

ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA

Corso di Laurea in
Ingegneria Biomedica

elaborato in
Ingegneria Clinica

Metodi Non Invasivi per la Rilevazione della Frequenza Respiratoria

Autore:
Caterina Conti

Supervisore:
Prof. Ing. **Lamberti Claudio**

Anno Accademico 2016/2017

Sessione III

Ai miei nonni.

Indice

Introduzione	1
1 La Respirazione	3
1.1 Inspirazione ed Espirazione	6
1.2 Volumi E Capacità Polmonari	7
2 Metodi per la Rilevazione della Frequenza Respiratoria	11
2.1 Estrazione della Frequenza Respiratoria da Segnali di Pressione Sanguigna	11
2.2 Fotocamera a Tempo di Volo (ToF) e B-Spline	16
2.3 Sistema Ibrido	19
2.3.1 Imaging Fotopleletismografico (PPGI)	19
2.3.2 Imaging termografico a infrarosso (IRTI)	21
2.4 Capacitive Electrical Field Sensor Array	24
2.5 Sensore a Radiofrequenze per Biomovimenti	28
2.6 Radar in PET per il Gating Respiratorio	30
3 Conclusioni	37
Bibliografia	39

Lista degli Acronimi

AR	Autoregressive model
BP	Blood Pressure
BPF	Band Pass Filter
CPT	Capacità Polmonare Totale
CT	Computed Tomography
CV	Capacità Vitale
CW	Continuous Wave
DBP	Diastolic Blood Pressure
ECG	Elettrocardiogramma
EM	Electromagnetic
EWS	Early Warning Scores
FFT	Fast Fourier Transform
FOV	Field Of View
HR	Heart Rate
IRTI	Infrared Thermography Imaging
KorS	Korotkoff Sounds
LOA	Limits Of Agreement
MRI	Magnetic Resonance Imaging

OscP	Oscillometric Pulses
PET	Positron Emission Tomography
PPG	Photoplethysmography
PPGI	Photoplethysmography Imaging
PSD	Power Spectral Density
PSG	Polysomnogram
RAS	Russian Academy of Sciences
Resp	Respirazione di riferimento
RIP	Respiratory Inductance Plethysmography
ROI	Region Of Interest
rPPG	Reflected Photoplethysmography
RR	Respiratory Rate
RSA	Respiratory Sinus Arrhythmia
SAR	Specific Absorption Rate
SBP	Systolic Blood Pressure
SNR	Signal Noise Ratio
ToF	Time Of Flight
tPPG	Transmitted Photoplethysmography
VC	Volume Corrente
VR	Volume Residuo
VRE	Volume di Riserva Espiratoria
VRI	Volume di Riserva Inspiratoria

Elenco delle figure

1.1	Schema dell'apparato respiratorio.	4
1.2	Variazione della pressione durante la respirazione tranquilla.	7
1.3	Volumi e capacità polmonari.	9
2.1	Estrazione dell'intervallo di pulsazione del segnale modulato da KorS.	13
2.2	Estrazione dell'intervallo di pulsazione del segnale modulato da OscP	14
2.3	PSD normalizzate.	15
2.4	Diagrammi di Bland-Altman.	16
2.5	Segnale respiratorio.	18
2.6	Spettro del corpo nero a diverse temperature.	21
2.7	Esempio di analisi PPGI.	23
2.8	Componenti principali ed analogo elettrico circuitale, fondato da Korjenevsky e Tuykin (2008).	25
2.9	Superfici equipotenziali.	27
2.10	Disposizione degli elettrodi e possibili posizioni assunte dal paziente steso a letto.	28
2.11	Movimenti rilevati tramite sensore contact-less durante la respirazione in un certo intervallo di tempo.	29
2.12	Spettro di potenza di Lomb per una finestra di dati di 30 s.	30
2.13	Rilevazione del movimento respiratorio tramite radar CW.	32
2.14	Setup della misurazione clinica.	33
2.15	Curve respiratorie.	33
2.16	Curve respiratorie.	34
2.17	Ampiezza dello spettro del segnale radar.	34

Introduzione

La frequenza respiratoria è uno dei più importanti parametri fisiologici. Definita come il numero di respiri al minuto, ha un valore a riposo compreso fra 12 e 16 min^{-1} per gli adulti e un valore approssimativamente intorno a 40 min^{-1} per i neonati[1].

La frequenza respiratoria contribuisce ad una maggiore accuratezza per una diagnosi clinica dei pazienti e la sua anormalità è riconosciuta come un indicatore del deterioramento delle condizioni del paziente. A causa della sua importanza la frequenza respiratoria è inclusa nei Early Warning Scores (EWS) che sono utilizzati per determinare la gravità e la criticità del deterioramento fisiologico in ospedale della persona assistita[2]. Tramite EWS è possibile allarmare il team medico, infatti questi valori aumentano con il peggioramento delle condizioni del paziente. Per esempio una tachipnea, ovvero un aumento della frequenza respiratoria, può essere causata dall'attività fisica, dallo stress o da un'eccessiva presenza di CO_2 nel sangue; oppure una bradipnea, cioè una diminuzione della frequenza respiratoria, può essere determinata da un rilassamento, da un lento metabolismo, da medicine o da un aumento della pressione intracranica[1].

Tuttavia, le tecniche automatizzate esistenti per la misurazione della frequenza respiratoria coinvolgono dispositivi di misurazione dedicati che non solo aumentano il costo medico, ma possono anche creare inconvenienti durante il monitoraggio dei vari parametri fisici. Quindi è stato pensato di estrarre la frequenza respiratoria da altri segnali fisiologici facilmente accessibili, senza utilizzare un ulteriore hardware dedicato[2]. Si tenga conto, inoltre, che l'imaging respiratorio è fortemente compromesso dagli artefatti causati dai movimenti respiratori ed è quindi importante trovare una strategia che permetta di superare questo ostacolo per migliorare l'accuratezza delle immagini finali. Lo stesso problema si può riscontrare nella radioterapia a fasci esterni che risulta, infatti, meno efficace nel danneggiamento delle cellule tumorali nelle regioni toraciche a causa dell'alto livello di spostamenti. Per questo motivo, è stata introdotta la tecnica del gating respiratorio basata sull'alternarsi dell'accen-

sione e lo spegnimento dell'emissione dei raggi X quando il tumore fuoriesce dalla regione d'interesse. In questo modo si riduce l'impatto del movimento respiratorio, sincronizzando il processo di acquisizione dell'immagine con i movimenti per non colpire le cellule sane[3].

Un'altra via da intraprendere è quella di studiare e realizzare tecniche per la misurazione della frequenza respiratoria contact-less. All'interno delle unità di terapia intensiva è infatti necessario un monitoraggio continuo o una frequente ripetizione di diverse misurazioni sul paziente. Esistono, però, determinate situazioni che possono impedire un contatto diretto con la pelle, come nel caso di ustioni estese o lesioni della cute che quindi impediscono l'utilizzo di sensori come elettrodi o pulsossimetri. Lo stesso problema si pone nei reparti di terapia intensiva neonatale dove la pelle immatura, soprattutto nel caso di bambini prematuri, è facilmente soggetta ad irritazioni, ferite ed infezioni[4].

Capitolo 1

La Respirazione

Le funzioni principali dell'apparato respiratorio sono:

- Scambio di gas tra atmosfera e sangue;
- Regolazione omeostatica del pH corporeo;
- Protezione da patogeni inalati o da sostanze irritanti;
- Vocalizzazione.

Lo scambio dei gas tra ambiente esterno e cellule dell'organismo è chiamata respirazione esterna, diversa da quella cellulare riferita a reazioni intracellulari. La respirazione esterna può essere suddivisa in quattro processi:

1. Lo scambio di aria tra atmosfera e polmoni: viene definito ventilazione o respirazione ed è composta dalla fase di inspirazione in cui avviene l'ingresso dell'aria nei polmoni e dall'espirazione, ovvero l'uscita di aria dai polmoni;
2. Lo scambio di ossigeno ed anidride carbonica tra polmoni e sangue;
3. Il trasporto di ossigeno e di anidride carbonica nel sangue;
4. Lo scambio dei gas tra sangue e cellule.

La respirazione esterna richiede il funzionamento coordinato dei sistemi respiratorio e cardiocircolatorio. Il sistema respiratorio è costituito da diverse strutture coinvolte nella ventilazione e nello scambio dei gas, come mostrato in Figura 1.1, quali:

- Sistema di conduzione o vie aeree: va dall'ambiente esterno alla superficie di scambio dei polmoni;

- Alveoli: formano la superficie di scambio di ossigeno ed anidride carbonica;
- Ossa e muscoli del torace e dell'addome: permettono la ventilazione.

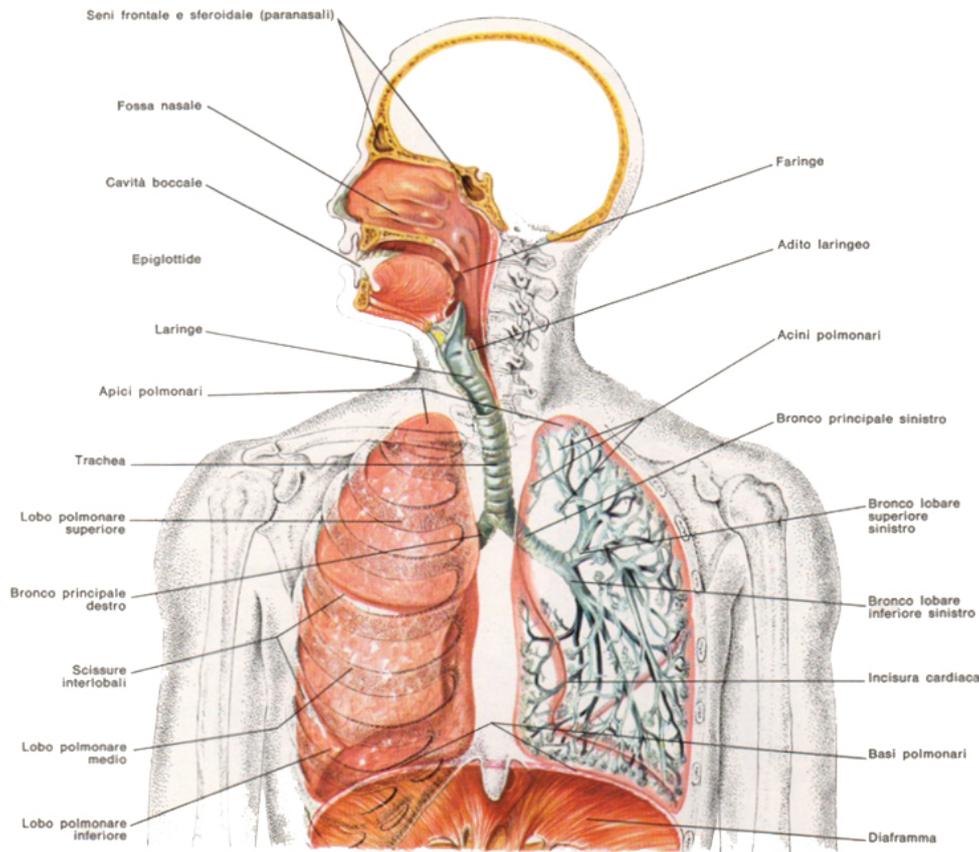


Figura 1.1: Schema dell'apparato respiratorio.

Il sistema respiratorio può essere suddiviso in due parti: il tratto respiratorio superiore e quello inferiore. L'aria entra nel tratto respiratorio superiore dalla bocca e dal naso e passa nella faringe, da qui va alla laringe per raggiungere la trachea. Nella laringe ci sono le corde vocali: lembi composti da bande di tessuto connettivo che vibrano e si tendono per generare suoni al passaggio dell'aria. La trachea è invece un tubo semiflessibile che si estende nella cavità toracica dove si ramifica in due bronchi primari, uno per ciascun polmone. All'interno dei polmoni i bronchi si ramificano ripetutamente, diventando sempre più piccoli, fino a diventare bronchioli. Questi continuano a ramificarsi fino ai bronchioli terminali che rappresentano il punto di passaggio tra le vie aeree e l'epitelio di scambio polmonare. Trachea e polmoni formano il tratto respiratorio inferiore. Durante la ventilazione le vie aeree superiori e i bronchi,

oltre ad essere la via di passaggio per l'aria, svolgono anche un importante ruolo nel condizionare l'aria prima che raggiunga gli alveoli. Il condizionamento consiste nel riscaldamento dell'aria alla temperatura corporea, nell'aggiunta di vapore acqueo e nella filtrazione del materiale esterno.

Gli alveoli, raggruppati alle estremità dei bronchioli terminali, costituiscono la maggior parte del tessuto polmonare ed ognuno di essi è composto da un singolo sottile strato di epitelio di scambio. La loro funzione primaria è lo scambio tra l'aria che contengono ed il sangue. Negli alveoli ci sono due tipi di cellule epiteliali: le cellule alveolari di II tipo, più piccole ma più spesse, che sintetizzano e secernono il surfactante necessario per facilitare l'espansione polmonare, e le cellule alveolari di I tipo, sono più grandi e sottili in modo che i gas si possano diffondere più velocemente attraverso di esse.

Il torace è delimitato dalle ossa della colonna vertebrale, dalle coste e dai muscoli associati ad esse che insieme formano la cassa o gabbia toracica. In particolare, le coste e la colonna vertebrale formano le pareti laterali e superiore mentre il diaframma costituisce il suo pavimento. Due gruppi di muscoli intercostali, interni ed esterni, connettono le 12 paia di coste e, congiuntamente ai muscoli sternocleidomastoidei ed i muscoli scaleni che si portano dalla testa fino allo sterno, costituiscono l'insieme dei muscoli utilizzati durante il ciclo respiratorio. Nello specifico, i muscoli intercostali interni ed esterni agiscono come gruppi muscolari antagonisti per modificare la posizione ed il volume delle coste (25-40%) durante un aumento dell'attività respiratoria. Al contrario il diaframma, con la sua contrazione verso l'addome, determina la maggior parte della variazione di volume polmonare (60-75%) durante una respirazione tranquilla.

