

POLITECNICO DI TORINO



FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica

Studio e applicazione della tomografia
ad impedenza elettrica in pazienti con
la fibrosi cistica

Candidato

Rosa Angelica Mascia

Relatore

Prof. Luca Mesin

INDICE

INDICE.....	2
INDICE DELLE FIGURE	4
INDICE DELLE TABELLE	7
INTRODUZIONE.....	8
1. Introduzione alla patologia	10
1.1. Generalità	10
1.2. I sintomi della fibrosi cistica.....	10
1.3. Anatomia dell'apparato respiratorio.....	11
1.4. Fisiologia dell'apparato respiratorio	13
1.5. La tomografia a impedenza elettrica.....	13
1.5.1. Storia.....	14
1.6. Il dispositivo	14
1.6.1. Ricostruzione dell'immagine.....	16
1.6.2. Regione di sensibilità dell'EIT.....	18
1.7. Informazioni cliniche derivanti dal PulmoVista.....	19
1.7.1. Elementi visualizzati dal PulmoVista: L'immagine dinamica.....	20
1.7.2. Elementi visualizzati dal PulmoVista: Immagine di stato.....	21
1.7.3. Elementi visualizzati dal PulmoVista: Regioni di interesse.....	21
1.7.4. Elementi visualizzati dal PulmoVista: Forma d'onda d'interesse.....	22
1.7.5. Elementi visualizzati dal PulmoVista: Valori numerici.....	23
1.8. Indicazioni di utilizzo del PulmoVista 500.....	23
1.9. Controindicazioni all'utilizzo del PulmoVista 500.....	24
1.10. Stato dell'arte	25
2. Materiali e metodi	27
2.1. Dati	27
2.2. Estrazione dei dati	28
2.2.1. Elaborazione dei segnali	29

2.2.2.	Elaborazione delle immagini.....	30
2.3.	Scelta dei parametri	33
2.4.	Classificazione dei pazienti	42
3.	Risultati	44
3.1.	Validazione del modello.....	44
3.2.	Tuning parametri.....	46
3.3.	Nuovo modello paired	48
3.3.1.	Costruzione del dataset	48
3.3.2.	Validazione del nuovo modello paired	49
3.3.3.	Costruzione di tre classificatori differenti	50
	CONCLUSIONI	53
	BIBLIOGRAFIA.....	55

INDICE DELLE FIGURE

Figura 1.1 L'apparato respiratorio.....	11
Figura 1.2 Polmoni e albero bronchiale	12
Figura 1.3 Ciclo respiratorio.....	13
Figura 1.4 Dräger PulmoVista 500 [6]	14
Figura 1.5 Fascia di elettrodi [6].....	15
Figura 1.6 Applicazione della corrente e misurazione della tensione intorno al torace [6].....	15
Figura 1.7 Profili di deviazione di tensione in presenza di un aumento regionale dell'impedenza. [6]	16
Figura 1.8 Distribuzione delle linee isopotenziali all'interno del soggetto [6].	16
Figura 1.9 Mesh 2D con 340 elementi finiti per 16 elettrodi di superficie [6].....	17
Figura 1.10 Modello rettangolare e smorzamento degli artefatti ai bordi [6].	17
Figura 1.11 Immagine smussata tramite filtro gaussiano [6].	18
Figura 1.12 Immagine filtrata con filtro bilineare [6].	18
Figura 1.13 A sinistra: contributo dell'impedenza all'aumentare della distanza dalla sezione trasversale. A destra linee di proiezione delle variazioni di impedenza all'interno del corpo; le variazioni di impedenza vengono spostate verso la regione centrale con l'aumentare della distanza dal piano trasversale [6].....	19
Figura 1.14 Serie di immagini dinamiche che rappresentano il riempimento d'aria durante l'inspirazione [6].	20
Figura 1.15 Generazione di immagini EIT [6].	20
Figura 1.16 Disposizione delle ROI in quattro quadranti che consentono di valutare le caratteristiche regionali del polmone sinistro superiore e inferiore rispetto al polmone destro superiore e inferiore [6].	21
Figura 1.17 Generazione della forma d'onda dell'impedenza globale [6].	22
Figura 1.18 Forme d'onda di impedenza di un individuo con riempimento d'aria ritardato nel polmone destro (ROI 1 e ROI 3) [6].	22
Figura 1.19 Valori numerici percentuali relativi al riempimento polmonare [6].	23
Figura 1.20 Tidal Image di un individuo obeso sano [6].....	24
Figura 1.21 Impatto del posizionamento della cintura sulle Tidal Image [6].	25

Figura 2.1 Interfaccia PulmoVista500 raffigurante la forma d'onda globale, le quattro locali (ROI) e l'immagine dinamica (video).	28
Figura 2.2 Sopra, tracciato del paziente 1 prima delle dimissioni, ha potuto eseguire tutte le prove di respirazione. Sotto, tracciato del paziente 2 prima delle dimissioni, ha eseguito l'esame esclusivamente durante la normale respirazione.....	29
Figura 2.3 Immagine a sinistra, frame estratto dal video EIT del paziente 4.....	30
Figura 2.4 Segnale reale fornito dal PulmoVista (in rosso) e sovrapposto (in blu) il segnale ricostruito attraverso i frame.....	31
Figura 2.5 A sinistra, modello 1 basato polmoni (in massima inspirazione) di un paziente guarito;	32
Figura 2.6 A sinistra, i polmoni controllore sano; a destra, i polmoni di un paziente.....	33
Figura 2.7 A sinistra, frame di fine espirazione del controllore sano;	34
Figura 2.8 Prima immagine, frame di massima inspirazione del controllore sano;.....	34
Figura 2.9 A sinistra, andamento del baricentro sovrapposto ad un frame prelevato in massima inspirazione dal controllore sano;.....	35
Figura 2.10 In alto, tracciato del paziente 7 prima della terapia;.....	35
Figura 2.11 Primi 30 frame paziente 7, immagine sopra con 20 livelli di grigio, immagine sotto binarizzata.	36
Figura 2.12 Primi 30 frame paziente 12, immagine sopra con 20 livelli di grigio, immagine sotto binarizzata.	36
Figura 2.13 Parametri relativi ai segnali.....	37
Figura 2.14 Parametri relativi alle immagini	37
Figura 2.15 Boxplot parametri relativi ai segnali.....	38
Figura 2.16 Boxplot parametri relativi alle immagini	38
Figura 2.17 In alto, tracciato del paziente 3 dopo la terapia;.....	39
Figura 2.18 Grafici della PSD per tutti i pazienti migliorati prima e dopo la terapia, in paragone con il controllore sano	39
Figura 2.19 Tracciato del paziente 1 prima e dopo la terapia, con zoom sulla curva per 100 secondi	40
Figura 2.20 Tracciati del controllore sano e del paziente 4 prima e dopo la terapia.....	40
Figura 2.21 Tracciato delle singole ROI del paziente 2 prima (grafico sopra) e dopo (grafico sotto) la terapia. In alto lo zoom su 100 secondi di segnale.....	41
Figura 2.22 Frame estratti da un momento di massima inspirazione dei pazienti guariti.....	42
Figura 2.23 Divisione dei dati lineare tramite un iperpiano	43

Figura 3.1 Struttura confusion matrix.....	44
Figura 3.2 Istogramma dei valori ottenuti per le metriche in fase di validazione.	46
Figura 3.3 Istogramma dei nuovi valori ottenuti per le metriche in fase di validazione.....	47
Figura 3.4 Frequenza della comparsa dei parametri che forniscono prestazioni migliori, a sinistra quelli derivanti dai segnali, a destra quelli derivanti dalle immagini.....	47
Figura 3.5 Esempio di costruzione del nuovo dataset paired, tabella in alto parametri originali, tabella in basso differenze tra i parametri originali.....	49
Figura 3.6 Istogramma delle metriche per ogni classe.....	49
Figura 3.7 Istogramma delle metriche per ogni classe del nuovo dataset	51

INDICE DELLE TABELLE

Tabella 2.1 Dati personali e risultati della valutazione polmonare dei pazienti FC	27
Tabella 2.2 Parametri calcolati sui segnali.....	29
Tabella 2.3 Parametri calcolati sulle immagini	32
Tabella 2.4 Classificazione dei pazienti.....	43
Tabella 3.1 Valori percentuali delle cinque metriche per le dieci ripetizioni	46
Tabella 3.2 Valori percentuali delle cinque metriche ottenute in seguito al tuning dei parametri ..	46
Tabella 3.3 Combinazioni di parametri che forniscono le prestazioni migliori	47
Tabella 3.4 Valori percentuali delle metriche per ogni classe	50
Tabella 3.5 Nuovi valori percentuali delle metriche per ogni classe	51
Tabella 3.6 Combinazioni dei parametri che forniscono le prestazioni migliori per il multiclassificatore.....	51

INTRODUZIONE

La fibrosi cistica (FC) è una malattia genetica ereditaria rara causata da un difetto della proteina CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), la cui funzione è quella di regolare gli scambi idroelettrolitici. L'alterazione di questa proteina causa un'anomalia del trasporto dei sali che comporta la produzione di muco denso e vischioso che tende ad ostruire i dotti nei quali viene a trovarsi. Gli effetti della malattia colpiscono soprattutto l'apparato respiratorio causando un progressivo deterioramento del tessuto polmonare che si riflette in un'irregolarità della funzionalità polmonare.

La tomografia a impedenza elettrica (EIT) è una tecnica non invasiva di imaging medico in grado di monitorare la ventilazione polmonare regionale e la distribuzione del volume corrente misurando i potenziali elettrici sulla superficie della parete toracica. Considerando che i vari tessuti, aventi una differente impedenza, rispondono in maniera diversa al passaggio di una piccola corrente alternata, è possibile ricostruire un'immagine che rappresenti una mappa della conducibilità elettrica del corpo e, di conseguenza, dei vari tessuti. Questo viene realizzato attraverso delle misure di potenziale eseguite in seguito all'iniezione di correnti ad alta frequenza sulla superficie corporea. I test attualmente disponibili per valutare la funzionalità polmonare, quali la spirometria, l'oscillometria a impulsi (IOS) e la pletismografia sono strumenti diagnostici che forniscono informazioni limitate alla funzionalità polmonare globale. Nei pazienti affetti da fibrosi cistica le strutture polmonari cambiano in modo eterogeneo, perciò, le informazioni regionali sono fondamentali per migliorare il trattamento. Le informazioni morfologiche vengono solitamente rilevate dalla RX torace ma comunque con validità limitata. Il gold standard per la valutazione dei cambiamenti parenchimatici è la tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) a basso dosaggio che tuttavia, così come l'RX, espone i pazienti a radiazioni ionizzanti dannose in giovane età. A causa di questi esami a cui vengono spesso sottoposti i pazienti FC, con l'aumento della loro aspettativa di vita aumenta anche il rischio di contrarre un cancro indotto dalle radiazioni. L'EIT potrebbe diventare dunque un grosso ausilio per il monitoraggio frequente della funzionalità polmonare di questi pazienti e lo scopo di questa tesi è di esaminare questa eventualità attraverso la ricerca di indici in grado di discriminare la condizione di salute polmonare dei pazienti partendo dalle immagini e dai segnali forniti dal dispositivo PulmoVista500.

La tesi è strutturata in 3 capitoli. Nel primo viene illustrata la patologia, le sue generalità e la sintomatologia più comune, con una breve descrizione dell'anatomia e della fisiologia dell'apparato respiratorio. In seguito, dopo un breve cenno storico riguardante l'approccio a questa tecnologia, viene descritta la tomografia ad impedenza elettrica (EIT) illustrando le caratteristiche e le informazioni cliniche derivanti dal dispositivo PulmoVista500, indicazioni e controindicazioni all'utilizzo, per concludere con le tecniche diagnostiche attualmente più utilizzate per la diagnosi delle infezioni polmonari nei pazienti FC. Nel secondo capitolo sono descritti i dati a disposizione, le caratteristiche dei pazienti, i video ed i segnali estratti dal PulmoVista500. Per ogni paziente si avevano a disposizione due esami EIT, uno eseguito al ricovero e l'altro realizzato dopo due settimane di terapia. Successivamente sono stati analizzati i tracciati e sono stati individuati una serie di parametri caratterizzanti la salute

polmonare, verranno infine selezionati quelli ritenuti maggiormente significativi. In conclusione, viene eseguita una classificazione dei 16 pazienti a disposizione dividendoli tra coloro che sono guariti e coloro che, purtroppo, non hanno visto migliorare sufficientemente le loro condizioni dopo alla terapia. Per ottenere questi risultati i parametri precedentemente individuati sono stati inseriti all'interno di un classificatore supervisionato SVM. Inoltre, nel terzo ed ultimo capitolo vengono riportati i risultati ottenuti dall'analisi delle sue performance valutate tramite cross-validazione leave one out. In fine, quale ultima analisi, si è andati anche alla ricerca di ulteriori combinazioni di parametri e di ulteriori modelli che potessero discriminare ancora meglio la condizione polmonare dei pazienti.

CAPITOLO 1

1. Introduzione alla patologia

1.1. Generalità

La fibrosi cistica (FC) è la malattia genetica ereditaria e metabolica grave più diffusa tra i caucasici. Colpisce le ghiandole esocrine, come quelle che producono muco e sudore. È una patologia multiorgano, che colpisce soprattutto l'apparato respiratorio e quello digerente, ma ha conseguenze anche su fegato, pancreas e apparato riproduttivo. È dovuta ad un gene mutato chiamato gene CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator), che determina la produzione di muco eccessivamente denso. Questo muco chiude i bronchi e porta a infezioni respiratorie ripetute e causa l'ostruzione del pancreas impedendo che gli enzimi pancreatici raggiungano l'intestino; come conseguenza i cibi non vengono digeriti e assimilati correttamente. Il gene CFTR codifica la sintesi della proteina CFTR che regola il movimento del cloro, al quale segue il movimento dell'acqua dall'interno verso l'esterno delle cellule epiteliali delle ghiandole mucose.

La malattia si manifesta quando un bambino eredita due copie mutate del gene CFTR, una da ciascun genitore. Chi possiede unicamente una copia alterata del gene CFTR non ha la fibrosi cistica, né evidenzia alcun sintomo della malattia ed è definito portatore sano del gene della fibrosi cistica. Queste persone possono però trasmettere il gene difettoso ai figli. La frequenza dei portatori sani di mutazioni del gene FC in Italia e nel mondo occidentale è approssimativamente di 1 ogni 25/26 persone. Si stima che ogni 2.500-3.000 bambini nati in Italia 1 è affetto da fibrosi cistica, quindi circa 200 nuovi casi l'anno. La malattia colpisce indifferentemente femmine e maschi. Il rischio di avere un bambino affetto da fibrosi cistica può essere valutato con l'analisi del proprio DNA, oppure attraverso analisi genetiche condotte su materiale prelevato durante la gravidanza tramite amniocentesi o villocentesi che permettono di stabilire se il bambino sarà sano o affetto dalla malattia. Oggi quasi 6.000 bambini, adolescenti e adulti affetti da FC vengono curati in Italia, e grazie ai continui progressi terapeutici ed assistenziali l'aspettativa di vita attuale rispetto a 30 anni fa è cresciuta da una media di circa 15 anni ad una media di circa 38 anni; infatti, oggi, più del 50% dei malati è adulto. In Italia, oggi, il 20% della popolazione FC supera i 36 anni. Tuttavia, l'aspettativa di vita si aggira ancora intorno ai 40 anni [1] [2].

