

ALMA MATER STUDIORUM – UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
CAMPUS DI CESENA
DIPARTIMENTO DI
INGEGNERIA DELL'ENERGIA ELETTRICA E DELL'INFORMAZIONE
"GUGLIELMO MARCONI"

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN INGEGNERIA BIOMEDICA

Il segnale di bioimpedenza per il monitoraggio remoto
multiparametrico dei pazienti affetti da COVID-19:
il sistema MySIGN

Tesi in
Bioingegneria della Riabilitazione LM

Relatore
Chiar.mo Prof. Lorenzo Chiari

Presentata da
Luca Bulzoni

Correlatrici
Ing. Serena Moscato
Ing. Elena Borelli

Anno Accademico 2020/2021

Sommario

Abstract	1
Introduzione	2
Capitolo 1. Coronavirus Disease 2019	4
<i>Patologia e numeri del contagio</i>	4
<i>Rischio infettivo e sorgenti di contagio</i>	6
<i>La situazione in Italia</i>	8
<i>Stato dell'arte per la diagnostica ed il monitoraggio: il problema dell'assistenza a distanza</i>	10
<i>Telemedicina e assistenza a distanza</i>	14
Capitolo 2. Progetto MySIGN: fondamenti ed obiettivi	17
<i>Impedenza</i>	17
<i>Bioimpedenza e proprietà elettriche dei tessuti biologici</i>	19
<i>Tessuti biologici: caratterizzazione elettrica</i>	24
<i>Stato dell'arte nella valutazione dell'impedenza in campo medico</i>	27
<i>Impedenza transtoracica e insufficienza cardiaca</i>	30
<i>Dispositivo MySIGN: idea e componenti principali</i>	32
<i>Segnali e indici di corredo</i>	36
Capitolo 3. Materiali e metodi	38
<i>EGM</i>	38
Struttura e componenti	39
Posizionamento degli elettrodi	40
Circuiti di misura e piedinatura del connettore.....	42
Misurazione di ITI e funzionamento del sistema	44
<i>EVAL-ADAS1000</i>	45
Componenti hardware	45
ADAS1000 Evaluation Software	48
Circuiti di misura e configurazione del sistema	56
Cavo paziente e piedinatura	62
Posizionamento degli elettrodi	65
<i>Fantoccio in gelatina alimentare</i>	66
<i>Prove sperimentali</i>	67
<i>Analisi</i>	71
Analisi di varianza a due vie per misure ripetute	71
Analisi di ripetibilità e riproducibilità Gage R&R	72
<i>Algoritmi</i>	76
Algoritmo valutazione impedenza.....	76
Algoritmo RR.....	77
Algoritmo valutazione QT.....	78
Capitolo 4. Risultati	82
<i>EGM</i>	82
Task S, FL, EL	82

Analisi ANOVA a due vie per misure ripetute.....	85
Analisi di ripetibilità.....	86
Misure di impedenza su fantoccio.....	87
Box di calibrazione.....	88
<i>MySIGN – caratterizzazione della deriva.....</i>	<i>89</i>
Task S, FL, EL.....	89
Misure di impedenza su fantoccio.....	91
Acquisizioni lunghe.....	93
<i>MySIGN – misure in configurazione finale.....</i>	<i>95</i>
Task S, FL, EL.....	95
Misure di impedenza su fantoccio.....	97
Acquisizioni lunghe.....	99
Box di calibrazione.....	101
<i>Algoritmi.....</i>	<i>102</i>
Frequenza respiratoria RR.....	102
Intervallo QT.....	103
Capitolo 5. Discussione	105
<i>EGM.....</i>	<i>105</i>
Task S, FL, EL.....	105
Analisi ANOVA a due vie per misure ripetute.....	105
Analisi di ripetibilità.....	106
Misure di impedenza su fantoccio.....	107
Box di calibrazione.....	108
<i>MySIGN – caratterizzazione della deriva.....</i>	<i>108</i>
Task S, FL, EL.....	108
Misure di impedenza su fantoccio.....	109
Acquisizioni lunghe.....	110
<i>MySIGN – misure in configurazione finale.....</i>	<i>111</i>
Task S, FL, EL.....	111
Misure di impedenza su fantoccio.....	112
Acquisizioni lunghe.....	112
Box di calibrazione.....	113
<i>Algoritmi.....</i>	<i>114</i>
Frequenza respiratoria RR.....	114
Intervallo QT.....	114
Capitolo. 6 Conclusioni.....	116
Indice delle figure	120
Indice delle tabelle.....	123
Indice delle Fonti: Bibliografia e Sitografia	124

Abstract

Il CoViD-19, infezione dell'apparato respiratorio causata dal virus SARS-COV-2, può indurre una congestione polmonare acuta caratterizzata da dispnea, bassa saturazione di ossigeno e, spesso, infiltrazioni di liquido nei polmoni.

In letteratura sono presenti diversi studi sul monitoraggio della congestione polmonare, seppur di diversa eziologia, per mezzo del segnale di bioimpedenza transtoracica.

Questa grandezza quantifica la resistenza opposta dai tessuti al passaggio di una minima corrente alternata che diminuisce in relazione al maggiore contenuto di liquido nel tessuto polmonare patologico. Il monitoraggio remoto dello stato polmonare del paziente CoViD-19 mediante bioimpedenza transtoracica rappresenterebbe una soluzione ottimale in termini di pervasività, semplicità di sistema, sicurezza dal contagio e non invasività.

Questo studio, inquadrato in un più ampio progetto regionale, MySIGN, si pone come obiettivo quello di caratterizzare il funzionamento di una scheda prototipale e individuare il setup sperimentale più idoneo per l'acquisizione dei segnali ECG e di bioimpedenza.

Per confermare le ipotesi sulla variazione di impedenza è stato scelto come gold standard un sistema commerciale (Edema Guard Monitor) del quale sono state valutate la ripetibilità e sensibilità nell'effettuare misure di impedenza. Vengono perciò riportate le principali soluzioni progettuali per l'acquisizione dei segnali bioimpedenziometrici ed elettrocardiografici, le relative elaborazioni e gli algoritmi che permettono di ricavare stime di frequenza respiratoria, battito cardiaco e intervallo QT. Tali informazioni saranno poi integrate con misure di temperatura ed SpO2 in modo tale da fornire al personale sanitario una panoramica completa dello stato del paziente.

La scheda di acquisizione verrà integrata nel dispositivo di telemonitoraggio del progetto MySIGN, il quale sarà impiegato in uno studio di sperimentazione clinica e successivamente andrà incontro all'iter di marcatura CE.

Introduzione

Il dilagare della pandemia da Coronavirus ha indotto la figura dell'ingegnere biomedico ad individuare soluzioni pratiche per contenere la diffusione del virus responsabile della patologia.

L'obiettivo principale del progetto MySIGN è quello di realizzare un sistema di telemonitoraggio multiparametrico indossabile che garantisca un'adeguata gestione, trattamento e monitoraggio dei pazienti CoViD-19 ospedalizzati, in primo luogo, e domiciliarizzati, in seconda istanza.

L'obiettivo di questo elaborato si colloca nel contesto delle attività del progetto MySIGN e consiste nello sviluppo di un sistema prototipale di acquisizione del segnale di bioimpedenza che sia sufficientemente sensibile alle variazioni della impedenza transtoracica osservabili sia in soggetti sani che in soggetti patologici, e di conseguenza possa fornire indici rilevanti per il monitoraggio del decorso del paziente affetto da CoViD-19 o da scompenso cardiaco.

Nel primo capitolo sarà presentata una panoramica della patologia illustrando alcuni aspetti principali come: la sintomatologia caratteristica dell'infezione, i numeri del contagio in Italia e nel mondo, le modalità di trasmissione ed i metodi impiegati in campo medico per la diagnosi, concludendo con un breve accenno al ruolo della telemedicina per l'assistenza medica a distanza.

Nel secondo capitolo saranno introdotti i concetti fondamentali necessari per comprendere al meglio l'idea fondativa del progetto MySIGN. Saranno perciò affrontati temi riguardanti il concetto di impedenza, concentrando l'attenzione principalmente sul ruolo della bioimpedenza e sulla caratterizzazione elettrica dei tessuti. Saranno di conseguenza presentate le tecniche diagnostiche che fanno uso di questa grandezza. Si verrà introdotti

al dispositivo MySIGN individuando la relazione che intercorre tra la fisiopatologia dell'infezione da Coronavirus e la patologia dello scompenso cardiaco. Saranno infine analizzati requisiti di progetto necessari ed i parametri che andranno a costituire l'intero sistema di telemonitoraggio.

Nel terzo capitolo saranno presentate le componenti principali del dispositivo commerciale Edema Guard Monitor (EGM), scelto come gold standard, e del sistema prototipale MySIGN. Si procederà successivamente con l'illustrazione dei metodi e dei circuiti di acquisizione utilizzati per valutare l'impedenza transtoracica e dei task ipotizzati per forzare modifiche sostanziali nelle caratteristiche elettriche del tessuto polmonare. Infine, saranno identificate le analisi per la valutazione dell'attendibilità del gold standard e gli algoritmi di elaborazione del segnale per ricavare i parametri di interesse necessari al monitoraggio.

Il quarto capitolo, contenente i risultati, riporta i dati acquisiti per la valutazione della ripetibilità del sistema EGM e per l'analisi di varianza dei task richiesti al paziente. Per quanto riguarda il dispositivo MySIGN i risultati saranno divisi principalmente in due parti, analizzando in primis la problematica della deriva e successivamente i miglioramenti del segnale di impedenza transtoracica ottenuti dalle modifiche della scheda di acquisizione e del cavo paziente.

L'elaborato proseguirà con una accurata discussione dei risultati presentati, delle problematiche e dei miglioramenti rilevati con lo stesso format utilizzato per l'esposizione dei risultati. Verranno di conseguenza tratte le conclusioni, presentate alcune osservazioni di carattere generale per il migliore utilizzo del sistema e anticipati gli obiettivi futuri di certificazione CE ed approvazione da parte del comitato etico.

Capitolo 1. Coronavirus Disease 2019

Patologia e numeri del contagio

Con il termine *Corona Virus Disease-19* (CoViD-19)¹ si identifica l'infezione del tratto respiratorio causato da un nuovo ceppo emergente di coronavirus, identificato dalla World Health Organisation (WHO)² con il nome *nuovo coronavirus del 2019 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2)*³ attribuito nel febbraio 2020 dall'International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)⁴.

Secondo quanto riporta la WHO, il virus è stato individuato per la prima volta a Wuhan, Cina, nel dicembre del 2019 [1].

Il Chinese Center for Disease Control and Prevention (CDC)⁵ ha prodotto un report distinguendo le manifestazioni cliniche del CoViD-19 secondo il grado di gravità [2]:

Patologia lieve (assenza di polmonite o polmonite lieve): 81% dei casi;

Patologia grave (dispnea, frequenza respiratoria >30/min, saturazione di ossigeno (SpO₂) < 93%, rapporto PaO₂/FiO₂ < 300, e/o infiltrazioni polmonari > 50% dalle 24 alle 48 ore): 14% dei casi;

Patologia critica (insufficienza respiratoria, shock settico, e/o disfunzione o insufficienza d'organo multipla): 5% dei casi.

I sintomi correlati al virus SARS-CoV2 non sono specifici e il quadro patologico può variare da: nessun sintomo (asintomatico) a polmonite grave

¹ **CoViD-19**: acronimo di *Corona Virus Disease-19* infezione del tratto respiratorio causato da *SARS-CoV-2* anche conosciuto come *nuovo coronavirus del 2019 (2019-nCoV)* o anche (*2019nCoV-ARD*).

² **WHO**: World Health Organisation, istituto specializzato dell'ONU per la gestione e la garanzia mondiale della salute.

³ **SARS-CoV-2/2019-nCoV/2019 nCoV-ARD**: acronimi identificativi del nuovo coronavirus del 2019 scoperto alla fine del 2019 e responsabile della patologia associata CoViD-19.

⁴ **ICTV**: International Committee on Taxonomy of Viruses è un comitato che autorizza e organizza la classificazione dei virus. sito: <https://ictv.global/taxonomy/>.

⁵ **CDC**: Chinese Center for Disease Control and Prevention è un'organizzazione tecnica governativa e nazionale specializzata in controllo e prevenzione delle malattie e salute pubblica.

e morte. I sintomi tipici [1] includono: febbre (87,9%), tosse secca (67,7%), affaticamento (38,1%), produzione di espettorato (33,4%), mancanza di respiro (18,6%), mal di gola (13,9%), mal di testa (13,6%), mialgia o artralgia (14,8%), brividi (11,4%), nausea o vomito (5,0%), congestione nasale (4,8%), diarrea (3,7%) ed emottisi (0,9%) e congestione congiuntivale (0,8%).

La maggior parte delle persone infettate presenta una patologia lieve e guarisce. Gli individui a più alto rischio di malattie gravi e morte includono persone di età superiore a 60 anni e quelli con patologie pregresse come ipertensione, diabete, malattie cardiovascolari, malattie respiratorie croniche e cancro. La malattia nei bambini sembra essere relativamente rara e lieve con circa il 2,4% dei casi segnalati totali tra individui di età inferiore a 19 anni. Una percentuale molto ridotta di persone di età inferiore ai 19 anni ha sviluppato una malattia grave (2,5%) o critica (0,2%).

Il quadro epidemiologico globale aggiornato all' 8 novembre 2020 non è dei più rosei: il numero globale di casi di COVID-19 è aumentato esponenzialmente, portando il totale dei casi positivi segnalati a quasi 52 milioni. Dato maggiormente sconcertante è quello dei decessi, i quali si attestano oltre 1,2 milioni da inizio pandemia.

L'Europa continua a registrare la maggior parte dei nuovi casi e decessi, negli ultimi 7 giorni rispetto all'8 novembre 2020 ha segnalato oltre la metà (54%) di tutti i nuovi casi e quasi la metà (47%) di nuovi decessi [3].

La “seconda ondata” porta in Italia un aumento sostanziale dei positivi, i quali sfiorano il milione di casi, con un incremento giornaliero stabile di circa 35.000 unità. I decessi tornano a crescere con lo stesso ordine di grandezza dei dati di marzo, toccando quota 41.500 con un incremento giornaliero di circa 300-400 casi [4].

Il tasso di letalità mondiale aggiornato all' 8 novembre 2020 si attesta attorno al 2,5% mentre quello inerente allo stato italiano si aggira intorno all'1,5% ma con un rapido incremento dovuto al dilagare dell'epidemia con un leggero ritardo rispetto all'andamento mondiale. Studi aggiornati ad agosto 2020 riportano una mortalità decisamente inferiore che si attesta tra lo 0,5% e l'1% dei casi, senza però tenere conto della massiccia diffusione correlata alla seconda ondata [5].

La situazione ospedaliera italiana aggiornata al 16 novembre 2020 vede un totale di circa 32500 pazienti positivi al virus SARS-CoV2 ricoverati e con sintomi a fronte invece di 682000 pazienti in isolamento domiciliare, positivi ma con scarsa necessità di ricovero [4]. Il totale degli attualmente positivi, di cui si è a conoscenza, in Italia si certifica attorno a 720000 unità in rapida crescita. Il dato maggiormente sconcertante è quello relativo alle terapie intensive, che vede quasi 3500 pazienti ricoverati con situazioni estremamente gravi ed un incremento stabile attorno alle 50-100 unità giornaliere.

Rischio infettivo e sorgenti di contagio

Da quanto riportato dalla WHO [6], le principali vie attraverso cui si trasmette il virus SARS-CoV2 prevedono il contatto diretto o indiretto con persone infette. I soggetti infetti iniziano ad essere contagiosi durante il periodo prodromico della malattia, ovvero a partire da quando compaiono i primi sintomi. Tale contagiosità si mantiene per tutto il periodo sintomatico e apparentemente anche per alcune settimane dopo la remissione, sebbene tali dati siano tuttora scarsamente definiti.

È possibile infettare mediante la saliva ed altre secrezioni respiratorie oppure attraverso le goccioline di saliva e muco, detti “droplets”, che risultano

eiettate dal momento in cui una persona infetta tossisce, starnutisce, parla o canta. Queste minuscole goccioline hanno un diametro approssimativo compreso tra 5 e 10 μm mentre le goccioline di diametro inferiore a 5 μm costituiscono gli aerosol. La trasmissione per mezzo di queste secrezioni respiratorie prevede perciò uno stretto contatto, inferiore alla distanza di un metro, con una persona infetta che mostra sintomi respiratori, mentre sta parlando o cantando. In questo caso, piccole quantità di droplets possono raggiungere bocca, naso ed occhi di un soggetto suscettibile all'infezione e comportarne il contagio [6].

Esiste anche un'altra modalità di diffusione del virus: la trasmissione per via aerea sotto forma di aerosol. In questo caso l'agente infettivo rimane sospeso nell'aria date le sue minime dimensioni (diametro < 5 μm). In particolare, la scarsa ventilazione degli ambienti interni in cui convivono persone infette e possibili persone suscettibili al contagio, può comportare una saturazione dell'atmosfera circostante con minuscole goccioline popolate dal virus. Queste possono, di conseguenza, essere inalate e condurre allo sviluppo di un'infezione nel ricevente.

Un'ulteriore possibilità di trasmissione dell'infezione è rappresentata dal contatto con fomi⁶. Le secrezioni respiratorie o i droplets espulsi da soggetti infetti raggiungono superfici e/o oggetti, contaminandoli. Soggetti suscettibili all'infezione possono di conseguenza entrare in contatto con l'individuo infetto con una modalità indiretta per mezzo del vettore fisico contaminato [6].

⁶ **Fomiti:** Si parla di fomi⁶ quando la fonte di contagio sia il contatto con materiale contaminato (aghi infetti, indumenti, asciugamani, materiale vario od altro) che passando dal malato al sano ne produce l'infezione. (*Significato Del Termine Fomiti | MEDICITALIA.It, n.d.*)

In diversi studi, attraverso metodiche di Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)⁷, sono state individuate, sulle superfici a contatto con pazienti infetti, piccole quantità di virus SARS-CoV-2 e/o RNA che lo costituisce. Il materiale biologico in questione può “sopravvivere” su queste superfici per periodi che vanno da ore a giorni, a seconda dell'ambiente (tenendo conto di fattori quali temperatura e umidità) e del tipo di superficie [1], [6], [7].

Sono presenti studi che supportano la possibilità di trasmissione con differenti altri metodi, quali contatto con feci, materiale biologico di altra provenienza o campioni biologici provenienti da soggetti infetti, [6].

Alla luce dei dati presentati, risulta evidente il rischio infettivo legato al dilagare dell'epidemia. Il contatto diretto tra i soggetti, così diffuso nei tempi in cui viviamo, risulta essere la modalità più rilevante tra quelle di trasmissione dell'infezione. La WHO suggerisce perciò il distanziamento sociale, l'utilizzo di mascherine per ridurre la possibilità di contagio diretto e indiretto e l'impiego di disinfettanti a base di alcool per sanificare gli ambienti, gli oggetti e soprattutto le mani.

La situazione in Italia

Solo in Italia, da inizio pandemia, sono stati rilevati 49382 casi tra gli operatori sanitari, registrando una mortalità dello 0,3% per un totale di 124 decessi come riporta l'Istituto Superiore di Sanità [8]. Questo dato risulta essere ancora più allarmante rispetto ai precedenti, poiché si evidenzia come sia difficile garantire una protezione e un corretto isolamento degli operatori

⁷ **RT-PCR:** Tecnica che consiste nella sintesi di un filamento di DNA completo a partire da un filamento di RNA detto stampo. Questa tecnica è largamente impiegata nella detezione di RNA virale che si basa sull'analisi dell'espressione genica.

sociosanitari durante lo svolgimento della propria mansione, andando a ridurre la già ridotta disponibilità di personale medico specializzato.

Analizzando in maniera più accurata la problematica epidemiologica all'interno delle strutture ospedaliere, possono essere evidenziati alcuni aspetti critici della gestione dei pazienti positivi e la necessità di identificare procedure e modalità di isolamento. È necessario garantire al personale sanitario, e ai pazienti, uno standard di sicurezza elevato, in modo da limitare il diffondersi dell'epidemia e il contatto con altri agenti patogeni provenienti dall'esterno, i quali potrebbero ledere sia la salute del paziente, già debilitato, sia la salute del personale sanitario.

Per limitare la diffusione del virus all'interno delle strutture sanitarie, sono stati identificati interi reparti CoViD-19. Questi sono stati dotati di tutto il necessario con l'obiettivo di limitare spostamenti e di conseguenza la contaminazione. Purtroppo, in diverse cliniche ciò non è stato possibile e di conseguenza, per limitare il contagio, sono stati soppressi tutti gli interventi e gli accertamenti non strettamente necessari.

La sanità pubblica, anche a causa di queste limitazioni, non è in grado allo stato attuale di garantire un'assistenza a tutti quei pazienti che ne avanzino la necessità, che siano positivi o non lo siano. Una tra le modalità con cui è possibile arginare il contagio è quello di permettere un monitoraggio a distanza del paziente, di conseguenza una strumentazione che faciliti il monitoraggio del paziente in isolamento senza, o quasi, alcun contatto con il personale sanitario pur garantendo standard di sicurezza e assistenza elevati, potrebbe rappresentare un valido alleato nel contrastare il dilagare della pandemia.

L'obiettivo finale del progetto MySIGN è quello di poter garantire il monitoraggio a distanza ed il necessario supporto ai pazienti, limitando le occasioni di contagio fra personale sanitario e pazienti.

Stato dell'arte per la diagnostica ed il monitoraggio: il problema dell'assistenza a distanza

Per limitare il dilagare della pandemia e renderla incontrollabile, la WHO sostiene una rapida diagnosi ed un isolamento immediato per i casi positivi [9]. Attualmente l'esame eseguito per la diagnosi di COVID-19 prevede l'utilizzo di Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (rRT-PCR) su campioni del tratto respiratorio, come il tampone nasofaringeo [2], che a seconda le modalità di raccolta presentano una sensibilità variabile, in media del 70%, pertanto i casi dubbi richiedono successivamente una valutazione clinico-strumentale in attesa di un re-test, con necessità di monitoraggio delle condizioni del paziente ed eventuali supporti farmacologici o ventilatori.

Il COVID-19 può manifestarsi con sintomi a livello multiorgano, pur presentandosi prevalentemente come una malattia respiratoria con alterazioni a livello del parenchima polmonare. Essendo tali alterazioni facilmente distinguibili attraverso lo studio radiologico, ad oggi ci si può avvalere dell'esame radiografico del torace (Chest X Rays, CRX) e della Tomografia Computerizzata (TC) toracica.

La TC rappresenta ad oggi il mezzo radiologico di elezione per diagnosticare la patologia in questione e seguirne il decorso [10]. La tomografia computerizzata è una tecnica di indagine radiodiagnostica collocata nella macroarea dell'imaging biomedicale, che fornisce rappresentazioni in sezione o tridimensionali della porzione corporea di interesse. La TC impiega radiazioni di tipo ionizzante, raggi X, i quali, investendo porzioni di tessuto, vengono attenuati. Grazie alle diverse misure di attenuazione dei raggi X, attraverso software dedicati, viene ricostruita l'anatomia interna del paziente con una risoluzione elevata ed una codifica dell'immagine in livelli di grigio. Questa metodica, seppur digitale, presenta un costo decisamente

elevato e la necessità di spostamento del paziente dal letto di ricovero alla sala preposta e adeguatamente schermata.

L'American College of Radiology (ACR) identifica nella sanificazione della struttura di tomografia computerizzata un fattore che può suscitare enormi difficoltà per le funzionalità dei Servizi di Radiologia [11]. Le necessità e i rischi sono molteplici in questo caso: innanzitutto lo spostamento ed il tragitto del paziente fino alla sala preposta alla TC, la successiva sanificazione totale dell'ambiente, la possibilità di contaminazione sia da che verso il paziente già fortemente debilitato e la scarsità di personale in cui versano le strutture ospedaliere rendono complicato l'impiego di questa tecnologia per fronteggiare adeguatamente la pandemia e garantire un equo trattamento dei pazienti.

L'ACR suggerisce perciò l'impiego dell'esame radiografico al petto CRX portatile, se e quando possibile, in modo tale da minimizzare i rischi di infezione da SARS-CoV-2, velocizzare le tempistiche e ridurre i costi.

L'esame CRX anche in clinostatismo e pur non offrendo reperti altamente specifici e una risoluzione peggiore rispetto alla CT, consente un primo triage dei pazienti, soprattutto in pronto soccorso. Può di conseguenza essere impiegato per indirizzare la diagnosi verso altre possibili cause di impegno parenchimale polmonare, diverse dall'infezione da COVID-19 e selezionare preliminarmente i pazienti sospetti. Inoltre, l'esame CRX al letto del paziente, nei ricoverati in degenza ordinaria e in terapia intensiva, è un valido strumento per il monitoraggio evolutivo della polmonite. La CRX è una metodologia di imaging biomedicale che fa anch'essa uso di radiazioni di tipo ionizzante ma, a differenza della tomografica computerizzata, ha un costo decisamente minore. È una metodica più semplice rispetto alla TC che produce proiezioni bidimensionali della porzione corporea investita senza processing del segnale di attenuazione dei raggi X. Ha una risoluzione

abbastanza elevata con una codifica dell'immagine a livelli di grigio ed un'area di scansione di circa 20x20cm. La CRX impiega dosi di radiazioni ionizzanti davvero contenute, pari a circa la quantità di radiazioni che investono una persona in dieci giorni e può di conseguenza essere impiegata ad ampio spettro e diverse volte senza produrre danni rilevanti al paziente [12].

Purtroppo questa tecnica di imaging risulta essere ottimale per ossa e metalli ma non per quanto riguarda i tessuti molli. Le lesioni polmonari tipiche della polmonite bilaterale causata dal virus SARS-CoV2, sebbene siano identificabili, risultano essere difficilmente visibili e spesso sfocate con il rischio di produrre falsi negativi.

L'ACR raccomanda comunque l'impiego di questa tecnica poiché spesso le lesioni, sebbene difficilmente identificabili, risultano essere bilaterali nel caso di patologia CoViD-19, aspetto che solitamente non si riscontra nel caso di polmoniti batteriche. Inoltre, come afferma il resoconto dell'Istituto Superiore di Sanità, una delle principali caratteristiche della polmonite da SARS-CoV-2 è l'alta frequenza di coinvolgimento polmonare periferico. Queste opacità periferiche tendono ad essere multifocali e sono identificabili mediante CRX [10].

Sono state proposte e velocemente impiegate soluzioni alternative tra le quali troviamo l'ecografia polmonare (Lung Ultra Sound, LUS) o ecografia del torace completa. Tale tecnica di imaging biomedicale ha il pregio di essere largamente utilizzabile senza bisogno di spostamento del paziente. Richiede però la prossimità dell'operatore e la mobilitazione del soggetto che, in ragione del rischio di contaminazione tramite droplets, può esporre il personale medico a rischio di contagio. È una tecnica largamente impiegata nelle terapie intensive per valutare l'efficacia delle manovre di pronosupinazione del paziente. È però necessaria un'adeguata disinfezione delle

apparecchiature per evitare la trasmissione inter-paziente. Infine, come in tutte le indagini ecografiche, è presente un grado di operatore-dipendenza sui risultati sia per ciò che riguarda la diagnostica che per la valutazione dell'evoluzione clinica. Il suo utilizzo è raccomandato per bambini e donne in gravidanza, come riportato dalle linee guida emanate nel documento congiuntamente prodotto da FISM (Federazione delle Società Medico-Scientifiche Italiane), SIRM (Società Italiana di Radiologia Medica) e SIUMB (Società Italiana di Ultrasonologia in Medicina e Biologia) [13].

In conclusione, ad oggi il gold standard per la diagnostica e il follow-up della patologia CoViD-19 rimane la tomografia computerizzata. Questa tecnica di imaging permette di valutare l'estensione della malattia, identificare eventuali altre patologie a livello polmonare e suggerire la necessità di ventilazione o di ossigeno supplementare nei pazienti con estensione limitata della patologia.

Tuttavia, rimane il fatto di non poter disporre in grande quantità di strumentazioni così complesse e costose in modo da garantire un equo trattamento e una rapida assistenza, è perciò stato necessario individuare validi strumenti sostitutivi che effettuino una prima selezione dei pazienti. Il rapido dilagare del virus SARS-CoV2 ha reso necessaria l'individuazione di metodi di diagnosi precoce in modo tale da poter tracciare la diffusione e porre in isolamento domiciliare i casi positivi identificati senza sottoporre tutti i casi sospetti ad un'indagine tomografica.

La WHO consiglia l'impiego della reazione a catena della polimerasi per individuare RNA virale appartenente al virus SARS-CoV2. Di conseguenza i soggetti positivi a questo test dovranno affrontare un periodo di quarantena, dal quale potranno uscire dopo un minimo di dieci giorni e successivamente ad un tampone con esito negativo.

I pazienti che necessitano invece di ricovero verranno, in base alle disponibilità delle strutture sanitarie, accolti e trattati secondo le linee guida emanate dalla WHO e riportate nel documento *“Prevenzione e risposta a COVID-19: evoluzione della strategia e pianificazione nella fase di transizione per il periodo autunno-invernale”* [14].

Per contrastare in modo opportuno l'epidemia, le uniche soluzioni implementabili nel breve periodo sono quelle dettate dalla WHO. Queste soluzioni sono state da subito attuate dai diversi Paesi in modo più o meno restrittivo e rapido. L'isolamento dei pazienti affetti gravemente dalla patologia viene meno dal momento in cui non sono più autosufficienti e necessitano di trattamenti farmacologici specifici, l'impiego di ventilatori e personale sanitario specializzato.

Affinché gli operatori sanitari possano svolgere la propria mansione sono state istituite linee guida per l'equipaggiamento e le dotazioni specifiche necessarie agli operatori per interagire e trattare i pazienti garantendo loro un'efficace protezione. Dai dati sul contagio degli operatori sanitari riportati precedentemente, si evince come queste protezioni siano state in gran parte vanificate da comportamenti scorretti, carenza di dispositivi di protezione individuale ma soprattutto da una difficile sanificazione totale degli ambienti e dei mezzi a loro disposizione

In questi ultimi anni, la ricerca sta muovendo i suoi primi passi nella direzione dell'assistenza a distanza dei pazienti o almeno per ciò che riguarda il monitoraggio di essi.

Telemedicina e assistenza a distanza

Con il termine Telemedicina viene indicata l'applicazione delle tecnologie informatiche e delle telecomunicazioni alla scienza medica.

Come riporta sul suo sito il Ministero della Salute [15], la Telemedicina nasce con l'obiettivo di garantire le risorse mediche sia di base che specialistiche, evitando spostamenti fisici a pazienti che non possono accedere direttamente ai servizi sanitari per difficoltà di varia natura. La Telemedicina può in particolare contribuire a migliorare la qualità dell'assistenza sanitaria, consentire la fruibilità di cure, servizi di diagnosi e consulenza medica a distanza, permettere il costante monitoraggio di parametri vitali, al fine di ridurre il rischio d'insorgenza di complicazioni in persone a rischio o affette da patologie croniche. Queste modalità di monitoraggio dei pazienti potrebbero garantire in modo efficace l'isolamento di quegli individui considerati a rischio o del personale sanitario, il quale sarebbe più protetto dall'esposizione ad eventuali organismi patogeni. L'assistenza a distanza, all'interno della struttura ospedaliera stessa o direttamente a domicilio del paziente, potrebbe garantire i requisiti necessari al contenimento dell'epidemia o comunque alla circoscrizione di essa.

Risultano evidenti quali debbano essere i passi dell'ingegneria biomedica, delle telecomunicazioni e della medicina per indirizzare l'assistenza dei pazienti a distanza, salvaguardando ogni singolo individuo. La Telemedicina non riguarda esclusivamente il paziente ma prevede, nella sua completezza, l'utilizzo di ausili di supporto formativo per gli operatori quali il teleconsulto, la trasmissione di esami diagnostici, il supporto psicologico a distanza sia dei pazienti che degli operatori.

Associato al termine Telemedicina si trova spesso quello del telemonitoraggio, ovvero quell'insieme di funzionalità che garantiscono ai pazienti di essere sempre sotto controllo pur non trovandosi direttamente nella struttura ospedaliera. Uno degli esempi migliori è sicuramente l'assistenza dei pazienti con dispositivi cardiaci impiantabili quali

pacemaker e defibrillatori. Questo approccio, già impiegato da tempo, si costituisce di tre step principali: prelievo ed invio di segnali clinicamente significativi da parte degli assistiti verso centri di assistenza/intervento; acquisizione, analisi e valutazione di tali segnali da parte del centro medico di servizio; attuazione di interventi presso gli assistiti realizzabili con modalità differenti a seconda dei casi.

Tra le altre applicazioni, risultano essere degne di nota il telemonitoraggio della dialisi, dei pazienti diabetici e quello perinatale.

In conclusione, uno degli obiettivi principali che ci si è posti nella realizzazione del dispositivo in esame è stato proprio l'implementazione di un sistema di Telemedicina che fosse in grado di acquisire differenti segnali di interesse medico, ne ricavasse dati informativi e li mettesse a disposizione del personale sanitario, garantendo perciò un'assistenza a distanza del paziente, dapprima ricoverato in una struttura ospedaliera e successivamente, con un progressivo sviluppo di ulteriori funzionalità, nell'abitazione del paziente stesso.