La circolazione polmonare inizia con il tronco polmonare che riceve sangue poco ossigenato dal ventricolo destro. Questa arteria si divide in due arterie polmonari, una per ciascun polmone. Il sangue, dopo esser stato ossigenato nei polmoni, torna all'atrio sinistro passando per le vene polmonari. La vicinanza tra capillari ed aria alveolare è essenziale per avere uno scambio gassoso rapido. La portata del flusso nei polmoni è molto più alta rispetto a quella negli altri tessuti, essi infatti ricevono l'intera gittata cardiaca dal ventricolo destro. Ma, mentre la portata del flusso è elevata, la pressione del sangue nella circolazione polmonare è bassa. Per questo motivo anche la pressione idrostatica netta che spinge il liquido fuori dai capillari alveolari nello spazio interstiziale è bassa.

La ventilazione richiede che i polmoni, che non sono quindi in grado di espandersi

da soli, si muovano in associazione con la distensione e il rilasciamento del torace. I polmoni sono costituiti da tessuto leggero, spugnoso, il cui volume è principalmente occupato da spazi riempiti d'aria. Ciascun polmone si trova all'interno di un sacco pleurico, formato da due foglietti pleurici, di cui uno riveste l'interno della cavità toracica e l'altro la superficie esterna del polmone. Ciascuna membrana pleurica, o pleura, è costituita da diversi strati di tessuto connettivo elastico e da numerosi capillari. I due foglietti sono tenuti assieme da un sottilissimo strato di liquido pleurico che possiede due diverse funzioni: creare una superficie umida e scivolosa in modo che i due foglietti membranosi possano scorrere l'uno sull'altro e mantenere i polmoni a stretto contatto con la parete toracica.

1.1 Inspirazione ed Espirazione

Il flusso d'aria si sviluppa quando c'è un gradiente di pressione: va da aree ad alta pressione verso aree di bassa pressione. Il movimento della cassa toracica durante la ventilazione genera condizioni alternate di alta e bassa pressione all'interno dei polmoni così che possa avvenire lo scambio di aria tra ambiente esterno e polmoni come mostrato in Figura 1.2. Secondo la legge di Boyle dei gas ($P_1V_1 = P_2V_2$) un aumento di volume determina una riduzione di pressione, cosa che avviene durante un ciclo respiratorio. Durante l'inspirazione infatti, il volume polmonare aumenta in seguito alla contrazione dei muscoli del torace e del diaframma. Quando il volume della gabbia toracica aumenta, la pressione all'interno diminuisce e l'aria fluisce nei polmoni. Mentre l'aria continua ad entrare negli alveoli, la pressione aumenta gradualmente fino a che la cassa toracica smette di espandersi. Al termine dell'inspirazione, il volume d'aria presente nei polmoni è al massimo valore raggiunto nel ciclo ventilatorio e la pressione alveolare è uguale a quella atmosferica. Il ritorno elastico dei polmoni riporta il diaframma e le coste alla posizione di partenza permettendo l'espirazione. In questa fase i volumi polmonari e del torace diminuiscono, mentre la pressione dell'aria nei polmoni aumenta. La pressione alveolare ora è superiore a quella atmosferica, quindi il flusso d'aria si inverte e l'aria esce dai polmoni. Al termine dell'espirazione, il movimento dell'aria si blocca quando la pressione alveolare è di nuovo uguale a quella atmosferica. A questo punto il volume polmonare arriva al proprio valore minimo nel ciclo ventilatorio ed il ciclo respiratorio termina così che ne inizi un altro.

La pressione intrapleurica del liquido tra le membrane pleuriche, di norma è

inferiore a quella atmosferica. Le due membrane pleuriche rimangono adese tramite il liquido pleurico, di conseguenza i polmoni si mantengono distesi occupando l'intero volume della cavità toracica. Allo stesso tempo, il ritorno elastico dei polmoni genera una forza diretta all'interno che tende ad allontanare i polmoni dalla parete toracica. Questa combinazione genera una pressione intrapleurica di circa -3 mmHg .

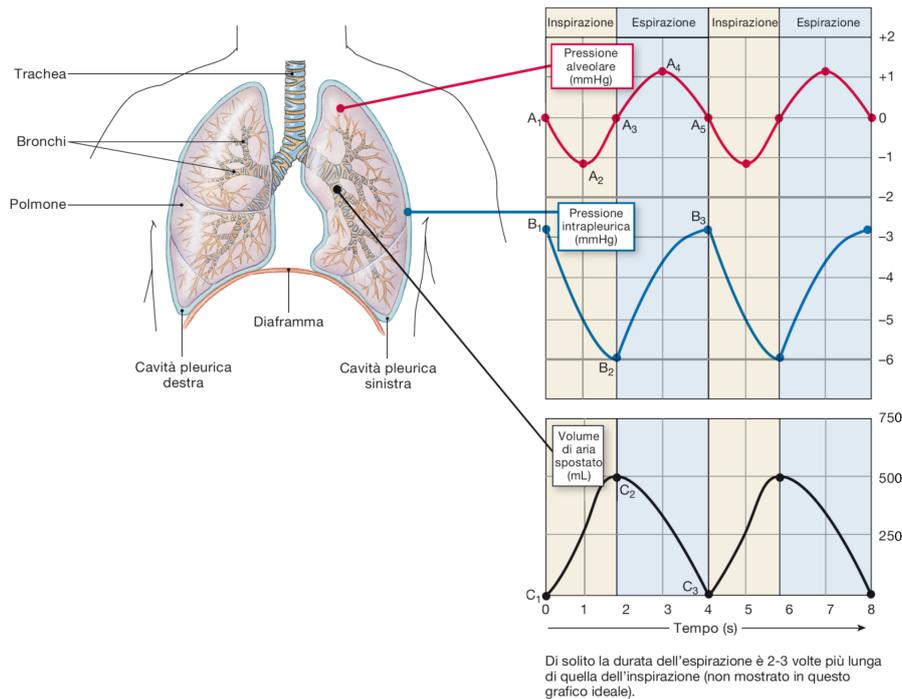


Figura 1.2: Variazione della pressione durante la respirazione tranquilla. In ascissa è indicato il tempo (s) e in ordinata la pressione (mmHg) per le prime due curve e il volume (mL) per l'ultima. La prima curva mostra l'andamento della pressione alveolare durante l'inspirazione: in A₁ il valore è uguale a quello della pressione atmosferica, in A₂ raggiunge il valore minimo, in A₃ la pressione all'interno dei polmoni è uguale a quella atmosferica, e l'espirazione: in A₄ la pressione aumenta raggiungendo il valore massimo, in A₅ i valori della pressione alveolare ed atmosferica sono di nuovo uguali. Nell'ultima curva è mostrato contemporaneamente l'andamento del volume d'aria spostato: da C₁ a C₂ si inizia a muovere verso gli alveoli, in C₂ il valore è il massimo raggiunto nel ciclo ventilatorio e in C₃ il volume raggiunge il proprio valore minimo.

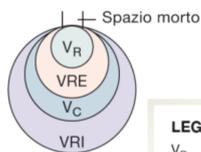
1.2 Volumi E Capacità Polmonari

La quantità di aria che viene mossa durante la ventilazione può essere divisa in quattro volumi polmonari come mostrato in Figura 1.3:

1. Volume corrente (VC) pari a circa 500 mL : è il volume di aria che si muove durante una singola inspirazione od espirazione tranquilla;
2. Volume di riserva inspiratoria (VRI) di circa 3000 mL : è il volume aggiuntivo inspirato forzatamente oltre al volume corrente;
3. Volume di riserva espiratoria (VRE) di circa 1100 mL : è il volume di aria esalata forzatamente dopo la fine di un'espirazione tranquilla;
4. Volume residuo (VR) di circa 1200 mL : è il volume di aria presente dopo un'espirazione massimale.

I volumi polmonari variano considerevolmente in funzione dell'età, del sesso e dell'altezza, per questo i clinici utilizzano algoritmi basati su questi parametri per individuare il valore atteso dei volumi respiratori per ogni soggetto. La somma di due o più volumi polmonari è detta capacità. La capacità vitale (CV) è la somma del volume di riserva inspiratoria, del volume di riserva espiratoria e del volume corrente. Essa rappresenta il massimo volume d'aria che può essere volontariamente spostata dentro e fuori l'apparato respiratorio durante un ciclo di inspirazione-espirazione e diminuisce con l'età. La somma della capacità vitale e del volume residuo costituisce la capacità polmonare totale (CPT). Altre capacità importanti in clinica sono la capacità inspiratoria, composta dal volume corrente più il volume di riserva inspiratoria, e la capacità funzionale residua, ottenuta sommando volume di riserva espiratoria e volume residuo[5].

I quattro volumi polmonari



LEGENDA

V_R = Volume residuo
 VRE = Volume di riserva espiratoria
 V_C = Volume corrente
 VRI = Volume di riserva inspiratoria

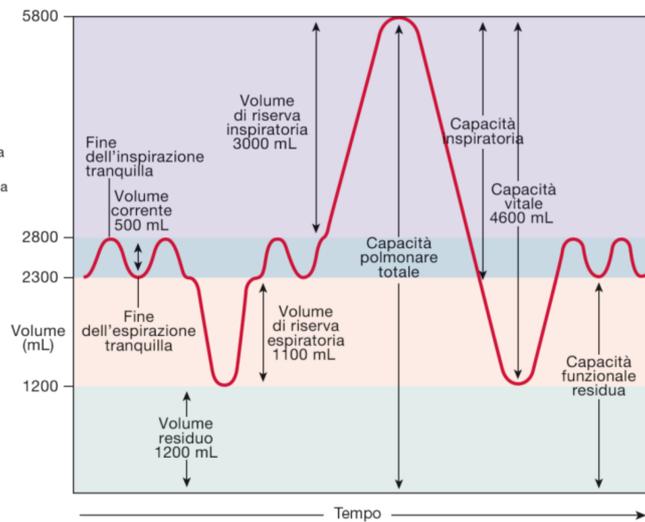
Le capacità sono le somme di 2 o più volumi.

Capacità inspiratoria = $V_C + VRI$
 Capacità vitale = $V_C + VRI + VRE$
 Capacità polmonare totale = $V_C + VRI + VRE + V_R$
 Capacità funzionale residua = $VRE + V_R$

Volumi e capacità polmonari*

	Maschi	Femmine
Capacità vitale	VRI 3000	1900
	V_C 500	500
	VRE 1100	700
Volume residuo	1200	1100
Capacità polmonare totale	5800 mL	4200 mL

Un tracciato spirometrico che mostra i volumi e le capacità polmonari.



*I volumi polmonari sono riferiti a un uomo sano di 70 kg o a una donna sana di 50 kg, a 28 anni.

Figura 1.3: Volumi e capacità polmonari riferiti ad un uomo sano di 70 kg o a una donna sana di 50 kg, a 28 anni.

Capitolo 2

Metodi per la Rilevazione della Frequenza Respiratoria

La frequenza respiratoria è un utile indicatore della situazione clinica di un soggetto. Esistono diverse tecniche per la misurazione di questo importante parametro ma molte possono essere sconvenienti ed inadatte a certe situazioni. I pazienti possono, infatti, avere problemi che rendono difficile o addirittura impossibile la misurazione della frequenza respiratoria con le classiche metodiche impiegate in ambito ospedaliero o privato. Queste tecniche prevedono l'utilizzo di attrezzature dedicate come il polisonnografo, lo spirometro o una cintura con sensori che rilevano l'espansione del torace durante il ciclo respiratorio. L'utilizzo di questi strumenti per una misurazione h24 della frequenza respiratoria può risultare scomodo ed i risultati che si ottengono possono contenere artefatti da movimento[6]. Di seguito sono riportati alcuni metodi contact-less non invasivi ed innovativi per la misurazione della frequenza respiratoria che permettono un'analisi continuativa senza creare problemi al paziente.

2.1 Estrazione della Frequenza Respiratoria da Segnali di Pressione Sanguigna

Ad oggi, vari studi eseguiti su soggetti patologici, hanno dimostrato la possibilità di estrarre la frequenza respiratoria da un segnale elettrocardiografico (ECG), tramite algoritmi progettati per studiare la Respiratory Sinus Arrhythmia (RSA). La RSA, infatti, si presenta tipicamente come un'accelerazione della frequenza cardiaca durante l'inspirazione ed un rallentamento durante l'espirazione. Lo studio qui descritto si concentra, invece, sulla possibilità di utilizzare la pressione sanguigna, parametro

più facilmente rilevabile, per ricavare la frequenza respiratoria anche per soggetti non patologici. In particolare, vengono utilizzati come metodi quello oscillometrico e quello auscultatorio. Il primo avviene tramite l'utilizzo degli impulsi di pressione del bracciale oscillometrico (OscP), ovvero il bracciale dotato di camera d'aria gonfiabile utilizzato comunemente sia in ambito ospedaliero che in quello domestico. Il secondo si basa sull'auscultazione dei toni di Korotkoff (KorS) che sono i rumori sordi e ritmici causati dal passaggio turbolento del sangue nell'arteria brachiale dove il primo tono identifica il valore della pressione sistolica mentre nella fase successiva, alla scomparsa del suono, si ha il valore della pressione diastolica.

