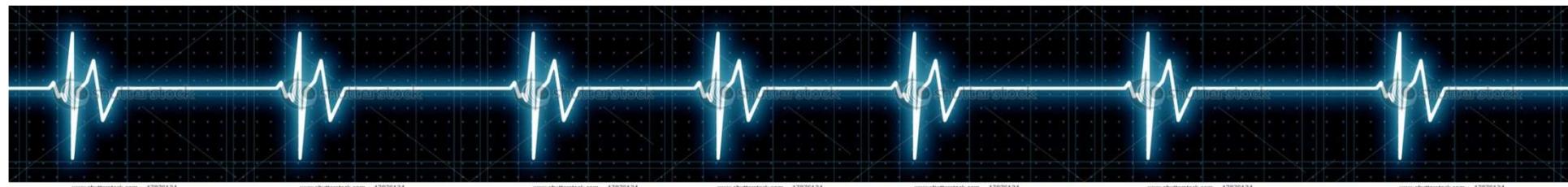


# Origini e caratteristiche dei segnali biologici



# Esempi di grandezze biomediche misurabili

## Attività elettrica cerebrale (EEG, MEG)

proprietà meccaniche  
del timpano

ERG, EOG

pressione arteriosa

flusso sanguigno

suoni cardiaci, polmonari

## attività elettrica muscolare (EMG)

radiopacità

impedenza acustica

antropometria

movimenti

livello di idratazione,  
flusso sanguigno cutaneo



pressione intracranica

temperatura

pressione intraesofagea

respirazione: volume  $VO_2$ ,  $VCO_2$ ,  
pressioni  $pO_2, pCO_2$

gittata cardiaca

## attività elettrica cardiaca (ECG)

pH ematico

concentrazioni enzimatiche

mappe di potenziali, temperatura

interazione dinamica

# Classificazione

Possono essere classificati sulla base della loro natura fisica:

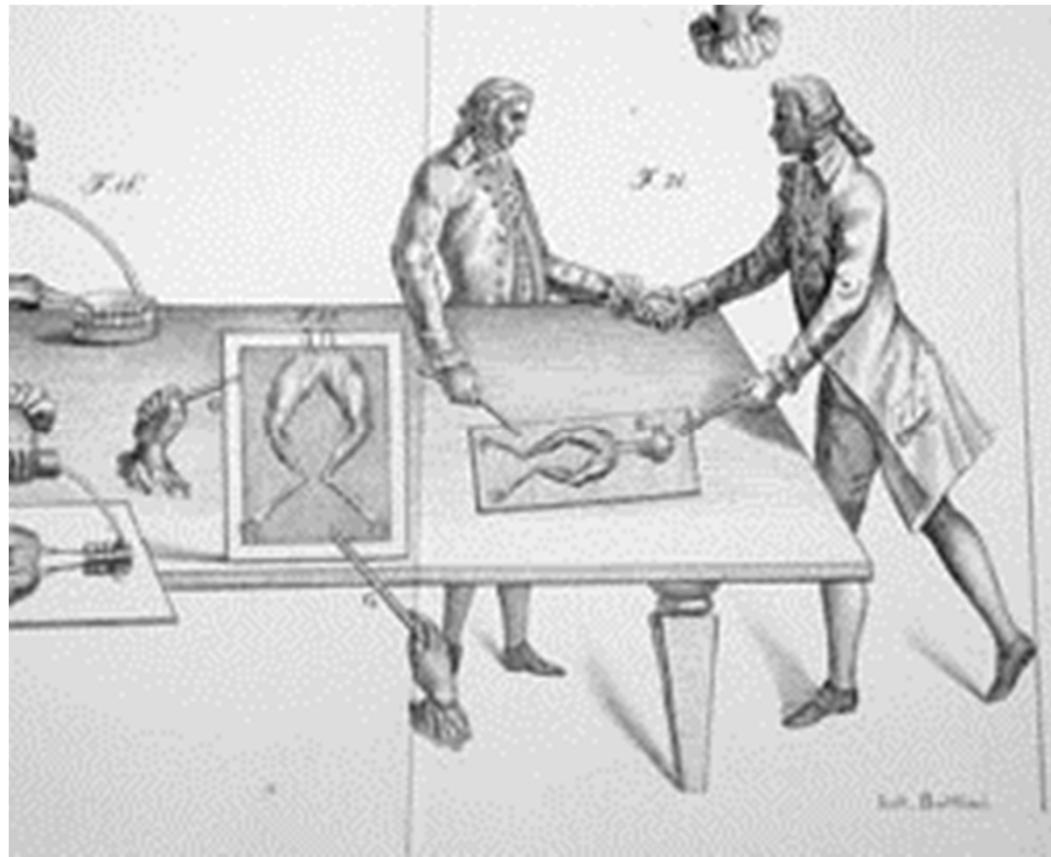
- Bioelettrici (EEG, ECG, EMG...)
- Biomagnetici (MEG, MCG...)
- Biomeccanici (forze, pressioni, flussi, portate..)
- Bioacustici (fonocardiogramma, suoni respiratori..)
- Termici (temperatura corporea)
- Biochimici (concentrazioni, pressioni parziali..)
- Espressione genica

# SEGNALI BIOELETTRICI

## Storia

‘600 “effluvio materiale che va e viene dal corpo elettrico” (R Boyle)  
“forza nervosa” (A Haller)

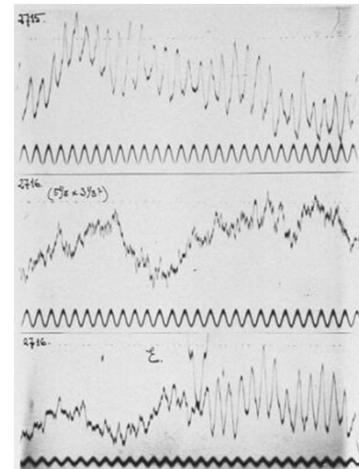
‘700 Luigi Galvani dimostra per primo la capacità dei tessuti biologici di suscitare fenomeni elettrici



# SEGNALI BIOELETTRICI

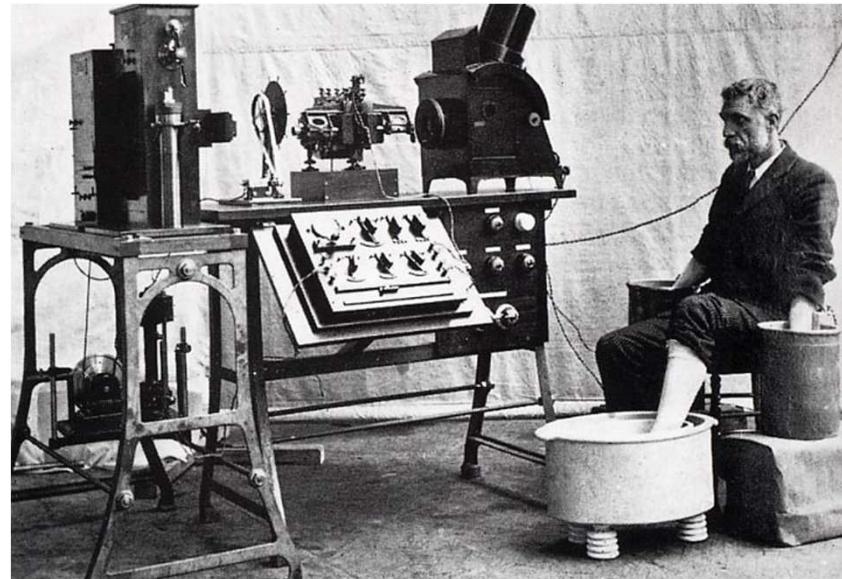
## Storia

- 1850 H von Helmholtz misura la velocità di conduzione nei nervi
- 1868 J Berstein determina la forma del potenziale d'azione
- 1875 Caton dimostra che l'encefalo di gatto genera potenziali elettrici
- 1877 E Reymond misura attività elettrica nel muscolo ell'animale
- 1877 Waller misura attività elettrice cardiaca (ECG) nell'uomo
- 1913 Berger misura attività elettrica encefalica (EEG) nell'uomo

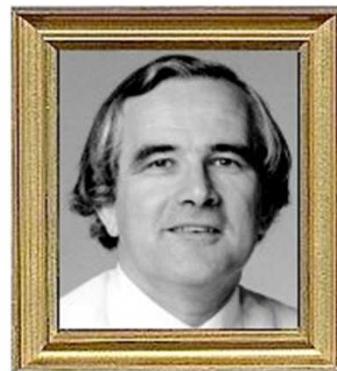


# Storia

1924 W Einthoven  
vince il premio  
Nobel per la  
Medicina, per i  
suoi studi  
sull'ECG

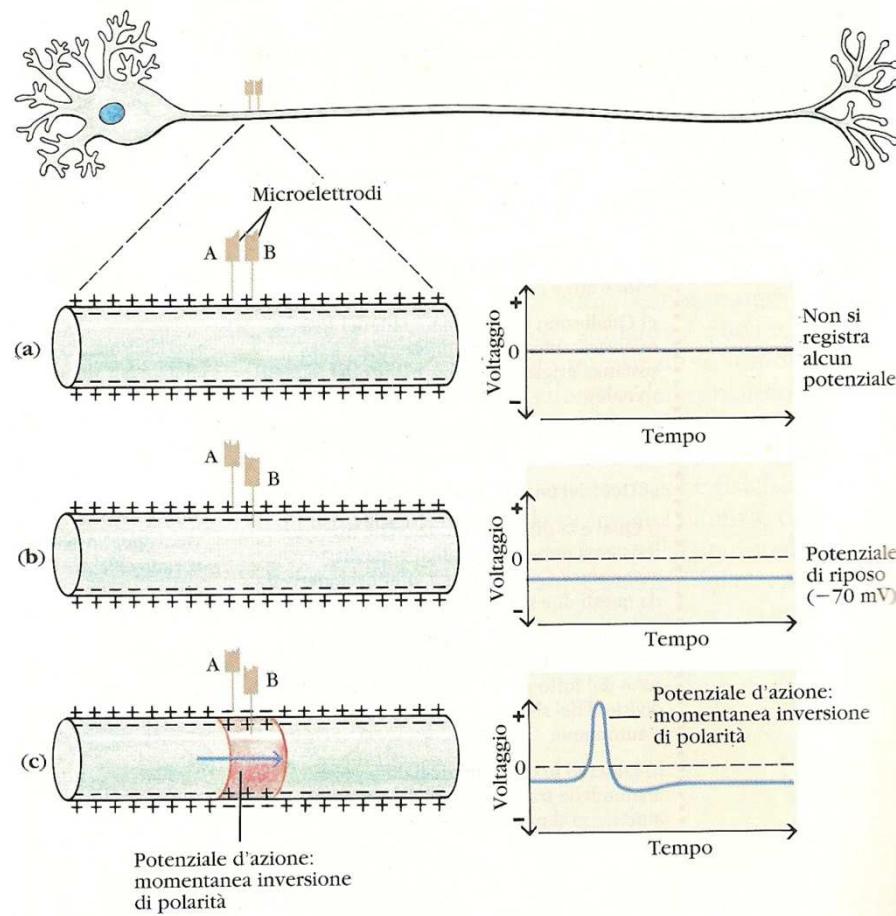


1949 Magoun vince  
il premio Nobel  
per la  
Medicina, per i  
suoi studi  
sull'EEG



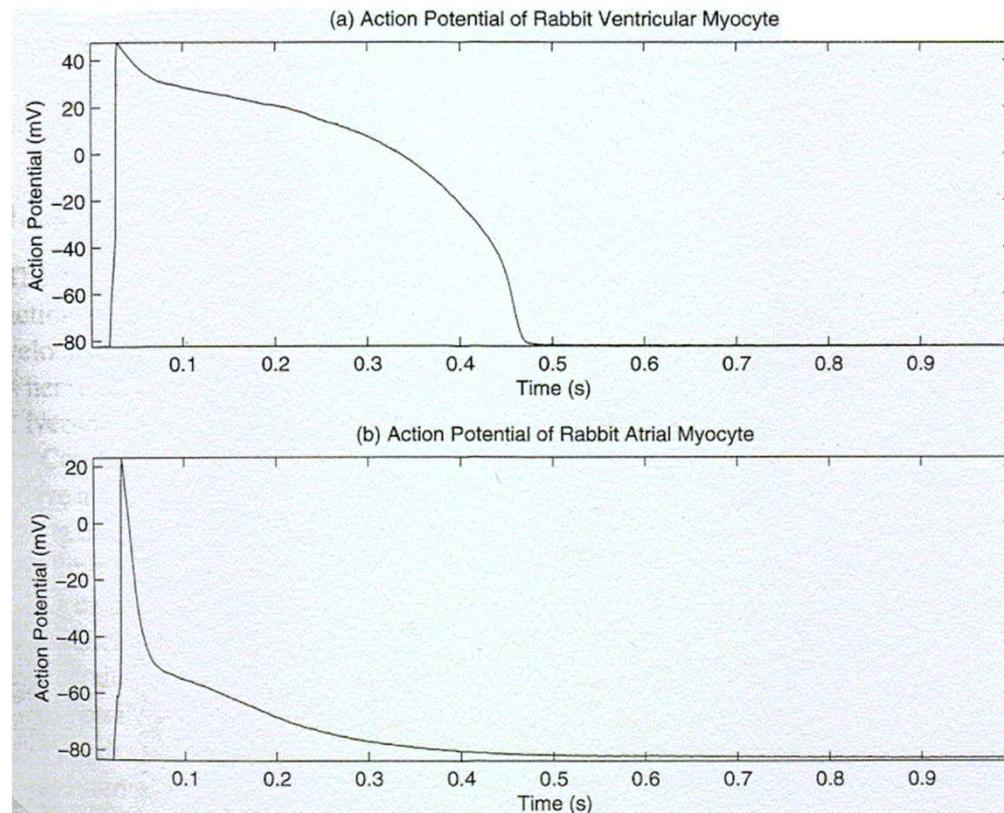
# Potenziale d'azione (PdA)

Potenziale elettrico che si propaga lungo la membrana dell'assone. La sua registrazione richiede di isolare una cellula e di utilizzare un microelettrodo (dimensioni dell'ordine di alcuni micron) per stimolare la cellula e registrare la sua risposta



# Potenziale d'azione (PdA)

Interessa cellule nervose e muscolari. E' la componente fondamentale di tutti i segnali biolettrici.



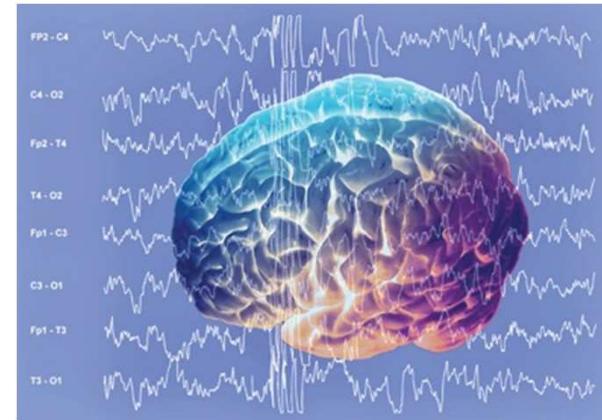
# Elettroencefalogramma (EEG)

Potenziale elettrico relativo alla attività cerebrale registrato sullo scalpo in posizioni standard

- Banda 0.1-50 Hz, ampiezza decine di mV
- È un segnale stazionario a tratti
- Non è periodico ma ha spesso un ritmo prevalente

## Impieghi clinici

- Individuare e quantificare deficit dell'attività dell'encefalo
- Diagnosi di epilessia
- Monitoraggio durante anestesia
- Studio delle fasi del sonno
- Effetto di farmaci/droghhe/meditazione ecc



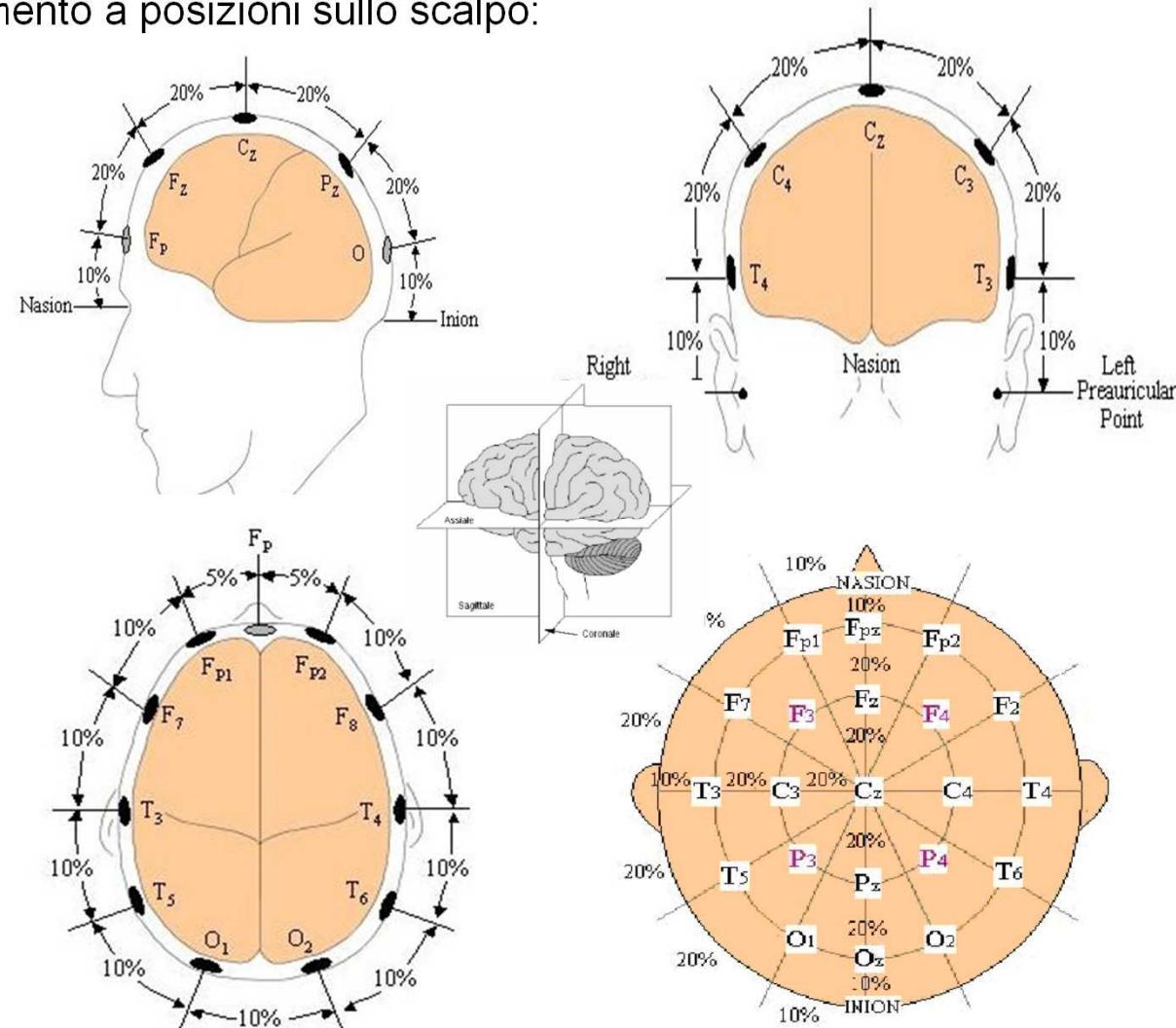
# Misura di EEG: il sistema 10/20

- Potenziale elettrico relativo alla attività cerebrale registrato sullo scalpo in posizioni standard: sistema 10/20.