1.2. I sintomi della fibrosi cistica

Il grado di coinvolgimento multiorgano differisce sensibilmente da persona a persona, tuttavia la persistenza dell'infezione e dell'infiammazione polmonare, che causa il danneggiamento progressivo del tessuto polmonare, è la maggior causa di morbilità nei

pazienti FC. Le principali manifestazioni della malattia sono la difficoltà nella digestione di grassi, proteine e amidi, la carenza di vitamine liposolubili e la perdita progressiva della funzionalità polmonare. L'assenza o il malfunzionamento della proteina CFTR determina una carenza di cloro e acqua nelle secrezioni interessando tutte le ghiandole a secrezione mucosa. Queste secrezioni, povere di acqua e vischiose, anziché inumidire le superfici con cui entrano in contatto tendono a ristagnare provocando così l'ostruzione degli organi interessati, prevalentemente le vie respiratorie. Qualsiasi dotto viene ostruito, inclusi quelli che permettono ai succhi pancreatici di arrivare nell'intestino tenue per partecipare alla digestione. Ne conseguono problemi di assorbimento e aumento del rischio di infezioni batteriche che portano a malnutrizione. Inoltre, la fibrosi cistica porta a perdere molti sali attraverso il sudore, causando scompensi elettrolitici, disidratazione, aumento della frequenza cardiaca, affaticamento e debolezza, riduzione della pressione sanguigna e colpi di calore. La malattia, infine, può aumentare il rischio di osteoporosi e di osteopenia ed essere associata a problemi di fertilità sia maschili che femminili.

Essendo una malattia che colpisce molti organi ne conseguono anche una moltitudine di sintomi, tra cui: tosse persistente, dapprima stizzosa poi catarrale, respiro sibilante e affanno, infezioni bronchiali e polmonari frequenti, diarrea cronica, in alcuni casi ostruzione intestinale alla nascita (ileo da meconio) che spesso si verifica anche in età adolescenziale e adulta, malattie epatiche, diabete, calcoli alla cistifellea, scarso accrescimento in peso e in altezza e sudore salato. Tuttavia, la malattia non danneggia le capacità intellettive e non si manifesta sull'aspetto fisico né alla nascita e neanche nel corso della vita, per questo viene definita "malattia invisibile" [1][3].

1.3. Anatomia dell'apparato respiratorio

L'apparato maggiormente colpito da questa patologia è quello respiratorio che è costituito da più organi che ritmicamente immettono aria all'interno del corpo, dalla quale estraggono l'ossigeno ed espellono l'anidride carbonica. Gli organi principali dell'apparato respiratorio sono il naso, la faringe, la laringe, la trachea, i bronchi e i polmoni (Figura 1.1).

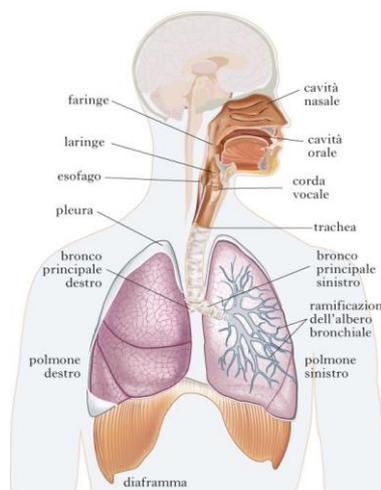


Figura 1.1 L'apparato respiratorio

L'aria all'interno dei polmoni segue un percorso che, iniziando dai bronchi, prosegue attraverso i bronchioli e gli alveoli. È definito un percorso a vicolo cieco in quanto il percorso dell'aria termina appunto nella parete alveolare (costituita da milioni di cavità microscopiche piene d'aria e pareti sottili) dove avvengono gli scambi di gas con il flusso sanguigno. Le vie aeree che vanno dalle narici alla laringe vengono chiamate vie respiratorie superiori, la porzione che va dalla trachea ai polmoni costituisce invece le vie aeree inferiori. La maggior causa di morbilità nei pazienti FC è il danneggiamento progressivo del tessuto polmonare. Il polmone è un organo di forma conica con un'ampia base concava che poggia sul diaframma; ha un vertice smussato chiamato apice che sporge leggermente al di sopra della clavicola. La sua ampia fascia costale è a contatto con la gabbia toracica, mentre la faccia mediastinica, più piccola, è orientata medialmente. Quest'ultima presenta una fascia chiamata ilo attraverso la quale il polmone riceve il bronco principale, i vasi sanguigni e linfatici e i nervi. Queste strutture costituiscono la radice del polmone. I polmoni sono asimmetrici e si trovano all'interno della gabbia toracica ma non la occupano interamente. Il polmone destro è più corto rispetto al sinistro per la presenza del fegato. Il polmone sinistro è più grande del destro ma più stretto in quanto il cuore si inclina su quel lato occupando più spazio nel mediastino. Il polmone sinistro, infatti, presenta un'incisura chiamata impronta cardiaca in cui preme il cuore. Il polmone destro è composto da tre lobi, superiore, medio e inferiore mentre il polmone sinistro ha solamente quello superiore e quello inferiore. Ogni polmone ha un sistema ramificato di conduzione dell'aria chiamato albero bronchiale che si estende a partire dal bronco principale fino alle decine di migliaia di bronchioli terminali. I bronchi principali sono sostenuti, come la trachea, da anelli a forma di C di cartilagine ialina, mentre nei bronchioli non sono presenti. Ogni bronchiolo termina negli alveoli dove avvengono gli scambi dei gas col sangue (Figura 1.2).

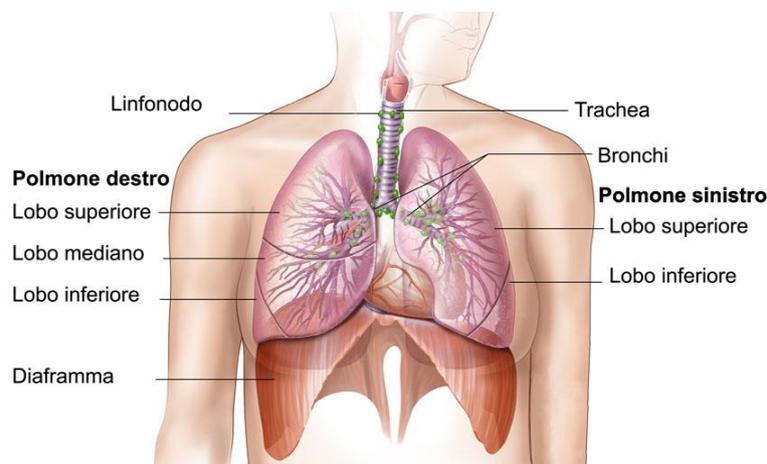


Figura 1.2 Polmoni e albero bronchiale

La superficie del polmone è ricoperta da una membrana sierosa chiamata pleura che si distingue in due diverse membrane, la pleura parietale, che costituisce il rivestimento interno della gabbia toracica, e la pleura viscerale, che costituisce invece il rivestimento esterno del polmone. Queste strutture sono anatomicamente adese lungo la loro superficie [4].

1.4. Fisiologia dell'apparato respiratorio

L'espansione e la contrazione della gabbia toracica producono il flusso d'aria verso l'interno e l'esterno dei polmoni. La respirazione avviene per via della pressione atmosferica. Quando la pressione all'interno del polmone (pressione intrapolmonare) è minore rispetto a quella atmosferica che circonda il corpo, l'aria tende a fluire verso il gradiente di pressione più basso e quindi entra nei polmoni. Al contrario se la pressione intrapolmonare aumenta fino a superare quella atmosferica l'aria fluisce fuori dai polmoni. La pressione intrapolmonare è regolata da meccanismi neuromuscolari. Inizialmente non vi è alcun movimento della gabbia toracica e non vi è dunque differenza di pressione tra l'interno e l'esterno dei polmoni. L'inspirazione inizia quando la gabbia toracica inizia ad espandersi, viene seguita dalle due pleure adese e dal polmone che, aumentando il suo volume, riduce la pressione al suo interno consentendo l'ingresso dell'aria. L'espirazione rilassata è un processo passivo che avviene per via del ritorno elastico della gabbia toracica che, comprimendo i polmoni, aumenta la pressione intrapolmonare. L'aria fluisce secondo il proprio gradiente pressorio fuori dai polmoni (Figura 1.3) [4].

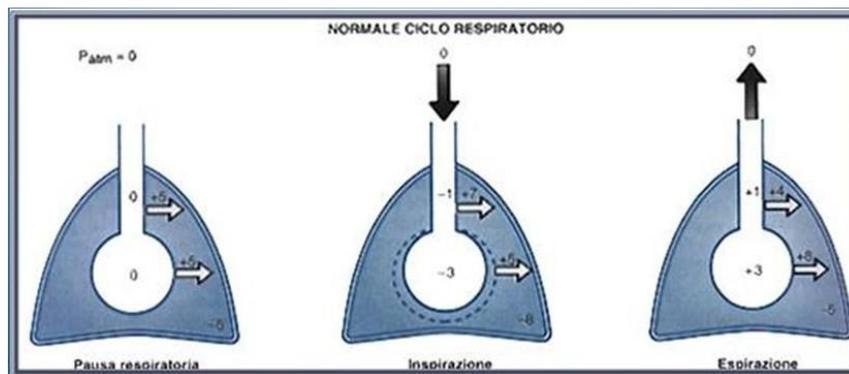


Figura 1.3 Ciclo respiratorio

1.5. La tomografia a impedenza elettrica

La tomografia a impedenza elettrica (EIT) è una tecnica non invasiva di imaging medico che è in grado di monitorare la ventilazione polmonare regionale e la distribuzione del volume corrente misurando i potenziali elettrici sulla superficie della parete toracica. Questa tecnica si basa sul concetto che i vari tessuti, aventi una differente impedenza, rispondono in maniera diversa al passaggio di una piccola corrente alternata. Lo scopo della tecnica è dunque quello di ricostruire un'immagine che rappresenti una mappa della conducibilità elettrica del corpo e, di conseguenza, dei vari tessuti. Questo viene realizzato attraverso delle misure di potenziale eseguite in seguito all'iniezione di correnti ad alta frequenza sulla superficie corporea [5].

1.5.1. Storia

Da quando il primo dispositivo EIT (Sheffield Mark I) è stato sviluppato da Barber e Brown all'inizio degli anni '80, l'EIT ha ricevuto una crescente attenzione all'interno della comunità scientifica. A metà degli anni '90 più di 30 gruppi di ricerca erano energicamente impegnati nella ricerca correlata all'EIT. I primi dispositivi EIT disponibili, sebbene tecnologicamente limitati, sono stati applicati in modo esemplare in vari campi scientifici, tra cui il monitoraggio dello svuotamento gastrico, il monitoraggio polmonare regionale, la perfusione polmonare, la valutazione della funzionalità cardiaca, il monitoraggio delle funzionalità neurologiche e lo screening del cancro al seno. Entro la metà degli anni '90, a Göttingen, il gruppo EIT aveva sviluppato un prototipo prevalentemente digitale che è stato il primo sistema EIT al mondo adatto e utilizzato sistematicamente in ricerche di convalida sperimentale su animali, studi fisiologici su volontari e ricerca clinica. Tale dispositivo è stato progettato specificamente per la valutazione della distribuzione del volume corrente polmonare ed è stato utilizzato principalmente per valutare la capacità dell'EIT di monitorare la funzionalità polmonare regionale. Nel 2001 i gruppi EIT Göttingen e Dräger hanno avviato uno scambio scientifico di esperienze in questo campo con l'obiettivo comune di migliorare la tecnologia, il design e il software in modo tale da favorirne l'uso non solo nella ricerca sperimentale ma anche nella pratica clinica quotidiana. Purtroppo, nonostante gli ottimi risultati ottenuti dalla ricerca, questa tecnologia si è diffusa con difficoltà perché i dispositivi EIT di quel tempo non erano ancora sufficientemente adattati ai requisiti minimi necessari per essere adoperati nelle unità di terapia intensiva. Dopo ulteriori anni di ricerche e sperimentazioni, con risultati positivi, Dräger ha avviato lo sviluppo di PulmoVista 500, che diventerà il primo dispositivo EIT disponibile in commercio dedicato all'uso clinico [6].

1.6. Il dispositivo

PulmoVista 500 (Figura 1.4) è un dispositivo per uso clinico che monitora la funzionalità polmonare generando continuamente immagini in sezione trasversale della funzione polmonare applicando la tecnica della tomografia a impedenza elettrica (EIT).



Figura 1.4 Dräger PulmoVista 500 [6]

Per eseguire queste misurazioni di bioimpedenza, viene posizionata una cintura di 16 elettrodi attorno alla parete toracica (Figura 1.5) ed un elettrodo di riferimento che viene fissato in un punto centrale del corpo, preferibilmente sull'addome. L'elettrodo di riferimento garantisce che tutte le misurazioni su diverse coppie di elettrodi siano riferite allo stesso potenziale elettrico.



Figura 1.5 Fascia di elettrodi [6]

PulmoVista 500 determina la distribuzione della bioimpedenza intra-toracica applicando una corrente alternata nota " I_1 " a una prima coppia di elettrodi e misurando i potenziali di superficie risultanti " V_n " alle restanti 13 coppie di elettrodi (Figura 1.6).

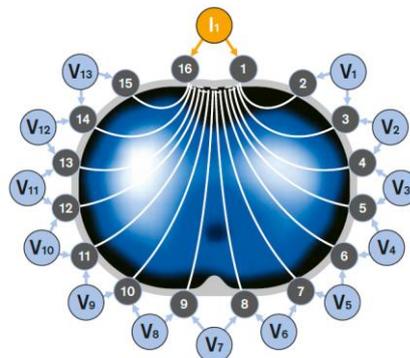


Figura 1.6 Applicazione della corrente e misurazione della tensione intorno al torace [6]

Applicando la legge di Ohm, l'impedenza bioelettrica tra le coppie di elettrodi di iniezione e di misura è determinata dalla corrente nota applicata e dalle tensioni misurate. Successivamente, la coppia di elettrodi adiacente viene utilizzata per la successiva applicazione di corrente e vengono eseguite altre 13 misurazioni di tensione. La posizione delle coppie di elettrodi di iniezione e misurazione ruota successivamente attorno all'intero torace. Una rotazione completa crea profili di tensione in 16 posizioni degli elettrodi, ciascuna composta da 13 misurazioni di tensione (Figura 1.7).