Lo studio è stato condotto su 15 partecipanti sani di cui sono state misurate la pressione arteriosa sistolica (SBP) e quella diastolica (DBP) tramite bracciale. La camera d'aria è stata gonfiata fino ad un valore di pressione di 200 mmHg, a cui è seguita una deflazione lineare alla velocità di $2 - 3 \text{ mmHg/s}$. Durante la normale respirazione sono state eseguite tre misurazioni della BP (Blood Pressure) e successivamente è stato dato un periodo di riposo di un minuto ogni due misurazioni consecutive per consentire la stabilizzazione cardiovascolare. Il segnale KorS è stato registrato tramite stetoscopio collegato ad un microfono piezoelettrico e posizionato sull'avambraccio, in cui è possibile ottenere un buon rapporto segnale-rumore (SNR), mentre l'OscP è stato derivato dai segnali di pressione del bracciale; infine, il segnale di respirazione di riferimento (Resp) è stato ottenuto da un magnetometro per il rilevamento del movimento della parete toracica. Tutti i segnali sono stati registrati digitalmente ad una frequenza di 2 kHz con risoluzione a 16 bit.

Il metodo di elaborazione del segnale per l'estrazione della frequenza respiratoria dal KorS e OscP include due passaggi:

1. Estrazione dell'intervallo di pulsazione dei segnali modulati da KorS e OscP, come esemplificato nelle Figure 2.1 e 2.2 rispettivamente, che avviene utilizzando l'interpolazione di una spline cubica ad una frequenza di campionamento di 4 Hz tale da soddisfare le condizioni di Nyquist, ovvero la minima frequenza di campionamento che rispetta il teorema di Shannon.
2. Calcolo della frequenza respiratoria dalla densità spettrale di potenza del corrispondente intervallo di pulsazione del segnale modulato, come mostrato in Figura 2.3.

La densità spettrale di potenza (PSD) normalizzata di Resp e gli intervalli di pulsazione dei segnali modulati di OscP e KorS sono stati stimati dal periodogramma

di Welch, utilizzato per la stima di potenza di un segnale, compreso tra 0.1 e 0.5 Hz con una risoluzione di 0.001 Hz . La frequenza respiratoria estratta da Resp (f_R), OscP (f_O) o KorS (f_K) è stata calcolata come la frequenza corrispondente al picco della PSD, come mostrato in Figura 2.3. In questo esempio le frequenze estratte da OscP e KorS sono pressoché identiche a Resp: la differenza è di 0.004 Hz tra le Figure 2.3 (a) e (b) e di 0.009 Hz tra le Figure 2.3 (a) e (c).

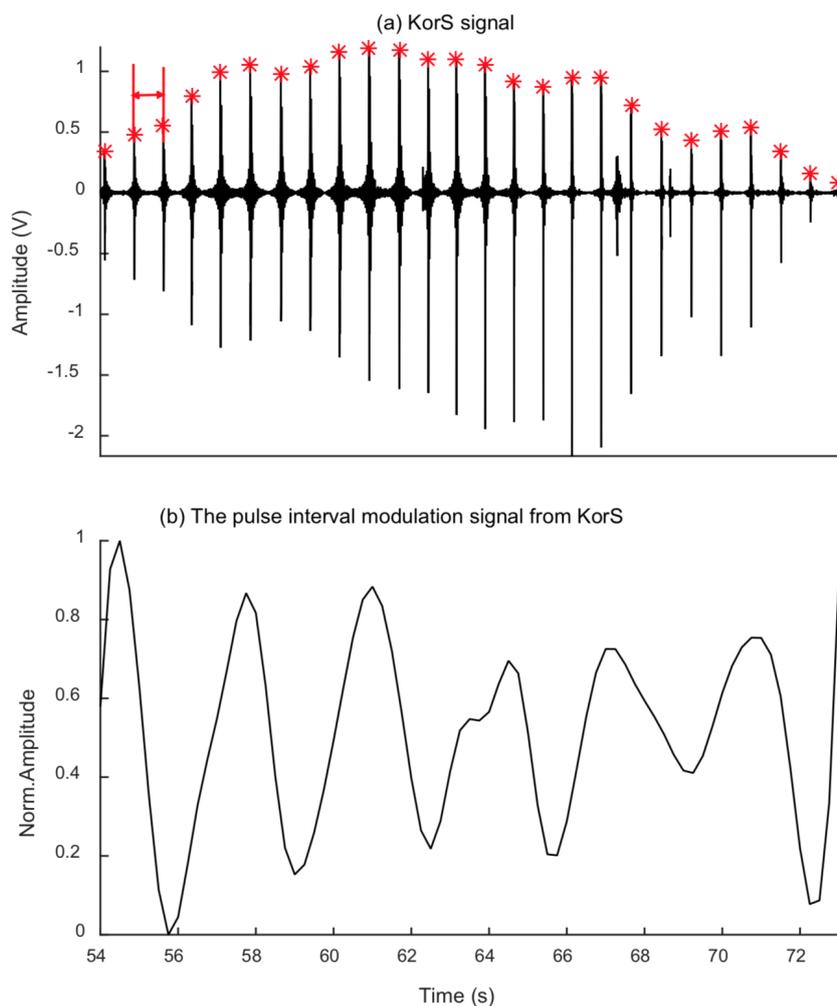


Figura 2.1: Procedura di estrazione dell'intervallo di pulsazione del segnale modulato da KorS. (a) Segnale KorS compreso tra SBP e DBP acquisito durante la misurazione della BP e filtrato tramite un BPF (Band-Pass Filter) con banda passante compresa fra $59 - 1000$ Hz . Ogni asterisco rosso indica il picco per ogni pulsazione KorS. La doppia freccia rossa indica l'intervallo di pulsazione. In ascissa è indicato il tempo (s) e in ordinata l'ampiezza (V). (b) Intervallo di pulsazione normalizzato del segnale modulato estratto da KorS. In ascissa è indicato il tempo (s) e in ordinata l'ampiezza normalizzata.

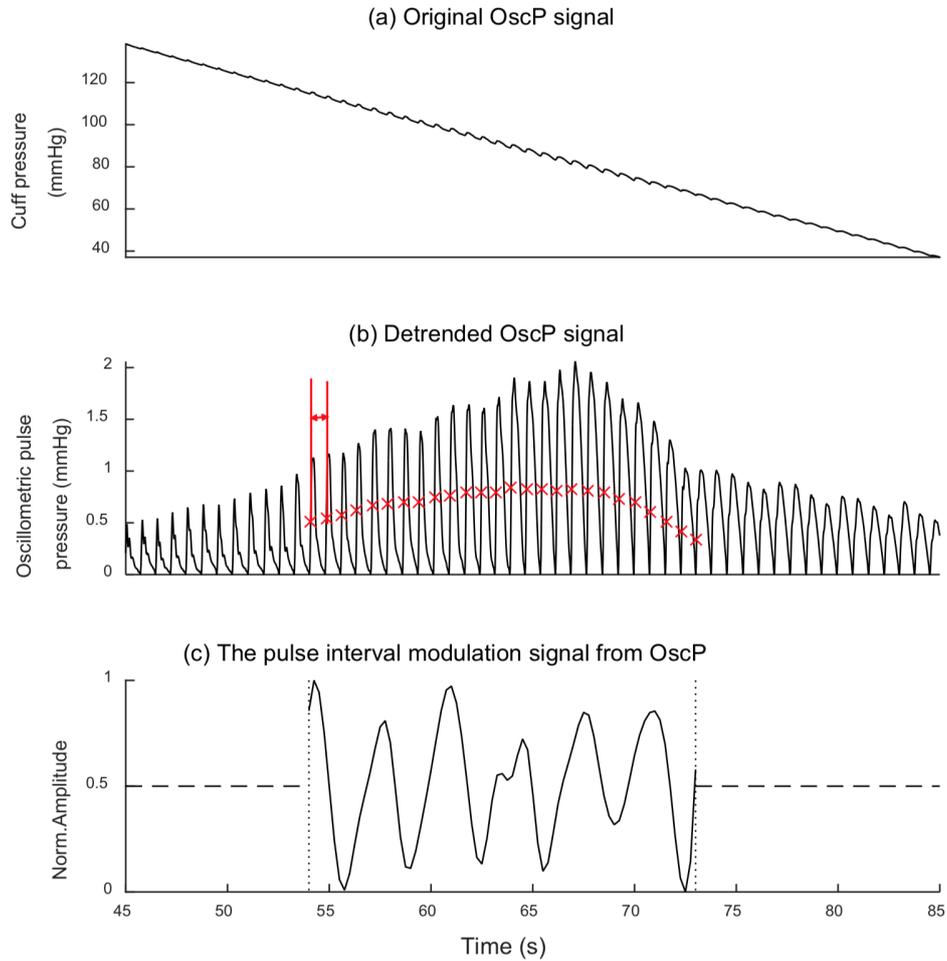


Figura 2.2: Procedura di estrazione dell'intervallo di pulsazione del segnale modulato da OscP. (a) Segnale OscP originale nell'intervallo di tempo di 45 – 85 s. In ascissa è indicato il tempo (s) e in ordinata la pressione del bracciale (mmHg). (b) Andamento del segnale OscP a cui è stata sottratta la media. Ogni x rossa indica il punto di massima pendenza per ogni pulsazione OscP compresa nell'intervallo temporale tra SBP e DBP. La doppia freccia rossa indica l'intervallo di pulsazione. In ascissa è indicato il tempo (s) e in ordinata la pressione del bracciale oscillometrico. (c) Intervallo di pulsazione normalizzato del segnale modulato estratto da OscP nel periodo di tempo compreso tra SBP e DBP. La linea tratteggiata indica l'assenza di segnale mentre la linea puntinata indica il confine temporale del segnale modulato. In ascissa è indicato il tempo (s) e in ordinata l'ampiezza normalizzata.

Per analizzare la ripetibilità tra le 3 misurazioni fatte, è stata utilizzata l'analisi della varianza Anova a una via. Sono stati usati i diagrammi e coefficienti di correlazione di Bland-Altman, finalizzati alla comparazione di misure della stessa natura, per valutare l'accordo tra f_R , f_O o f_K . Sono stati calcolati anche i Limits Of Agreement (LOA) che permettono di stabilire quanto due misure siano compa-

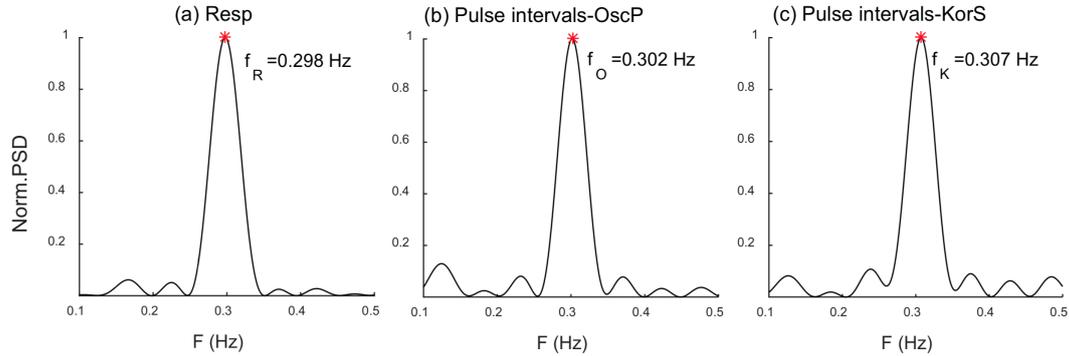


Figura 2.3: PSD normalizzate di (a) Resp e degli intervalli di pulsazione dei segnali modulati di (b) OscP e (c) KorS. Gli asterischi in rosso indicano il picco per ogni PSD a cui fanno riferimento. In ascissa è indicata la frequenza (Hz) e in ordinata la PSD normalizzata.

rabili, considerando che due misure sono maggiormente in accordo tanto più sono contenute all'interno dei LOA. Essi sono definiti come $MDIFF \pm 1.96 \cdot SDIFF$ dove $MDIFF$ corrisponde alla media delle differenze tra le misure e $SDIFF$ è la deviazione standard delle differenze delle stesse.

I risultati hanno mostrato che non c'è statisticamente nessuna differenza significativa fra le varie frequenze respiratorie acquisite tramite questo studio, nelle 3 diverse registrazioni fatte. Un aspetto di cui tener conto, però, è l'aiuto dato dai partecipanti all'esperimento che hanno mantenuto un ritmo respiratorio relativamente stabile, che è un fattore essenziale per poter minimizzare l'errore analitico. I grafici di Bland-Altman in Figura 2.4 mostrano l'errore di stima della frequenza respiratoria per i segnali OscP e KorS a confronto con f_R durante la normale misurazione della BP. Come mostrato in Figura 2.4 la maggior parte delle registrazioni (l'89% per f_O e il 91% per f_K) concordano con il valore di f_R entro $0.05 Hz$. Questo indica che è affidabile estrarre la frequenza respiratoria direttamente da OscP e KorS.

In conclusione questo lavoro ha presentato un metodo per l'estrazione della frequenza respiratoria dai segnali OscP e KorS durante la misurazione della BP. I risultati sperimentali ottenuti hanno mostrato che il metodo proposto fornisce una stima accurata della frequenza respiratoria con un basso offset medio e un'alta correlazione tra la frequenza respiratoria di riferimento (Resp) e la frequenza respiratoria estratta da OscP o KorS, fornendo quindi una soluzione per la misurazione di parametri multifisici[2].