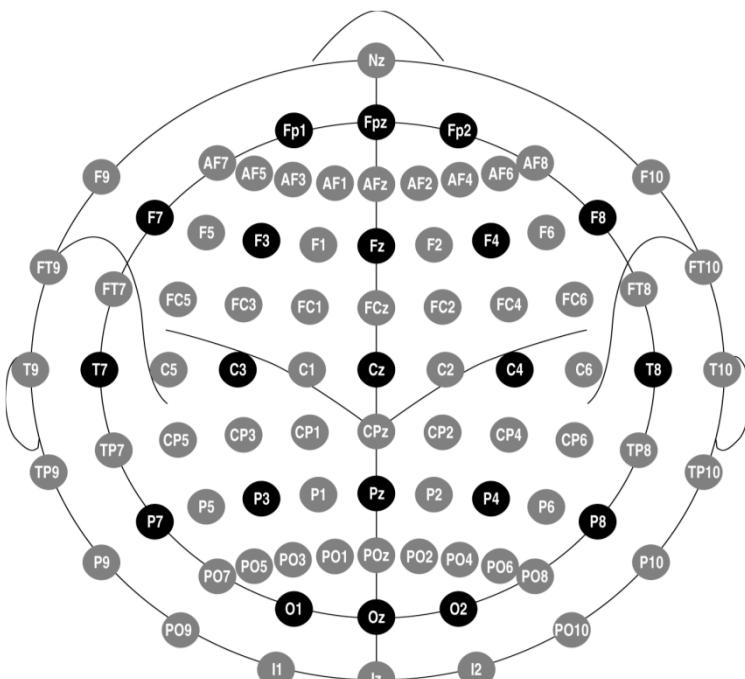
Le lettere usate fanno riferimento a posizioni sullo scalpo:

- occipitale (O)
- parietale (P)
- centrale (C)
- frontale (F)
- temporale (T)

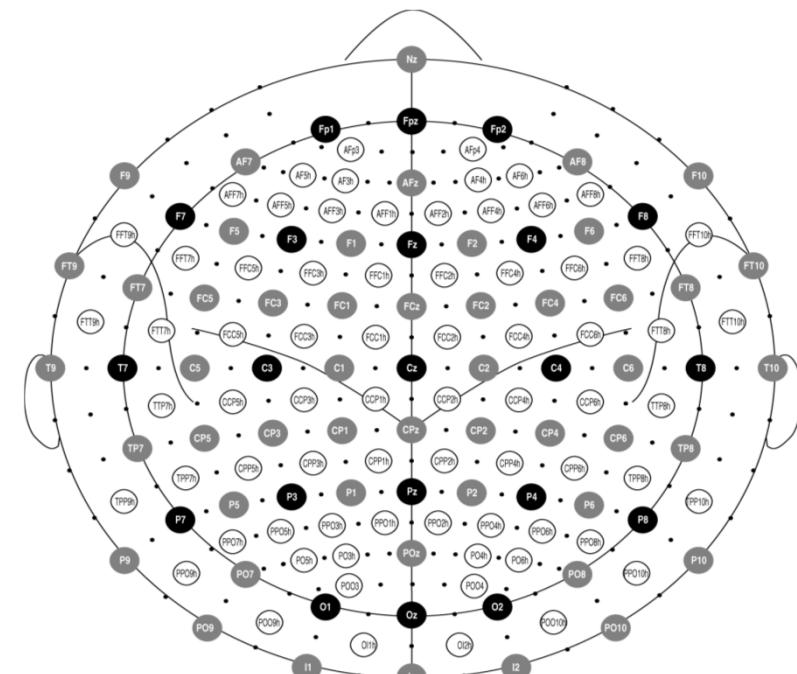
Gli indici numerici identificano il lato del cervello:  
- pari, lato destro  
- dispari, lato sinistro  
- zeta, linea mediana  
e il grado di spostamento dalla linea mediana.



# Misura di EEG: il sistema 10/10 e 10/5



fino 81 elettrodi

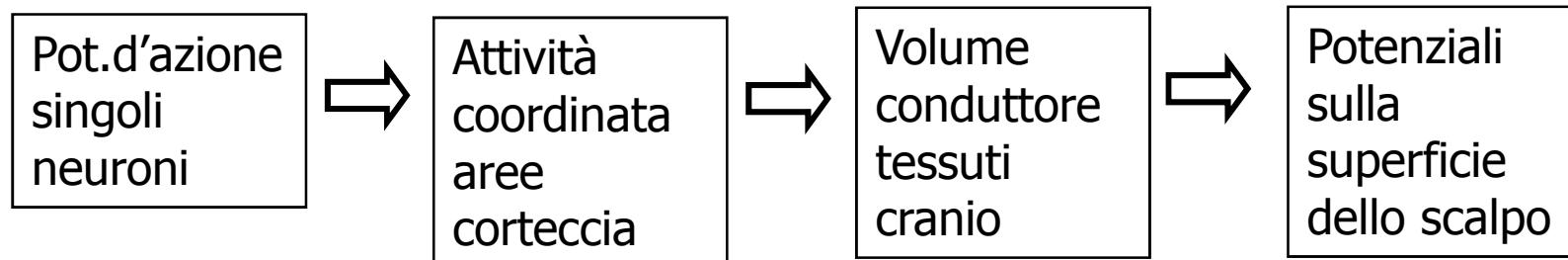


oltre 300 elettrodi

High Density EEG

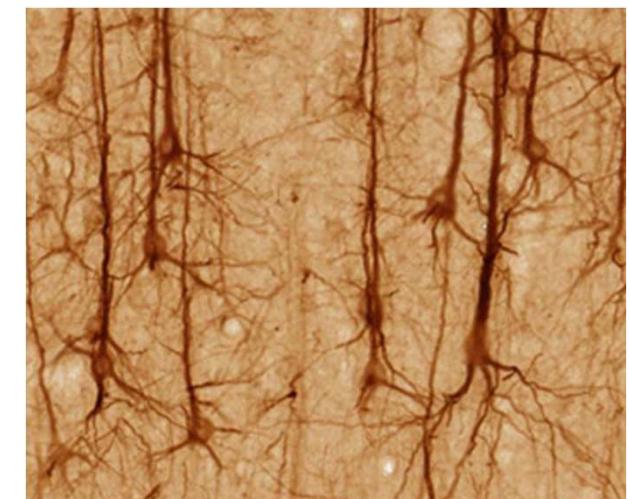
Alta risoluzione spaziale

# EEG: origine



I neuroni corticali sono organizzati in modo da formare ammassi colonnari ad orientamento perpendicolare alla superficie della corteccia cerebrale, di cui costituiscono le unità funzionali elementari. L'EEG è l'espressione dei processi sinaptici (potenziali pre- e post-sinaptici), di potenziali dendritici e probabilmente anche di potenziali della neuroglia (cellule di sostegno).

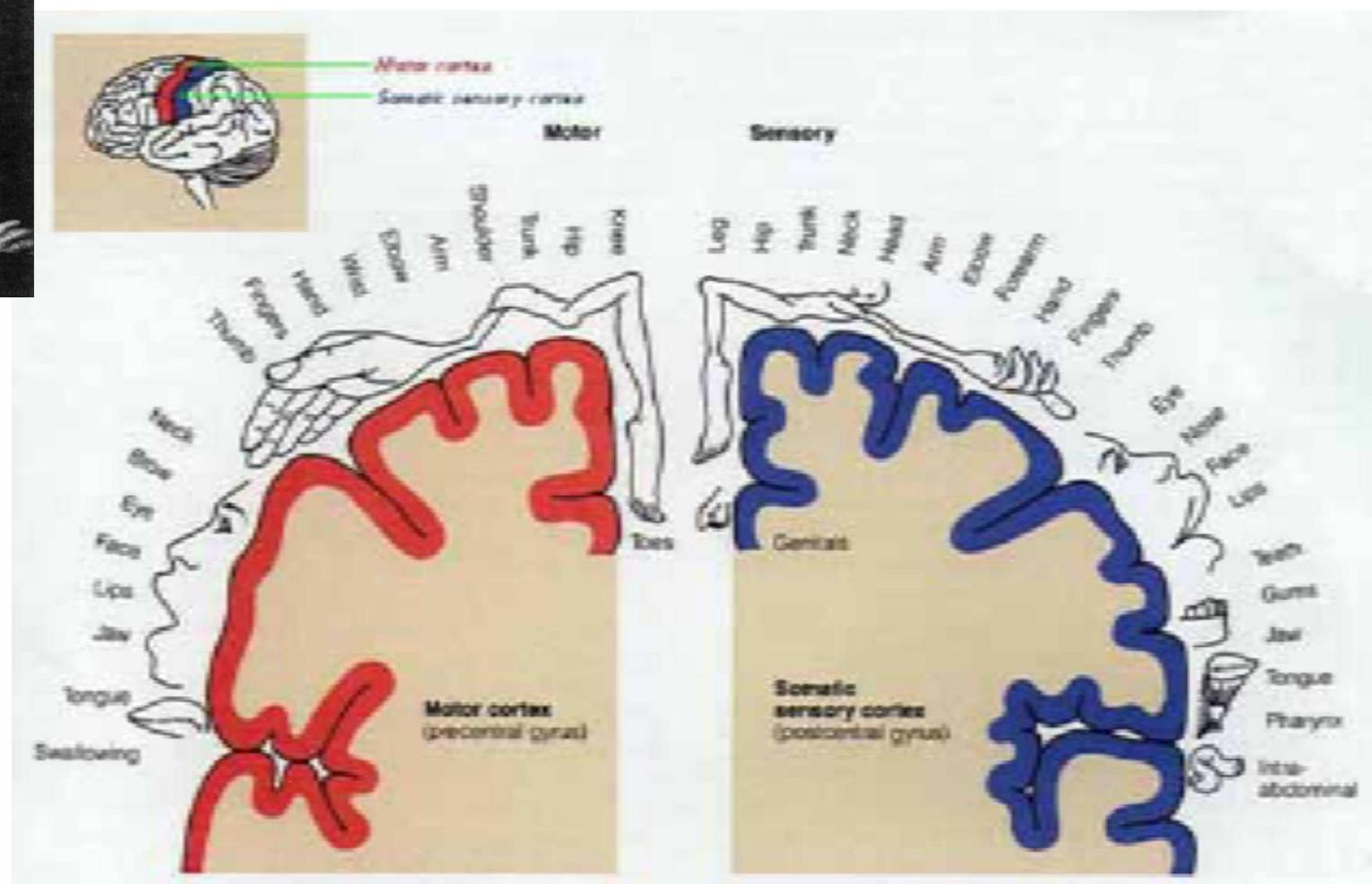
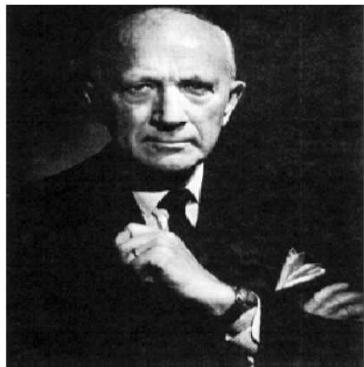
I potenziali rilevabili tramite EEG sono quelli associati a correnti all'interno dell'encefalo che fluiscono perpendicolarmente rispetto allo scalpo. Una tecnica complementare all'EEG è la magnetoencefalografia (MEG), che permette di misurare le correnti che fluiscono parallelamente allo scalpo.



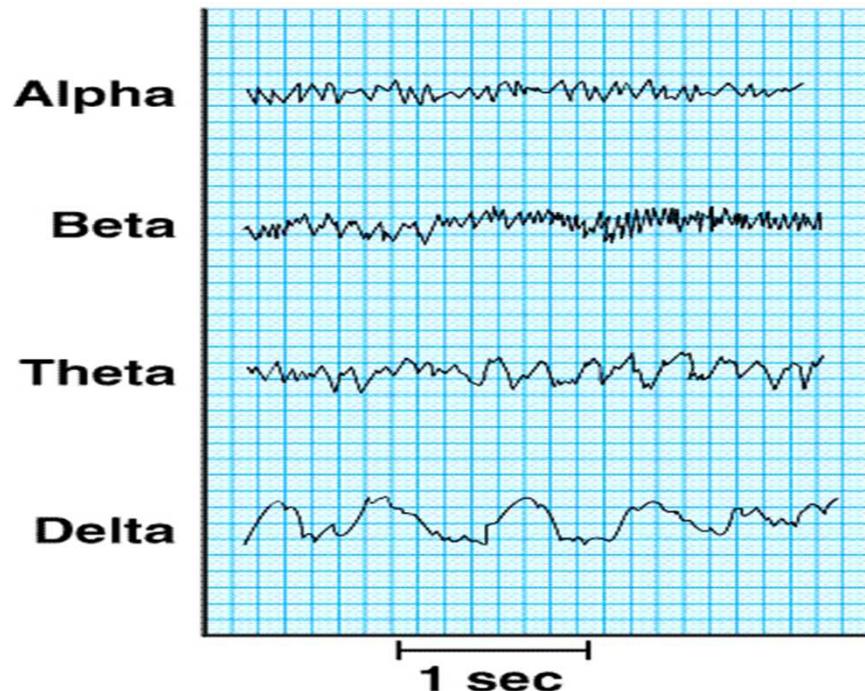
# Localizzazione delle funzioni cerebrali

i vari neuroni sulla corteccia eseguono funzioni specifiche

L'homunculus di Penfield riproduce l'ampiezza della rappresentazione corticale della funzione motoria o sensoriale



# EEG - onde caratteristiche



**Range di frequenza e ampiezza**

**Alpha:** 8-13Hz 50-60 $\mu$ V

**Beta:** 14-30Hz 2-20 $\mu$ V

**Theta:** 5-7Hz

**Delta:** .5-3.5Hz 20-100 $\mu$ V

Gamma 30-50Hz 2-20 $\mu$ V

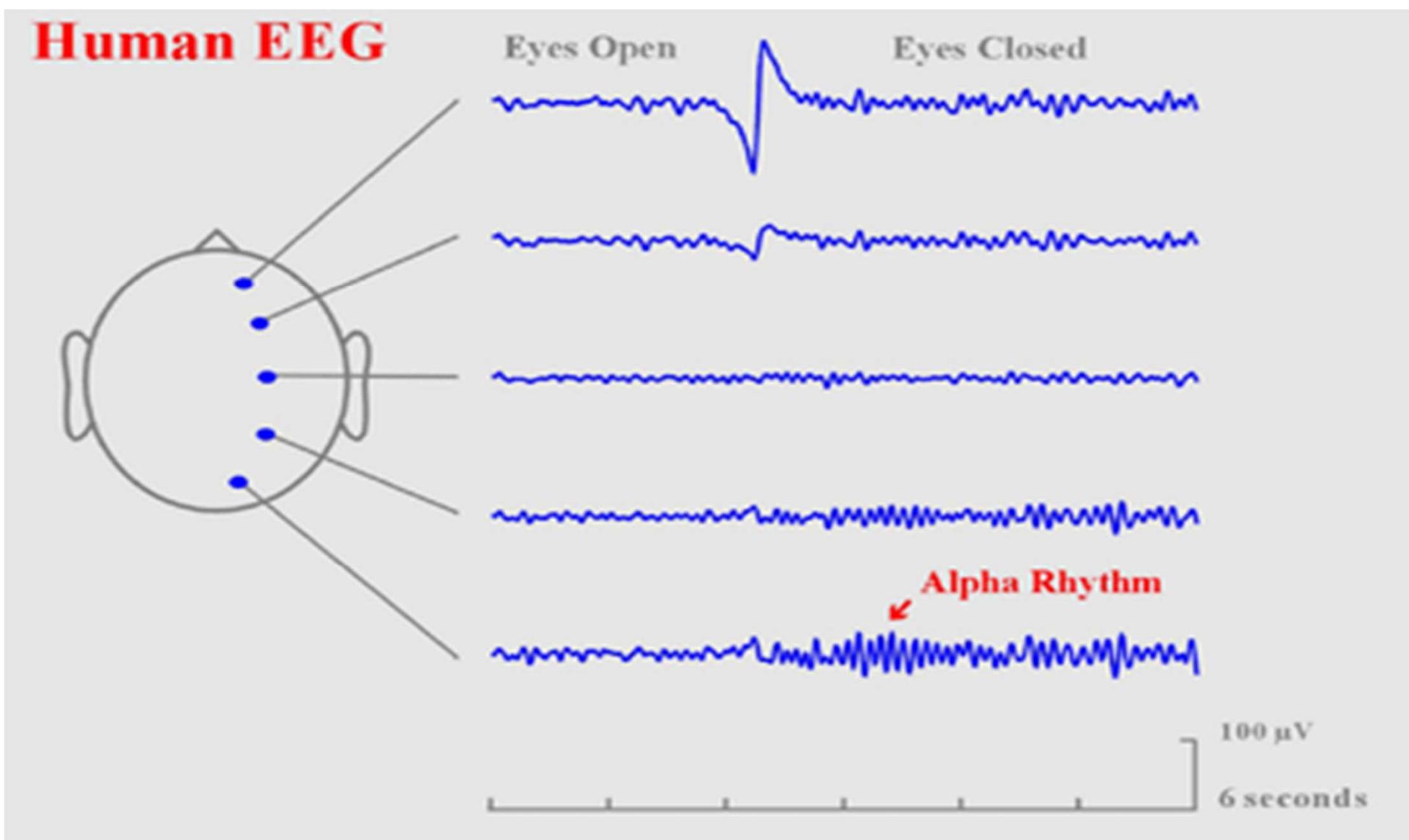
**Onde Alfa:** veglia rilassata - occhi chiusi Max ampiezza nelle regioni occipitali

