spezzoni, facendo quindi la media di ogni campione. Collezionerò infine un set di medie del mio processo di aggregazione :

- $X_k^{(m)} = 1/m (X_{(k-1)m+1} + \dots + X_{km}) \quad k=1,2,\dots,[N/m]$
(batch means)
- $\{X_k^{(m)}\} = \{X_1^{(m)}, X_2^{(m)}, \dots\} \quad m=1,2,\dots$
(aggregate process)

Posso quindi calcolare il processo aggregato, con primo spezzone, secondo spezzone, terzo spezzone e così via.

Se il segnale gode della proprietà di self-similarity, con un esponente determinato H, e con una certa funzione di autocorrelazione, vengono mantenute le seguenti proprietà :

- $\rho_k = ck^{-\lambda}, \lambda = 2H-1$
- Power spectrum follows a power law: $1/f^\beta, \beta > 0, \beta = 2H+1$
- Variance tends to zero fastly
- $\rho_k^{(m)} = \rho_k$

H è il coefficiente di frattalità introdotto nell'autosomiglianza.

Quantificazione della correlazione

Per capire questo concetto, facciamo un banale esempio di una diga. Devo sapere la serie temporale dei valori di importazione di acqua in ingresso, con un certo valore acqua che entra, e uno che esce, e momenti in cui l'acqua che entra è maggiore di quella che esce (e viceversa). Ci saranno dei momenti in cui l'acqua è abbondante e in cui non lo è. Dobbiamo studiare bene questo problema, dato da una **funzione di struttura** con una serie temporale dell'acqua in ingresso. Studiamo il numero di campioni su un intervallo prefissato : n . Avremo ovviamente la media dell'intervallo, e chiameremo con $X(k)$ lo scostamento dei diversi valori dalla media calcolata. Abbiamo quindi ora tutti i parametri per determinare il nostro coefficiente R_n , che sarà la differenza fra il massimo e il minimo di questi valori. S_n sarà invece la nostra deviazione standard :

- Time series ξ_i
- Observation interval: n
- Average over the interval μ_n
- $X(k) = \sum_{i=1..k} (\xi_i - \mu_n) \quad k=1,2,...,n$
- $R_n = \max(X(i)) - \min(X(i)) \quad 1 \leq i \leq n$
- S_n : standard deviation

$$E[R(n)/S(n)] \sim n^H$$

Abbiamo che il valore medio del rapporto, scala con n a meno di un certo valore H . Il parametro H deriva dall'ingegnere idraulico che incominciò a studiare questo problema dei bacini, del deposito d'acqua, e delle dighe (Hurst). La funzione finale, si chiama funzione di struttura. Se applicassimo un logaritmo ad entrambi gli assi, la pendenza della retta sarà rappresentata proprio da H .

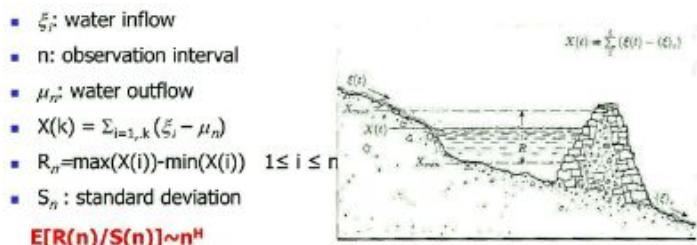
H è compreso tra 0 e 1, vale per i processi autosimili (funzioni che godono del principio di autosomiglianza). Abbiamo casi particolari di H :

- ◊ $H = 0$ abbiamo rumore bianco
- ◊ $H = 0,5$ abbiamo segnale Browniano, con una traiettoria impredicibile
- ◊ $H = 1$ segnale differenziabile.
- ◊ $H = D_e + 1 - D_f$

Come posso calcolare H ? Esso è legato alla dimensione euclidea e frattale attraverso l'equazione

dell'ultimo punto : la dimensione euclidea la che conosco dal mio segnale originario, calcolo la dimensione frattale col metodo di correlazione o con altri metodi, e riesco a calcolarmi infine il parametro H.

In figura possiamo osservare ancora l'esempio in cui ha lavorato l'idraulico :



The Nile river

Un caso particolare, è quello del fiume Nilo: possiamo calcolare H per dati sperimentali provenienti dal fiume. Dai dati sperimentali raccolti, potevamo osservare che non aveva un coefficiente H di 0,5 come la maggior parte dei sistemi entrata-uscita tempo indipendenti, ma veniva fuori 0,9.

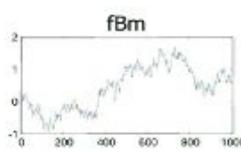
H descrivere la natura della memoria del processo, quantificandone l'intensità :

- H = 0,5 abbiamo il random walk.
- H tra 0,5 e 1 : persistenza.
- H tra 0 e 0,5 : antipersistenza

Il particolare valore dell'esponente di Hurst, può essere stranamente collegato alla leggenda del sogno del faraone. In questo sogno, al faraone veniva trasmessa la visione dei sette anni di abbondanza susseguiti immediatamente da sette anni di carestia. Il sogno del faraone era legato alle caratteristiche del fiume Nilo. Calcolando i dati sperimentali delle piene, il Nilo, con valore di 0,9 ha caratteristiche di persistenza. Per H uguale a 0,9 avevamo abbondanza per tanti anni, e carestia per altrettanti (H elevato significa alta intensità di memoria, e quindi persistenza) se avessimo avuto H = 0,1 avremmo avuto un anno di abbondanza e uno di carestia, uno di abbondanza e di carestia con poca autosomiglianza. Con H = 0,9 le caratteristiche di similarità si mantengono più a lungo.

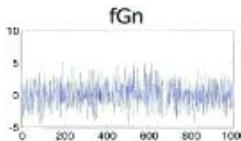
Due processi autosomiglianti sono l'**fBm** e l'**fGn**.

■ ***fractional brownian motion*** $B_H(t)$



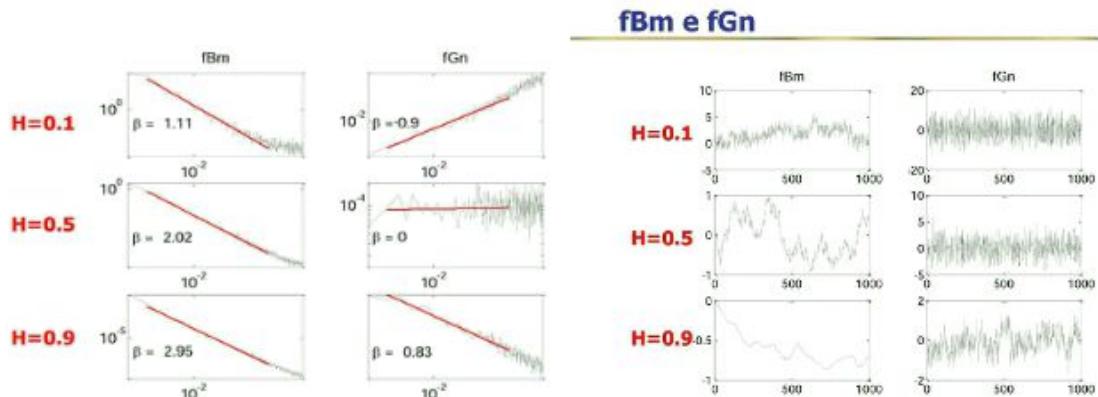
■ ***fractional Gaussian noise***

$$Y_H(t) = B_H(t) - B_H(t-1)$$



Il primo è il fractional brownian motion, un processo non stazionario, in cui possiamo avere caratteristiche di persistenza o antipersistenza secondo gli intervalli presentati prima. Il secondo è il fractional Gaussian noise, con coefficiente di similarità H. Questo è invece un processo stazionario. A seconda di H le caratteristiche variano in maniera molto significativa.

Gli spettri di potenza sono spettri a legge di potenza, dove il parametro beta viene indicato :



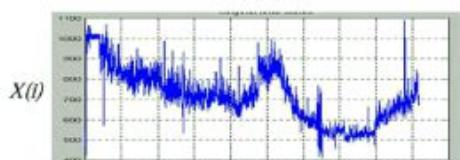
Con $H = 0,1$ il segnale è molto oscillatorio (frequenza alta), all'aumentare di H abbiamo invece un segnale persistente con una grana più fine (meno oscillatorio).

METODI PER CALCOLARE H

Siamo partiti da un segnale con dinamicità e frattalità nel tempo, individuandone gli aspetti di autosomiglianza: ecco che possiamo misurare il parametro H , con cui si manifesta questa autosomiglianza. Abbiamo introdotto le proprietà dei processi autosimili, ora dobbiamo capire come possiamo calcolare questo parametro così importante, i metodi sono :

- Rescaled Range Analysis
- Detrended Fluctuation Analysis
- Wavelets
- Aggregate Variance Method
- Absolute Value Method

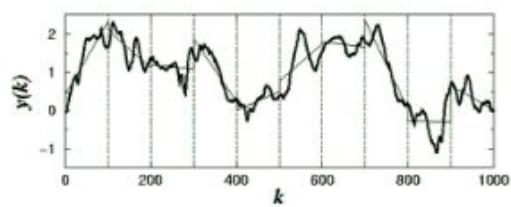
Vediamo quello più importante, il calcolo tramite DFA



$$y(k) = \sum_{j=1}^k [X(j) - \bar{X}_\text{ave}]$$

Per calcolare H , se ho 1000 campioni, divido in 10 finestre temporali da 100 campioni l'uno. Andiamo a prendere di questi 100 campioni la regression line, retta a tratto leggero: facciamo una regressione lineare di questi 100 campioni, per ognuna delle finestre. N è la lunghezza dell'intervalllo di osservazione, e in caso di self similarity, la funzione $F(n)$ scala di n a

meno di un coefficiente gamma. $F(n)$ possiamo calcolarla con la formula in figura, in cui viene elevata al quadrato la differenza tra retta di regressione e valore effettivo, tutta la sommatoria verrà poi divisa per N .



$$F(n) \sim n^\gamma$$

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N [y(k) - \bar{y}_n(k)]^2}$$

L'esponente gamma della DFA, può presentare valori differenti, vediamo di analizzarli uno alla volta :

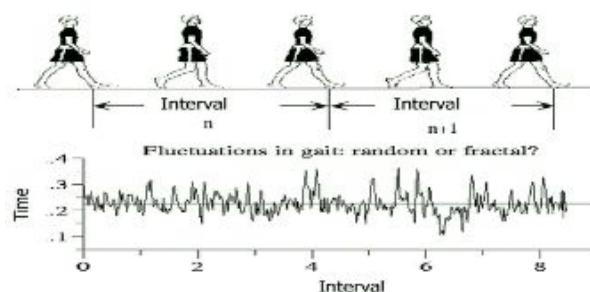
- ✓ $\gamma = 1$: tipica serie della serie con legge di potenza $1/f$ nello spettro di potenza

- ✓ $\gamma = 1,5$: caratterizza l'ordinaria diffusione (Brownian motion)
- ✓ $\gamma = 0,5$: rumore bianco
- ✓ γ maggiore di 1 : indica una correlazione differente rispetto alla legge di potenza

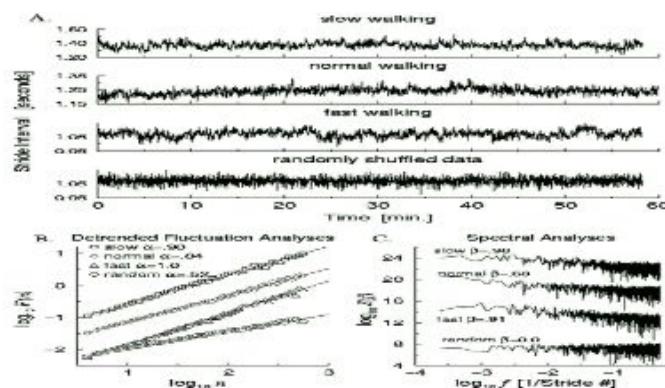
Come ogni volta, nel caso in cui riportassimo in scala log log la $F(n)$, otterremo un andamento pseudolineare con pendenza della retta che mi restituisce gamma. γ può avere diversi valori, e in base al valore ha certe caratteristiche.

Non arriviamo quindi a valori numerici esattamente uguali ad H , ma è un metodo semplice, si tratta di prendere uno spezzone temporale abbastanza lungo, suddividerlo in sottofinestre, e andare a calcolare la differenza quadratica. Il parametro gamma misura in qualche modo la frattalità, e sarà legato ad H .

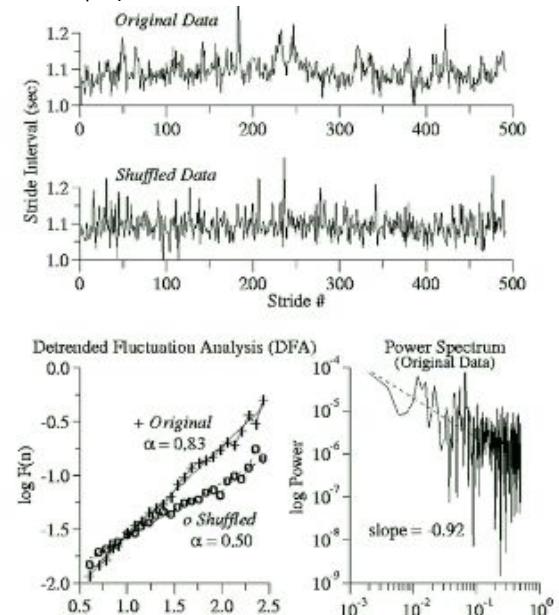
Walking



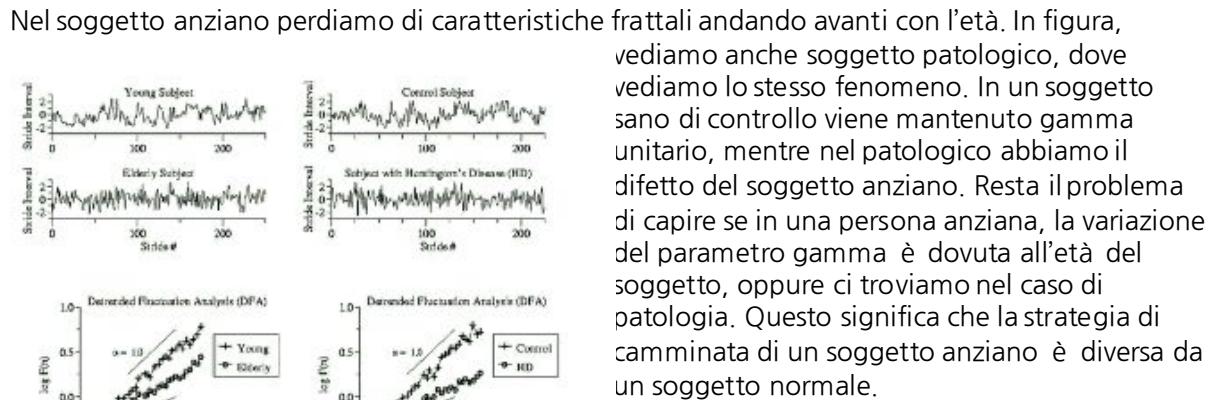
Le dinamiche di fluttuazione sono però frattali oppure randomizzate? Per scoprirlo, applichiamo il metodo di randomizzazione delle fasi, per capire se siamo ne caso di un segnale stocastico o meno. In figura vediamo la registrazione di dati originali e dati con randomizzazione delle fasi, in cui ho il segnale, ne ho fatto la trasformata di Fourier, ho mantenuto i valori di ampiezza, e moltiplicato le fasi con un numero casuale. Il logaritmo di f in funzione del logaritmo di n , presenta una pendenza alfa, che cambia in base a randomizzazione delle fasi o no. Vediamo che è significativamente diversa la camminata originale rispetto a quella con randomizzazione delle fasi: ho dei meccanismi caotici nella camminata, e meccanismi che sono stati distrutti dalla randomizzazione della fase. L'andamento della sequenza dei passi aveva una sua caratteristica frattale, che misuriamo col parametro gamma.