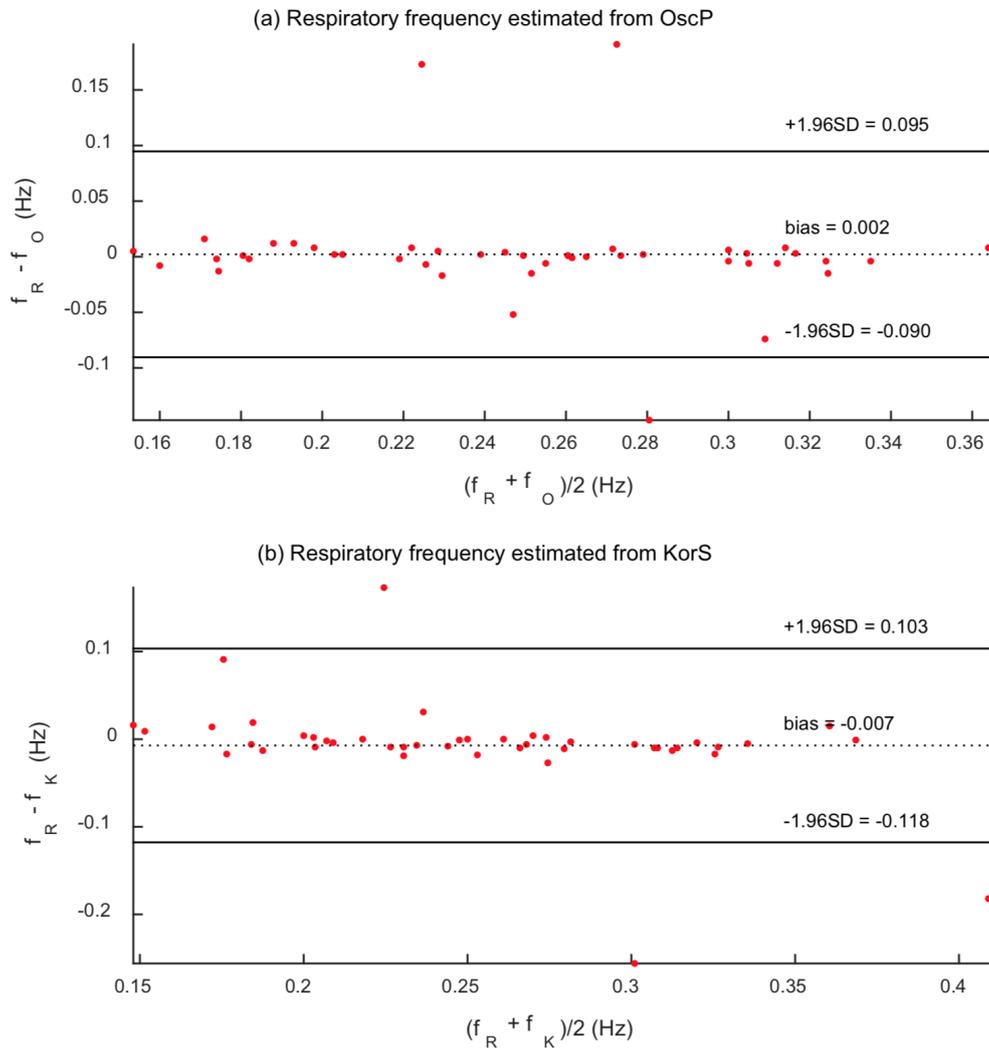


Figura 2.4: Diagrammi di Bland-Altman dove in ascissa sono presenti le medie delle misure e in ordinata SDIFF delle frequenze respiratorie stimate da (a) OscP e (b) KorS. I LOA sono le linee nere continue mentre la linea nera puntinata indica l'offset.

2.2 Fotocamera a Tempo di Volo (ToF) e B-Spline

La tecnologia della ToF permette di ricostruire una mappa 3D di una determinata regione, analizzata grazie all'emissione di luce infrarossa che viene successivamente catturata da dei detettori. Questa tecnica offre diversi vantaggi poiché, oltre a costruire un'immagine 3D al contrario dei semplici metodi 1D (come, ad esempio, la cintura di pressione), permette un'analisi real-time del paziente senza la necessità di precedenti calibrazioni. Attualmente le maggiori applicazioni di questa tecnologia riguardano la guida assistita, il rilevamento di intrusioni o le applicazioni grafiche.

La superficie analizzata viene descritta in modo completo da più di 25000 punti 3D per ogni singolo frame acquisito ad una frequenza fino a 30 Hz . La fotocamera ToF fornisce una nuvola di punti 3D che descrive la superficie osservata per ogni frame acquisito. Dopo l'acquisizione dinamica dei punti, è necessario associarli fra loro in modo tale che possano essere utilizzati successivamente per caratterizzare e quantificare il movimento completo della superficie del paziente. Per fare questo, viene utilizzato il metodo B-Spline che combinato alla ToF, da cui ricava ed elabora i dati grezzi, permette la ricostruzione in tempo reale del movimento della superficie toracica. Il principio di funzionamento della ToF si basa sulla misurazione della distanza fra la fotocamera ed il punto di riflessione dei raggi ultrarossi emessi. Questo valore si calcola attraverso la differenza di fase che viene riscontrata dal fascio di ritorno rispetto a quello inizialmente emesso. La relazione tra la distanza d e la differenza di fase ϕ è descritta dall'equazione:

$$d = \frac{\phi c}{4\pi f} \quad (2.1)$$

dove c indica la velocità della luce ed f corrisponde alla frequenza di modulazione. Questi dati grezzi così ottenuti vengono successivamente interpolati tramite metodo B-Spline. Si consideri che, contrariamente ad una griglia omogenea, l'utilizzo di punti scatterati non risulta facile e veloce ed essi possono anche fornire informazioni localmente non omogenee. L'interpolazione tramite B-Spline genera una funzione finale, considerabile come l'unione a tratti dei vari polinomi interpolanti, che costruisce una griglia regolare di punti in 3D. Lo studio eseguito a riguardo compara la curva ottenuta tramite fotocamera ToF più l'elaborazione con metodo B-Spline con dati ottenuti tramite cintura di pressione. Nella Figura 2.5 vengono comparate le curve rappresentanti il flusso respiratorio, costruite utilizzando i metodi elencati precedentemente, tramite i dati ricavati dall'acquisizione di un unico paziente.

Si può quindi notare come dallo stesso paziente sia possibile ricavare diverse ampiezze per il segnale estratto da diverse regioni, utilizzando in Figura 2.5 (a) la fotocamera ToF ed una successiva elaborazione tramite B-Spline e in Figura 2.5 (b) la cintura di pressione.

In conclusione, lo studio trattato aveva come scopo principale quello di proporre un metodo real-time per il monitoraggio dei movimenti respiratori del paziente. L'utilizzo della fotocamera ToF, assieme all'interpolazione tramite B-Spline, era principalmente mirato ad un'applicazione in radioterapia così da poter ridurre gli errori creati involontariamente dal movimento fisiologico. Pur esistendo diversi strumenti di monitoraggio, in cui la maggior parte fornisce immagini 1D, gli investimenti fatti

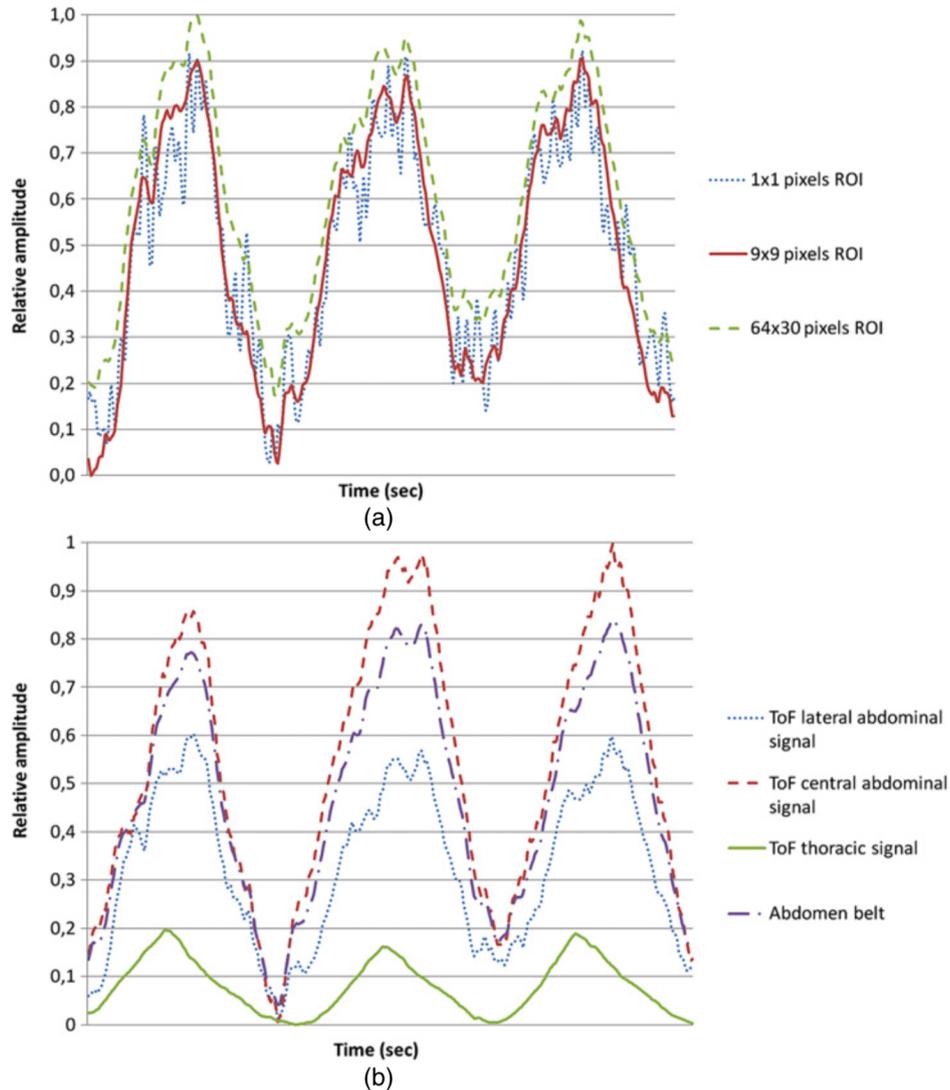


Figura 2.5: Segnale respiratorio estratto (a) dall'area addominale centrale per differenti misure di ROI (Region Of Interest) e (b) da diverse ROI posizionate lungo il torso.

su questa nuova tecnologia sono stati spinti dai diversi vantaggi che può offrire. Per primo troviamo l'assenza di contatto col paziente, infatti non necessita di cinture o marcatori; in secondo luogo si ha la possibilità di monitorare una più vasta area se non l'intera superficie del paziente, invece di concentrarsi unicamente sul segnale respiratorio nel torso e, per finire, rispetto ad altri sistemi per il monitoraggio superficiale, questo non necessita di una calibrazione iniziale, ha delle dimensioni ridotte, è relativamente poco costoso e leggero. In ogni caso, per quanto riguarda la fotocamera ToF, la progettazione è mirata ad ottenere un'analisi veloce in profondità sebbene

non si ottenga un'accuratezza al millimetro. Per questi motivi, le fotocamere ToF possono costituire una vera e propria alternativa per il monitoraggio della superficie del paziente ed in futuro ci si concentrerà sulla dimostrazione dei vantaggi offerti dall'utilizzo di tale tecnologia rispetto ad altri sistemi[3].

2.3 Sistema Ibrido

Per prevenire possibili effetti collaterali causati da metodiche di monitoraggio a diretto contatto con la cute del paziente, è stato fatto uno studio che propone un sistema basato su fotocamere per un'indagine contact-less. Il sistema coinvolge: l'imaging fotopleletismografico (PPGI) per un'analisi attiva della diffusione dei raggi infrarossi nei tessuti per studiarne l'irrorazione e l'imaging termografico a raggi infrarossi (IRTI) per la rilevazione della temperatura superficiale. La risoluzione spaziale delle fotocamere utilizzate permette di valutare la distribuzione locale dei vari parametri vitali. La loro compattezza e configurazione le rendono facilmente adattabili a diverse applicazioni.

2.3.1 Imaging Fotopleletismografico (PPGI)

Questa tecnica è un'evoluzione della classica fotopleletismografia (PPG) che viene ampiamente utilizzata in molteplici discipline mediche, come la misurazione della saturazione dell'ossigeno nel sangue ed il monitoraggio del battito cardiaco, grazie alla sua portabilità ed ai costi ridotti. La PPG è una tecnica di misurazione ottica utilizzata per rilevare le variazioni di volume sanguigno a livello del microcircolo cutaneo. Il funzionamento si basa sull'utilizzo di raggi con una lunghezza d'onda vicina all'infrarosso ($\approx 900\text{ nm}$) e sull'analisi di come questi vengano alterati dal tessuto irradiato. La legge fisica di riferimento è quella di Lambert-Beer per la quale vale:

$$A = \sum_i \varepsilon_i c_i l = -\log\left(\frac{I}{I_0}\right) \quad (2.2)$$

dove A è l'assorbanza del tessuto (o densità ottica), ε corrisponde al coefficiente di assorbimento del tessuto specifico i e c è la sua concentrazione, l indica la lunghezza del percorso fatto attraverso il tessuto (o cammino ottico). Infine I ed I_0 indicano rispettivamente l'intensità del raggio emergente ed incidente.

Per questo sistema vengono utilizzati uno o più detettori che possono lavorare sia in modalità di riflessione che in quella di trasmissione. In modalità di riflessione (rPPG) viene analizzata l'intensità della luce riflessa nella zona esplorata, che può

anche essere l'intera superficie corporea, mentre in modalità di trasmissione (tPPG) viene misurata l'opacità dei tessuti attraversati dal fascio luminoso. Quest'ultima, però, permette solo applicazioni più localizzate. Tramite PPG è possibile rilevare diversi parametri fisiologici come la Heart Rate (HR) e la Respiratory Rate (RR). Questo è possibile poiché la respirazione induce variazioni nella baseline della PPG a causa della variazione del ritorno venoso durante ciascun ciclo respiratorio. Nella PPGI i classici sensori a contatto, utilizzati per la PPG, sono sostituiti da un rilevatore altamente sensibile, composto da una fotocamera, e da un'unità di illuminazione esterna, costituita da molteplici diodi ad emissione luminosa. I risultati ottenibili sono gli stessi della PPG ma tramite PPGI è possibile eseguire misurazioni anche in presenza di ferite, trapianti di pelle o sulla pelle sensibile dei neonati.