Capitolo 2. Progetto MySIGN: fondamenti ed obiettivi

Impedenza

L'impedenza è una grandezza fisica che quantifica la forza con cui un circuito elettrico o un mezzo generico, dielettrico, si oppongono al fluire della corrente. Questa è esprimibile nel campo complesso ed è pari al rapporto tra la tensione misurata ai capi degli elettrodi e la corrente nota iniettata (1).

La legge di Ohm definisce una stretta relazione tra la tensione, la corrente e la resistenza di un circuito. Il concetto di resistenza vede la sua generalizzazione in quello di impedenza dal momento in cui la corrente iniettata, e di conseguenza la tensione ai capi, risulta essere variabile nel tempo, spesso con forme d'onda sinusoidali (corrente alternata o AC).

Il numero complesso che definisce matematicamente l'impedenza è dato da due contributi, uno resistivo ed uno reattivo:

$$\frac{|V|}{|I|} = |Z| = |R + jX| \quad (1)$$

dove:

- R: resistenza, parte reale dell'impedenza, quantifica l'effetto dissipativo del mezzo in considerazione.
- X: reattanza, parte immaginaria moltiplicata per j, identifica quei fenomeni energetici di accumulo che si oppongono al cambiamento della corrente elettrica.

- Il modulo dell'impedenza, come già anticipato, è calcolato dal rapporto tra i valori efficaci di tensione e corrente, questo risulta essere pari a:

$$|Z| = \sqrt{R^2 + X^2} \quad (2)$$

Il reciproco di questa grandezza è detta ammettenza e quantifica quanto bene un circuito o un corpo siano in grado di condurre una corrente, perciò di facilitare il passaggio di essa.

La corrente elettrica alternata scorre attraverso il corpo o il tessuto, sottostando a diversi meccanismi fisici. Questa fluisce preferibilmente attraverso fluidi fisiologici, facilitata dal moto degli ioni dispersi. Il movimento è però contrastato dalla viscosità e da altri effetti, i quali possono essere modellati elettricamente come una resistenza. Quest'ultima è la grandezza che quantifica le proprietà dissipative di un corpo, ovvero maggiore è la resistenza, maggiore sarà la dissipazione di potenza da parte di esso. È possibile perciò identificarla come un'opposizione al normale scorrimento della corrente.

La corrente iniettata attraverso gli elettrodi caricherà le membrane cellulari ed altre superfici di interfaccia tissutale. Questo comportamento è modellabile elettricamente mediante l'impiego di condensatori: le cui armature rappresentano le superfici di discontinuità tissutale e il tessuto contenuto tra di esse costituisce un dielettrico.

Differenti resistenze e capacità potranno di conseguenza essere combinate, in serie o in parallelo, per modellare elettricamente un tessuto, un organo o un organismo.

Bioimpedenza e proprietà elettriche dei tessuti biologici

Con il termine bioimpedenza si identifica quella capacità dei tessuti biologici, che costituiscono anche il corpo umano, di impedire il passaggio di una corrente elettrica alternata iniettata per mezzo di elettrodi.

La bioimpedenza è una caratteristica molto variabile dei tessuti biologici. Essa dipende strettamente dalla frequenza della corrente iniettata e da grado di idratazione del tessuto in esame. Per comprendere meglio come essa possa essere modellata e soprattutto come poterla impiegare per diagnosi medica è necessaria l'identificazione delle caratteristiche conduttive del tessuto e della relazione che intercorre tra essa ed il contenuto di liquido interstiziale.

I tessuti organici si rivelano essere materiali fortemente disomogenei e anisotropi. Le caratteristiche elettriche dei tessuti sono state precisamente indagate e catalogate al variare delle frequenze della corrente di stimolazione [16]. Le frequenze di maggior interesse per l'analisi di bioimpedenza dei tessuti biologici, e di conseguenza anche per il presente elaborato, risultano essere quelle comprese tra i 10 e i 100 kHz [17].

Le cellule costituenti si presentano con forme fortemente irregolari e funzioni altrettanto diverse. Esiste una grande varietà nella conduttività e nelle proprietà elettriche dei diversi tessuti: dal tessuto liquido che scorre attraverso i vasi sanguigni, alla pelle, al gas nel tessuto polmonare e così via. Da un punto di vista elettrico, è impossibile considerare il tessuto come un materiale omogeneo.

L'impedenza del corpo umano è di per sé una quantità estensiva, la quale, come il peso o il volume, dipende dalle dimensioni del corpo in esame. Per caratterizzare al meglio un tessuto è necessario considerare, oltre alle caratteristiche estensive, anche grandezze intensive come le proprietà elettriche o la temperatura corporea. Le proprietà elettriche intrinseche di

maggior rilievo sono rappresentate sicuramente dalla conducibilità (σ) e dalla permittività (ϵ) del mezzo.

La conducibilità elettrica, o conduttanza specifica, è il reciproco della resistività elettrica e rappresenta la capacità di un materiale di condurre corrente elettrica. L'unità del Sistema Internazionale (SI) della conducibilità elettrica è il Siemens per metro (S/m). È una grandezza che identifica la quantità di corrente che fluisce attraverso un tessuto quando in questo è indotto un campo elettrico, essa risulterà perciò tanto maggiore quanto più saranno disponibili ioni liberi e tanto maggiore sarà il contenuto di liquido del tessuto stesso. È semplice porre in relazione inversamente proporzionale la resistenza di un tessuto biologico con la rispettiva conducibilità: l'aumento della seconda comporterà necessariamente una diminuzione della prima. Di seguito si farà uso del concetto di resistività ρ ($\Omega \cdot m$), reciproco della conducibilità σ , più intuitivo e usato rispetto al concetto della conduzione.

In elettromagnetismo, la permittività è una misura della polarizzabilità elettrica di un dielettrico, nel SI è identificata dall'unità di misura Farad per metro (F/m). Un materiale con elevata permittività polarizza maggiormente in risposta a un campo elettrico applicato rispetto ad uno con bassa permittività, immagazzinando così più energia nel materiale. In elettrostatica, la permittività gioca un ruolo importante nel determinare la capacità di un condensatore e definisce, in pratica, quanta carica può essere accumulata sulle sue armature. In campo biologico, definisce la quantità di carica che viene indotta alle interfacce tissutali o alle membrane cellulari in risposta alla presenza di un campo elettrico.

Conducibilità e permittività sono definite spesso, in ambito biologico, in termini di un modello parallelo equivalente, come mostrato in Figura 1, poiché i due processi elettrici (conduzione di corrente e accumulo di carica alle interfacce) avvengono indipendentemente e simultaneamente.

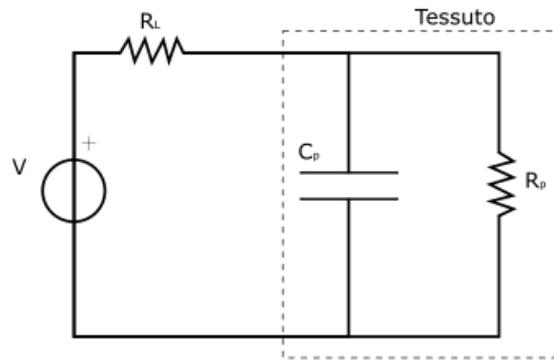


Figura 1 Modello parallelo conducibilità (Resistore) e permittività (Condensatore) di un tessuto.

La relazione tra le proprietà estensive di un circuito (resistenza e capacità) e le proprietà intensive di un materiale (resistività e permittività) può essere illustrata considerando un semplice esperimento in cui un campione di tessuto è posto tra due elettrodi di area A e distanza L .

La resistenza R_p (3) e la capacità C_p (4) del circuito parallelo equivalente, Figura 1, risultano essere strettamente correlate alla resistività e alla permittività relativa ϵ' (adimensionale) caratteristica del mezzo, tenendo conto della costante dielettrica del vuoto ϵ_0 , come è possibile evincere dalle formule (3) e (4)

$$R_p = \rho \frac{L}{A} \quad (3)$$

$$C_p = \epsilon \epsilon_0 \frac{A}{L} \quad (4)$$

Le caratteristiche elettriche dei tessuti biologici mostrano una elevata dipendenza dalla frequenza della corrente alternata iniettata [18]. Per

indagare al meglio la dipendenza della resistenza e della reattanza di un tessuto biologico, è necessario risalire al circuito equivalente serie dell'esperimento sopracitato, calcolando i termini:

- R_s : resistenza equivalente serie
- X : reattanza del circuito equivalente serie

$$R_s = \frac{R_p}{1+(2\pi f C_p R_p)^2} \quad (5)$$

$$X = \frac{-2\pi f C_p R_p}{1+(2\pi f C_p R_p)^2} \quad (6)$$

In questo modo è possibile descrivere l'impedenza di un tessuto come la somma in campo complesso di due contributi, uno puramente resistivo e uno reattivo, secondo l'equazione (7) semplificando il circuito equivalente di Figura 1 in quello di Figura 2.

$$Z = R_s + j X \quad (7)$$

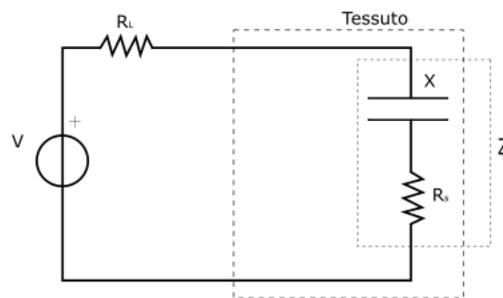


Figura 2 Circuito equivalente serie dell'impedenza di un tessuto.

Sostituendo (3) e (4) nelle equazioni (5) e (6), possono essere perciò ottenute le equazioni che caratterizzano la dipendenza della resistenza serie (8) e della reattanza equivalente (9) dalla frequenza di stimolazione f in seguito all'approssimazione, lecita, del denominatore a 1, essendo $2\pi f \epsilon' \epsilon_0 \rho \ll 1$ per la quasi totalità dei tessuti e per le frequenze rilevanti per l'analisi del segnale di bioimpedenza.

$$R_s = \frac{L}{A} \left[\frac{\rho}{1+(2\pi f \epsilon' \epsilon_0 \rho)^2} \right] \approx \frac{L}{A} \rho \quad (8)$$

$$X = \frac{-L}{A} \left[\frac{2\pi f \epsilon' \epsilon_0 \rho^2}{1+(2\pi f \epsilon' \epsilon_0 \rho)^2} \right] \approx \frac{-L}{A} [2\pi f \epsilon' \epsilon_0 \rho^2] \quad (9)$$

Per poter comprendere rapidamente cosa comporta la dipendenza dalla frequenza, consideriamo un semplice caso di studio. Supponiamo una sospensione di cellule nei fluidi interstiziali, le membrane cellulari possono essere modellate come condensatori ad elevata capacità con un minimo contributo conduttivo rispetto al fluido che circonda le cellule, il quale risulta essere ricco di ioni e di conseguenza una bassa resistenza. A bassa frequenza, quando la corrente può essere ritenuta costante (DC), essa passa attorno alle cellule, evitandole e fluendo facilmente nel liquido interstiziale.

Aumentando la frequenza della stimolazione invece, il termine capacitivo delle membrane cellulari diviene irrisorio, lasciando passare le rapide oscillazioni e facendo fluire di conseguenza la corrente attraverso le cellule stesse, come è possibile apprezzare dalla Figura 3.

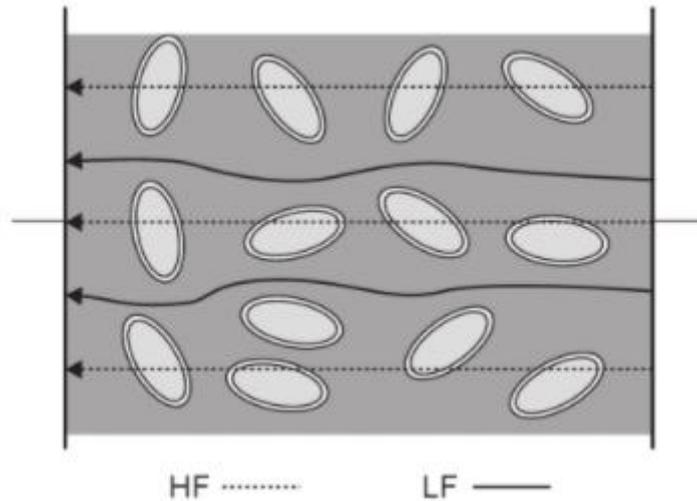


Figura 3 Tragitto della corrente in un tessuto, (-) Bassa frequenza, (...) Alta frequenza. [13]

In conclusione, è possibile affermare che la bioimpedenza è rappresentata principalmente da due termini: uno resistivo, che descrive le proprietà dissipative del mezzo, ed uno reattivo che ne descrive invece le proprietà capacitive e induttive. Osservando le formule (8) e (9), notiamo come queste due componenti siano dipendenti della frequenza, riflettendo questa proprietà nell'impedenza stessa. In pratica, la bioimpedenza riassume, nel campo complesso, le caratteristiche dielettriche del mezzo e caratterizza l'interazione del tessuto con un'eventuale corrente alternata iniettata, la capacità di opporsi al fluire di essa e la capacità di immagazzinare l'energia derivante.

Tessuti biologici: caratterizzazione elettrica

Nella pratica, è possibile osservare come l'impedenza dei tessuti, a frequenze rilevanti per l'analisi di bioimpedenza, sia quasi totalmente descritta dalla componente resistiva. Le componenti resistiva e reattiva variano con la frequenza, ciò deriva sia dai concetti espliciti precedentemente, per mezzo

delle formule (8) e (9), sia dalla dipendenza intrinseca della permittività e della conducibilità dalla stessa, [16].

In Figura 4, riportata come esempio della dipendenza della conduttività e della permittività dalla frequenza, è possibile osservare come la pelle abbia un'elevata impedenza a frequenze basse. Ciò è dovuto al fatto che la conducibilità rimane molto contenuta e i differenti strati cutanei si comportano come un condensatore, innalzando notevolmente la componente capacitiva rispetto a quella resistiva.

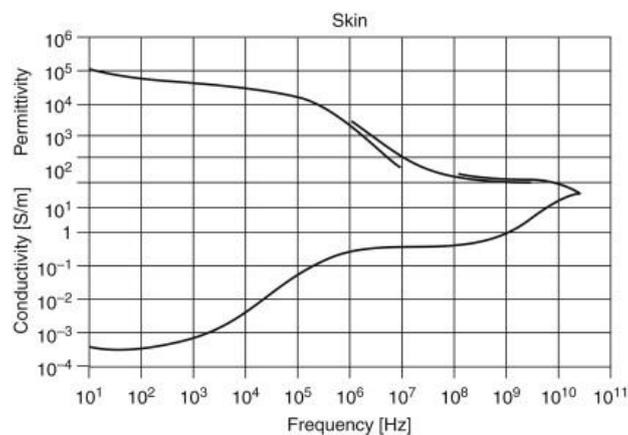


Figura 4 Comportamento in frequenza della permittività e della conducibilità di un tessuto (Pelle). From Gabriel et al. (1996b), by permission, [13].

Queste frequenze non risultano di interesse nella maggior parte delle applicazioni biomedicali, le quali fanno uso di frequenze più elevate.

Spostandosi verso frequenze maggiori, possiamo apprezzare una diminuzione del contributo capacitivo in funzione di una riduzione del valore della permittività elettrica relativa ϵ_r , la quale, essendo moltiplicata per la permittività elettrica del vuoto, $\epsilon_0 \cong 8,8542 \cdot 10^{-12}$ F/m, comporta una drastica riduzione della capacità C_p rispetto alla componente resistiva.

Questo comportamento risulta essere tipico dei tessuti biologici, di cui possiamo darne una rappresentazione generale e visiva attraverso la figura seguente (Figura 5) [19].

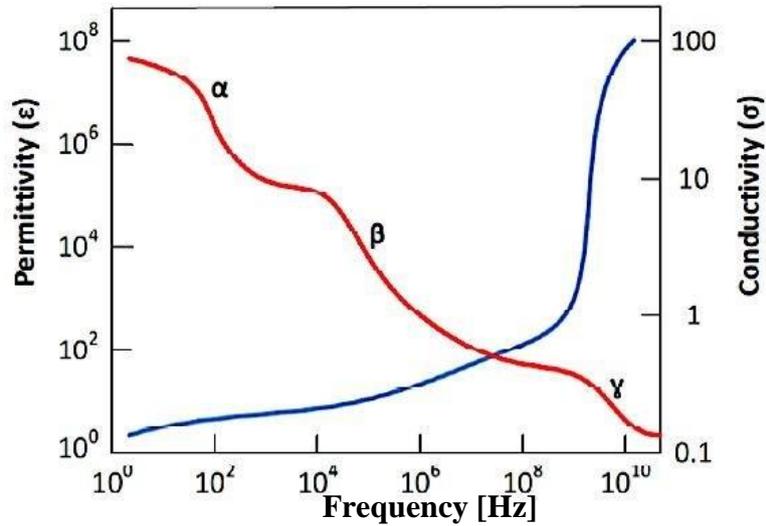


Figura 5 Andamento generale della conducibilità e della permittività di un tessuto biologico. [16]

A frequenze elevate, l'impedenza tissutale può essere perciò considerata completamente resistiva sia per la pelle che per altri tessuti, come mostrato dai dati contenuti in Tabella 1. In questa sono inoltre riportate le caratteristiche elettriche, permittività relativa e conducibilità, a due frequenze di stimolo differenti, per diversi tessuti di interesse [20].

Tabella 1 Proprietà dielettriche dei tessuti biologici. "IT'IS Database for thermal and electromagnetic parameters of biological tissues," Version 4.0, May 15, 2018, [17].

Tissutal source	50 kHz		1 MHz	
	Relative permittivity []	Conducibility [S/m]	Relative permittivity []	Conducibility [S/m]
Air	1.00E+0	0.00E+0	1.00E+0	0.00E+0
Water	8.46E+1	5.75E-10	8.46E+1	2.30E-7
Cartilage	2.76E+3	1.77E-1	1.39E+3	2.33E-1
Fat	1.63E+2	4.33E-2	5.08E+1	4.41E-2
Breast Fat	1.18E+2	2.49E-2	2.37E+1	2.58E-2
Muscles	1.01E+4	3.52E-1	1.84E+3	5.03E-1
Nerve	9.59E+3	6.93E-2	9.26E+2	1.30E-1
Blood	5.20E+3	7.01E-1	3.03E+3	8.22E-1
Bone (Cortical)	2.64E+2	2.06E-2	1.45E+2	2.44E-2
Bone (Cancellous)	6.13E+2	8.34E-2	2.49E+2	9.04E-2
Skin (Dry)	1.13E+3	2.73E-4	9.91E+2	1.32E-2
Lung (Deflated)	8.53E+3	2.62E-1	1.17E+3	3.34E-1
Lung (Inflated)	4.27E+3	1.03E-1	7.33E+2	1.36E-1

Dai dati qui riportati, è possibile inoltre intuire alcuni aspetti fondamentali che ricorreranno nella trattazione e saranno fondamentali allo scopo della realizzazione del progetto: il primo è sicuramente la grande differenza tra le proprietà dell'aria, dell'acqua distillata e del sangue dal momento in cui, se dovessero essere sostituiti vicendevolmente all'interno delle cavità alveolari e polmonari in generale, modificherebbero le caratteristiche elettriche totali del tessuto in esame; il secondo aspetto degno di nota riguarda la pelle, ovvero l'effetto capacitivo generato da essa quando vi è applicata una differenza di potenziale. Questo effetto, sommato all'accoppiamento capacitivo degli elettrodi in condizioni non ottimali, potrebbe comportare un innalzamento repentino e indesiderato dell'impedenza. Inoltre, è possibile apprezzare come effettivamente i fenomeni capacitivi vengano smorzati in favore di quelli resistivi all'aumentare della frequenza e risulti perciò lecita l'approssimazione dell'impedenza con una semplice resistenza dal momento in cui si faccia uso di oscillazioni superiori ai 45-50 kHz.

In conclusione, risulta evidente la dipendenza delle grandezze resistenza, reattanza e di conseguenza impedenza, da quelle intensive, resistività e permittività. Conseguentemente alle considerazioni esposte sin qui e valutando soddisfatti i requisiti di impiego di un'elevata frequenza di stimolazione, nel seguito, si farà riferimento alla bioimpedenza identificandola come una resistenza intrinseca del tessuto e della porzione corporea investita.

Stato dell'arte nella valutazione dell'impedenza in campo medico

La maggior parte delle applicazioni pratiche della teoria legata alla bioimpedenza e alla bioelettricità possono essere categorizzate in quattro gruppi principali: diagnostica, terapia, applicazioni laboratoriali in vitro ed ex vivo, valutazione del rischio e della percezione.

Le applicazioni sono strettamente legate all'elettrofisiologia del tessuto che si intende caratterizzare. Sebbene esistano alcune applicazioni per il corpo interamente considerato, come la bioimpedenziometria, la maggior parte delle applicazioni è correlata a organi specifici, ad esempio pelle, cuore e polmoni.

Tradizionalmente la bioimpedenza, e in generale l'iniezione di una corrente elettrica nel corpo, è stata impiegata in campo diagnostico. Esistono tuttavia rilevanti pratiche terapeutiche basate sulla tecnica di bioimpedenza, quali la stimolazione e l'elettroconversione.

Una delle applicazioni maggiormente conosciute e diffuse al giorno d'oggi è rappresentata sicuramente dalla Bioimpedenziometria, (Bioelectrical Impedance Analysis, BIA). Questo metodo è largamente utilizzato per stimare la composizione corporea, il contenuto di liquidi, e quantificare la massa grassa e la massa magra di un soggetto. Questa soluzione ha trovato un vasto impiego data la sua versatilità, basso costo e non invasività. Ad oggi esistono diverse applicazioni, viene ad esempio utilizzata per il monitoraggio di pazienti con gravi disfunzioni alimentari, sia in eccesso che in difetto, oppure nella medicina sportiva per il controllo dell'idratazione e l'ottimizzazione della dieta. Altre applicazioni di notevole interesse pratico sono rappresentate dal controllo e dalla modulazione dell'alimentazione artificiale in base agli squilibri elettrolitici e catabolitici in pazienti ricoverati in terapia intensiva, rianimazione o nefrologia, nella quale è impiegata inoltre per il monitoraggio e la personalizzazione del processo di dialisi.

In ambito clinico, la bioimpedenza è largamente utilizzata, poiché permette indagini non invasive di differenti porzioni corporee. Risultano di notevole interesse le seguenti applicazioni: la cardiografia ad impedenza (Impedance Cardiography, ICG), la tomografia ad impedenza elettrica (Electrical

Impedance Thomography, EIT) e la pneumografia ad impedenza toracica (Transthoracic Impedance Pneumography TIP).

La ICG è un'applicazione di grande rilievo clinico legata al monitoraggio non invasivo della dinamica cardiaca [21]. L'analisi dei segnali ICG viene utilizzata nella diagnosi di pazienti con malattie cardiovascolari. Dall'ICG è possibile ottenere una serie di parametri relativi alla funzione meccanica del cuore come il volume sistolico o la gittata cardiaca, [22]. Dalle misurazioni della bioimpedenza, e più specificatamente dall'analisi Pulse Wave Velocity (PWV), può essere stimata anche la rigidità arteriosa, la quale rappresenta un parametro di interesse nella diagnosi di situazioni di ipertensione, aritmia, ictus o altre patologie legate alla pressione cardiaca [23].

La EIT rappresenta un'altra applicazione degna di nota, utilizzata per ottenere immagini mediche di specifiche porzioni interne del corpo umano. Tale tecnica fa uso di correnti elettriche molto contenute, dell'ordine dei milliAmpere [17], le quali vengono applicate sulla superficie cutanea del soggetto ed i potenziali elettrici risultanti vengono registrati con array di elettrodi. Da queste misure di tensione è successivamente possibile ricostruire la distribuzione volumetrica interna della conducibilità e comporre immagini relative alla distribuzione dell'impedenza all'interno del corpo. Nonostante la bassa risoluzione, risulta essere di grande interesse soprattutto grazie alla non invasività e alla minima iniezione di corrente, il che rende il dispositivo estremamente pratico e impiegabile ad ampio spettro [24].

L'analisi TIP, anche nota come impedenza trans-toracica (Trans-Thoracic Impedance, TTI) rappresenta anch'essa una metodologia di grande rilievo. Questa tecnica, semplice ed economica, permette di valutare l'impedenza transtoracica e i cambiamenti della stessa legati all'attività respiratoria del soggetto. Tale metodologia fornisce dati utili sullo stato del sistema

respiratorio e consente di indagare importanti funzioni attraverso l'analisi della frequenza respiratoria, Respiration Rate (RR), e il Tidal Volume.

L'attività respiratoria comporta delle variazioni di forma, permittività e conducibilità (vedi Lung inflated e Lung deflated in Tabella 1) all'interno della cavità toracica, le quali si riflettono sulla variazione della TTI totale. Avendo imposto una corrente alternata di ampiezza e frequenza nota, le variazioni geometriche, strutturali e delle caratteristiche elettriche del tessuto saranno riflesse sulla variazione della differenza di potenziale misurata agli elettrodi, da cui poi è calcolata, attraverso la formula (1), l'impedenza.

La variazione dell'impedenza transtoracica è stata sfruttata in diversi studi, [25]–[27], per valutare la congestione polmonare in condizioni di scompenso cardiaco, in associazione con ulteriori parametri derivati dall'ecografia polmonare. In un altro studio, [28], volto all'individuazione di edema polmonari mediante misurazioni di TTI, sono stati ottenuti notevoli risultati sia per quanto riguarda il grado di correlazione con metodologie standard (CRX, TC), sia nel perfezionamento dell'algoritmo per individuare eventuali anomalie patologiche polmonari secondarie all'accumulo di liquidi. Questo sistema mostra grandi potenzialità dato il relativo basso costo, l'estrema praticità e la possibilità di essere integrato in sistemi indossabili.

Dalla letteratura analizzata risulta che l'impiego dell'impedenza per scopi diagnostici sia largamente impiegata per il monitoraggio di pazienti cardiologici con particolare attenzione alla patologia dello scompenso cardiaco.

Impedenza transtoracica e insufficienza cardiaca

L'Insufficienza Cardiaca (IC) o scompenso cardiaco, conosciuta anche attraverso gli acronimi derivanti dai termini inglesi Heart Failure (HF) o

Congestive Heart Failure (CHF), si verifica quando il cuore non è in grado di contrarsi opportunamente e di eiettare un bolo di sangue adeguato in circolazione sistemica. Tra i sintomi più comuni si annoverano fiato corto o sensazione di mancanza di fiato, stanchezza eccessiva, gonfiore alle gambe e spesso aumento indesiderato di peso dovuto ad un accumulo di liquido nel tessuto polmonare. Questo accumulo è spesso dovuto ad un'insufficienza cardiaca del lato sinistro del cuore il quale, non essendo in grado di contrarsi in modo corretto, comporta un ristagno (congestione) del sangue nel tessuto polmonare, provocando appunto i tipici sintomi sopracitati.

L'idea che costituisce le fondamenta dei metodi che fanno uso della bioimpedenza per monitorare lo scompenso cardiaco deriva proprio dall'accumulo di liquido. Il tessuto polmonare di un soggetto sano, a parità di impedenza dei tessuti circostanti, è caratterizzato da un'impedenza relativamente più elevata rispetto a quella di un soggetto con CHF. Il ristagno di un liquido in una porzione di tessuto più o meno porosa, come si mostra quello polmonare, può comportare una lenta ma inesorabile fuoriuscita del trasudato dal vaso sanguigno periferico senza possibilità di riassorbimento da parte dello stesso. Il liquido presente a livello alveolare, ricco di ioni e decisamente ad elevata conducibilità, sostituisce in parte l'aria presente all'interno, dando origine ai sintomi già citati. Inoltre, sarà responsabile, come ci dimostra la Tabella 1, di una riduzione drastica dell'impedenza del tessuto polmonare, la quale, a parità di impedenza dei tessuti circostanti, sarà apprezzabile attraverso una misura di bioimpedenza.

Il sistema Edema Guard Monitor (EGM), prodotto dall'azienda CardioSet, sfrutta la misura di impedenza transtoracica per quantificare, attraverso una formula brevettata [29], l'impedenza intratoracica (Intra-Thoracic Impedance, ITI). Mediante questo sistema, gli autori mirano a identificare una correlazione tra la diminuzione di impedenza e l'aumento della quantità

di liquido accumulato nei polmoni. Esso prevede l'apposizione di due set di tre elettrodi, rispettivamente uno sul torace e l'altro sulla schiena del paziente. In questo modo il dispositivo quantifica la ITI limitando i termini capacitivi di accoppiamento elettrodo pelle sottraendo alla misura di impedenza transtoracica quelle effettuate tra elettrodi vicini.

L'EGM risulta essere già stato testato in uno studio randomizzato controllato multicentrico [28], su 256 pazienti con scompenso cardiaco cronico. Lo studio era volto a validare le ipotesi secondo cui, con un efficiente controllo remoto della congestione polmonare tramite impedenza transtoracica, è possibile ridurre l'ospedalizzazione e l'incidenza di scompenso cardiaco acuto. Lo studio dimostra in effetti come il monitoraggio continuo dell'impedenza transtoracica ha permesso degli aggiustamenti più frequenti della terapia, il che ha portato ad una riduzione del numero di ospedalizzazioni e ad una relativa diminuzione della mortalità rispetto all'incidenza tipica della patologia.

L'Edema Guard Monitor è stato oggetto di altri studi clinici, in cui è stata valutata l'efficacia in termini di diagnosi precoce e approfondito l'aspetto sulla fattibilità di utilizzo per il monitoraggio remoto [25], [26], [30].

Dispositivo MySIGN: idea e componenti principali

Il CoViD-19 si presenta spesso con sintomi molto differenti nei casi lievi ma con caratteristiche comuni per i soggetti in condizioni gravi. In questo caso i pazienti necessitano spesso di supporto ventilatorio in relazione ad una saturazione di ossigeno molto bassa. Questa sintomatologia è causata da polmonite bilaterale, tipica dell'infezione da SARS-COV2, la quale, provocando un'inflammatione a livello polmonare, comporta la presenza di

un trasudato ematico ed un accumulo di liquido negli alveoli molto simile a quello generato dello scompenso cardiaco.

L'incremento della quota liquida complessiva comporta una riduzione dell'impedenza intratoracica, la quale si riflette sulla variazione della TTI e sarà perciò rilevabile per mezzo di una misura di bioimpedenza transtoracica.

In risposta allo sviluppo della sintomatologia e al progredire della patologia causata dal virus CoViD-19, ci si attende una diminuzione del valore dell'impedenza intratoracica rispetto al valore di baseline. Risulta di conseguenza lampante come una semplice misura di bioimpedenza transtoracica possa favorire il monitoraggio del decorso clinico di un paziente affetto da CoViD-19 o da scompenso cardiaco, individuare il miglioramento o il peggioramento delle condizioni e fornire uno strumento valido alla limitazione dell'epidemia. Di conseguenza questa forte relazione tra i sintomi dell'insufficienza cardiaca e dell'infezione polmonare legata al CoViD-19 ha portato allo sviluppo del progetto MySIGN.

L'obiettivo principale del progetto MySIGN è quello di realizzare un sistema di telemonitoraggio multiparametrico e indossabile che garantisca un'adeguata gestione, trattamento e monitoraggio dei pazienti ospedalizzati, in primo luogo, e domiciliarizzati, in seconda istanza. Si prefigge perciò di sviluppare un dispositivo in grado di fornire, a distanza, indici e parametri di interesse al fine di poter garantire agli operatori sanitari una ottimale protezione e ai pazienti un'adeguata assistenza, limitando di conseguenza il rischio di contaminazione, gli spostamenti non indispensabili e il dilagare della pandemia.

Lo scopo precedentemente descritto può essere scomposto in diversi obiettivi fondativi. Il sistema di telemonitoraggio progettato mira a rendere l'indagine della funzione respiratoria e dell'emodinamica periferica del

paziente una valutazione semplice e di routine, fornendo dati con frequenza programmabile o su richiesta dell'operatore sanitario.

Gli obiettivi a lungo termine della progettazione vedono una progressiva riduzione dell'occupazione dei posti di terapia intensiva e semintensiva in relazione al più efficace e frequente monitoraggio della congestione polmonare e della modulazione del supporto ventilatorio.

Potrebbe di conseguenza favorire, mediante l'implementazione di un protocollo domiciliare, una dimissione "protetta" anticipata rispetto agli attuali tempi di degenza, riducendo perciò l'indice di occupazione letti per COVID-19 e limitare la pressione sul tessuto sanitario ed economico degli stati. Il sistema ampliirebbe la disponibilità di nuovi dispositivi medici per il monitoraggio multiparametrico a distanza, incentivando così la ricerca nella direzione della telemedicina generale, ad oggi strettamente correlata alle patologie cardiache.

I presupposti su cui si basa l'implementazione dell'attuale dispositivo sono principalmente due: il primo è sicuramente di carattere clinico mentre il secondo deriva dall'esperienza tecnica del personale coinvolto.