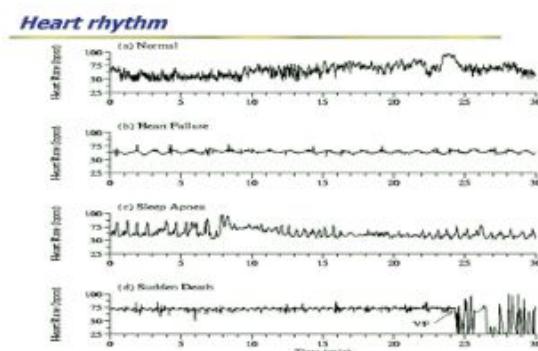
Parlando del segnale di cammino, esso è caratterizzato da un intervallo di camminata, con passo iesimo, passo iesimo più uno. Questa cadenza ha una certa variabilità che può essere rappresentata in un grafico. L'intervallo 1 2 3 4 dura un certo periodo di tempo, a seconda che sia veloce o lenta l'esecuzione del passo. Abbiamo una fluttuazione intorno a un valore medio di tempo, intorno a valori bassi e alti.



Possiamo ritrovare diverse camminate, e vediamo come gamma sia sensibile a questo diverso modo di camminare. Questo fattore può essere utilizzato per determinare camminate patologiche in certi soggetti.



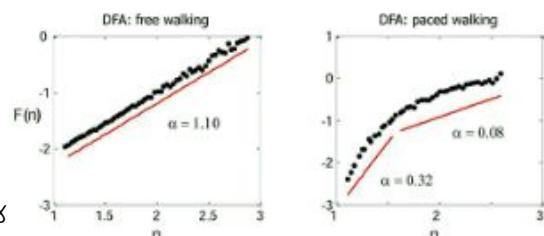
un soggetto in free walking o paced walking (gli viene dato un pacing su come camminare, camminata controllata). Vediamo che nella free walking presenta



Se torniamo alla frequenza cardiaca abbiamo un heart rate, e troviamo un segnale in un soggetto normale. Vediamo invece nello scompenso cardiaco, come la variabilità è molto molto ridotta, troviamo oscillazioni in frequenza molto lente. Abbiamo poi soggetto in apnea, durante essa abbiamo delle variazioni significative di frequenza cardiaca. Infine il soggetto che muore di morte improvvisa.

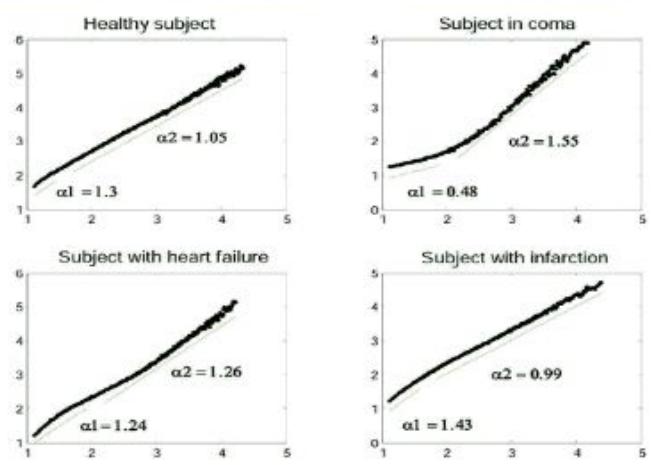
In un soggetto sano, abbiamo un trend con un valore di γ che viene diviso in controlli a breve termine e a lungo termine. In questo caso, viene misurato un primo γ , e poi un secondo. Nel soggetto in coma, vediamo come non abbiamo un trend lineare, ecco che la linearizzazione a tratti può essere più suggestiva. Nel soggetto con infarto non sembra essere molto diversa la situazione.

Nella figura, abbiamo

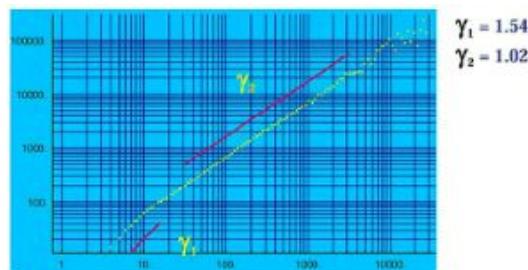


davvero un γ intorno a 1. Ho una bella regressione lineare. Nel paced il soggetto ha un andamento diverso da questo andamento lineare. Possiamo trovare una zona con un valore di γ , e una zona con γ diverso : dividiamo in zone la linearizzazione : il paced consiste di una strategia disturbata della camminata libera, con due valori diversi di gamma. Certamente questo parametro discrimina bene la camminata libera da quella paced.

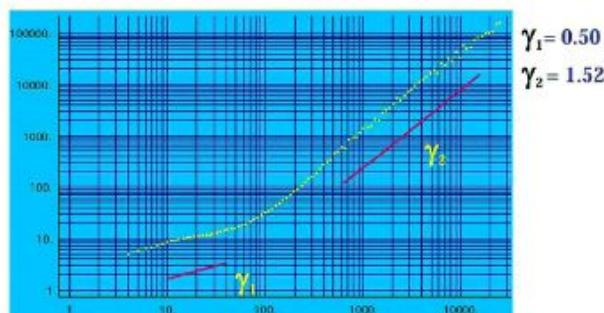
Examples: DFA (RR)



Anche se nel soggetto sano evidenziamo una linearità abbastanza marcata, possiamo suddividerla in due fasi diverse per una maggiore precisione, come nei soggetti patologici : due valori di γ diversi. Nella fibrillazione atriale, invece, la sequenza degli RR è abbastanza irregolare, ecco che vediamo come la forma d'onda sia molto diversa da quella del soggetto normale, individuando anche qui due meccanismi



Nel caso di cuore trapiantato, abbiamo un meccanismo che presenta una non linearità, così come nella fibrillazione :



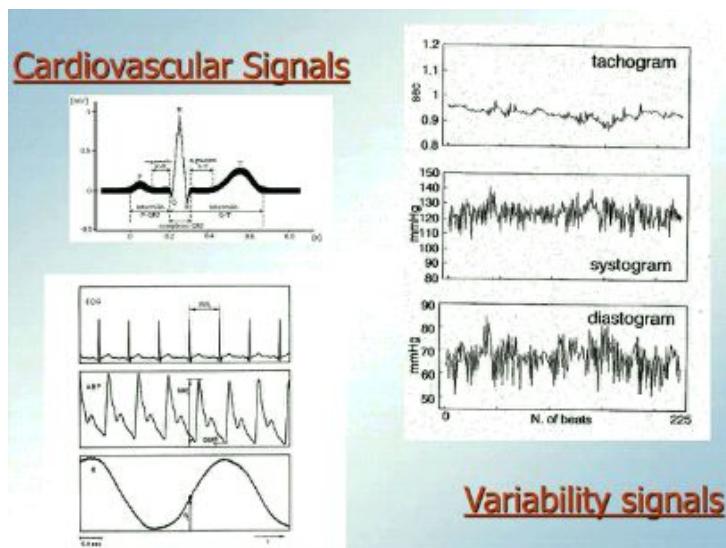
	α	β	H_{fBm}	H_{fGn}	D
DFA exponent: (α)		$(\beta+1)/2$	$H_{fBm}+1$	H_{fGn}	3-D
Spectrum exponent: (β)	$2\alpha-1$		$2H_{fBm}+1$	$2H_{fGn}-1$	5-2D
Hurst fBm series: (H_{fBm})	$\alpha-1$	$(\beta-1)/2$			2-D
Hurst fGn series: (H_{fGn})	α	$(\beta+1)/2$			
Fractal dimension: (D)	$3-\alpha$	$(5-\beta)/2$	$2-H_{fBm}$		

In questa tabella sinottica , cerchiamo di individuare le varie relazioni tra i diversi esponenti stimati: come facciamo da alfa ad arrivare a gamma. Abbiamo gamma beta H H e D : relazioni precise. Le relazioni tra parametri diversi sono abbastanza definite da un punto di vista matematico : abbiamo gente che calcola la dimensione frattale con metodi diversi, che sono quelli elencati in tabella. Questa tabella riassuntiva ci dice che tutti i parametri che misurano la complessità sono riconducibili gli uni

con gli altri : abbiamo concetti legati a caoticità, a frattalità, e possiamo andare a studiare una dimensione frattale non solo nelle geometrie, ma studiamo dinamiche frattali dei segnali in funzione del tempo. Geometrie frattali sono riconducibili a dinamiche frattali, e ne danno una rappresentazione . Ovviamente dobbiamo verificare se sono soddisfatte le proprietà di autosomiglianza. **Se il mio segnale e il mio segnale opportunamente riscalato hanno la stessa dimensione statistica, vuol dire che sono frattali.**

11. NONLINEAR ANALYSIS OF CARDIOVASCULAR VARIABILITY

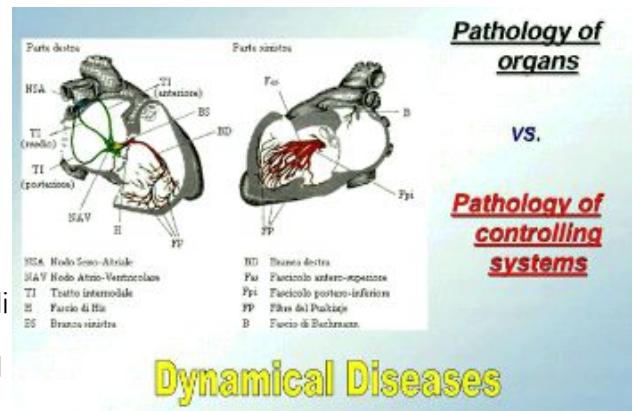
Vediamo prove sperimentali che supportano l'ipotesi che il comportamento di molti sistemi biologici può essere generato da un sistema non lineare basso dimensionale : alto dimensionale vorrebbe dire alta dimensione frattale, e molte volte la presenza di rumore confonde questa alta dimensione. Non si capisce se questa alta dimensione è dovuta al rumore oppure all'alta complessità del sistema : caso del cervello. Molte volte la stessa complessità del sistema ci inganna, proponendo dei parametri come fossero rumore (e magari sono parte del segnale originale). I fisici amano lavorare con pochi coefficienti, con numero ridotto di coefficienti di Lyapunov e bassa dimensione non lineare. Il **sistema cardiovascolare** mostra una struttura frattale del sistema elettrico di conduzione, e parliamo di caos basso dimensionale con geometrie frattali (segna quasi periodico, ma con anche il comportamento erratico del segnale elettrocardiografico, della pressione del sangue, e del respiro. La variabilità, è una delle maggiori proprietà della fisiologia del sistema cardiovascolare : alta variabilità è associata a una buona condizione di salute : le patologie conducono a una diminuzione di questa variabilità.



Vediamo i segnali di natura cardiovascolare più comune, per misurazione con metodica semi invasiva, e misurazione del segnale del respiro. Più che scervellarsi sull'analisi di questi segnali, è stata data molta importanza ai segnali di variabilità cardiaca. Il diastogramma presenta valori minimi di pressione, mentre il sistogramma valori massimi di pressione. Abbiamo un RR in corrispondenza, e 3 serie temporali che possono essere più o meno sincronizzate tra di loro : molte informazioni sono ricavate da questi 3 segnali di variabilità cardiaca. Il mondo della ricerca ha avuto un

grossa interessa, dobbiamo capire cosa mi esprimono questi segnali, che sono poco deterministici, a differenza ad esempio dall'ECG.

Dalla patologia degli organi, andiamo a studiare la patologia dei sistemi di controllo. Piuttosto che sviscerare l'informazione sulla patologia dell'organo, si va a vedere il segnale di variabilità cardiaca : epifanìa esteriore dei sistemi di controllo, che possono agire in maniera fisiologica o meno. Queste patologie, legate ai sistemi di controllo, vengono chiamate dynamical diseases, più legate al sistema di controllo che all'organo stesso : l'ipertensione, ad esempio, è una patologia dei sistemi di controllo ad esempio. Si vede anche all'infarto al miocardio,



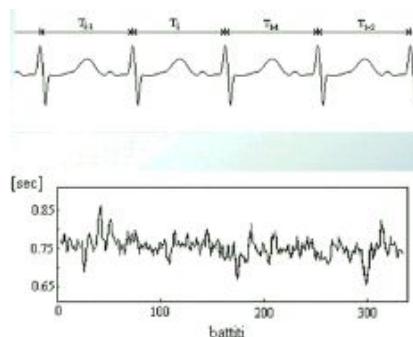
sostanzialmente molte volte espresso da ostruzione della coronaria, con blocco della circolazione, facendo entrare in necrosi parecchie cellule cardiache in vicinanza della zona che non viene più irrigata. Centrano in questo caso anche i sistemi di controllo, in quanto collegati alla patologia generata dal coagulo, con forme patologiche accompagnate da un diverso bilanciamento dei sistemi di controllo che risultano alterati anche nel caso di una patologia anatomica come l'infarto al miocardio. Ho meccanismi legati ai sistemi di controllo. Le più grandi e maggiori patologie cardiovascolari, come anche il diabete, possono essere considerate come patologie dei sistemi di controllo. Essi sono molto utili nell'analisi di malattie che si chiamano dynamical diseases : concetto di disturbo che influenza i sistemi dinamici di controllo.

Sono stati portati avanti alcuni studi della variabilità cardiaca nel caso di infarto al miocardio. Abbiamo un lavoro importante del 1990, in cui si è visto che soggetti con infarto al miocardio, venivano monitorizzati, cercando di capire parametri cardiologici che avrebbero potuto predire se questi soggetti avessero il rischio di secondo infarto, o avrebbero potuto guarire. I parametri erano rappresentati ad esempio dalla frazione di ezione del cuore e soprattutto dalla **varianza di variabilità cardiaca**: alta varianza variabilità cardiaca significa che il soggetto sta bene, si sta tornando alle condizioni fisiologiche, e viceversa. Sebra rivoluzionario pensare che il sistema simpato-vagale influisca di più sul cuore che la sua stessa capacità di contrazione, ma dobbiamo dare molta importanza a questo aspetto.

Contemporaneamente, c'è stata un'analisi spettrale dei parametri di variabilità cardiaca, nel 1987. Qui, sono stati fatti lavori in cui nello spettro venivano individuati i parametri di LF HF etc. Questi parametri sono molto specifici, e la varianza rappresenta la potenza totale della variabilità cardiaca. L'idea è : Come la varianza si distribuisce ? un discorso è avere la varianza nelle LF, un altro averla nelle HF : sono due condizioni completamente diverse.

Abbiamo poi l'era dell'1/f, alfa power law, del 1996. I lavori che clinicamente hanno avuto maggiore impatto sono questi due studi del 1996 : in questi hanno dimostrato che, sulla base di opportune analisi di segnale, possiamo discriminare meglio i soggetti che vanno verso guarigione, rispetto a quelli che avevano una possibilità di aggravamento maggiore. Importante è trovare parametri che discriminino adeguatamente queste due popolazioni.

Vediamo come può variare l'indice alfa, o beta, calcolato sulle 24 ore, che è collegato alla tabella vista precedentemente con le dimensioni frattali. Non stiamo ancora parlando di caos, ma di frattalità, dove beta mi dice molto sulla frattalità del processo, comportando caratteristiche di self similarity, e caratteristiche in cui la varianza tende a 0 all'allungarsi del campione, cosa che lo distingue dai processi più semplici. Non è un segnale banale con successione di RR con una certa frequenza, qui vediamo meccanismi molto intimi nel segnale, che lo caratterizzano come frattale. La frattalità diventa quindi davvero un segno clinico : alta frattalità : soggetto normale. Quanto più il soggetto è sano, ad esempio, tanto più abbiamo collegamenti importanti tra frequenza cardiaca e respiratoria. Con la frattalità che diminuisce, siamo in presenza di condizioni patologiche. Possiamo applicare protocolli sperimentali su soggetti con scompenso cardiaco, o con cuore trapiantato, e, analizzando segnali frattali e caotici come l'RR con registrazione giornaliera, possiamo capire chi si allontana o si riavvicina alle condizioni fisiologiche durante il decorso della patologia. Utilizzo del fractional brownian motions, con esponente di Hurst tra 0,1 e 0,9.