I software utilizzati nella PPGI sono stati sviluppati per la gestione delle impostazioni della fotocamera, per la cattura di una sequenza immagini e per un'analisi post-processo. Questi software sono in grado di acquisire i video on-line e salvarli per una successiva lavorazione off-line. In modalità on-line i video possono essere riprodotti dinamicamente e nei vari frame è possibile selezionare ROIs di differenti misure e posizioni. Calcolando il valore medio dei pixel delle ROIs si ottiene il segnale PPG, con cui è possibile monitorare i cambiamenti di volume nel sangue. Esso, infatti, descrive l'emodinamica della pelle nel dominio del tempo della ROI selezionata. In modalità off-line, invece, il video viene calibrato. La calibrazione include sia un ricampionamento ad intervalli regolari del segnale acquisito, sia una compensazione dei movimenti. Questi sono artefatti che possono verificarsi a causa di un movimento del paziente, ma, calcolando le varie differenze nella sequenza immagini acquisita, è possibile rilevarne l'avvenimento. Inoltre, andando a tracciare i bordi delle immagini, è possibile registrare il movimento respiratorio, composto da fasi di ascesa e discesa della linea del torso. In ogni caso, nell'ottenimento di informazioni da una sequenza PPGI, gli artefatti da movimento costituiscono generalmente dei disturbi. La loro entità dipende da diversi fattori: il tipo di movimento fatto, se è una rotazione o una traslazione, oppure con quanta forza viene fatto. Per evitare che il segnale acquisito sia eccessivamente corrotto dai disturbi, viene quindi applicata una tecnica compensatoria. Nello studio trattato sono stati utilizzati algoritmi che pongono i movimenti, secondo una scala gerarchica, in vari livelli sulla base dell'algoritmo di Newton. La durata necessaria ad elaborare queste informazioni da parte dell'algoritmo dipende dalla risoluzione dell'immagine, dalla grandezza e dal numero di ROIs. Considerando una singola ROI, grazie ai moderni PCs, è possibile inoltre

ottenere una compensazione quasi real-time. Si tenga conto che questi metodi di compensazione e di rilevazione dei movimenti descritti sono gli stessi applicati nella IRTI.

2.3.2 Imaging termografico a infrarosso (IRTI)

Analogamente alla PPGI, la IRTI è una tecnica di imaging contact-less, ma passiva, e viene utilizzata per la rilevazione spaziale e temporale della temperatura superficiale. Nel corso del ciclo ventilatorio viene evidenziato un aumento della temperatura nella regione nasale durante l'espirazione e, viceversa, una diminuzione di temperatura durante l'inspirazione. Misurando questa variazione è quindi possibile risalire alla frequenza respiratoria.

Per capire il principio alla base della IRTI è essenziale considerare che un qualsiasi oggetto fisico, per emettere radiazioni, debba avere una temperatura superiore a quella dello zero assoluto (0 K). Tramite la legge di Planck si determina la radianza di un corpo $M(\lambda, T)$, cioè l'energia emessa per radiazione alle differenti frequenze:

$$M(\lambda, T) = \frac{2\pi h c^2}{\lambda^5} \cdot \left(e^{\frac{hc}{\lambda k T}} - 1 \right)^{-1} \quad (2.3)$$

dove T è la temperatura del corpo nero, h è la costante di Planck, c è la velocità della luce nel vuoto, λ è la lunghezza d'onda e k è la costante di Boltzmann. In Figura 2.6 è mostrato lo spettro di Planck per determinate temperature. La massima intensità

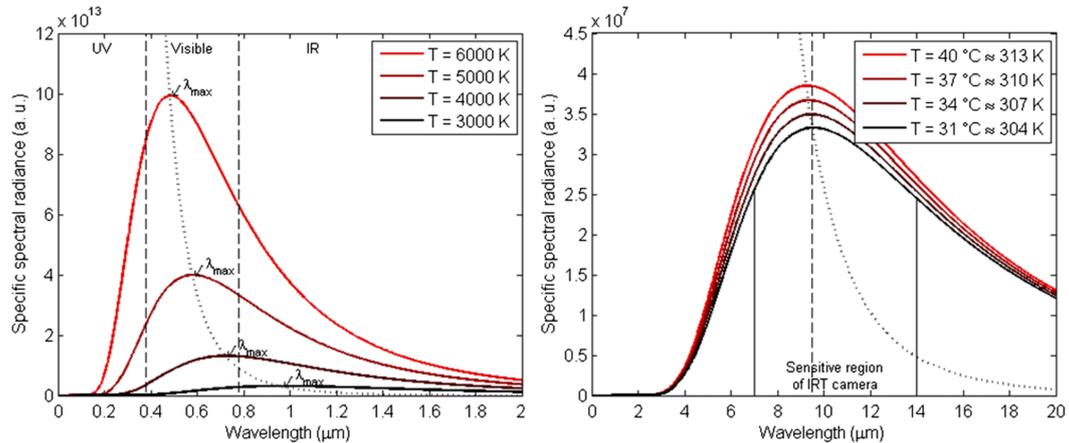


Figura 2.6: Spettro del corpo nero a diverse temperature. In ascissa la lunghezza d'onda (μm) e in ordinata l'intensità della radiazione. (a) Mostra la distribuzione da 3000 a 6000 K. (b) Mostra la temperatura superficiale di un corpo umano. Per temperatura intorno ai 6000 K la massima intensità è irradiata nello spettro visibile. Per temperatura minori, questo valore massimo diminuisce e si sposta nella regione dell'infrarosso.

emessa, per un intervallo fisso di lunghezze d'onda, è fortemente dipendente dalla temperatura del corpo. La legge di Stefan-Boltzmann stabilisce che l'emittanza di un corpo nero è proporzionale alla quarta potenza della sua temperatura, ovvero vale:

$$P(T) = \sigma AT^4 \quad (2.4)$$

con $\sigma = 5.67 \cdot 10^{-8} \left[\frac{W}{m^2 K^4} \right]$ costante di Stefan-Boltzmann e A superficie dell'oggetto.

L'intensità del segnale misurato è correlata alla radiazione incidente e alla sensibilità del sensore. Infatti, la distanza di osservazione dell'oggetto tramite fotocamera, non ha effetti sulla rilevazione della temperatura. Questo è dato dal fatto che la densità di radiazioni di un oggetto di dimensioni fisse diminuisce con il quadrato della distanza ma, allo stesso tempo, le dimensioni dell'oggetto osservato aumentano con il quadrato della distanza. In ogni caso, per ottenere delle misurazioni precise, è necessaria un'ulteriore calibrazione oltre a quella utilizzata nella PPGI. In questo modo si potrà calcolare esattamente la temperatura del corpo nero ideale, pur trattando gli oggetti di interesse come corpi grigi. Si tenga conto infatti che la radiazione specifica degli oggetti M_{obj} è minore rispetto la radiazione specifica di un equivalente corpo nero M_{BB} :

$$M_{obj} = \varepsilon(\lambda) M_{BB} \varepsilon \in [0, 1] \quad (2.5)$$

dove il coefficiente di emissività ε dipende dalla lunghezza d'onda del materiale costitutivo dell'oggetto in questione e dal suo spessore. Perciò, conoscendo il coefficiente di emissività, si possono quantificare la radiazione equivalente del corpo nero e la temperatura. Oltretutto, la calibrazione fatta in relazione al tipo di materiale utilizzato, può influenzare le temperature misurate, per questo è necessaria un'ulteriore calibrazione di compensazione.

Da una parte la radiazione totale misurata, proveniente dalla superficie presa in considerazione, è generalmente composta dalla somma di 3 componenti separati. La prima componente è la radiazione emessa del corpo, la seconda è la radiazione trasmessa dal fondo attraverso il corpo e la terza componente è la radiazione riflessa sulla superficie dell'oggetto dall'ambiente. D'altra parte, la radiazione totale registrata dalla fotocamera, differisce da questa somma dipendentemente dal mezzo che viene attraversato per raggiungere la superficie. Per le applicazioni mediche della IRT, l'influenza di queste radiazioni trasmesse attraverso il corpo può essere trascurata, poiché il corpo umano non è trasparente nella banda IR-C (da 8 a 14 μm secondo la classificazione DIN/CIE). Le variabili geometriche e ambientali nelle misurazioni IRTI, come la temperatura della stanza o il monitoraggio di un paziente calmo, vengono assunte comunemente come costanti o al massimo quasi statiche.

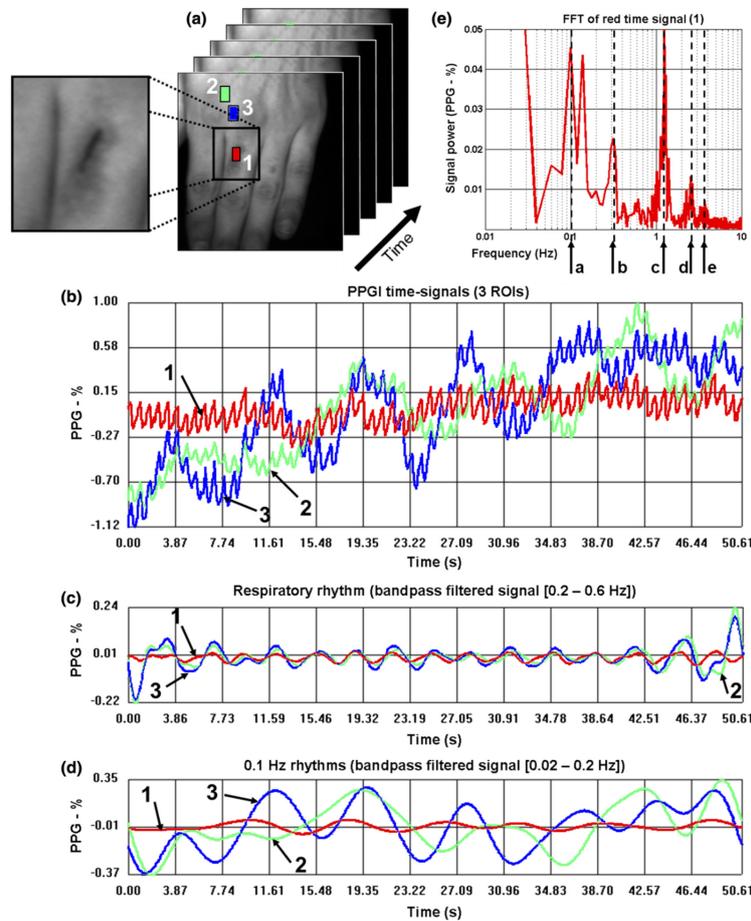


Figura 2.7: Esempio di analisi PPGI. (a) sequenza PPGI della mano sinistra di un soggetto con una lieve ferita al dito medio. Nel primo frame sono mostrate 3 ROIs: all'interno della ferita (in rosso) e due vicine fra loro sul retro della mano (in blu e verde). (b) Segnali temporali corrispondenti ad ogni ROI. (c) Segnale filtrato tramite BPF con frequenze di taglio fissate a 0.2 e 0.6 Hz in correlazione con la frequenza respiratoria. (d) Segnale filtrato tramite BPF con frequenze di taglio fissate a 0.02 e 0.2 Hz per segnali ritmici lenti. (e) Fast Fourier Transform del segnale rosso. Sono visibili 5 picchi nel dominio delle frequenze: ritmo di ≈ 0.1 Hz (1), ritmo respiratorio (2), frequenza cardiaca (3), armoniche della frequenza cardiaca (4 e 5).

In conclusione, la natura compatta e non invasiva della fotocamera la rende una tecnica di monitoraggio flessibile a lungo termine e quindi utilizzabile in diversi ambienti. Per quanto riguarda i parametri vitali raccolti tramite PPGI, essi risultano comparabili con i classici risultati della PPG. Gli algoritmi utilizzati nella PPG per l'estrazione possono essere utilizzati anche in questo caso. In Figura 2.7 è mostrato un tipico segnale PPGI registrato da 3 ROIs differenti nello stesso momento dove i segnali sono stati misurati dalla mano sinistra di un paziente con una ferita al dito

medio. I due sistemi insieme ricoprono un ampio range di parametri vitali misurabili, per questo è stata proposta questa alternativa per il monitoraggio a lungo termine[4].

2.4 Capacitive Electrical Field Sensor Array

I metodi che utilizzano gli effetti capacitivi rilevati da un cambiamento di conducibilità all'interno di tessuti biologici, sono basati sulla relazione di Maxwell-Wagner per un mezzo non omogeneo. Questa relazione sfrutta il cambiamento di fase di un campo introdotto ad alta frequenza. Alexander Korjnevsky, della Russian Academy of Sciences (RAS), utilizzò questo fenomeno per un imaging contact-less della resistività per applicazioni biomediche che chiamò tomografia a campo elettrico (electric field tomography). Lo studio in questione utilizza questo metodo per ottenere informazioni sulla frequenza respiratoria di un paziente steso sul letto. Tutto questo è possibile grazie a degli elettrodi di sensing che possono essere posizionati anche diversi centimetri lontano dal corpo umano.