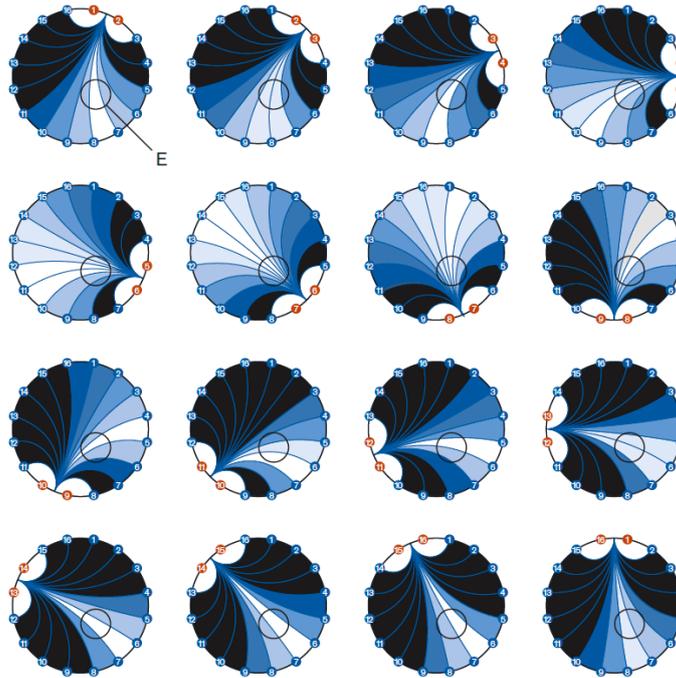


Figura 1.7 Profili di deviazione di tensione in presenza di un aumento regionale dell'impedenza. [6]

I 208 valori risultanti vengono utilizzati per ricostruire un'immagine EIT in sezione trasversale [6].

1.6.1. Ricostruzione dell'immagine

Un'applicazione di corrente (A in Figura 1.8) sulla superficie di un soggetto con proprietà bioelettriche omogenee provoca una distribuzione riproducibile dei potenziali all'interno del soggetto. Le regioni del torace con lo stesso potenziale elettrico in seguito all'applicazione della corrente sono chiamate linee isopotenziali (area B nell'immagine).

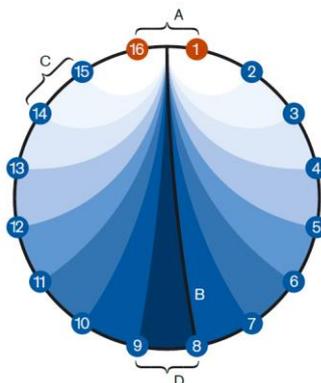


Figura 1.8 Distribuzione delle linee isopotenziali all'interno del soggetto [6].

La distribuzione delle linee isopotenziali contribuisce alla creazione di un profilo di tensione prevedibile sulla superficie del corpo. Un aumento regionale dell'impedenza (E in Figura 7) del soggetto si traduce in un cambiamento in ciascuno dei 16 profili di tensione che

compongono un frame. Indipendentemente da dove viene applicata la corrente, l'aumento regionale dell'impedenza provoca sempre un aumento delle tensioni "dietro" la regione di maggiore impedenza.

Per la costruzione dell'immagine PulmoVista 500 utilizza un algoritmo di ricostruzione Newton-Raphson linearizzato basato sul metodo degli elementi finiti (FEM) per convertire le 208 tensioni di un fotogramma in un'immagine EIT ellissoidale. Questo metodo divide il piano dell'elettrodo in 340 elementi triangolari, in cui a ciascun elemento vengono assegnate proprietà bioelettriche omogenee e isotropiche (Figura 1.9).

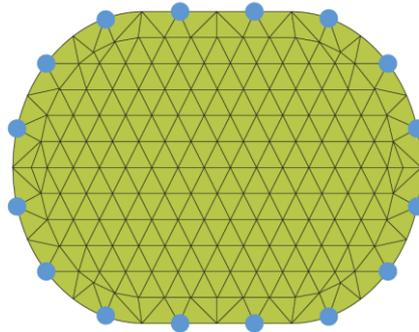


Figura 1.9 Mesh 2D con 340 elementi finiti per 16 elettrodi di superficie [6].

Questo metodo consente il calcolo delle tensioni superficiali risultanti ai nodi nei bordi del modello, per qualsiasi distribuzione arbitraria dei valori di impedenza all'interno della mesh. Per la ricostruzione delle immagini EIT viene utilizzato un approccio contrario: dopo che sono state misurate le tensioni sulla superficie corporea, le loro variazioni relative vengono inserite nell'algoritmo di ricostruzione di Newton-Raphson e in seguito moltiplicate per una matrice di sensibilità. Questa matrice è stata ottimizzata negli ultimi anni tenendo conto dei dati EIT reali di diverse centinaia di pazienti. Questo algoritmo assegna una variazione di impedenza relativa a ogni singolo elemento finito. Dopo la ricostruzione dell'immagine, la struttura triangolare viene convertita in un modello rettangolare per un'ulteriore elaborazione dell'immagine. Inoltre, viene applicato lo smorzamento degli artefatti ai bordi (Figura 1.10).



Figura 1.10 Modello rettangolare e smorzamento degli artefatti ai bordi [6].

Nella fase successiva, viene utilizzato un filtro gaussiano per uniformare l'immagine (Figura 1.11). Il filtro gaussiano è ampiamente utilizzato nei software grafici, in genere per ridurre il rumore e i dettagli dell'immagine. L'effetto visivo di questa tecnica è quello di una sfocatura morbida, che ricorda la visione dell'immagine attraverso uno schermo traslucido.



Figura 1.11 Immagine smussata tramite filtro gaussiano [6].

L'impedenza del tessuto polmonare varia con il contenuto d'aria. Pertanto, la ventilazione e le variazioni del volume polmonare di fine espirazione che si verificano all'interno della regione di sensibilità dell'EIT determinano il cambiamento delle tensioni misurate sulla superficie corporea. Al fine di creare immagini più grandi per una migliore rappresentazione grafica e interpretabilità, viene utilizzata un'interpolazione bilineare che consente di aumentare la risoluzione virtuale delle immagini EIT a una matrice di qualsiasi dimensione, poiché immagini più grandi consentono una migliore separazione delle strutture visualizzate. Tuttavia, la risoluzione di base rimane invariata (Figura 1.12) [6].



Figura 1.12 Immagine filtrata con filtro bilineare [6].

1.6.2. Regione di sensibilità dell'EIT

Il termine “regione di sensibilità dell'EIT” descrive il volume intra-toracico le cui variazioni di impedenza contribuiscono alla generazione di immagini EIT.

Lo spessore effettivo e la forma di questa regione di sensibilità dell'EIT dipendono dalle dimensioni, dalla forma e dalle proprietà bioelettriche del torace, e in particolare dalle strutture morfologiche al suo interno. Inoltre, il grado di omogeneità delle proprietà

bioelettriche trans-toraciche ha anche un effetto sulla dimensione di questa regione di sensibilità. La cintura utilizzata con PulmoVista 500 utilizza elettrodi larghi 40 mm. Lo spessore della regione di sensibilità aumenta verso la regione centrale del corpo (Figura 1.13 a sinistra) mentre il contributo delle variazioni di impedenza si riduce con l'aumentare della distanza dal piano della sezione trasversale (Figura 1.13, destra).

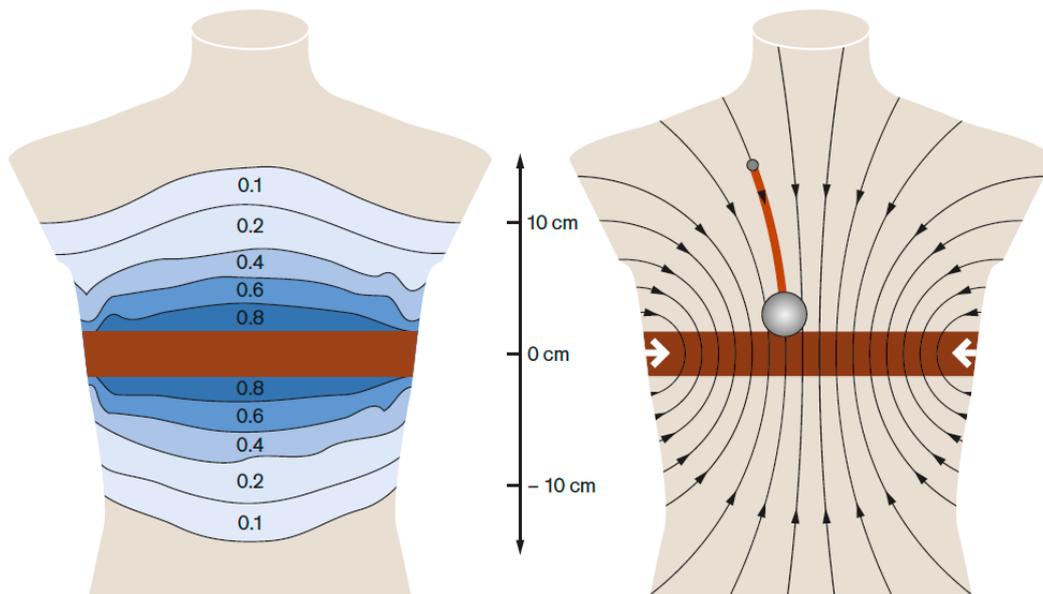


Figura 1.13 A sinistra: contributo dell'impedenza all'aumentare della distanza dalla sezione trasversale. A destra linee di proiezione delle variazioni di impedenza all'interno del corpo; le variazioni di impedenza vengono spostate verso la regione centrale con l'aumentare della distanza dal piano trasversale [6].

PulmoVista500 esegue l'EIT funzionale, ovvero mostra principalmente i cambiamenti di impedenza relativa, cioè la ventilazione e il cambiamento del volume polmonare di fine espirazione. I fattori che influenzano l'impedenza assoluta vengono eliminati, cioè opportunamente filtrati per eliminare e.g. le variazioni di impedenza riguardanti il cuore, e alla fine vengono visualizzate solo le variazioni di impedenza relativa. Dunque, le immagini dinamiche generate da PulmoVista500 contengono informazioni sulle condizioni funzionali di diverse regioni polmonari all'interno della regione di sensibilità dell'EIT [6].

1.7. Informazioni cliniche derivanti dal PulmoVista

PulmoVista 500 è il primo sistema EIT del suo genere che fornisce continuamente informazioni grafiche sulla distribuzione della ventilazione regionale e sui cambiamenti del volume polmonare di fine espirazione con una risoluzione temporale elevata. Questo dispositivo cattura una fetta relativamente spessa del polmone che rappresenta circa il 20-30% dell'intero polmone [6].

1.7.1. Elementi visualizzati dal PulmoVista: L'immagine dinamica

L'immagine dinamica mostra continuamente i cambiamenti di impedenza relativa all'interno della regione di sensibilità dell'EIT come un filmato che rappresenta la dinamica della ventilazione (Figura 1.14).

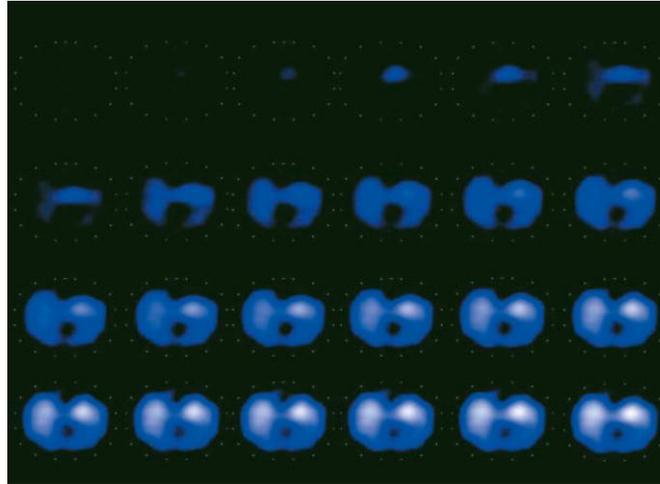


Figura 1.14 Serie di immagini dinamiche che rappresentano il riempimento d'aria durante l'inspirazione [6].

PulmoVista500 può generare fino a 50 immagini EIT al secondo. Questa elevata risoluzione temporale facilita la visualizzazione della ventilazione regionale anche a frequenze respiratorie elevate. In media viene utilizzata una frequenza di 20 fotogrammi al secondo, ed essendo la frequenza respiratoria di 30 respiri al minuto, verranno generate 40 immagini EIT per respiro.

Ciascuna immagine EIT viene determinata facendo riferimento al frame corrente (B), ovvero l'insieme di 208 tensioni, a un frame di base (A) che rappresenta la fine dell'espirazione dell'ultimo respiro rilevato (Figura 1.15).

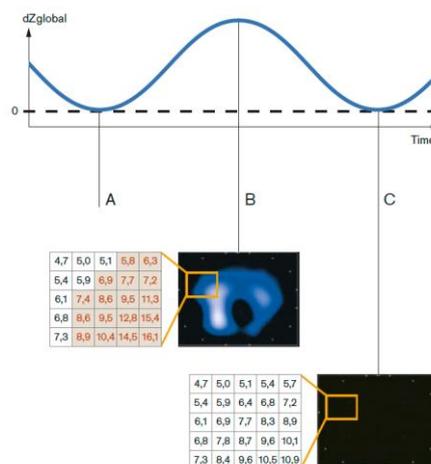


Figura 1.15 Generazione di immagini EIT [6].

Ciò si traduce in un frame di deviazioni di tensione relative che viene utilizzato per la ricostruzione dell'immagine. Ciò significa che, indipendentemente dai valori effettivi del frame di base (che riflettono anche la distribuzione dell'impedenza assoluta), vengono visualizzate solo le differenze regionali tra il frame corrente e il frame di base. Se la distribuzione dell'impedenza di fine espirazione del respiro successivo è identica a quella precedente, l'immagine di fine espirazione successiva (C) è nera (Figura 1.15). Poiché il frame della linea di base viene aggiornato continuamente dopo ogni atto respiratorio rilevato, vengono visualizzate principalmente le variazioni di impedenza dovute alla ventilazione corrente. È evidente che le aree che appaiono bianche nell'immagine, quelle con i più alti valori di impedenza misurati, sono quelle dove si concentra maggiormente l'aria [6].

1.7.2. Elementi visualizzati dal PulmoVista: Immagine di stato

La quantificazione della distribuzione della ventilazione regionale può essere ottenuta utilizzando un'immagine di stato che può essere configurata come "Tidal Image" o come "Minute Image". La "Tidal Image", o immagine corrente, è un'immagine differenziale che compara la fine dell'inspirazione con l'inizio dell'inspirazione e rappresenta la distribuzione regionale della ventilazione dell'ultimo respiro rilevato, viene aggiornata automaticamente dopo ogni respiro.

La "Minute Image" rappresenta invece le variazioni di distribuzione dell'impedenza regionale come la media immagini correnti nell'ultimo minuto [6].