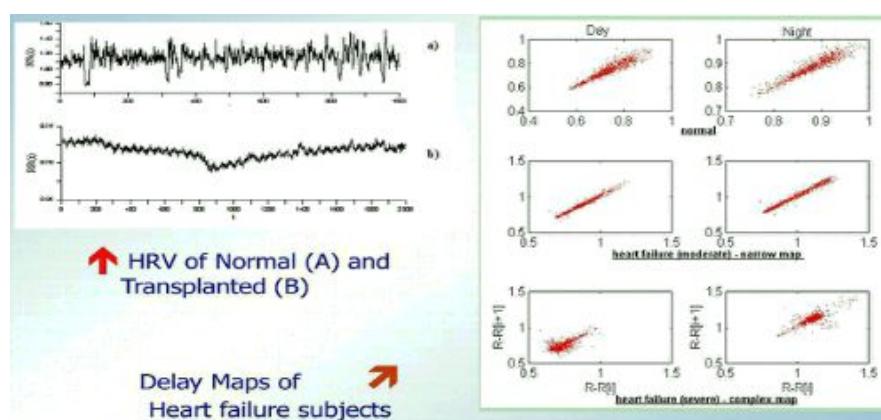
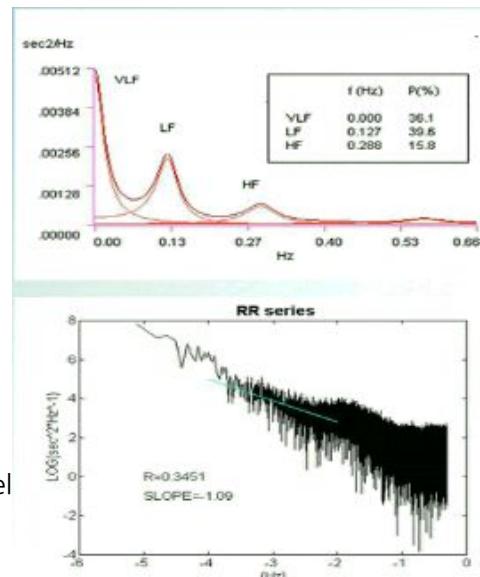


Conclusion : può essere che la variabilità cardiaca non solo possieda caratteristiche lineari (tradizionalmente determinate con tecniche di analisi spettrale) in un certo range di frequenza, ma che abbia anche una geometria frattale. Quindi, come conseguenza, molte componenti di ritmo interagiscono con scale differenti. HRV può mostrare molte caratteristiche frattali nei suoi pattern, tanto bene quanto nelle scale temporali. Da un punto di vista fenomenologico può essere ragionevole pensare che nella struttura geometrica possa esserci una geometria

frattale sottostante, ma si è verificata anche una frattalità nella dinamica del segnale nel tempo (che può essere la variabilità cardiaca, inteso come segnale che evidenzia la sequenza battito battito nel tempo). Il segnale di variabilità cardiaca mostra quindi caratteristiche di autosomiglianza, più o meno estese.

Se ci sono delle situazioni patologiche, quasi sempre questi pattern legati alla frattalità vengono modificati.

L'analisi dell' HRV nel corto e nel lungo periodo, da una interpretazione per un uso clinico. Sono descritti in appendice molti aspetti computazionali. Il paradigma importante, è che ci sono analisi nel dominio del tempo (istogrammi calcolati con RR). La cosa più originale è l' analisi in frequenza, e viene citato lo spettro a legge di potenza , suggerendo di prendere i 120000 RR in 24 ore, facendo uno spettro riportato in scala log log, con spettro di frequenza e potenza, e vedere la pendenza della retta che rappresenta beta. Viene fatta un'analisi sul basso periodo e sullungo periodo : Nel corto periodo siamo soliti prendere 300 battiti con registrazione di 5 minuti. Viene analizzato il controllo simpatico e parasimpatico, con un analisi di approccio lineare (Stima PSD con modello AR). Nel lungo periodo invece abbiamo dai 20 mila ai 100 mila battiti di registrazione sulle 24 ore, su cui viene fatto un controllo globale. L'analisi, in questo caso, viene fatta con metodi non lineari.

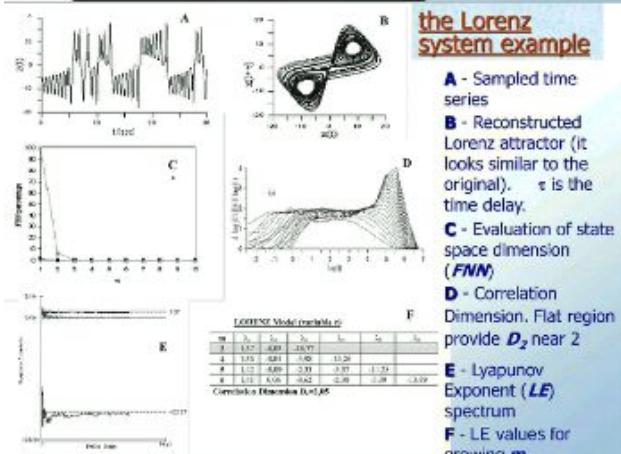
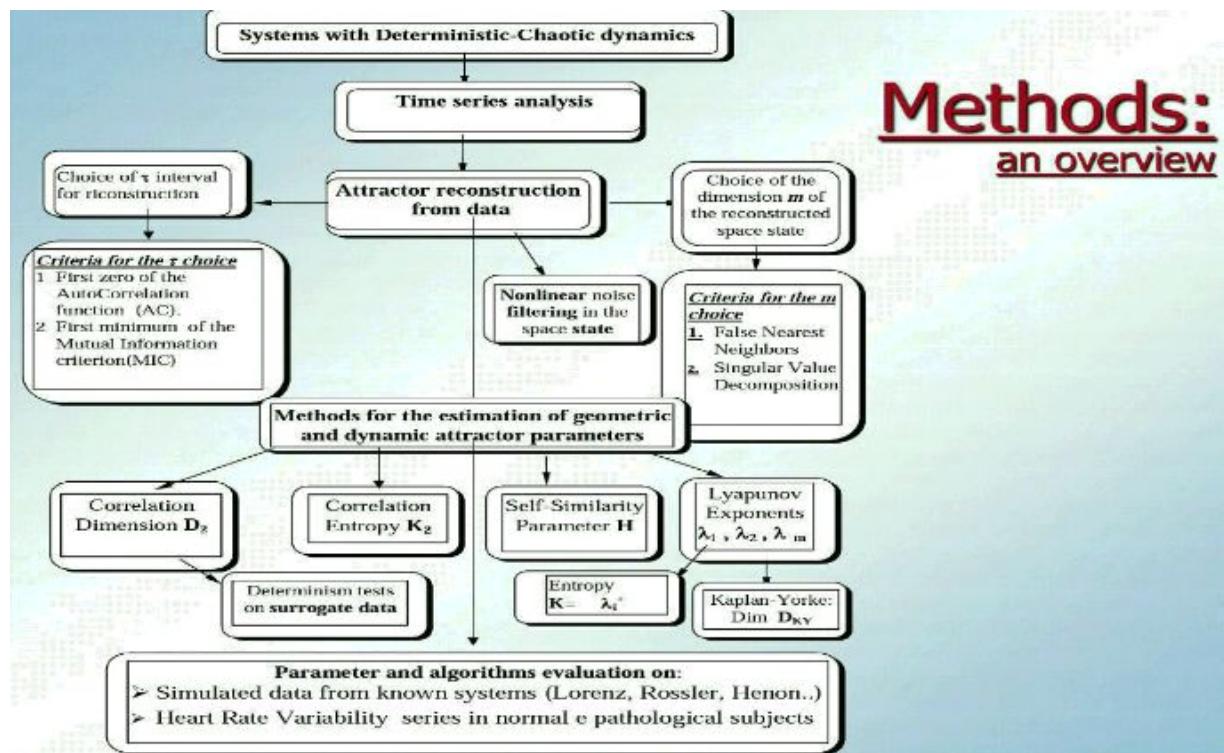


Qui abbiamo un segnale di HRV di un soggetto normale e con cuore trapiantato. Soggetti in diverse condizioni, giorno notte, con scompenso cardiaco. Le delay map sono le mappe di ricorrenza, in cui si plotta l'RR i -esimo in funzione dell'RR $i + \tau$ -esimo (una sorta di scatter plot di variabilità

cardiaca). Invece di usare $i + 1$ potremmo usare $i + \tau$ che potrebbe essere lo zero della funzione di autocorrelazione (o il minimo come visto prima). τ scelto opportunamente : mappe di Point-Carè, scelta più specifica del τ . Nel soggetto patologico ho un grafico più appiattito, a differenza di quello in condizioni normali. Le mappe di Point-Carè o mappe di ricorrenza, o scatter plot, ci danno informazioni sul legame che esiste su un campione o quello successivo, rispettando la sequenza della autocorrelazione o della mutua informazione. Possiamo trovare forme geometriche che distinguono soggetto normale e con scompenso, differenziando anche i diversi livelli di scompenso.

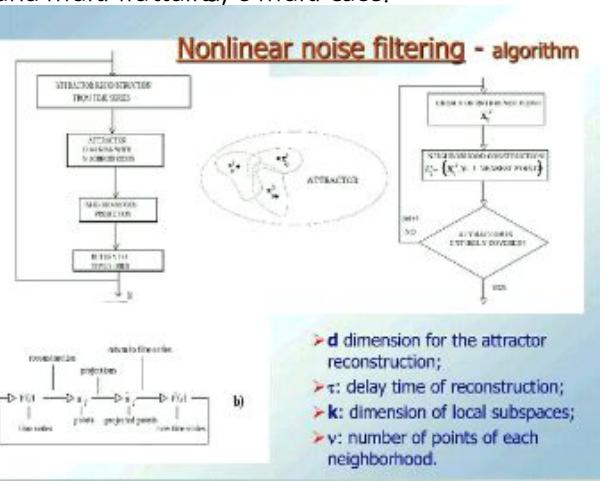
Nello schema successivo, abbiamo un overview dei metodi che approcciano il caos deterministico. Individuiamo caratteristiche geometriche e caotiche dell'attrattore, ed elenchiamo tutti i passi fondamentali visti fino ad ora per lo studio di sistemi non lineari basati sul determinismo caotico :

Methods: an overview

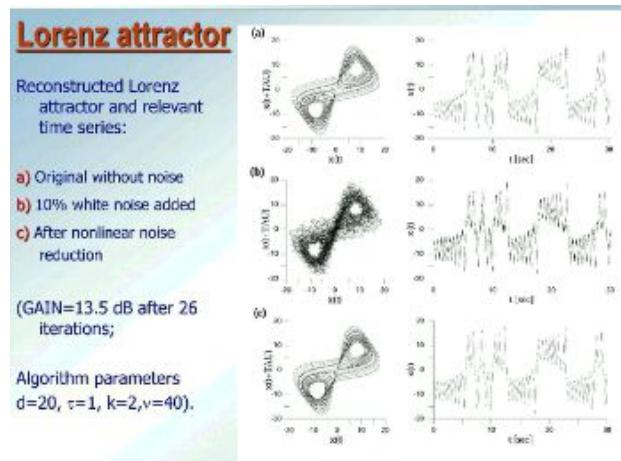


ora il concetto di filtraggio del rumore con tecniche non lineari. Vediamo l'attrattore nella figura centrale, in cui mettiamo dentro tutti i punti. Troviamo dei cluster dove prendiamo un numero di campioni pressoché uguali, dove in ogni punto abbiamo un baricentro. All'interno del cluster abbiamo un numero di campioni dell'attrattore uguale, e vediamo che si determina D , k , v . Si usa il metodo dell'componenti principali, e i campioni daranno origine a un tot di valori. I primi autovalori sono quelli significativi, gli ultimi sono dati da

Abbiamo una delle equazioni del sistema di Lorenz, mappa di Point-Carè di t in funzione di x più τ (minimo della funzione di correlazione). Metodo dei falsi vicini che ci dice che m vale 3. Abbiamo poi il calcolo con l'equazione di Procaccia del valore della dimensione di Lorenz, dimensione di correlazione di 2,06. Abbiamo poi i coefficienti di Lyapunov. Con due esponenti di Lyapunov positivi abbiamo una multi frattalità, o multi caos.



meccanismi erratici causati da rumore : prendiamo un numero di componenti principali limitato rispetto al numero totale di autovalori, e poriettiamo tutti i valori lungo le componenti principali derivate : abbiamo un effetto di filtraggio delle componenti più erratiche, ottenendo in qualche modo un attractore ricostruito con un numero minore di coefficienti e con una serie temporale pulita rispetto a quella originaria.

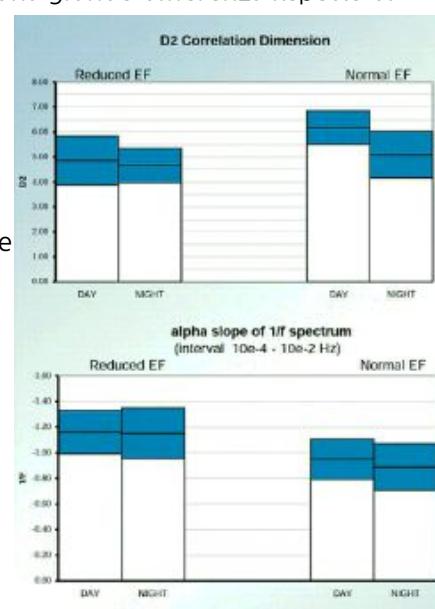
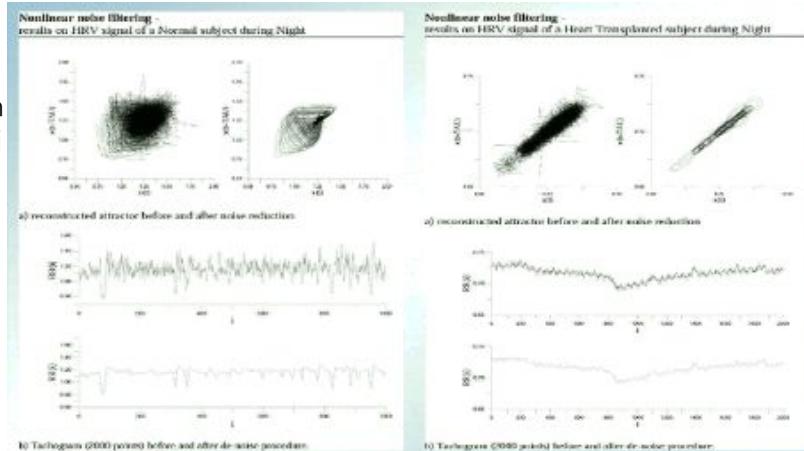


Con Lorenz, la presenza di rumore, può falsare i connotati. In questo caso abbiamo aggiunto un 10 per cento di rumore, e applicato un filtraggio di rumore per vedere se alla fine del procedimento ritroviamo un attractore di Lorenz più pulito. Possiamo applicare molto bene concetti di filtraggio, basta che non siano banali da rovinare i meccanismi di attrazione. In figura, vediamo l'attractore originale senza rumore, l'attractore con aggiunta del 10 % di rumore, e l'attractore dopo la riduzione non lineare di rumore.

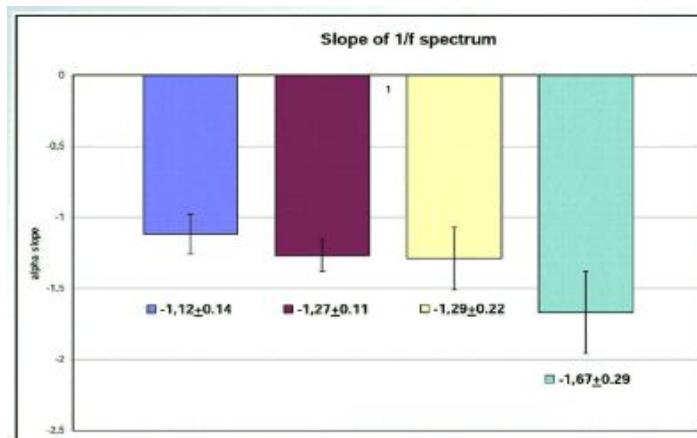
In figura, vediamo studi su un soggetto normale durante la notte, e, dopo il meccanismo di riduzione del rumore, ottengo un diagramma in cui i meccanismi di attrazione si vedono in maniera più precisa. Abbiamo anche il tacogramma prima e dopo la procedura di denoising.

Successivamente, operiamo la procedura di filtraggio anche a un segnale registrato su un soggetto con cuore trapiantato : dopo la pulizia del segnale , poichè il cuore trapiantato non mostra un comportamento simile a un attractore, non notiamo una grande differenza rispetto al segnale corrotto.