Le misurazioni capacitive basate sulla relazione di Maxwell-Wagner sono analizzate in accordo con la frequenza di lavoro, i problemi legati alla sicurezza e l'aumento del rapporto SNR. In Figura 2.8 sono mostrate le principali componenti di misura. Il primo elettrodo, quello di trasmissione, immette nel torso un campo elettrico ad alta frequenza che viene ricevuto dal secondo elettrodo di rilevazione, posizionato nella parte opposta del torso. La messa a terra è utilizzata per motivi di sicurezza. A causa degli effetti di polarizzazione dielettrica nel mezzo, si verificano degli sfasamenti tra la tensione in ingresso $u_s(t)$ e la tensione in uscita $u_r(t)$. Ci sono 4 principali effetti di polarizzazione: la polarizzazione ionica, la polarizzazione di orientazione, la polarizzazione di spostamento e la polarizzazione di Maxwell-Wagner. In questo caso, sono presenti diversi limiti (come i polmoni e il tessuto, o il tessuto e l'aria) che rendono più forte la polarizzazione di Maxwell-Wagner, maggiore di diversi ordini di grandezza rispetto agli effetti di polarizzazione specifici del materiale.

Assumendo il circuito equivalente mostrato sulla destra della Figura 2.8, la sua funzione di trasferimento vale:

$$H(\omega) = \frac{U_r}{U_s} = \frac{d_G}{d_2} \frac{\left(1 + \omega^2 \tau^2 \left(1 + \frac{d_1}{\varepsilon_r d_2}\right) - j\omega \tau \frac{d_1}{\varepsilon_r d_2}\right)}{1 + \omega^2 \tau^2 \left(1 + \frac{d_1}{\varepsilon_r d_2}\right)^2} \quad (2.6)$$

con d_1 è indicata la geometria dell'oggetto, d_2 lo spessore dello spazio aereo e d_G la distanza tra la protezione e l'elettrodo di misurazione. Korjnevsky applica delle

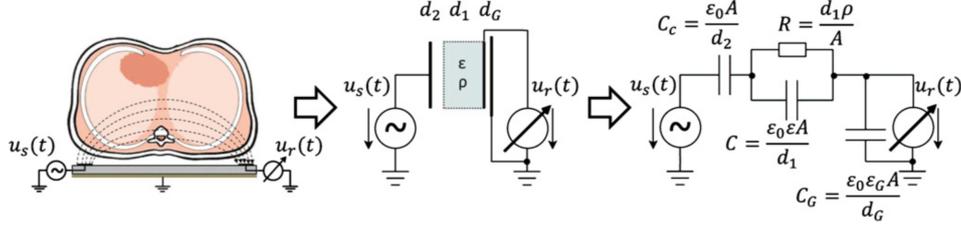


Figura 2.8: Componenti principali ed analogo elettrico circuitale, fondato da Korjnevsky e Tuykin (2008).

semplificazioni: $\frac{d_1}{\epsilon d_2} \ll 1$ e $\omega\tau \ll 1$, da cui è possibile calcolare lo sfasamento:

$$\varphi \approx -\frac{\epsilon_0 \omega \rho d_1}{d_2} \quad (2.7)$$

ed il valore di tensione rilevato:

$$|U_r| \approx \frac{d_G}{d_2} \quad (2.8)$$

Questo semplice modello mostra la sensibilità del principio di misura rispetto agli artefatti da movimento che vengono introdotti o da un cambiamento di distanza d_2 o da un cambiamento di grandezza d_1 del mezzo. Si ha infatti che un cambiamento del mezzo (causato per esempio dalla respirazione) ha effetti che riguardano solo φ mentre i cambiamenti della distanza hanno effetti sia su φ che su $|U_r|$. Grandi variazioni di $|U_r|$ suggeriscono la possibilità di rilevare artefatti. Per una buona rilevazione del segnale, la misura viene ottimizzata in accordo con la frequenza di lavoro (impostata a 20 Hz), la posizione degli elettrodi e il loro controllo. Come si evince dall'equazione di Korjnevsky (2.7), lo sfasamento massimo rilevabile φ aumenta con la frequenza.

All'interno del corpo non vengono direttamente immesse correnti elettriche, tuttavia il principio di misura causa la trasmissione di correnti a causa del campo elettrico. Questo aspetto deve essere preso in considerazione perché può portare ad un surriscaldamento della pelle ed a diversi effetti collaterali.

La frequenza specifica di assorbimento (SAR) è una misura dell'energia assorbita dal corpo se esposto a campi elettromagnetici ad alta frequenza. La Guidelines of the International Commission per la protezione dalle radiazioni non ionizzanti (ICNIRP), ha definito un limite massimo di sopportazione dell'intero corpo umano della SAR pari a 0.08 W kg^{-1} per frequenze comprese fra 100 kHz e 10 GHz . Poiché risulta difficile calcolare la SAR per specifiche forme geometriche, sono stati introdotti ulteriori valori di sicurezza di più facile misurazione. Il limite massimo della forza

per un campo elettrico, compreso fra 10 e 400 MHz, è impostato a $28 V m^{-1}$. Il corrispondente valore SAR è pari a:

$$SAR = \frac{\sigma_{eff} |E|^2}{2 \rho_d} \quad (2.9)$$

dove ρ_d indica la densità del tessuto da considerare che per la maggior parte dei tessuti biologici è di circa $1000 kg m^{-3}$ e σ_{eff} è la conducibilità del tessuto. La SAR risulta più alta nei muscoli e nella pelle rispetto ai valori calcolabili nelle zone grasse, perché la conducibilità dei primi è maggiore.

Nel sistema di misura presentato, la tensione ad alta frequenza è generata tra l'elettrodo e la messa a terra, perciò il campo esterno del condensatore, o campo parassita, è importante per il calcolo del massimo valore del campo elettrico. L'andamento del ciclo ventilatorio è definito tramite le variazioni di volume, riscontrate a livello polmonare, e dai cambiamenti di conducibilità e permittività elettrica, che seguono le fasi di inspirazione ed espirazione. Per ottenere un buon SNR, e di conseguenza una stima più precisa della frequenza respiratoria, è vantaggioso raggiungere valori alti di forza del campo elettrico all'interno del polmone. In questo modo è possibile ottenere una differenza di fase elevata durante il ciclo respiratorio. Un inconveniente, però, è dato dalla messa a terra posta sotto gli elettrodi, come mostrato in Figura 2.8, che "tira giù" il campo elettrico a massa portando così ad una diminuzione della forza del campo elettrico. Per evitare questo problema, è stato sviluppato un diverso metodo di misura denominato "sensore di campo elettrico capacitivo differenziale". Con questo nuovo sensore la messa a terra viene scartata ed il campo elettrico viene generato in modo differenziale tramite un elettrodo. Questo elettrodo è paragonabile ad un condensatore ad armature parallele dove l'elettrodo più basso viene guidato dal segnale invertente del più alto. Le differenze riscontrate utilizzando i due metodi si possono vedere in Figura 2.9, dove sono mostrate le due simulazioni. Per entrambe le immagini mostrate, il campo elettrico generato dagli elettrodi è posto sulla destra. Si vede chiaramente che per il metodo differenziale il campo elettrico all'interno del corpo ha un valore più alto, mentre lo sfasamento è indipendente dalla sua forza.

Un altro aspetto importante che permette di ottenere un valore più preciso della frequenza respiratoria è la posizione degli elettrodi. Per esempio, se un elettrodo è posto nella parte posteriore del cranio mentre l'altro è posizionato nella parte opposta, il campo elettrico è concentrato maggiormente nel tessuto conduttivo del mediastino dove non si verificano cambiamenti durante la respirazione. Per questo motivo, è meglio posizionare gli elettrodi a destra e a sinistra del piano mediano,

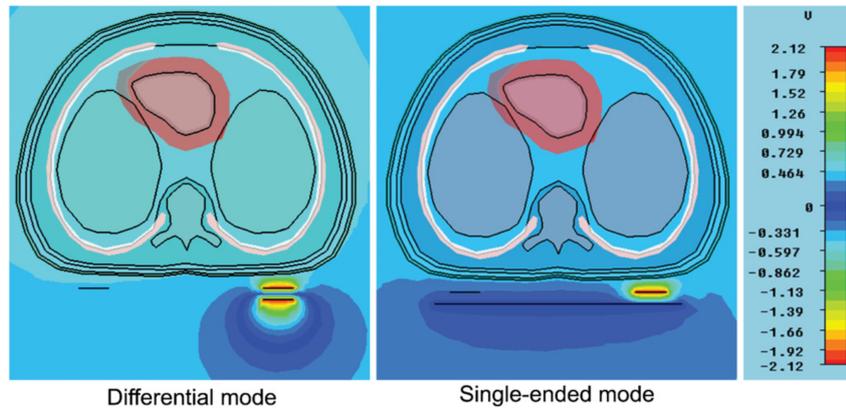


Figura 2.9: Superfici equipotenziali. A sinistra l'immagine è ricavata tramite metodo differenziale e a destra tramite metodo single-ended.

centrato fra le spalle e l'anca. Ma anche in questo caso è necessario stare attenti poiché, se l'elettrodo è posizionato troppo vicino all'anca, il campo elettrico viene accorciato dall'alta conducibilità dei tessuti della pancia e non viene quindi modulato dai polmoni.

L'ultimo parametro da considerare è la distanza che deve intercorrere tra l'elettrodo di trasmissione e quello di rilevazione. Il campo elettrico che viene generato assomiglia ad un semicerchio contenuto fra i due elettrodi. Più gli elettrodi sono posti vicini fra loro, più piccolo sarà il semicerchio ed il campo elettrico penetrerà solo di pochi centimetri attraverso il corpo. D'altro canto, se gli elettrodi sono posti troppo distanti fra loro, e questa distanza è maggiore della larghezza del corpo, il sistema diventa sensibile ai movimenti delle braccia del paziente ed a quello che avviene attorno. In conclusione, gli elettrodi devono essere posizionati ortogonalmente rispetto al piano sagittale ed il più distante possibile fra loro, sempre restando sotto al torso del paziente.

Considerando che la misurazione della frequenza respiratoria è fortemente dipendente dalla posizione degli elettrodi, un sistema composto da due soli elettrodi non riesce a fornirne una misura precisa ed affidabile. Questo è dovuto dal fatto che i pazienti possono essere di diverse altezze e dimensioni; è quindi necessario posizionare un numero maggiore di elettrodi nel lettino porta-paziente come mostrato in Figura 2.10.

Questo metodo riesce a fornire degli ottimi risultati anche in caso di segnali affetti da rumori ma, in presenza di forti artefatti da movimento, lo sfasamento calcolato risulta molto disturbato. Per questo motivo, la metodica prevede anche un algoritmo

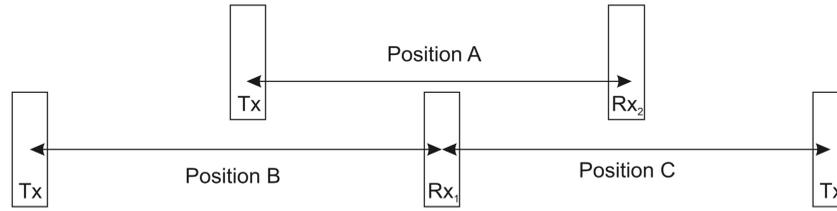


Figura 2.10: Disposizione degli elettrodi e possibili posizioni (A, B e C) assunte dal paziente steso a letto. Per ogni posizione assumibile dal paziente è presente almeno una combinazione di elettrodi trasmittente-ricevente in grado di misurare lo sfasamento.

per la correzione dei disturbi che permette di correggere gli artefatti da movimento.

In conclusione, questa metodica per la misurazione della frequenza respiratoria risulta non rischiosa ed utilizzabile sugli esseri umani. Sviluppi futuri riguardano sia un migliore adattamento del sistema per persone di diverso peso e altezza, sia un algoritmo di compensazione dei disturbi più efficiente[1].

2.5 Sensore a Radiofrequenze per Biomovimenti

Questo metodo utilizza un sensore contact-less basato sulle radiofrequenze che permette di rilevare i movimenti della parte superiore del corpo da una distanza compresa fra 1 e 2 metri. In questo modo il paziente non è limitato da cinture o da elettrodi connessi al proprio corpo, mentre un potenziale svantaggio che può presentarsi è il non riconoscimento specifico dei movimenti. Infatti, i sensori non riescono a separare il movimento del torso causato dalla respirazione da un cambiamento posturale o da altri movimenti muscolari. Generalmente, dopo l'acquisizione dei segnali, vengono utilizzati metodi di analisi spettrale come la Fast Fourier Transform (FFT) o il modello lineare Autoregressivo (AR) per un campionamento uniforme della serie di dati. Per rilevazioni che prevedono l'utilizzo di elettrodi o cinture, possono verificarsi delle perdite di dati nel caso che questi si stacchino o si spostino. In queste situazioni, molteplici dati rischiano di non essere acquisiti e di conseguenza persi fino a che i componenti non vengono riposizionati.

Nello studio in questione viene utilizzato il periodogramma di Lomb come metodo di analisi spettrale, per valutarne le performance sulla stima della frequenza respiratoria. Questa tipologia di analisi permette di stimare lo spettro di frequenza di sinusoidi tramite il metodo dei minimi quadrati. La condizione di stazionarietà o semi stazionarietà dei soggetti volontari per le sperimentazioni permette di appli-

care questo metodo durante il sonno (con movimenti occasionali), così da facilitare un'analisi h24 di questo parametro clinico.