1.7.3. Elementi visualizzati dal PulmoVista: Regioni di interesse

Una regione di interesse (ROI) è un'area definita dall'utente all'interno di un'immagine di stato. L'immagine può essere suddivisa in quattro ROI disposte in modo personalizzato (Figura 1.16).

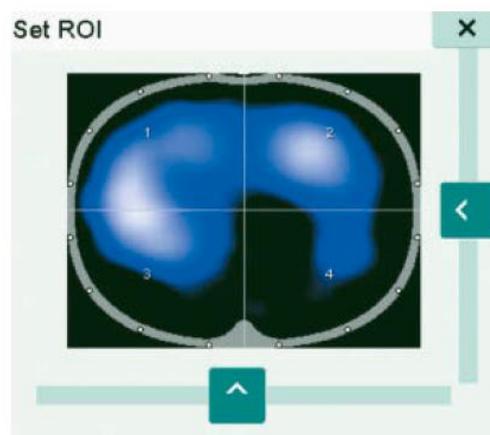


Figura 1.16 Disposizione delle ROI in quattro quadranti che consentono di valutare le caratteristiche regionali del polmone sinistro superiore e inferiore rispetto al polmone destro superiore e inferiore [6].

L'area coperta da ogni ROI è rappresentata dalla corrispondente forma d'onda dell'impedenza regionale e dal valore numerico regionale [6].

1.7.4. Elementi visualizzati dal PulmoVista: Forma d'onda d'interesse

Il comportamento temporale delle regioni polmonari non può essere valutato semplicemente interpretando le immagini, è necessario analizzare anche le forme d'onda dell'impedenza che rappresentano le variazioni di impedenza all'interno della regione di sensibilità dell'EIT nel tempo (Figura 1.17).

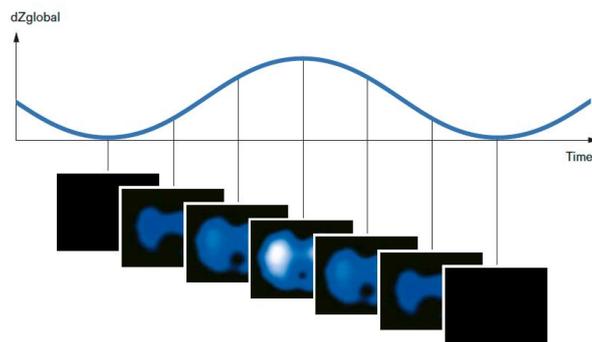


Figura 1.17 Generazione della forma d'onda dell'impedenza globale [6].

Tutte le forme d'onda di impedenza visualizzate, ovvero la forma d'onda globale e le quattro regionali, vengono tracciate simultaneamente sulla stessa base dei tempi. La curva di impedenza globale mostra principalmente le variazioni di impedenza relative alla ventilazione mentre le quattro curve di impedenza regionali visualizzano la somma delle variazioni di impedenza nel tempo all'interno della ROI e consentono il confronto delle variazioni di impedenza in diverse regioni polmonari rispetto al comportamento temporale globale.

In pazienti con condizioni polmonari disomogenee, la forma e il potenziale ritardo di fase delle forme d'onda dell'impedenza forniscono informazioni sulle regioni con riempimento d'aria ritardato (Figura 1.18) [6].

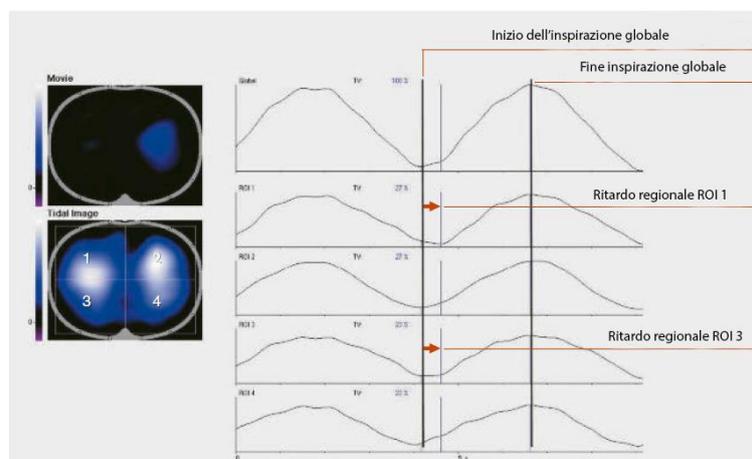


Figura 1.18 Forme d'onda di impedenza di un individuo con riempimento d'aria ritardato nel polmone destro (ROI 1 e ROI 3) [6].

1.7.5. Elementi visualizzati dal PulmoVista: Valori numerici

I valori numerici vengono calcolati e visualizzati continuamente (Figura 1.19) in modo che sia possibile la quantificazione e il confronto delle variazioni di impedenza regionale in momenti diversi. La distribuzione viene espressa come proporzioni regionali.



Figura 1.19 Valori numerici percentuali relativi al riempimento polmonare [6].

Il parametro “Tidal Rate”, determinato dalla curva di impedenza globale, rappresenta tipicamente il numero di respiri rilevati al minuto. Il parametro “TV global” rappresenta la differenza tra il valore minimo e massimo della curva di impedenza globale per ogni respiro. Il suo valore è sempre 100%, indipendentemente dal volume corrente, serve esclusivamente come riferimento per la visualizzazione delle variazioni regionali. I parametri “TV ROI” rappresentano la differenza tra i valori minimo e massimo sulle curve di impedenza regionali per ogni respiro, cioè dalla fine dell’espirazione e dalla fine dell’inspirazione. Viene mostrata la percentuale di variazione di impedenza che si verifica in ogni ROI rispetto alla variazione globale [6].

1.8. Indicazioni di utilizzo del PulmoVista 500

Per eseguire una misurazione EIT il soggetto può essere in posizione eretta, seduta o supina, purché non vi sia un movimento corporeo eccessivo. Per le misurazioni di pazienti seduti o in piedi è consigliato che il paziente si appoggi ad uno schienale e, se necessario, la cintura di elettrodi deve essere adeguatamente fissata con nastro adesivo. Le misurazioni possono essere eseguite su un’ampia gamma di pazienti, sia adulti sia pediatrici e persino sui neonati. La gamma di cinture per elettrodi attualmente fornite con PulmoVista500 consente misurazioni EIT su pazienti con una circonferenza toracica da 70 a 150 cm.

Attualmente questo dispositivo viene utilizzato prevalentemente nei reparti di terapia intensiva, dove si trovano in maggioranza pazienti con disturbi e patologie polmonari, al fine di adottare terapie respiratorie personalizzate. La ventilazione polmonare dovrebbe essere adattata il più possibile alle esigenze dell’organo malato e ai singoli pazienti. Le conseguenze principali che si cerca di impedire in seguito ad una ventilazione meccanica sono l’atelettasia, ovvero la mancata distensione dell’organo, e l’iperinflazione, ovvero l’intrappolamento

dell'aria all'interno dei polmoni, a tal fine occorre eseguire una regolazione bilanciata dei diversi parametri di ventilazione per ogni paziente. Il PulmoVista500 può fornire una guida per ottimizzare e personalizzare la ventilazione polmonare monitorando in modo costante e non invasivo la distribuzione della ventilazione a livello regionale in tempo reale e al posto letto. Tuttavia, lo spettro dei pazienti su cui può essere utilizzato questo dispositivo è molto più ampio, per esempio può essere utilizzato anche per le classiche patologie polmonari primarie che colpiscono frequentemente i pazienti affetti da fibrosi cistica [6].

1.9. Controindicazioni all'utilizzo del PulmoVista 500

Il dispositivo non deve essere utilizzato su pazienti in cui l'applicazione della cintura di elettrodi può rappresentare un rischio, ad es. pazienti con lesioni della cute o fratture spinali instabili. Vi sono inoltre alcune condizioni estremamente rare, come un massiccio edema polmonare e/o tissutale che possono portare ad una qualità del segnale compromessa. Se anche l'applicazione del gel degli elettrodi o la riduzione del frame rate non portano a un miglioramento, il dispositivo non deve essere utilizzato. Precauzioni simili si applicano anche ai pazienti obesi, infatti il dispositivo non deve essere utilizzato su pazienti con un BMI superiore a 50 mentre per pazienti obesi con un BMI inferiore a 50 deve essere monitorata attentamente la qualità del segnale. All'interno del piano dell'elettrodo, il rapporto tra tessuto polmonare e tessuto adiposo che circonda la gabbia toracica è ridotto. Per questo motivo, le aree polmonari ventilate appaiono più piccole nelle immagini EIT di pazienti fortemente obesi (Figura 1.20).

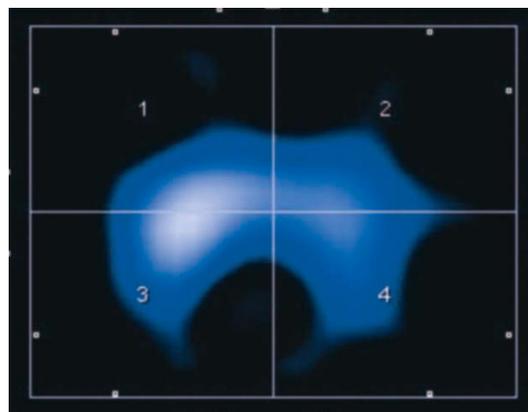


Figura 1.20 Tidal Image di un individuo obeso sano [6].

PulmoVista 500 non deve essere utilizzato su pazienti con pacemaker cardiaco, defibrillatore cardioverter impiantabile (ICD) o altri impianti attivi dove l'utilizzo di PulmoVista500, in particolare l'applicazione di corrente alternata, può interferire con la funzione del dispositivo medico attivo.

Inoltre, tempi di misurazione prolungati possono aumentare il rischio di lesioni alla pelle. Pertanto, il tempo massimo consentito per il posizionamento della cintura è di 24 ore e durante questo periodo la pelle nell'area della cintura degli elettrodi deve essere controllata

regolarmente. È necessario prestare particolare attenzione ai pazienti la cui perfusione cutanea/periferica è compromessa. La cintura degli elettrodi di PulmoVista500 non deve essere posizionata su aree della pelle ferite, infiammate o danneggiate.

È consigliato di posizionare la cintura all'incirca nel quinto spazio intercostale in corrispondenza della linea parasternale. Nei pazienti in cui è probabile una posizione diaframmatica elevata (es. nei pazienti obesi o con paralisi diaframmatica), la cintura non deve essere posizionata sotto il quinto spazio intercostale, al fine di evitare artefatti causati dal movimento diaframmatico. Il posizionamento della cintura vicino alla posizione diaframmatica porta sempre più a sfasamenti nelle regioni mediastiniche e laterali, che sono rappresentate in Figura 1.21 in colore viola. L01 è stato registrato nella posizione più alta possibile della cintura, ovvero sotto le ascelle, per L02 la cintura è stata posizionata 1 cm più in basso, e così via. L11 rappresenta il sesto spazio intercostale dove è presente il mediastino nel piano. Il diagramma rivela che da L02 a L10, il rapporto tra variazione corrente e volume corrente rimane quasi costante, ma inizia a diminuire rapidamente da L10. Le immagini da L12 a L15 rappresentano la posizione iuxta-diaframmatica. In L16 e L17 il segnale relativo alla ventilazione è invertito ed è rappresentato in viola, questo perché gli artefatti indotti dai movimenti diaframmatici sono maggiori delle variazioni di volume dovute all'aria [6].

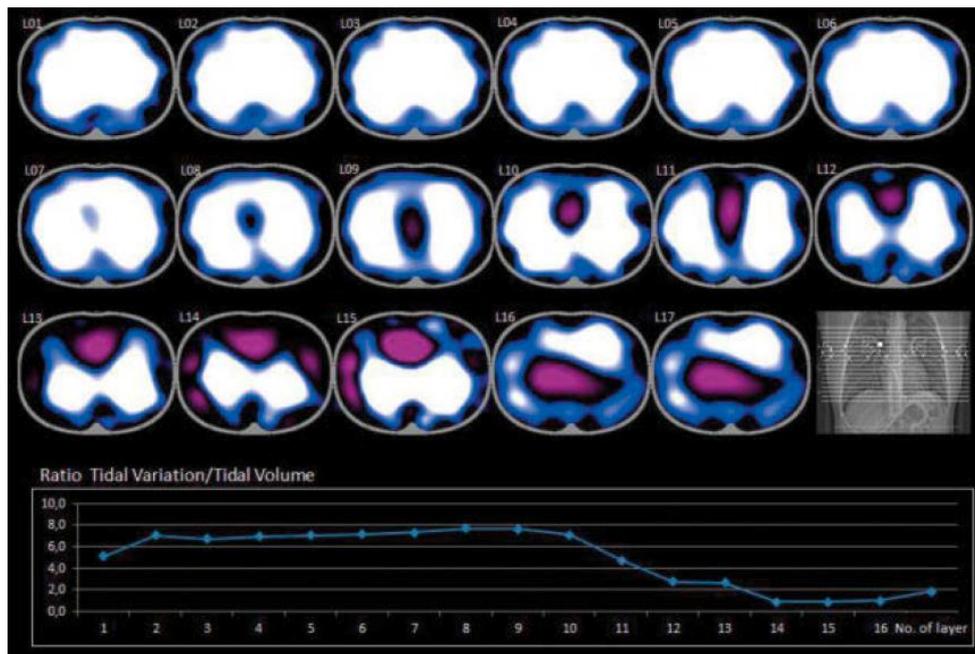


Figura 1.21 Impatto del posizionamento della cintura sulle Tidal Image [6].

1.10. Stato dell'arte

La malattia polmonare è dunque il principale agente di mortalità dei pazienti FC. I test attualmente disponibili per valutare la funzionalità polmonare, quali la spirometria, l'oscillometria a impulsi (IOS) e la pletismografia sono strumenti diagnostici elementari,

tuttavia queste tecniche forniscono informazioni limitate alla funzionalità polmonare globale. La tecnica innovativa nota come “Multiple Breath Washout”, che si basa sulla clearance polmonare di un gas tracciante (solitamente O_2), ha la capacità di rilevare l’affezione delle piccole vie aeree, ma non fornisce comunque informazioni regionali. Nei pazienti affetti da fibrosi cistica le strutture polmonari cambiano in modo eterogeneo, perciò, le informazioni regionali sono fondamentali per migliorare il trattamento. Le informazioni morfologiche vengono solitamente rilevate dalla RX torace ma comunque con validità limitata. Il gold standard per la valutazione dei cambiamenti parenchimatici è la tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) a basso dosaggio che tuttavia espone i pazienti a radiazioni ionizzanti dannose in giovane età. Attualmente in Italia il monitoraggio della funzionalità polmonare nei pazienti affetti da FC avviene prevalentemente per mezzo di due esami: la spirometria e la radiografia. La spirometria è il più comune e diffuso esame della funzione respiratoria, viene eseguito attraverso lo spirometro e richiede una modesta collaborazione da parte del paziente; purtroppo, i pazienti nelle condizioni più gravi non sono in grado di eseguirla. L’RX toracica è una tecnica di imaging medico che viene impiegata per la valutazione dei campi polmonari che però, come per l’HRCT, utilizza radiazioni ionizzanti e per questo motivo con l’aumento dell’aspettativa di vita dei pazienti FC aumenta anche il rischio di contrarre un cancro indotto dalle radiazioni, giacché sottoposti a frequenti indagini cliniche. L’EIT potrebbe diventare dunque un grosso ausilio per il monitoraggio frequente della funzionalità polmonare per questi pazienti [2] e lo scopo di questa tesi è di esaminare questa eventualità. Perciò occorrerà verificare se questo strumento sarà in grado di fornire informazioni affidabili e confrontabili con le altre tecniche utilizzate, quali la spirometria e la radiografia, e fornire informazioni aggiuntive sulla dinamica polmonare e sulla distribuzione della ventilazione.