I requisiti fondamentali per lo sviluppo, la produzione e il successivo impiego, in ambito ospedaliero e poi domiciliare, sono risultati essere stringenti e derivanti per lo più dalla necessità di un dispositivo pratico, intuitivo, indossabile. Dal mondo clinico vengono imposti spesso i requisiti più stringenti sia in termini di accuratezza di misura, sia in termini di praticità e intuitività di utilizzo. È stato perciò necessario avvalersi del personale tecnico sanitario per definire in fase di progetto quali fossero le condizioni da soddisfare. Ci si propone di conseguenza di sviluppare un sistema che effettui, con frequenza preimpostata plurigiornaliera, una valutazione sicura e non invasiva di parametri sensibili all'infezione e al suo decorso. Si è manifestata inoltre la necessità di un dispositivo indossabile che fosse in

grado di garantire l'adesione di elettrodi al paziente e condurre misurazioni in posizioni precise del torace in modo da identificare correttamente la ITI e limitare gli artefatti da movimento.

Il sistema di monitoraggio non può essere collegato alla rete elettrica ma deve essere assolutamente ricaricabile e garantire una consistente autonomia limitando l'intervento del personale tecnico sanitario e/o del paziente in una successiva condizione di isolamento domiciliare.

La misura di bioimpedenza viene corredata di altri indici clinici di interesse quali:

- La frequenza respiratoria RR: dedotta direttamente dai cicli respiratori rilevati nel segnale di bioimpedenza.
- L'intervallo QT e la frequenza cardiaca HR: dedotti dal segnale elettrocardiografico.
- La temperatura del paziente.
- La saturazione di ossigeno nel sangue (SpO₂).

Tra i requisiti di progetto troviamo sicuramente la necessità di dimensioni contenute delle componenti hardware e protocolli di comunicazione wireless in modo da non impedire movimenti e spostamenti del paziente, non inficiarne le già limitate capacità respiratorie senza prescindere dalla comodità.

La gestione dei dati rappresenta un altro arduo ostacolo alla realizzazione del progetto poiché gli indici raccolti devono essere trasmessi a distanza, attraverso protocolli specifici che garantiscano la privacy degli utilizzatori. Una volta individuato il giusto protocollo, i dati dovranno essere memorizzati in un database proprietario accessibile al personale medico attraverso un'interfaccia utente facile ed intuitiva.

Il dispositivo finale sarà perciò composto da un modulo di acquisizione dei segnali e degli indici clinici rappresentato dalla scheda EVAL-ADAS1000SDZ prodotta da Analog Devices e descritta in maggior dettaglio nel capitolo “Materiali e metodi”; una scheda ADZ che gestisca la comunicazione wireless con il server ospitante il database proprietario e che garantisca la privacy necessaria [31]; un database che raccolga e memorizzi i dati di interesse e risulti accessibile dal personale medico; un’interfaccia utente disponibile su desktop e smartphone che faciliti la programmazione e la lettura degli indici necessari alla prognosi.

I canali di acquisizione dei dati sono rappresentati da un cavo paziente dotato di elettrodi, i quali troveranno un posizionamento specifico grazie al supporto fornito da una cintura, e che dovranno essere in grado di avvertire le differenze di potenziale necessarie agli algoritmi di valutazione della ITI, della RR e dell’ECG implementati sulla scheda di acquisizione.

I segnali di temperatura e saturazione di ossigeno nel sangue saranno raccolti attraverso sensori specifici presenti nel dispositivo indossabile e forniranno un dato sufficientemente affidabile da non necessitare di ulteriore processing.

Segnali e indici di corredo

La temperatura è uno degli indici clinici più importanti per il monitoraggio delle condizioni fisiologiche e patologiche di un paziente. Questa viene mantenuta costante attraverso complessi processi di termoregolazione da parte dell’ipotalamo. Spesso accade che, in risposta a particolari stimoli come differenti attività ormonali o fattori esterni come infezioni batteriche o virali, la temperatura sia affetta da oscillazioni attorno al proprio valore medio, il quale si attesta sui 36,9°C. Se la temperatura misurata è oltre i 37°C

si parla di febbre [32]. Il metodo di monitoraggio di questo indice è ampiamente diffuso e conosciuto, la febbre rappresenta inoltre uno dei sintomi più largamente diffusi tra i pazienti affetti da CoViD-19 ed è un'informazione necessaria alla valutazione del decorso clinico, [1], [2], [6].

La saturazione di ossigeno capillare periferico (SpO₂) è un indice clinico di facile accesso per la valutazione della percentuale di saturazione di ossigeno del sangue. È spesso associato al monitoraggio dell'infezione da SARS-COV-2 poiché fornisce informazioni sullo stato polmonare, sulla presenza di infiammazione in questo tessuto e sull'efficienza degli scambi gassosi a livello alveolare [1], [8], [14].

La frequenza respiratoria rappresenta uno dei capisaldi nell'identificazione di patologie come l'arresto cardiorespiratorio o legate all'ambito cardio-polmonare in generale, può fornire informazioni rilevanti in ambito neuropsicologico, oppure nel monitoraggio dell'attività fisica del paziente [33]–[36]. La valutazione della frequenza respiratoria risulta pertanto di estremo interesse per il monitoraggio di pazienti affetti da CoViD-19.

Negli ultimi anni, si è affermato con sempre maggiore evidenza il ruolo pro-aritmico delle alterazioni della durata della ripolarizzazione ventricolare, rappresentata all'ECG di superficie dall'intervallo QT. Sul piano pratico questo indice è divenuto fondamentale in considerazione dell'ampio spettro di patologie ad esso correlate, [37], come ad esempio: la sindrome del QT lungo (LQTS), la sindrome del QT corto spesso associata a morte cardiaca improvvisa, la sudden infant death syndrome (SIDS) che identifica la morte improvvisa dei neonati in culla oppure l'infarto del miocardio. Questo indice, inoltre, rivela differenti informazioni anche a livello di squilibri elettrolitici, abuso di droghe e/o farmaci nel paziente.

Capitolo 3. Materiali e metodi

EGM

Il dispositivo Edema Guard Monitor (EGM), prodotto dall'azienda israeliana Cardioset, è stato scelto come gold standard per la validazione del segnale di bioimpedenza acquisito tramite la scheda in via di sviluppo.

Il dispositivo si basa su un principio elettrofisiologico molto semplice: esso fornisce una misura di ITI dedotta, attraverso una formula brevettata [29], dalla misura di TTI. Questa misura di impedenza mira a quantificare, nei pazienti affetti da scompenso cardiaco, la presenza di liquido a livello polmonare. Esso conduce delle misure assolute di impedenza, ma di maggior importanza clinica è la variazione di impedenza rispetto alla soglia iniziale, al fine ultimo di valutare il decorso della patologia.

Il sistema EGM è stato prodotto e testato in diversi studi con lo scopo finale di individuare una tecnica diagnostica non invasiva che faccia uso di onde elettromagnetiche non ionizzanti per il monitoraggio dei pazienti affetti da scompenso cardiaco. Come riportato in alcuni studi [25]–[28], volti alla validazione del metodo di misura del dispositivo e della tecnica di indagine clinica, il valore di bioimpedenza transtoracica è la risultante di due componenti principali: due volte l'impedenza di accoppiamento elettrodo-pelle e l'impedenza intratoracica ITI come illustrato nella Figura 6 [30].

L'impedenza intratoracica si attesta su valori nel range 57 ± 15 Ohm con un decremento, in condizioni patologiche, superiore al 12%. L'impedenza elettrodo-pelle invece rappresenta la componente più consistente, data le proprietà

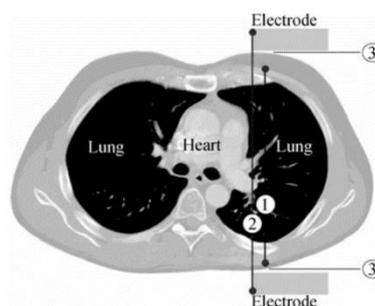


Figura 6 Impedenza intratoracica (1), impedenza transtoracica (2), impedenza accoppiamento elettrodo pelle (3). [25]

capacitive in gioco e i problemi di adesione, la quale presenta valori variabili tra 1050 – 1280 Ohm.

Il responsabile tecnico-scientifico del progetto ha deciso, insieme ai partecipanti al progetto, di acquistare il suddetto sistema in qualità di gold standard dati i seguenti fatti: presenza di documenti brevettuali e di documenti che ne attestassero la validità in ambito medico, evidenze scientifiche fisiopatologiche di congruenza tra le patologie di scompenso cardiaco e l'infezione causata dal virus SARS-CoV-2.

Struttura e componenti

Il dispositivo EGM si compone di tre parti principali e alcune di corredo per garantirne il corretto funzionamento:

- Sistema di misura con connettore standard DB-15 femmina integrato
- Cavo paziente per elettrodi a bottone con connettore standard DB-15 maschio
- Elettrodi a bottone standard da ECG
- Misuratore della larghezza del petto
- Posizionatore per gli elettrodi

Il dispositivo, presentato in Figura 7, è alimentato da una batteria ricaricabile a 3.2 V e non è permesso il collegamento simultaneo alla rete elettrica e al paziente, limitando perciò la possibilità di sovracorrenti indesiderate.



Figura 7 Dispositivo Edema Guard Monitor (Cardioset) e cavo paziente.

Esso conduce misurazioni di bioimpedenza transtoraciche nel paziente iniettando una corrente di entità minima pari a 1 mA in regime sinusoidale ad una frequenza di 100 kHz e misurando di conseguenza la differenza di potenziale agli elettrodi. Supponendo i termini capacitivi irrilevanti, come

riportato nel capitolo precedente sull'analisi della bioimpedenza e facendo riferimento alla formula (1), è possibile comprendere facilmente la conversione da tensione a impedenza (resistenza).

La corrente viene iniettata e di conseguenza la tensione misurata grazie ad elettrodi posti sul paziente e connessi al dispositivo per mezzo di un cavo paziente a sei connettori a bottone. Il blocco di connessione al dispositivo, identificato dalla sigla DB-15, rappresenta un tipo standard di connessione per cavi elettrocardiografici in cui la piedinatura interna è però realizzata ad hoc in funzione dell'architettura interna del dispositivo.

Posizionamento degli elettrodi

Il posizionamento degli elettrodi ha rappresentato uno dei punti cardine dello sviluppo del nostro prototipo prendendo spunto dalla configurazione elaborata dagli autori dell'EGM.

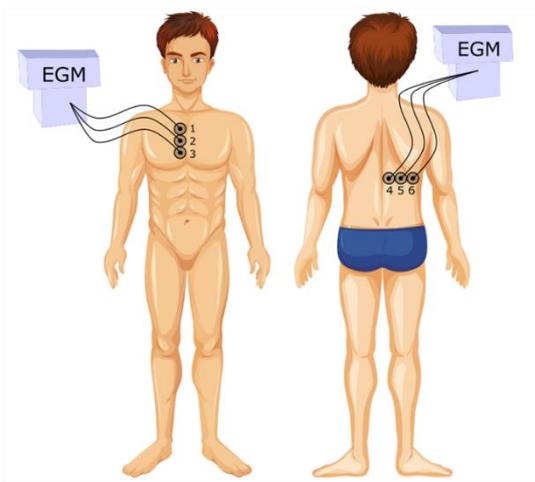


Figura 8 Posizionamento elettrodi Edema Guard Monitor.

Il sistema fa uso di due set di tre elettrodi ciascuno per effettuare la misurazione di interesse. Osservando la Figura 8, è possibile intuire la posizione di misura ideata e validata nel corso degli studi sopra citati. Il primo set di elettrodi {1, 2, 3} è posto in verticale sul lato destro dello sterno seguendo le seguenti specifiche:

- Porre il vertice superiore destro del posizionatore nella tacca soprasternale
- Il centro del primo elettrodo "1" deve essere posto di conseguenza al vertice sinistro inferiore del quadrato di posizionamento

- Il secondo ed il terzo elettrodo devono essere posti, in direzione discendente e parallela allo sterno, in successione sotto al primo.

Il secondo set di elettrodi {4, 5, 6} viene posto sulla schiena del paziente all'altezza della punta inferiore della scapola:

- Disegnare immaginariamente una linea perpendicolare alla colonna vertebrale e passante per l'estremità inferiore della scapola destra del paziente
- Porre il quarto elettrodo, come riportato in Figura 8, sulla linea appena tracciata e accanto alla colonna vertebrale, all'apice del muscolo lombare.
- Il quinto ed il sesto elettrodo saranno posti in successione, percorrendo la linea tracciata, subito accanto all'elettrodo 4, in direzione della scapola.

È possibile osservare, già a partire dalla Figura 8, come il dispositivo miri ad investire con una corrente in regime sinusoidale i tessuti della parte destra del torace del paziente, misurandone di conseguenza la tensione agli estremi. La scelta del posizionamento degli elettrodi sulla porzione toracica destra deriva dalla necessità di minimizzare gli eventuali disturbi generati dal torrente ematico dell'arco aortico e dalla contrazione cardiaca. Gli elettrodi potrebbero apparire in eccessiva quantità rispetto alla semplice misura descritta, in realtà ciò è necessario all'implementazione di una formula di derivazione dell'impedenza ITI partendo da una misura di impedenza TTI.

Circuiti di misura e piedinatura del connettore

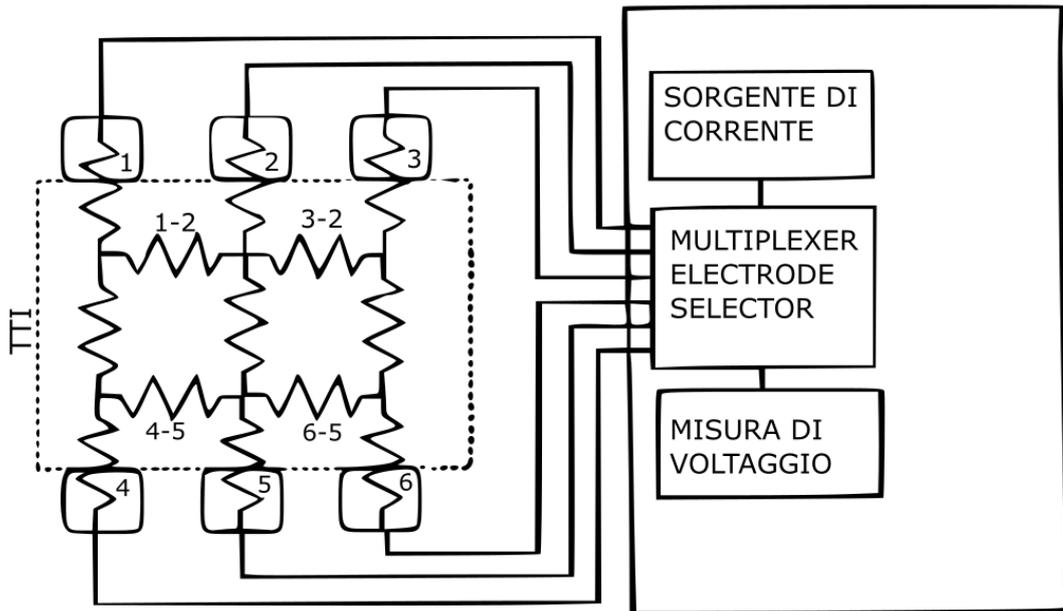


Figura 9 Circuito equivalente dell'impedenza transtoracica e componenti principali.

In Figura 9 e Figura 10, si riportano il circuito equivalente dedotto dal brevetto del dispositivo e i componenti principali, quali la sorgente di corrente sinusoidale a frequenza opportuna, il voltmetro ed un multiplexer per la selezione dei canali di interesse. Questi schemi mirano ad espletare la modalità di misura dell'impedenza intratoracica. Identificando gli elettrodi con i numeri dall'1 al 6, è possibile notare l'equivalenza con quanto riportato in Figura 8, che ne descrive il posizionamento. Osservando questo, è possibile far coincidere:

- Con i numeri da 1 a 6 le impedenze di elettrodo (elettrodi in generale)
- Coppie [x-y] impedenza pelle e tessuti circostanti
- ITI, in rosso, tutte le possibili configurazioni di impedenza intratoracica al variare degli elettrodi di misura
- TTI, in blu, tutte le possibili configurazioni di impedenza transtoracica al variare degli elettrodi di misura.

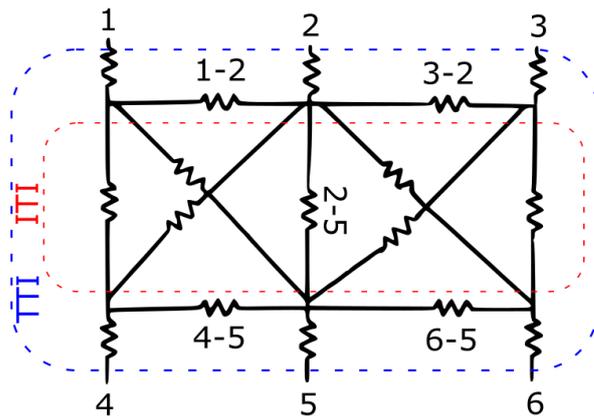


Figura 10 schema circuitale equivalente dell'impedenza tissutale e di accoppiamento elettrodo pelle.

Il dispositivo EGM prevede perciò l'impiego di un metodo preciso per la quantificazione dell'impedenza intratoracica. Partendo da una generica misura di impedenza transtoracica, ad esempio effettuata tra l'elettrodo 2 e l'elettrodo 5, è possibile

risalire alla bioimpedenza dei tessuti interni sfruttando la ridondanza degli elettrodi 1, 3, 4 e 6 per rimuovere le impedenze di accoppiamento elettrodo pelle.

La formula brevettata dagli autori [27], [29], [38], per ricavare l'impedenza intratoracica è descritta di seguito:

$$Z_{ITI} = Z_{TTI} - \frac{1}{2}(Z_{1,2} + Z_{3,2} - Z_{3,1}) - \frac{1}{2}(Z_{4,5} + Z_{6,5} - Z_{4,6}) \quad (10)$$

dove ricordiamo che i numeri fanno sempre riferimento a Figura 8 e Figura 9 e identificano gli elettrodi tra cui è effettuata la misura.

In termini pratici, il sistema cerca di quantificare l'impedenza intratoracica partendo da una generica misura di impedenza transtoracica sottraendo a questa le impedenze di accoppiamento elettrodo pelle e dei tessuti circostanti, ottenendo così una misura priva di deriva e che risenta in maniera sostanziale delle variazioni delle caratteristiche elettriche dei tessuti polmonari.

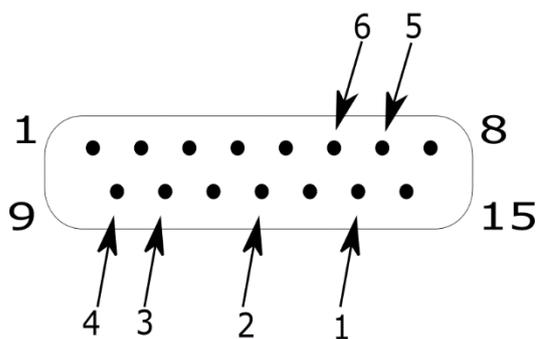


Figura 11 Piedinatura connettore dispositivo Edema Guard Monitor.

L'iniezione di corrente e la misura del segnale rispettivo sono effettuate mediante il cavo-paziente a 6 elettrodi. La piedinatura impiegata nel connettore DB-15 standard per segnale ECG segue quella illustrata in Figura 11. Nel

seguito risulterà essere di fondamentale importanza per la scelta della disposizione dei pin del connettore della scheda prototipale.

Il dispositivo, una volta acceso e connesso, impiega circa 15 secondi per effettuare la misura poiché il software necessita di cambiare alternativamente gli elettrodi di iniezione e di misura, in modo tale da misurare accuratamente tutte le componenti utili alla quantificazione dell'impedenza intratoracica.

Misurazione di ITI e funzionamento del sistema

All'accensione, il dispositivo prevede una decina di secondi per effettuare la valutazione della connessione del cavo paziente, alla fine di questo periodo è pronto ad acquisire.

Sono previste tre modalità di funzionamento:

- La prima prevede l'impiego del dispositivo in ambiente clinico con una programmazione standard in cui viene effettuata una misura ogni 30 minuti della durata di 30 secondi, dopo la quale il dispositivo entra in "sleep mode".
- La seconda consente di effettuare misurazioni dell'impedenza in modalità manuale. Premendo il tasto start la misura verrà effettuata e di conseguenza visualizzato il risultato sul display.

- La terza invece prescinde dalla connessione, tramite software proprietario, al PC e consente di effettuare una programmazione degli intervalli temporali desiderati.

Prima di poter effettuare le misurazioni desiderate, è necessaria la calibrazione dello strumento. Per effettuare questa operazione, viene fornito dalla casa madre un blocco appositamente realizzato, a impedenza nota, attraverso il quale testare il corretto funzionamento del dispositivo.

Una volta effettuata la misura, il dispositivo restituisce sul display il valore di impedenza espresso in Ohm, la data e l'ora.

La prima misurazione effettuata costituisce il riferimento rispetto al quale verrà fornita la variazione in percentuale delle valutazioni successive, a meno che la memoria non venga resettata spegnendo il dispositivo.

A partire dalla seconda misura saranno perciò disponibili, sul display oppure tramite PC, le misurazioni effettuate e le variazioni percentuali rispetto alla prima misura.

EVAL-ADAS1000

Componenti hardware

EVAL-ADAS1000SDZ è un kit di raccolta dati che integra sulla propria scheda due chip ADAS1000 [39]–[41].

Questo kit fornisce tutte le componenti necessarie al corretto funzionamento del chip ADAS1000, il quale implementa algoritmi di elaborazione dei segnali prelevati mediante i circuiti della scheda in cui risiede.

Il kit EVAL-ADAS1000SDZ, come è possibile osservare in Figura 12, è costituito da alcune componenti principali, quali:

- Connettore e scheda di comunicazione SDP
- Connettori (J7 o J9) per l'alimentazione della scheda di acquisizione

- ADAS1000 MASTER e ADAS1000 SLAVE
- DB-15 connettore standard per ECG (J1)
- Circuiti supplementari per l'estrazione del segnale di bioimpedenza polmonare
- Switch, o interruttori, indicati con "LK#" negli schemi circuitali

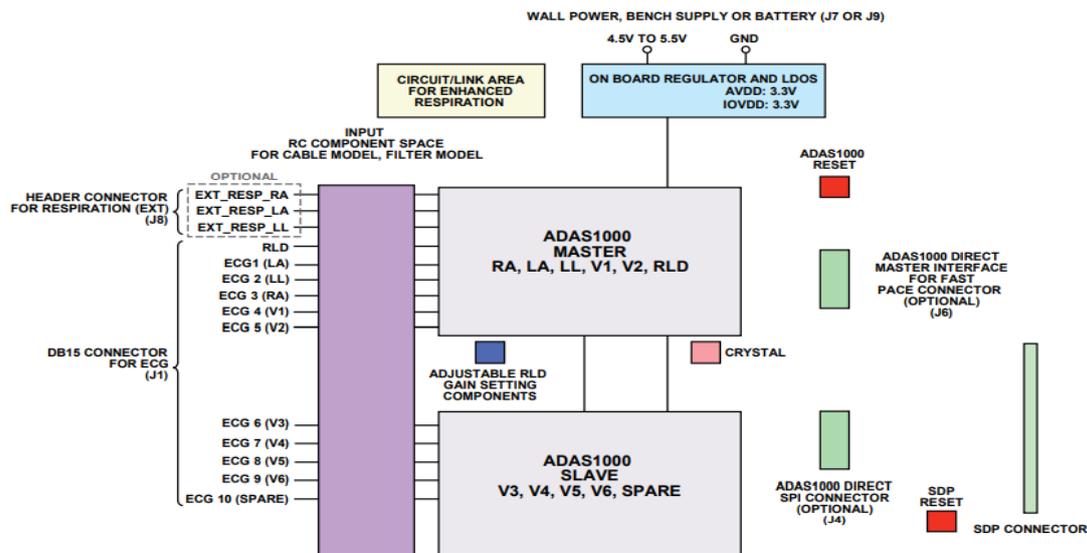


Figura 12 Diagramma a blocchi del kit EVAL-ADAS1000SDZ.

Il protocollo di comunicazione necessario alla programmazione del dispositivo tramite PC e la gestione dei dati è gestito attraverso moduli di comunicazione denominati schede SDP (System Development Platform). Il modulo selezionato per questa evaluation board è il modello EVAL-SDP-CB1Z, la quale è connessa mediante il connettore "SDP CONNECTOR". In alternativa, è possibile abilitare la comunicazione, la programmazione e lo scambio di dati, tramite SPI (Serial Peripheral Interface), connettendosi alla scheda attraverso il connettore J4.

Nel nostro caso, come mostrato in Figura 13, la comunicazione è garantita da una scheda SDP a livello prototipale connessa ad una semplice porta USB.

In un secondo momento, la scheda SDP sarà sostituita da una scheda che permetta la comunicazione wireless con il server realizzato ad-hoc per il progetto in questione.

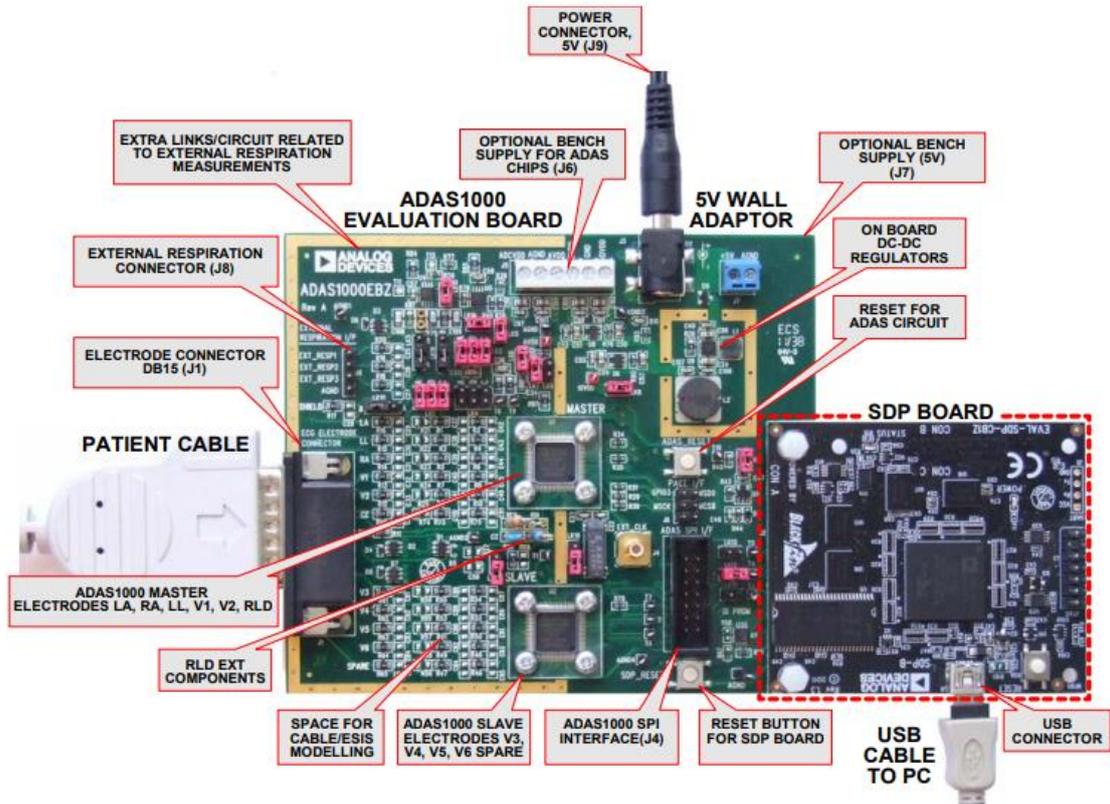


Figura 13 Particolari EVAL-ADAS1000SDZ e scheda SDP.

Il kit di raccolta dei segnali necessita di alimentazione ad un voltaggio compreso tra i 4.5 e i 5.5 V e corrente pari a 250 mA, questa può essere fornita, per mezzo del connettore J9, mediante il trasformatore fornito dalla casa produttrice, connesso opportunamente alla rete elettrica, oppure tramite una batteria dedicata di pari caratteristiche. L'implementazione del prototipo vede l'impiego della rete elettrica come precedentemente descritto mentre nel sistema finale verrà predisposta una batteria opportunamente dimensionata.

Il chip ADAS1000 MASTER, osservabile al centro della Figura 13, rappresenta l'“encefalo” del sistema di misura. Questo piccolo componente è in grado di misurare, attraverso opportuni circuiti di condizionamento, il

segnale ECG, l'impedenza toracica, gli artefatti da stimolazione (pacing) e lo stato di attivazione dei leads. Esso è predisposto per fornire all'utilizzatore diverse informazioni sul segnale elettrocardiografico e di bioimpedenza del sistema a cui sono applicati gli elettrodi. Attraverso il connettore J1 e i circuiti indicati in Figura 13, il chip acquisisce i segnali provenienti dal paziente e fornisce in output un vettore di dati a lunghezza e frequenza programmabile.

La sua bassa potenza e le dimensioni ridotte rendono questa evaluation board adatta ad applicazioni portatili, indossabili e alimentate a batteria. Inoltre, come riportato dalla casa produttrice [40], [41], le elevate prestazioni e personalizzazioni possibili lo rendono adatto a sviluppo di dispositivi di fascia alta.

Il connettore J1 rappresenta la via di accesso dei dati alla scheda e prevede l'impiego di un cavo-paziente opportuno e descritto nel seguito della trattazione. Per questo connettore passano, seguendo una specifica piedinatura, i segnali degli elettrodi di misura e le correnti iniettate dalla scheda. I segnali provenienti dal cavo paziente vengono poi amplificati e condizionati all'interno della scheda secondo percorsi prestabiliti e modificabili in fase di prototipazione prima di giungere al chip, ADAS1000 MASTER, dedicato al filtraggio e all'analisi vera e propria.

Gli switch, osservabili in Figura 13 in alto a sinistra, sono particolari interruttori impiegati per modificare il tragitto circuitale dei segnali acquisiti e della corrente iniettata. Questi identificano, per costruzione, circuiti aperti sulla scheda prototipale e possono essere chiusi mediante l'utilizzo di jumper specifici inseriti tra i pin di interesse.

ADAS1000 Evaluation Software

Il kit di raccolta dei dati è fornito da Analog Devices corredato di un software proprietario dedicato, ADAS1000 Evaluation Software, e specificamente

orientato alla visualizzazione, la programmazione e la raccolta dei dati [40], [41].

Questa semplice interfaccia utente, disponibile solamente per Windows XP SP2, Windows Vista oppure Windows 7, consente di accedere, in lettura e in scrittura, a tutti i registri del chip ADAS1000 permettendo la programmazione a basso livello della scheda. Attraverso il software sono possibili diverse azioni di interesse:

- abilitare circuiti di interesse, come ad esempio quelli della respirazione,
- definire le caratteristiche della corrente da iniettare, come l'ampiezza e la frequenza,
- controllare gli stadi di preamplificazione e guadagno del segnale in ingresso dagli elettrodi,
- registrare dati provenienti dalla scheda con frequenza e durata variabili,
- osservare in streaming online i segnali registrati dalla scheda.

L'interfaccia presenta, sulla schermata iniziale (Figura 14), diverse funzionalità, le quali divengono accessibili una volta assicurata la connessione della scheda tramite porta USB 2.0 ed un periodo di circa 30 - 40 secondi di boot sequence.

Il valore della casella di testo "Eval Mode", posta in alto a destra in Figura 14, comunica all'utente se la connessione sia andata a buon fine oppure no. Nel caso il valore sia "Dual" allora è sottointesa la corretta comunicazione della scheda e la conseguente presenza dei due chip: ADAS1000 MASTER e SLAVE.

Pur presentando diverse limitazioni, la schermata principale consente di accedere, mediante un click del mouse sui bottoni a destra, a diverse operazioni di interesse come illustrato in Figura 14.

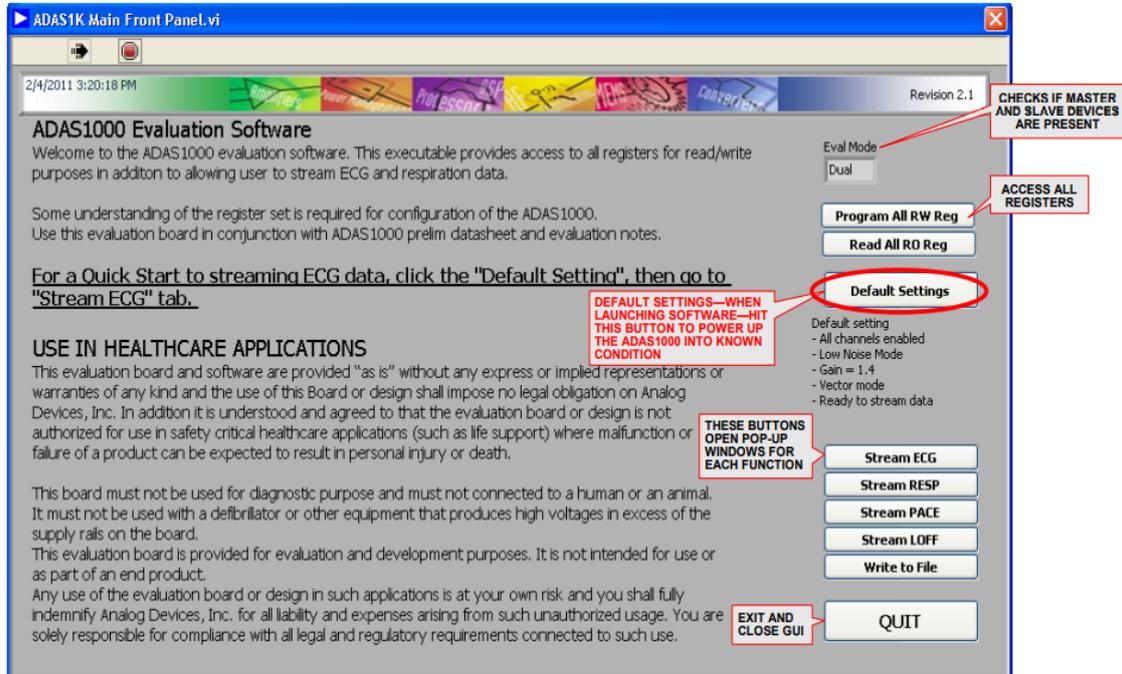


Figura 14 Interfaccia utente ADAS1000 Evaluation Software, schermata iniziale.