**Onde Beta:** veglia attiva - max ampiezza nelle regioni frontali-precentrali

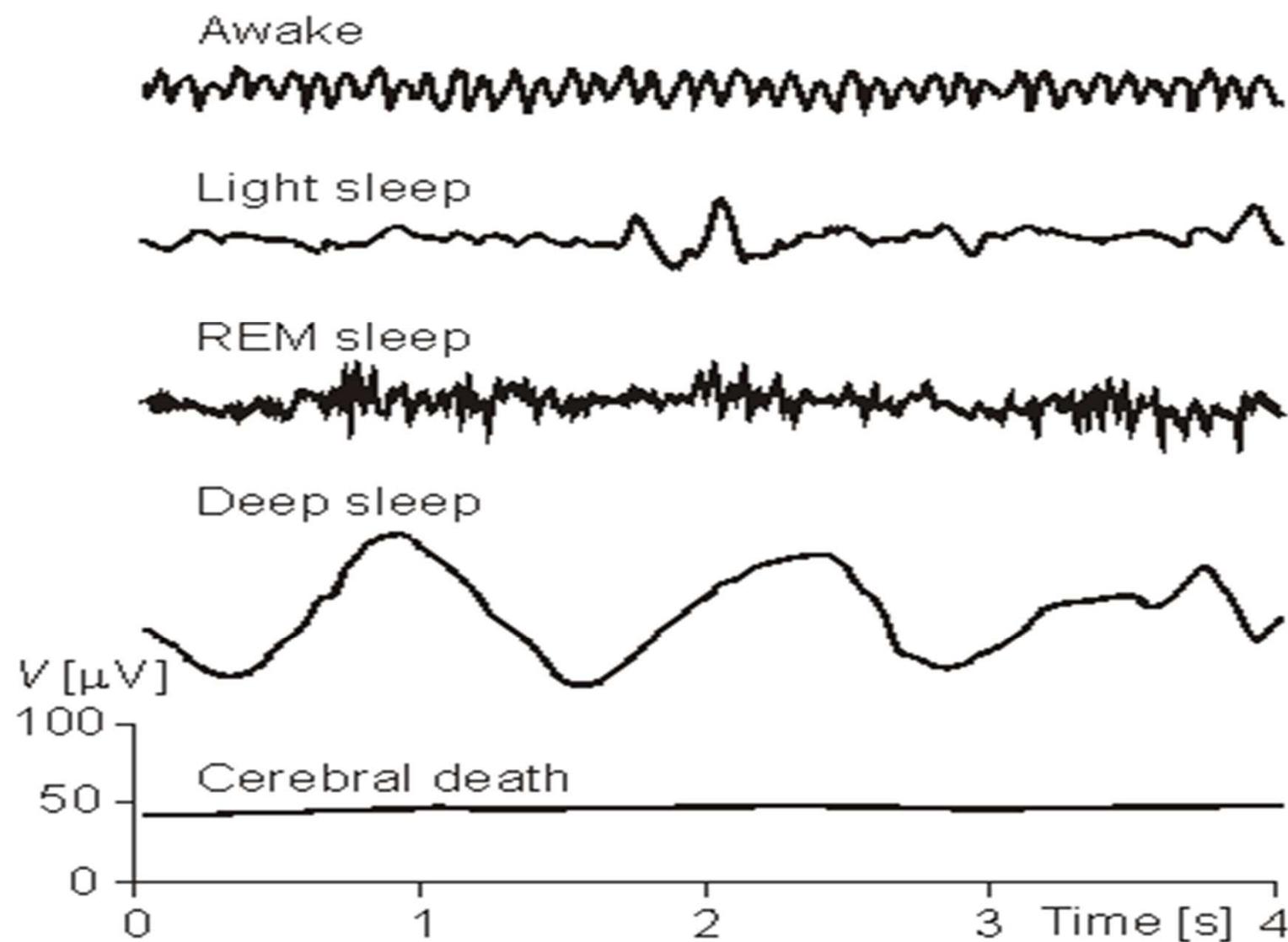
**Onde Delta:** sonno profondo

**Onde Theta:** bambini da 1 a 6 anni - ipnosi - meditazione

# Ritmo alfa



# EEG in veglia-sonno

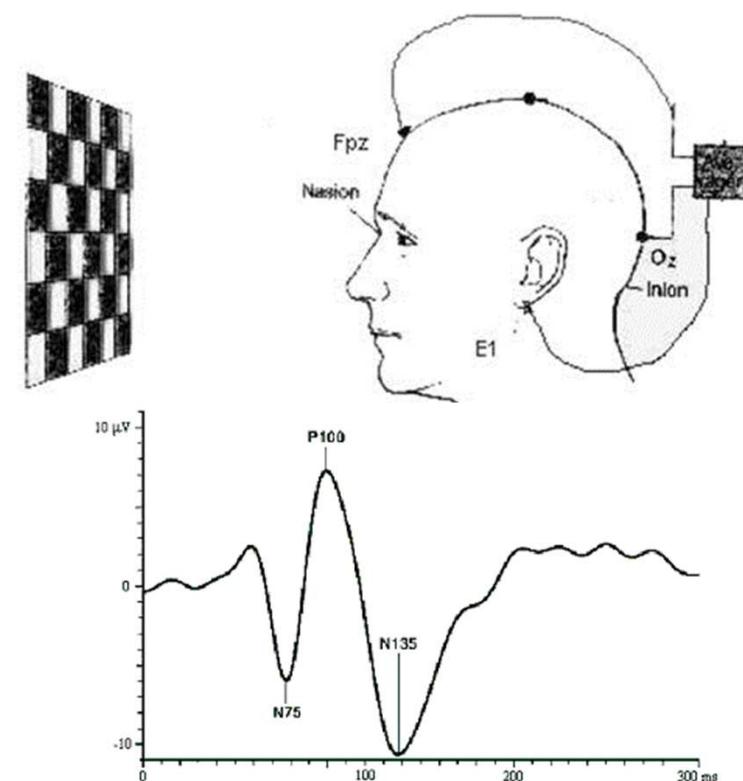


# Potenziali evocati

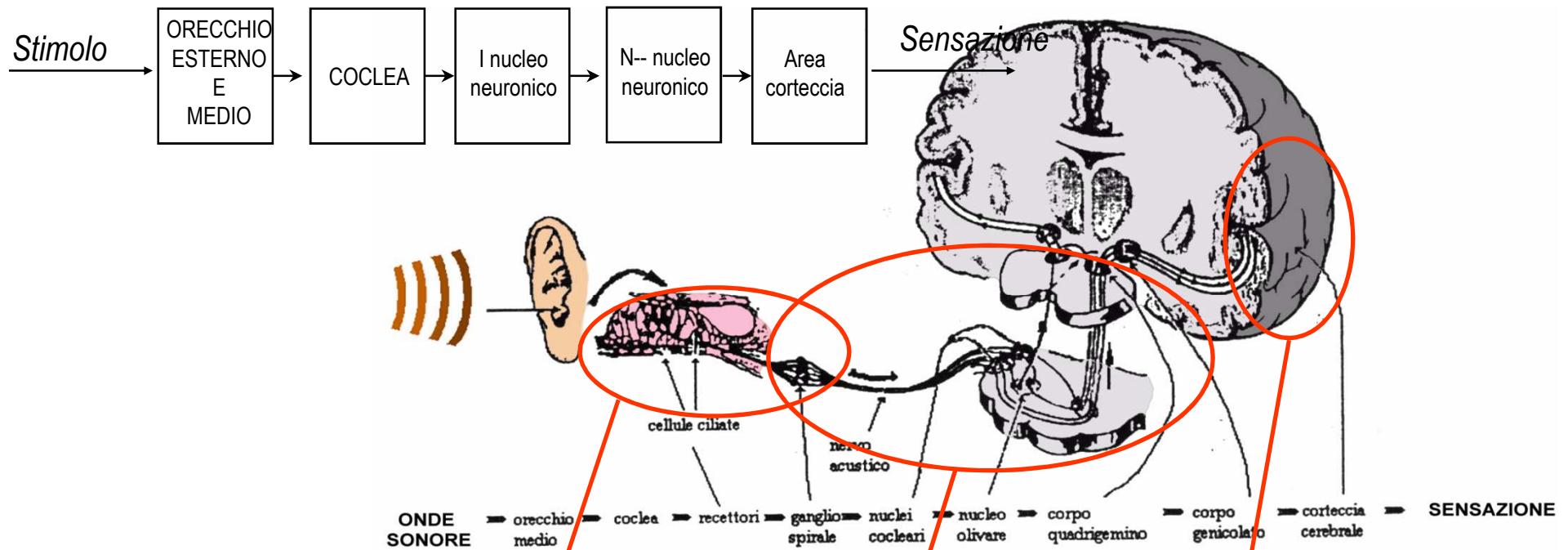
L'attività elettrica osservabile dall'esterno mediante **elettrodi di superficie** posti sullo scalpo in modo standard è la sovrapposizione di

- attività spontanea (EEG)**
- attività legata alla ricezione di stimoli esterni sensoriali (potenziali “evocati”)**

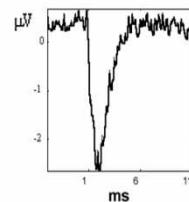
Mentre l'EEG riflette l'attività cerebrale di base, i potenziali evocati riflettono la risposta a stimoli sensoriali. Tale risposta consente in clinica di verificare ad es. **l'integrità** delle varie vie di conduzione nervosa (periferiche o centrali)



# PE : origine (es. pe uditivi)

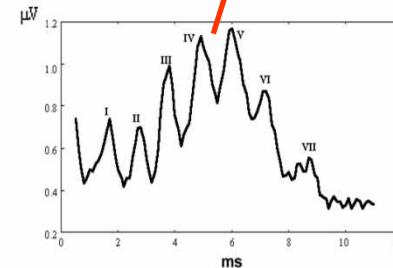


**ECochG**



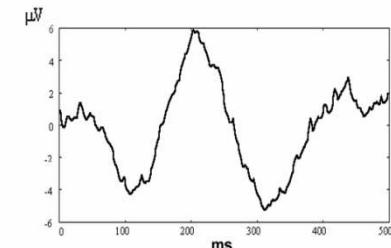
è visibile immediatamente dopo l'arrivo dello stimolo (picco a 1.5 ms) e si estingue in qualche ms

**ABR**



è visibile dopo qualche ms e si estingue in una decina di ms

**SVR**

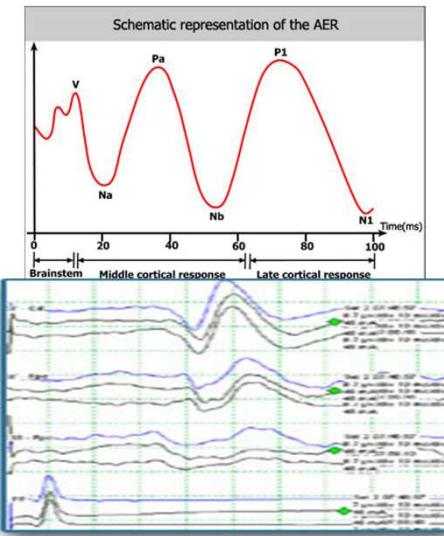


è visibile dopo circa 100 ms e si estingue in circa 0.5 sec

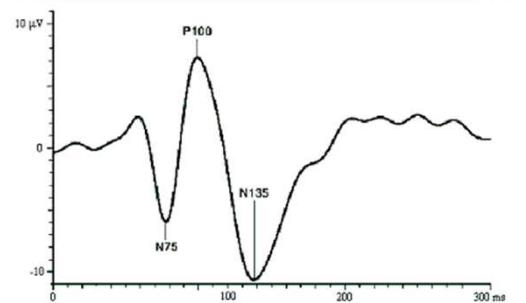
# PE - classificazione

La prima naturale classificazione è quella in base alla **natura dello stimolo**, ovvero alla natura del sistema sensoriale esplorato:

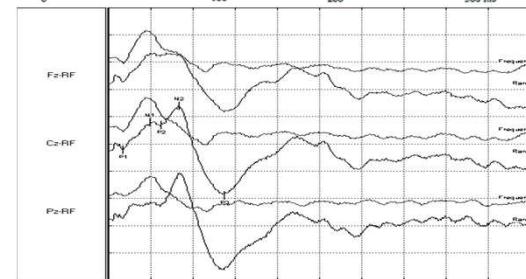
PE **uditivi** (stimolo è ad es. un 'click' in cuffia)



PE **somato-sensoriali** (stimolo è ad es. una debole scarica elettrica superficiale)



PE **visivi** (stimolo è ad es. un'immagine di scacchiera in movimento su un monitor)



Potenziali evocati **cognitivi** (stimolo è ad es. riconoscere la presenza di certe lettere in una stringa)

I potenziali evocati presentano una successione di picchi e valli. I parametri di maggior uso clinico sono le **latenze**, ovvero i tempi che intercorrono tra la presentazione dello stimolo e i picchi di attività (massimi, a volte marcati con P, o minimi, a volte marcati con N) registrati.

# Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS)

La TMS è una metodica non invasiva introdotta di recente per stimolare la corteccia cerebrale in maniera indolore. Uno stimolo magnetico applicato sullo scalpo induce un movimento nei muscoli controlaterali allo stimolo.

## Scopo

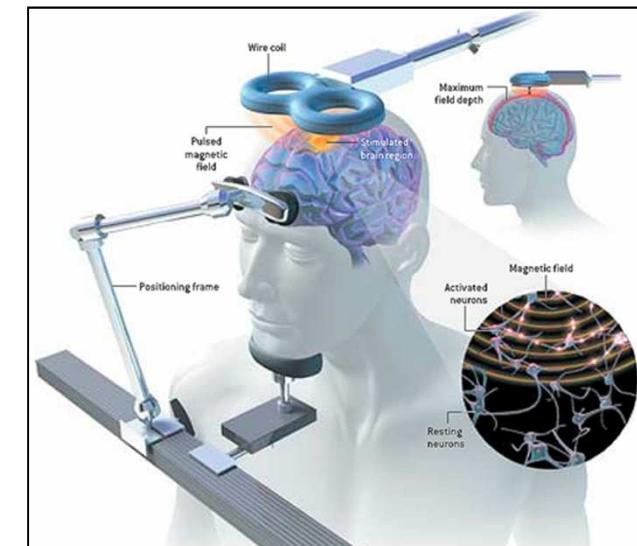
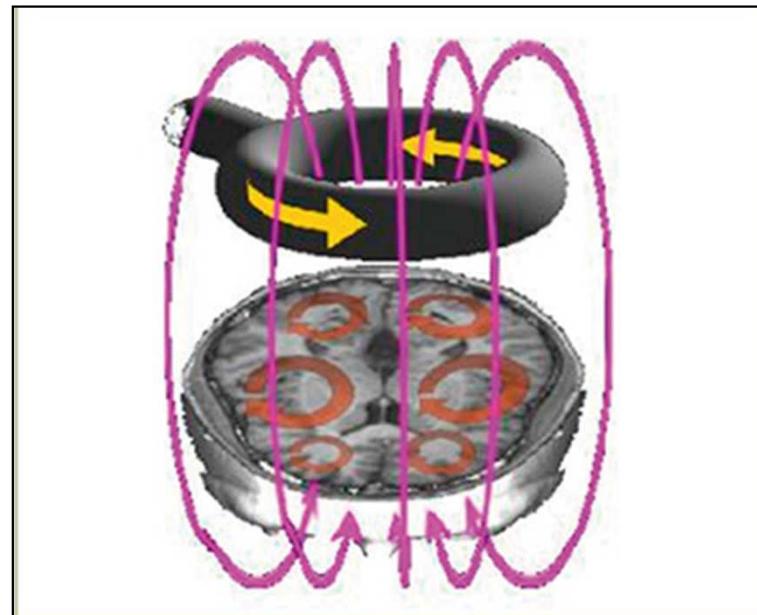
Studiare il funzionamento dei circuiti e delle connessioni neuronali all'interno del cervello, provocando uno squilibrio piuttosto ridotto e transitorio.