Lo SleepMinderTM è il sensore a radiofrequenze per biomovimenti utilizzato nello studio ad una frequenza di 5.8GHz , basato sulla stima di integrali definiti. Il funzionamento si basa sulla trasmissione di una serie di impulsi per rilevare il movimento. Gli impulsi che vengono restituiti producono un cambiamento nel tempo misurabile, come uno sfasamento, che sarà successivamente elaborato per ottenere la frequenza respiratoria. I dati ottenuti tramite SleepMinderTM sono stati comparati con i dati ottenuti tramite gold standard per verificarne l'attendibilità. I dati di riferimento sono stati misurati con un polisonnografo (PSG) su una serie di pazienti affetti da disturbi del sonno. Il polisonnografo fornisce 3 segnali utilizzabili per la stima della frequenza respiratoria: una pletismografia respiratoria induttiva (RIP) del torace, una RIP addominale e una misurazione, tramite cannula nasale, del flusso respiratorio. I due segnali, quello tramite SleepMinderTM e PSG, sono stati registrati simultaneamente in laboratorio. Lo SleepMinderTM è stato posizionato di fronte al paziente in linea con il petto ad una distanza di 0.2m ed un'altezza di 0.5m approssimativamente. Tramite il sensore sono così stati ottenuti dei primi dati grezzi del movimento del torace del paziente causati principalmente dalla respirazione ma anche da altri movimenti casuali, come dei colpi di tosse, come mostrato in Figura 2.11.

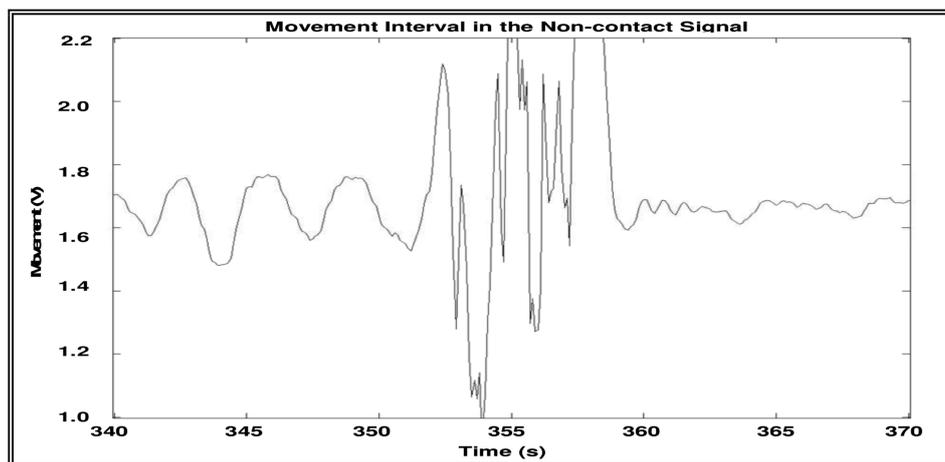


Figura 2.11: Movimenti rilevati tramite sensore contact-less durante la respirazione in un certo intervallo di tempo. In ascissa è indicato il tempo (s) e in ordinata i movimenti (V).

L'analisi spettrale convenzionale, in presenza di artefatti e disturbi nel segnale, risulta inefficace o inaccurata. Per evitare queste complicazioni sono stati usati i

periodogrammi di Lomb nelle specifiche porzioni di segnale "rovinato", trattandolo come mancante. In questo modo, lo spettro risultante è più veritiero rispetto a quello contenente gli artefatti da movimento, rendendo quindi l'utilizzo dei periodogrammi di Lomb un'ottima scelta. Infatti, le frequenze misurate non correttamente causate da movimenti del paziente od altri disturbi presenti nel segnale vengono eliminate, come mostrato in Figura 2.12.

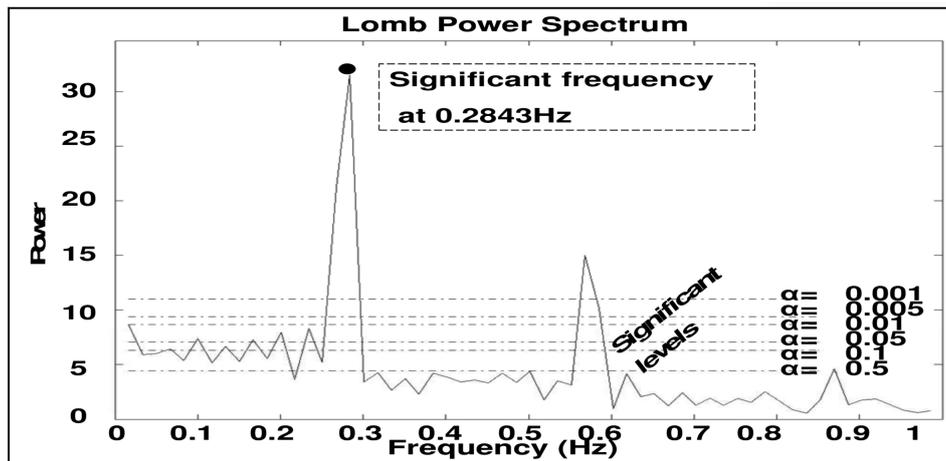


Figura 2.12: Spettro di potenza di Lomb per una finestra di dati di 30 s. Alla frequenza 0.2843 Hz è presente il picco (indicato con un punto nero) che indica la frequenza principale corrispondente ad una frequenza respiratoria di 17 respiri·min⁻¹. I picchi successivi, di ampiezza minore, alle frequenze 0.57 Hz e 0.87 Hz sono altre armoniche relative alla frequenza respiratoria. In ascissa è indicata la frequenza (Hz) e in ordinata la potenza.

In conclusione, questa metodica senza contatto, basata su un sensore a radiofrequenze, calcola una stima della frequenza respiratoria utilizzando una finestra di dati di 30 secondi che scorre ad intervalli di 1 secondo. I segnali ottenuti sono stati comparati con quelli del gold standard mostrando un basso coefficiente di errore. Per questo motivo, lo si può considerare una valida tecnica di misurazione, in particolare per un monitoraggio notturno in pazienti dormienti che possono sfruttarlo anche in ambito privato per una home health care[6].

2.6 Radar in PET per il Gating Respiratorio

La tomografia ad emissione di positroni (PET) è una tecnica di imaging che può richiedere anche diversi minuti per un'acquisizione accurata delle immagini. Durante l'esame si possono verificare artefatti da movimento causati dalla respirazione, generalmente ridotti tramite l'utilizzo del gating respiratorio che deve essere necessa-

riamente registrato contemporaneamente all'analisi PET. Esistono diverse tecniche che permettono questo tipo di analisi simultanea e possono sia utilizzare delle attrezzature apposite come cinture o camere di profondità, sia essere interne allo scanner PET. Lo studio in questione sviluppa un dispositivo contact-less per il monitoraggio della frequenza respiratoria e del gating respiratorio utilizzando un radar ad onda continua, per superare i limiti delle tecniche già esistenti, senza richiedere tempo supplementare per la preparazione del paziente. Questa tecnologia ad onda continua (CW) si basa sul principio di emissione e ricezione di onde elettromagnetiche (EM). L'assorbimento e la riflessione delle onde EM trasmesse è fortemente dipendete dalla carrier frequency utilizzata, ovvero la frequenza principale del segnale indisturbato. Utilizzando una frequenza di 24 GHz le onde EM possono propagarsi attraverso diversi materiali come vestiti, coperte e coperture in plastica. Questa proprietà suggerisce l'utilizzo di un radar CW per tracciare i movimenti della superficie del torso del paziente anche attraverso vestiti o fasciature. Una frequenza superiore ai 20 GHz consente di focalizzare in modo preciso il fascio radar, così da ben definire una determinata area del torace pur mantenendo una distanza dal paziente anche superiore ai 50 cm . Il sensore non ha la necessità di essere posizionato in linea con il paziente ed è possibile inserirlo nella cavità dello scanner PET.

Il radar CW è ampiamente utilizzato per il rilevamento dei movimenti, ad esempio nelle porte automatiche. Il suo funzionamento si basa sulla trasmissione di onde EM e sulla rilevazione dello sfasamento del segnale ricevuto causato dal movimento del target. Le componenti del radar CW sono due antenne: una per la trasmissione e una per la ricezione. La prima invia un'onda continua ad una singola frequenza f mentre la seconda rileva l'onda riflessa come segnale $R(t)$. Questo segnale contiene lo sfasamento dovuto dalla variazione della distanza nominale d_0 tra il target e la superficie dell'antenna. Nel caso di un movimento del target, il segnale $R(t)$ contiene un aggiuntivo sfasamento tempo-variante $\phi(t)$ proporzionale allo spostamento del target $x(t)$ diviso la lunghezza d'onda λ come mostrato in Figura 2.13.

$$\Phi(t) = \frac{4\pi x(t)}{\lambda} \quad (2.10)$$

$$R(t) = \cos\left(2\pi ft - \frac{4\pi d_0}{\lambda} - \Phi(t)\right) \quad (2.11)$$

Il segnale $B(t)$ uscente dal circuito mostrato nella Figura 2.13 contiene informazioni riguardo lo sfasamento costante θ e lo sfasamento tempo-variante:

$$B(t) = \cos\left(\theta + \frac{4\pi x(t)}{\lambda}\right) \quad (2.12)$$

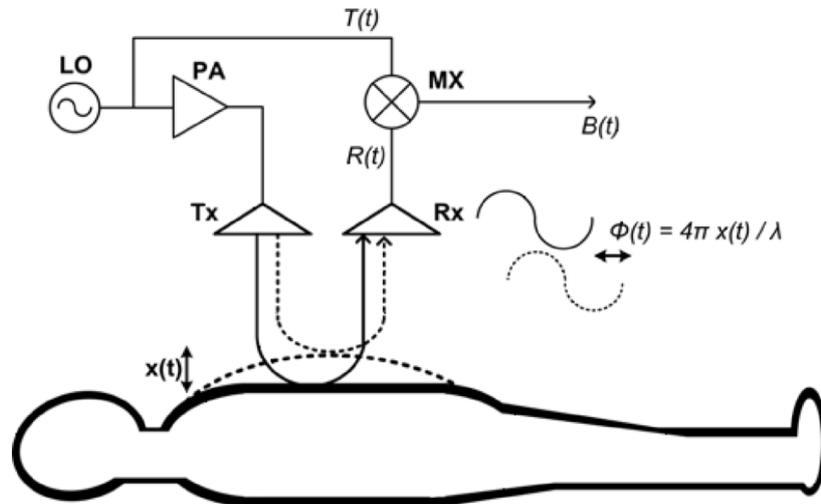


Figura 2.13: Rilevazione del movimento respiratorio tramite radar CW. Lo sfasamento $\phi(t)$ relativo all'onda riflessa è proporzionale allo spostamento del torace. Sono indicati con LO l'oscillatore locale, PA l'amplificatore di potenza, Tx l'antenna di trasmissione, Rx l'antenna di ricezione e MX il mixer.

così facendo, lo sfasamento viene modulato in un segnale sinusoidale dipendente da $x(t)$ e λ . Nel circuito in Figura 2.13 è presente un amplificatore di potenza, questo perché il segnale in uscita dal radar ha un voltaggio basso nell'intorno dei millivolt, che deve quindi essere amplificato prima del passaggio nel convertitore analogico-digitale.

Per testare la validità del segnale della frequenza respiratoria rilevato, sono stati installati diversi sensori con cui confrontarlo. Per questa applicazione, sono stati costruiti e convalidati 3 sensori radar posizionati nella cavità dello scanner PET utilizzando nastro adesivo. La Figura 2.14 mostra le aree focalizzate quando il campo visivo (FOV) della PET è nella zona polmonare. Ognuna delle aree focalizzate ha una forma ellittica sulla superficie del torso. In questo modo, i 3 sensori acquisiscono il segnale respiratorio nella direzione A-P (Antero-Posteriore) simultaneamente. L'acquisizione simultanea garantisce di ottenere almeno un segnale sul movimento dell'addome e del torace in posizioni differenti del letto e non necessita del riposizionamento dei sensori per misurazioni future.

I segnali acquisiti sono stati comparati con quelli di una cintura di pressione (Anzai), a contatto con il corpo, e con quelli acquisiti tramite una fotocamera di profondità (Microsoft Kinect), che non necessita di un contatto col paziente. I primi sono stati acquisiti posizionando la cintura nel torso, i secondi sono riferiti alla stessa

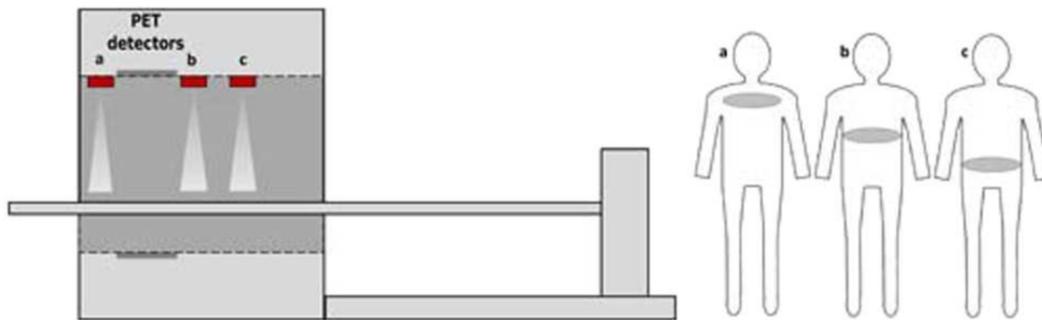


Figura 2.14: Setup della misurazione clinica. Le lettere a, b e c indicano le 3 posizioni del radar CW a sinistra e le 3 aree focalizzate a destra.