Partendo dall'alto e proseguendo in direzione discendente è possibile accedere alle schermate, o effettuare direttamente azioni di:

- Program All RW Reg: programmazione dei registri dei chips ADAS1000 presenti sulla scheda.
- Read All R0 Reg: stampa e memorizzazione dei registri e delle impostazioni attuali in file di testo .txt.
- Default Settings: impostazione dei registri di default, questa azione è sempre richiesta all'avvio del software e/o della scheda, primo di ogni utilizzo, per verificare e abilitare la comunicazione in condizioni standard con il chip ADAS1000. Le impostazioni di default sono riportate subito sotto al bottone di interesse.

- Stream ECG/RESP/PACE/LOFF: visualizzazione di segnale ECG/respiratorio/artefatti da pacing/attivazione dei leads
- Write to File: memorizzazione dei dati raccolti dalla scheda, con frequenza e durata variabili, senza possibilità visualizzazione in streaming.
- QUIT: Conclusione delle operazioni, disconnessione dalla scheda e chiusura della schermata di interfaccia.

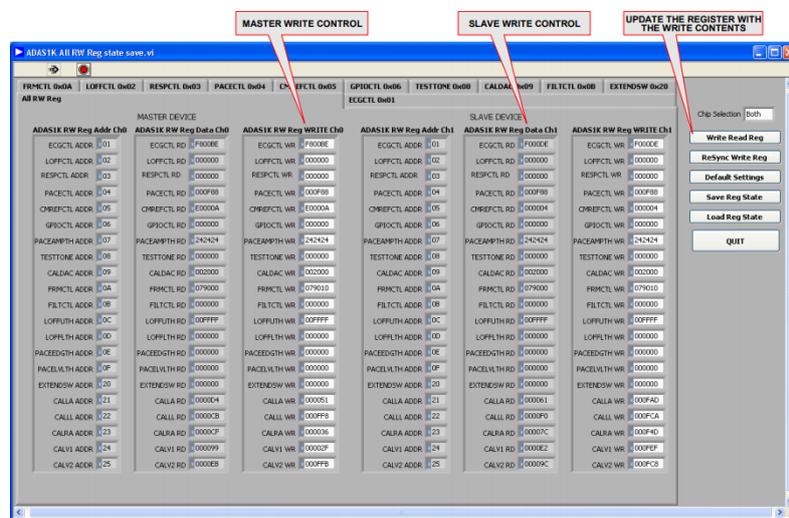


Figura 15 Schermata per accedere, in lettura o scrittura, ai registri del chip ADAS1000.

La schermata adibita all'accesso, in scrittura o lettura, dei registri si presenta come illustrato dalla Figura 15.

Tramite questa finestra di dialogo è possibile programmare i chips ADAS1000 sia MASTER che SLAVE accedendo alle locazioni di memoria opportune come indicato in Figura 15. A fianco alle caselle di testo contenenti i valori dei registri, sulla destra della finestra, è possibile effettuare diverse operazioni tramite i bottoni predisposti. Le tre funzioni di maggiore interesse riguardano la scrittura e la lettura dei registri, effettuate mediante il primo bottone (Write Read Reg), il caricamento delle modifiche apportate ai registri o sincronizzazione, tramite il secondo bottone (ReSync

Write Reg), oppure l'impostazione delle condizioni iniziali di default per mezzo del terzo bottone (Default settings).

Di fondamentale importanza sono le finestre a pop-up aperte tramite i bottoni (Stream ***) riportati nella schermata in Figura 12 in basso a destra. Di seguito sono di conseguenza riportate le schermate principalmente utilizzate per il test del dispositivo e per la verifica delle modifiche apportate.



Figura 16 Stream ECG, ADAS1000 Evaluation Software.

In Figura 16 è possibile osservare la finestra di monitoraggio del segnale elettrocardiografico elaborato dalla scheda. I segnali visualizzati sono ottenuti da una riorganizzazione a livello hardware delle differenze di potenziale misurate sul soggetto, questi segnali non rappresentano direttamente i dati grezzi. Infatti, osservando la Tabella 3, è possibile risalire alle formule di derivazione dei segnali riportati in alto a destra in Figura 16. La finestra di Stream ECG consente inoltre un dialogo rapido con il chip ADAS1000 riportando, sulla destra, alcune funzionalità di interesse senza il bisogno di ricorrere alla programmazione dei registri. Da questa schermata è possibile selezionare solo i leads di interesse, le frequenze di campionamento, i guadagni e infine predisporre, se necessari, particolari filtraggi.

La schermata di streaming online di maggiore interesse, per quanto concerne questo elaborato e la prototipazione del dispositivo in generale, è rappresentata da quella di monitoraggio della respirazione.

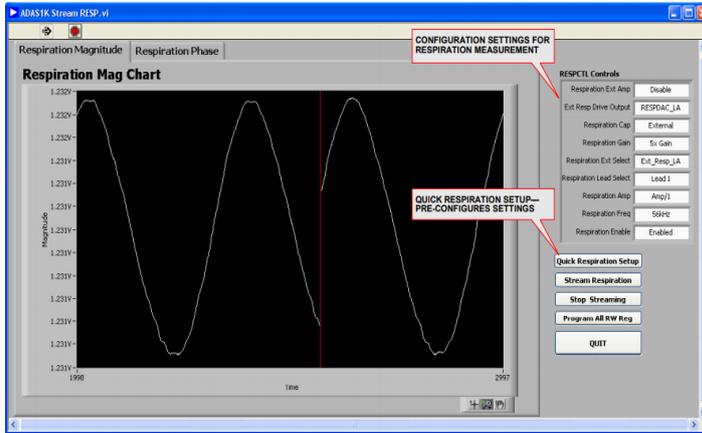


Figura 17 Stream RESP, ADAS1000 Evaluation Software.

In Figura 17 viene mostrata la finestra di monitoraggio del segnale respiratorio. Questo segnale, relativo alle variazioni di bioimpedenza, può essere misurato ed elaborato da

diversi circuiti presenti sul kit di valutazione completo. Anche in questa schermata, per facilitare la programmazione dei registri, sono presenti caselle con menù a scomparsa per selezionare i leads di misura, gli elettrodi di drive che iniettano corrente nel paziente, il guadagno, il modulo della corrente iniettata o la frequenza di quest'ultima. Per una più concisa e intuitiva caratterizzazione dei registri rapidi, riportati in Figura 17 e presenti nella finestra di dialogo "Stream RESP", si faccia riferimento alla Tabella 2.

I bottoni presenti nella finestra di dialogo consentono di ritornare rapidamente alle impostazioni iniziali di default (Quick Respiration Setup), fermare e riprendere lo streaming online (Stop Streaming, Stream Respiration), uscire dalla schermata (QUIT) oppure accedere alla schermata di programmazione dei registri già precedentemente descritta (Program All RW Reg).

In entrambe le finestre di streaming online, come è possibile apprezzare in basso a destra del riquadro nero, sono disponibili ulteriori bottoni, i quali permettono di modificare la scala della rappresentazione grafica, la modalità

di visualizzazione oppure accedere direttamente a tool caratteristici di LabView per l'analisi del segnale online.

Tabella 2 Registri rapidi finestra "Stream RESP", significato e funzione, ADAS1000 Evaluation Software.

NOME REGISTRO	FUNZIONE															
Respiration Ext Amp RESPEXTAMP	DISABLED di default In modalità ENABLED quando si usa un amplificatore per strumentazione esterno per valutare il segnale di respirazione, in sostanza lo si attiva uando vogliamo utilizzare il circuito di amplificazione esterno piuttosto che quello standard della scheda.															
Ext Resp Drive Output RESPOUT	Questo registro ci consente di scegliere il circuito da utilizzare come DRIVE ovvero ci consente di selezionare l'elettrodo che inietta la corrente. Di default è impostato su 0 e utilizza RESPDAC_LL E RESPDAC_RA. Impostando il valore del registro a 1 utilizza RESPDAC_LA e RESPDAC_RA. (RESPDAC_RA è selezionato automaticamente quando RESPCAP=1)															
Respiration Cap RESPCAP	Seleziona i condensatori che si intendono usare: 0 (default) INTERNAL = usano i condensatori interni al circuito 1 EXTERNAL = usano i condensatori esterni, quelli da inserire tramite LK1 ed LK2															
Respiration Gain RESPGAIN	Guadagno dell'amplificatore del segnale di ingresso, da 1 a 10															
Respiration Ext Select RESPEXTSEL	Consente di selezionare il circuito EXT_RESP_LA o EXT_RESP_LL. si applica solo se la respirazione esterna è attivata ovvero se RESPSEL (RESPIRATION LEAD SELECT) è impostato su external respiration path. EXT_RESP_RA è automaticamente abilitato altrimenti si possono usare EXT_RESP_LL o EXT_RESP_LA															
Respiration Lead Select RESPSEL	Seleziona il Lead su cui effettuare la misura della respirazione (I,II,III, external path)															
Respiration Amp RESPAMP	Controlla il valore dell'ampiezza della corrente iniettata. Sono frazioni di A=64uA. A/8, A/4, A/2, A/1															
Respiration Freq RESPREQ	Controlla la frequenza della corrente iniettata da 46.5 a 64 kHz <table border="1"> <thead> <tr> <th>RESPREQ</th> <th>RESPALTFREQ = 0</th> <th>RESPALTFREQ = 1 (periodic)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>00 (default)</td> <td>56 kHz</td> <td>64 kHz</td> </tr> <tr> <td>01</td> <td>54 kHz</td> <td>56.9 kHz</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>52 kHz</td> <td>51.2 kHz</td> </tr> <tr> <td>11</td> <td>50 kHz</td> <td>46.5 kHz</td> </tr> </tbody> </table>	RESPREQ	RESPALTFREQ = 0	RESPALTFREQ = 1 (periodic)	00 (default)	56 kHz	64 kHz	01	54 kHz	56.9 kHz	10	52 kHz	51.2 kHz	11	50 kHz	46.5 kHz
RESPREQ	RESPALTFREQ = 0	RESPALTFREQ = 1 (periodic)														
00 (default)	56 kHz	64 kHz														
01	54 kHz	56.9 kHz														
10	52 kHz	51.2 kHz														
11	50 kHz	46.5 kHz														
Respiration Enable RESPEN	Abilita la valutazione della respirazione da parte del circuito															

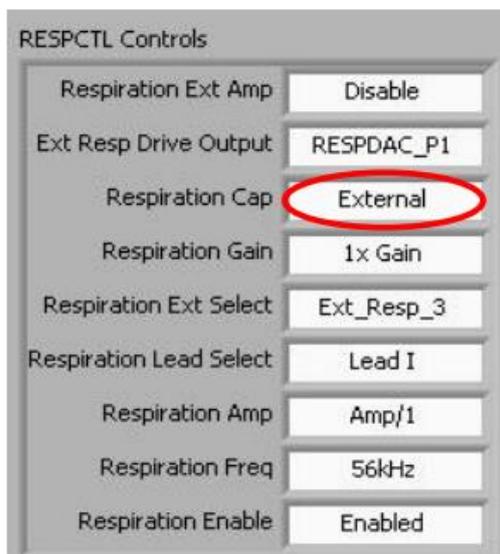


Figura 18 esempio registri rapidi per il controllo dei circuiti del segnale respiratorio, ADAS1000 Evaluation Software.

I registri rapidi, riportati in Tabella 2 e Figura 18, forniscono all'utente la possibilità di una programmazione dei chip di interesse per mezzo di un menu a tendina, rimanendo perciò ad un livello alto senza dover accedere ad ogni singolo registro e mutarne il valore. Per quanto riguarda la raccolta dei dati, invece, è necessario accedere alla schermata "Write to File".

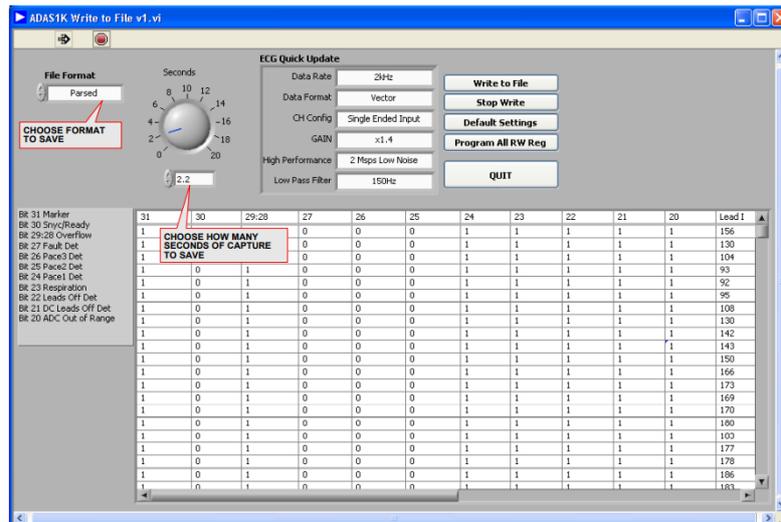


Figura 19 Finestra "Write to File", ADAS1000 Evaluation Software.

Nella parte superiore a sinistra in Figura 19 è presente una casella di testo in cui è possibile scegliere, tra tre opzioni, il formato di raccolta dei dati. Questo può essere di tre tipi:

- RAW, i dati sono elaborati per mezzo dei circuiti di condizionamento preliminare del segnale, vengono forniti i leads I, II, III, RespMag e RespPh. Questi due ultimi segnali rappresentano rispettivamente il modulo della bioimpedenza e la fase del segnale estratto dal Lead di interesse.
- VOLTAGE, il software calcola la tensione corrispondente ad ogni Leads e restituisce i dati di interesse in formato decimale intestati.
- PARSED, elimina il dato di intestazione e viene fornito solo il valore decimale corrispondente, utile al processing offline.

Spostandosi verso destra, nella schermata, è possibile inserire il tempo di acquisizione in secondi durante il quale la scheda raccoglierà i dati in accordo con le impostazioni codificate nei registri. Inoltre, spostandosi ancora a destra è possibile accedere come negli altri casi alla programmazione dei registri in modo rapido oppure mediante la finestra di dialogo opportuna. Una volta pronti sarà necessario premere il bottone

“Write to File” per dare il via all’acquisizione. Al termine di questa, dopo qualche momento di attesa, si aprirà a pop-up la finestra tipica del sistema operativo che richiederà la posizione di memorizzazione del dato. Una volta terminata la procedura suddetta il software sarà pronto per la successiva acquisizione.

Circuiti di misura e configurazione del sistema

Il dato di maggiore interesse per il dispositivo di realizzazione è rappresentato dal segnale di bioimpedenza. Per effettuare questo tipo di acquisizione sono disponibili diversi circuiti già prestampati sulla scheda. La scheda non nasce in modo specifico per una valutazione di bioimpedenza, bensì per la valutazione del segnale ECG. Questo fatto limita in modo abbastanza marcato le possibilità di implementazione delle formule note dai brevetti depositati dell’Edema Guard Monitor. Come è possibile osservare in Tabella 3, i dati forniti dalla scheda sono fortemente orientati allo sviluppo di sistemi elettrocardiografici.

Gli elettrodi impiegati sono identificati per mezzo di acronimi (Tabella 3), i quali però coincidono con i nomi delle differenze di potenziale misurate tra gli elettrodi in esame e quello di gamba destra denominato RLD (Right Leg Drive).

- LA Left Arm o braccio sinistro
- RA Right Arm o braccio destro
- LL Left Leg o gamba sinistra
- V1, V2, V3, V4, V5 e V6 rappresentano le derivazioni precordiali

Tabella 3 Leads e derivazioni dei segnali mediante elaborazione delle differenze di potenziale LA, RA, LL, V1, V2, V3, V4, V5, V6 rispetto all'elettrodo di gamba destra RLD.

	Lead Name	Composition	Equivalent
ADAS1000 or ADAS1000-1	I	LA - RA	
	II	LL - RA	
	III	LL - LA	
	aVR ²	RA - 0.5 × (LA + LL)	-0.5 × (I + II)
	aVL ²	LA - 0.5 × (LL + RA)	0.5 × (I - III)
	aVF ²	LL - 0.5 × (LA + RA)	0.5 × (II + III)
	V1'	V1 - 0.333 × (LA + RA + LL)	
V2'	V2 - 0.333 × (LA + RA + LL)		
12 Leads Achieved by Adding ADAS1000-2 Slave	V3'	V3 - 0.333 × (LA + RA + LL)	
	V4'	V4 - 0.333 × (LA + RA + LL)	
	V5'	V5 - 0.333 × (LA + RA + LL)	
	V6'	V6 - 0.333 × (LA + RA + LL)	

Per effettuare una misura di TTI sono stati predisposti, come accennato precedentemente, dei circuiti ad hoc e qui di seguito riportati. Il primo schema circuitale per l'acquisizione del segnale di impedenza RespMag è rappresentato in Figura 20.

Osservando lo schema circuitale in Figura 20, possiamo comprendere la semplicità e il tragitto della corrente iniettata e quello di misura, in questo caso coincidenti.

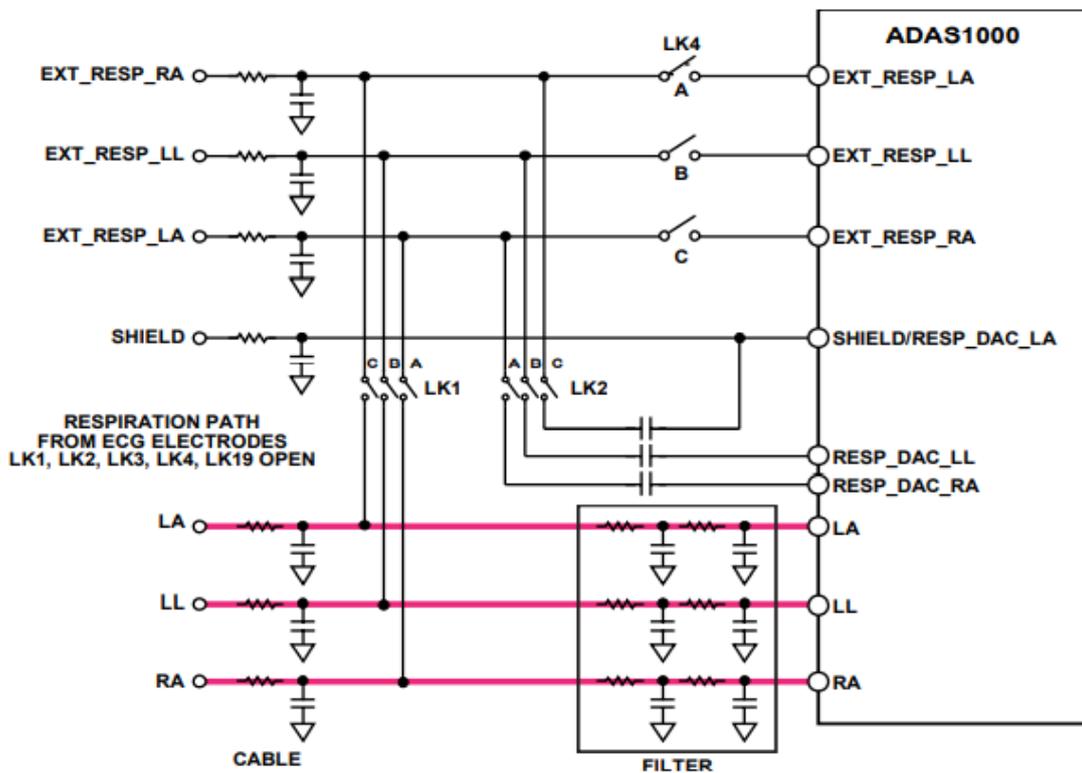


Figura 20 Circuito di misura di default per il segnale di respirazione RESPMAG.

La misurazione dell'impedenza toracica viene stimata nel chip ADAS1000 MASTER a partire dalle differenze di potenziale dei Leads I, II e III ma utilizzando un solo lead alla volta. È necessario, perciò, individuare preventivamente il tragitto transtoracico di interesse, adeguare il posizionamento e selezionare il canale di acquisizione opportuno. Questo particolare schema circuitale impiega un circuito di drive interno e non richiede componenti esterni supplementari. Il prelievo delle differenze di potenziale è effettuato, come per tutte le configurazioni esaminate, mediante gli elettrodi da ECG standard connessi alla scheda attraverso il connettore J1. Rappresenta le caratteristiche di default della scheda e non richiede interventi fisici su di essa.

RESPCTL Controls

Respiration Ext Amp	Disable
Ext Resp Drive Output	RESPDAC_LL
Respiration Cap	Internal
Respiration Gain	10x Gain
Respiration Ext Select	Ext_Resp_LL
Respiration Lead Select	Lead I
Respiration Amp	Amp/1
Respiration Freq	56kHz
Respiration Enable	Enabled

Per acquisire in questa modalità gli switch LK1, LK2, LK3, LK4 e LK19, presenti sulla scheda e illustrati nello schema circuitale, devono essere aperti e i registri devono seguire pedissequamente quanto descritto in Figura 21.

Figura 21 Valori dei registri per effettuare la misura del segnale di impedenza mediante il circuito interno di default.

Il secondo schema circuitale di interesse vede l'utilizzo di due vie differenti per quanto riguarda il drive e la misura del segnale di impedenza RespMag. Osservando lo schema circuitale in Figura 22, possiamo comprendere il tragitto della corrente iniettata (DRIVE) e quello di misura, i quali non coincidono se non per quanto riguarda l'impiego dei canali standard di

acquisizione. In questo caso è necessaria l'apertura degli switch LK3, LK4 e LK19 e la chiusura di LK1 e LK2 mediante jumper di forma opportuna.

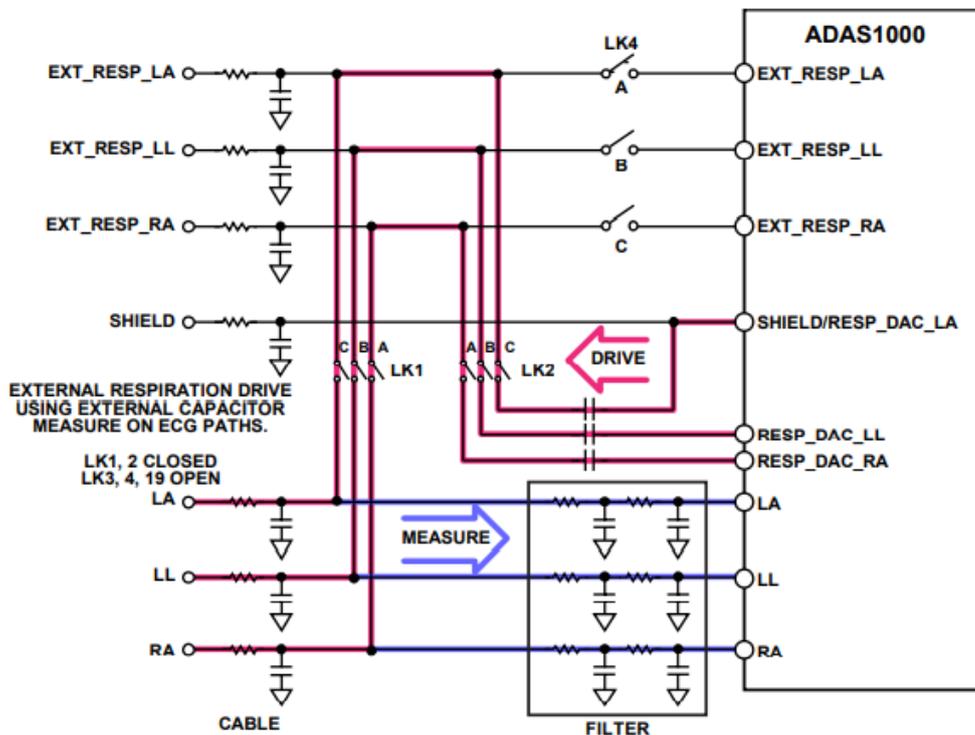


Figura 22 Circuito di misura con drive esterno e misura del segnale RESPMAG attraverso i canali standard.

Questa configurazione permette l'uso di un circuito di drive esterno nel quale è possibile scegliere l'elettrodo di iniezione della corrente. La misura è invece effettuata per mezzo dei canali standard precedentemente utilizzati nella configurazione di default.

Percorrendo il tragitto di colore rosa, dall'estremità sinistra fino al chip ADAS1000, è semplice individuare un accoppiamento capacitivo dei canali di drive al chip mediante l'impiego di condensatori esterni.

La misura è sempre effettuata su un lead per volta e restituisce, con una codifica a 24 bit, la differenza di potenziale tra gli elettrodi di interesse.

L'abilitazione di questo circuito richiede la scelta di particolari impostazioni dei registri rapidi. Le specifiche sono riportate in Figura 23.

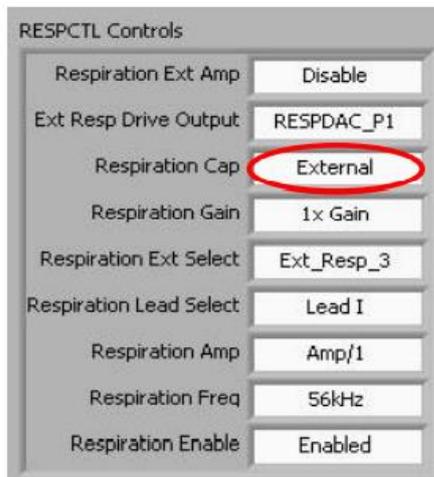


Figura 23 Registri rapidi per la selezione del circuito esterno di drive e misura per mezzo dei canali standard.

La terza soluzione è rappresentata dal circuito in Figura 24. Per selezionare il circuito in esame è necessario apportare alcune modifiche alla scheda rispetto al caso precedente. Gli switch, in questo caso, permettono di selezionare, oltre al circuito di drive e di misura, il lead di interesse. Osservando meglio lo schema circuitale è necessario aprire lo switch LK4, chiudere LK15 e LK16 che consentono il ritorno al chip del segnale attraverso il circuito di respirazione esterno denominato EXT_RESP. Gli switch LK1 e LK2 sono composti da 3 set da due pin che consentono, mediante l'inserimento di due jumper la selezione di un solo Lead di misura. Attraverso la chiusura alternativa degli switch LK1 e LK2 è possibile selezionare il lead di interesse e prelevare il segnale dai canali opportuni. La scelta dei jumper inseriti deve necessariamente rispecchiare la scelta del canale di misura selezionati nei registri del chip, altrimenti l'impedenza risulterà eccessivamente alta, rispecchiando un circuito aperto.

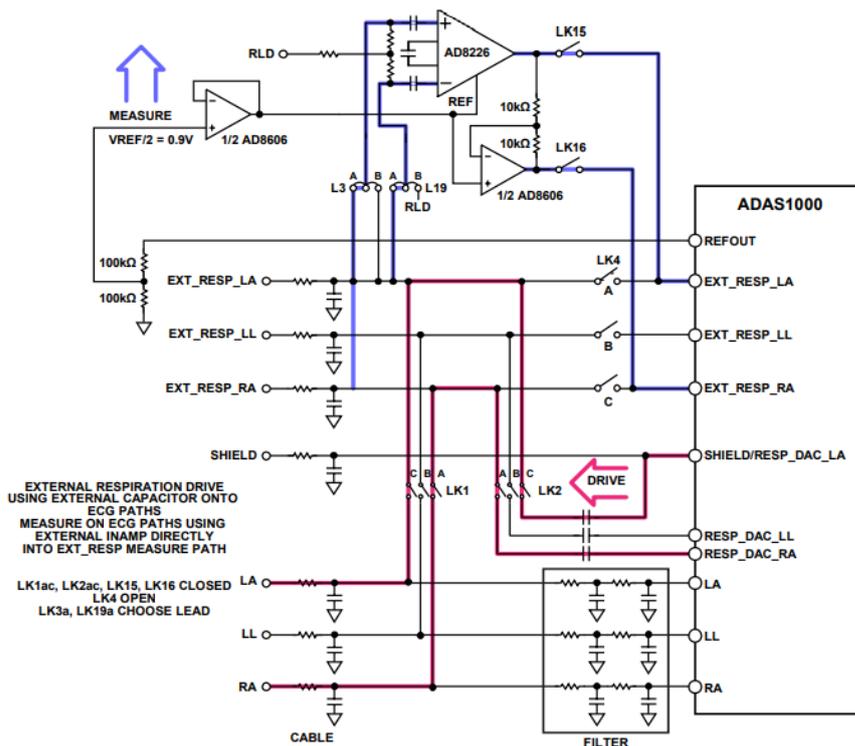


Figura 24 Circuito di misura con drive esterno e misura del segnale RESPMAG con amplificatore per strumentazione esterno. Aumento della risoluzione del segnale.

Nella figura sopra riportata possiamo osservare la selezione del lead I di misura avendo operato l'apertura dello switch LK1B e LK2B e la chiusura di LK1A, LK1C, LK2A, LK2C. Necessaria è l'impostazione dei registri come riportato in Figura 25.

RESPCTL Controls	
Respiration Ext Amp	Enable
Ext Resp Drive Output	RESPDAC_LL
Respiration Cap	External
Respiration Gain	10x Gain
Respiration Ext Select	Ext_Resp_LL
Respiration Lead Select	Ext Resp
Respiration Amp	Amp/1
Respiration Freq	56kHz
Respiration Enable	Enabled

Attraverso l'impiego sequenziale di questi circuiti, dal più semplice al più complesso, è stato possibile accedere ad un segnale di maggiore risoluzione e accuratezza.

Figura 25 Registri rapidi per l'impostazione del circuito esterno di misura mediante amplificatore per strumentazione.

Cavo paziente e piedinatura

Il cavo-paziente costituisce una delle componenti imprescindibili del dispositivo in via di sviluppo. Esso ha una duplice funzionalità: prelevare le differenze di potenziale sul paziente e iniettare la corrente necessaria alla valutazione della bioimpedenza. Il cavo è dotato di un connettore DB-15 “maschio”, illustrato in Figura 26, e specificamente utilizzato in ambito elettrocardiografico.

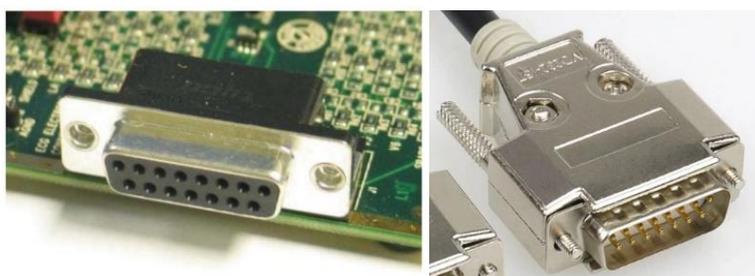


Figura 26 Connettori DB-15, "femmina" integrato nella scheda EVAL-ADAS1000SDZ (J1), "maschio" nel cavo paziente.

Come è possibile apprezzare dalla Figura 26 il blocco di connessione presenta 15 pin. La scheda è di conseguenza progettata per sfruttare i pin disponibili con una configurazione prestabilita e non modificabile.

Tabella 4 Piedinatura standard del connettore J1 della scheda EVAL-ADAS1000SDZ.

Pin No.	Mnemonic	Description
1	V2	Analog input, Master ECG5_V2
2	V3	Analog input, Slave ECG1_V3
3	V4	Analog input, Slave ECG2_V4
4	V5	Analog input, Slave ECG3_V5
5	V6	Analog input, Slave ECG4_V6
6	SHIELD	Output of shield driver
7	CE	Common electrode, Master CM_IN
8	NC	Not connected
9	RA	Analog input, right arm, Master ECG3_RA
10	LA	Analog input, left arm, Master ECG1_LA
11	LL	Analog input, left leg, Master ECG2_LL
12	V1	Analog input, Master ECG4_V1
13	Spare	Analog input, chest electrode or auxiliary bio-potential input, Slave ECG5
14	RLD	Right leg drive, RLD_OUT
15	NC	Not connected

I pin di utilità all'attuale trattazione sono rappresentati dalle connessioni LA, LL, RA, RLD, e SHIELD, rispettivamente collegati ai pin 10, 11, 9, 14 e 6.

La predisposizione dei canali è illustrata in Tabella 4. Analizzando i dati riportati e avendo presente la struttura a 15 pin, è possibile individuare una varietà di possibili connessioni e circuiti di misura implementabili per mezzo di un cavo da ECG standard.

Questa configurazione dovrebbe perciò essere in grado di fornire alla scheda tutti i percorsi necessari alla valutazione dei segnali di interesse per mezzo dei leads I, II, III. È possibile, inoltre, predisporre ulteriori connessioni agli elettrodi V1, V2, V3, V4, V5, V6 fornendo altri tipi di derivazioni elettrocardiografiche come descritto in Tabella 4.