Calcolando la D2, vediamo una curva che da una regressione lineare difficile da fare, scegliendo di fare la regressione tra 10 alla meno due e 10 alla meno 4. Ho la D2 calcolata con l'algoritmo di Procaccia, dove vediamo che la dimensione di correlazione scala con r con un esponente D2. Nei soggetti con infarto al miocardio vediamo che la dimensione di correlazione e il fattore α sono significativamente diversi da soggetto a soggetto. Quello che abbiamo voluto fare con questi istogrammi è rilevare, tramite variazione di entrambi i parametri tra giorno e notte, i soggetti che dopo l'infarto tornano piano piano alle condizioni fisiologiche (NEF) e quelli che invece che dopo il trauma mostrano un alterazione di questa funzione (REF). La funzione di eriezione, è la funzione del cuore di esercitare la funzione di pompa. Vediamo che , nel soggetto che torna in condizioni normali, abbiamo una differenziazione giorno notte : cosa buona legata al meccanismo fisiologico, e il comportamento caotico/frattale di



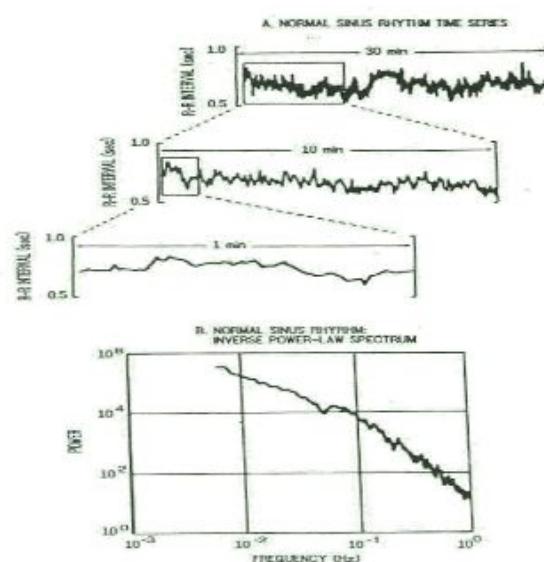
variabilità cardiaca è significativamente diverso. Nel caso di patologia non superata, non abbiamo questa differenza (nel caso di bassa frazione di eiezione). Abbiamo fatto questo studio perchè la semplice varianza del' HRV non è in grado di darci dati che ci permettono di operare differenza tra questi due tipi di soggetti.



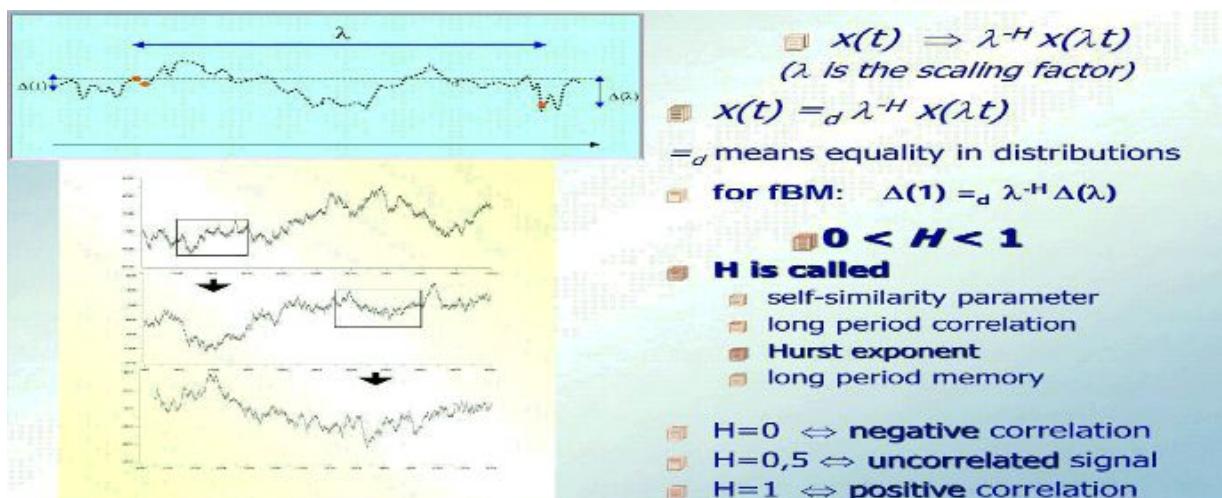
scompensati : con l'aggravarsi della patologia, la pendenza aumenta. Nella tabella, vediamo la gradualità del valore alfa collegato col tipo di patologia. Tramite la registrazione di diverse tabelle simili, abbiamo speculato un fenomeno di riinnervamento del cuore trapiantato, in cui viene ripristinata una parte dei meccanismi neurali di controllo.

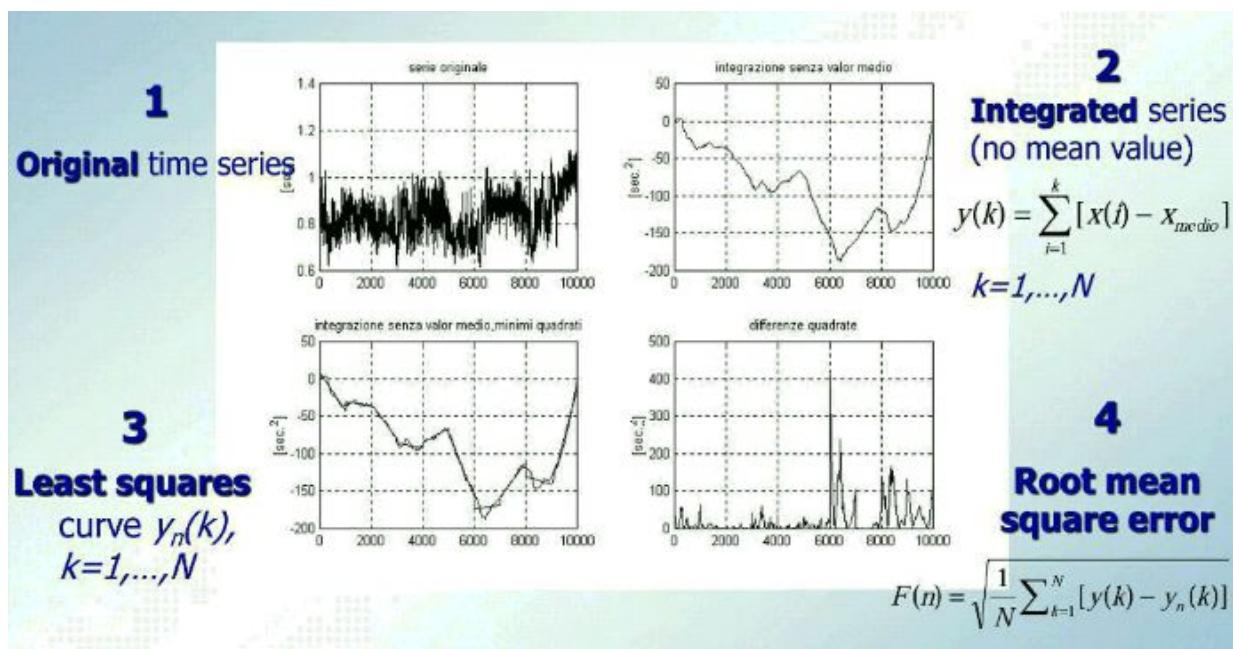
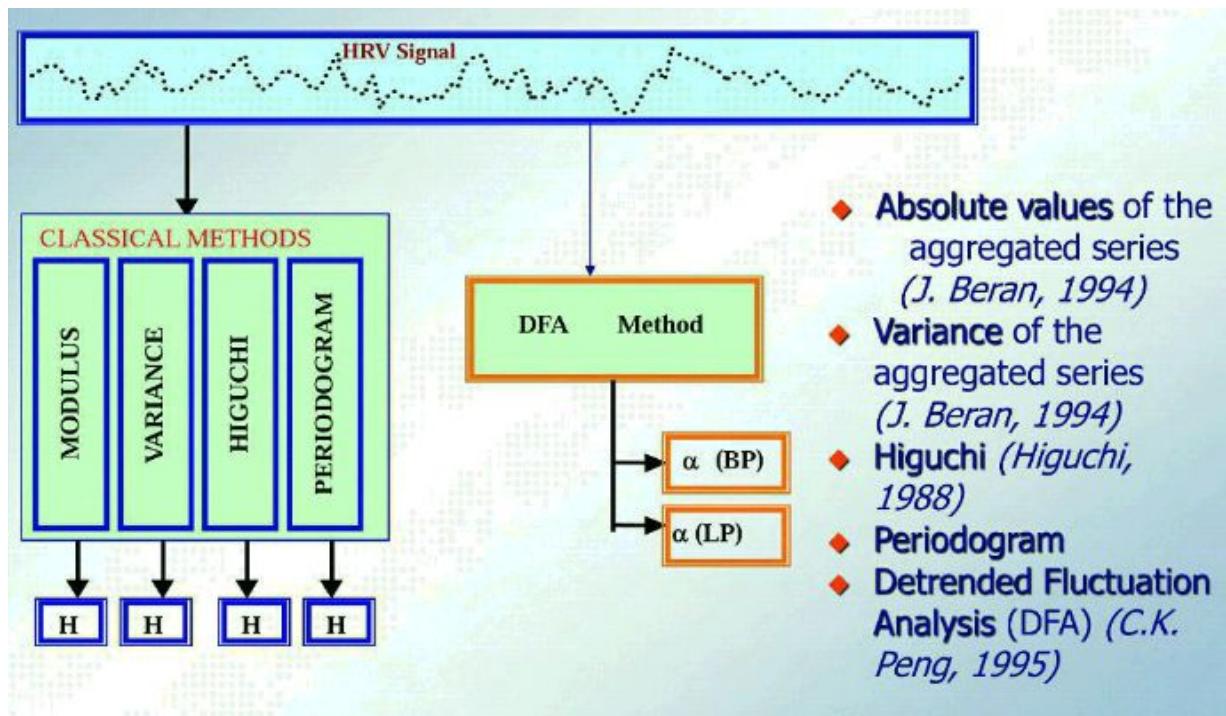
Autosomiglianza temporale : il segnale ripete lo stesso comportamento, è simile a un frattale geometrico. Se le caratteristiche statistiche sono simili tra di loro, significa che il segnale gode di autosomiglianza : ad ingrandimenti differenti viene ripetuto lo stesso comportamento.

Se calcoliamo lo spettro nelle 24 ore di registrazione di variabilità cardiaca, e facciamo regressione lineare tra 10 alla meno due e 10 alla meno 4 Hz, notiamo che se il valore di correlazione è 0,7 o 0,8 ha una stima del parametro beta molto significativa e reale. Nel soggetto normale essa vale circa 1, in quello iperteso abbiamo un alfa beta maggiore del soggetto normale, e ancora maggiore ce l'hanno i soggetti trapiantati, ancora maggiore quelli

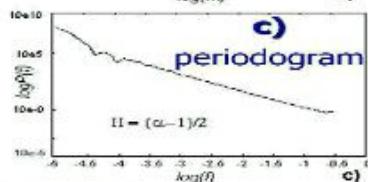
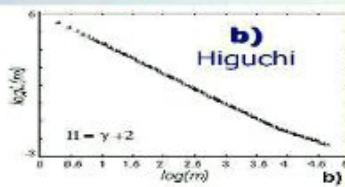
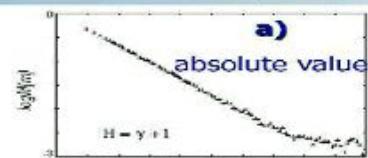


Molto utilizzato il DFA, metodo visto precedentemente, spezzone di un segnale di HRV diviso in tanti sottospezzoni, e , su ciascuno dei quali, determiniamo la differenza quadratica tra campione effettivo e regressione.





Methods



Log-log plots are obtained from a fBm with $H = 0.3$, $N=100,000$.

EXAMPLE

time series $x(i)$ ($1 \leq i \leq N$)

$$X(i) = x(i+1) - x(i).$$

$X(i)$ is divided into N/m blocks of size m .

From the average of each block we obtain the aggregated series

$$X^{(m)}(k) = \frac{1}{m} \sum_{j=(k-1)m+1}^{km} X(j)$$

$k = 1, 2, \dots, N/m$. The absolute values of the aggregated series are:

$$M^{(m)} = \sqrt{\frac{1}{N/m} \sum_{k=1}^{N/m} |X^{(m)}(k)|^2}$$

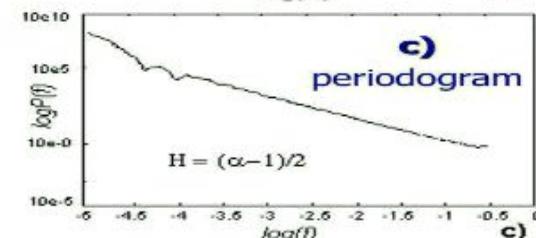
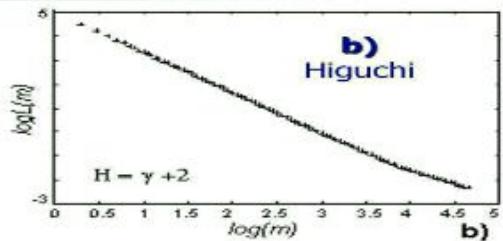
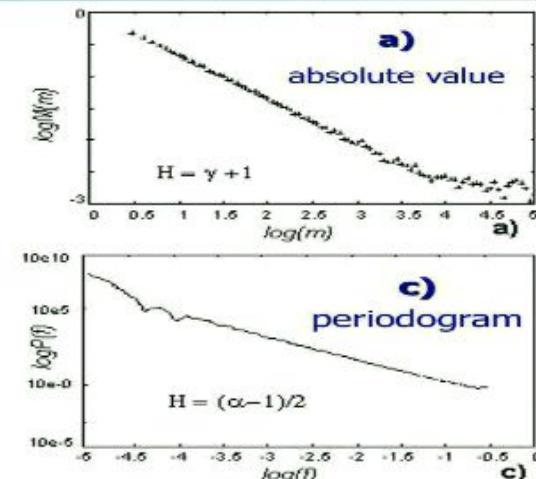
We repeat this step for different m values (m dimension of the data subset),

Plot of $M(m)$ vs. m in log-log scale.

$M(m) \propto m^\gamma$ related to the self-similarity parameter

$$\gamma = H - 1$$

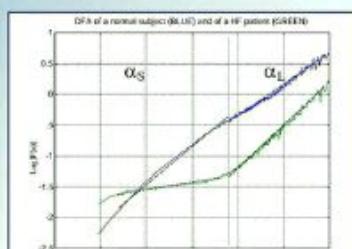
$\log(M)$ vs. $\log(m)$ plot \uparrow straight line with slope γ



Log-log plots are obtained from a fBm with $H = 0.3$, $N=100,000$.

Detrended Fluctuations Analysis (DFA)

- S: short period (4,000 beats)
- L: long period (10,000 beats)



DFA	Test t
$\alpha_{S,HF} > \alpha_{S,JP}$	99.9%
$\alpha_{L,HF} < \alpha_{L,JP}$	99.9%
$\alpha_{S,HF} > \alpha_{L,HF}$	99.9%
$\alpha_{S,JP} < \alpha_{L,JP}$	98 %

Interpretation

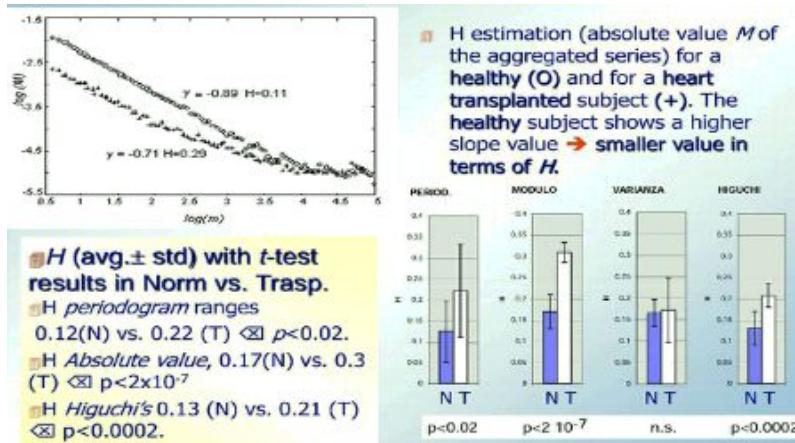
NORMALS: Random Walk in short period, 1/f noise in long period.

