



## **Monitoraggio non invasivo dell'emodinamica e del metabolismo ossidativo nel muscolo e nel cervello mediante spettroscopia funzionale nel vicino infrarosso**

**Noninvasive monitoring of hemodynamics and oxidative metabolism in the muscle and the brain by functional near infrared spectroscopy**

### **Dipartimento di Fisica**

**Gruppo di ricerca**

**Research group**

Rinaldo Cubeddu

Antonio Pifferi

Alessandro Torricelli

Davide Contini

---

**Anno di avvio attività**

1999

**Beginning of activity**

---

### **Cooperazioni nazionali e internazionali**

**National and international collaboration**

Università di Modena, Dipartimento di Scienze Biomediche, Sezione di Fisiologia

Università di Ferrara, Facoltà di Medicina, Sezione di Fisiologia Umana

Università de L'Aquila, Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biomediche

Università di Firenze, Dipartimento di Fisica, Sesto Fiorentino (FI)

University College London, Medical Physics, Biomedical Optics Research Group, London, UK  
Physikalisch-Technische Bundesanstalt, Medical Physics, Berlin, Germania

Institute of Biocybernetics and Biomedical Engineering, Polish Academy of Sciences, Warsaw, Polonia

PMI Lab, NMR Center, Massachusetts General Hospital, Boston, USA

---

### **Sito web**

**Website**

<http://www.fisi.polimi.it>

---

Il monitoraggio non invasivo dell'emodinamica e del metabolismo ossidativo è un importante metodo di indagine nel muscolo e nel cervello.

Nel muscolo, può contribuire allo studio dei meccanismi legati alla normale fisiologia sotto sforzo e alla patologia (miopatie e/o vasculopatie periferiche). Nel cervello può monitorare l'attività cerebrale in risposta a particolari stimoli (motori, visivi, cognitivi) e può quindi concorrere allo studio dei processi cognitivi, alla diagnosi delle malattie mentali, alla localizzazione di lesioni cerebrali.

Negli ultimi anni questo campo è in rapida evoluzione in quanto stimolato dalle possibilità offerte da tecniche di indagine quali risonanza magnetica funzionale, tomografia a emissione di positroni, elettroencefalografia ed elettromiografia. In questo ambito, la radiazione ottica nella regione spettrale del vicino infrarosso (600-1100 nm, NIR) è un efficace mezzo diagnostico. I tessuti biologici presentano infatti in questo intervallo spettrale una relativa trasparenza, fornendo quindi la possibilità di sondare in modo non invasivo anche regioni non direttamente accessibili o non in superficie.

Inoltre i principali costituenti dei tessuti (ossiemoglobina, desossiemoglobina, acqua e lipidi) presentano nella regione NIR caratteristiche spettrali distinte che possono essere usate per ricavare importanti informazioni sulla fisiopatologia del tessuto. Tuttavia l'elevata torbidità dei tessuti biologici, dovuta all'enorme numero di strutture in grado di interagire con la luce (per esempio cellule, fibre, ecc.) ha reso di difficile interpretazione i risultati di studi iniziali basati sull'uso di semplici tecniche ottiche con sorgenti funzionanti in regime di onda continua (CW) e quindi ha di fatto ostacolato la diffusione delle tecniche ottiche e il loro impiego in ambito clinico. Solo recentemente, una più approfondita conoscenza della fisica della propagazione della luce in mezzi diffusivi, insieme allo sviluppo tecnologico dell'optoelettronica, ha contribuito allo sviluppo di prototipi e sistemi commerciali per misure di spettroscopia funzionale nel vicino infrarosso (NIRS). L'attività di ricerca, condotta presso il Dipartimento di Fisica del Politecnico di Milano dal gruppo del Professor Cubeddu, è focalizzata allo sviluppo di strumentazione NIRS compatta e

The possibility to monitor non-invasively hemodynamics (i.e. evolution of blood distribution within a biological tissue) and oxidative metabolism (i.e. oxygenation status) in the muscle or in the brain is a challenging and important task. In the muscle, this can help in studying mechanisms related to normal physiology under exercise, but also to pathology caused by myopathies and/or peripheral circulation diseases. In the brain, it can lead to the monitoring of cerebral activity in response to some stimuli (motor, visual, cognitive), and thus it can help in the study of cognitive processes, diagnosis of mental diseases, localization of brain injuries. This emerging field was fostered by the capabilities offered by magnetic resonance imaging (MRI), positron emission tomography (PET), electroencephalography (EEG) and electromyography (EMG).