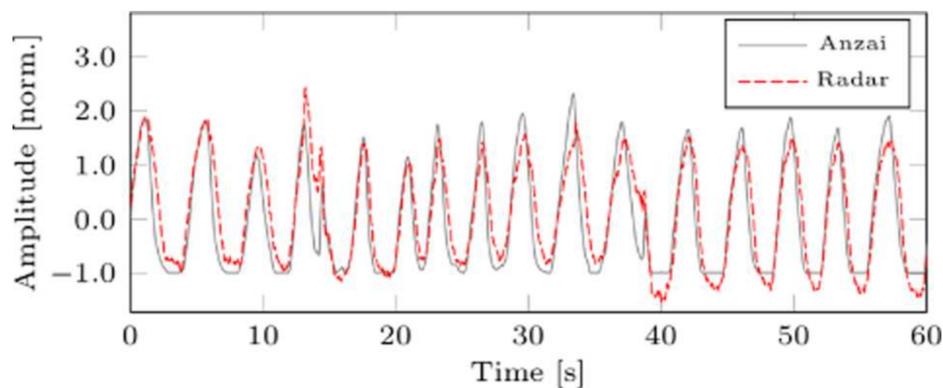


Figura 2.15: Curve respiratorie: in grigio quella acquisita tramite cintura di pressione (Anzai) e in rosso quella acquisita tramite radar. In ascissa è indicato il tempo (s) e in ordinata l'ampiezza normalizzata.

area focalizzata; questi ultimi sono stati filtrati tramite BPF ad una frequenza di taglio di 0.015 Hz per eliminare eventuali disturbi relativi ai movimenti. Le curve mostrate in Figura 2.15 mostrano il confronto tra il segnale rilevato tramite il radar e quelle derivanti dalla cintura Anzai. In questo caso non state necessarie ulteriori processi di elaborazione del segnale, la comparazione mostra un'alta similarità tra le due curve.

Il confronto fra la curva respiratoria ottenuta tramite radar e quella ottenuta tramite Kinect è, invece, mostrato in Figura 2.16, anche in questo caso fra i due segnali c'è una forte somiglianza.

La Figura 2.17 mostra lo spettro di frequenza elaborato tramite FFT di un segnale radar acquisito sulla parte superiore dell'addome, per un paziente coperto da vestiti e

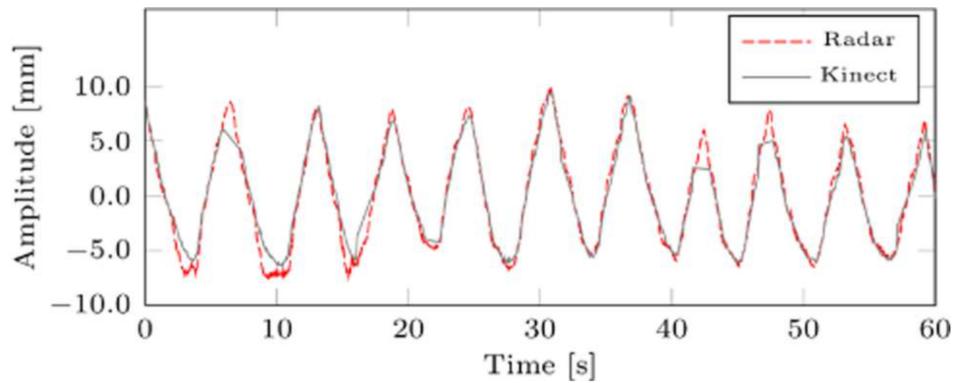


Figura 2.16: Curve respiratorie: in grigio quella acquisita tramite Kinect e in rosso quella acquisita tramite radar. In ascissa è indicato il tempo (s) e in ordinata l'ampiezza normalizzata.

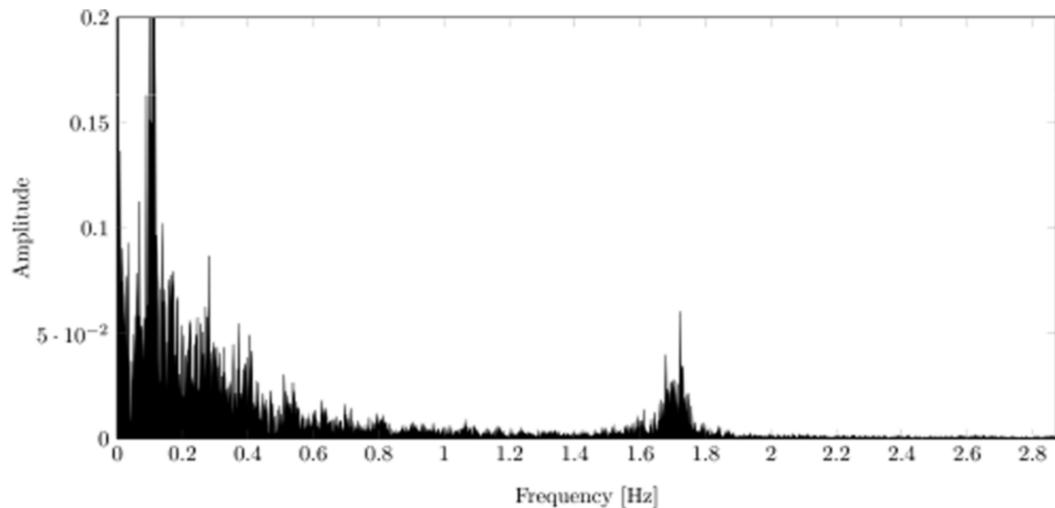


Figura 2.17: Ampiezza dello spettro del segnale radar. In ascissa è indicata la frequenza (Hz) e in ordinata l'ampiezza.

lenzuola. Lo spettro consiste in due componenti: una a basse frequenze, in relazione alla baseline ed al segnale respiratorio, e l'altra che si presenta come un picco a 1.7 Hz , derivante dall'attività cardiaca del paziente, di circa 100 battiti al minuto. Questo scanner permette infatti di rilevare, oltre alla frequenza respiratoria, anche quella cardiaca.

In conclusione, l'esperimento trattato in questo studio ha dimostrato che il radar CW è in grado di rilevare anche i più piccoli spostamenti, fino a $25\ \mu\text{m}$. Una buona accuratezza dei segnali è stata misurata sia nel caso in cui il percorso di propagazione, fra il sensore e il target, fosse libero, sia in presenza di coperte o cuscini. Le

misurazioni cliniche effettuate hanno mostrato inoltre una forte correlazione rispetto ai segnali rilevati tramite Kinect e cintura di pressione Anzai per entrambe le aree focalizzate. Il vantaggio di questa tecnica sta nella possibilità di stimare e visualizzare i dati real-time, così da poter osservare l'andamento della respirazione all'interno della stanza dello scanner PET e migliorarne l'analisi. Questo è possibile perché non sono state rilevate interferenze elettromagnetiche causate dall'equipaggiamento medico all'interno della stanza. Per questi motivi questa tecnica può essere applicata anche ad altre applicazioni mediche come la CT, la risonanza magnetica (MRI) o la radioterapia[7].

Capitolo 3

Conclusioni

Questo elaborato ha come scopo quello di mostrare molteplici tecniche per la rilevazione della frequenza respiratoria, metodiche alternative rispetto alle classiche utilizzate oggi sia in ambiente ospedaliero sia in ambito privato. Le varie tecniche proposte sono state studiate come soluzioni incentrate su diversi aspetti tra cui: non invasività, prezzi ridotti e maggiore efficienza, sia a livello di tempistiche sia a livello di affidabilità dei dati. Questi tipi di analisi, infatti, permettono un minor dispendio di denaro, perché non vengono utilizzati hardware dedicati o comunque i sensori sono relativamente poco costosi, e di tempo. Gli approcci visti non necessitano di minuti supplementari per la preparazione del paziente ed il personale medico non è più obbligato a configurare diversamente i macchinari per ogni singolo soggetto. Tutti i metodi di analisi hanno mostrato un alto coefficiente di correlazione fra i dati ottenuti e quelli misurati tramite gold standard.

Ogni tecnica discussa nell'elaborato mostra diversi tipi di vantaggi. L'utilizzo dei segnali OscP e KorS permette di usufruire degli impianti già presenti e già collegati al paziente nei reparti di terapia intensiva, così da poter misurare contemporaneamente molteplici parametri clinici. La fotocamera ToF e il radar CW permettono un'analisi real-time basata sul gating respiratorio. In questo modo è possibile ridurre gli artefatti da movimento sia in radioterapia che in una PET, ma anche in altre applicazioni mediche come la CT o la MRI. La compattezza e la leggerezza delle diverse fotocamere utilizzate negli studi citati, come quelle per la PPGI e la IRTI, le rendono utilizzabili anche in ambito domestico per un controllo h24. Le nuove tecnologie contact-less per la rilevazione della frequenza respiratoria sono state pensate, infatti, anche per un monitoraggio notturno di pazienti con disturbi del sonno. L'utilizzo delle fotocamere permette al soggetto una forte libertà di movimento, rispetto alla

classica cintura di pressione o agli elettrodi, che possono infastidire e spostarsi od allentarsi creando così un segnale fasullo ed inutilizzabile. I sensori posizionabili sotto al lettino porta-paziente, invece, garantiscono un'analisi anche per pazienti costretti a letto senza l'utilizzo di fotocamere e senza dover spostare il soggetto in stanze apposite della clinica. Infine, il sensore a radiofrequenze mostra ottime prestazioni utilizzando una tecnica alternativa di elaborazione del segnale.

In conclusione l'elaborato mostra grandi vantaggi, basti pensare alle diverse situazioni di utilizzo in accordo con le condizioni del paziente, ma grazie all'investimento di ulteriore tempo e denaro è ancora possibile apportare delle migliorie. Innovazioni al passo con le nuove tecnologie e miglioramenti a livello dei software per la compensazione dei disturbi, possono rendere i segnali ancora più verosimili.

Bibliografia

- [1] T Wartzek, S Weyer, and S Leonhardt, “A differential capacitive electrical field sensor array for contactless measurement of respiratory rate,” *Physiological Measurement*, vol. 32, no. 10, pp. 1575–1590, Oct. 2011.
- [2] Diliang Chen, Fei Chen, Alan Murray, and Dingchang Zheng, “A method for extracting respiratory frequency during blood pressure measurement, from oscillometric cuff pressure pulses and Korotkoff sounds recorded during the measurement,” Aug. 2016, pp. 4268–4271, IEEE.
- [3] T Wentz, H Fayad, J Bert, O Pradier, J F Clement, S Vourch, N BouSSION, and D Visvikis, “Accuracy of dynamic patient surface monitoring using a time-of-flight camera and B-spline modeling for respiratory motion characterization,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 57, no. 13, pp. 4175–4193, July 2012.
- [4] Nikolai Blanik, Abbas K. Abbas, Boudewijn Venema, Vladimir Blazek, and Steffen Leonhardt, “Hybrid optical imaging technology for long-term remote monitoring of skin perfusion and temperature behavior,” *Journal of Biomedical Optics*, vol. 19, no. 1, pp. 016012, Jan. 2014.
- [5] Dee Unglaub Silverthorn and Magda Passatore, *Fisiologia umana: un approccio integrato*, Pearson, Milano, 2010, OCLC: 731518013.
- [6] V Vasu, N Fox, C Heneghan, and S Sezer, “Using the Lomb periodogram for non-contact estimation of respiration rates,” Aug. 2010, pp. 2407–2410, IEEE.
- [7] Thomas Ersepke, Florian Buther, Mirco Heb, and Klaus P. Schafers, “A contactless approach for respiratory gating in PET using continuous-wave radar: A contactless approach for respiratory gating in PET,” *Medical Physics*, vol. 42, no. 8, pp. 4911–4919, July 2015.

Ringraziamenti

Vorrei ringraziare in primis la mia famiglia senza la quale tutto questo non sarebbe stato possibile. Ci tengo a sottolineare un forte “pappappero” a mia madre per avermi sempre dato zero fiducia: guarda un po’ chi ha perso la scommessa! In realtà il suo pessimismo cronico accompagnato all’autismo di mio padre hanno fatto sì che venisse fuori una buona combo di forza di volontà e sfida personale. Inserisco anche un grazie ai miei parenti per avermi motivata e sostenuta in ogni momento.

Un altro ringraziamento va fatto a tutti i miei amici lontani e vicini che, non so con quale voglia, mi stanno ancora a sentire dopo tanto tempo. Grazie davvero di tutto, siete indispensabili.

Un infinito ringraziamento va ai veri autori della tesi Carolina e Jacopo, senza di voi non mi sarei nemmeno dovuta preoccupare di scrivere i ringraziamenti.

Nello specifico dico grazie alla Cherol perché è stata la mia forza più grande. Grazie perché mi hai permesso di arrivare fin qui credendo più te in me di quanto abbia mai fatto io. Grazie mille davvero, come regalo ti porterò due chili di patate cotte nel grasso di animale così da essere felici e grasse insieme (mi stai dicendo che sono grassa?! SI!).

Ovviamente dedico un paragrafo anche al mio ragazzo Jacopo anche se parlare di coppia è sbagliato, sarebbe meglio trio. In ogni caso spero che almeno oggi mi abbia detto che sono bella, se no poi mi incazzo e spero anche che sia fiero di me. Grazie perché mi hai fatto scoprire di avere una riserva supplementare di pazienza che non tutti sono in grado di possedere. Sei la cosa più molesta e dolcina che mi sia stata a fianco, per questo ti ringrazierò sempre.

Facciamo anche un grazie personale a Matilde che deve sempre essere al centro dell’attenzione: così sei felice. Per non darti troppe soddisfazioni, però, inserisco nel tuo paragrafo anche un Ufo e un Luppi a caso per rovinarti il momento di gloria, siete sempre bellissimi.

Come ultimo, non per importanza, ringrazio mio fratello Matteo per avermi sem-

pre aiutato (anche a scrivere la tesi più figa di tutti) pur i nostri profondi alti e bassi: TVBXS.

Finisco iniziando delle frasi a caso con. Oltretutto. Inoltre. Invece. Ma però. Che mi trattengo dentro da tempo. Accenno uno GNI GNI di rito ma soprattutto concludo con un grazie, graziella e grazie al cazzo.