CAPITOLO 2

2. Materiali e metodi

Al fine di identificare, attraverso lo studio dell'EIT, delle informazioni relative alla condizione di salute polmonare dei pazienti, si è cercato di individuare degli indici, partendo dalle immagini e dai segnali forniti dal PulmoVista500, che fossero in grado di discriminare lo stato della funzione polmonare.

2.1. Dati

Per acquisire queste informazioni è stato preso un campione di 16 pazienti affetti da FC con un'età compresa tra i 12 e i 26 anni. Nello specifico il gruppo era formato da 8 femmine e 8 maschi (età $18,9 \pm 4,3$ anni, altezza $164,6 \pm 9,5$ cm, peso $52,5 \pm 10,5$ kg, (media \pm deviazione standard)) e un controllore sano, femmina, di 26 anni. Quasi tutti i pazienti erano normopeso BMI $19,2 \pm 2,3$, eccetto tre sottopeso e due pazienti severamente sottopeso. Di questi 16 pazienti con fibrosi cistica, 10 si trovavano in una condizione di colonizzazione polmonare, ovvero un'infezione batterica cronica, e 10 avevano il diabete come comorbidità; di questi 8 avevano entrambe le condizioni. I dati dei pazienti sono stati forniti dall'ospedale infantile Regina Margherita di Torino. Tutti i pazienti, sia prima del ricovero che prima delle dimissioni dall'ospedale sono stati sottoposti a RX toracica e queste radiografie sono state valutate in cieco da tre differenti radiologi ignari del momento in cui erano state eseguite (al ricovero o prima delle dimissioni). Il punteggio utilizzato per la valutazione è il "Modified Chrispin-Norman" [7]. In Tabella 2.1 sono riportati i dati personali dei pazienti con il rispettivo punteggio Modified Chrispin-Norman.

Tabella 2.1 Dati personali e risultati della valutazione polmonare dei pazienti FC

	Sesso	Età	Peso (kg)	Altezza (cm)	BMI	colonizzato	diabete	Rx score Pre	Rx score Post
Pz1	M	24	65	174	21,5	no	sì	20	15
Pz2	F	17	50	156	20,5	no	no	14	8
Pz3	F	16	49	156	20,1	sì	no	29	23
Pz4	M	13	37	154	15,6	no	no	12	9
Pz5	F	17	55	165	20,2	no	no	29	27
Pz6	F	12	43	160	16,8	sì	sì	17	18
Pz7	M	19	57	178	18,0	no	no	29	29
Pz8	F	22	49	160	19,1	sì	sì	26	25
Pz9	F	20	50	161	19,3	sì	no	26	24
Pz10	F	19	61	170	21,1	no	no	27	22
Pz11	F	17	50	156	20,5	sì	sì	15	10
Pz12	M	19	48	170	16,6	sì	sì	11	15
Pz13	M	24	64	174	21,1	sì	sì	21	23
Pz14	M	13	30,6	148	13,97	sì	sì	28	24
Pz15	M	24	63	176	20,3	sì	sì	27	19
Pz16	M	26	69	176	22,3	sì	sì	31	28

Di tutti e 16 i pazienti si avevano a disposizione due registrazioni EIT, una eseguita all'ingresso in ospedale, nella fase acuta della malattia polmonare, la seconda invece effettuata al termine della terapia, che per i pazienti guariti, corrisponde al momento della dimissione. Non tutti i pazienti purtroppo, al termine della terapia, sono migliorati.

2.2. Estrazione dei dati

Dal software del PulmoVista sono stati estratti i cinque segnali rappresentanti le forme d'onda della variazione di impedenza, quella globale e le quattro locali derivanti dalle quattro ROI, e il video dell'evoluzione della funzione polmonare (Figura 2.1).

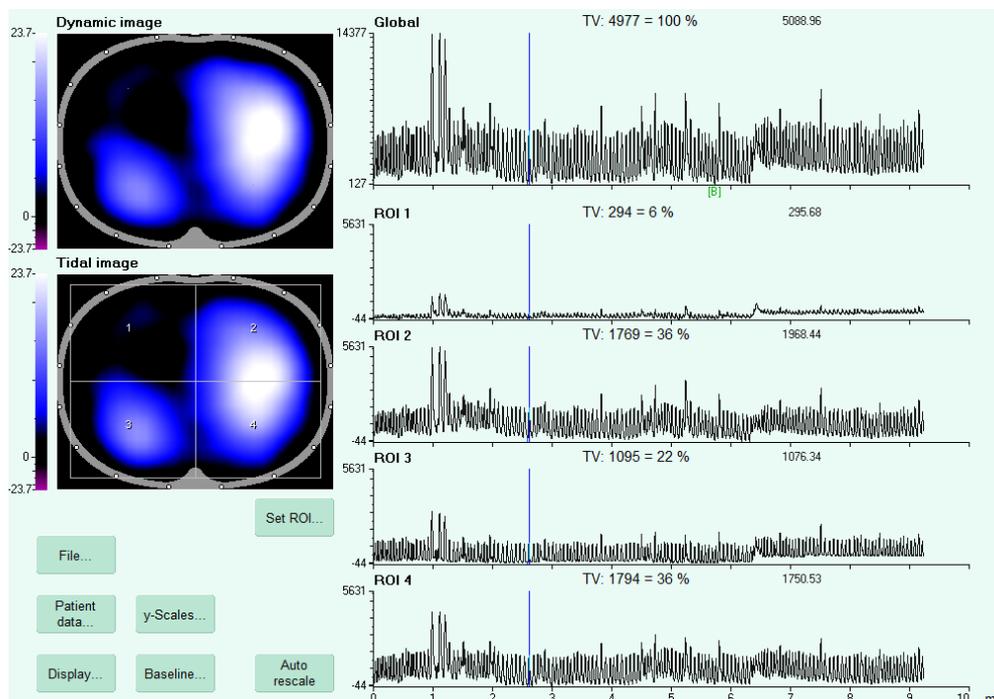


Figura 2.1 Interfaccia PulmoVista500 raffigurante la forma d'onda globale, le quattro locali (ROI) e l'immagine dinamica (video).

L'esame non è stato eseguito nello stesso modo per tutti i pazienti, questo poiché al momento del ricovero non si trovavano tutti nelle medesime condizioni. Alcuni pazienti, tra cui i più gravi, hanno eseguito l'esame esclusivamente in "respirazione normale" senza effettuare respiri profondi. Altri pazienti, tra cui i meno gravi, hanno invece eseguito l'esame respirando normalmente nella fase iniziale, poi hanno eseguito due cicli di respiri profondi ed in seguito una serie di tre manovre di respirazione forzata. Le differenze tra queste due tipologie di registrazioni sono osservabili in Figura 2.2.

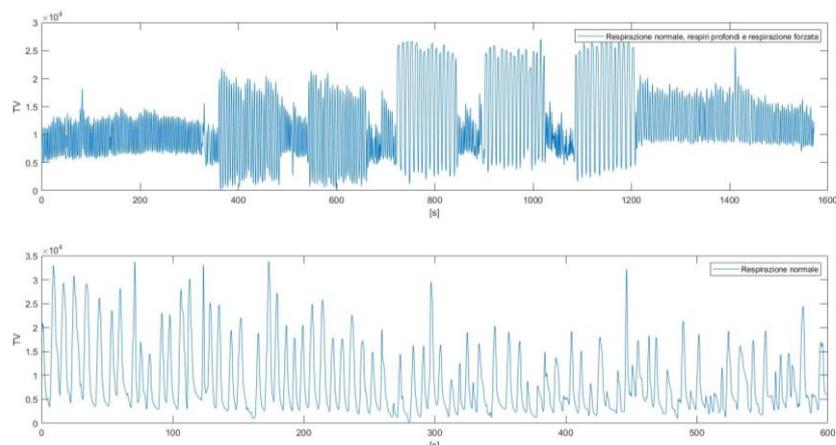


Figura 2.2 Sopra, tracciato del paziente 1 prima delle dimissioni, ha potuto eseguire tutte le prove di respirazione. Sotto, tracciato del paziente 2 prima delle dimissioni, ha eseguito l'esame esclusivamente durante la normale respirazione.

Le due registrazioni hanno durata differente, l'esame eseguito nella sua interezza, quindi con i cicli di respirazione profonda e forzata, come per il paziente 1, dura almeno una ventina di minuti, mentre quando viene eseguita esclusivamente la respirazione tranquilla la durata dell'esame viene contenuta entro i 10 minuti. I dati prelevati dal PulmoVista sono stati importati su MATLAB R2020b.

2.2.1. Elaborazione dei segnali

Dall'analisi dei segnali sono stati estratti 16 indici, 14 derivanti dal segnale globale e 2 dai quattro segnali locali rappresentanti le quattro ROI. Questi indici valutavano diverse caratteristiche del segnale e della sua densità spettrale di potenza (PSD), calcolata mediante il metodo di Welch.

In Tabella 2.2 sono riportati gli indici calcolati.

Tabella 2.2 Parametri calcolati sui segnali

Parametri	Descrizione	Parametri	Descrizione
N°1	Frequenza respiratoria al minuto	N°9	Percentuale respiri brevi
N°2	Valore medio	N°10	Area PSD
N°3	Valore massimo	N°11	Valor medio PSD
N°4	Valore RMS	N°12	Valore massimo PSD
N°5	Area	N°13	Valore di frequenza del massimo della PSD
N°6	Ampiezza media atti respiratori	N°14	Coefficiente GI
N°7	Valore medio di massima inspirazione	N°15	Coefficiente di correlazione tra le ROI
N°8	Valore medio di massima espirazione	N°16	Media ritardi tra le ROI

Per il calcolo di parametri come la frequenza media degli atti respiratori al minuto, il valore medio di massima inspirazione, di massima espirazione e la percentuale di respiri brevi il tracciato è stato suddiviso in atti respiratori sfruttando i massimi e i minimi locali che indicavano i punti di massima inspirazione ed espirazione. Il coefficiente di correlazione e la media dei ritardi tra le ROI sono stati calcolati per evidenziare l'eventuale ritardo, e quindi l'eterogeneità, nel riempimento dei polmoni durante il respiro.

2.2.2. Elaborazione delle immagini

Si è proceduto preliminarmente attraverso l'estrazione dei singoli frame per tutti i video a disposizione. In seguito, ogni frame è stato segmentato su 20 livelli e successivamente convertito in scala di grigi. L'immagine in scala di grigi è dunque composta da 20 tonalità differenti di grigio più il nero e il bianco. Un esempio è riportato in Figura 2.3.

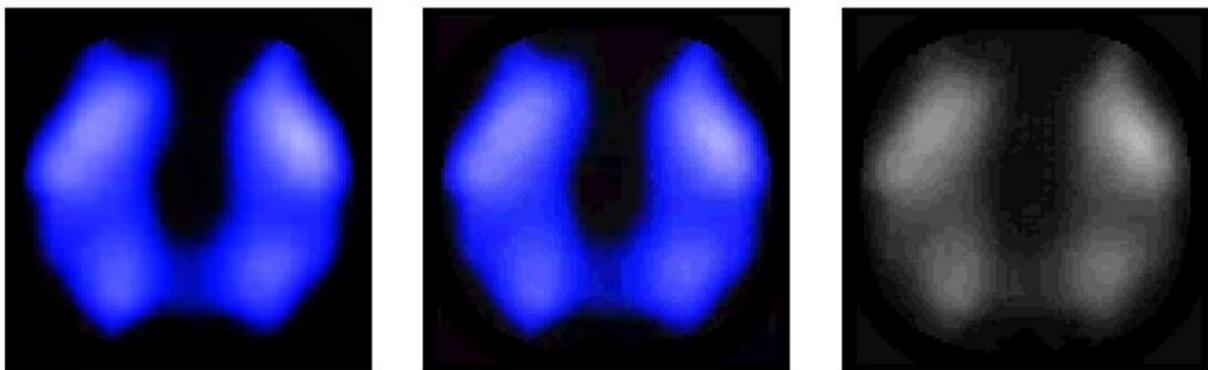


Figura 2.3 Immagine a sinistra, frame estratto dal video EIT del paziente 4.
Immagine al centro, stesso frame segmentato su 20 livelli cromatici.
Immagine a destra, stesso frame convertito in scala di grigi.

Successivamente, partendo dall'ultima immagine in scala di grigi, sono state ricostruite le forme d'onda uscenti dal PulmoVista500. Questa ricostruzione è stata fatta considerando che le aree più chiare dell'immagine sono quelle contenenti più aria, e questa diminuisce percentualmente man mano che il grigio diventa più scuro. Per questo motivo attraverso il conteggio dei pixel dei vari livelli cromatici, comparandoli al segnale reale fornito dal PulmoVista500, è possibile ricostruire la forma d'onda. Questo è stato fatto attraverso l'attribuzione inizialmente arbitraria di pesi ai vari valori cromatici, che sono stati in seguito ottimizzati attraverso la regolarizzazione della derivata prima e seconda (Figura 2.4).

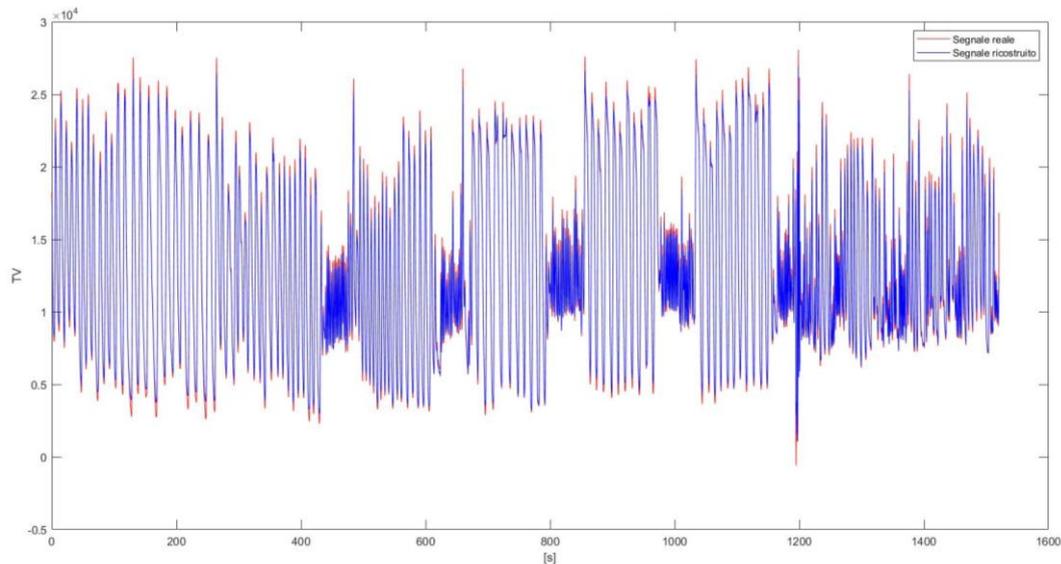


Figura 2.4 Segnale reale fornito dal PulmoVista (in rosso) e sovrapposto (in blu) il segnale ricostruito attraverso i frame.