In this framework light is a powerful diagnostic tool especially in the region between 600 and 1100 nm (near infrared, NIR). On one side in this spectral range biological tissues are rather transparent and penetration depth is relatively high, allowing for the noninvasive investigation of deep tissues.

On the other side, main tissue constituents (water, lipid, oxygenated hemoglobin, and deoxygenated hemoglobin) exhibit distinct spectral features, which may be of help to discriminate them and to derive information on physiopathology of tissues. However, the widespread use of light for non-invasive investigation has been hampered by the high scattering coefficient typical of biological tissues that hinders spatial and spectral information contained in endogenous chromophores.

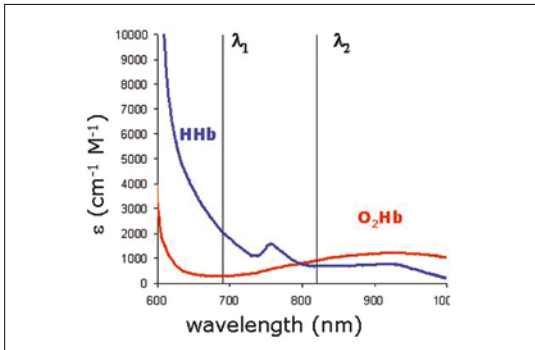
Recently, deeper knowledge of the physics of photon migration on one side, and technical developments in optoelectronics components on the other side have made it possible to extract valuable optical information from the probed medium, and different instruments for optical tissue oximetry – either commercial systems or laboratory prototypes – have been constructed. In the simplest configuration, near infrared spectroscopy (NIRS) injects a weak (few mW) light signal in the tissue and measure the remitted signal which carries information on tissue constituents and structure.

Due to absorption and scattering events the remitted

1.A

Spettri di assorbimento di emoglobina ossigenata (O<sub>2</sub>Hb, in rosso) e deossigenata (HHb, in blu) nella regione spettrale del vicino infrarosso

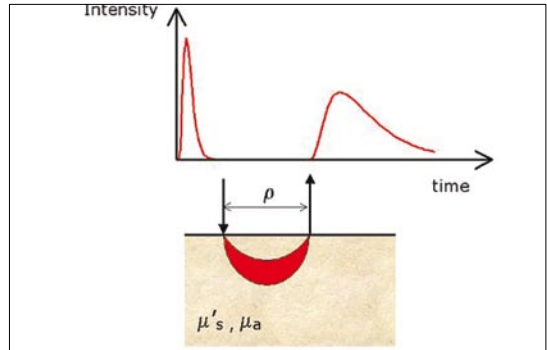
Absorption spectrum of oxygenated (O<sub>2</sub>Hb, red curve) and deoxygenated (HHb, blue curve) in the near infrared spectral region



1.B

Principio della tecnica di spettroscopia funzionale nel vicino infrarosso risolta nel tempo

Principle of time-resolved functional near infrared spectroscopy



multicanale e all'impiego della tecnica NIRS per studi di monitoraggio funzionale nel muscolo e nel cervello. Il carattere innovativo della ricerca è legato all'uso di strumentazione operante nel dominio del tempo quali sorgenti laser in grado di generare impulsi con durata di poche decine di picosecondi, sensori veloci e sensibili per rivelare i deboli segnali ottici propagantesi nei tessuti biologici. Nella sua configurazione più semplice la misura NIRS consiste nell'iniettare nel tessuto biologico un segnale luminoso di debole potenza (alcuni mW) e nel monitorare il segnale riemesso dal tessuto.