HF PATIENTS: 1/f noise in both short and long period.

Vediamo pazienti con scompenso cardiaco, e otteniamo due valori per interpretare l'andamento, per lag bassi e per lag alti.

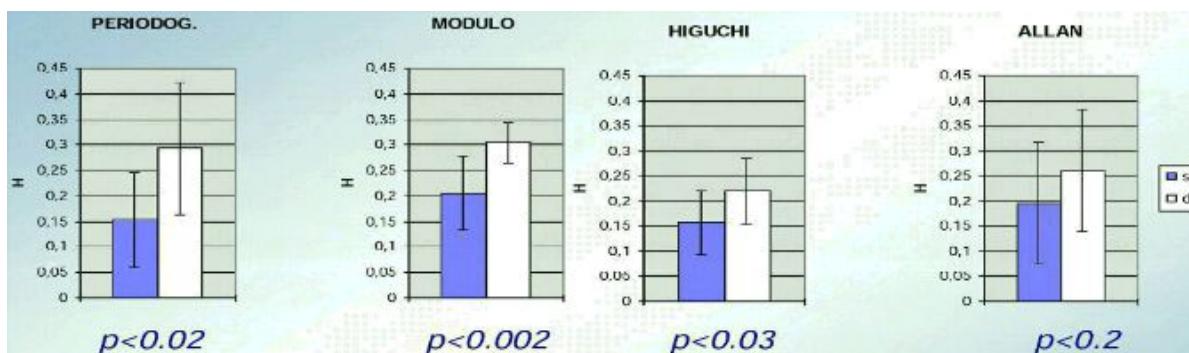
Method	Normal (avg. \pm std)	Heart Failure (avg. \pm std)	t-test
Modulus	0.115 ± 0.017	0.153 ± 0.050	$p < 0.05$
Aggr. Var.	0.127 ± 0.034	0.205 ± 0.072	$p < 0.05$
Higuchi	0.121 ± 0.022	0.141 ± 0.042	n.s.
Periodogram	0.0925 ± 0.054	0.1657 ± 0.050	$p < 0.05$

Vediamo che H , calcolato in questo modo, con una certa significatività statistica.



Vediamo il risultato nei pazienti trapiantati, dove la differenza di frattalità è molto evidente.

Un valore di H elevato, sembra essere collegato con una situazione patologica. Non solo il parametro H , ma anche il parametro alfa. In terapia intensiva i soggetti normali mantengono alfa slope vicino a 1. Inoltre, il parametro H a lungo termine, è significativamente diverso tra soggetti sopravvissuti e non sopravvissuti. La differenza notevole che notiamo nel parametro α , può essere utilizzata per pronosticare il valore del rischio di morte.



Posso lavorare con parametri semplici, o con parametri complessi. Non è solo per fare una diagnosi, ma anche per segmentare diverse popolazioni di soggetti che vanno incontro a un buon ristabilimento fisiologico rispetto a quelli che vanno incontro a morte. Discriminare è molto utile. Possiamo riuscire a capire che una certa popolazione con geni e caratteristiche determinate è in grado di essere curata con un certo farmaco. In certi soggetti è inutile darlo, a causa del patrimonio genetico diverso che determina solamente effetti collaterali della terapia. Questi parametri, accoppiati con quelli più classici, potrebbero migliorare l'analisi della dinamica cardiovascolare.

La patologia, rappresenta l'incapacità del sistema di operare collegamenti corretti. La complessità sembra essere davvero collegata a un modello non lineare: ecco perché è importante l'approccio non lineare, legato a misure di complessità: difficile considerare la varianza come misura di complessità, che richiede un articolazione di sistema leggermente più complicata. La teoria del caos da un'idea della complessità del sistema.

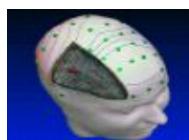
CONCLUSIONI

- I parametri non lineari, sono in grado di separare significativamente pazienti con differenti condizioni patologiche
- Questi parametri, accoppiati insieme con altri indicatori più classici della funzione di controllo neurale cardiaco, possono aiutarci a capire meglio le dinamiche cardiache

- Le caratteristiche non lineari del controllo dell'HRV, possono una rilevanza clinica e predittiva
- Le analisi di gruppi differenti con varie malattie cardiovascolari, mostrano un parametro H di autosomigianza che differenzia significativamente i soggetti sani da quelli malati
- Come hanno ipotizzato alcuni autori, i sistemi sani hanno buone linee di comunicazione. Al contrario, i sistemi in stato di malattia, possono mostrare una ridotta velocità nella trasmissione e nella ricezione di messaggi cruciali biologici, fino a quando non sono più in grado di connettere con gli altri sistemi biologici
- La complessità nel controllo dei sistemi biologici, sembra collegata a un modello non lineare di conduzione dei sistemi dinamici. La conoscenza delle proprietà di questi sistemi, introduce un nuovo spiraglio nello studio della patofisiologia del cuore, insieme a parametri predittivi più sensitivi

12. CONOSCENZA

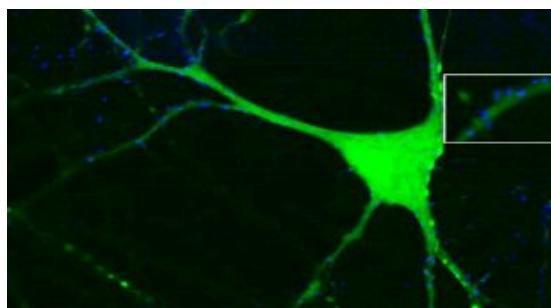
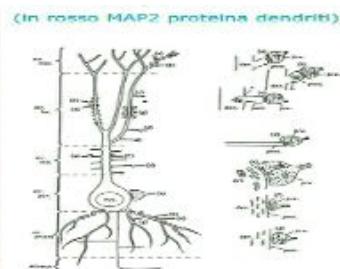
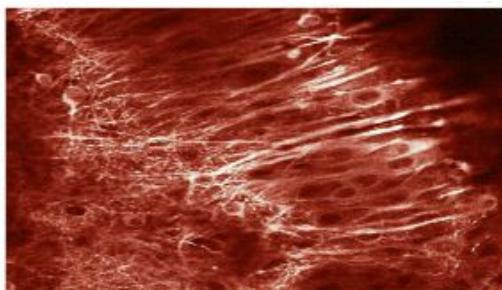
MULTIMODALE DEL CERVELLO



I segnali e le immagini biomediche, trasportano informazione sulla struttura e sul funzionamento del cervello. L'elaborazione di questi segnali e immagini, permette di quantificare questa informazione : è come se aprissi una finestra sul cervello per vedere cosa c'è dentro.

Noi sappiamo che il cervello è fatto di neuroni, e Camillo Golgi, con la reazione nera, ha messo in evidenza i neuroni. Egli mette in evidenza la struttura del neurone, e per la prima volta vediamo le strutture neuronali. Questo permette di vedere strutture complesse che siamo ormai abituati a vedere bene , un pò meno bene con strutture neuronali di questo tipo sull'uomo. Nel 1906 vince il Premio Nobel per la **reazione nera**.

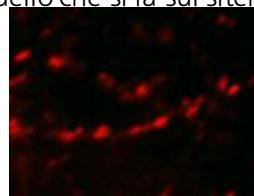
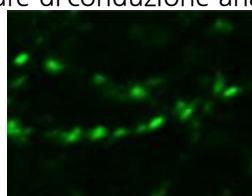
I neuroni ippocampali, sono legati a processi della memoria, e siamo in grado di vedere la struttura dei neuroni, e vedere la ramificazione spinta che si collega ai neuroni vicini tramite le sinapsi, permettendo che il segnale elettrico passi da un neurone all'altro con un mediatore chimico.



In figura, vediamo un neurone ippocampale in coltura. Esso viene illuminato in verde, tramite la proteina GFP ce ne permette di colorare bene le strutture ippocampali. In blu vediamo i recettori postsinaptici (AMPA perglutammato).

Vediamo che , con tecniche molto moderne, possiamo vedere il singolo neurone, e vedere come strutture complesse si collegano tra di loro. Abbiamo

un ulteriore visione di queste cellule in coltura, dove abbiamo recettori presinaptici e recettori postsinaptici, che sono abbastanza vicini tra di loro : con un'analisi di questo tipo possiamo fare analisi di strutture di conduzione analogamente a quello che si fa sul sistema cardiovascolare.



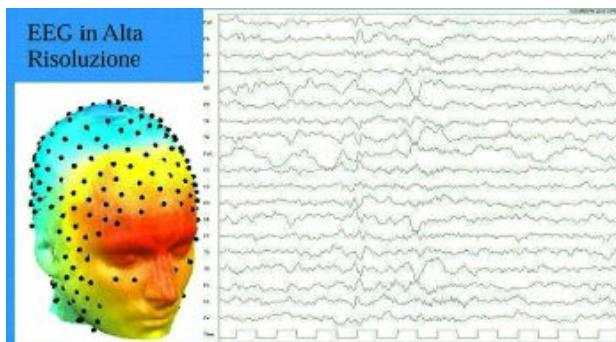
Ho delle stazioni di posta ben note nel cuore, qui ho deciso di migliaia di neuroni nella zona ippocampale, ed è difficile seguire la fenomenologia del corso di avanzamento dell'impulso. La colorazione, è diversa per recettori postsinaptici e delle strutture neuronali, ma la riesco a utilizzare poco per distinguere le strutture in maniera precisa.



In figura, si vede la struttura di un ippocampo del ratto, vediamo bene la tridimensionalità, e i collegamenti che ci sono. questa immagine è ottenuta con il metodo clarity che permette di eliminare tutti i grassi all'interno del cervello, riuscendo a vedere la struttura elettrica del collegamento dei neuroni che costituiscono la zona della memoria.

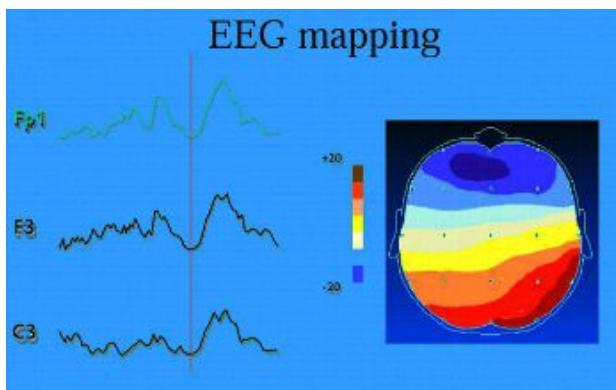
ANALISI MULTIVARIATA

In figura, vediamo la mappatura EEG, con 20 elettroenecefalogrammi :



Vediamo che in realtà, per scopi di ricerca, è necessario usare 64 elettrodi, anche se se ne possono usare anche 128 se vogliamo avere una mappa precisa e dettagliata con maggiore risoluzione spaziale. Dall'andamento di questi segnali, cerchiamo di ricavare informazioni sul funzionamento cerebrale.

Se i canali sono su 64 o 128 facciamo una mappatura del segnale EEG. A un certo istante avranno una certa differenza di potenziale, e potrò colorare. Il potenziale positivo sarà quello marrone rosso, quello positivo di colore blu.



Sarebbe interessante studiare le linee di forza del campo elettrico con idea di trovare delle informazioni per la localizzazione delle sorgenti : dobbiamo risolvere il problema inverso , e vedere dove sono posizionate le sorgenti all'interno del cervello. Il problema inverso non è risolvibile, è

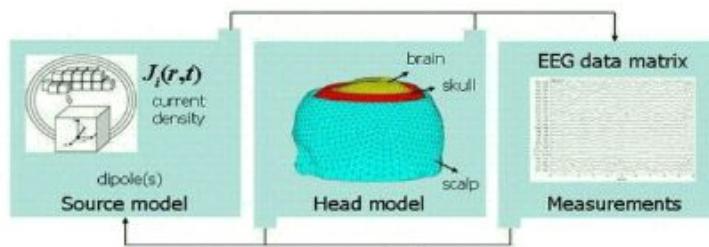
un problema malposto. Dobbiamo porre alcuni vincoli sul numero di generatori, e sulla loro localizzazione.



Il problema viene posto in questo modo : dare le sorgenti e determinare distribuzione del potenziale. Il problema inverso consiste nel determinare la posizione delle sorgenti. Tutto questo viene fatto operando con dati sperimentali, solitamente EEG, con analisi multicanale.

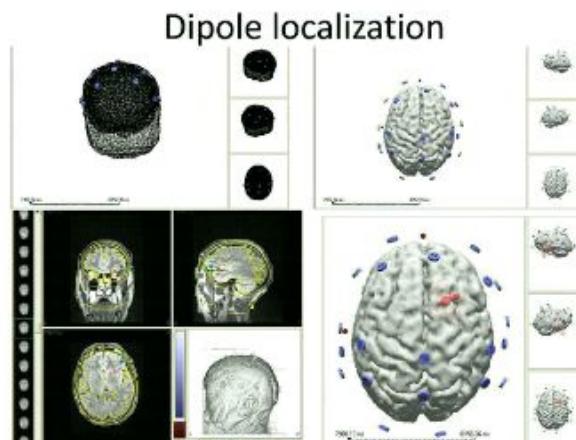


La cosa più banale, sembra individuare il dipolo elettrico che ha provocato questa distribuzione di potenziale. Date la distribuzione di potenziale riusciamo a individuare un vettore, che , al variare della posizione del potenziale, varia anche lui in direzione e verso in funzione del tempo (dipole).



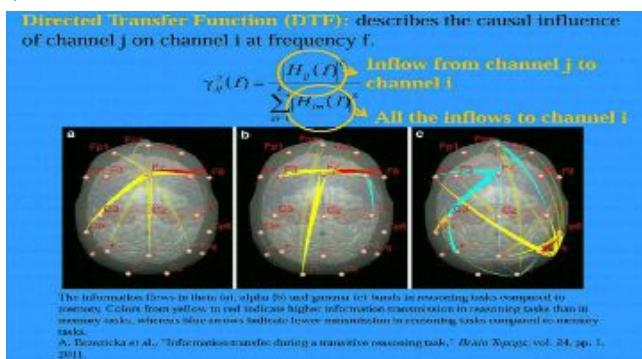
L'analisi del segnale EEG è solitamente divisa in due aspetti principali quindi, il **problema diretto**, che riguarda il calcolo dei potenziali dello scalpo per un set di sorgenti di correnti neurali, e il **problema inverso** che propone di dare una stima delle proprietà delle sorgenti di corrente

neurale evidenziando l'EEG. Interessante sarebbe riuscire a determinare la distribuzione del potenziale sul cranio.



Dobbiamo capire la distribuzione del potenziale sulla corteccia del cervello, eliminando utti i foglietti che rivestono il contatto con la teca cranica che non ci permettono di arrivare direttamente in corteccia. In questo modo, invece di avere elettrodi corticali, prendo la distribuzione di potenziale sulla teta cranica, e con operazione di risonanza, faccio risonanza funzionale, ribadisco, e trovo la distribuzione del potenziale direttamente sulla corteccia, rapportando la differenza di potenziale sulla corteccia. La ditribuzione del potenziale

potrebbe essere direttamente in corteccia : sono in grado di trovare una distribuzione.



L'informazione fluisce nella banda theta (a), alpha, (b), e gamma (c) nelle azioni di ragionamento, comparate con la memoria. I colori dal giallo al rosso indicano una più alta trasmissione di informazione nelle azioni di ragionamento rispetto alle azioni di memoria, dove le frecce blu indicano una più bassa trasmissione nelle azioni di ragionamento comparate a quelle di memoria.

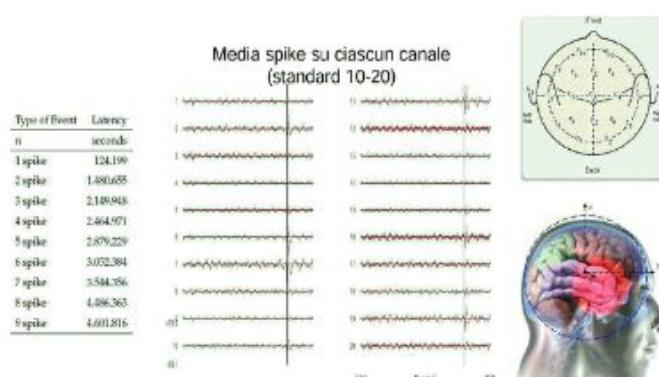
Interessante è il fatto che, non sono tanto il numero di neuroni che è correlato con una attività più o meno sofisticata, ma il più è dato dalla capacità di connettività di cui godono i neuroni : la maggior parte delle patologie sono legate a deficit di connettività. Misurare la connettività è sufficiente a evidenziare livelli di demenza che può degenerare in altre patologie.