# Principio di funzionamento

Principio fondamentale dell'induzione elettromagnetica o **Legge di Faraday:**

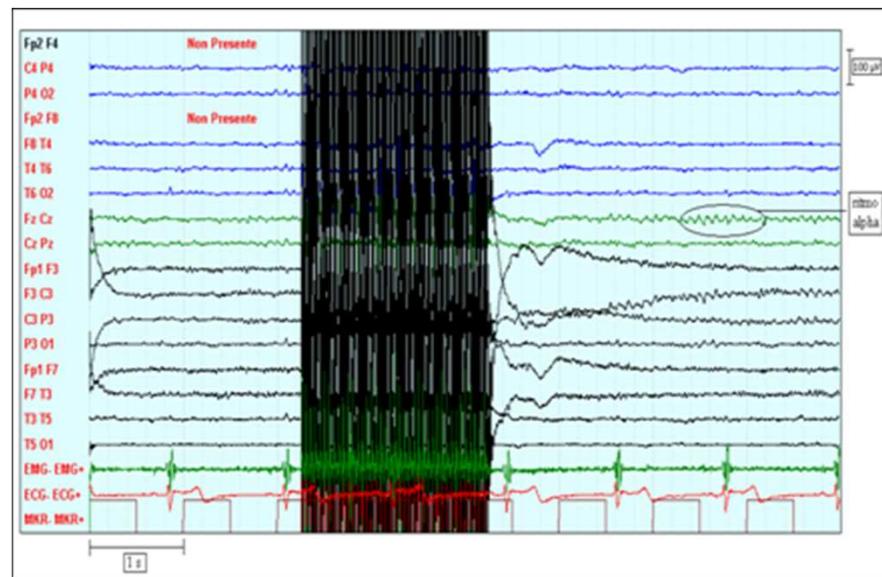
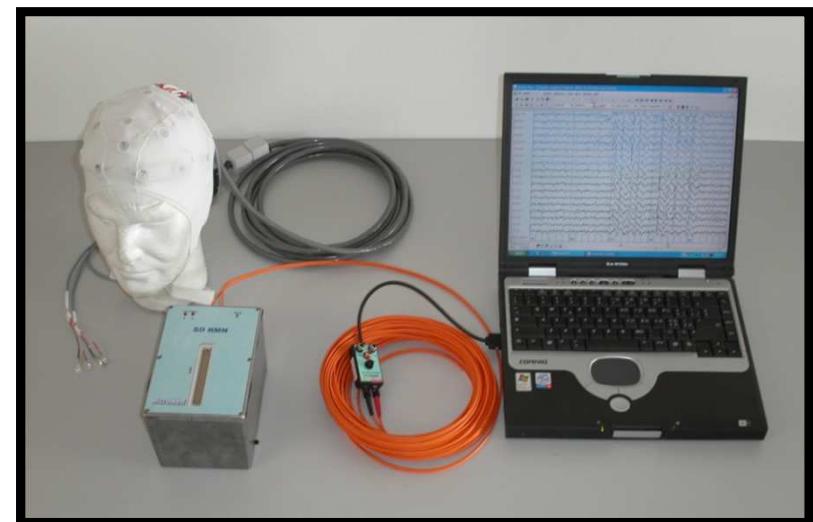
una corrente elettrica in uno stimolatore produce un campo magnetico, e la variazione del campo magnetico nel tempo induce un flusso di corrente nei conduttori vicini, inclusi i tessuti umani.

$$\Delta \times E = -\frac{\partial B}{\partial t}$$



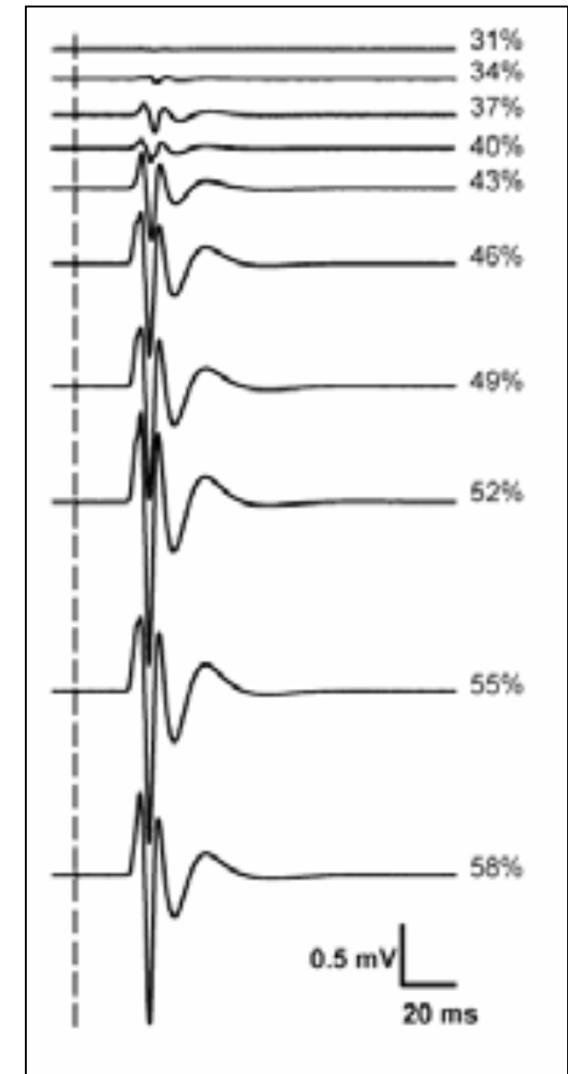
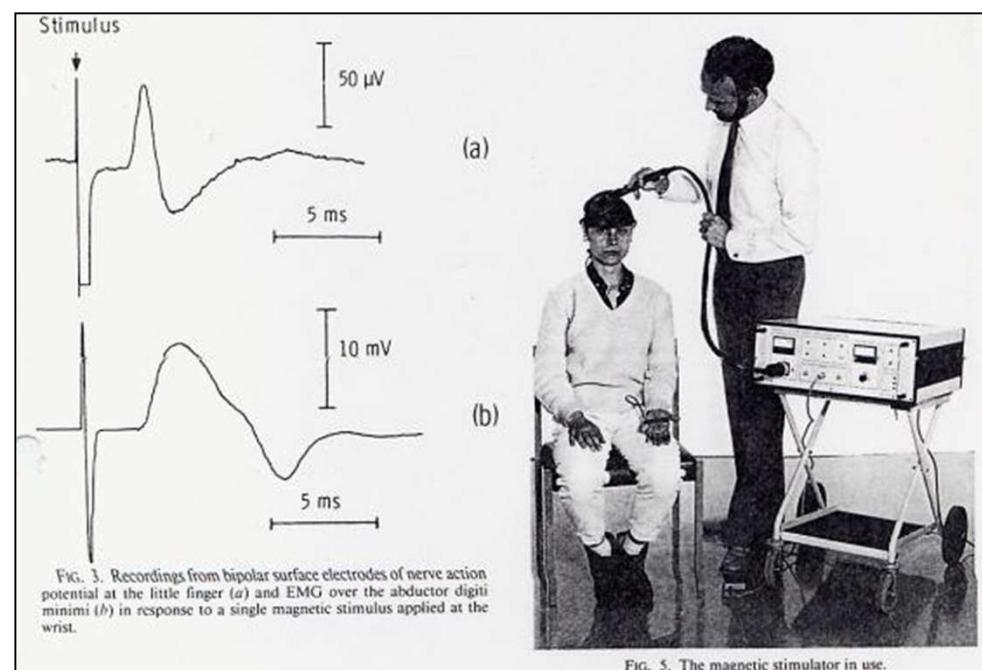
# EEG/TMS

E' possibile effettuare la registrazione dell'EEG durante TMS per studiare come lo stimolo può modulare l'attività oscillatoria corticale.



# Potenziale evocato motorio (PEM)-TMS

La latenza è di circa 20 ms per un muscolo distale dell'arto superiore e di 30 ms per un muscolo della gamba, compatibile con la conduzione di fibre corticospinali di grosso calibro.



# Elettromiogramma (EMG)

E' la registrazione del potenziale extracellulare delle fibre muscolari, strettamente dipendente dal potenziale intracellulare

(in figura, EMG durante contrazione dl bicipite)

Banda 5Hz-10KH, ampiezza da 100microV a qualche mV

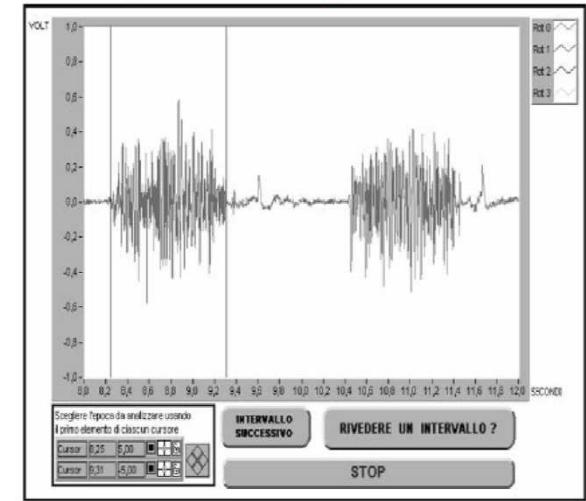
Si misura con elettromiografi, sia con elettrodi di superficie che con elettrodi ad aghi

Impieghi clinici

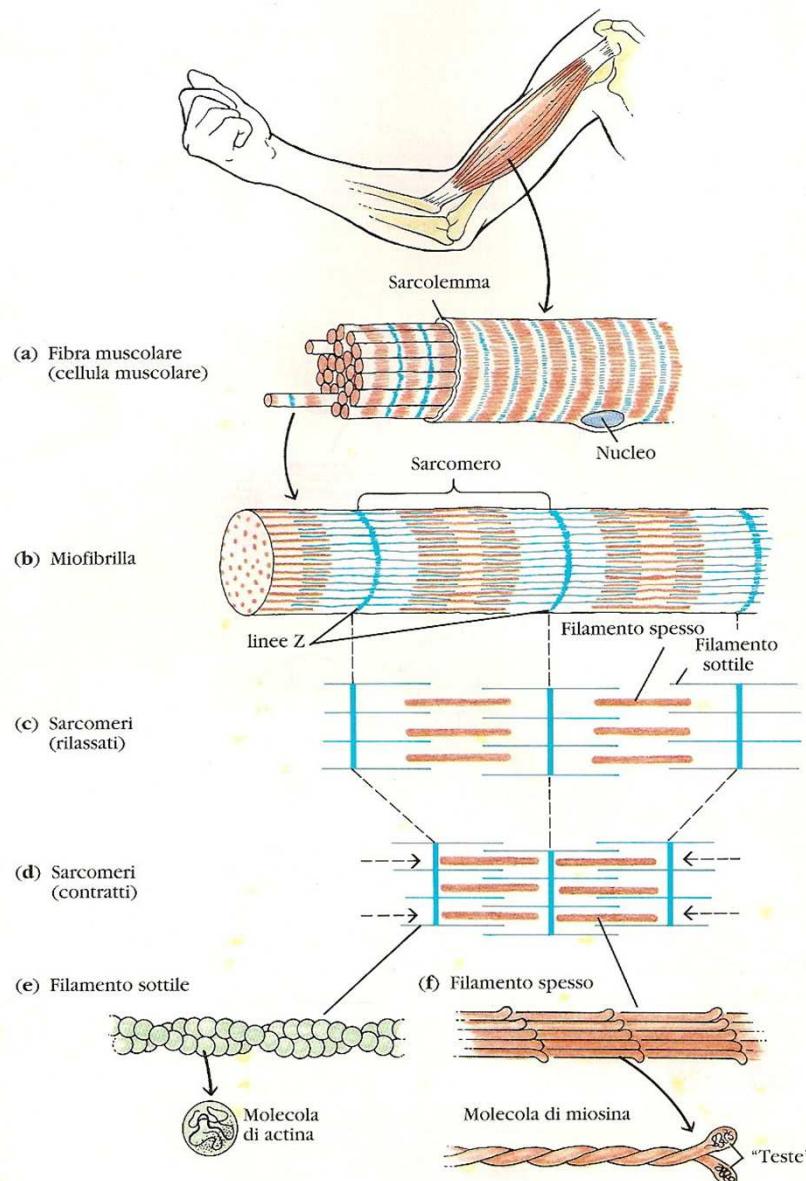
Diagnosi di patologie a carico del sistema nervoso (neuropatie) e muscolare (miopatie)

Analisi del movimento

Controllo di protesi



# EMG : origine



Il potenziale d'azione raggiunge i rami terminali dell'assone che innerva le fibre muscolari

si libera un mediatore chimico (acetilcolina)

si genera il pda muscolare (acetilcolina altera la permeabilità della membrana)

Il pda muscolare stimola la liberazione di ioni CA<sub>2+</sub> che permettono l'aggancio delle teste globulari di miosina al filamento di actina, facendo scorrere le fibre le une sulle altre

il muscolo si contrae; con il crescere dello sforzo muscolare aumenta il numero di unità motorie reclutate (tracciato di interferenza)

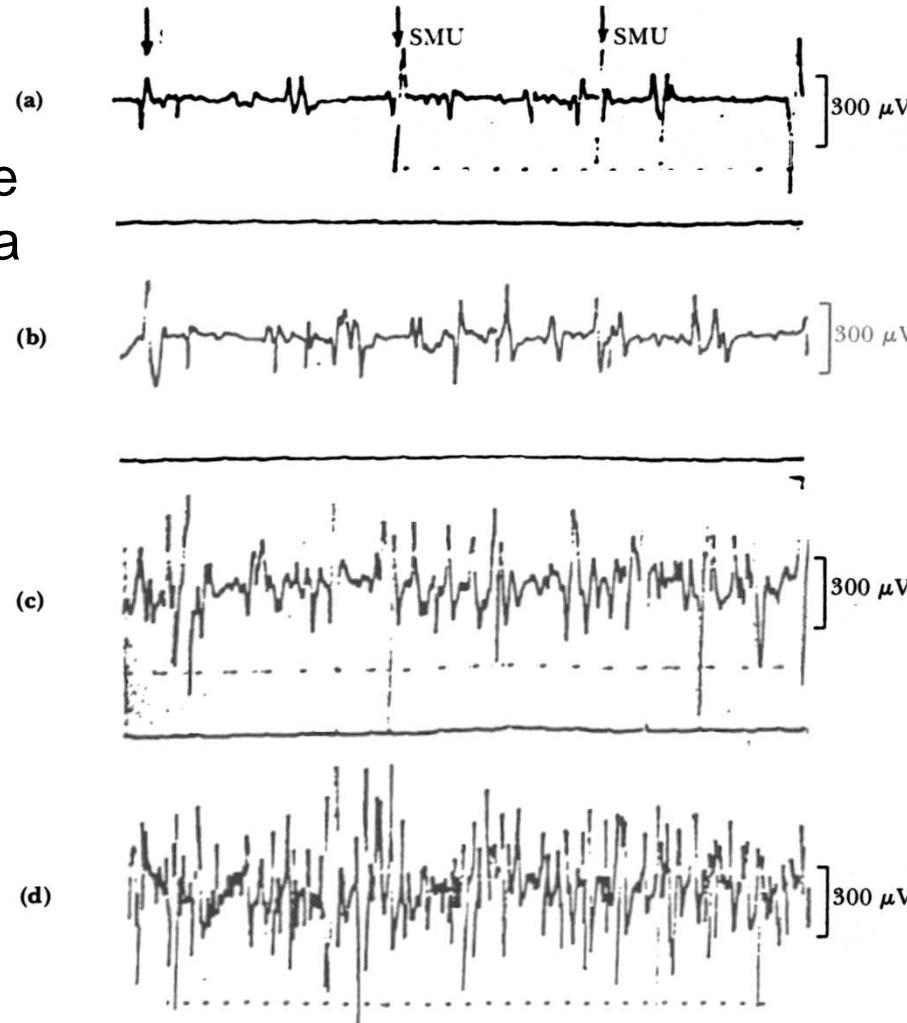
# EMG

SMU (Single Motor Unit) è il segnale generato da una singola unità motoria (insieme di fibre muscolari innervate da un singolo neurone). Viene misurata durante un leggero sforzo muscolare.

Se aumenta lo sforzo:

- sommazione temporale (aumenta la frequenza di scarica di una SMU)
- sommazione spaziale (vengono reclutate più unità motorie).

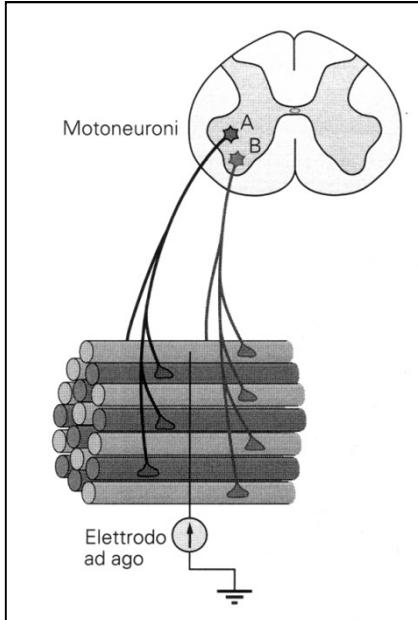
Si arriva così al tracciato di interferenza



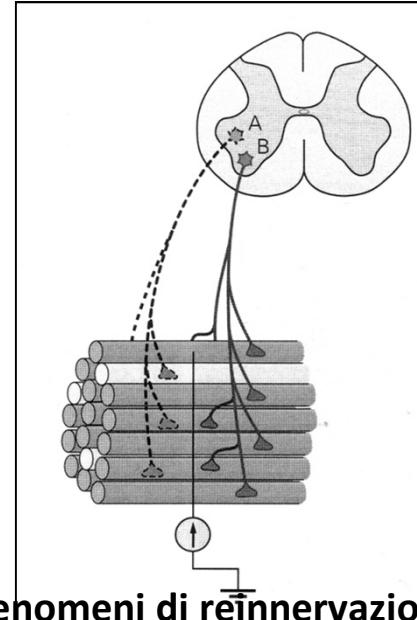
EMG misurati durante contrazioni via via più intense  
In a) sono chiaramente distinguibili le SMU  
d) è il tracciato di interferenza