Per effetto dei fenomeni di assorbimento e diffusione l'impulso riemesso risulta ritardato, attenuato e allargato temporalmente. L'analisi con un modello teorico fornisce informazioni sui coefficienti di diffusione ( $\mu_s'$ ) e assorbimento ( $\mu_a$ ). Tipicamente sia l'iniezione sia la raccolta del segnale NIRS vengono effettuate mediante fibre ottiche appoggiate sulla superficie del tessuto da esaminare, risultando quindi in una misura totalmente non invasiva (vedi Figura 1). Da una misura di assorbimento a due lunghezze d'onda  $\lambda_1$  e  $\lambda_2$  è possibile risalire alla

pulse is delayed, broadened and attenuated. Analysis with a theoretical model for photon migration in diffusive media yields estimate for the absorption ( $\mu_a$ ) and scattering ( $\mu_s'$ ) coefficients. Typically the measurements is made with a couple of optic fibers in contact with the surface of the tissue, resulting in a completely noninvasive measurement (see Figure 1). From a single measurement at two different wavelengths  $\lambda_1$  and  $\lambda_2$  it is possible to derive oxyhemoglobin O<sub>2</sub>Hb and deoxyhemoglobin HHb concentration. The activity of the research group led by Professor Rinaldo Cubeddu at the Department of Physics of Politecnico di Milano has been focussed on the development of compact, multichannel instrument for NIRS and on the use of NIRS for noninvasive functional monitoring of brain and muscle.

The innovative aspect of the research is the use of time-resolved instrumentations like picosecond pulsed laser and fast and sensitive photodetectors. The key advantages of time-resolved NIRS are the discrimination of the absorption coefficient (directly related to tissue constituents) and the

2.  
Ergometro usato per le prove di flessione plantare (Toricelli et al, Phys. Med. Biol., 49:685–699, 2004)

The ergometer developed and used for plantar flexion exercises



3.  
Posizionamento degli optodi per la prova di fluency verbale (Quaresima et al. J. Biomed. Opt. 10(1), 011012 2005)

Placement of optodes



concentrazione di ossiemoglobina e desossiemoglobina. Tra i vantaggi chiave della spettroscopia NIRS risalta nel tempo ricordiamo la discriminazione tra i coefficienti di assorbimento e diffusione e l'aumento della profondità di penetrazione e della risoluzione spaziale rispetto alle tecniche ottiche CW.

La strumentazione NIRS sviluppata è stata utilizzata per studi funzionali su muscolo e cervello.

In particolare si è studiato la risposta muscolare allo sforzo (Figura 2), l'attivazione cerebrale in risposta a stimoli cognitivi (Figura 3) e a stimoli motori.

Attualmente si sta studiando l'impiego della tecnica NIRS in diversi settori quali neuroscienze (ad esempio per il mappaggio del cervello nell'uomo), psicologia (per lo studio dell'apprendimento del linguaggio nei bambini), medicina (per supporto a studi di neurochirurgia). Particolarmente interessanti sono anche gli studi nel campo della riabilitazione quali, per esempio, monitorare il recupero delle capacità uditive in pazienti con impianti cocleari, o la funzionalità di protesi agli arti, fino ad applicazioni quali interfaccia uomo macchina.

scattering coefficient (related to tissue structures), a higher penetration depth and spatial resolution as compared to continuous-wave NIRS .

The developed instruments have been effectively used for monitoring the muscle response to fatigue (Figure 2), the cerebral activation during cognitive (Figure 3) and motor tasks.

Currently we are working on the use of NIRS in neuroscience (e.g. for human brain mapping studies), in psychology (language acquisition in infants, recovery after stroke i.e. brain plasticity studies, etc.), in medicine (e.g. as a support to neurosurgery). Moreover, study involving rehabilitation issues are very interesting: possible applications are monitoring the recovery of auditory ability in patients with cochlear implant, monitoring the functionality of prosthesis, and experimenting brain machine interfaces based on NIRS.