Il primo cavo impiegato per la misura dei segnali ECG e di bioimpedenza è stato fabbricato da un'azienda di supporto al progetto. Questo presenta una configurazione di pin standard per strumentazione elettrocardiografica.

In Figura 27 è riportato lo schema delle connessioni, il quale mostra la scelta dei rispettivi canali:

- RA connesso al pin 9
- LA connesso al pin 10
- LL connesso al pin 11
- V1 connesso al pin 12
- RLD connesso al pin 14
- CABLE SHIELD connesso al pin 7

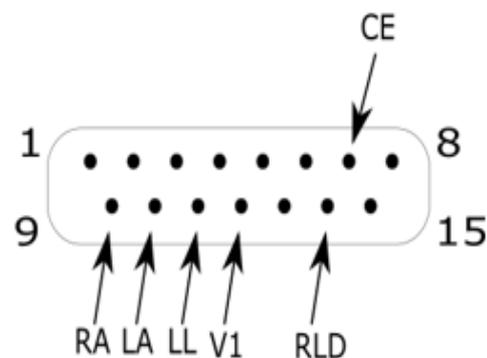


Figura 27 Configurazione pin connettore cavo prototipale iniziale.

Effettuando differenti prove è stata identificata una problematica di deriva del segnale di impedenza ma non di quello elettrocardiografico. In seguito ad un'accurata valutazione di tutti i circuiti di condizionamento, si è ricaduti su una scelta progettuale differente nel collegamento dei pin del connettore J1. Infatti, questa configurazione, come possibile riscontrare dalla Tabella 4,

riporta la connessione della calza di schermatura elettromagnetica del cavo al pin 7, il quale identifica il canale del “COMMON ELECTRODE” (CE).

Per limitare il termine di deriva del segnale è stata perciò proposta una

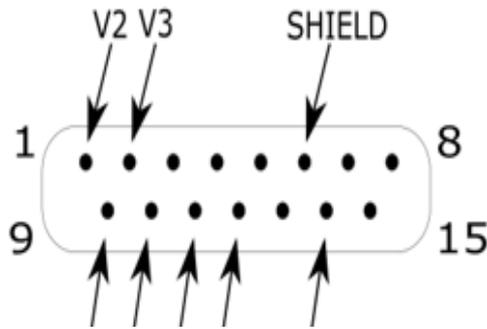


Figura 28 Configurazione pin connettore cavo prototipale custom autoprodotta.

configurazione alternativa osservabile in Figura 28. Questa soluzione è stata implementata mediante l’impiego di un cavo custom. Le connessioni di RA, LA, LL, V1 e RLD sono rimaste invariate, seguendo quanto riportato in Tabella 4. Le variazioni sostanziali

sono dovute allo spostamento della calza protettiva (SHIELD) dal pin 7 a pin 6 e l’introduzione di due cavi, V1 e V2 per un’implementazione alternativa.

In modo duale però si è presentata una deriva su quelli elettrocardiografici rendendo la configurazione non sufficientemente apprezzabile. Per ovviare alla deriva del segnale elettrocardiografico è stata impiegata la configurazione proposta in Figura 29 in cui sono state eliminate le

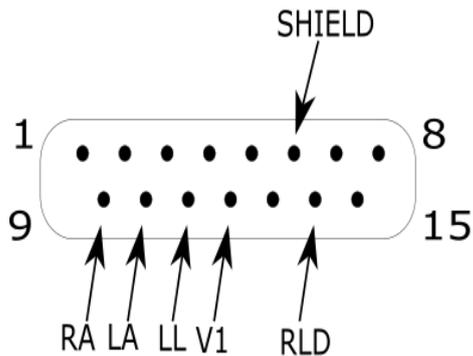


Figura 29 Configurazione finale dei pin del connettore, cavo prototipale custom autoprodotta.

connessioni V2 e V3. Questa è stata confermata sperimentalmente, non essendo individuati termini di deriva né sul segnale di bioimpedenza, né sul segnale elettrocardiografico.

Posizionamento degli elettrodi



Figura 30 Posizionamento iniziale degli elettrodi di misura. Derivazione ECG standard a 5 elettrodi.

Il posizionamento degli elettrodi ha rappresentato un altro punto cardine dell'implementazione prototipale del dispositivo. Carpendo informazioni dai brevetti e dal posizionamento implementato per il dispositivo EGM, sono state proposte diverse soluzioni. In principio, la configurazione standard proposta dal personale tecnico dell'azienda produttrice del cavo è stata quella illustrata in Figura 30. Questa prevede l'implementazione di una

derivazione elettrocardiografica standard a cinque elettrodi sul tronco del paziente. Dall'illustrazione è possibile dedurre il percorso di misurazione dei Leads I, II e III. Si consideri RL (RIGHT LEG) equivalente a RLD.

Tuttavia, la configurazione proposta non è stata fin da subito soddisfacente, dato il fatto che nessun lead di misura fosse in grado di condurre la corrente in direzione antero-posteriore transtoracica.

Questa limitazione ha motivato la ricerca di una configurazione simile ma in grado di condurre la misura di interesse. Utilizzando le informazioni derivanti dal posizionamento degli elettrodi di misura del sistema EGM, è stata proposta la seguente soluzione.

In Figura 31 è riportato il posizionamento degli elettrodi che consente una misura di impedenza transtoracica. In questo caso si ha un lead invariato rispetto alla configurazione iniziale, che conduce la misurazione di bioimpedenza tra RA e LA mentre gli altri due leads, spostando l'elettrodo LL, conducono le due misure di impedenza transtoracica desiderate.

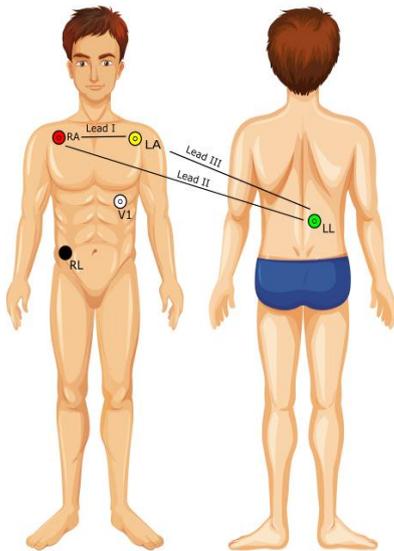


Figura 31 Posizionamento degli elettrodi di misura. Derivazione ECG standard a 5 elettrodi modificata per misura transtoracica.

Questa configurazione permette di conservare una derivazione elettrocardiografica standard senza compromettere il segnale ECG e ottenere due possibili Lead attraverso i quali effettuare una misura di impedenza transtoracica. Attraverso queste configurazioni è possibile effettuare la misura di bioimpedenza sul lato destro del torace del paziente, in accordo con quanto ipotizzato dagli autori del dispositivo EGM.

Fantoccio in gelatina alimentare

Le necessità di standardizzazione e ripetibilità della misura, oltre al bisogno di una caratterizzazione oggettiva delle misure di bioimpedenza, hanno mosso la progettazione e l'identificazione di un fantoccio. Questo si è rivelato poi fondamentale per testare l'affidabilità delle misure del dispositivo in via di sviluppo.

Questo particolare costruito è stato realizzato in gelatina alimentare, la quale è stata identificata come materiale idoneo per la facile reperibilità, la praticità di utilizzo e larga disponibilità sul mercato a prezzo accessibile.

La gelatina è costituita da: proteine all'84 – 90 %, 1 – 2 % da sali minerali il tutto disciolto in soluzione acquosa.

Impiegando ioni nella soluzione acquosa, mediante l'aggiunta di cloruro di sodio o soluzione fisiologica, sono state mutate le caratteristiche elettriche del costruito governandole a piacimento.

Il fantoccio che si è rivelato di maggior interesse pratico, per caratteristiche di elasticità, conducibilità e resistenza al carotaggio è stato quello realizzato mediante l'impiego di 24 fogli di gelatina da 2 grammi disciolti in un litro d'acqua.

In modo tale da simulare il tessuto polmonare sono state ricavate delle cavità all'interno del costruito di gelatina. Questo ha permesso di replicare, in modo astratto, le condizioni fisiopatologiche del sistema respiratorio dei pazienti. Sostituendo l'aria con l'iniezione di soluzione fisiologica è stato possibile modificare la conducibilità della struttura e simulare un aumento di liquido nei polmoni.



Figura 32 Fantoccio, contenitore con gelatina e bottoni per elettrodi.

La gelatina, come è possibile osservare in Figura 32, è stata colata, prima della gelificazione, all'interno di uno stampo in plastica. In questo sono stati precedentemente ricavati dei fori passanti per l'inserimento dei bottoni a cui vengono agganciati gli elettrodi, in modo tale da poter iniettare una corrente attraverso la gelatina e poterne perciò quantificare l'impedenza risultante.

Questo costruito ha avuto un ruolo fondamentale nell'identificazione della componente di deriva del segnale, dato il fatto che il segnale non risulta per nulla perturbato da artefatti, dalla respirazione o altri fenomeni elettrici, come avviene invece per il corpo umano.

Prove sperimentali

Il dato di maggiore interesse per gli aspetti clinici descritti in questo elaborato e identificati dopo alcune riunioni con il personale tecnico

scientifico di supporto al progetto, è risultato essere la variazione di impedenza.

In termini pratici, l'interesse clinico associato ai dispositivi MySIGN e EGM non verte sulla quantificazione assoluta di un valore di impedenza intratoracica, piuttosto sulla corretta identificazione della variazione dell'impedenza rispetto alla baseline iniziale. In questa implementazione, e a valle di quanto riportato nel capitolo sulla fisiopatologia del CoViD-19 e dello scompenso cardiaco, è importante ottenere un'accurata quantificazione delle variazioni dell'impedenza.

Di conseguenza, dai dati raccolti saranno poi calcolate le differenze, in modo tale da trarre conclusioni in accordo con quanto precedentemente affermato.

A valle dello studio di caratterizzazione del dispositivo EGM, è stata condotta un'analisi di ripetibilità delle misure del sistema mediante l'indagine Gage R&R. Inoltre, attraverso l'analisi di varianza ANOVA si è cercato di dimostrare l'accuratezza del dispositivo e se fosse davvero in grado di avvertire e discernere variazioni, di piccola entità, dell'impedenza transtoracica.

Per effettuare le analisi appena citate, è stato necessario stabilire una procedura di acquisizione ripetibile e che prevedesse una variazione forzata dell'impedenza intratoracica del soggetto in esame.

Sono stati identificati perciò tre task di interesse:

- Standard [S]: al soggetto è richiesto di respirare normalmente senza forzare l'inspirazione o l'espiazione.
- Full Lungs [FL]: al soggetto è richiesto di inspirare la maggior quantità possibile di aria e di trattenere il respiro a polmoni pieni durante tutta la misurazione.

- Empty Lungs [EL]: al soggetto è richiesto di espirare la maggior quantità possibile di aria e di trattenere il respiro a polmoni vuoti durante tutta la misurazione.

La procedura di acquisizione prevede 20 misure di impedenza, per ogni task, mediante il dispositivo EGM in setup standard e modalità manuale. Al soggetto è perciò richiesto di effettuare i compiti alternando il tempo di misurazione al tempo di riposo (30 secondi).

Le misurazioni di impedenza sono state annotate mediante fogli Excel e poi conseguentemente analizzate. Si è standardizzata la raccolta dei dati fornendo un template di annotazione descritto dalla Tabella 5:

Tabella 5 Template di annotazione delle misure di impedenza fornite da Edema Guard Monitor.

Date	Name P.	Impedance ref.	Impedance	Approx Impedance dif.	Type	Calculated Diff.	Time
13/10/2020	Subject 1	50,0	50,5	1%	S	0%	15:05
13/10/2020	Subject 2	64,5	64,2	0%	FL	0%	15:06
13/10/2020	Subject 1	45,5	45,0	-1%	EL	1%	15:07

In questo modo è stato possibile raccogliere i dati ed effettuare le analisi di varianza ANOVA e quella di ripetibilità.

Sono state quindi calcolate le differenze tra i valori registrati per ogni task e il valore medio del task standard. Queste variazioni sono state poi espresse in percentuale rispetto alla media dello stesso task standard rendendo i dati maggiormente confrontabili tra soggetti e dispositivi differenti.

Per quanto riguarda le acquisizioni dei dati mediante il dispositivo MySIGN si è proceduto in modo differente nella prima parte della prototipazione.

A valle della scelta del posizionamento corretto degli elettrodi sono state condotte misurazioni e streaming di diverso tipo, e durata, che fornissero dati utili all'implementazione delle formule di derivazione dell'impedenza e comprensione dei meccanismi fondamentali al funzionamento.

In un secondo momento sono stati replicati i task proposti nella procedura di acquisizione con l'EGM, sopra descritta, rimodulandoli e riadattandoli alle caratteristiche del dispositivo prototipale.

Nel caso specifico, il sistema MySIGN non fornisce solamente un valore a valle di un periodo di acquisizione, bensì un vettore di valori misurati con una certa frequenza decisa dall'utente. Di conseguenza non è stato possibile impiegare la stessa procedura.

Sono state perciò effettuate 20 misurazioni per ogni task: Standard, Full Lungs ed Emty Lungs. I dati sono stati raccolti con gli stessi accorgimenti adottati per il sistema EGM mantenendo immutate le condizioni sperimentali. A causa delle limitazioni imposte è stata possibile però l'acquisizione solo del primo soggetto prospettando uno studio più esteso dopo la presentazione del progetto al comitato etico.

In questo caso, i dati vengono salvati all'interno di file Excel prodotti direttamente dal software di acquisizione.

Con la finalità di eliminare eventuali artefatti, sono stati rimossi 2 secondi iniziali ed uno finale per ogni task, ottenendo segnali della durata di 12 secondi.

Per questi sessanta vettori sono stati calcolati i valori medi nell'arco temporale. Di conseguenza, per disporre di dati confrontabili con quelli forniti da EGM, sono state calcolate le variazioni tra i valori medi dei task e i valori medi del task standard, ottenendo un vettore di 20 variazioni per ogni compito svolto dal soggetto.

A valle delle indagini condotte per mezzo dei task sono stati individuate alcune carenze del dispositivo prototipale rispetto al gold standard, una fra tutte, il problema della deriva del segnale nel tempo.

Per quantificare l'entità del drift del voltaggio e definire meglio i circuiti e il cavo da utilizzare nel prototipo, sono state condotte acquisizioni sia del soggetto durante il task Standard sia del fantoccio realizzato in gelatina.

Nella struttura rettangolare del fantoccio sono state ricavate le cavità in posizioni precise mediante una matrice 5x4, di dimensioni opportune, che comportasse la presenza di una riga di cavità innanzi ogni elettrodo e una riga centrata rispetto ad ogni spazio tra gli elettrodi.

Questo setup del fantoccio è stato replicato diverse volte e il riempimento è stato effettuato con modalità, tempi e pattern differenti in modo tale da comprendere se il dispositivo fosse in grado di avvertire le differenze di impedenza generate.

Una volta modificati i circuiti e il cavo paziente secondo le specifiche definite nell'opportuno capitolo, è stato necessario condurre studi più approfonditi in termini di ripetibilità e accuratezza nell'identificare variazioni di impedenza.

Analisi

Analisi di varianza a due vie per misure ripetute

L'analisi della varianza è un insieme di tecniche statistiche proprie della statistica inferenziale che permettono di valutare le differenze tra le medie di due o più gruppi di dati confrontando la variabilità interna a questi gruppi con la variabilità tra i gruppi. L'analisi della varianza si basa sulla distribuzione di probabilità della variabile F (di Snedecor o Fisher) e può fare riferimento a più fattori di variabilità dei dati, definite vie.

L'analisi di varianza a due vie per misure ripetute, conosciuta anche come Two-Way ANOVA for Repeated Measures, identifica una condizione sperimentale ben definita. Con il termine Two-Way si fa riferimento al numero, due, delle sorgenti di varianza dei dati, mentre, con il termine Repeated Measures, si specifica la presenza di più misurazioni per ogni soggetto.

La raccolta dei dati è stata possibile solamente su due soggetti, date le stringenti norme precauzionali imposte dalla pandemia in corso. Tuttavia, è possibile intuire quali siano le due sorgenti di varianza dei dati e come sia stato impostato lo studio:

- La prima sorgente è rappresentata sicuramente dai soggetti, ovvero come i dati siano influenzati dalla variabilità dei soggetti a cui è stato somministrato il protocollo di acquisizione.
- La seconda invece è rappresentata dai tre differenti task a cui il soggetto è sottoposto.

Dalla tabella ottenuta a valle dell'ANOVA è possibile dedurre, attraverso l'analisi del p-Value se il dispositivo sia in grado di:

- discernere le tre condizioni respiratorie differenti oppure no,
- avvertire la differenza tra le distribuzioni generate dai diversi soggetti
- indagare a quale delle due sorgenti sia imputata la maggiore variabilità

Analisi di ripetibilità e riproducibilità Gage R&R

L'analisi di ripetibilità e riproducibilità Gage R&R è uno studio delle capacità di un sistema di misura. Questa tecnica viene utilizzata per determinare quanto della variabilità dei processi osservati sia dovuta alla

variabilità del sistema di misura investigato e quanta invece prescinda da esso e sia dovuta alla variabilità stessa dei dati, [42].

Questa particolare analisi è in grado di isolare le varie componenti della variabilità e stimarle singolarmente, con l'obiettivo di valutare se il sistema di misura sia appropriato oppure no per l'applicazione di misura per cui è impiegato.

Essa studia l'accuratezza del sistema, un parametro che quantifica la variabilità di una misura e che può essere scomposto in ripetibilità e riproducibilità [42].

Secondo questo metodo la variabilità totale può essere suddivisa nella somma di tre termini in:

- varianza di sistema (System Variance)
- varianza associata alla ripetibilità (Repeatability Variance)
- varianza associata alla riproducibilità (Reproducibility Variance)

La componente corrispondente alla riproducibilità è descrivibile come la somma delle varianze dovute all'errore condotto nella misura dall'operatore durante l'utilizzo di un sistema di misura e alla varianza nei dati generate da diversi operatori che conducono la misura.

La componente corrispondente alla ripetibilità invece, quantifica la varianza dei dati dovuta all'errore randomico al quale sottostanno tutti i sistemi di misura ma che prescinda dal particolare operatore e dalla relazione tra operatore e strumento. È la misura di variabilità associata ad uno strumento dal momento in cui sono mantenute inalterate le condizioni sperimentali ma cambia solamente, al più, l'oggetto di indagine.

L'indagine può essere condotta semplicemente mediante software preposti come miniTab o Matlab, i quali raccolgono già tutte le formule di interesse

e producono in output direttamente la tabella e/o il grafico necessario. Si rimanda a testi specializzati per una più corretta e puntuale trattazione dell'argomento, [42].

Sfruttando il software Matlab, mediante il toolbox di analisi statistica, possono essere prodotti sia i grafici che le tabelle necessarie alla quantificazione delle varianze di interesse mediante il comando 'gagerr()'.

La tabella fornita dall'analisi Gage R&R può riportare due tipi di dati differenti espressi mediante due nomi identificativi: Contribution e StudyVar. Il primo indica quali sono le percentuali di contributo di ciascuna fonte di variazione del processo rispetto alla variazione totale del processo stesso, mentre la seconda è la deviazione standard espressa in percentuale relativamente alle varie fonti di variazione del processo.

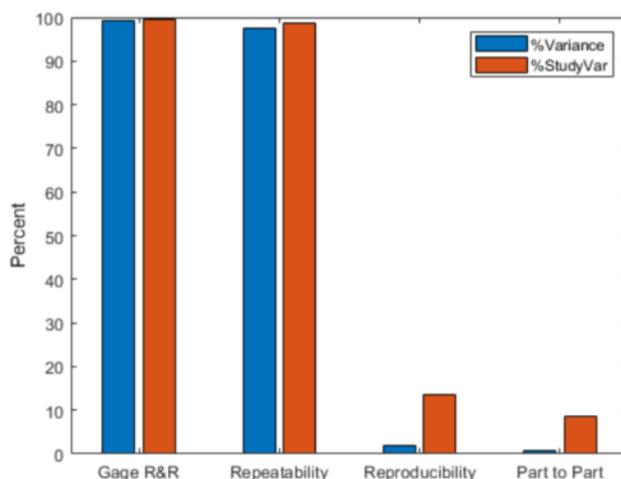


Figura 33 Esempio di grafico prodotto a valle dell'analisi Gage R&R, documentazione Matlab.

Osservando il grafico in Figura 33, prodotto a valle dell'analisi Gage R&R in Matlab, è possibile individuare quattro termini principali sull'asse x ognuno con due componenti a sua volta.

La componente in blu identifica la percentuale di varianza associata al termine sulle ascisse rispetto al totale della varianza, ovvero quello descritto precedentemente come Contribution. La componente arancione invece descrive la StudyVar associata ad ogni termine.

In particolare, questo grafico dà una rappresentazione grafica della variabilità:

- del sistema di misurazione in generale data dalla somma dei contributi di riproducibilità e ripetibilità (Gage R&R)
- dei dati associata alla ripetibilità (Repeatability)
- associata alla riproducibilità (Reproducibility)
- associata ai dati e alle popolazioni che li generano (Part to Part)

riscontrabili numericamente anche in Tabella 6 riportata come esempio esemplificativo e riferita ai dati del grafico in Figura 33.

Tabella 6 Esempio di tabella prodotta a valle dell'analisi Gage R&R, documentazione Matlab.

'Source'	'Variance'	'% Variance'	'sigma'	'5.15*sigma'	'% 5.15*sigma'
'Gage R&R'	[0.9715]	[99.2653]	[0.9857]	[5.0762]	[99.6320]
' Repeatability'	[0.9535]	[97.4201]	[0.9765]	[5.0288]	[98.7016]
' Reproducibility'	[0.0181]	[1.8452]	[0.1344]	[0.6921]	[13.5838]
' Operator'	[0.0181]	[1.8452]	[0.1344]	[0.6921]	[13.5838]
'Part'	[0.0072]	[0.7347]	[0.0848]	[0.4367]	[8.5716]
'Total'	[0.9787]	[100]	[0.9893]	[5.0949]	''

Number of distinct categories (NDC):0
 % of Gage R&R of total variations (PRR): 99.63
 Note: The last column of the above table does not have to sum to 100%

Questa analisi fornisce inoltre due indici estremamente utili alla definizione del sistema come appropriato alla misurazione che gli è stata richiesta di fare, “Capable”. Questi sono rappresentati da:

- Number of Distinct Categories (NDC): il numero di gruppi che lo strumento di misurazione è in grado di distinguere dai dati stessi. Più alto è questo numero, maggiore è la probabilità che lo strumento sia in grado di discernere una parte dall'altra.
 - o Se $NDC > 5$, il sistema di misurazione è in grado.
 - o Se $NDC < 2$, il sistema di misurazione non è in grado.

- Altrimenti, il sistema di misurazione potrebbe essere accettabile.
- Percentage of Gage R&R total variation (PRR): la percentuale, rispetto alla varianza totale della componente Gage R&R. Più basso è questo numero, maggiori sono le caratteristiche di ripetibilità e riproducibilità del sistema.
 - Se $PRR < 10\%$, il sistema di misurazione è appropriato, “Capable”.
 - Se $PRR > 30\%$, il sistema di misurazione non è appropriato, “Not Capable”.
 - Altrimenti, il sistema di misurazione potrebbe essere accettabile.

Algoritmi

Gli indici di interesse analizzati dal sistema di telemonitoraggio sono diversi e raccolgono in essi diverse informazioni. Questi devono essere dedotti a partire da segnali precisi ed accurati attraverso algoritmi stabili e fornire dati informativi.

Tra i diversi dati disponibili i segnali di bioimpedenza ed elettrocardiogramma necessitano di un’elaborazione maggiore sia per quanto riguarda il filtraggio sia per quel che concerne gli indici estratti da essi.

Algoritmo valutazione impedenza

L’algoritmo di estrazione del dato di impedenza da quello di voltaggio RespMag è abbastanza semplice e conciso.

Come riportato dalla casa produttrice della scheda nel manuale d’uso [40], [41], la formula per la conversione del singolo livello quantizzato di voltaggio a livello di impedenza (LSB) è riportata di seguito (11):

$$LSB = 2 * (V_{REF} / (1.6468 * RESPGAIN)) / (2^{24} - 1) \quad (11)$$

In cui $V_{REF} = 1.8$, comune a tutte le implementazioni, e $RESPGAIN = 1$ regolabile comunque in base alle diverse soluzioni adottate dall'utente durante il processo di misura.

Il segnale di impedenza assoluta (12) è ottenuto moltiplicando il segnale *RespMag* per il valore *LSB* e dividendolo per quello della corrente iniettata dalla scheda per la misura di impedenza, selezionabile anch'essa dall'utente attraverso i registri rapidi, e in questo caso pari a $64\mu A$.

$$BIOZ = \frac{(RespMag * LSB)}{Current} \quad (12)$$

Algoritmo RR

L'algoritmo di valutazione della frequenza respiratoria si basa sul segnale d'impedenza transtoracica e della sua modulazione in risposta alle variazioni del dielettrico contenuto e delle caratteristiche elettriche del tessuto polmonare durante la fase di inspirazione ed espirazione.

Per identificare al meglio i cicli respiratori di interesse, limitare l'impatto degli artefatti e fornire un dato preciso, è stato implementato il metodo "Advanced Counting Method", [34], [36].

Il metodo di conteggio dei cicli respiratori considerato in questo studio cerca di rimuovere i picchi spuri, indesiderati, dal segnale di partenza. È una tecnica di valutazione del segnale specificamente realizzata per l'analisi della frequenza respiratoria. L'algoritmo consiste nei seguenti passi:

1. Filtrare il segnale di interesse mediante un filtro passa-banda con banda passante di $0,1 - 0,5$ Hz. L'articolo originale propone un passa-banda ideale (cioè una FFT inversa delle componenti di frequenza $0.1-$

- 0.5 Hz), ma seguiamo studi successivi che favoriscono un filtro Butterworth di grado 10 come riportato da [34];
2. Trovare i massimi e minimi locali della curva filtrata;
 3. Individuare il terzo quartile (75 ° percentile) Q3 tra tutti i valori di ordinate massime locali.
 4. Definire il valore $0.2 \times Q3$ come livello di soglia;
 5. Un ciclo respiratorio è valido se, individuati due massimi locali sopra soglia:
 - a. il lasso temporale compreso tra i due picchi contiene un segnale di massimo o minimo,
 - b. questo segnale contenuto è un minimo locale sotto il valore di zero,
 - c. nessun altro estremo locale è contenuto tra i due massimi precedentemente identificati.
 6. Il ciclo respiratorio di interesse è identificato come la media tra i cicli respiratori individuati oppure, con maggiore robustezza, come la mediana.
 7. La frequenza respiratoria è calcolata come il reciproco del ciclo respiratorio medio o mediano.

Algoritmo valutazione QT

L'intervallo QT risulta essere un indice particolarmente importante in ambito cardio-polmonare e largamente informativo per il personale tecnico sanitario, in questa direzione si è scelto perciò di inserirlo tra gli indici necessari al monitoraggio dei pazienti avendo a disposizione l'intero segnale elettrocardiografico.

Con il termine intervallo QT si fa riferimento al tratto, del tracciato ECG, che si estende dall'inizio del complesso QRS fino al termine dell'onda T. Esso costituisce la rappresentazione elettrocardiografica dell'attività elettrica ventricolare ed in particolare il tempo necessario al miocardio ventricolare per depolarizzarsi e ripolarizzarsi.

Per sviluppare il metodo di valutazione dell'intervallo QT si è fatto riferimento all'algoritmo automatico presentato in [43], robusto rispetto alle variazioni dell'orientamento dell'asse cardiaco e della morfologia dell'onda T, in modo tale da poter essere applicato su base battito-battito senza la necessità di lunghi periodi di acquisizione.

Considerando una “Offline QT detection”, ovvero un'individuazione e quantificazione dell'intervallo QT effettuata su un segnale preventivamente registrato, gli step di filtraggio e selezione dei picchi e dei complessi di interesse prevedono:

1. Filtro a media mobile per la rimozione del drift del segnale e conseguente azzeramento del valore medio del segnale.
2. Applicazione di un filtro di Butterworth passabasso del settimo ordine con una frequenza di cutoff pari a 40 Hz e fase nulla.
3. Individuazione dei picchi R mediante l'algoritmo di Pan-Tompkins, [44], e successiva stima degli intervalli RR.
4. Individuazione del trigger iniziale del complesso QRS “Global QRS onset”, il quale viene a trovarsi in corrispondenza del picco della derivata seconda del segnale in una finestra di ampiezza pari a 80 ms che si estende da -100 ms a -20 ms prima del picco R precedentemente marcato.

5. Il picco locale dell'onda T (T_{pk}) viene individuato come il picco massimo o minimo nella finestra successiva al QRS che si estende da $R + 50$ ms a $R + 0.7RR$ ms.
6. La fine dell'onda T (T_{end}) è calcolata mediante l'intersezione del tracciato ECG con la tangente al tracciato ECG passante per il punto di massima inclinazione, massimo o minimo della derivata prima nella finestra che si estende dal picco T_{pk} a $T_{pk} + 0.3RR$ ms.
7. Le posizioni globali T_{peak} e T_{end} sono state calcolate come mediana dalle posizioni T_{peak} e T_{end} locali.
8. I singoli intervalli QT sono individuati a partire dall'inizio del QRS "Global QRS onset" sommando i rispettivi valori globali T_{end} .

Facendo riferimento alla Figura 34, è possibile osservare i trigger individuati mediante l'algoritmo appena descritto e gli intervalli di interesse per il calcolo dell'intervallo QT. I tracciati riportati identificano il Root Mean Square del segnale ECG (ECG_{RMS}) necessario all'algoritmo Pan-Tompkins, la derivata seconda dell' ECG_{RMS} (SecDer) necessaria all'individuazione dell'inizio del complesso QRS ed un tracciato ECG esemplificativo (ECG II).

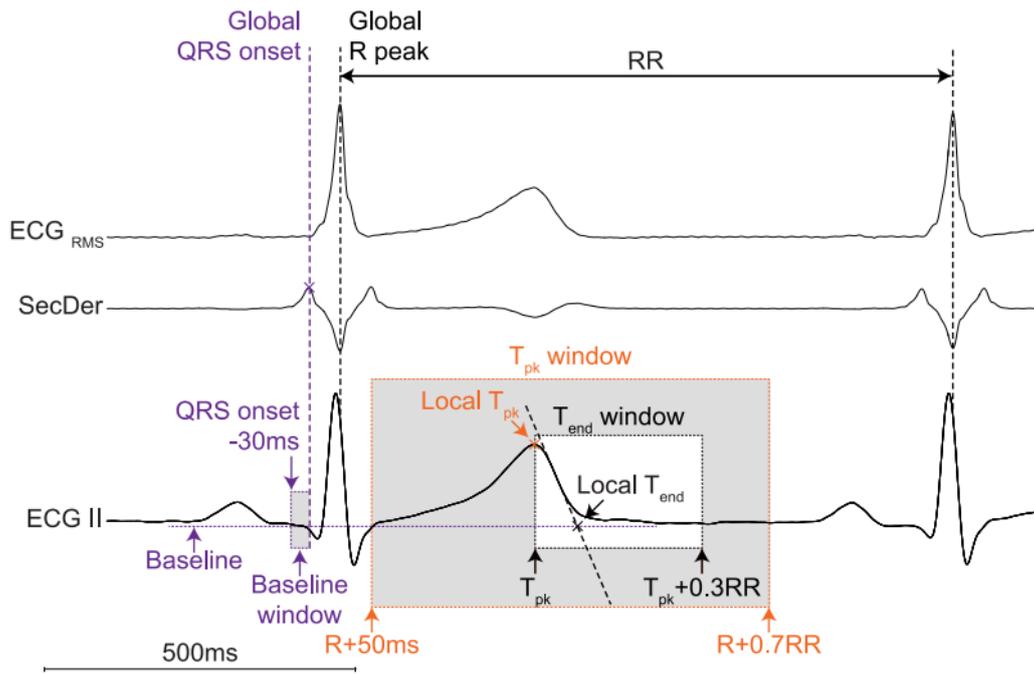


Figura 34 Illustrazione del complesso QRS e delle finestre di detezione dell'onda T per l'algoritmo di individuazione dell'intervallo QT (Hermans et al., 2017).

Capitolo 4. Risultati

EGM

Task S, FL, EL

In Tabella 7 vengono presentati i valori medi di ITI stimati attraverso l'impiego del sistema EGM, con le relative deviazioni standard, sia in valore assoluto nei pannelli A e C, sia l'entità delle variazioni medie percentuali nei pannelli B e D.

Tabella 7 Dati di ITI misurati attraverso EGM in condizioni: Standard, Full Lungs ed Empty Lungs.