# EMG nella patologia

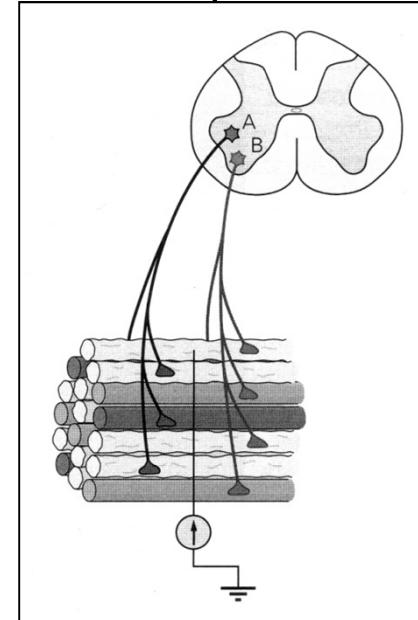
Muscolo normale



Muscolo denervato



Miopatia



Fenomeni di reinnervazione

## Studio dell'attività muscolare

A riposo



Contrazione moderata



Contrazione massimale



Fascicolazione



Attività multiunitaria ridotta



Fibrillazione



Piccola unità polifasica



Attività multiunitaria ricca

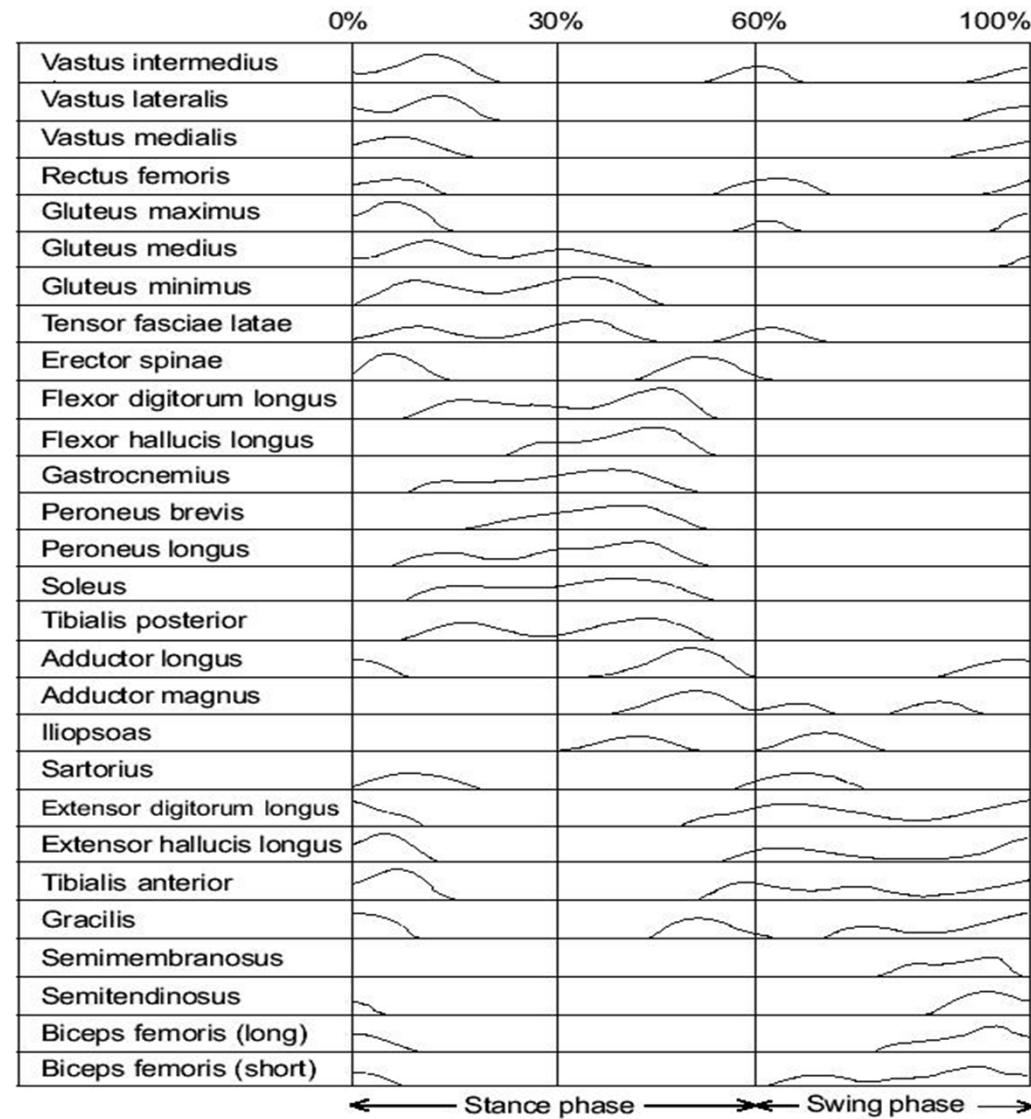
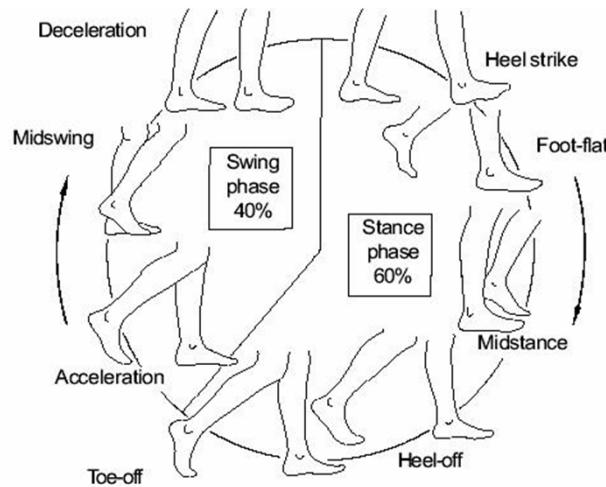


100  $\mu$ V

500  $\mu$ V

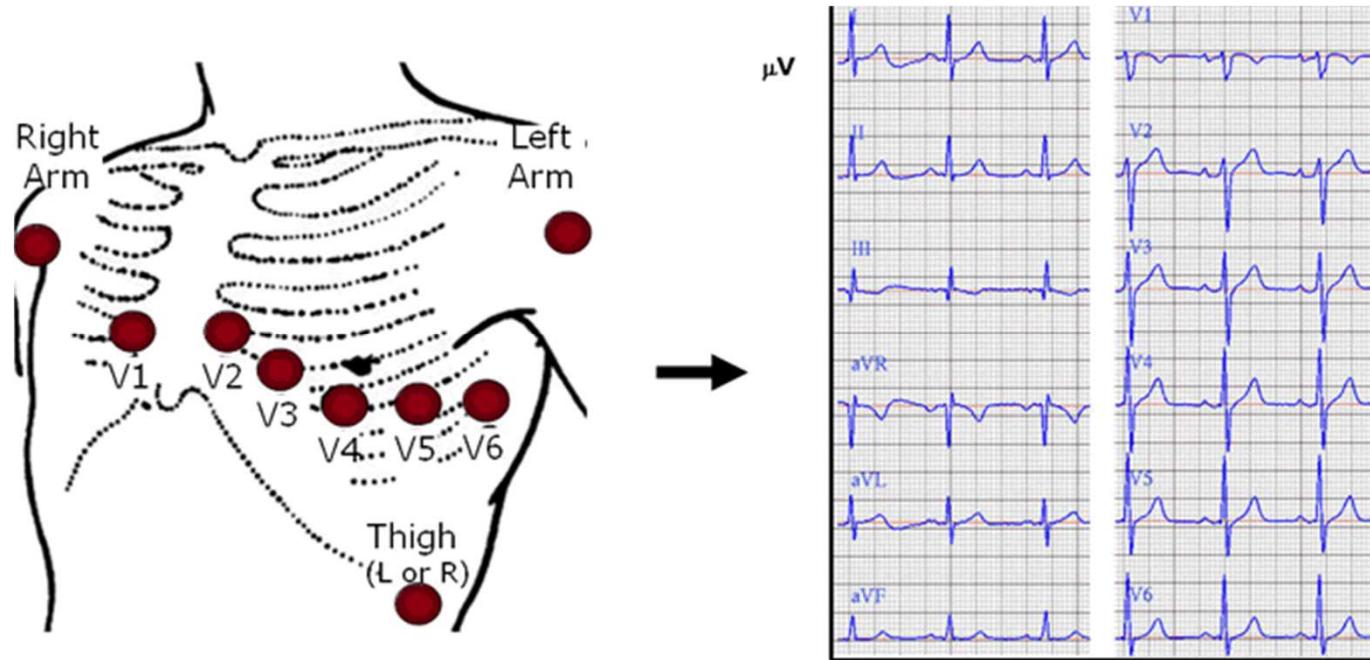
500  $\mu$ V

# EMG nella Gait analysis



# Elettrocardiogramma (ECG)

E' la registrazione, sul torace, dell'attività elettrica del miocardio.



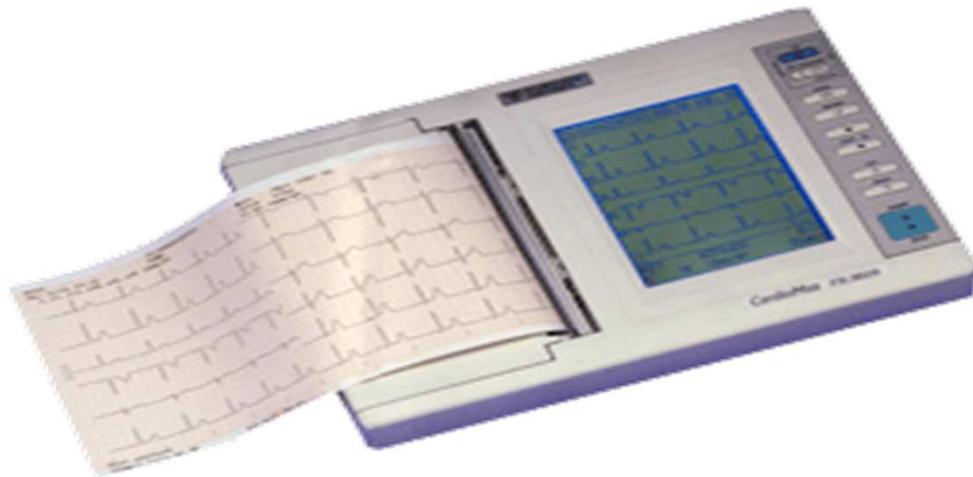
Banda 0.1-100 Hz, ampiezza decine di mV

E' un segnale pseudoperiodico

## Impieghi clinici

Diagnosi di alterazioni/patologie quali, ad es. aritmie, alterazioni della conduzione, ischemia, infarto, ipertrofia ventricolare.

# Misura: Elettrocardiografo



Holter, per monitorare  
l'attività elettrica del cuore  
per 24 ore o più



Palmare

# Origine dell'ECG: potenziali cardiaci

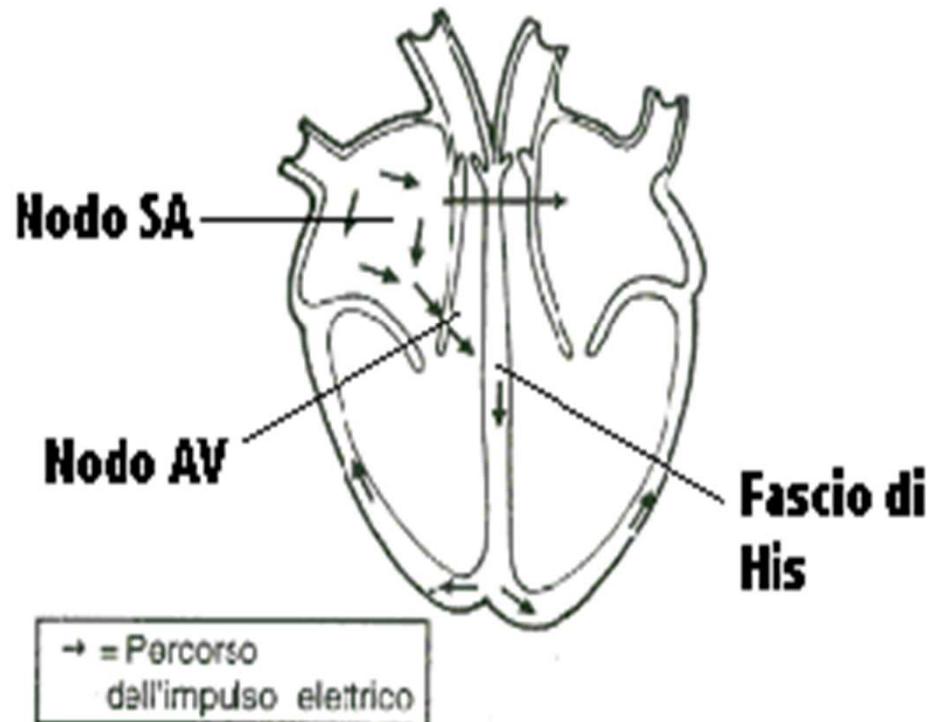
Il potenziale origina nel nodo seno-atriale (cellule pace maker)

Si propaga prima alle cellule degli atri, poi attraverso il fascio di His a quelle dei ventricoli

Il potenziale d'azione determina la contrazione (ritmica e con la giusta temporizzazione) delle cellule delle 4 camere del cuore

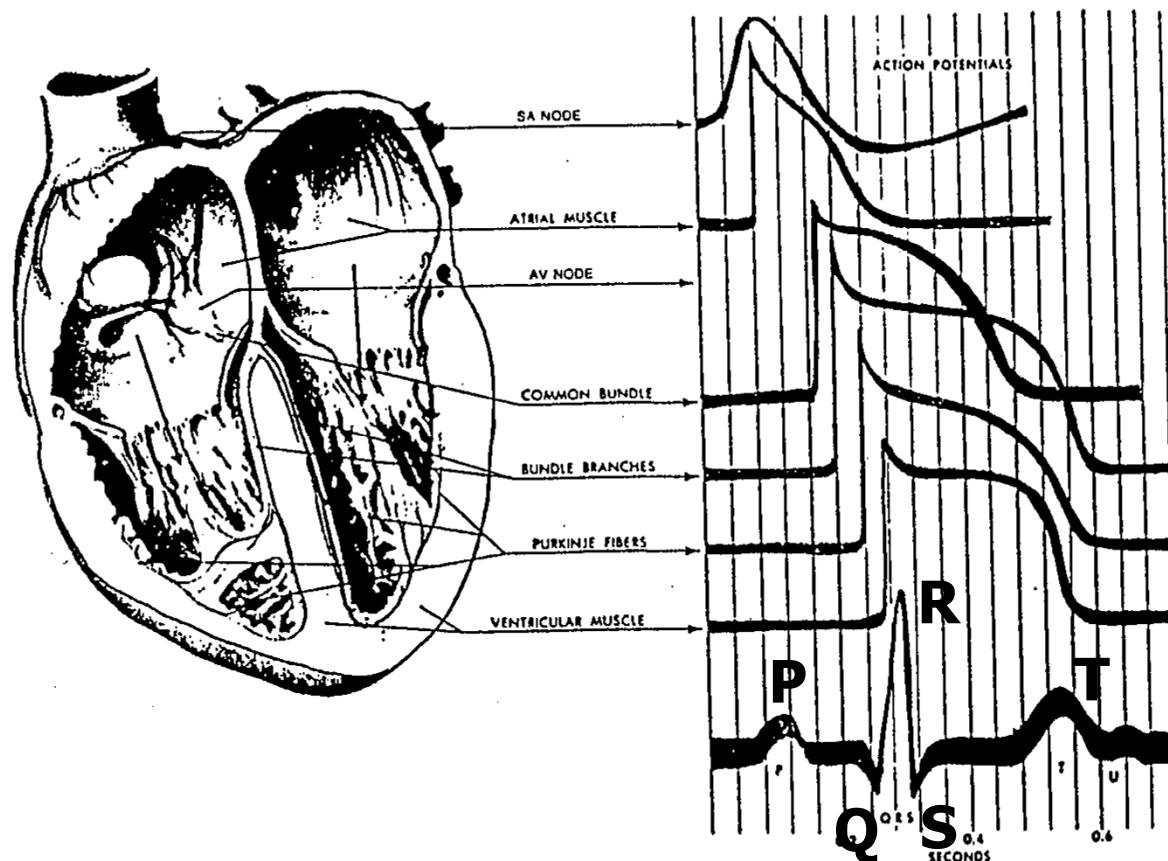
Attraverso i tessuti nel torace, si propaga alla superficie esterna

Normale impulso elettrico nel cuore

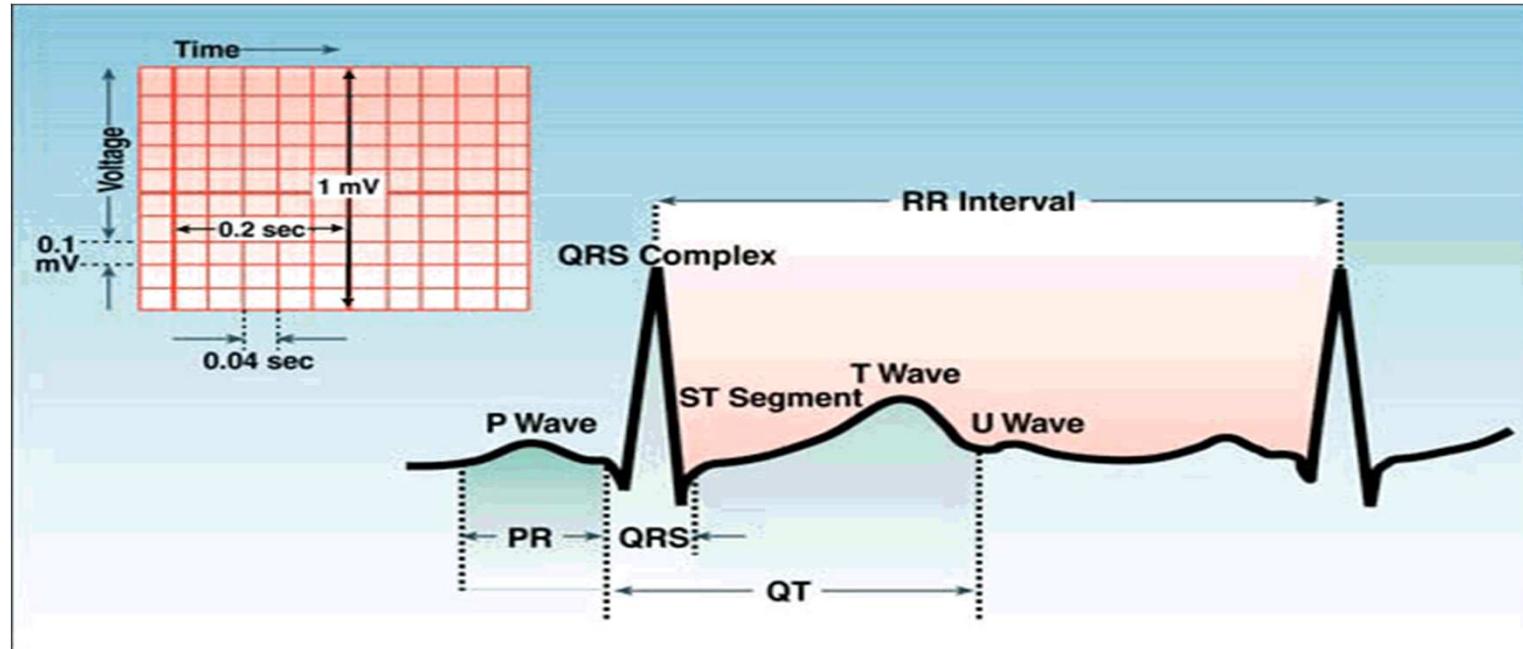


# ECG-significato fisiologico

- onda P  
depol. atrii  
a partire dal nodo  
seno atriale
- tratto PQ  
pausa nodo AV
- complesso QRS  
depol. ventricoli  
contrazione cuore
- tratto ST  
cuore contratto
- onda T  
ripol. ventricoli



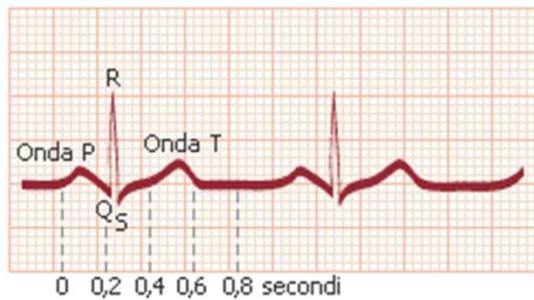
# ECG : onde caratteristiche



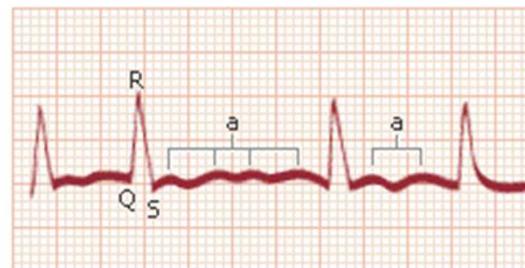
Einthoven assegnò le lettere P, Q, R, S e T alle varie onde e descrisse i tracciati elettrocardiografici di molte malattie cardiovascolari. Per questa scoperta fu insignito del premio Nobel per la Medicina nel 1924.