Di solito usiamo questo approccio **MVAR**, in cui abbiamo tanti canali e tanti segnali EEG, ciascuno per questi canali, e troviamo una matrice dei coefficienti autoregressivi. Quello importante è riuscire a trovare la matrice di trasferimento che collega l'attività neuronale sottesa a un certo elettrodo e connessa con un altro elettrodo.

Tramite gamma , valutiamo la Capacità di connessione dei due canali i e j al variare della frequenza. Si trovano dei parametri che descrivono la capacità di questi due canali di comunicare tra di loro. Dal giallo al rosso indichiamo più capacità di trasmissione di informazione, compiti di ragionamento o di memorizzazione. Quelli blu indicano meno capacità di ragionamento. Attraverso test di memoria e di ragionamento, possiamo trovare canali che hanno una maggiore influenza per una parte o per l'altra.

La foto sopra, è presa da un filmato che mostra propagazione della banda gamma durante il movimento del dito destro , e dopo un segnale acustico. Questo è interessante, in quanto possiamo avere similitudini tra esecuzione del movimento e immaginazione del movimento.

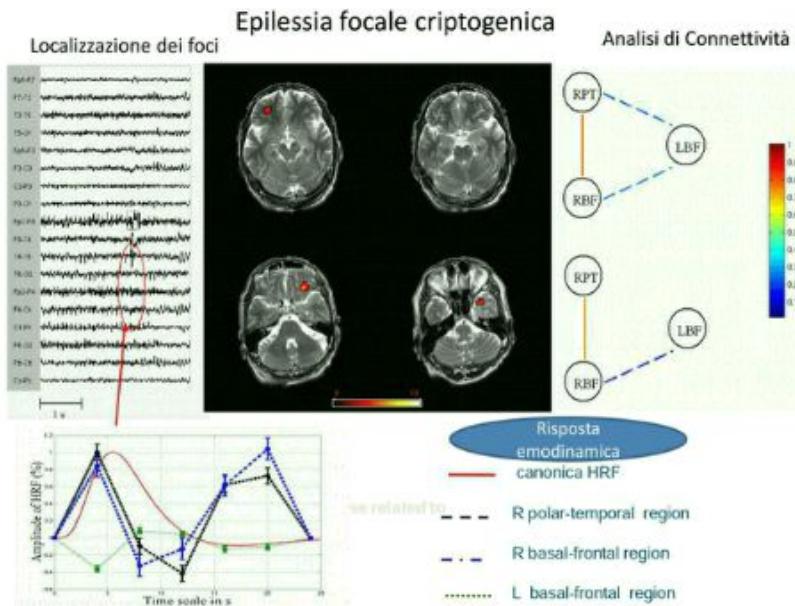
Soggetto epilettico: fusione EEG ed fMRI



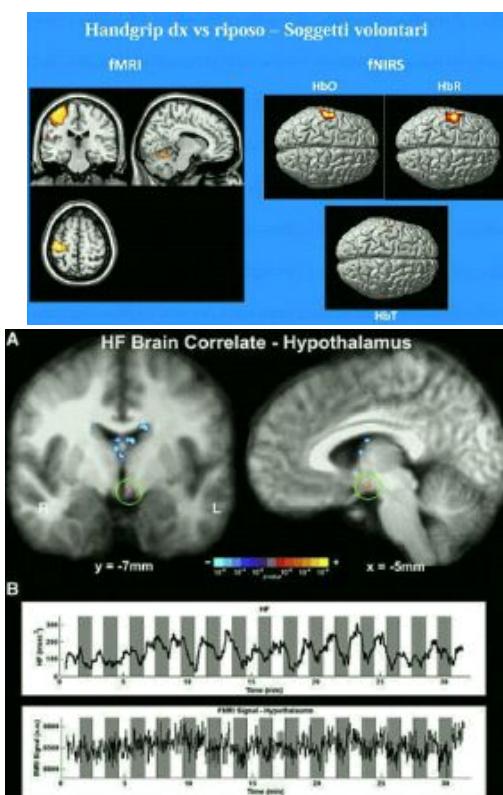
interessante per i neuroni a specchio : interessati a vedere azioni eseguite da altri. Essi servono per guardare certi movimenti.

Caso del **soggetto epilettico** : fusione EEG e fMRI. Vediamo aree che sembrano essere più interessanti , area temporale destra, area basale frontale destra e sinistra. Sono 3 aree da investigare, e ne rileviamo la risonanza magnetica, e la funzione che ci serve per correlare lo spike epilettico sulla mappa della risonanza magnetica. Qui si usa un

approccio del linear modeling dove si fa la media dei frame associati allo spike epilettico in un certo istante di tempo.



epilessie che non sono farmacologicamente responsive, è importante l'analisi di connettività di questo tipo, per vedere cosa succede agli altri collegamenti, e riuscire a progettare meglio un certo tipo di intervento. In molti casi taglio i segmenti, ma l'epilessia ha trovato altri corsi dove manifestarsi : se taglio il percorso primario riduco significativamente i sintomi : strumento molto utile per riuscire a fare una diagnosi cerebrale o per progettazioni di interventi chirurgici per la rimozione del focus epilettico (capendo quale sia il collegamento principale, non rimuovendo semplici collegamenti secondari).

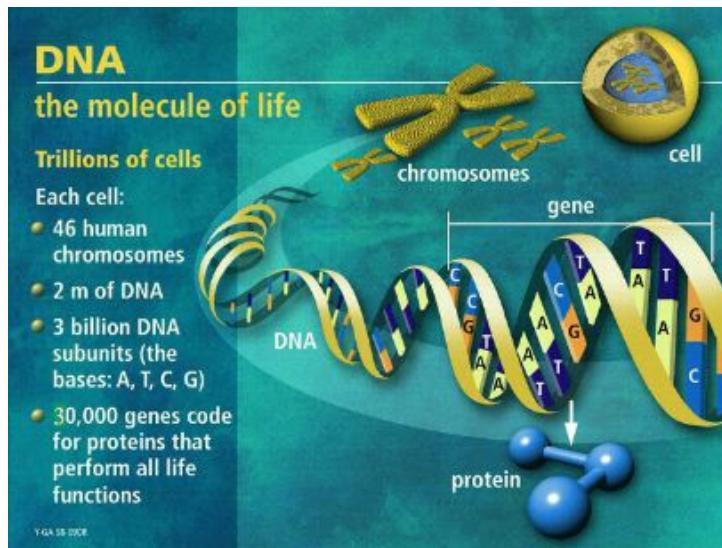


In figura vediamo il caso di un handgrip

In figura andiamo a calcolare le funzioni di collegamento di connettività, la coerenza parziale e la coerenza totale : ci sono tanti parametri che misurano l'interazione tra i due canali i, j , vedendo in questo caso connettività abbastanza forte tra certe regioni, e blanda nelle altre due regioni. Posso vedere che l'evento epilettico che rilevo, va a influenzare la risonanza su certe regioni cerebrali : alcune hanno ottima connettività, altre no. A seconda del tipo di connettività che hanno questi spot, possiamo fare una diagnosi precisa. Per le

In figura vediamo lo stimolo di handgrip che dura circa un minuto. Si misura il parametro HF collegato con l'attivazione del sistema nervoso autonomo. Durante handgrip (zone grigio scure) HF diminuisce. Infatti handgrip è proprio uno sforzo fisico (maggiore attività simpatico e minore vagale). Le stesse cose si possono vedere sull'ippocampo mediante risonanza. Abbiamo un forte collegamento tra sistema nervoso autonomo e sistemi centrali (ippocampo). Handgrip ha anche effetto sui neuroni dell'ippocampo. Si cerca di trovare determinismo nel comportamento erratico del sistema nervoso autonomo.

13. ANALISI MULTISCALA



L'approccio multi scala riveste grande importanza nella bioingegneria. Siamo arrivati al concetto che l'informazione che siamo abituati a vedere sui segnali biologici, la possiamo anche ricavare a scale di DNA, su cui si basa il nostro corredo genetico, in base al quale siamo singoli e unici. Possono anche esserci mutazioni che possono provocare cambiamenti negli organismi biologici. Abbiamo 46 cromosomi umani, pezzi di DNA, che se allungati, creiamo un filo continuo, arrivando quasi a 2 metri. Da questi possiamo ricavare le informazioni. Abbiamo 3 miliardi di basi azotate che costituiscono l'alfabeto elementare del

DNA. Da questo alfabeto, la sequenza delle basi azotate genera il libretto di istruzioni del mio organismo biologico. Si pensava che 80000 geni codificassero le proteine, e all'interno di queste basi azotate abbiamo effettivamente sequenze finalizzate a questo scopo: ricetta in cui abbiamo i vari passi. Questo è l'utilizzo più comune che si pensava potesse avere il DNA. Abbiamo 80000 pezzetti di DNA abilitati a generare una certa proteina, come l'emoglobina, o una proteina che può alimentare i canali ionici del potassio e del sodio. Dalla scala molecolare passiamo davvero a una scala di sistema, ecco il concetto fondamentale.

Vediamo un legame tra variazione nel segnale biologico e cause che derivano da sequenze mutate e variate. In realtà, i geni occupati alla codifica delle proteine, sono molti di meno di quelli che si pensava fossero adibiti a questa funzione (3% dei geni per codifica delle proteine, 97% per funzioni ancora da speculare). Sembra avere grande rilevanza la parte che non codifica le proteine, e se abbiamo una mutazione, si vanno a prendere tutti i pazienti malati di una certa patologia (QTlungo) e si fa un'analisi genetica, vedendo se

nessun gene è mutato. I geni mutati sono sospetti di essere la causa di una certa patologia. Posso trovare buona correlazione tra indice patologico e mutazione. La mutazione di una singola base azotata può produrre l'anemia falciforme (globuli rossi hanno una forma di falce). Basta un solo errore di trascrizione per provocare danni terribili. Diventa quindi complicato farne una diagnosi e trovare la terapia giusta. Abbiamo un set specifico di geni correlati con il sospetto di malattia del QTlungo. Se andiamo a vedere una mutazione in un punto sospetto nel DNA, vediamo che, partendo dalla mutazione dove abbiamo un modello delle correnti ioniche, diamo luogo alla

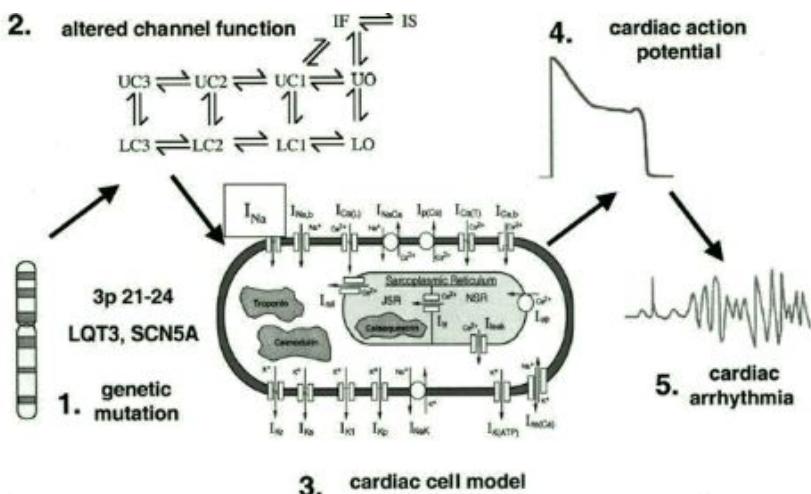


FIGURE 1. Schematic description of the procedure used to integrate genetically altered sodium channels into the cardiac cell. A genetic mutation in the SCN5A gene that encodes the sodium channels (1) leads to altered channel function (2) which, when introduced into an integrative model of the cardiac cell (3) generates prolonged action potentials with arrhythmogenic EADs (4) that can lead to cardiac arrhythmia (5). Details of this study can be found in Ref. 4. For definitions of the cell model components (see Refs. 7 and 19).

from: Rudy Y, Ann Biomed Eng, 2000

generazione del potenziale d'azione delle cellule ventricolari anomalo. Implementando questo modello , partendo dai singoli canali ionici, e da una determinata sequenza di DNA che ne modifica la conformazione, ottengo un diverso inviluppo del potenziale d'azione, con certi valori di corrente : correlazione tra fenotipo e genotipo del QTlungo. Il QTlungo si manifesta clinicamente tramite aritmie più o meno sostenute di origine ventricolare, che possono anche dare luogo alla fibrillazione. Purtroppo l'attribuzione causa effetto non è sempre così diretta , possiamo avere casi in cui il genotipo è presente e il fenotipo molto modesto : non è sempre 1 a 1 la corrispondenza

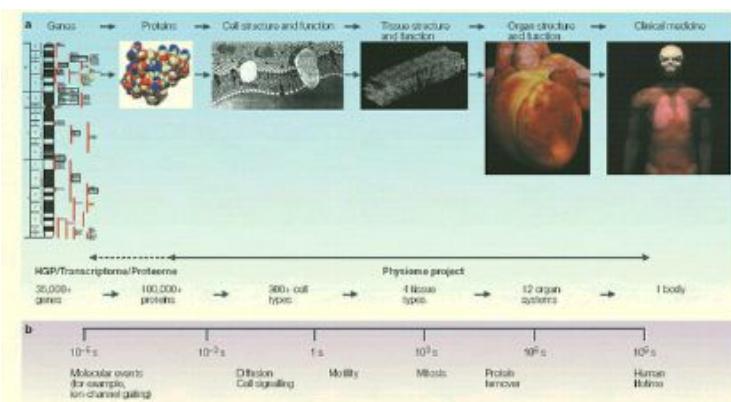


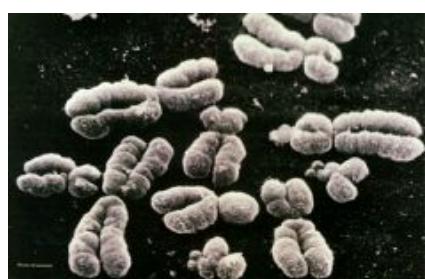
Figure 2 | Linking molecular and cellular events with physiological function must deal with wide ranges of length scales and timescales. a) Levels of biological organization from genes to proteins, cells, tissues, organs and finally the whole organism. The range of spatial scales – from ~1 nm for proteins to ~1 m for the whole body – requires a hierarchy of models. Different types of model are appropriate to each level, and relationships must be established between models at one level and the more detailed, but spatially or temporally limited, models at the level below. The organ-level and whole-body-level models shown are the Auckland heart and torso models, respectively^{2,3}. The tissue figure is a reconstructed three-dimensional confocal image of a transverse section of rat myocardium, which is also from the Auckland Engineering Institute, New Zealand². b) The range of temporal scales shown here is even more daunting and again calls for a hierarchy of models. HGT: human genome project. Modified with permission from IEEE². © Springer (2002).

Sequenza del DNA : la parte che codifica delle proteine da luogo alle proteine, la parte che non codifica le proteine è comunque presente. Forte prevalenza della parte che non codifica le proteine, 97 %. A cosa serve? bisogna investigare. Da qui, l'insieme di proteine interviene nella struttura della cellula costituendone l'architettura. L'impalcatura, deriva dalle strutture proteiche. Poi , l'insieme di cellule da luogo a tessuti, da qui ad organi ben definiti, fino ad arrivare all'intero organismo biologico.Si cerca di partire dallo studio dei geni, come sono strutturati, cercando di capire

come funziona l'organismo biologico, e cercando di sorpassare il concetto *reduzionistico*. L'elaborazione delle informazioni gioca davvero un ruolo importante.

La cellula. Ogni organismo vivente è composto da una o più cellule, e ogni cellula può essere vista come una macchina complessa che esegue delle istruzioni scritte e memorizzate nel proprio genoma.