Queste curve così ricostruite sono state utilizzate per raggruppare i frame nei vari atti respiratori e poter proseguire col calcolo degli indici discriminanti la salute polmonare dei pazienti.

A tal fine non è stato utilizzato l'intero tracciato ma solamente i primi minuti, questo poiché non tutti i pazienti possono eseguire l'esame completo, si è ritenuto dunque più importante utilizzare quella parte di esame sostenibile da tutti.

In seguito all'analisi visiva dei video si sono potute apprezzare numerose differenze nella distribuzione dell'aria all'interno dei polmoni nei vari pazienti. Nella maggioranza dei casi erano chiaramente distinguibili delle aree (quadranti) in cui la distribuzione del volume corrente era pressoché assente, in altri casi prevaleva la significativa disomogeneità generale nella distribuzione della ventilazione. Nonostante questa eterogeneità del comportamento della ventilazione polmonare si è cercato di individuare degli indici che potessero discriminare lo stato di salute polmonare dei pazienti. Sono stati estratti 27 indici derivanti da analisi globali (di entrambi i polmoni), del singolo polmone e delle ROI. Per selezionare gli atti respiratori è stato utilizzato il segnale ricostruito opportunamente filtrato con un filtro passabasso Chebyshev di ordine 5 per ottenere una curva più vicina all'originale e che rendesse possibile l'individuazione dei massimi e dei minimi locali (Figura 2.4). La suddivisione in atti respiratori, avvenuta anche in questo caso grazie all'identificazione dei massimi e minimi locali, ha portato all'analisi dei vari momenti del respiro, e si è potuto così valutare il comportamento dell'aria all'interno dei polmoni.

In Tabella 2.3 sono riportati gli indici calcolati.

Tabella 2.3 Parametri calcolati sulle immagini

Parametri	Descrizione	Parametri	Descrizione
N°1	% riempimento ROI 1	N°15	Differenza transito d'aria tra i due polmoni
N°2	% riempimento ROI 2	N°16	Rapporto aria entrata e aria residua
N°3	% riempimento ROI 3	N°17	Numero medio componenti connesse massima inspirazione polmone destro
N°4	% riempimento ROI 4	N°18	Numero medio componenti connesse massima inspirazione polmone sinistro
N°5	Area massima inspirata polmone destro	N°19	Numero medio componenti connesse massima espirazione polmone destro
N°6	Area massima inspirata polmone sinistro	N°20	Numero medio componenti connesse massima espirazione polmone sinistro
N°7	Area massima inspirata totale	N°21	Numero medio componenti connesse
N°8	Differenza aria inspirata tra i due polmoni	N°22	Correlazione modello 1 in massima inspirazione
N°9	Area massima residua fine espirazione polmone destro	N°23	Correlazione modello 2 in massima inspirazione
N°10	Area massima residua fine espirazione polmone sinistro	N°24	Correlazione modello 3 in massima espirazione
N°11	Area massima residua fine espirazione totale	N°25	Variazione posizione del baricentro globale
N°12	Differenza area massima residua fine espirazione tra i due polmoni	N°26	Variazione posizione del baricentro polmone sinistro
N°13	Aria transitata nel polmone destro	N°27	Variazione posizione del baricentro polmone destro
N°14	Aria transitata nel polmone sinistro		

I tre modelli indicati in Tabella 2.3 come parametri n° 22, 23 e 24 sono stati creati basandosi, per i primi due sul controllore sano e su un paziente guarito in maniera soddisfacente, mentre per quello di massima espirazione sul controllore sano. Attraverso la suddivisione in atti respiratori è stato preso di ogni atto respiratorio il frame rappresentante il momento di massima inspirazione ed espirazione ed è stato binarizzato attraverso la scelta di una soglia che eliminasse le tonalità di grigio più scure, che indicano le aree dove non è presente una quantità d'aria significativa.

In Figura 2.5 sono rappresentati i modelli.

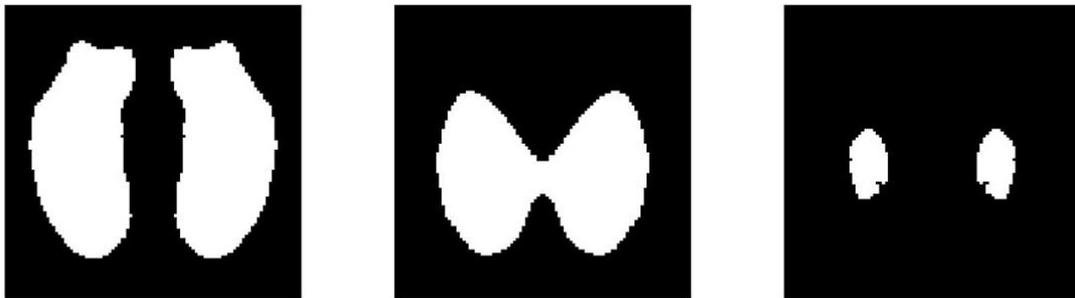


Figura 2.5 A sinistra, modello 1 basato polmoni (in massima inspirazione) di un paziente guarito;

Al centro, modello 2 basato sui polmoni (in massima inspirazione) del controllore sano;

A destra, modello 3 basato sui polmoni (in massima espirazione) del controllore sano.

2.3. Scelta dei parametri

Una volta calcolati questi parametri per tutti i pazienti, si è proceduto alla scelta dei migliori. Per l'analisi delle immagini si è partiti dalla valutazione incrociata tra l'esame visivo dei video e i parametri calcolati risultanti. Si è constatato che molti parametri potevano assumere valori molto diversi tra loro e spesso non rispecchiavano le reali condizioni del soggetto. Come già accennato, variazioni della posizione della fascia di elettrodi sul torace portano ad una variazione dell'impedenza misurata [6] [8], e quindi dell'immagine visualizzata; inoltre, si è osservato che anche l'atto stesso della respirazione comporta dei movimenti degli elettrodi [9]. Questo, sommato alla grande diversità della funzionalità polmonare dei vari pazienti, porta ad una difficile interpretazione dei parametri. Se si osservano, per esempio, i valori percentuali di riempimento delle singole ROI nel controllore sano e in un paziente, è possibile constatare come valori molto simili corrispondano a situazioni di riempimento polmonare molto differenti. In Figura 2.6 sono osservabili a sinistra i polmoni del controllore sano e, cerchiati in blu, i valori percentuali del "Tidal Volume" per ogni ROI, a destra sono invece osservabili i polmoni di un paziente guarito. In entrambi i casi è percepibile una distribuzione della ventilazione prevalente ai campi dorsali, infatti la somma della percentuale di riempimento delle ROI 3 e 4 supera in ambedue i casi il 65%. Tuttavia, nel caso del controllore sano i due polmoni sono ben distinguibili, lo stesso non avviene nel caso del paziente, dove l'aria è distribuita in maniera più eterogenea.

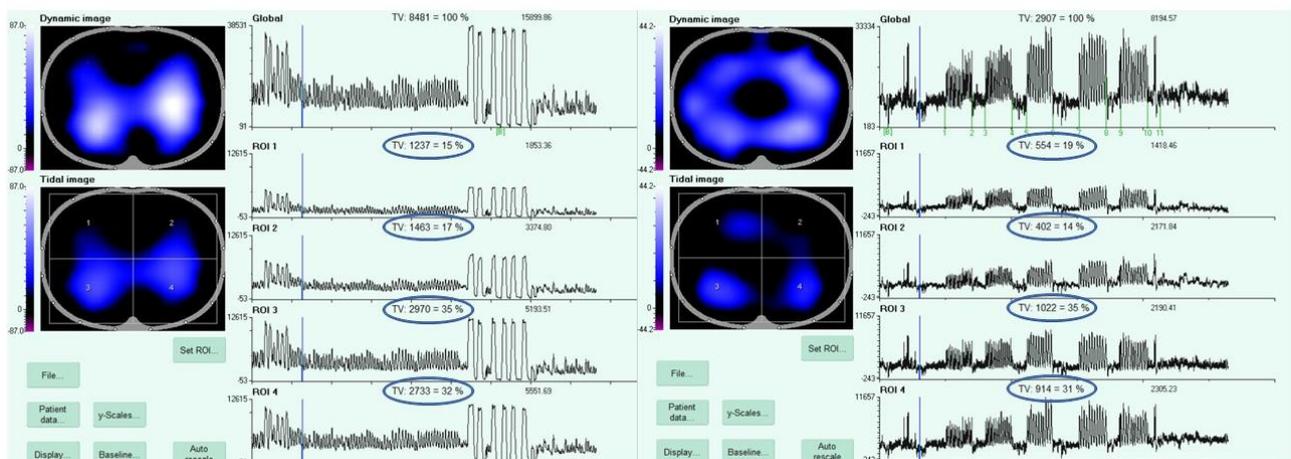


Figura 2.6 A sinistra, i polmoni controllore sano; a destra, i polmoni di un paziente.

Un discorso analogo può essere fatto con le immagini binarizzate e la ricerca del numero delle componenti connesse. Esse possono essere utili per discriminare una condizione non fisiologica perché sono in grado di mettere in evidenza delle aree in cui permane dell'aria, alla fine dell'inspirazione, dove non dovrebbe (Figura 2.7). A sinistra è rappresentato il momento di fine espirazione del controllore sano e sono distinguibili, anche se non identiche, due porzioni di aria residua che corrispondono ai due polmoni. Le altre due immagini rappresentano invece due pazienti guariti dove però permane dell'aria in posizioni non fisiologiche.

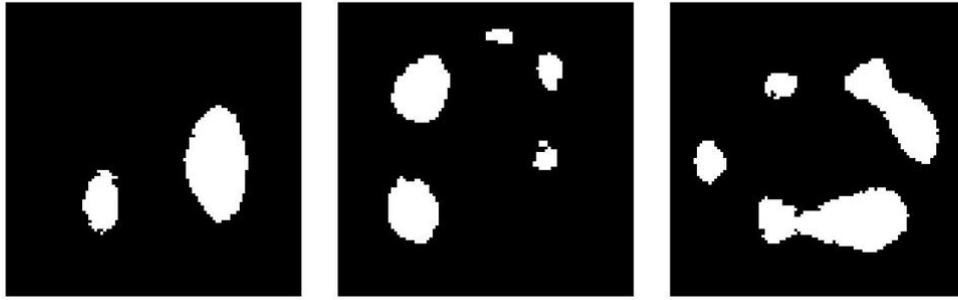


Figura 2.7 A sinistra, frame di fine espirazione del controllore sano;
 Al centro, frame di fine espirazione di un paziente guarito;
 A destra, frame di fine espirazione di un paziente guarito.

Tuttavia, l'interpretazione delle componenti connesse non è sempre così chiara, in Figura 2.8 è riportato un esempio di diversità del frame del momento di massimo riempimento polmonare formato sia da una che da due componenti. L'immagine a sinistra rappresenta il momento di massima inspirazione del controllore sano mentre le restanti tre immagini appartengono a tre pazienti guariti. È chiaramente visibile come nei due pazienti al centro sia difficoltoso individuare la forma dei due polmoni.

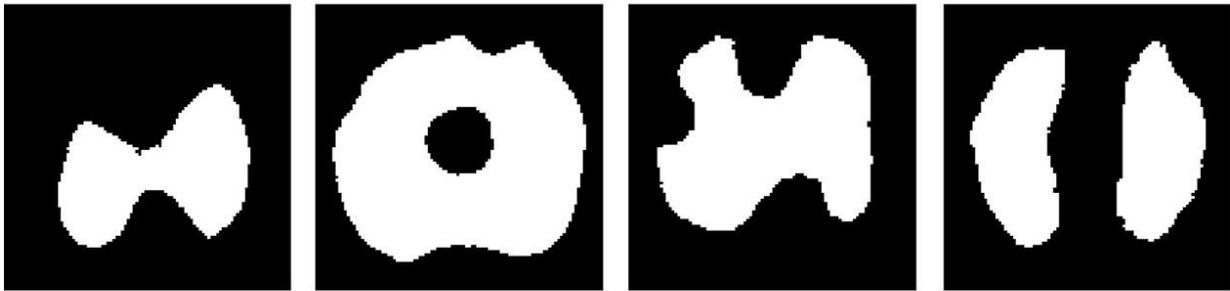


Figura 2.8 Prima immagine, frame di massima inspirazione del controllore sano;
 seconda immagine, frame di massima inspirazione di un paziente guarito;
 terza immagine, frame di massima inspirazione di un paziente guarito;
 quarta immagine, frame di massima inspirazione di un paziente guarito.

Il fatto che nel momento di massima inspirazione siano presenti una o due componenti connesse non significa che esse siano simili ai modelli rappresentati in Figura 2.5, che sono stati ricostruiti idealmente partendo proprio dalla prima e della quarta immagine in Figura 2.8. Nonostante ciò, questi due pazienti al centro in Figura 2.8 sono stati considerati clinicamente guariti malgrado le loro performance respiratorie non fossero paragonabili a quelle di un individuo sano. Un ulteriore esempio di come pazienti clinicamente guariti non abbiano una respirazione simile al controllore sano è dato dal calcolo dei baricentri dei singoli polmoni e dal loro spostamento nel tempo durante la respirazione. Una dimostrazione è fornita in Figura 2.9 dove è stato sovrapposto l'andamento dei baricentri dei singoli polmoni ad un frame di un momento di massima inspirazione dei pazienti e del controllore sano.

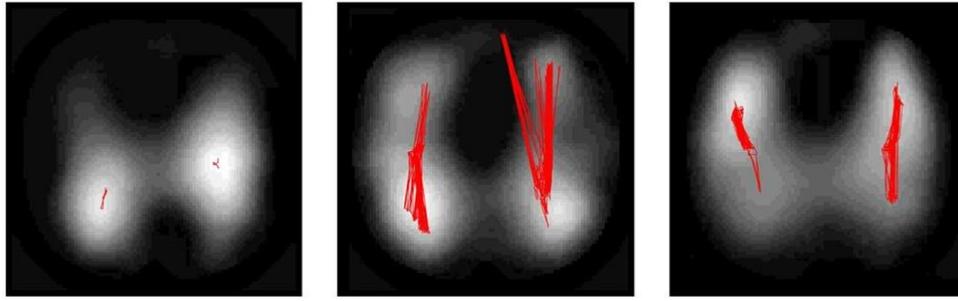


Figura 2.9 A sinistra, andamento del baricentro sovrapposto ad un frame prelevato in massima inspirazione dal controllore sano;
 Al centro, andamento del baricentro sovrapposto ad un frame prelevato in massima inspirazione dal paziente 3;
 A destra, andamento del baricentro sovrapposto ad un frame prelevato in massima inspirazione dal paziente 11.