# ECG normale e patologico

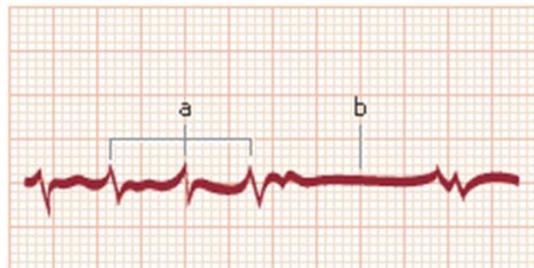
Ritmo cardiaco normale



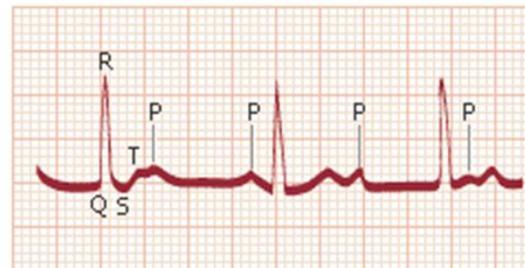
Aritmia da fibrillazione



Tachicardia

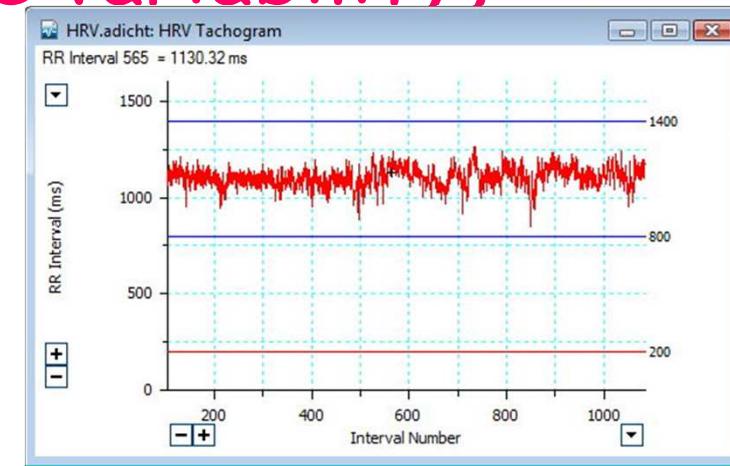
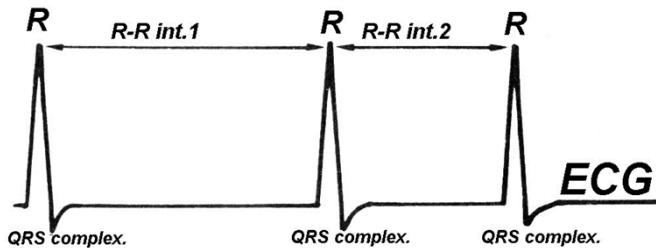


Blocco atrio-ventricolare



In condizioni patologiche, l'andamento del tracciato risulta alterato e la sequenza delle onde non viene rispettata. In particolare, nella tachicardia vi è un aumento del numero delle pulsazioni, che diventano più rapide e deboli (tratto a) e quindi si arrestano (tratto b); nell'aritmia da fibrillazione, le onde ORS non sono equidistanti, come avviene in condizioni normali, e le onde P sono sostituite dal tratto a, che esprime la fibrillazione degli atri (contrazione non coordinata delle fibre muscolari cardiache); nel blocco atrio-ventricolare si osserva una distribuzione irregolare di onde QRS e di onde P.

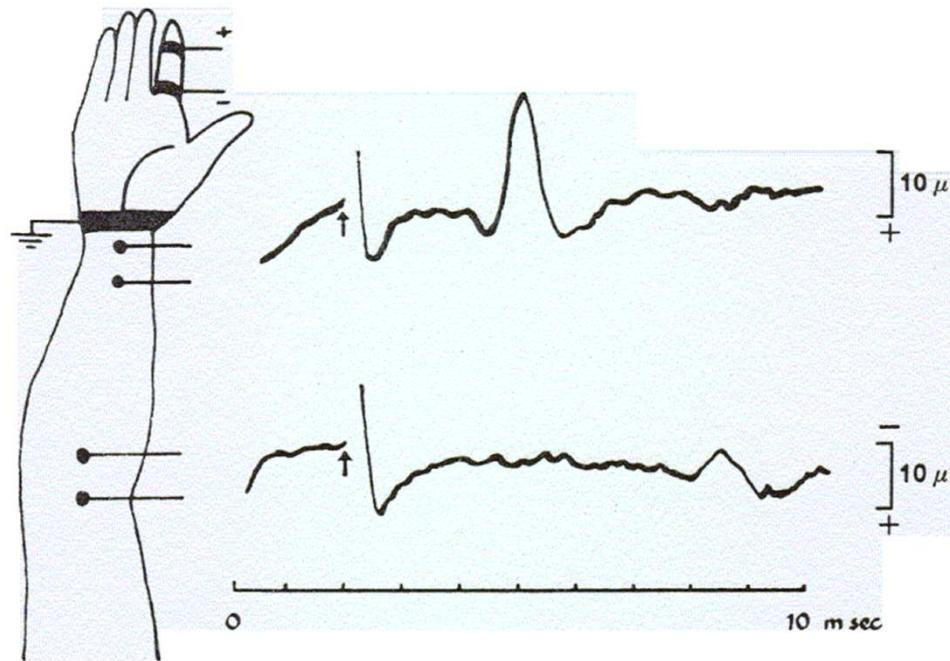
# Segnali derivati dall'ECG: HRV (heart rate variability)



Il tacogramma (a dx) mostra come variano nel tempo, battito dopo battito, i valori di durata dell'intervallo RR (vedi immagine a sin) e quindi la durata di un ciclo cardiaco, o equivalentemente la frequenza cardiaca. E' evidente come tali grandezze non sono costanti nel tempo, ma subiscono delle oscillazioni. La Heart Rate Variability (HRV) e' una tecnica per misurare ed analizzare la variabilita' della frequenza cardiaca, ed sta assumendo una grande importanza in quanto da queste misure e' possibile dedurre molte informazioni, per esempio si puo' valutare il rischio di aritmie cardiache e di infarto, ed anche il bilanciamento dell'attivita' fra il sistema nervoso Simpatico e Parasimpatico.

*Il lavoro fondamentale sull'analisi del segnale di variabilità cardiaca del 1986 su Circulation Research (la più prestigiosa rivista che tratta dei più avanzati temi di ricerca del sistema cardiovascolari) è il sesto lavoro più citato della rivista*

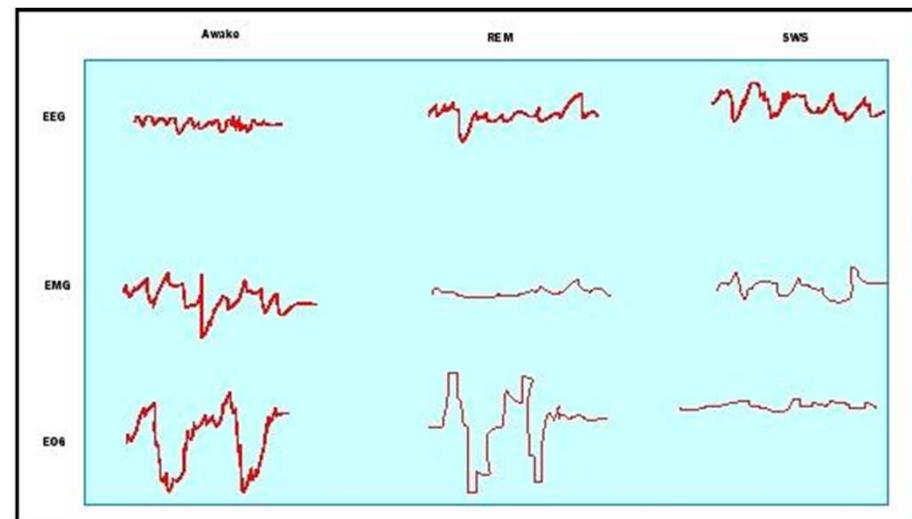
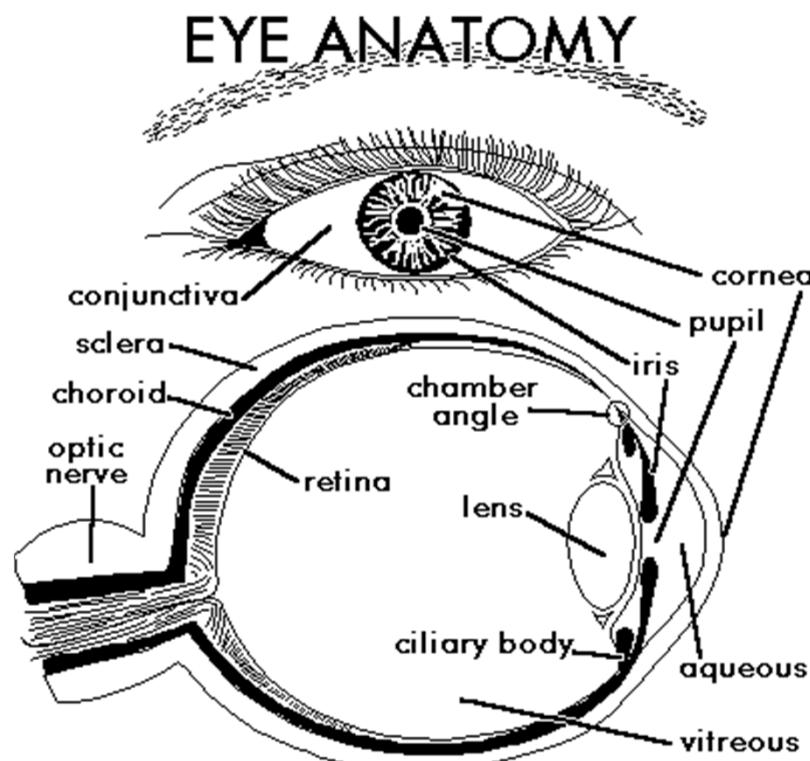
# Elettoneurogramma (ENG)



L'obiettivo è la misura della velocità di conduzione di un nervo (sensoriale o motorio). Ad es, nel primo caso, si stimola il nervo sensoriale mediante elettrodi ad anello applicati al dito indice, e si registra in due punti a distanza nota lungo il percorso del nervo. La velocità di conduzione dei nervi motori è normalmente di circa 50 m/s. È ridotta nelle polineuropatie e neuropatie infiammatorie oppure nelle neuropatie locali da compressione meccanica, come la sindrome del solco del nervo ulnare o la sindrome del tunnel carpale  
Ampiezza : decine di microV

# Elettrooculogramma (EOG)

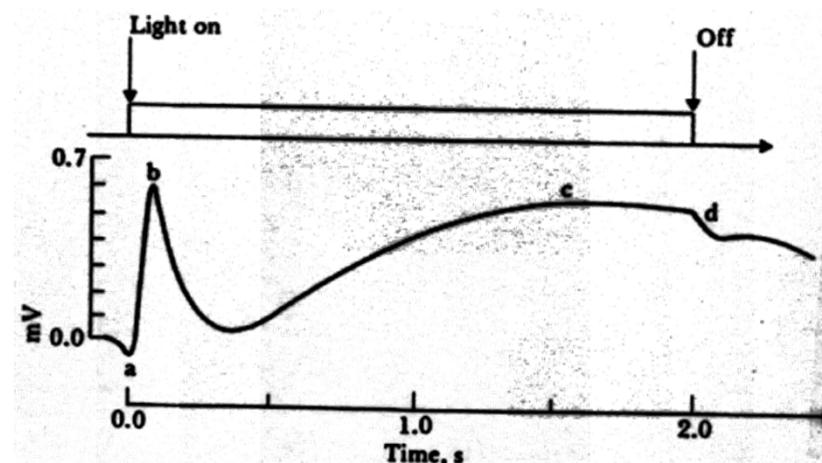
E' la registrazione del potenziale tra cornea e retina. Viene utilizzato per monitorare i movimenti dell'occhio, per scopi soprattutto di ricerca (studio delle fasi del sonno). E' misurato con coppie di elettrodi posizionati ai lati dell'occhio. L'ampiezza è tra 10 microV e 5 mV.



EEG (sopra), EMG (al centro) e EOG(sotto)  
in stato di veglia (sin) sonno REM (centro) e  
sonno leggero (dx)

# Elettroretinogramma (ERG)

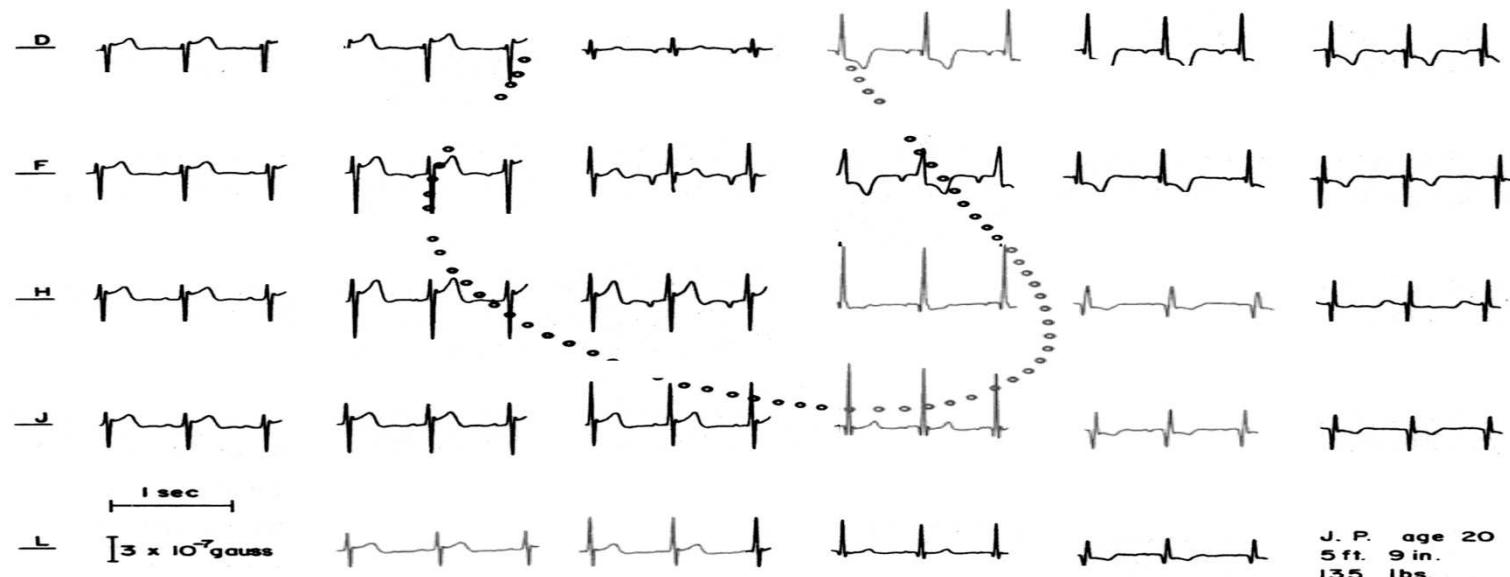
E' la registrazione del potenziale generato dalla retina in risposta ad uno stimolo luminoso. Viene usato in clinica, e per ricerca in oftalmologia. E' misurato con elettrodi inseriti su delle lenti a contatto. L'ampiezza è tra 0.5 microV e 1 mV.