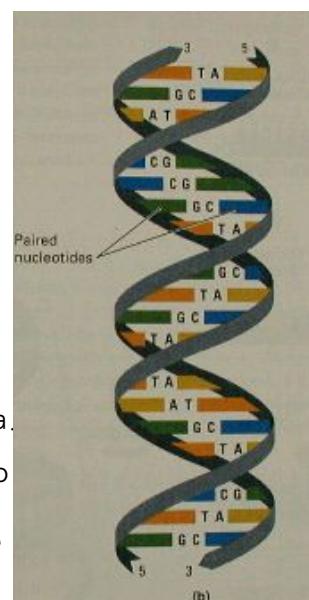
Cromosomi : i 3 miliardi di basi azotate, sono organizzate in 24 distinti e fisicamente separate in entità microscopiche chiamate cromosomi. La cellula contiene due set di cromosomi, ogni set ne ha 23. 22 sono autosomi, mentre uno riguarda il sesso.

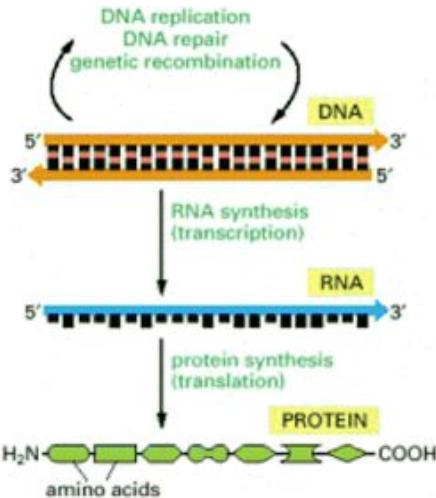


I cromosomi possono essere visti con banale microscopio ottico, e quando colorati da opportuni reagenti, rilevano un pattern di luce collegati con la presenza di certe basi azotate. Differenze nella grandezza e nella banda permettono ai 24 cromosomi di essere divisi gli uni dagli altri (distinti).

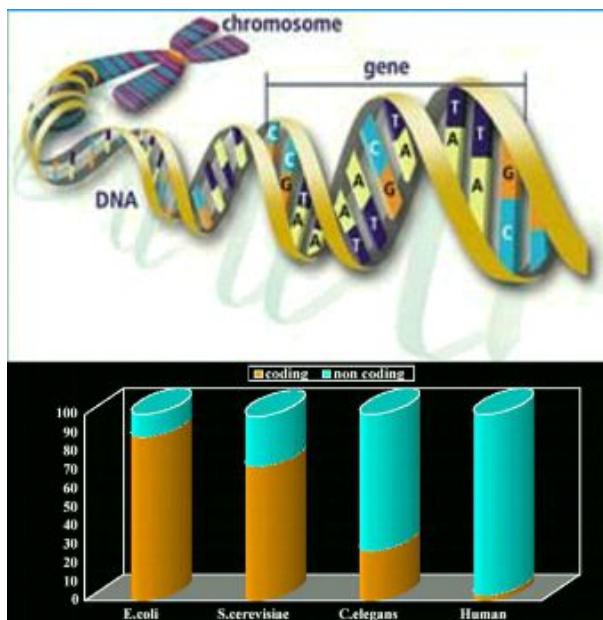
Abbiamo una dobbia elica che configura il nostro DNA, sequenza di basi azotate e corrispondenza nella doppia elica di basi. Abbiamo un accoppiamento per cui una singola elica definisce come è fatta anche l'altra : sono complementari tra di loro. Ciascun nucleotide è fatto da zucchero, fosfato e una base. Ci sono 4 differenti tipi di basi nella molecola di DNA. La loro successione rappresenta l'informazione genetica.

Dogma centrale della biologia molecolare : Il genoma si esprime, abbiamo poi l'RNA, che fa da fotocopia , prendendo il DNA e replicandolo per generare certe proteine o esercitare certe funzioni. Il proteoma da origine proprio alle proteine che servono all'organismo.





La densità di sequenze codificanti diventa sempre più bassa man mano che aumenta la complessità dell'organismo. Molto alta nei procarioti, media nel lievito e bassissima nell'uomo. La maggior parte del genoma umano, non è codificante, probabilmente coinvolto in qualcosa altro, probabilmente nella **regolazione genetica**.

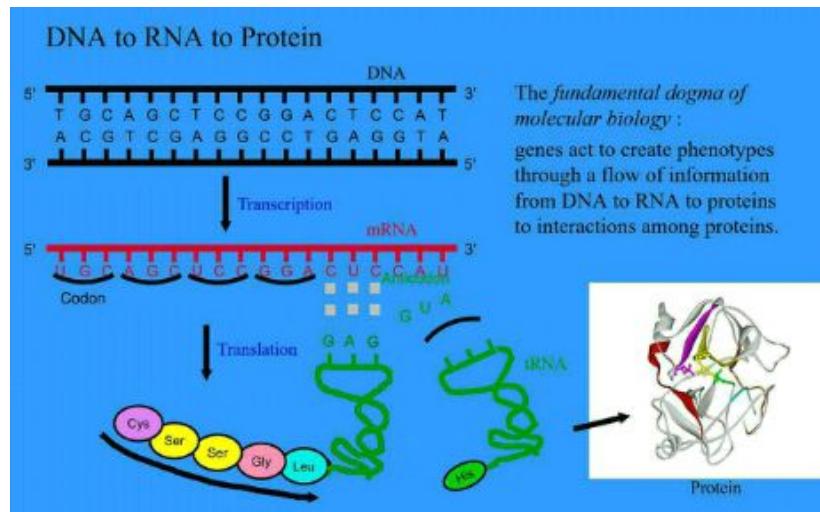


Ogni cromosoma contiene molti **geni**, le unità base e funzionali dell'eredità. I geni sono composti solo dal 2 per cento del genoma umano. La parte rimanente consiste in regioni non codificanti la cui funzione può includere l'integrità strutturale dei cromosomi, e regolando dove, quando, e in quale quantità sono fatte le proteine. In figura vediamo il confronto tra organismi con diverso grado evolutivo. Abbiamo un verme su cui i biologi hanno molto lavorato, con corredo genetico molto conosciuto e preso come riferimento. Nell'altra colonna abbiamo il lievito di birra e infine un batterio, molto diffuso anche nel nostro organismo, svolgendo il suo lavoro contribuendo alla funzione intestinale. Può diventare un batterio patogeno, e dobbiamo fare cure particolari per debellarlo. Anche il batterio unicellulare è molto facile da studiare, per questo motivo è stato preso come riferimento. La parte codificante è quella in marrone. Quella non codificante è in azzurro. Più si va verso organismi superiori, da lievito, a verme, a uomo, più la parte non codificante cresce: il 97 per cento diventa non codificante, e il 3 per cento codificante. Non è possibile che tutta questa informazione sia inutile, qui vengono controllati tutti i meccanismi di duplicazione delle cellule, di rimediare a certi errori. Ecco che è qui che avvengono meccanismi importanti che portano anche alla generazione dei tumori. L'indagine di questi meccanismi è fatta con alto contenuto tecnologico.

Un tipico gene umano ha una struttura interna molto complessa: è composto da un set di sequenze codificanti dette **esoni** separate da sequenze non codificanti dette **introni**. Gli esoni possono essere combinati in molti modi diversi a formare proteine diverse (splicing alternativo).

Fondamentale dogma della biologia molecolare: I geni agiscono per creare fenotipi attraverso un flusso di informazione dal DNA all'RNA alle proteine attraverso l'interazione attraverso le proteine

Vediamo il DNA : la doppia catena con basi complementari, e, spezzando la catena, prendendone una sola, ne possiamo trarre informazioni lavorandoci.



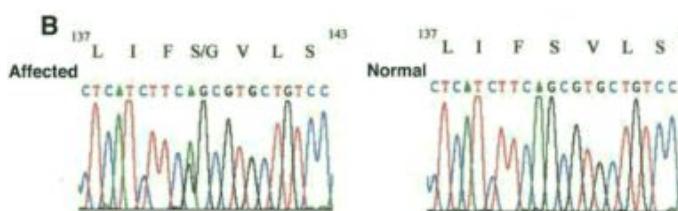
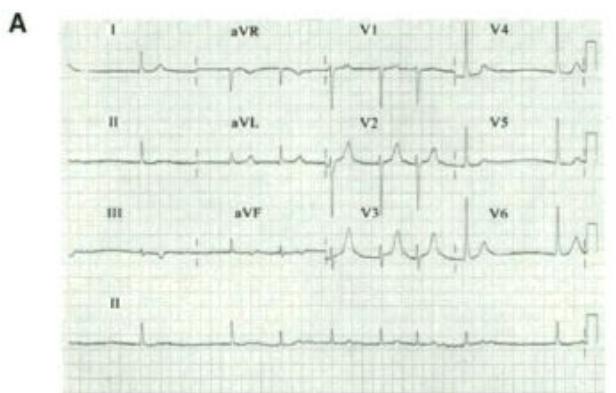
Il codice genetico va in 64 triplette che codificano 20 amminoacidi. Le sequenze sono molteplici : sequenze TTT, TAC, ACT, e vediamo ciascuna di queste triplette presenta una certa ridondanza nella codifica degli amminoacidi. Ho 64 triplette per 20 amminoacidi :

The genetic code		
		Sequence of Proteins at Codons
T	C	A G
T	T	T G
T	C	T G
T	A	T G
T	G	T G
C	C	T G
C	T	T G
C	A	T G
C	G	T G
A	A	T G
A	T	T G
A	C	T G
A	G	T G
G	G	T G
G	T	T G
G	A	T G
G	C	T G

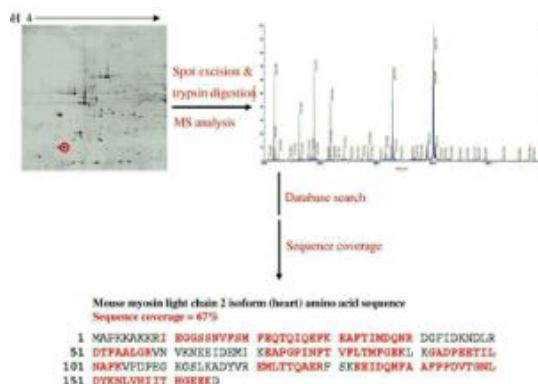
Dalla tripletta individuo l'amminoacido. Ho una sequenza di basi azotate che mi si trasforma in questa sequenza di amminoacidi, definendo la struttura della proteina che mi si viene a generare. La sequenza degli amminoacidi nelle proteine determina la loro forma tridimensionale.

La **proteomica** può essere assai differenziata nelle dimensioni. Rappresenta lo studio sistematico della struttura 3D delle proteine mediante raggi X e spettroscopia. La proteomica è lo studio sistematico delle interazioni tra proteine. La struttura primaria della proteina è la catena lineare degli amminoacidi. Abbiamo una catena di 20 elementi che combinano una catena lunga anche parecchie migliaia di basi consecutive. Questa è la struttura primaria, sequenza banale degli amminoacidi. Poi abbiamo la struttura secondaria , ad alfa elica, o a conformazione beta : essa rappresenta la struttura stabilizzata dagli idrogeni. Poi abbiamo la struttura terziaria che mi dà anche la tridimensionalità. La sequenza degli amminoacidi definisce struttura proteica che mi dà queste caratteristiche. La struttura quaternaria può essere un'unione di strutture terziarie costituendo una struttura complessa.

Oltre a mutazioni banali che possono provocare malattie gravi, come abbiamo visto nell'esempio di prima coi canali ionici, possiamo avere una mutazione in un altro punto nel DNA, in cui sono coinvolte le correnti ioniche del potassio associate con la fibrillazione atriale. Abbiamo una



fenotipo, dalla base azotata arrivo alla fibrillazione atriale : manifestazione clinica di questo errore nel corredo genetico. Come già ripetuto precedentemente però il corredo genetico errato non comporta sempre manifestazioni di patologie evidenti e complete a livello sistematico, in certi casi le patologie possono essere più lievi e facilmente curabili, o addirittura assenti. Ancora oggi sull'uomo è difficile, ma possiamo prendere il DNA del soggetto, cambiare nella sequenza del DNA, la sequenza sbagliata e inserire quella giusta : questo nell'uomo non viene ancora fatto.



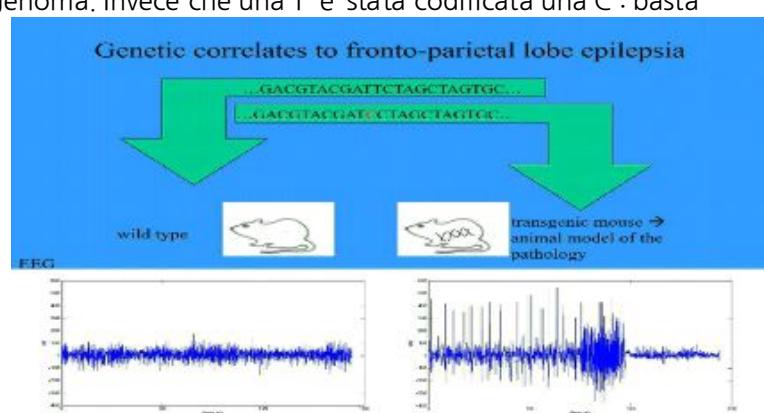
Alcune cose possiamo farle sugli animali : le epilessie nel lobo fronto parietale sono molto correlate con mutazioni a livello del genoma. Invece che una T è stata codificata una C : basta questo cambiamento per indurre un' epilessia nel nostro animale.

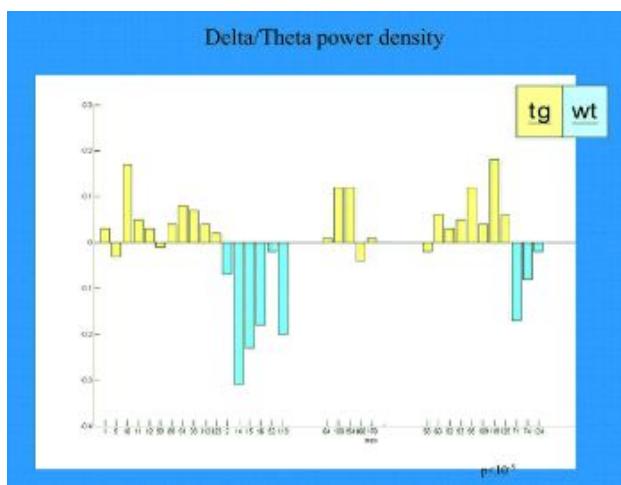
Abbiamo preso topo normale e topo transgenico, in cui abbiamo inserito apposta una mutazione per vedere cosa succedeva dal punto di vista fenotipico : abbiamo introdotto un genotipo, e cercato di osservarne le manifestazioni sul fenotipo. Il topo modificato geneticamente genera ritmi epilettici dopo la mutazione, correlati con la nostra ipotesi.

sequenza delle basi, e un terzetto genera l'amminoacido L , la leucina. Abbiamo poi un altro terzetto che genera la I, poi la F, e così via. Nell'esempio in questione viene presentata una mutazione, e invece che di avere una serina abbiamo una glucina : una base azotata è stata cambiata nella terzina, determinando una codifica scorretta dell'aminoacido. Questa mutazione genera amminoacidi che cambiano radicalmente la struttura della proteina, determinando anche un cambiamento nelle sue capacità funzionali. Ecco che gli autori hanno dimostrato che certe forme di fibrillazione atriale possono essere generate da fattori genetici (collegamento fenotipo genotipo). Possiamo avere varie strade : trovato causa e genotipo ho trovato anche il

causa e genotipo ho trovato anche il

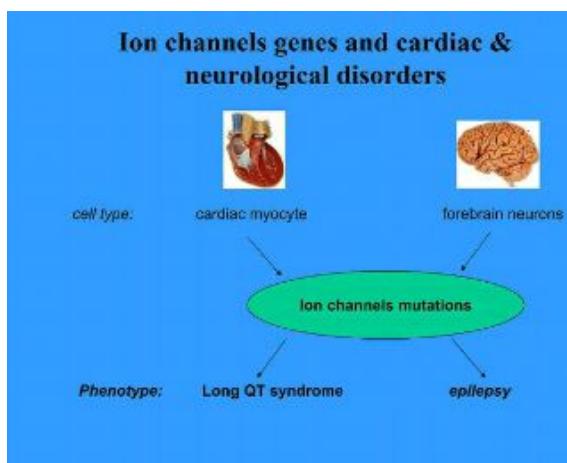
Una volta che ho, o sbagliata, o normale, la sequenza degli amminoacidi, ho una struttura proteica complessa che posso distinguere nei vari amminoacidi che ho costituito : data una proteina, attraverso lo spettrometro, posso vedere i singoli amminoacidi che la costituiscono. Vedo se la proteina è innocente oppure mutata. Abbiamo qui delle possibilità, mettendo in evidenza i singoli amminoacidi che costituiscono una proteina complessa. Posso andare a vedere se è tutto normale, oppure se qualcosa è cambiato.