		Standard deviations and means value of Data set						
		Absolute Values [Ω]			Difference Values %			
1	A	Standard	Full Lungs	Empty Lungs	B	Standard	Full Lungs	Empty Lungs
	Mean	56.83	61.95	53.02	Mean	0	9.01	-6.70
	STD	0.64	2.34	1.50	STD	1.12	4.11	2.64
2	C	Standard	Full Lungs	Empty Lungs	D	Standard	Full Lungs	Empty Lungs
	Mean	58.58	65.62	56.94	Mean	0	12.02	-2.80
	STD	0.25	0.88	0.66	STD	0.42	1.50	1.12

I dati riportati si riferiscono alle registrazioni di ogni soggetto volontario, come indicato a sinistra, ed è possibile osservare variazioni, in percentuale rispetto al valore medio del task standard. L'aspetto di maggior interesse è rappresentato dalla sostanziale differenza tra le tre diverse condizioni S, FL ed EL, le quali forzano volontariamente una variazione della ITI. Nel primo soggetto l'aumento percentuale di impedenza provocato dal task FL, calcolato rispetto al valore medio del task standard, è pari a 9.01 % mentre il task EL provoca una diminuzione percentuale pari a -6.70 %.

Il secondo soggetto è caratterizzato da una maggiore escursione positiva per il task FL portando la ITI ad aumentare del 12,02 % mentre il task FL comporta una diminuzione più contenuta di -2,80 %.

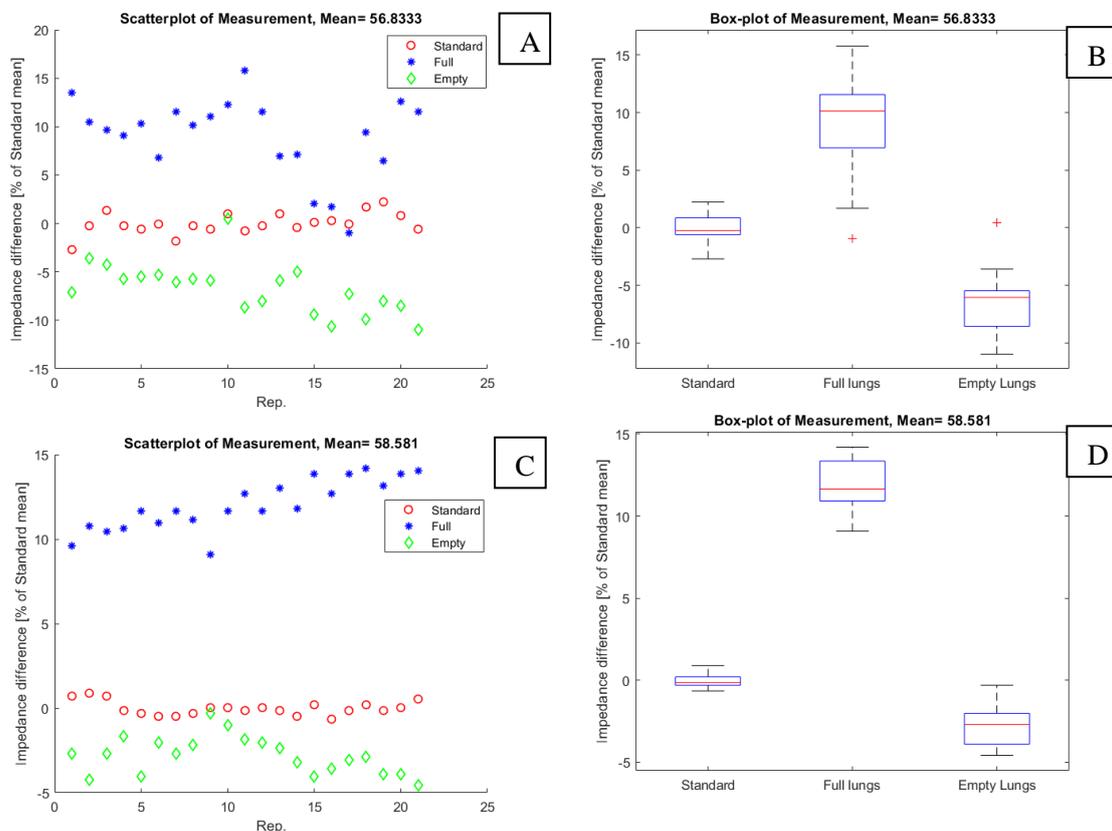


Figura 35 Scatter plot e Box plot delle variazioni percentuali rispetto al valore medio dei task S, FL, EL. Dispositivo EGM.

Come possibile osservare in Figura 35, nei pannelli A e C sono riportati i corrispondenti scatter plot dei due soggetti mentre sulla destra, nei pannelli B e D, i dati delle tre diverse condizioni sperimentali vengono rappresentati mediante box plot.

Negli scatter plots è possibile notare come, in entrambi i soggetti, il task S (rosso) si trovi al centro a valore medio nullo, mentre FL (blu) ed EL (verde) assumano rispettivamente valori superiori e inferiori rispetto al task S.

In Figura 36 sono riportati gli istogrammi delle variazioni di ITI per ogni compito e per ogni soggetto. Sulla colonna di destra viene presentata una stima della distribuzione normale dedotta dalle caratteristiche dei dati.

Infatti, possiamo osservare sovrapposto al dato dell'istogramma una curva a campana tipicamente gaussiana, la cui deviazione standard rispecchia i dati ricavati precedentemente ed illustrati in Tabella 7. Come si evince dai dati, il primo soggetto presenta una deviazione standard calcolata sulle variazioni percentuali dei dati molto più elevata, 4.11 per FL e 2,64 per EL, rispetto al secondo soggetto, 1.50 per FL e 1.12 per EL. Ciò si riflette sugli istogrammi abbassando il picco della campana e allargando la base di essa facendo risultare le barre maggiormente sparse sull'asse delle ascisse.

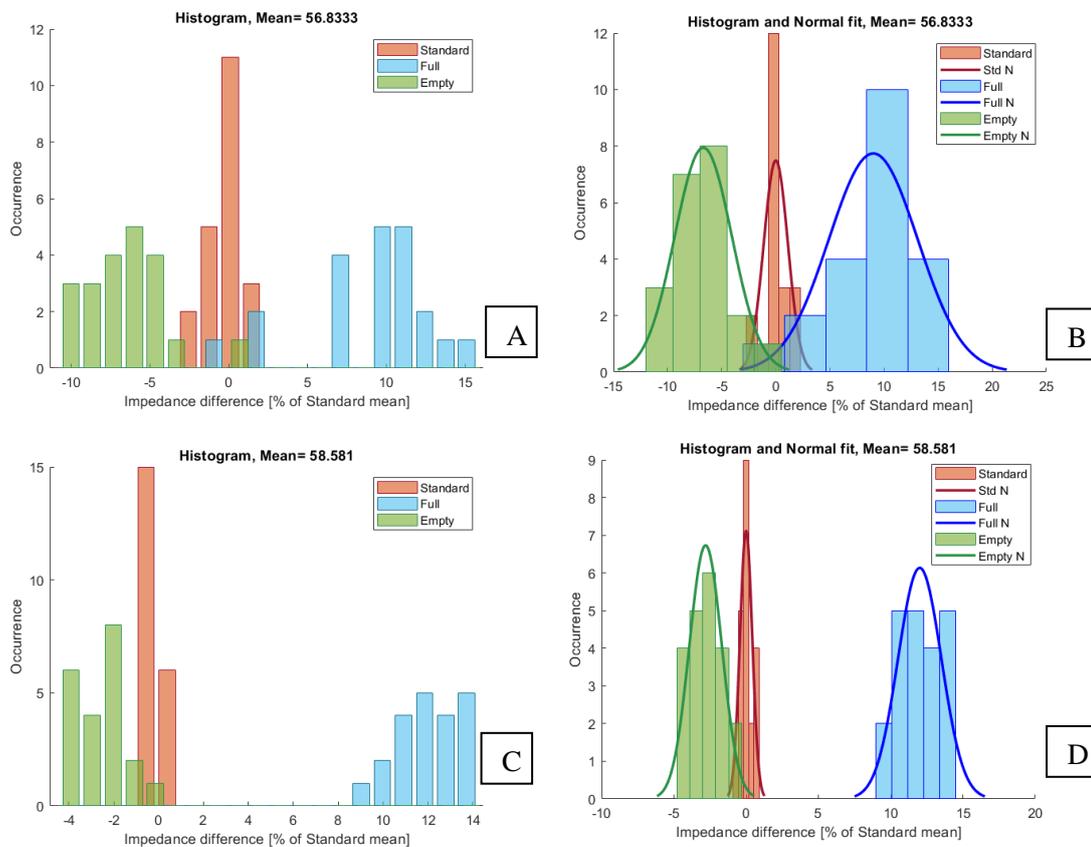


Figura 36 Iistogrammi delle variazioni di ITI misurate mediante EGM per i task Standard, Full ed Empty Lungs.

Le barre arancioni identificano il task S e sono di conseguenza distribuite attorno al valore medio nullo avendo sottratto questo valore ai dati di ITI inizialmente misurati. Il task FL, identificato dalle barre azzurre, si distribuisce in entrambi i casi attorno a variazioni positive comprese tra il 5% e il 15% mentre il task EL, identificato dalle barre verdi, comporta una diminuzione della ITI compresa tra il -5 % e il -10 % nel caso del primo soggetto e tra lo 0 % e il -5 % per il secondo soggetto.

Analisi ANOVA a due vie per misure ripetute

In Tabella 8 sono riportati i dati prodotti a valle dell'analisi di varianza ANOVA a due vie per misure ripetute.

Tabella 8 Dati riassuntivi ANOVA a due vie per misure ripetute per il sistema EGM.

	SumSq	DF	MeanSq	F	pValue
Tasks	5.1251e+03	2	2.5625e+03	531.2185	6.4611e-47
Soggetto:Tasks	87.6274	2	43.8137	9.0827	2.7878e-04
Error (Tasks)	385.9090	80	4.8239	1	0.5

Sulla prima colonna sono osservabili le sorgenti di variazione responsabili della varianza dei dati, mentre da sinistra verso destra:

- SumSq: somma dei quadrati.
- DF: Degrees of freedom o gradi di libertà.
- MeanSq: Il quadrato medio, definito da $\text{MeanSq} = \text{SumSq} / \text{DF}$.
- F: Valore statistico F per verificare l'ipotesi nulla, calcolato con $F = \text{MeanSq} / \text{MSE}$, dove MSE è l'errore quadratico medio.
- pValue: p-value del valore statistico F, è la probabilità di ottenere risultati ugualmente o meno probabili di quelli osservati durante il test, supposta vera l'ipotesi nulla.

Il p-value risulta essere molto piccolo, sia per quanto riguarda i task (pValue = 6.4611e-47), sia per quanto riguarda la relazione tra soggetti e compiti richiesti (pValue = 2.7878e-04).

Analisi di ripetibilità

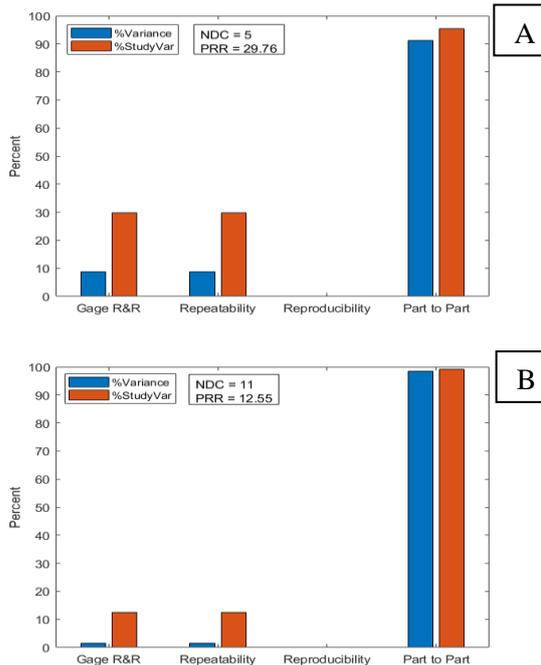


Figura 37 Grafici prodotti dall'analisi Gage R&R per il sistema EGM.

In Figura 37 sono illustrati i grafici, prodotti a valle dell'analisi di ripetibilità Gage R&R, delle variazioni percentuali delle misure di impedenza, per il dispositivo EGM.

Nel grafico A per il soggetto 1 e nel grafico B per il soggetto 2 sono riportati i rispettivi valori di NDC e PRR, oltre all'informazione codificata dal grafico a barre. Il primo soggetto mostra un valore di NDC pari a 5 ed un PRR di 29.76, al

limite per affermare l'appropriatezza del sistema di misura. Nel caso del secondo soggetto l'indice NDC è uguale a 11 e il valore di PRR pari a 12.55, sinonimo di una appropriatezza maggiore del sistema nell'effettuare la misura richiesta. In Tabella 9 e Tabella 10 vengono proposti i valori in uscita dall'analisi di Gage R&R su cui sono stati modellati i grafici presentati in Figura 36.

Tabella 9 Analisi Gage R&R per il dispositivo EGM, soggetto 1.

'Source'	'Variance'	'% Variance'	'sigma'	'5.15*sigma'	'% 5.15*sigma'
'Gage R&R'	[11.9372]	[8.8573]	[3.4550]	[17.7934]	[29.7613]
' Repeatability'	[11.9372]	[8.8573]	[3.4550]	[17.7934]	[29.7613]
' Reproducibility'	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
' Operator'	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
'Part'	[122.8351]	[91.1427]	[11.0831]	[57.0780]	[95.4687]
'Total'	[134.7724]	[100]	[11.6092]	[59.7871]	''

Number of distinct categories (NDC):5
 % of Gage R&R of total variations (PRR): 29.76

Tabella 10 Analisi Gage R&R per il dispositivo EGM, soggetto 2.

'Source'	'Variance'	'% Variance'	'sigma'	'5.15*sigma'	'% 5.15*sigma'
'Gage R&R'	[1.7558]	[1.5752]	[1.3251]	[6.8241]	[12.5505]
' Repeatability'	[1.7558]	[1.5752]	[1.3251]	[6.8241]	[12.5505]
' Reproducibility'	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
' Operator'	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
'Part'	[109.7137]	[98.4248]	[10.4744]	[53.9433]	[99.2093]
'Total'	[111.4696]	[100]	[10.5579]	[54.3733]	''

Number of distinct categories (NDC):11

% of Gage R&R of total variations (PRR): 12.55

Osservando i valori di varianza associati alla riproducibilità si nota come questi siano nulli per entrambi i soggetti, ciò è dovuto alla progettazione del protocollo sperimentale, il quale non intende quantificare la riproducibilità delle misure e perciò impone costanti le modalità di acquisizione del segnale.

Diversamente accade per la varianza associata alla ripetibilità la quale risulta essere diversa da zero, pari a 8.85 % e 1.57 % rispettivamente per il primo ed il secondo soggetto, ma comunque contenuta rispetto alla percentuale di varianza associata ai dati, sinonimo del fatto che il dispositivo compia misure ripetibili.

Misure di impedenza su fantoccio

In Tabella 11 sono riportati i valori di impedenza misurati durante il riempimento, con soluzione fisiologica, delle cavità del fantoccio.

Il valore di impedenza, misurato a valle dei carotaggi e prima dell'inizio del riempimento, è pari a 177.6 Ohm. L'impedenza decresce fino al raggiungimento del valore minimo, 139.1, in corrispondenza del riempimento dell'ultima cavità in posizione (0,3).

Tabella 11 Valori di impedenza misurati con il sistema EGM durante il riempimento delle cavità del fantoccio.

Riempimento cavità fantoccio (Valore di partenza 177,6 [Ω])				
Righe	Colonne			
	0	1	2	3
0	176,6	159,5	158,3	139,1
1	174,9	161,3	156,3	140,5
2	171,4	163,3	153,3	142,2
3	169,7	165,3	151,1	146,2
4	168,7	168	149,9	148,1

In Tabella 12 sono invece riportati i valori di impedenza misurati durante lo svuotamento delle cavità del fantoccio in gelatina.

Il valore di impedenza, in accordo con le ipotesi fatte e al contrario di quanto si verifica durante il riempimento, cresce ad ogni cavità svuotata. Il valore di impedenza del fantoccio prima dello svuotamento risulta essere pari a 139.1, il quale cresce fino al valore di 160.3 misurato in concomitanza con lo svuotamento dell'ultima cavità in posizione (0,3).

Tabella 12 Valori impedenza misurati con il sistema EGM durante lo svuotamento delle cavità del fantoccio.

Svuotamento cavità fantoccio (Valore di partenza 139,1 [Ω])				
Righe	Colonne			
	0	1	2	3
0	138,8	149,3	149,8	160,3
1	140	149,1	150,9	159,6
2	142,6	147,4	152,6	158,3
3	143,9	146,1	153,7	156
4	144,8	145,1	154	154,3

Osservando entrambe le tabelle si possono individuare variazioni maggiori di impedenza in corrispondenza dei carotaggi centrali, con valori massimi fino a 3 Ohm, mentre al contorno le variazioni prodotte dall'iniezione o dall'assorbimento della soluzione fisiologica comportano differenze minime di frazioni di Ohm.

Box di calibrazione

In Tabella 13 sono riportate le misure effettuate mediante EGM sul circuito di calibrazione fornito dalla casa produttrice.

Le misure sono state effettuate variando l'impedenza del box di calibrazione, nel range [10-100] Ohm. Sulla prima colonna troviamo il valore di impedenza di riferimento del circuito di calibrazione e nelle colonne a destra le misurazioni effettuate.

Tabella 13 Misure di impedenza con EGM mediante il blocco di calibrazione.

Valore impostato [Ω]	Ascendente 1 [Ω]	Discendente 1 [Ω]
10	10.2	10.2
25	25.1	25.0
50	49.6	50.0
75	74.1	74.1
100	99.0	98.6

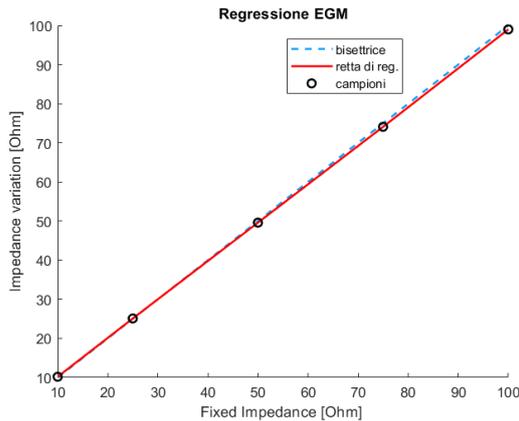


Figura 38 Retta di calibrazione del sistema EGM.

A valle delle misurazioni è stata costruita la retta di calibrazione dello strumento, osservabile in Figura 38, riportando sull'asse delle ascisse il valore atteso e sull'asse delle ordinate il valore effettivamente misurato.

MySIGN – caratterizzazione della deriva

Una delle problematiche principali durante la progettazione è rappresentata sicuramente dal fenomeno della deriva nel segnale TTI. Questo può essere imputato a diverse sorgenti, le quali coesistono e difficilmente sono totalmente eliminabili. Di seguito sono riportate le prime prove effettuate con il sistema MySIGN in configurazione di default.

Task S, FL, EL

In Tabella 14 possiamo osservare nel pannello A i valori medi dei valori assoluti del segnale RespMag per ogni task realizzato dal soggetto uno; nel pannello B sono invece riportate le variazioni percentuali medie generate dai task rispetto al valore medio delle misurazioni durante la respirazione normale del soggetto. I valori delle variazioni dei task FL ed EL, calcolate rispetto al task S, risultano essere estremamente sbilanciate, +0.22 % per il

task FL e -2,29 % per il task EL. Questo fatto potrebbe essere causato dall'accumulo del termine di deriva sul segnale di impedenza, essendo i task acquisiti in sequenza partendo da S e procedendo con FL ed EL.

Tabella 14 Valori assoluti e variazioni percentuali rispetto alla media del task standard per il sistema MySIGN in configurazione di default.

Standard deviations and means value of Data set

Absolute Values [Ω]				Difference Values %			
A	Standard	Full Lungs	Empty Lungs	B	Standard	Full Lungs	Empty Lungs
Mean	1146.28	1148.86	1120.07		0	0.22	-2.29
STD	3.64	2.26	3.35		0.32	0.20	0.29

In Figura 39 A, è possibile osservare lo scatter plot delle variazioni percentuali del segnale RespMag, calcolate rispetto al valore medio del task S, pari a 1146.28 Ω , per ognuna delle venti misurazioni come indicato dal numero progressivo sulle ascisse. Sulla destra della figura, nel grafico B troviamo invece il box plot delle variazioni percentuali.

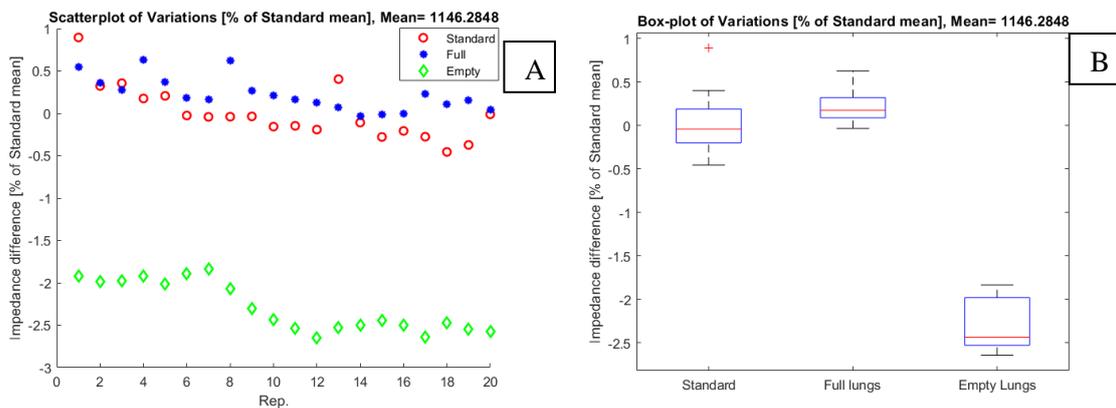


Figura 39 Scatter plot e box plot delle variazioni percentuali prodotte dai task S, FL, EL, misurate con sistema MySIGN in configurazione di default.

In Figura 40 sono forniti gli istogrammi dei compiti richiesti al soggetto. Sulla sinistra, nel grafico A, sono riportati gli istogrammi dei tre differenti task imponendo sulle ascisse le variazioni percentuali rispetto al valore medio del task standard e sulle ordinate le occorrenze dei dati per la relativa variazione percentuale di interesse. Sul grafico B, sono sovrapposte le stime di distribuzione gaussiana.

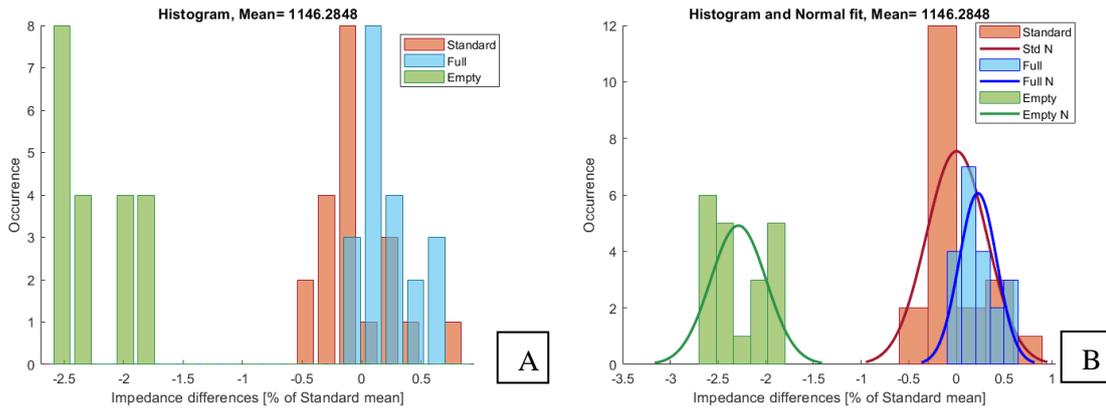


Figura 40 Istogrammi delle variazioni percentuali prodotte dai task S, FL, EL, misurate con sistema MySIGN in configurazione di default.

Si noti come, in relazione al minimo scostamento delle variazioni percentuali del task FL rispetto a S, $+0.22\%$ di variazione percentuale, la gaussiana in colore blu risulti essere quasi completamente sovrapposta alla gaussiana rossa, rendendo indistinguibili e sovrapposti i dati dei due task.

Misure di impedenza su fantoccio

In Figura 41 possono essere osservati due grafici rappresentativi dell'esperimento di riempimento e svuotamento delle cavità del fantoccio di gelatina. In entrambi è possibile apprezzare la diminuzione del segnale RespMag, riportato in valore assoluto, conseguentemente all'iniezione di soluzione fisiologica all'interno delle cavità. Una volta raggiunto il completo riempimento, identificato dal plateau compreso tra gli istanti 80 – 100 secondi, si è provveduto all'aspirazione del liquido dalle cavità comportando una risalita del valore di impedenza. Si può notare come il segnale non torni ai valori di massimo misurati inizialmente, ciò potrebbe essere riconducibile

sicuramente ad un contenuto residuo di liquido all'interno delle cavità o sulle superfici ma soprattutto ad una perdita causata dalla deriva del segnale.

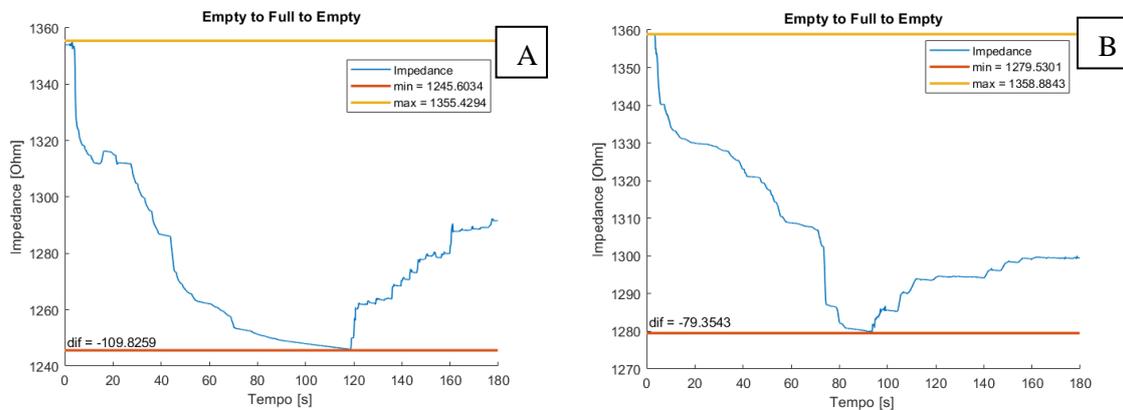


Figura 41 Riempimento e svuotamento delle cavità del fantoccio, misurazioni effettuate con dispositivo MySIGN in configurazione di default.

A sostegno dell'ipotesi di una deriva è possibile osservare come, in concomitanza con le pause da parte dell'operatore durante i task di riempimento e svuotamento, il termine di drift del segnale comporti una decrescita meno ripida ma continua rispetto a quella generata dall'iniezione di liquido. Questo fatto è facilmente individuabile nel plateau compreso tra gli istanti 80 e 100 secondi durante il cambio di task soprattutto nel grafico A. Nel grafico B invece l'effetto della deriva comporta una risalita di circa 20 Ohm rispetto alla decrescita iniziale quantificata attorno agli 80 Ohm.

Acquisizioni lunghe

Per caratterizzare ulteriormente il termine di deriva ed osservare come il segnale si comporti durante lunghe acquisizioni è stato realizzato un task apposito.

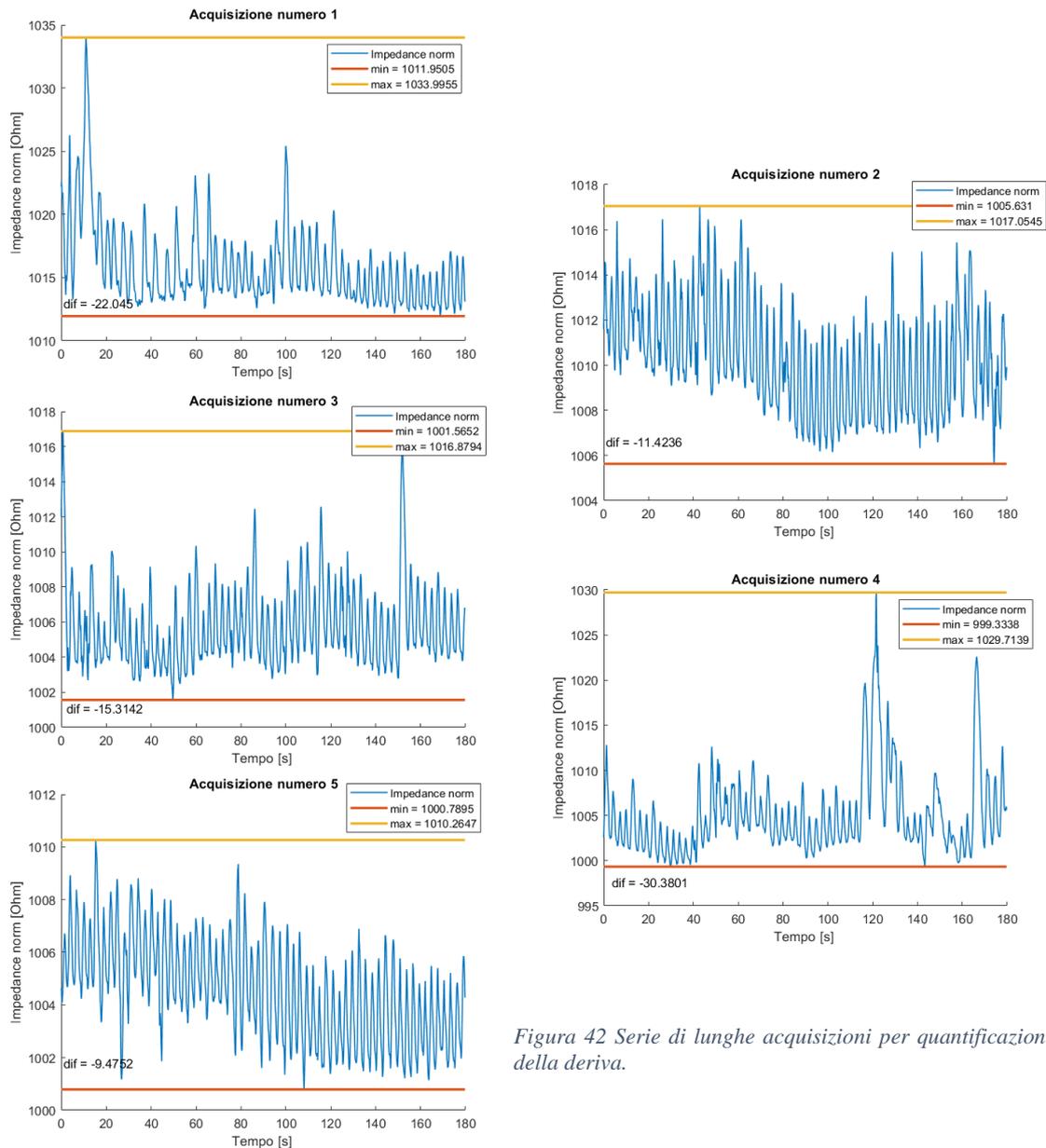


Figura 42 Serie di lunghe acquisizioni per quantificazione della deriva.

In Figura 42 sono riportate 5 registrazioni del segnale RespMag della durata di 180 secondi intervallate da 180 secondi di riposo in cui il segnale non è acquisito ma la scheda e gli elettrodi sono collegati al paziente e al computer.

Per ogni segnale, identificato dal numero progressivo di acquisizione, sono stati riportati i valori minimi in rosso e massimi in giallo, la differenza tra questi è calcolata e riportata su ognuno in basso a sinistra. Le oscillazioni del segnale dovute agli artefatti comportano differenze tra valore minimo e massimo anche di 30 Ohm come accade per l'acquisizione numero 4.

L'entità della deriva è stata stimata per ogni acquisizione analizzando il fitting lineare dell'oscillazione. Attraverso il toolbox "Curve Fitting" di Matlab è stato possibile individuare il trend del segnale e dedurre i valori di impedenza media iniziale e finale. Al secondo valore è stato di conseguenza sottratto il primo e calcolata la variazione in Ohm corrispondente. Infine, dalla somma di ogni contributo è stato possibile dedurre la deriva totale del segnale sui 27 minuti.

I valori di deriva ottenuti per ogni acquisizione sono forniti in Tabella 15. L'ultima riga della tabella riporta il valore totale di deriva del segnale espresso in Ohm. Questo valore, pari a 15 Ohm, è stato ricavato mediante la differenza tra il valore medio iniziale della prima acquisizione e il valore medio finale dell'ultima acquisizione tenendo così conto anche della deriva del segnale nei periodi non acquisiti.

Tabella 15 Deriva del segnale RespMag. Dati ottenuti mediante fitting lineare del segnale.

	RespMag iniziale [Ω]	RespMag finale [Ω]	Deriva [Ω]
Acquisizione 1	1018	1013	-5
Acquisizione 2	1012	1009	-3
Acquisizione 3	1005	1006	+1
Acquisizione 4	1003	1007	+4
Acquisizione 5	1006	1003	-3
Totale	1018	1003	-15

MySIGN – misure in configurazione finale

Per raccogliere i dati riportati, a valle degli studi dei termini di deriva e della modifica dei circuiti di acquisizione, è stata impiegata la seguente configurazione.

Il circuito di acquisizione è quello presentato in Figura 24, il quale fa uso dell'amplificatore per strumentazione esterno e configurazioni dei registri riportati in Figura 25. La piedinatura del cavo paziente è invece identificata in Figura 29.