**Figure 4.25** Vertebrate electroretinogram.

# SEGNALI BIOMAGNETICI

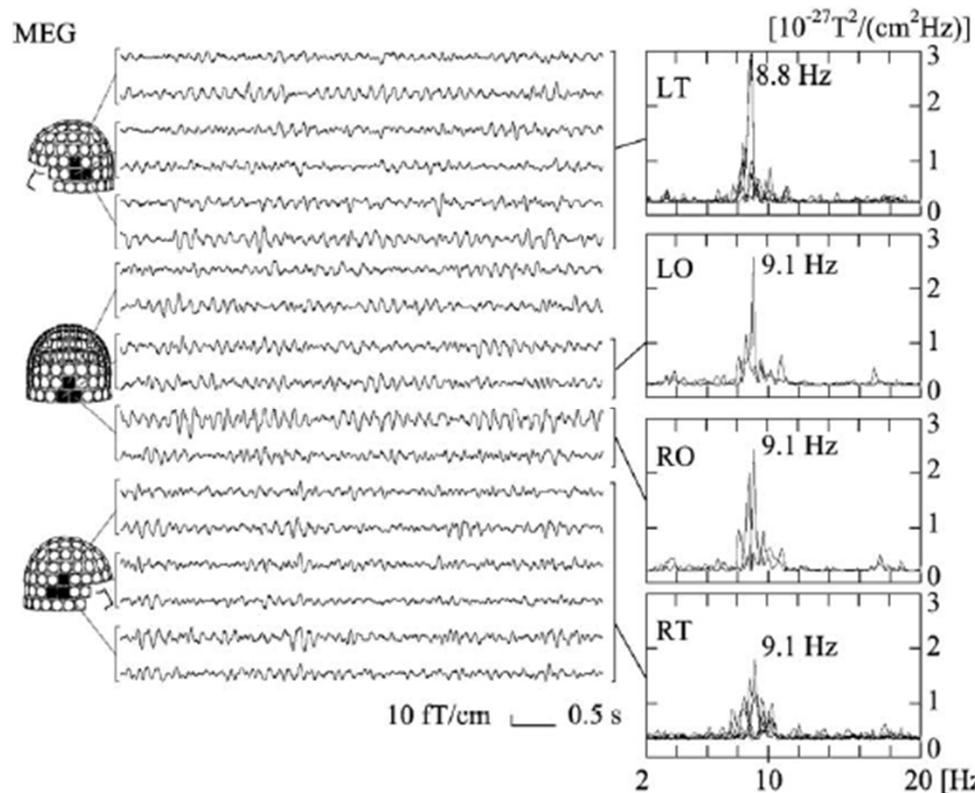
Vari organi, quali il cuore, i polmoni e il cervello, producono un campo magnetico, che può essere registrato sulla superficie esterna. Si parla quindi di magnetocardiogramma (MCG), magnetopneumogramma (MPG) e di magnetoencefalogramma (MEG). L'esiguità dei segnali ( $10^{-15}T$ ) richiede strumentazione complessa e assai costosa (SQUID, Superconducting Quantum Interference Device, funziona alla temperatura dell'elio liquido), pertanto gli studi sono ancora confinati un un ambito di ricerca.



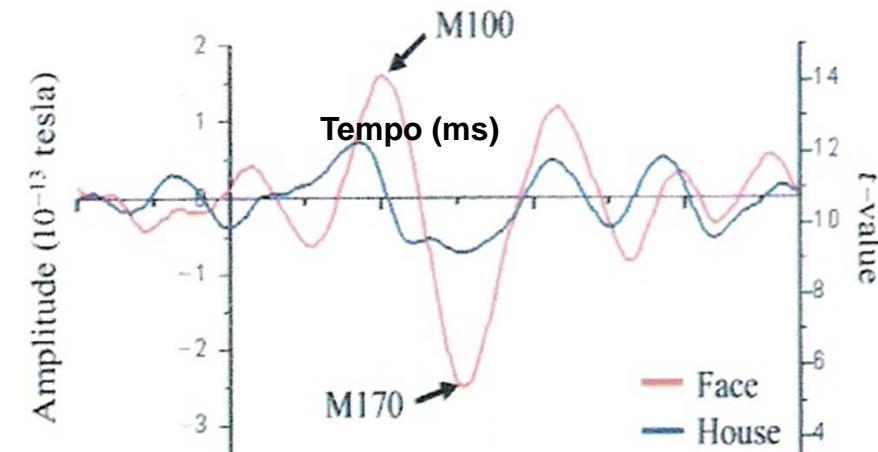
MCG misurato con elettrodi sul torace

# Il segnale MEG

## Segnale di fondo



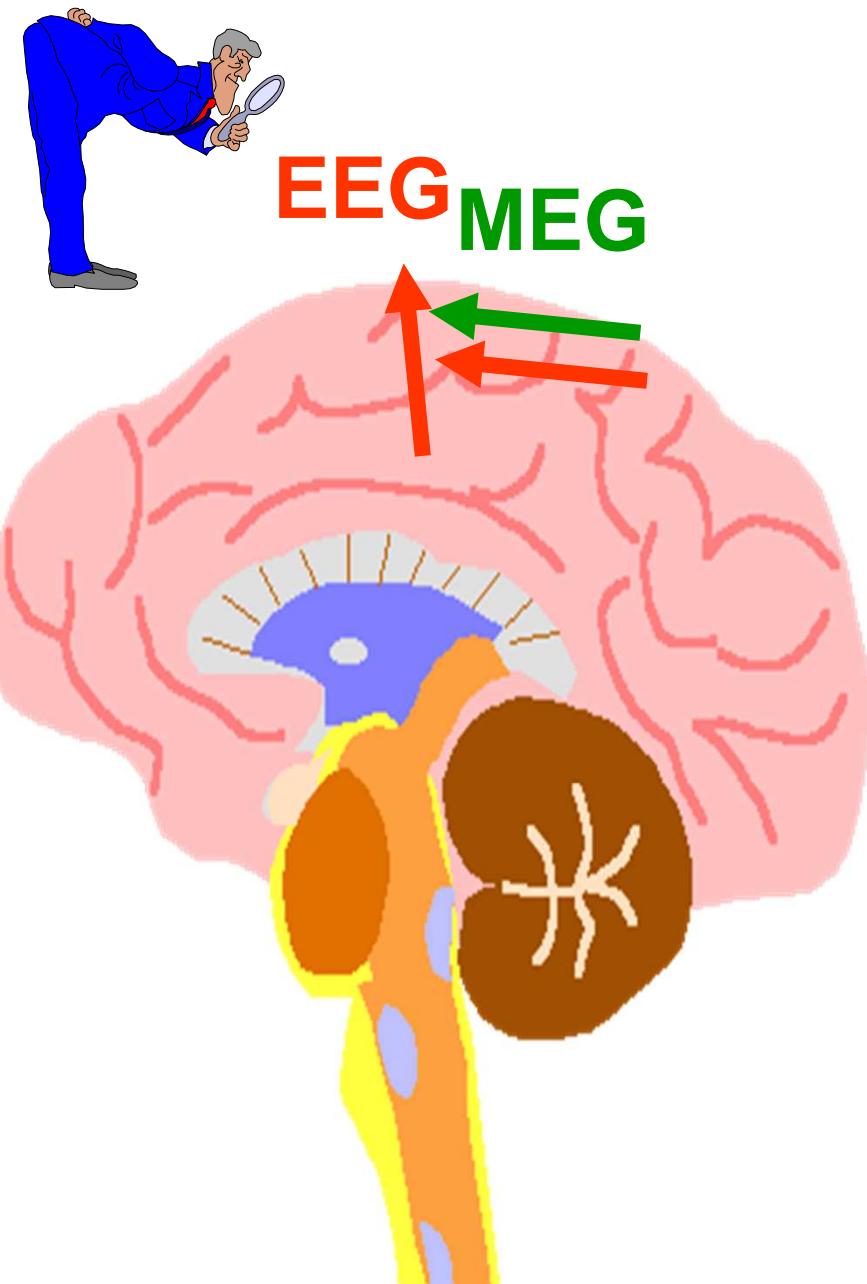
## Segnale evocato



# Sorgenti di EEG e MEG

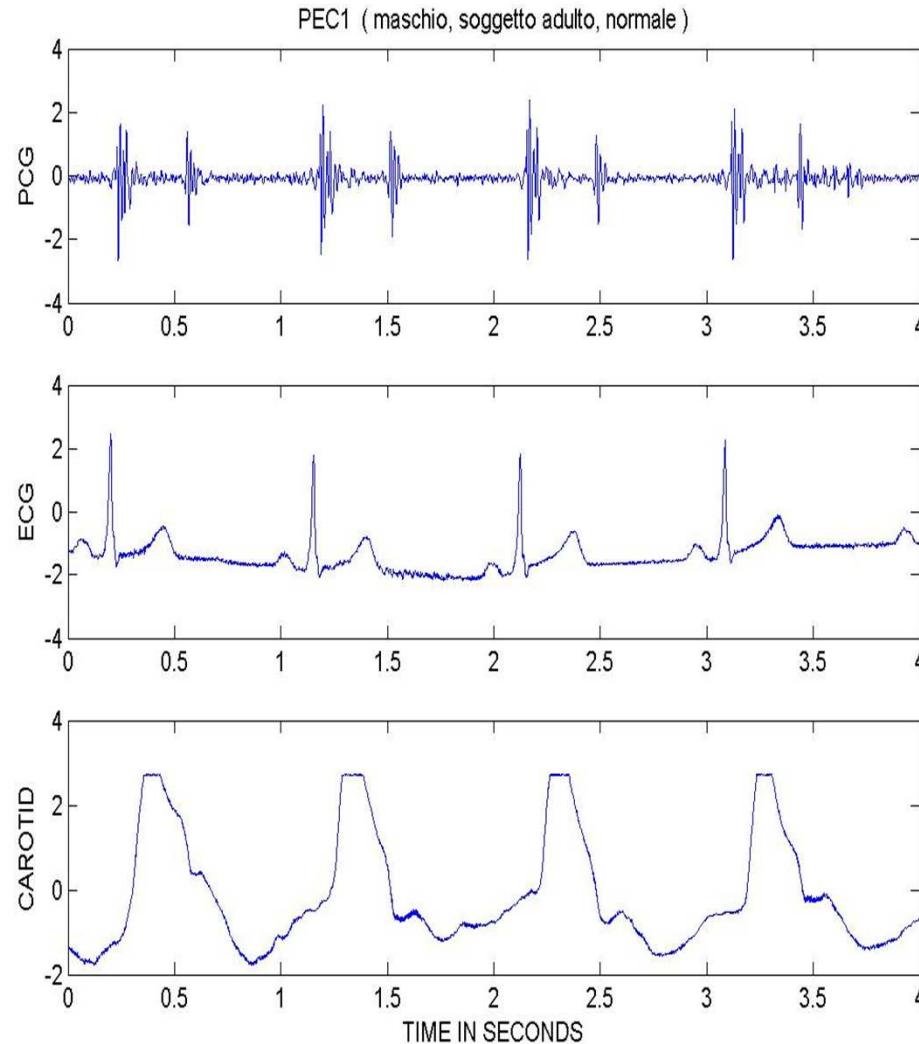
**EEG** riflette le sorgenti (dipoli) radiali e tangenziali

**MEG** riflette le sole sorgenti tangenziali



# SEGNALI BIOACUSTICI

## Fonocardiogramma (PCG)

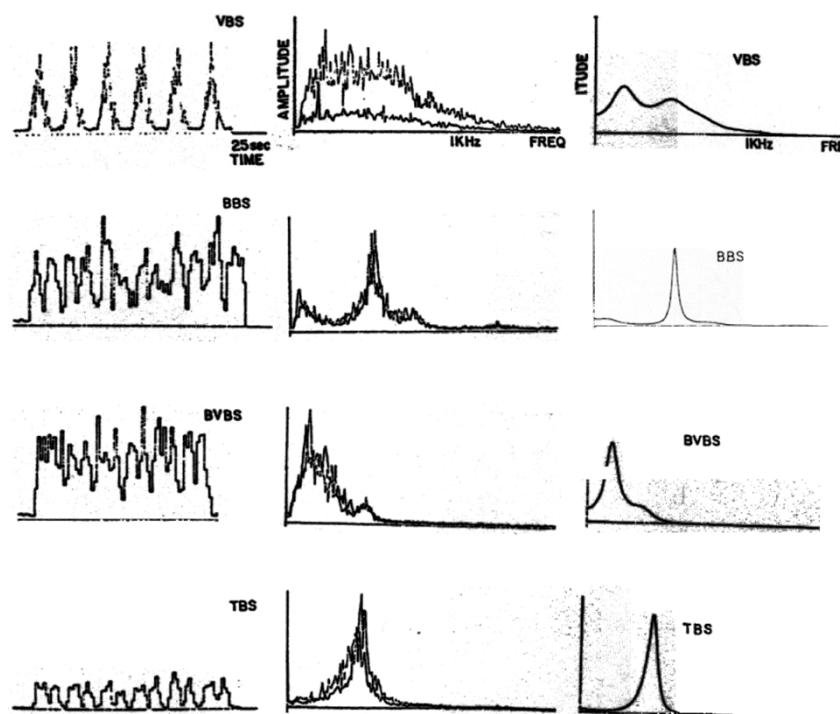


E' la registrazione dei suoni generati dalle vibrazioni del sistema cardiovascolare (apertura e chiusura delle valvole, suoni prodotti dal flusso di sangue nei grossi vasi). Viene registrato con microfoni o trasduttori di pressione posti sul torace. Dà informazioni sul ritmo, la contrattilità cardiaca e sull'eventuale presenza di patologie o anomalie a carico del sistema cardiovascolare

Registrazione simultanea di ECG, PCG e pressione carotide

# Suoni respiratori

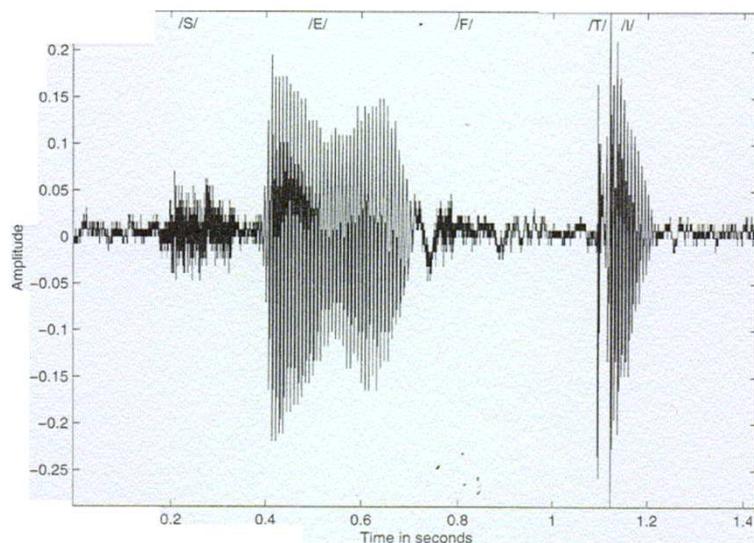
E' la registrazione dei suoni prodotti dall'aria che entra negli alveoli e passa poi nei bronchi e nella trachea. Si riconoscono 4 diversi tipi di segnali: alveolare (VBS), bronchiale (BBS) bronco-alveolare (BVBS) e tracheale (TBS), misurati con microfoni in posizioni diverse del torace. Sono comunque segnali pseudoperiodici, con un range di frequenza che va da 20Hz a 2 KHz.



Suoni  
respiratori:  
andamento nel  
tempo (sin) e  
in frequenza  
(dx)

# Voce

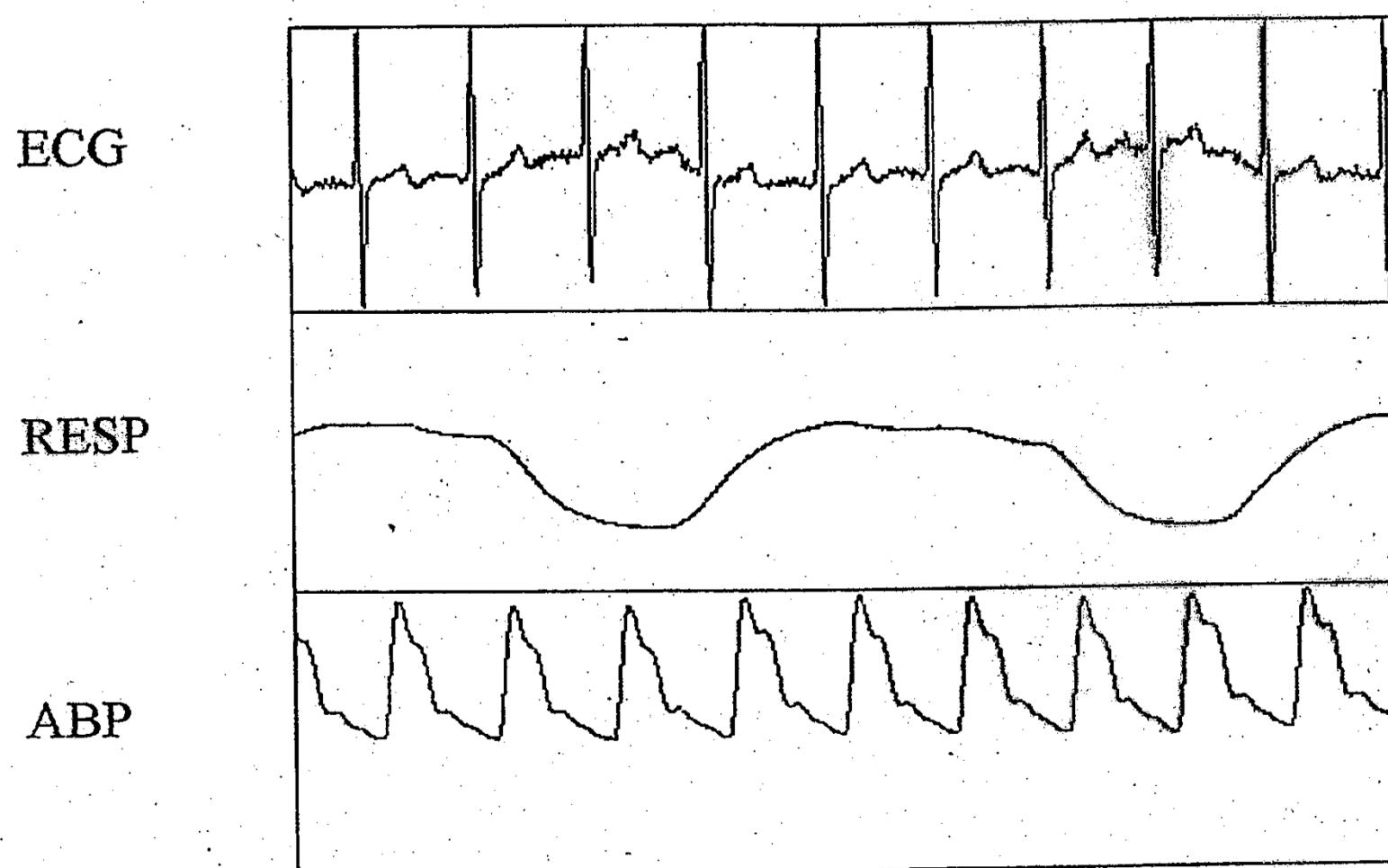
Si tratta di un segnale oggetto di studio da molti anni, soprattutto nell'ottica di trasmettere e sintetizzare il parlato. Può essere anche utilizzato a scopi diagnostici, in quanto riflette la presenza di anomalie e patologie dell'apparato vocale. È prodotto dall'espulsione di aria dai polmoni attraverso la trachea fino al tratto vocale. La forma del tratto vocale varia per produrre tipi diversi di suoni elementari (fonemi) che, concatenati tra loro, formano le parole. In pratica, il tratto vocale si comporta come un filtro che modula il segnale che riceve in ingresso. È evidente quindi che il segnale vocale è fortemente nonstazionario.