Dall'analisi di Figura 2.9 è evidente come il baricentro dei polmoni nel controllore sano si muova pochissimo, che significa che la respirazione è molto simile per ogni atto respiratorio. Questo non si verifica per gli altri due pazienti che, nonostante siano guariti, hanno un riempimento polmonare molto variabile per ogni atto respiratorio.

Vi sono inoltre due pazienti che inizialmente avevano grosse difficoltà a svuotare i polmoni, che restavano infatti pieni d'aria. Questo si rifletteva in un tracciato quasi piatto, salvo che per dei picchi sporadici, osservabile in Figura 2.10. Il grafico in alto nell'immagine rappresenta il paziente 7 che ha effettuato l'esame esclusivamente in respirazione normale, mentre il tracciato sotto appartiene al paziente 12, che ha eseguito l'esame intero. Questo si evince sia dalla durata dello stesso sia dai gruppi di onde relative ai respiri profondi e quelli forzati, per quanto molto meno evidenti rispetto al paziente in Figura 2.2 in alto.

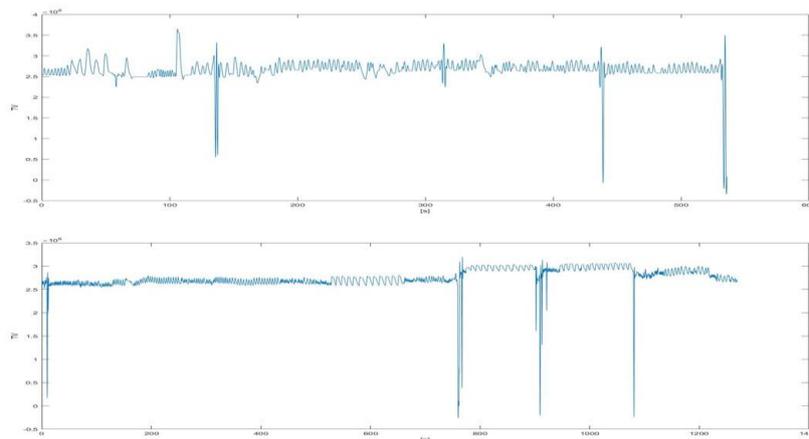


Figura 2.10 In alto, tracciato del paziente 7 prima della terapia;
 in basso, tracciato del paziente 12 prima della terapia.

Questo andamento della respirazione si riflette in un video in cui sono appena percepibili le variazioni tra un frame e i successivi. Un esempio è riportato in Figura 2.11 e 2.12 dove sono

riportati i primi 30 frame rispettivamente del paziente 7 e del paziente 12, sia con l'immagine in 20 livelli di grigi, sia con la maschera binarizzata.



Figura 2.11 Primi 30 frame paziente 7, immagine sopra con 20 livelli di grigio, immagine sotto binarizzata.

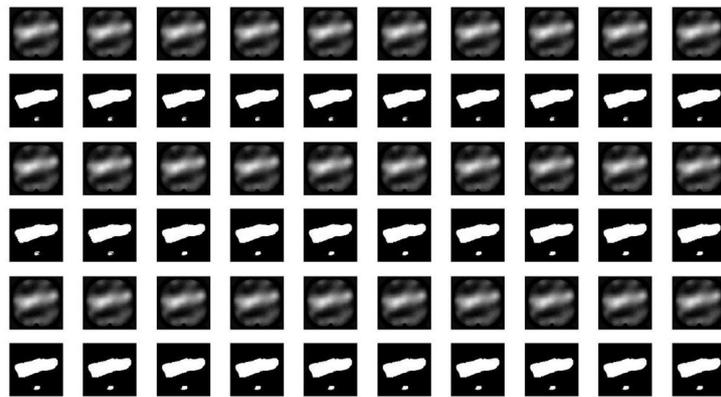


Figura 2.12 Primi 30 frame paziente 12, immagine sopra con 20 livelli di grigio, immagine sotto binarizzata.

In seguito, si è proceduto alla scelta dei parametri migliori tenendo presente quanto appena descritto, ovvero la variabilità degli andamenti della respirazione dei vari pazienti. Sono stati selezionati esclusivamente i pazienti migliorati e sono stati rappresentati in un unico grafico tutti i parametri relativi ai segnali e alle immagini, considerando che il primo valore corrisponde al momento del ricovero e il secondo invece al post terapia (a sinistra e a destra in Figura 2.13 e Figura 2.14) e tra questi sono stati evidenziati attraverso un riquadro rosso i parametri che apparentemente sembravano avere una correlazione maggiore. Per questi ultimi è stato inoltre calcolato il p-value per valutare la significatività della differenza osservata.

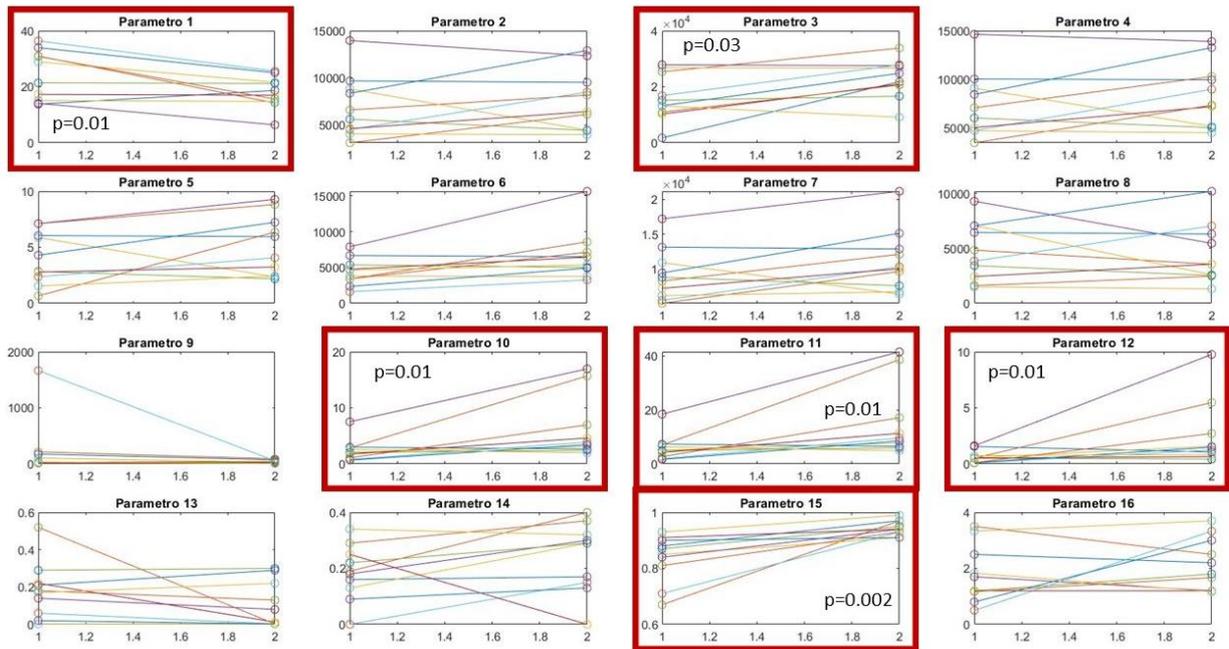


Figura 2.13 Parametri relativi ai segnali

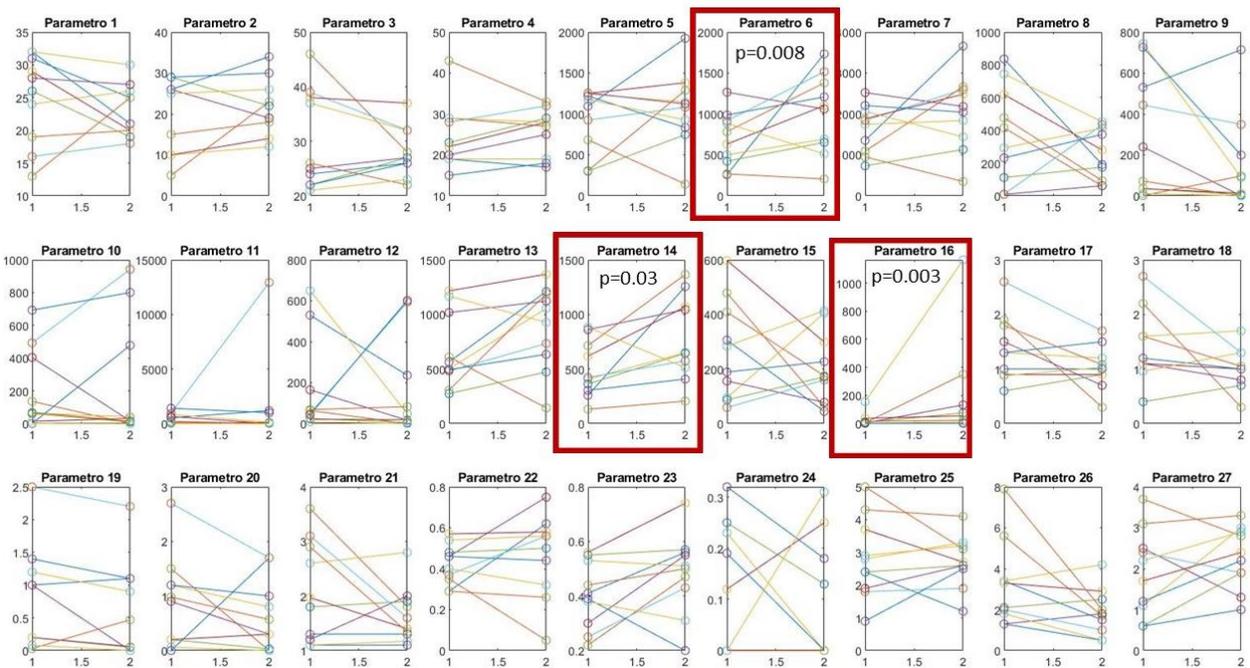


Figura 2.14 Parametri relativi alle immagini

Come ulteriore verifica, i parametri sono stati analizzati tramite dei boxplot: grafici statistici utilizzati per variabili quantitative, utili per confrontare la forma di più distribuzioni. Il boxplot permette infatti di rappresentare sullo stesso grafico cinque tra le misure di posizione più utilizzate in statistica: il valore minimo, il primo quartile, la mediana, il terzo quartile ed il valore massimo di una variabile. Nelle Figure 2.15 e 2.16 sono rappresentati i boxplot relativi ai parametri rispettivamente dei segnali e delle immagini.

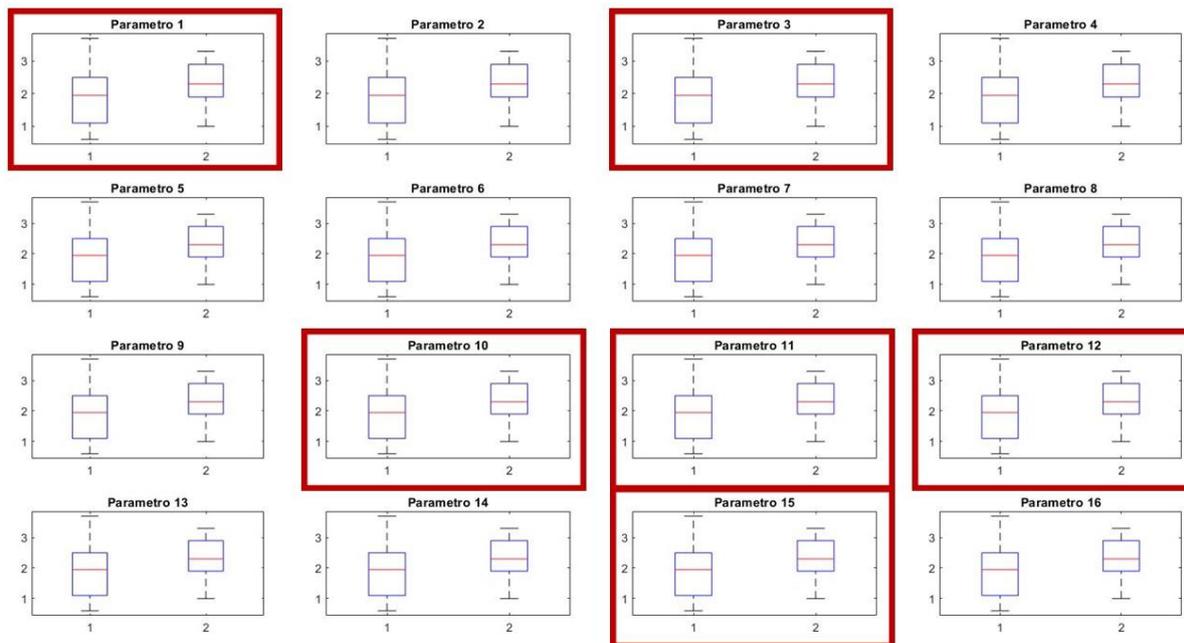


Figura 2.15 Boxplot parametri relativi ai segnali

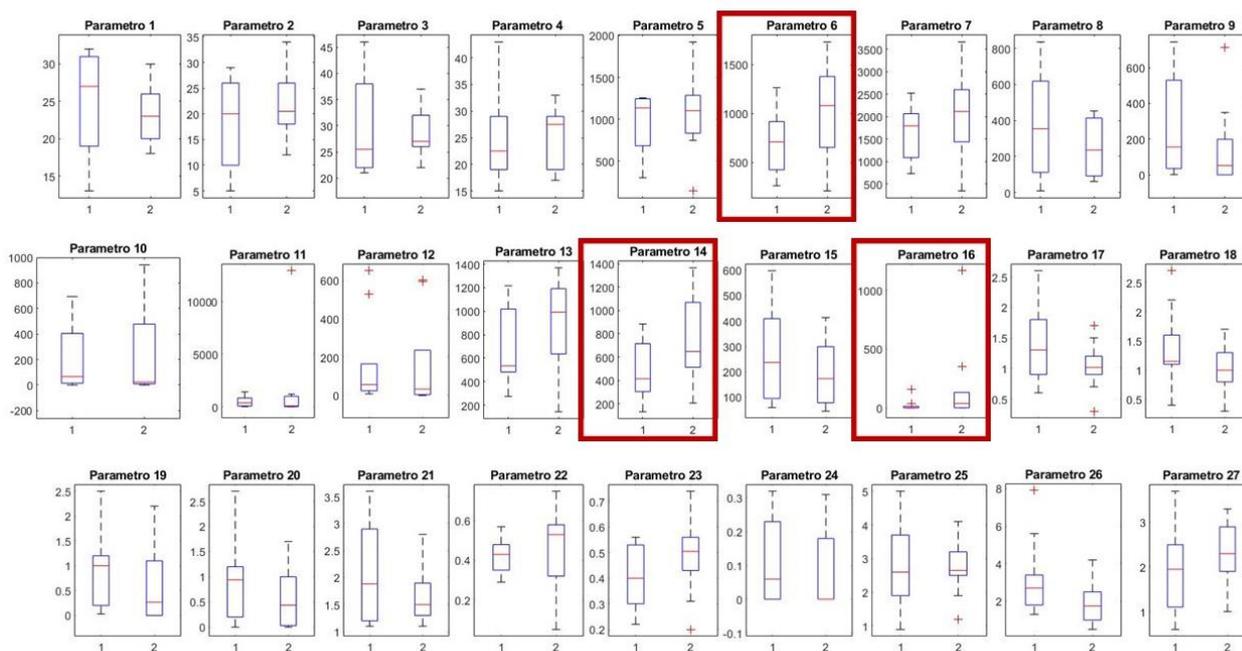


Figura 2.16 Boxplot parametri relativi alle immagini

Nelle Figure 2.15 e 2.16 è possibile osservare come i parametri precedentemente individuati (nuovamente all'interno di un riquadro rosso) abbiano delle distribuzioni in cui le mediane non si sovrappongono.