Task S, FL, EL

In Tabella 16 sono riportati i dati raccolti attraverso il sistema MySIGN per il soggetto 1, in modo analogo a quelli presentati per lo studio dei termini di deriva. Nel pannello A sono presentati i valori medi assoluti del segnale RespMag, con le relative deviazioni standard, per ciascuno dei tre task respiratori richiesti al soggetto. Nel pannello B sono riportate le variazioni percentuali e le rispettive deviazioni standard, calcolate rispetto al valore medio dei task Standard, per ognuno dei compiti richiesti. I valori di impedenza del task FL ed EL risultano maggiormente bilanciati rispetto a quelli misurati con la configurazione di default. In questo caso, rispetto a quello presentato nel paragrafo “MySIGN – caratterizzazione della deriva”, le variazioni positive e negative, generate rispettivamente dai task FL ed EL,

Tabella 16 Valori assoluti e variazioni percentuali rispetto alla media del task standard per il sistema MySIGN in configurazione finale.

Standard deviations and means value of Data set			
Absolute Values [Ω]			
A	Standard	Full Lungs	Empty Lungs
Mean	1126.95	1148.15	1106.83
STD	2.83	1.50	1.09

Difference Values %			
B	Standard	Full Lungs	Empty Lungs
Mean	0	1.88	-1.79
STD	0.25	0.13	0.10

assumono valori pari a +1.88 % e -1.79 %, rispecchiando maggiormente il comportamento del sistema EGM considerato come gold standard. Queste misurazioni presentano inoltre deviazioni standard molto contenute, non superiori a 0.25, sinonimo del fatto che il sistema risulti più stabile rispetto alla configurazione precedente.

Nei grafici riportati in Figura 43 vengono presentati, mediante scatter plot (A) e box plot (B), i dati relativi alle variazioni percentuali di impedenza, generate dai compiti respiratori S, FL ed EL. Attraverso questa rappresentazione risulta evidente la separazione tra i campioni prodotti da ogni task e come le deviazioni standard contenute si riflettano sui dati in una minima dispersione attorno al valore medio, come illustrato dai box plot.

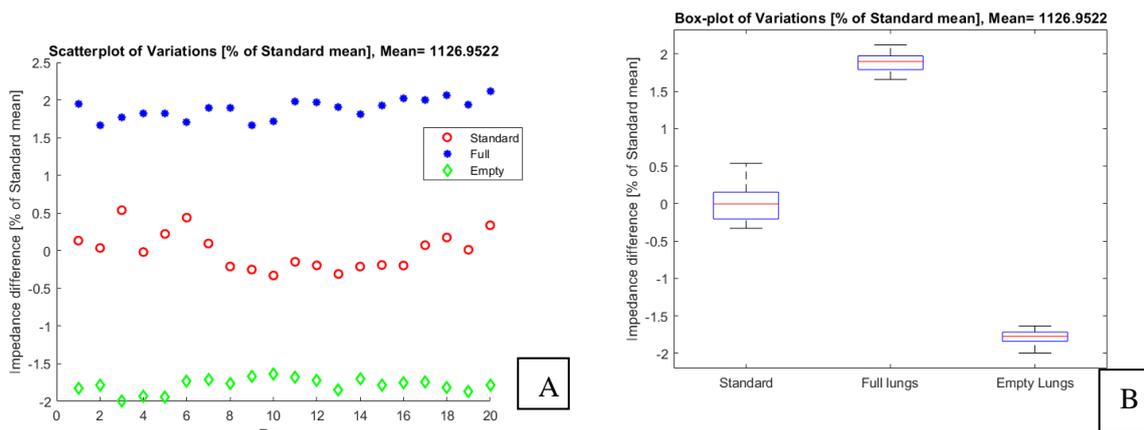


Figura 43 Scatter plot e box plot delle variazioni percentuali prodotte dai task S, FL, EL, misurate con sistema MySIGN in configurazione finale.

In Figura 44 sono illustrati gli istogrammi dei differenti compiti richiesti al soggetto. Nel grafico B è inoltre sovrapposta la stima della distribuzione gaussiana per ogni singolo compito, le quali rispecchiano i valori medi e le deviazioni standard riportate in Tabella 16.

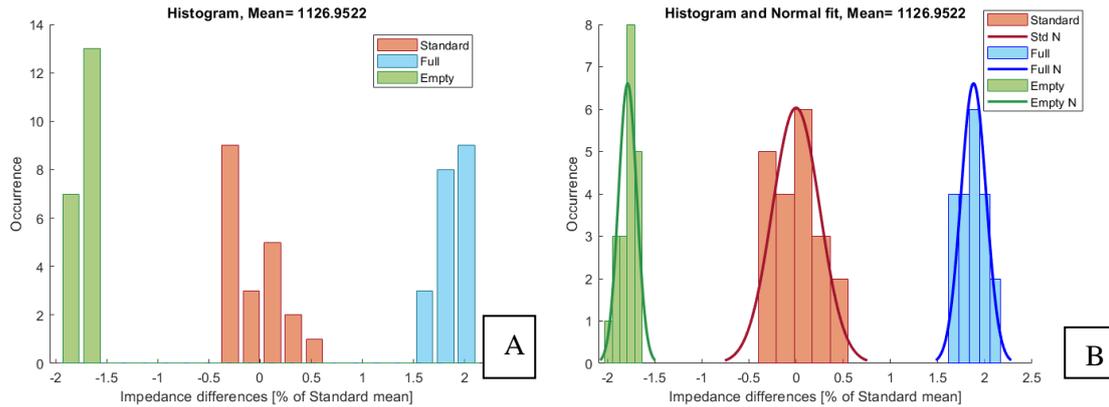


Figura 44 Istogrammi delle variazioni percentuali prodotte dai task S, FL, EL, misurate con sistema MySIGN in configurazione finale.

Le modifiche al cavo e alla scheda di acquisizione hanno portato, da ciò che si può osservare in entrambi i grafici, ad una migliore distribuzione dei campioni dei tre task, sia per quanto riguarda i valori medi, sia per quanto riguarda la deviazione standard. Nel grafico B si può apprezzare come le tre differenti gaussiane risultino essere completamente separate le une dalle altre e riflettano le ipotesi di variazione del segnale RespMag in funzione del contenuto d'aria del tessuto polmonare.

Misure di impedenza su fantoccio

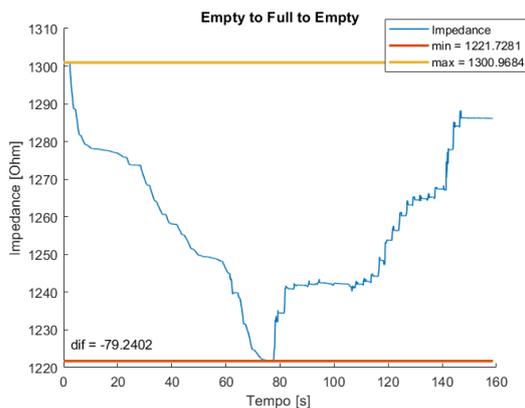


Figura 45 Impedenza rilevata sul fantoccio durante i task di riempimento e svuotamento delle cavità mediante il dispositivo MySIGN in configurazione finale.

In modo analogo a quanto riportato nel paragrafo “MySIGN – caratterizzazione della deriva” sono state condotte altre acquisizioni del task di riempimento e svuotamento delle cavità del fantoccio.

In Figura 45 nella prima parte, tra gli istanti 0 e 70 secondi, è apprezzabile una decrescita di circa 80 Ohm del segnale RespMag in funzione del riempimento delle cavità con soluzione fisiologica. Il plateau appena precedente agli 80 secondi è dovuto all'operatore, il quale si prepara ad effettuare il task di svuotamento visibile

nella porzione successiva. Rispetto ai segnali presentati nel paragrafo inerente alla deriva, il termine di drift risulta meno visibile o quasi del tutto inesistente dato che il segnale non decresce durante le pause dell'operatore e ritorna quasi al valore iniziale. Tuttavia, il segnale non raggiunge effettivamente il valore massimo iniziale ma si arresta a circa una ventina di Ohm sotto di esso. Questo potrebbe essere dovuto alla presenza di residui di soluzione fisiologica sia nei pozzetti che sulla superficie.

I picchi spuri presenti nella porzione di segnale tra gli 80 e i 180 secondi sono dovuti alla suzione della soluzione fisiologica mediante la siringa, la quale deve essere fatta aderire completamente alla gelatina in modo da creare il vuoto.

Acquisizioni lunghe

In analogia con quanto riportato per il sistema MySIGN in configurazione di default nel paragrafo precedente, sono state condotte acquisizioni prolungate per quantificare l'eventuale deriva del segnale RespMag anche per il dispositivo in configurazione finale.

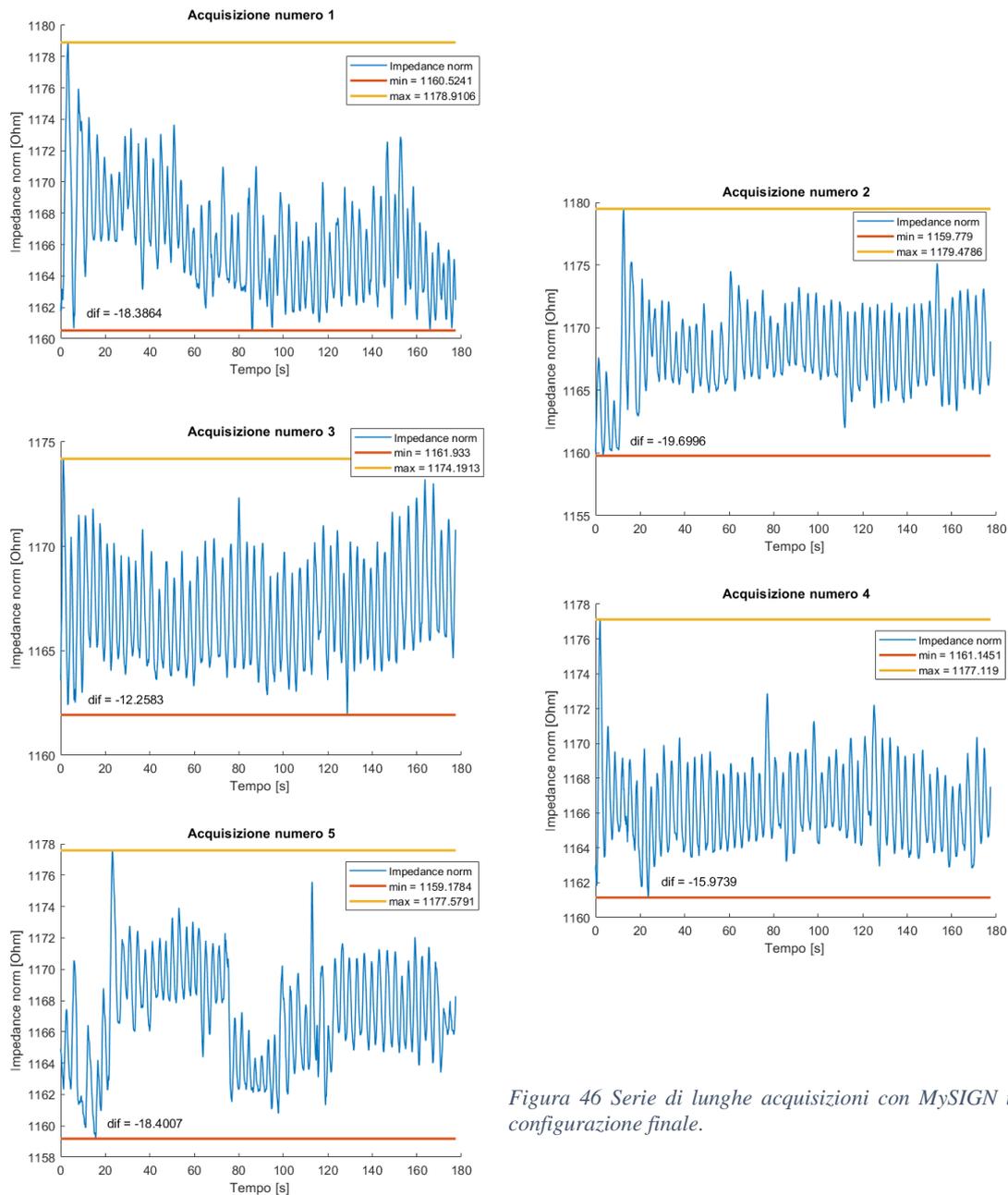


Figura 46 Serie di lunghe acquisizioni con MySIGN in configurazione finale.

In Figura 46 sono perciò riportate le 5 misurazioni del segnale RespMag della durata di 180 secondi ognuna intervallate da 180 secondi di non

acquisizione. In questo caso le oscillazioni massime, dovute ad artefatti o instabilità del segnale comportano picchi meno elevati rispetto a quelli misurati con la configurazione di default della scheda, le differenze massime si attestano attorno a 20 Ohm.

In Tabella 17 sono riportati, per ogni acquisizione, i valori di deriva calcolati mediante fitting lineare del segnale RespMag, ricavati con il medesimo procedimento riportato nel paragrafo “MySIGN – caratterizzazione della deriva”. Nell’ultima riga invece è stata dedotta la deriva totale calcolando la differenza tra l’ascissa iniziale della prima acquisizione e l’ascissa finale dell’ultima acquisizione. Il drift totale del segnale in 27 minuti di acquisizione risulta essere -2 Ohm, pari a -0.17% del valore assoluto di partenza.

Tabella 17 Deriva del segnale RespMag con sistema MySIGN in configurazione finale. Dati ottenuti mediante fitting lineare del segnale.

	RespMag iniziale [Ω]	RespMag finale [Ω]	Deriva [Ω]
Acquisizione 1	1169	1163	-6
Acquisizione 2	1167	1169	+2
Acquisizione 3	1166	1167	+1
Acquisizione 4	1166	1166	0
Acquisizione 5	1167	1167	0
Totale	1169	1167	-2

Box di calibrazione

Per costruire una retta di calibrazione del dispositivo MySIGN, è stato acquisito un segnale di impedenza mediante l'apposizione degli elettrodi al box di calibrazione del sistema EGM.

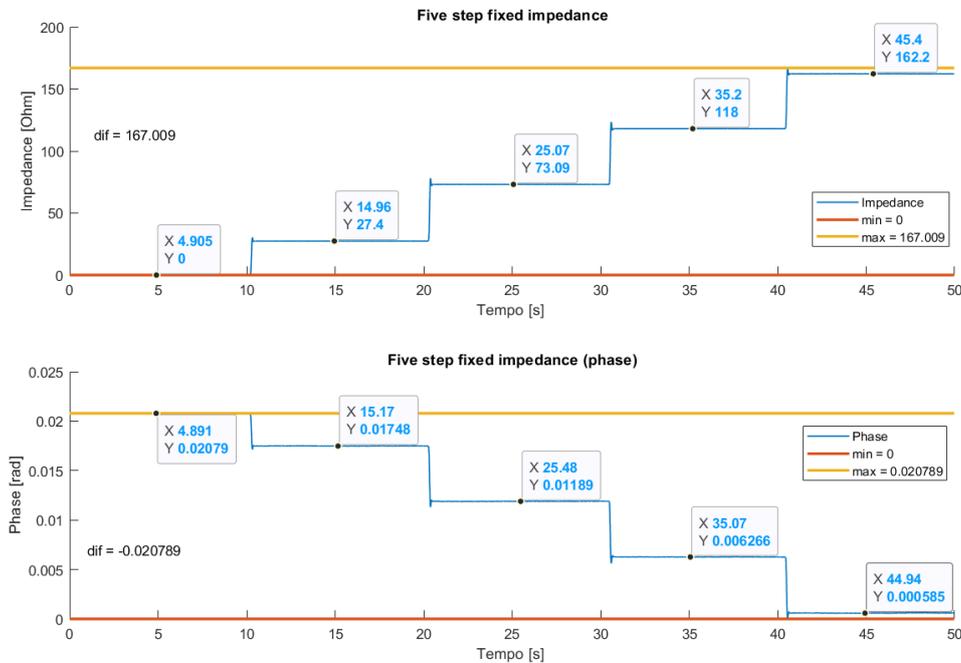


Figura 47 Segnale RespMag delle variazioni di impedenza ottenute mediante il blocco di calibrazione del sistema EGM.

In Figura 47 è riportato il segnale a step prodotto dal task descritto nel paragrafo “Prove sperimentali”. Sull’asse delle ordinate del grafico A è riportato il valore assoluto del segnale di impedenza RespMag, mentre nel grafico B è riportato il valore assoluto della fase RespPhase. Oltre ai valori minimi e massimi, sono riportati i valori puntuali dei segnali ad ogni step.

In Tabella 18 sono riportate le variazioni di impedenza e fase generate dal blocco di calibrazione EGM e misurate mediante il sistema MySIGN. Il valore assoluto del segnale RespMag avverte una variazione di +167,009 Ohm a fronte di una variazione attesa di +90 Ohm.

Tabella 18 Variazioni di impedenza misurate sul segnale RespMag generate dal blocco di calibrazione.

Variazione attesa [Ω]	RespMag [Ω]	Variazione RespMag [Ω]	Fase [Ω]	Variazione fase [rad]
0	2087	0	6.239	0
+15	2114	+27	6.235	-0.004
+25	2160	+46	6.230	-0.005
+25	2205	+45	6.224	-0.006
+25	2249	+44	6.219	-0.005
TOT +90		TOT +167		TOT -0.020

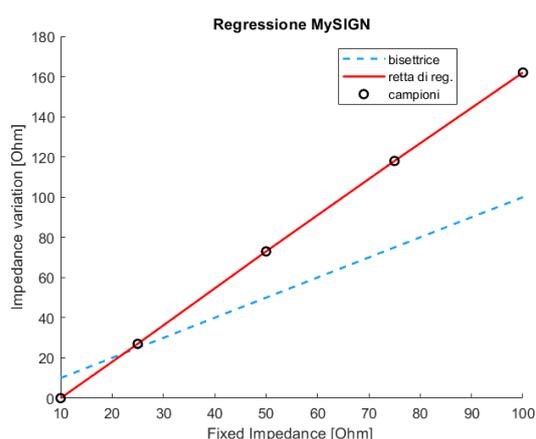


Figura 48 Retta di calibrazione del sistema MySIGN.

riportato il valore di impedenza noto e sulle ordinate la variazione di impedenza rispetto al valore minimo.

Come per il sistema EGM, è stata prodotta la retta di calibrazione dello strumento considerando, invece che il valore assoluto della misura, le variazioni rispetto al valore minimo iniziale. In Figura 48 è perciò osservabile la retta di calibrazione dove sulle ascisse è

Algoritmi

Frequenza respiratoria RR

In Figura 49 sono mostrati gli effetti degli step precedentemente descritti. Partendo dall'alto e proseguendo in ordine discendente, possiamo osservare il segnale grezzo con alte frequenze che lo rendono eccessivamente frastagliato e spigoloso. Nel secondo grafico è presentato il segnale sottoposto al filtro passabanda, il quale elimina buona parte del rumore e il contributo in continua. In questo caso non è possibile osservare la rimozione del segnale continuo con conseguente azzeramento del valore medio poiché, al segnale risultante dal filtraggio, è stata sommata la media sulla finestra temporale totale.

Nel terzo grafico vengono identificati tutti i picchi, massimi (X rosse) e minimi (O verdi), locali e assoluti necessari all'elaborazione successiva.

Nel quarto sono mantenuti solo i massimi e i minimi che soddisfano le stringenti condizioni di validità.

Nel quinto ed ultimo grafico sono individuati solo i massimi di interesse (X rosse) che identificano correttamente un picco del ciclo respiratorio. La durata di ogni singolo ciclo è calcolata come differenza temporale tra esso ed il suo successivo, per questo l'ultimo picco non presenta la marcatura.

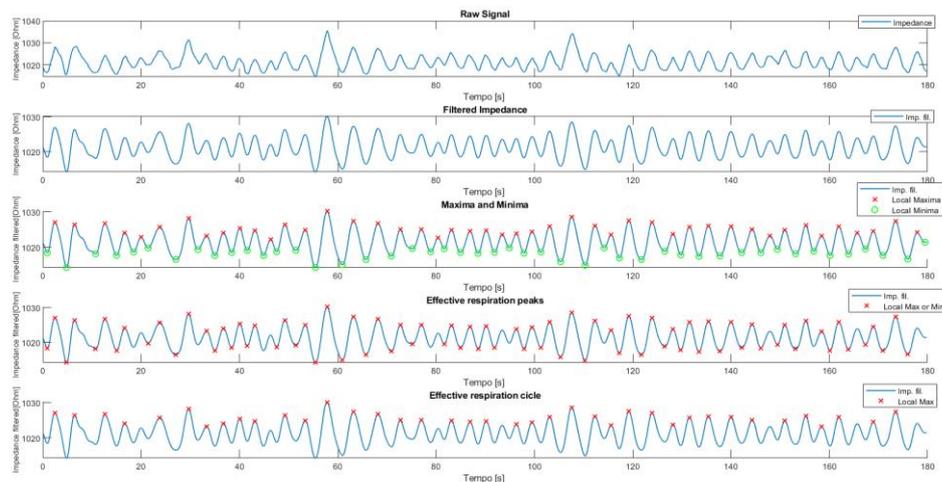


Figura 49 Segnale Raw di impedenza transtoracica modulato dalla respirazione. Filtraggio e identificazione dei cicli respiratori.

Intervallo QT

In Figura 50 sono riportati i grafici illustrativi dei vari step dell'elaborazione del segnale ECG per la valutazione dell'intervallo QT.

Partendo dall'alto possiamo osservare il segnale ECG grezzo.

Proseguendo in maniera ascendente il segnale è stato di conseguenza filtrato eliminando il rumore e rendendo maggiormente smooth l'andamento dello stesso.

Nel terzo grafico è possibile identificare, sovrapposti al segnale ECG, in verde il picco R e in rosso il QRS onset.

Nel quarto grafico troviamo, oltre al picco R e al QRS onset, in nero e in giallo gli estremi della finestra di ricerca per l'onda T, rispettivamente $R + 50 \text{ ms}$ e $R + 0.77RR$. successivamente vengono identificati il picco T in magenta e la posizione di massima pendenza della curva necessaria all'individuazione del marker T_{end} .

Nel quinto grafico, ripulito dai marker precedenti, il QRS onset e il marker T_{end} identificano effettivamente l'intervallo di segnale che contiene il complesso QRS e l'onda T, mediante la reciproca posizione temporale è possibile dedurre il periodo QT.

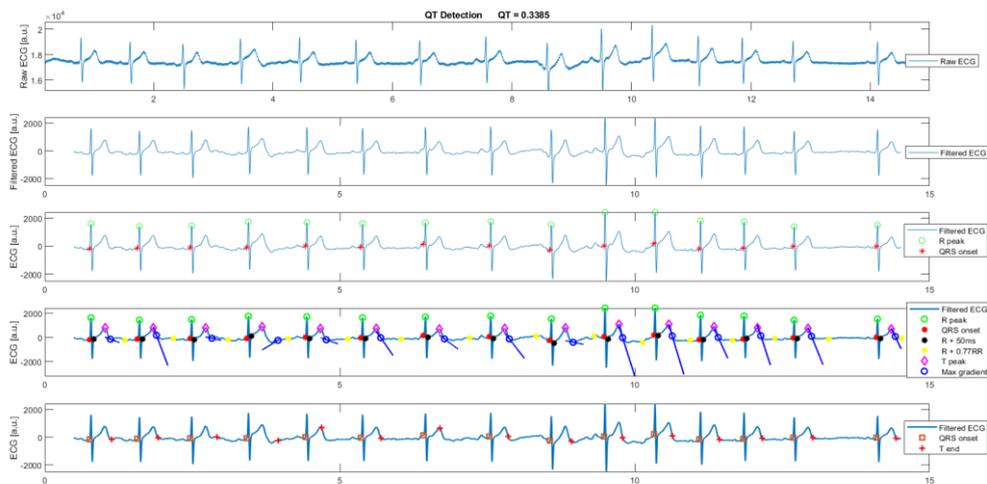


Figura 50 Segnale ECG Raw, filtrato e individuazione degli indici necessari alla quantificazione dell'intervallo QT.

Capitolo 5. Discussione

EGM

Task S, FL, EL

Partendo dai dati misurati mediante il dispositivo EGM nel caso dei task S, FL ed EL e riportati in Tabella 7, è possibile osservare come sia i valori assoluti che le variazioni rispetto alla media del task standard producano tre distribuzioni di dati differenti. In particolare, il compito FL risulta produrre variazioni positive rispetto al task di respirazione standard, mentre il compito EL produce variazioni negative. Questo rispecchia effettivamente quanto ipotizzato durante la progettazione del protocollo di acquisizione, ovvero un aumento della quantità di aria nel tessuto polmonare, dovuto all'inspirazione, comporta un aumento della ITI a causa di una conducibilità minore rispetto a quella del tessuto stesso. In opposizione a questo, troviamo il comportamento duale dovuto alla completa espirazione, la quale comporta una diminuzione nel valore della ITI.

Il primo soggetto rispetto al secondo mostra una variabilità delle misure di ITI molto maggiore. Questo potrebbe essere dovuto ad un mal accoppiamento tra elettrodi e pelle. In termini più specifici, è possibile che le misure di impedenza abbiano risentito del mal posizionamento o della non corretta preparazione della cute del soggetto, la quale potrebbe non essere stata adeguatamente sgrassata prima dell'apposizione dell'elettrodo stesso.

I task S, FL ed EL risultano in ogni caso essere ben separabili, al netto di alcuni outliers, come possibile osservare dagli scatter plot e dai box plot.

Analisi ANOVA a due vie per misure ripetute

Il p-value molto basso associato ai task, rivela quanto le distribuzioni di campioni [Standard, Full Lungs, Empty Lungs] siano effettivamente generate da popolazioni diverse. In altre parole, i nostri compiti producono

dati distinti e separabili. Il dispositivo EGM è in grado di rilevare la variazione di ITI forzata dai compiti richiesti al paziente e di rifletterla sui dati.

Per quanto riguarda invece il p-Value associato alla relazione Soggetto-Task, anche se molto maggiore rispetto a quello calcolato per i soli Task, risulta essere molto piccolo. Nel caso venga considerato un valore di significatività α pari a 0.05 il test risulta essere significativo essendo i valori di p-Value considerevolmente più piccoli di questo valore α .

Analisi di ripetibilità

Dall'analisi di ripetibilità Gage R&R, è possibile descrivere il dispositivo EGM come appropriato alla misurazione che gli è stata richiesta di fare. In particolare, è possibile osservare come la maggior parte della variazione dei dati risulti essere associata alla variabilità intrinseca dei dati stessi e non al procedimento o allo strumento di misura.

La variabilità introdotta dal procedimento e dalle condizioni di misura risulta essere nulla poiché il protocollo sperimentale è stato mantenuto costante non volendo quantificare la riproducibilità dello strumento.

La variabilità introdotta dallo strumento invece risulta essere diversa da zero ma comunque molto contenuta rispetto a quella codificata nei dati stessi.

Paragonando i dati del primo soggetto con quelli del secondo è possibile notare quanto la ripetibilità sia migliore nel secondo caso piuttosto che nel primo. Questo potrebbe essere dato da problematiche di distacco degli elettrodi durante la misurazione e alla conseguente deriva della ITI.

La ripetibilità calcolata sulle variazioni risulta essere maggiore rispetto a quella calcolata per i valori assoluti. Ciò potrebbe supportare l'ipotesi di standardizzazione dei dati mediante la sottrazione del valore medio del task

standard per aumentare la capacità del dispositivo di discernere i dati dei diversi task.

Facendo uso degli indici NDC e PRR è possibile affermare che il sistema EGM sia capace ovvero appropriato per condurre le misurazioni che gli sono richieste di fare e lo faccia in modo accurato e ripetibile.

Misure di impedenza su fantoccio

Le misure di impedenza effettuate mediante il dispositivo EGM durante il procedimento di riempimento e svuotamento delle cavità del fantoccio riflettono accuratamente le ipotesi fatte in principio. In concomitanza all'iniezione di soluzione fisiologica, si misura effettivamente una diminuzione di impedenza del costrutto, essendo il liquido maggiormente conduttivo rispetto all'aria. Viceversa, nel caso di aspirazione del liquido viene puntualmente misurata una crescita nel valore di impedenza.

Dai dati si identifica un comportamento anisotropo della variazione: in corrispondenza dei carotaggi sul contorno della matrice la variazione di impedenza risulta essere più contenuta rispetto a ciò che accade per le cavità centrali. Questo potrebbe essere dovuto al fatto che, come ipotizzato e dedotto dai brevetti del dispositivo EGM, la misura venga effettuata tra i due elettrodi centrali di ogni set e coinvolga prevalentemente le cavità incontrate nel tragitto più breve.

Tra il valore iniziale di impedenza del fantoccio, misurato precedentemente all'inizio del task, e quello finale, misurato dopo lo svuotamento delle cavità, si verifica una perdita di circa una ventina di Ohm. Questo potrebbe essere dovuto alla presenza di liquido residuo nelle cavità o sulla superficie del costrutto, spiegando la decrescita del valore di impedenza con l'aumento della conducibilità dovuta al liquido.

Box di calibrazione

Osservando le misurazioni di impedenza effettuate con il dispositivo EGM sul blocco di calibrazione, è possibile comprendere l'accuratezza del sistema nel condurre la misurazione di interesse. I dati misurati rispecchiano in maniera precisa i valori di impedenza impostati sia mutando i circuiti in direzione crescente che in direzione decrescente. Di conseguenza, la retta di calibrazione risulta essere praticamente coincidente con la bisettrice del primo quadrante, identificando una correlazione tra valori desiderati e misurati positiva e molto elevata, praticamente pari a 1.

MySIGN – caratterizzazione della deriva

Task S, FL, EL

I task richiesti al paziente e di conseguenza le misurazioni di TTI, si susseguono uno dopo l'altro. Ciò consente di non dover disconnettere gli elettrodi dal paziente e minimizzare le possibili variazioni di impedenza dovute a spostamenti indesiderati o mutazioni dell'apparato sperimentale.

Questo comporta, in primis, un accumulo del fenomeno di deriva del segnale abbassando sempre più il valore di impedenza. Infatti, osservando i valori medi riportati in Tabella 14, è possibile rendersi conto come il valore medio del task FL risulti essere molto vicino al valore medio del task Standard, discordante rispetto a quanto affermato dal gold standard EGM in Tabella 7. Il task EL risulta avere un valore medio di impedenza nettamente minore, in accordo con quanto affermato dal gold standard ma che potrebbe essere dato non solo dalla effettiva variazione negativa di impedenza generata dal compito respiratorio ma anche dall'accumulo di un drift.

Questa problematica è facilmente riscontrabile anche mediante il box plot in Figura 39 e gli istogrammi in Figura 40, per il quale il valore medio dei task Standard e Full Lungs risultano essere estremamente vicini e difficilmente

separabili. Una informazione più precisa ed una possibile spiegazione di questo fatto sono riportate dal grafico scatter plot in Figura 39, in cui è individuabile sia una sovrapposizione tra i task Full Lungs e Standard, che una pendenza negativa comune nell'andamento delle misurazioni.

Essendo i dati inerenti al compito FL acquisiti in successione a quelli del compito S, e avendo ipotizzato questo fenomeno di deriva del segnale, risulta lecito ipotizzare l'accumulo della deriva del segnale nei dati FL rispetto a quelli di S e, di conseguenza, un valore medio minore rispetto a quello che dovrebbe avere. Per quanto riguarda il compito EL, comportando di per sé una variazione negativa dell'impedenza e sommandosi ad un termine di deriva negativo del segnale, i dati risultanti mostrano un valore assoluto decisamente minore di quello che in realtà dovrebbe essere.

In termini pratici, al netto del termine di deriva del segnale, il sistema MySIGN potrebbe essere in grado di avvertire effettivamente le variazioni di impedenza generate dai task del protocollo, bisogna perciò quantificare e correggere il termine di deriva.

Misure di impedenza su fantoccio

Il fenomeno della deriva del segnale RespMag è risultato osservabile anche mediante l'utilizzo del fantoccio in gelatina. Questo ha confermato l'ipotesi di una deriva fisica della misura di impedenza non imputabile solamente agli effetti di accoppiamento pelle-elettrodo o alle condizioni psicofisiche del paziente, dato il fatto che il fantoccio è composto di materiale dielettrico inerte e inanimato e non presenta l'interfaccia pelle-elettrodo.

Facendo riferimento al segnale di impedenza prelevato durante il task di riempimento e svuotamento delle cavità del fantoccio, è possibile rendersi conto dell'influenza del termine di deriva.

Il segnale di impedenza si comporta, nella fase di riempimento, come ipotizzato, ovvero sostituendo l'aria con il liquido a maggiore conducibilità RespMag diminuisce fino al valore minimo. Per quanto riguarda la fase di svuotamento delle cavità, il segnale si comporta in modo leggermente diverso da quello atteso: l'impedenza cresce ma non raggiunge più il valore massimo iniziale.

Per spiegare questo strano comportamento sono state mosse diverse ipotesi e si è convenuto su alcune motivazioni principali:

- all'interno delle cavità rimane una quantità di liquido residua che aumenta la conducibilità del costrutto;
- sulla superficie possono essere presenti minime quantità di soluzione fisiologica che conducono maggiormente la corrente;
- Il segnale di impedenza è affetto da un drift negativo che abbassa il valore di impedenza misurato.