Segnale vocale della parola: “safety”

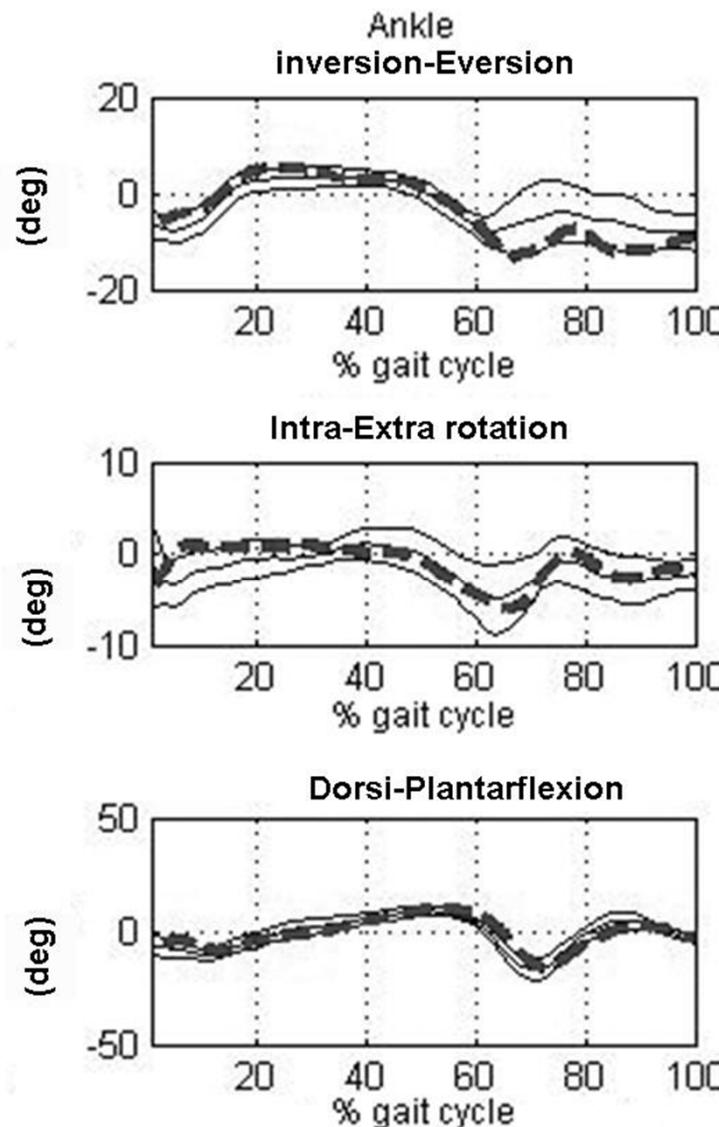
# SEGNALI BIOMECCANICI

Si tratta di segnali di natura meccanica, quali ad esempio pressioni, flussi, movimenti....



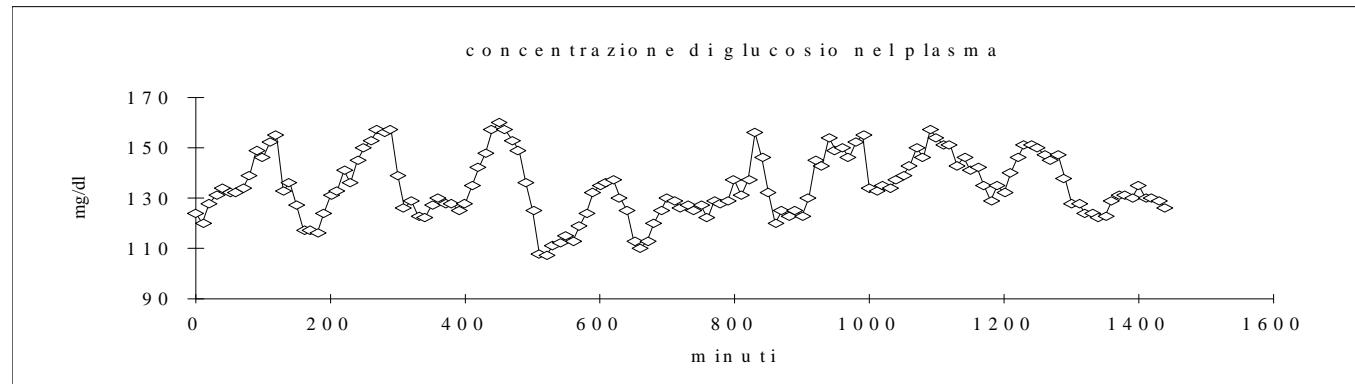
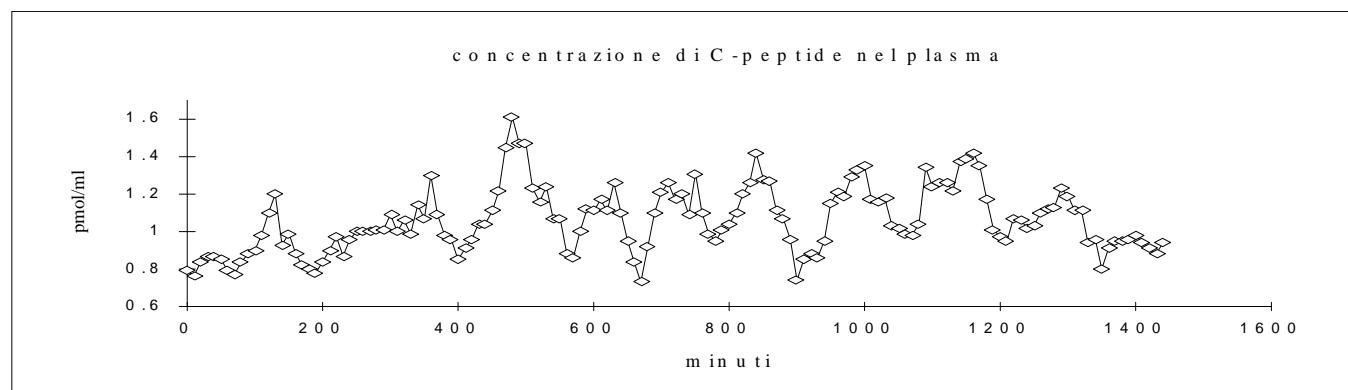
# SEGNALI BIOMECCANICI

...variabili cinematiche, ad es. angoli di rotazione durante il passo



# SEGNALI BIOCHIMICI

Si tratta della registrazione delle fluttuazioni temporali di grandezze chimiche organiche e nonorganiche, quali concentrazioni di substrati, ormoni, enzimi, ioni, pressioni parziali di gas, PH, ecc. Le misure sono generalmente eseguite su campioni di sangue, oppure nell'aria espirata e vengono eseguite il laboratori clinici o di ricerca.



**Segnale di concentrazione plasmatica di glucosio e C-peptide in un soggetto normale**



Sviluppi recenti :

Integrazione tra segnali prelevati da posizioni diverse

Integrazione tra segnali di natura diversa

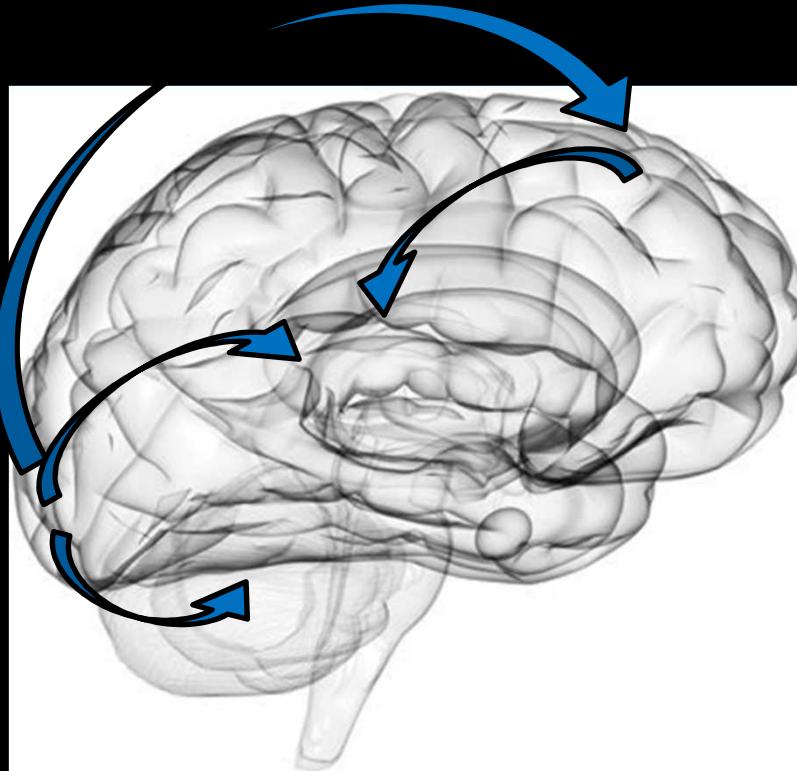
Integrazione segnali – immagini

Analisi di segnali high-throuput a livello molecolare

# Integrazione tra segnali: connettività

«One of the most important goals of neuroscience is to establish precise structure-function relationships in the brain.»

Stephan KE (2004). On the role of general system theory for functional neuroimaging. J.Anat. 205, 443-470.



**Connectivity  
variability**



**PLASTICITY**

Development  
Learning  
Perception  
Adaptive response to injury

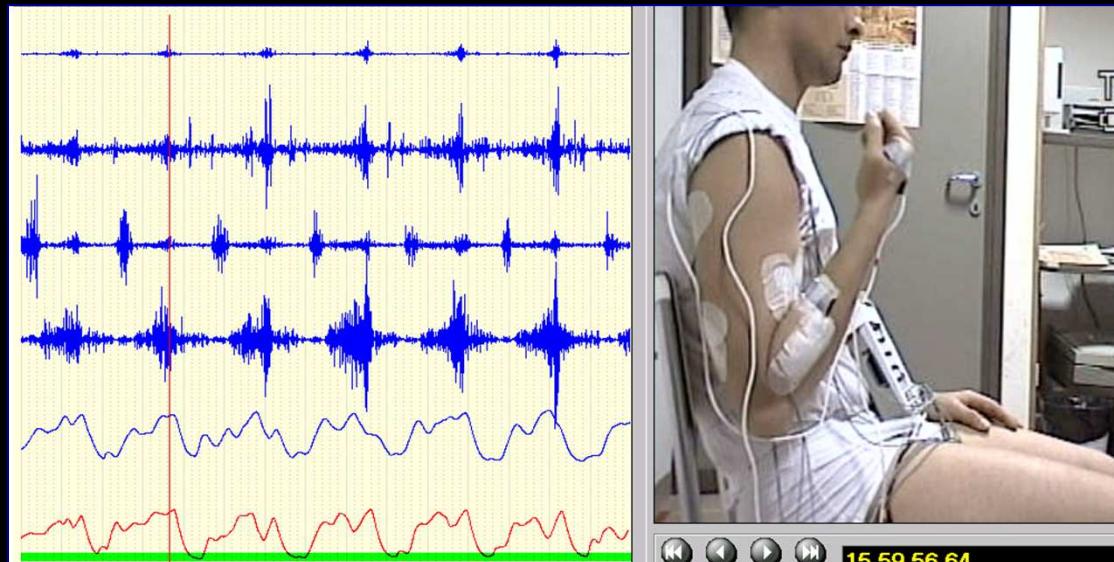
# Integrazione tra segnali: Videopoligrafia

## Definizione:

sistema coordinato di videoregistrazione di un movimento durante indagini EMG-EEG

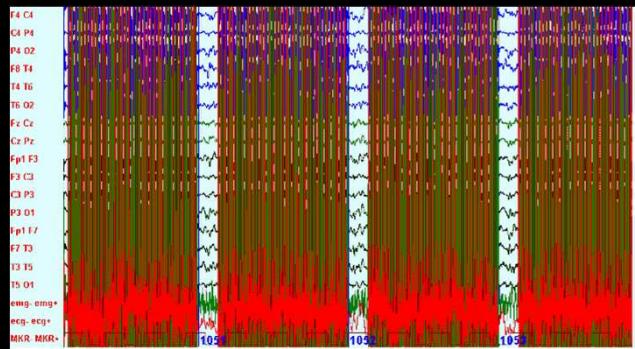
## Strumentazione:

- videocamera
- poligrafo  
con canali EEG e EMG



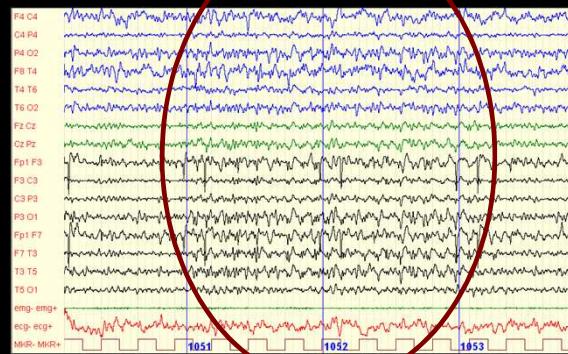
# Integrazione segnali-immagini: EEG-fMRI

EEG durante fMRI

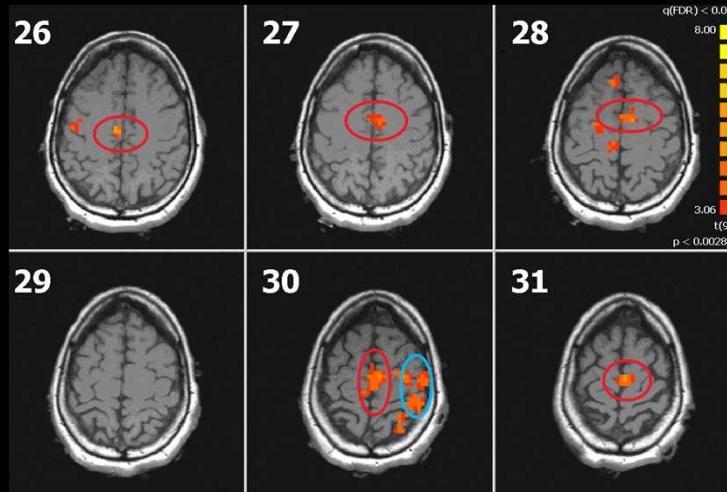


Sottrazione artefatto

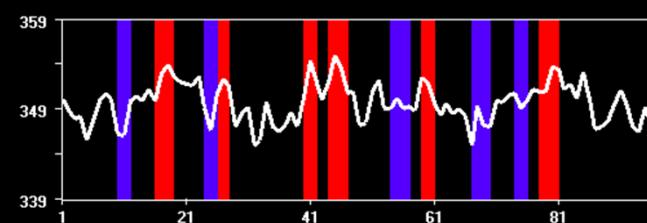
EEG filtrato



Attivazione fMRI

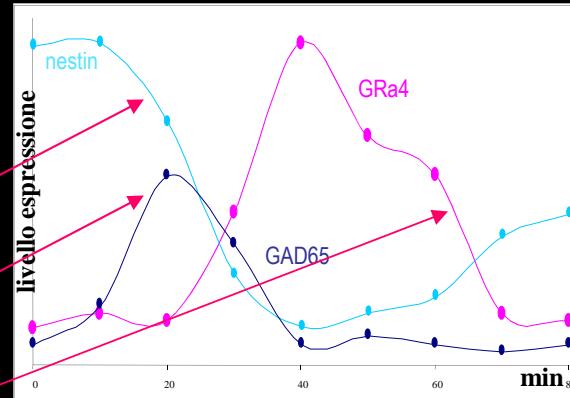
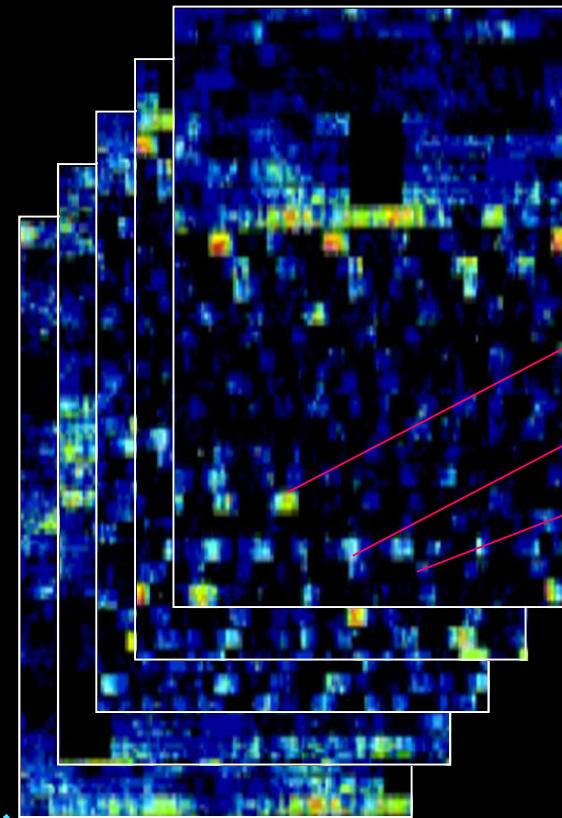


Protocollo



# Segnali high-throughput di espressione genica/proteica

Si tratta di segnali che registrano le variazioni nel tempo dell'espressione di un singolo gene (o di una singola proteina) durante uno specifico trattamento. E' possibile misurare l'espressione di un gran numero di geni (potenzialmente dell'intero genoma-nell'uomo 40000 geni) con la tecnologia dei microarray e di monitorare un gran numero di proteine (migliaia) con la spettrometria di massa



sequenze temporali del livello di espressione dei geni espressi

Esempio: Sequenze temporali del livello di espressione dei geni che rispondono ad uno stimolo di insulina, in cellule muscolari incubate in vitro campionamento ogni 10 minuti – ad ogni campione temporale corrisponde un microarray