Possiamo vedere che il tracciato epilettico ha una prevalenza nella banda delta, quindi il rapporto con teta è maggiore nel giallo rispetto al blu.

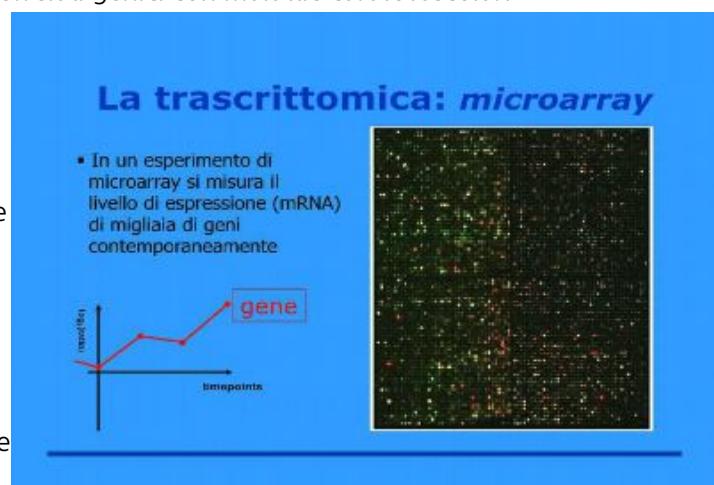
Possiamo calcolare nel topo transgenico e nel topo normale la potenza in che banda si trova. il rapporto con la theta è maggiore nel giallo.



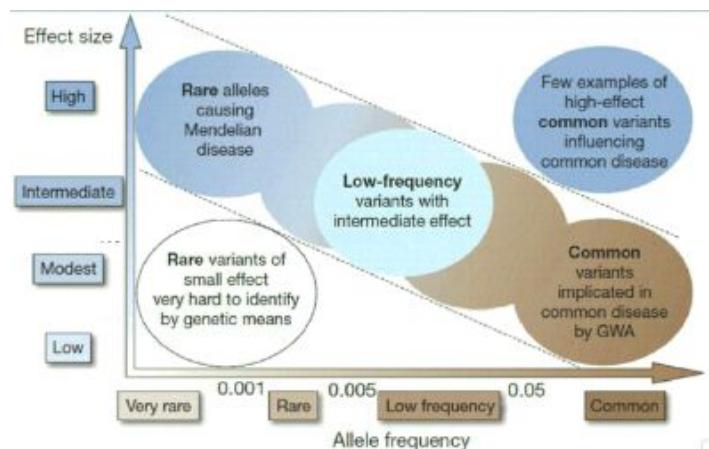
Potremmo avere anche applicazioni cliniche, costruendo dei microarray, in cui si mette qualcosa a seconda della investigazione, e vedere se ci sono eventuali patologie o sospette patologie rispetto alla situazione normale : possibilità per analizzare malattie neurologiche e cardiache. Possiamo investigare 111 geni in grado di rivelare la causa di certi tipi di tumore. Da tempo abbiamo possibilità di investigare correlazioni genetiche, per vedere se comportamenti delle cellule cardiache possono essere caratterizzati da mutazioni dei canali ionici , come la fibrillazione atriale o lo scompenso cardiaco. Nel caso dei neuroni dell' encefalo, mutazioni a livello dei canali ionici, possono generare forme gravi di patologie, come ad esempio l'epilessia o la sclerosi multipla. Andando a mettere insieme (approccio multiscala) tutte le nostre investigazioni correliamo l'informazione clinica con aspetti a livello della nanoscala.

Dobbiamo mettere insieme le informazioni che derivano da DNA , analisi delle singole cellule, con i segnali biologici. Qui abbiamo verificato correlati genici con malattie cardiovascolari

Abbiamo microarray, piastre in cui abbiamo tanti bottoncini in cui abbiamo pezzi di geni che sono rilevati dall'organismo. Si prende il plasma del paziente e si vanno a vedere i geni sovraespressi e sottoespressi. Io posso fare tutte queste integrazioni, ma che strumento ho da applicare su un certo paziente ? Sapere che lo scompenso non è dovuto solo al cuore che invecchia , ma possiamo avere una accelerazione data dalla mutazione che favorisce la patologia può essere molto utile nell'interpretazione della cura adeguata. Questi sono aspetti

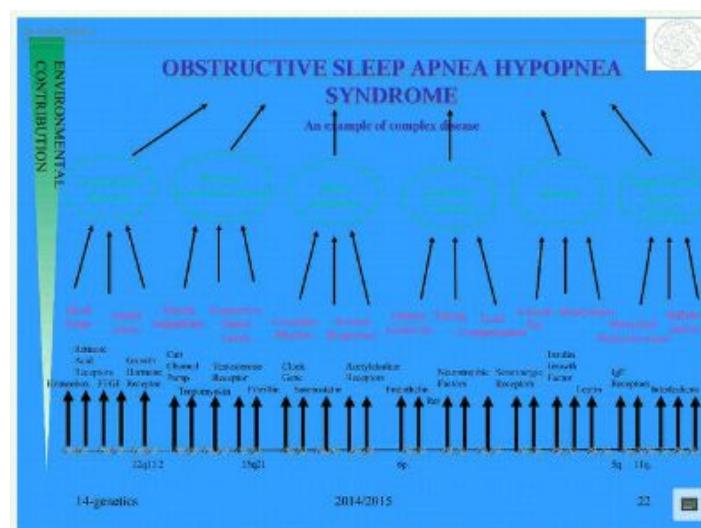


molto misteriosi ancora non del tutto scoperti : Qui andrà a parare la nuova medicina personalizzata di precisione, che va direttamente sul singolo paziente. In base alla statistica dei soggetti malati , dovremmo capire sul singolo paziente quale è la terapia giusta, non la media delle cure di certe patologie, ma personalizzata in base al caso specifico. Le cause sono importantissime, certe terapie possono funzionare su certi pazienti e non su altri. Dobbiamo capire le predisposizioni a certe patologie. Alcune persone, sono sensitive o no a una certa terapia ? Avere dei dati oggettivi che ci permettano di discriminare è molto importante. Non tutte le patologie sono relativamente semplici. Non è per niente detto che avendo una certa mutazione abbiamo un fenotipo che sia sempre lo stesso. Posso avere una mutazione e una manifestazione clinica disparata. In altre aree del DNA possiamo avere funzioni che sopprimono questo legame. Siamo quindi ancora al punto di partenza, abbiamo una debole correlazione genotipo fenotipo molto casuale, che dipende dalla complessità del sistema biologico, in certi casi funziona, in altri no.



La patologia si colloca in situazioni con patologie rare (qtlungo non è molto frequente) , ma abbiamo un altro effetto sulla persona. Se abbiamo questo genotipo è facile che il fenotipo sia positivo. Si chiamano patologie mendelliane. Con lo stesso genotipo, abbiamo anche la possibilità di avere un fenotipo clinico rilevante. I parametri che intervengono per descrivere questo effetto multisala della causa del tumore sono pochi.

Non abbiamo una mono patologia, molto diffusa. Abbiamo tanti aspetti che studiano anche ritmi circadiani, e i geni potenzialmente coinvolti sono quelli che vediamo in basso. Nel DNA possiamo avere spezzoni interessanti nello studio della patologia.



Nella sindrome da apnea notturna , o ipoapnea, il soggetto non riesce a respirare per un po di tempo. Sono delle patologie che interessano in modo significativo la popolazione anziana , quella obesa, chi ha fattori di ipertensione ecc..Una patologia che viene studiata com certo interesse, e vengono utilizzati diversi fattori, la struttura facciale, e così via.

Ecco come il problema vero è questo. Il problema della regolazione geneica è uno strumento utile : avere una matrice di migliaia di bottoncini in cui abbiamo pezzi di DNA con opportuni geni di interesse dello studio di una gerta patologia, riportati come detto in basso nella patologia, che

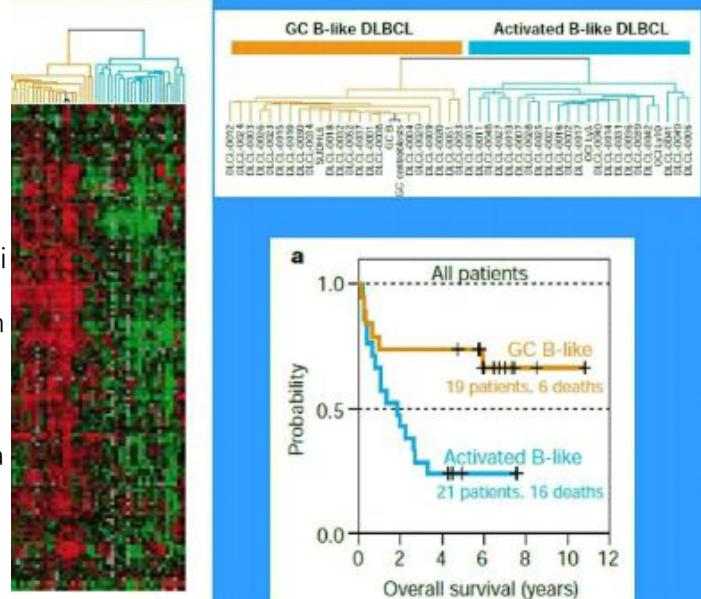
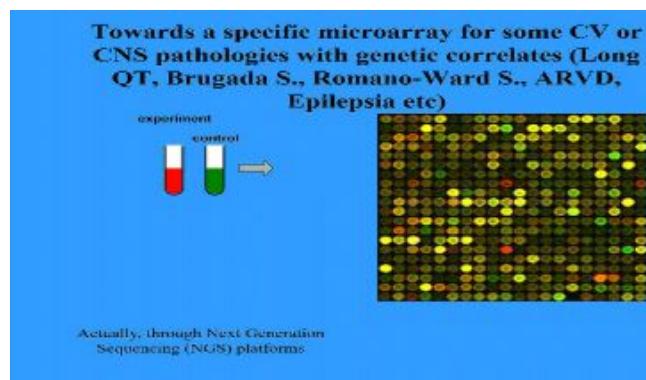
poterebbero avere uno studio nel fenomeno di apnea. Piastre in cui abbiamo pezzi di geni, e poi si prende il plasma del paziente, lo si copre con questi microarray, e si vede quali sono i geni attivi e quali sovraespressi e sottoespressi. Questo è uno degli aspetti più importanti dei correlati genici.

Il trucco è vedere se questi geni, implicati in queste patologie, questi bottoncini sono colorati in un

certomodo : se ho rosso, sono iperattivi, se verde, ipoattivi. Possiamo vedere quali sono i geni che sono iperattivi e ipoattivi, e sulla base di questo fare un esperimento e vedere dal punto di vista probabilistico quali sono i geni iperespressi e ipoespressi, e vedere nel soggetto quali sono i geni fisiologici e quali no.

Qui troviamo lo studio del tumore del linfoma. Sono quelli che possono essere più pericolosi per la vita. I ricercatori hanno preso un centinaio di pazienti, in cui hanno diagnosticato un tumore di un tipo particolare. I linfomi sono caratterizzati da cellule grandi. Hanno anche preso un milione di misure, con geni ipoteticamente correlati con questo tipo di tumore, e abbiamo ricavato questa matrice dove ogni riga è un paziente, e ogni colonna è uno di questi geni, misurati sui vari pazienti. Il colore rosso indica come detto la sovraespressione, il colore verde la sottoespressione e così via. Abbiamo fatto una clusterizzazione, e si è visto che abbiamo cercato di mettere insieme profili di espressione genica simili attraverso un dendrogramma, articolando i vari colori, dando un valore ai colori e alla variazione di valor medio, e osservando in questo soggetto quali sono i geni sovraespressi e quelli sottoespressi. Abbiamo una sorta di precisa continuità e significatività statistica, non abbiamo un colore random distribuito su tutto il campione : capacità di distinzione di due popolazioni ben diverse. Vediamo che con certe curve, otteniamo la probabilità di sopravvivenza a un certo numero di anni. La popolazione in marrone ha una probabilità di sopravvivenza più bassa, quella blu molto più ampia. La curva blu ha pazienti più fortunati con mortalità minore. Questa è un'informazione molto significativa, che solo sulla base di componenti geniche (significative) siamo in grado di distinguere due popolazioni con alta mortalità e bassa mortalità.

Questo risultato, integrato con esami radiologici e di TAC, può portare a un grande corredo di informazioni riguardo alla situazione del paziente. Attraverso un'opportuna clusterizzazione fatta da geni di interesse di un certo tipo di patologia, riusciamo con metodi di statistica abbastanza semplice a distinguere le due popolazioni.



Con lo stesso criterio individuiamo dei cluster di popolazione con diversi elementi genetici coinvolti. Tumore al seno : possiamo avere situazioni di normalità, o situazione genotipica di tumore al seno. Arriviamo a una fotografia di una informazione molto disomogenea, non univoca, molto preliminare, di cui vogliamo selezionare sottotipi di patologie per trovare davvero la migliore cura.

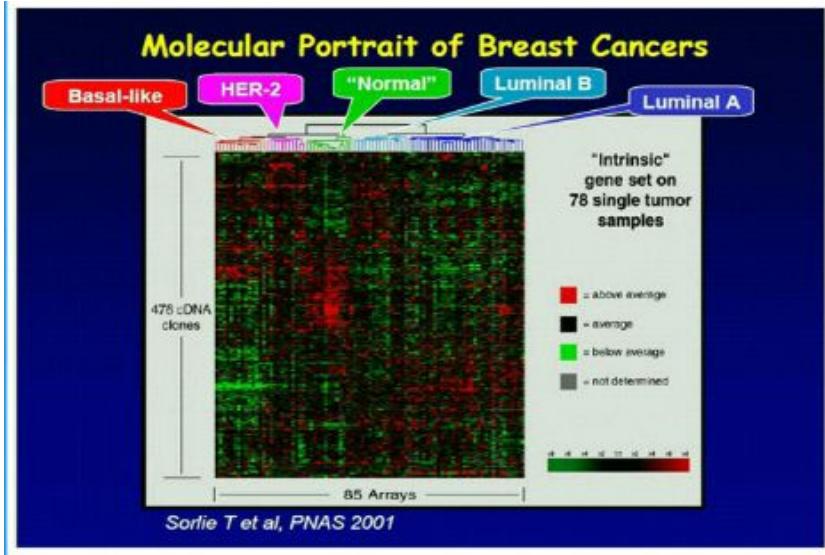


Figura tratta da un progetto : human phision. Si parte dalla sequenza del DNA arrivando a una struttura proteica. L'organo cuore è inteso come componente di un organismo generale nella sua visione olistica : informazione da estrarre sia a livello alto, sia a livello piccolo cellulare e delle proteine.

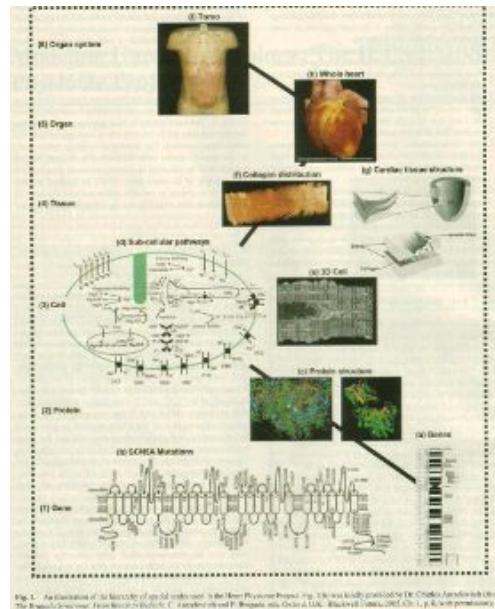


Fig. 1. An illustration of the hierarchy of open biological data in the Human Phision Project. Fig. 1b was kindly provided by Dr Charles Aronowitch (Oncogene Biosciences, Franklin Institute, Philadelphia, PA, USA) and Prof. P. Reginato (Institute of Genetics, University of Leuven, Leuven, Belgium).