Queste tre cause potrebbero concorrere all'acquisizione dei segnali ottenuti in Figura 41, infatti RespMag risulta compiere salti di impedenza più contenuti in concomitanza degli istanti di svuotamento rispetto a quelli del riempimento a sostegno delle prime due ipotesi. È inoltre osservabile, in corrispondenza dei plateaux del segnale, una leggera discesa di esso confermando l'ipotesi della deriva.

Acquisizioni lunghe

Per quantificare l'entità della deriva del segnale di impedenza sono state condotte acquisizioni di lunga durata come descritto nel paragrafo "Prove sperimentali". Facendo riferimento ai dati contenuti in Tabella 15 e ai grafici in Figura 42 risulta consistente il drift del segnale. L'entità di questo risulta essere variabile sia in segno che in modulo comportando variazioni di circa 3 Ohm dall'inizio alla fine di ogni acquisizione. Tenendo conto del fatto che

durante le acquisizioni 3 e 4 il fitting lineare risulta essere influenzato dagli artefatti da movimento del soggetto e l'effetto di questo termine di drift agisce anche nel periodo non registrato, il termine di deriva comporta una diminuzione di 15 Ohm ogni 27 minuti con valori massimi attestati tra 1 e 3 Ohm al minuto.

La variazione delle caratteristiche della deriva, sia in segno che in modulo, comporta una complessa caratterizzazione del termine di drift che ha spinto l'individuazione di soluzioni hardware prima dell'elaborazione di una correzione software.

MySIGN – misure in configurazione finale

Task S, FL, EL

Osservando i dati riportati in Tabella 16 si nota come il segnale RespMag abbia subito grandi variazioni rispetto a quello registrato in configurazione di default e riportato in Tabella 14.

I valori medi dei diversi task presentano una variazione di qualche decina di Ohm causata probabilmente dal differente posizionamento degli elettrodi, essendo stati registrati in giornate diverse e con modalità di preparazione del soggetto non perfettamente coincidenti. Le variazioni percentuali dei task FL ed EL invece mostrano un comportamento nettamente migliore poiché si presentano bilanciate rispetto al valore medio nullo del task S.

Analizzando gli scatter plot riportati in Figura 39 e in Figura 43, i task risultano decisamente meglio separabili nel secondo caso rispetto al primo, i valori medi sono nettamente distinti e le variazioni presentano una deviazione standard più contenuta e un termine di deriva praticamente nullo.

Tra gli istogrammi del sistema MySIGN in configurazione finale, Figura 44, e quelli del sistema in configurazione di default, in Figura 40, le differenze

sono decisamente significative in quanto nel primo caso tutte le gaussiane risultano separate e facilmente individuabili, cosa che non accade nel secondo caso.

Gli istogrammi prodotti con il sistema MySIGN in configurazione finale mostrano un andamento del tutto simile a quello presentato per il sistema EGM, se non addirittura migliore.

Misure di impedenza su fantoccio

I grafici prodotti dai task di riempimento e svuotamento, mediante l'impiego del sistema MySIGN in configurazione di default, presentano una risalita del segnale estremamente contenuta come riportato nel paragrafo corrispondente.

Ciò non accade con il sistema MySIGN in configurazione finale poiché risulta praticamente nullo il termine di deriva. In questo caso, infatti il segnale risale a valori decisamente più elevati fino a raggiungere circa il 75% del valore assoluto di partenza.

Il divario tra il valore massimo e quello finale del segnale potrebbe essere dovuto alla presenza di residui liquidi sulla superficie o nelle cavità del fantoccio, i quali comportano una maggiore conducibilità e di conseguenza una minore impedenza del costruito. A sostegno di queste ipotesi il medesimo comportamento è stato osservato anche per le misure eseguite mediante il sistema EGM assunto come gold standard. Le variazioni, tra valori iniziali e finali, avvertite dai due strumenti, risultano essere entrambe prossime ai 20 Ohm.

Acquisizioni lunghe

Osservando i grafici in Figura 46 è possibile rendersi conto dei miglioramenti apportati dalle modifiche dei circuiti e del cavo paziente proposti per ridurre il fenomeno della deriva. Infatti, paragonando i dati

riportati in Tabella 17 con quelli di Tabella 15, il fenomeno di drift risulta essere notevolmente ridotto. Si è però riscontrato, in diverse misurazioni come il segnale abbia bisogno di un transitorio iniziale di assestamento, dopo l'avvio del software di registrazione, in cui il modulo della deriva può raggiungere valori abbastanza elevati attorno a 1-2 Ohm per minuto, come accade nella prima acquisizione.

Aspetto degno di nota rimane sicuramente la maggiore stabilità del segnale rispetto a quello misurato con il sistema in configurazione di default. La deriva risulta essere quasi totalmente scomparsa nelle acquisizioni successive alla prima comportando lievi oscillazioni in modulo quantificabili tra lo 0.1 e lo 0.2% del segnale RespMag.

Box di calibrazione

Dal grafico in Figura 47 è possibile osservare quanto il segnale RespMag risulti stabile e poco derivante dal momento in cui viene eliminata l'interfaccia capacitiva pelle-elettrodo. In questo caso, in corrispondenza delle variazioni del circuito del blocco di calibrazione si verifica una repentina variazione del segnale, il quale si stabilizza dopo un breve transitorio iniziale. Le variazioni del segnale RespMag non rispecchiano però puntualmente quelle imposte dal blocco di calibrazione, Tabella 18, ma sembra esserci un fattore moltiplicativo pari quasi al doppio. Ciò potrebbe essere dato da un errore nella formula di conversione dal segnale di voltaggio a quello di impedenza oppure da una non perfetta costruzione dei circuiti interni del blocco di calibrazione stesso.

Osservando la retta di calibrazione in Figura 48 è però intuibile la correlazione tra i dati registrati e quelli impostati sul blocco di calibrazione. Questa retta, prossima alla bisettrice del primo quadrante è sinonimo di un indice di correlazione elevato e prossimo all'unità.

Algoritmi

Frequenza respiratoria RR

Facendo riferimento alla Figura 49 possiamo osservare quali siano i risultati prodotti dai vari step dell'algoritmo di individuazione della frequenza respiratoria. I parametri di filtraggio, per passare dal primo al secondo grafico devono permettere di ottenere un segnale ripulito dal rumore senza modificarne l'informazione contenuta "appiattendo" o "esaltando" oscillazioni del segnale respiratorio.

Dai grafici successivi è possibile comprendere la necessità di una corretta stima della soglia in modo tale da mantenere solo i picchi rilevanti e tralasciare quelle oscillazioni spurie date da disturbi esterni, le quali comporterebbero una stima errata di RR: nel caso la soglia fosse troppo bassa la frequenza respiratoria crescerebbe a valori eccessivamente alti tenendo conto del rumore, nel caso invece la soglia fosse troppo alta si incorrerebbe in frequenze estremamente basse e incompatibili con la vita del paziente.

Considerando il quinto grafico ci si rende conto di quanto sia importante ottenere un segnale TTI il più possibile pulito e non affetto da artefatti poiché questi picchi potrebbero essere scambiati come cicli respiratori del soggetto e falsare la stima dell'indice RR. Inoltre, l'imposizione di una durata minima e massima del ciclo respiratorio, nel caso di pazienti affetti da CoViD-19, potrebbe fornire informazioni sulla corretta riabilitazione delle funzioni respiratorie del soggetto o sul peggioramento delle condizioni fisiopatologiche.

Intervallo QT

I grafici riportati in Figura 50 forniscono una rappresentazione dell'algoritmo utilizzato per la quantificazione dell'intervallo QT. L'algoritmo è formulato in modo tale da poter stimare l'intervallo QT a partire da pochi secondi di un tracciato ECG, diversamente da quello che

fanno i normali elettrocardiografi, i quali impiegano tempi ben più lunghi. Osservando il quinto grafico, decisamente più conciso nei marker, si può notare come l'algoritmo conduca delle stime a volte errate della corretta posizione della fine dell'onda T. Questo non comporta un fatale errore poiché la stima finale dell'intervallo QT è effettuata tenendo conto del valore mediano tra tutti gli indici calcolati. Questo errore nella stima della fine dell'onda T potrebbe essere risolto modificando il filtraggio iniziale applicato al segnale, eliminando parte delle alte frequenze rendendolo perciò meno rumoroso. Modificando ciò però, potrebbero perdersi alcune informazioni del segnale ECG che affliggerebbero la stima degli altri marker risultando così inefficace. La soluzione presentata identifica il migliore compromesso.

Capitolo. 6 Conclusioni

L'obiettivo principale del progetto MySIGN è quello di realizzare un sistema di telemonitoraggio multiparametrico indossabile che garantisca un'adeguata gestione, trattamento e monitoraggio dei pazienti CoViD-19 ospedalizzati, in primo luogo, e domiciliarizzati, in seconda istanza.

L'obiettivo di questo elaborato consiste nello sviluppo di un sistema prototipale di acquisizione del segnale di bioimpedenza che sia sufficientemente sensibile alle variazioni della impedenza transtoracica osservabili sia in soggetti sani che in soggetti patologici, e di conseguenza possa fornire indici rilevanti per il monitoraggio del decorso del paziente affetto da CoViD-19 o da scompenso cardiaco.

Per comprendere se le misurazioni effettuate fossero corrette è stata necessaria l'individuazione di un gold standard e la caratterizzazione di esso. Attraverso l'analisi di varianza condotta sul dispositivo EGM è possibile affermare che questo sistema sia effettivamente in grado di avvertire le variazioni di ITI forzate mediante i task respiratori indicati nel protocollo. Il dispositivo, anche se estremamente semplice nella realizzazione, opera correttamente le misure richieste fornendo dati che confermano le ipotesi sulla variazione di impedenza.

Attraverso l'analisi di ripetibilità Gage R&R il sistema EGM si è dimostrato appropriato nel condurre le misure di variazione di impedenza che gli sono richieste di fare. Le acquisizioni, a fronte di una limitata disponibilità di soggetti, risultano essere ripetibili e condurre alla conferma delle ipotesi sulla variazione di ITI in funzione del contenuto di aria nel tessuto polmonare.

Questo dispositivo si dimostra essere un gold standard per tutte quelle applicazioni che campionano il valore di ITI ad intervalli regolari senza fornire in output un segnale di impedenza continuo. Per l'implementazione del dispositivo MySIGN ha rappresentato marginalmente la figura di gold standard poiché non si è dimostrato in grado di fornire sufficienti informazioni, risultando però utile alla conferma delle ipotesi di variazione del valore della ITI in funzione dei task richiesti al paziente.

Le modifiche apportate al sistema prototipale MySIGN in configurazione di default sono state sostanziali.

L'utilizzo del circuito esterno di amplificazione per l'acquisizione del segnale di bioimpedenza RespMag, integrato sulla scheda EVAL-ADAS1000SDZ, ha portato ad una maggiore risoluzione del segnale migliorando il rapporto segnale rumore.

La modifica della piedinatura del cavo paziente ha condotto alla completa eliminazione del termine di deriva e ad una maggiore stabilità del segnale una volta concluso il transitorio iniziale di assestamento.

Sono stati identificati termini di deriva del segnale RespMag che necessitano di particolare attenzione. Primo fra tutti ci si è accorti di come, una volta riavviato il software di interfaccia "ADAS1000 Evaluation Software" e reimpostati i registri necessari, il segnale sia affetto da un drift verso il basso che tende a smorzarsi nel tempo. Questa decrescita del segnale è stata quantificata tra 1 e 2 Ohm al minuto. In relazione a quanto affermato si rende necessaria una più accurata caratterizzazione dei termini di deriva e di durata nel transitorio di assestamento iniziale. Se questo periodo di transizione dovesse risultare troppo esteso bisognerebbe ipotizzare l'introduzione di una compensazione software.

È stato possibile comprendere meglio i fenomeni di accoppiamento tra elettrodo e pelle e come essi possano causare variazioni catastrofiche nel segnale misurato. Quando la registrazione del segnale è effettuata subito dopo l'apposizione degli elettrodi sulla cute o quando la porzione di pelle non è ben sgrassata, è possibile individuare un termine di deriva consistente. Questo contributo è dovuto all'elevata capacità di accoppiamento tra pelle ed elettrodo. Il drift del segnale si smorza in diversi minuti in concomitanza con la penetrazione e la stabilizzazione del gel a contatto con la superficie cutanea. Per evitare variazioni del segnale si consiglia perciò di pulire energicamente la porzione di pelle per rimuovere sebo o cellule morte che innalzerebbero nettamente i contributi capacitivi della TTI misurata.

Osservando le rette di calibrazione dei due dispositivi risulta evidente la differenza tra i valori assoluti di impedenza forniti dal sistema MySIGN rispetto a quelli misurati attraverso il dispositivo EGM. Questo potrebbe essere dovuto a elaborazioni interne del segnale effettuate dai chip del sistema EGM che tutt'ora rimangono sconosciute e non accessibili, oppure a formule di conversione del voltaggio non implementate correttamente. È possibile però affermare che il sistema MySIGN sia in grado di avvertire le variazioni di impedenza rispecchiando ciò che accade nei task respiratori o durante il riempimento delle cavità della gelatina, proprio come accade per l'EGM.

A valle della prototipazione iniziale del dispositivo si prospettano, per gli sviluppi futuri, tre scenari consecutivi: uno a breve, uno a medio ed uno a lungo termine.

Nello scenario a breve termine il sistema prototipale vedrà sostituita buona parte dei protocolli di comunicazione passando da una comunicazione seriale gestita dalla scheda SDP, contenuta nel kit iniziale, ad una comunicazione wireless, con upload dei dati su piattaforma cloud, mediata da una scheda

ADZ che ne implementerà la trasmissione. L'alimentazione del dispositivo andrà incontro a radicali cambiamenti passando dal collegamento diretto alla linea elettrica, per mezzo di un trasformatore, a quella portatile garantita da una batteria opportunamente dimensionata. Ci si aspetta che il segnale non risenta in modo considerevole della modifica dell'alimentazione, essendo questa modalità già considerata dai progettisti della scheda, ma piuttosto si suppongono modifiche del segnale in relazione alla mancanza di eventuali step di filtraggio software operati a valle della trasmissione della scheda SDP. Verranno inoltre integrati i sensori di SpO2 e temperatura per permettere di acquisire dati completi del soggetto analizzando le risposte del sistema e individuare possibili problematiche.

Nello scenario a medio termine il sistema di telemonitoraggio portatile potrebbe andare incontro a modifiche sostanziali se venissero identificate schede per l'acquisizione bioimpedenziometrica più accurate e con gestione dei termini di deriva integrata e validata.

Se ciò non dovesse accadere si procederebbe di conseguenza con lo scenario a lungo termine riguardante la presentazione del protocollo di somministrazione su pazienti al comitato etico. Questo rappresenterebbe il primo passo per avvicinarsi al test del dispositivo, in primo luogo su pazienti sani, e in secondo luogo su pazienti ricoverati nei reparti CoViD-19 degli ospedali di Bologna o in reparti di cardiologia, in relazione al monitoraggio della patologia dello scompenso cardiaco.

Inoltre, a valle di studi più accurati, si procederebbe, supportati da un organismo notificato, ad avviare le procedure per ottenere la marcatura CE del dispositivo ed avvicinarsi così alla produzione dello stesso.

Indice delle figure

Figura 1 Modello parallelo conducibilità (Resistore) e permittività (Condensatore) di un tessuto.....	21
Figura 2 Circuito equivalente serie dell'impedenza di un tessuto.....	22
Figura 3 Tragitto della corrente in un tessuto, (-) Bassa frequenza, (...) Alta frequenza. [13]	24
Figura 4 Comportamento in frequenza della permittività e della conducibilità di un tessuto (Pelle). From Gabriel et al. (1996b), by permission, [13].....	25
Figura 5 Andamento generale della conducibilità e della permittività di un tessuto biologico. [16]	26
Figura 6 Impedenza intratoracica (1), impedenza transtoracica (2), impedenza accoppiamento elettrodo pelle (3). [25].....	38
Figura 7 Dispositivo Edema Guard Monitor (Cardioset) e cavo paziente..	39
Figura 8 Posizionamento elettrodi Edema Guard Monitor.	40
Figura 9 Circuito equivalente dell'impedenza transtoracica e componenti principali.....	42
Figura 10 schema circuitale equivalente dell'impedenza tissutale e di accoppiamento elettrodo pelle.....	43
Figura 11 Piedinatura connettore dispositivo Edema Guard Monitor.	44
Figura 12 Diagramma a blocchi del kit EVAL-ADAS1000SDZ.	46
Figura 13 Particolari EVAL-ADAS1000SDZ e scheda SDP.	47
Figura 14 Interfaccia utente ADAS1000 Evaluation Software, schermata iniziale.	50
Figura 15 Schermata per accedere, in lettura o scrittura, ai registri del chip ADAS1000.	51
Figura 16 Stream ECG, ADAS1000 Evaluation Software.	52
Figura 17 Stream RESP, ADAS1000 Evaluation Software.....	53
Figura 18 esempio registri rapidi per il controllo dei circuiti del segnale respiratorio, ADAS1000 Evaluation Software.....	54
Figura 19 Finestra "Write to File", ADAS1000 Evaluation Software.....	55
Figura 20 Circuito di misura di default per il segnale di respirazione RESPMAG.	57
Figura 21 Valori dei registri per effettuare la misura del segnale di impedenza mediante il circuito interno di default.	58
Figura 22 Circuito di misura con drive esterno e misura del segnale RESPMAG attraverso i canali standard.....	59
Figura 23 Registri rapidi per la selezione del circuito esterno di drive e misura per mezzo dei canali standard.	60

Figura 24 Circuito di misura con drive esterno e misura del segnale RESPMAG con amplificatore per strumentazione esterno. Aumento della risoluzione del segnale.	61
Figura 25 Registri rapidi per l'impostazione del circuito esterno di misura mediante amplificatore per strumentazione.	61
Figura 26 Connettori DB-15, "femmina" integrato nella scheda EVAL-ADAS1000SDZ (J1), "maschio" nel cavo paziente.....	62
Figura 27 Configurazione pin connettore cavo prototipale iniziale.	63
Figura 28 Configurazione pin connettore cavo prototipale custom autoprodotta.....	64
Figura 29 Configurazione finale dei pin del connettore, cavo prototipale custom autoprodotta.....	64
Figura 30 Posizionamento iniziale degli elettrodi di misura. Derivazione ECG standard a 5 elettrodi.	65
Figura 31 Posizionamento degli elettrodi di misura. Derivazione ECG standard a 5 elettrodi modificata per misura transtoracica.	66
Figura 32 Fantoccio, contenitore con gelatina e bottoni per elettrodi.	67
Figura 33 Esempio di grafico prodotto a valle dell'analisi Gage R&R, documentazione Matlab.	74
Figura 34 Illustrazione del complesso QRS e delle finestre di detezione dell'onda T per l'algoritmo di individuazione dell'intervallo QT (Hermans et al., 2017).....	81
Figura 35 Scatter plot e Box plot delle variazioni percentuali rispetto al valore medio dei task S, FL, EL. Dispositivo EGM.	83
Figura 36 Istogrammi delle variazioni di ITI misurate mediante EGM per i task Standard, Full ed Empty Lungs.	84
Figura 37 Grafici prodotti dall'analisi Gage R&R per il sistema EGM.....	86
Figura 38 Retta di calibrazione del sistema EGM.	89
Figura 39 Scatter plot e box plot delle variazioni percentuali prodotte dai task S, FL, EL, misurate con sistema MySIGN in configurazione di default. ...	90
Figura 40 Istogrammi delle variazioni percentuali prodotte dai task S, FL, EL, misurate con sistema MySIGN in configurazione di default.....	91
Figura 41 Riempimento e svuotamento delle cavità del fantoccio, misurazioni effettuate con dispositivo MySIGN in configurazione di default.	92
Figura 42 Serie di lunghe acquisizioni per quantificazione della deriva. ...	93
Figura 43 Scatter plot e box plot delle variazioni percentuali prodotte dai task S, FL, EL, misurate con sistema MySIGN in configurazione finale.	96
Figura 44 Istogrammi delle variazioni percentuali prodotte dai task S, FL, EL, misurate con sistema MySIGN in configurazione finale.	97
Figura 45 Impedenza rilevata sul fantoccio durante i task di riempimento e svuotamento delle cavità mediante il dispositivo MySIGN in configurazione finale.....	97

Figura 46 Serie di lunghe acquisizioni con MySIGN in configurazione finale.	99
Figura 47 Segnale RespMag delle variaizoni di impedenza ottenute mediante il blocco di calibrazione del sistema EGM.	101
Figura 48 Retta di calibrazione del sistema MySIGN.	102
Figura 49 Segnale Raw di impedenza transtoracia modulato dalla respirazione. Filtraggio e identificazione dei cicli respiratori.	103
Figura 50 Segnale ECG Raw, filtrato e individuazione degli indici necessari alla quantificazione dell'intervallo QT.	104

Indice delle tabelle

Tabella 1 Proprietà dielettriche dei tessuti biologici. “IT’IS Database for thermal and electromagnetic parameters of biological tissues,” Version 4.0, May 15, 2018, [17].	26
Tabella 2 Registri rapidi finestra "Stream RESP", significato e funzione, ADAS1000 Evaluation Software.	54
Tabella 3 Leads e derivazioni dei segnali mediante elaborazione delle differenze di potenziale LA, RA, LL, V1, V2, V3, V4, V5, V6 rispetto all’elettrodo di gamba destra RLD.	57
Tabella 4 Piedinatura standard del connettore J1 della scheda EVAL-ADAS1000SDZ.	62
Tabella 5 Template di annotazione delle misure di impedenza fornite da Edema Guard Monitor.	69
Tabella 6 Esempio di tabella prodotta a valle dell'analisi Gage R&R, documentazione Matlab.	75
Tabella 7 Dati di ITI misurati attraverso EGM in condizioni: Standard, Full Lungs ed Empty Lungs.	82
Tabella 8 Dati riassuntivi ANOVA a due vie per misure ripetute per il sistema EGM.	85
Tabella 9 Analisi Gage R&R per il dispositivo EGM, soggetto 1.	86
Tabella 10 Analisi Gage R&R per il dispositivo EGM, soggetto 2.	87
Tabella 11 Valori di impedenza misurati con il sistema EGM durante il riempimento delle cavità del fantoccio.	87
Tabella 12 Valori impedenza misurati con il sistema EGM durante lo svuotamento delle cavità del fantoccio.	88
Tabella 13 Misure di impedenza con EGM mediante il blocco di calibrazione.	89
Tabella 14 Valori assoluti e variazioni percentuali rispetto alla media del task standard per il sistema MySIGN in configurazione di default.	90
Tabella 15 Deriva del segnale RespMag. Dati ottenuti mediante fitting lineare del segnale.	94
Tabella 16 Valori assoluti e variazioni percentuali rispetto alla media del task standard per il sistema MySIGN in configurazione finale.	95
Tabella 17 Deriva del segnale RespMag con sistema MySIGN in configurazione finale. Dati ottenuti mediante fitting lineare del segnale.	100
Tabella 18 Variazioni di impedenza misurate sul segnale RespMag generate dal blocco di calibrazione.	102

Indice delle Fonti: Bibliografia e Sitografia

- [1] B. (WHO) Aylward and W. (PRC) Liang, “Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19),” *WHO-China Jt. Mission Coronavirus Dis. 2019*, no. February, p. 40, 2020, [Online]. Available: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>.
- [2] Z. Wu and J. M. McGoogan, “Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention,” *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 323, no. 13, pp. 1239–1242, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.2648.
- [3] World Health Organization, “Weekly Epidemiological Update on COVID-19,” no. 3 November, p. 1;4, 2020, [Online]. Available: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20201012-weekly-epi-update-9.pdf>.
- [4] “COVID-19 ITALIA Ministero della Salute,” *www.salute.gov.it*, 2020. <http://opendatadpc.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/b0c68bce2cce478eaac82fe38d4138b1> (accessed Nov. 17, 2020).
- [5] WHO, “Estimating mortality from COVID-19: Scientific brief, 4 August 2020,” no. August, pp. 5–8, 2020, [Online]. Available: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/estimating-mortality-from-covid-19>.
- [6] WHO, “Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions,” no. July, pp. 1–10, 2020.

- [7] J. Bullard *et al.*, “Predicting Infectious Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 From Diagnostic Samples,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 71, no. 10, pp. 2663–2666, Dec. 2020, doi: 10.1093/cid/ciaa638.
- [8] F. Riccardo *et al.*, “Epidemia COVID-19 EPIDEMIA COVID-19,” *Ist. Super. di Sanità*, 2020.
- [9] M. Salathé *et al.*, “COVID-19 epidemic in Switzerland: On the importance of testing, contact tracing and isolation,” *Swiss Med. Wkly.*, vol. 150, no. 11–12, pp. 4–6, 2020, doi: 10.4414/smw.2020.20225.
- [10] O. A. Cisbani E, Dini V, Grande S, Palma A, Rosi A, Tabocchini MA, Gasparri F, “Stato dell’arte sull’impiego della diagnostica per immagini per COVID-19. Versione del 7 luglio 2020.,” *Roma Ist. Super. di Sanità*, 2020.
- [11] “ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection | American College of Radiology.” <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection> (accessed Nov. 18, 2020).
- [12] F. A. Mettler, W. Huda, T. T. Yoshizumi, and M. Mahesh, “Effective doses in radiology and diagnostic nuclear medicine: A catalog,” *Radiology*. 2008, doi: 10.1148/radiol.2481071451.
- [13] FISM-SIRM-SIUMB, “Utilizzo diagnostica per immagini,” *FISM-SIRM-SIUMB*, pp. 5–6, 2020.
- [14] Ministero della Salute e Istituto Superiore di Sanità, “Prevenzione e risposta a COVID-19: evoluzione della strategia e pianificazione nella fase di transizione per il periodo autunno-invernale,” 2020, [Online]. Available: <https://www.iss.it/documenti-in-rilievo/>

/asset_publisher/btw1J82wtYzH/content/id/5492235.

- [15] Ministero della Salute, “Telemedicina,” 2020. http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=2515&area=eHealth&menu=vuoto (accessed Nov. 20, 2020).
- [16] S. Grimnes and Ø. G. Martinsen, *Bioimpedance and Bioelectricity Basics*. 2008.
- [17] B. H. Brown, “Electrical impedance tomography (EIT): A review,” *Journal of Medical Engineering and Technology*. 2003, doi: 10.1080/0309190021000059687.
- [18] K. R. Foster and H. C. Lukaski, “Whole-body impedance what does it measure?,” *Clin. Nutr.*, vol. 64, no. 3 Suppl, pp. 388S-396S, 1996, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8780354>.
- [19] H. L. Lee *et al.*, “In vitro evaluation of finger’s hemodynamics for vein graft surveillance using electrical bio-impedance method,” *Aust. J. Basic Appl. Sci.*, vol. 8, no. spec.4, pp. 350–359, 2014.
- [20] Hasgall PA, Di Gennaro F, Baumgartner C, Neufeld E, Lloyd B, Gosselin MC, Payne D, Klingeböck A, Kuster N, “DATABASE » IT’IS Foundation,” 2018. <https://itis.swiss/virtual-population/tissue-properties/database/> (accessed Dec. 04, 2020).
- [21] D. Naranjo-Hernández, J. Reina-Tosina, and M. Min, “Fundamentals, recent advances, and future challenges in bioimpedance devices for healthcare applications,” *J. Sensors*, vol. 2019, 2019, doi: 10.1155/2019/9210258.
- [22] A. Hafid, S. Benouar, M. Kedir-Talha, F. Abtahi, M. Attari, and F. Seoane, “Full Impedance Cardiography Measurement Device Using Raspberry PI3 and System-on-Chip Biomedical Instrumentation

- Solutions,” *IEEE J. Biomed. Heal. Informatics*, vol. 22, no. 6, pp. 1883–1894, 2018, doi: 10.1109/JBHI.2017.2783949.
- [23] W. Lee and S. Cho, “Integrated All Electrical Pulse Wave Velocity and Respiration Sensors Using Bio-Impedance,” *IEEE J. Solid-State Circuits*, vol. 50, pp. 1–10, 2015, doi: 10.1109/JSSC.2014.2380781.
- [24] G. Boverman *et al.*, “Efficient Simultaneous Reconstruction of Time-Varying Images and Electrode Contact Impedances in Electrical Impedance Tomography,” *EEE Trans Biomed Eng.*, 2017, doi: 10.1109/TBME.2016.2578646.
- [25] E. Lycholip *et al.*, “Non-invasive home lung impedance monitoring in early post-acute heart failure discharge: Three case reports,” *World J. Clin. Cases*, 2019, doi: 10.12998/wjcc.v7.i8.951.
- [26] I. T. Aamodt *et al.*, “Self-care monitoring of heart failure symptoms and lung impedance at home following hospital discharge: Longitudinal study,” *J. Med. Internet Res.*, 2020, doi: 10.2196/15445.
- [27] G. Charach, P. Rabinovich, I. Grosskopf, and M. Weintraub, “Transthoracic monitoring of the impedance of the right lung in patients with cardiogenic pulmonary edema,” *Crit. Care Med.*, vol. 29, no. 6, pp. 1137–1144, 2001, doi: 10.1097/00003246-200106000-00008.
- [28] M. K. Shochat *et al.*, “Non-Invasive Lung IMPEDANCE-Guided Preemptive Treatment in Chronic Heart Failure Patients: A Randomized Controlled Trial (IMPEDANCE-HF Trial),” *J. Card. Fail.*, vol. 22, no. 9, pp. 713–722, 2016, doi: 10.1016/j.cardfail.2016.03.015.
- [29] M. Shochat, S. Gummer, and I. Kleiner, “A method and system for monitoring internal electrical impedance of a biological object,” *World*

Intellect. Prop. Organ., vol. 2, no. 12, 2016.

- [30] G. Charach *et al.*, “Preventive treatment of alveolar pulmonary edema of cardiogenic origin,” *J. Geriatr. Cardiol.*, vol. 9, no. 4, pp. 321–327, 2012, doi: 10.3724/SP.J.1263.2012.07231.
- [31] PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO, “Regolamento Generale Sulla Protezione Dei Dati,” *Gazz. Uff. Eur.*, no. Trattamento dei dati personali e di privacy, p. 190, 2016, [Online]. Available: <https://www.garanteprivacy.it/documents/10160/0/Regolamento+UE+2016+679.+Con+riferimenti+ai+considerando>.
- [32] M. M. Sajadi and P. A. Mackowiak, “Temperature Regulation and the Pathogenesis of Fever,” in *Mandell, Douglas, and Bennett’s Principles and Practice of Infectious Diseases*, 2014.
- [33] J. F. Fieselmann, M. S. Hendryx, C. M. Helms, and D. S. Wakefield, “Respiratory rate predicts cardiopulmonary arrest for internal medicine inpatients,” *J. Gen. Intern. Med.*, vol. 8, no. 7, pp. 354–360, 1993, doi: 10.1007/BF02600071.
- [34] A. Schäfer and K. W. Kratky, “Estimation of breathing rate from respiratory sinus arrhythmia: Comparison of various methods,” *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 36, no. 3, pp. 476–485, 2008, doi: 10.1007/s10439-007-9428-1.
- [35] M. Shochat *et al.*, “Usefulness of lung impedance-guided pre-emptive therapy to prevent pulmonary edema during ST-elevation myocardial infarction and to improve long-term outcomes,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 110, no. 2, pp. 190–196, 2012, doi: 10.1016/j.amjcard.2012.03.009.
- [36] V. Jeyhani, T. Vuorinen, M. Mäntysalo, and A. Vehkaoja, “Comparison of simple algorithms for estimating respiration rate from electrical impedance pneumography signals in wearable devices,”

- Health Technol. (Berl).*, vol. 7, no. 1, pp. 21–31, 2017, doi: 10.1007/s12553-016-0156-0.
- [37] L. Crotti, C. Dossena, E. Mastantuono, F. Dagradi, and P. J. Schwartz, “Condizioni cliniche associate ad anomalie dell’intervallo QT: Implicazioni cliniche,” *G. Ital. Cardiol.*, vol. 14, no. 1, pp. 55–65, 2013, doi: 10.1714/1207.13373.
- [38] M. Shochat, S. Gummer, and I. Kleiner, “A method and system for multi-electrode monitoring of internal electrical impedance of a biological object,” *World Intellect. Prop. Organ.*, no. 12, 2016.
- [39] C. Redmond, “Trans-thoracic impedance measurements in,” pp. 1–5, 2013.
- [40] Analog Devices, “ADAS1000,” *www.analog.com*, p. 85, 2013.
- [41] Analog Devices, “EVAL-ADAS1000SDZ User Guide,” *www.analog.com*, p. 44, 2012.
- [42] A. Zanobini, B. Sereni, M. Catelani, and L. Ciani, “Repeatability and Reproducibility techniques for the analysis of measurement systems,” *Meas. J. Int. Meas. Confed.*, vol. 86, pp. 125–132, 2016, doi: 10.1016/j.measurement.2016.02.041.
- [43] B. J. M. Hermans *et al.*, “The development and validation of an easy to use automatic QT-interval algorithm,” *PLoS One*, vol. 12, no. 9, pp. 1–14, 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0184352.
- [44] H. Sedghamiz, “Matlab Implementation of Pan Tompkins ECG QRS,” pp. 1–3, 2014, [Online]. Available: https://www.researchgate.net/publication/313673153_Matlab_Implementation_of_Pan_Tompkins_ECG_QRS_detector.