Tra i parametri evidenziati si è andati ad analizzare quelli maggiormente significativi da un punto di vista fisiologico. Partendo da quelli derivanti dai segnali, il parametro 1 rappresenta il numero di atti respiratori al minuto e la maggioranza dei pazienti rientra nell'intervallo di accettabilità sia nel prima sia nel dopo, è infatti un parametro che varia molto da individuo a individuo, per questo si è scelto di non considerarlo. Il parametro 3 rappresenta invece il

valore massimo globale, che non è molto indicativo e discriminante in quanto può essere influenzato da diversi fattori, come un colpo di tosse, uno sbadiglio o uno starnuto, e non è quindi rappresentativo dell'intero tracciato. Un esempio è riportato in Figura 2.17 dove vengono rappresentati i tracciati di due pazienti.

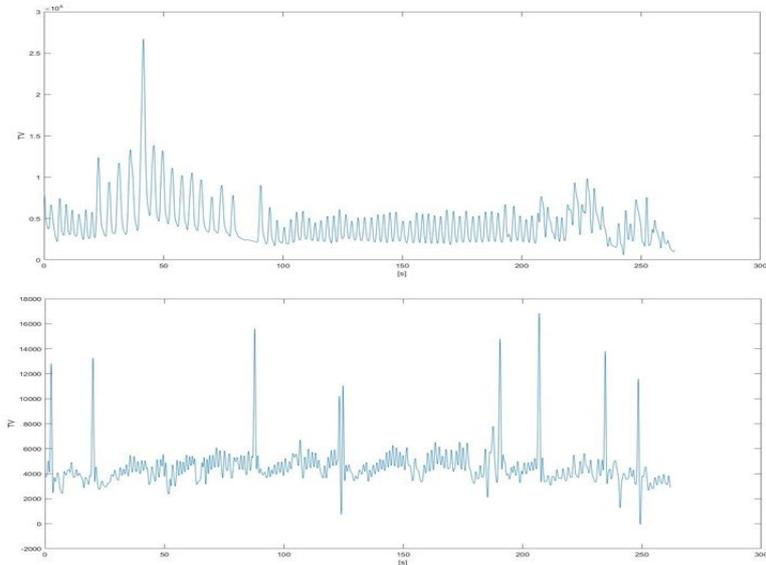


Figura 2.17 In alto, tracciato del paziente 3 dopo la terapia; in basso, tracciato del paziente 6 prima della terapia

Gli altri tre parametri rappresentano l'area sottesa la curva, il valore medio e il valore massimo della PSD. Un esempio dei vari andamenti delle curve della PSD, per tutti i pazienti guariti, prima e dopo la terapia, paragonati al controllore sano è riportato in Figura 2.18.

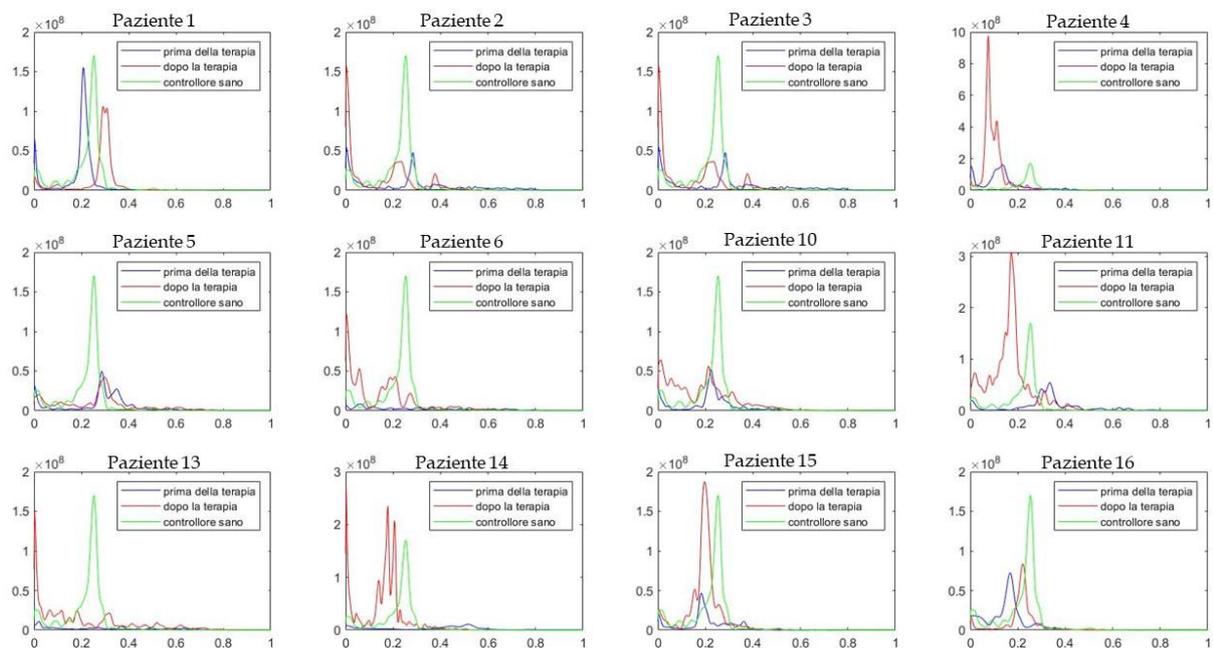


Figura 2.18 Grafici della PSD per tutti i pazienti migliorati prima e dopo la terapia, in paragone con il controllore sano

In Figura 2.18 è possibile osservare come effettivamente la curva rossa sia mediamente più ampia rispetto alla blu per quasi tutti i pazienti. Non è così per il paziente 1 che però, sia nel prima che nel dopo, ha una curva con un andamento somigliante a quella del controllore sano. Questo potrebbe spiegarsi col fatto che il paziente 1 ha un respiro eupnoico anche prima della terapia (Figura 2.19), il suo problema infatti era un difetto di distribuzione del volume corrente a carico del quadrante dorsale sinistro che, in seguito alla terapia, si è risolto.

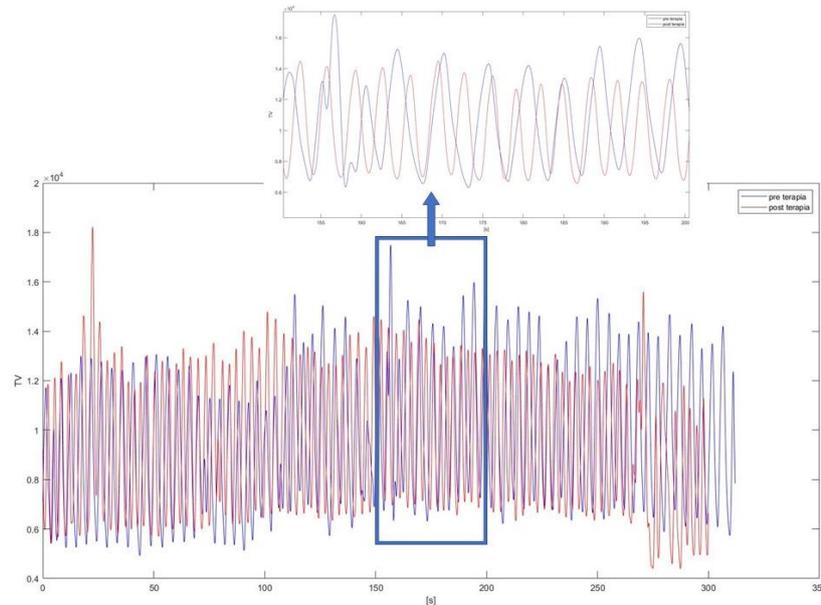


Figura 2.19 Tracciato del paziente 1 prima e dopo la terapia, con zoom sulla curva per 100 secondi

In Figura 2.19 è possibile osservare come i due tracciati del paziente 1, prima e dopo la terapia, siano molto simili.

Un ulteriore caso anomalo è il paziente 4, dove la curva rossa risulta più ampia rispetto alla blu, ma quest'ultima risulta più simile a quella del controllore sano (Figura 2.18). In Figura 2.20 sono rappresentati i tracciati del controllore sano e quelli del pre e post terapia del paziente 4.

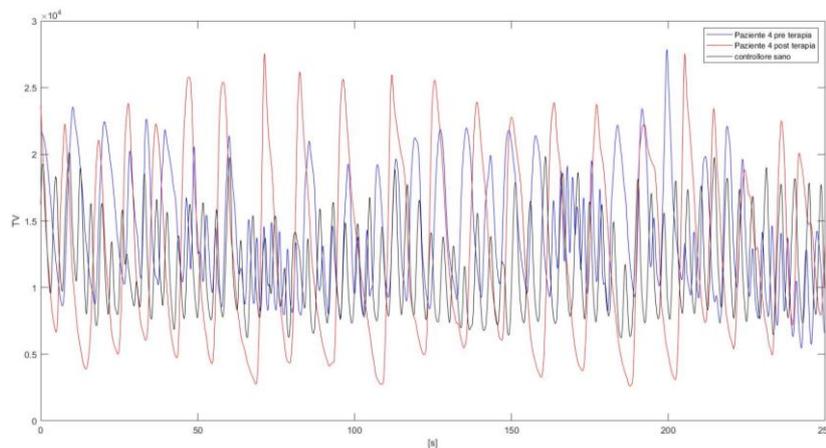


Figura 2.20 Tracciati del controllore sano e del paziente 4 prima e dopo la terapia

Apparentemente la curva nera (del controllore sano) e la curva blu (del paziente prima della terapia) sembrerebbero più simili, tuttavia, è possibile osservare come rispetto alle curve nera e rossa (paziente dopo la terapia) quella blu sia caratterizzata da una maggiore eterogeneità, vi sono infatti frequenti picchi con ampiezza maggiore rispetto alla media del tracciato. Ciononostante, è comunque evidente la bradipnea del paziente 4 in seguito alla terapia che potrebbe essere una conseguenza del suo essere gravemente sottopeso come di altre comorbilità di cui potrebbe soffrire ma di cui non si è a conoscenza.

L'ultimo parametro evidenziato è il n.15 che rappresenta il coefficiente di correlazione medio tra le forme d'onda delle singole ROI, che indica l'omogeneità della distribuzione del respiro nelle varie aree del polmone. Un esempio delle forme d'onda delle ROI prima e dopo la terapia è fornito in Figura 2.21.

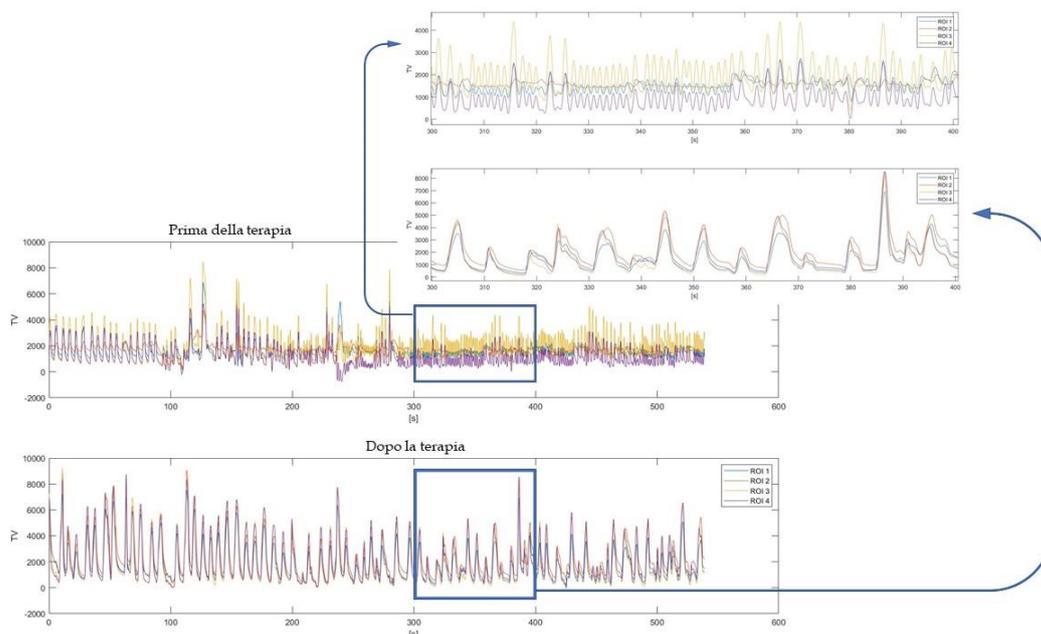


Figura 2.21 Tracciato delle singole ROI del paziente 2 prima (grafico sopra) e dopo (grafico sotto) la terapia. In alto lo zoom su 100 secondi di segnale.

In Figura 2.21 è possibile osservare come dopo la terapia le forme d'onda delle singole ROI quasi si sovrappongono e hanno pressoché una perfetta corrispondenza tra i picchi, a differenza di quelle del primo tracciato, che rappresenta il momento del ricovero, dove l'andamento è più caotico.

Sulla base di quanto descritto, i parametri relativi ai segnali che sono stati scelti sono i n.10, 11 e 15 che rappresentano l'area sottesa la curva e il valore medio della PSD e il coefficiente di correlazione tra le ROI.

Per quanto riguarda le immagini è stato considerato che alcuni dei parametri evidenziati dal riquadro rosso (Figure 2.13 e .2.14) facevano parte di una coppia, per esempio il n.6 rappresenta l'aria massima nel momento di fine inspirazione nel polmone sinistro, un dato incompleto se considerato senza la corrispettiva aria residua nel polmone destro. Perciò questi parametri sono stati analizzati a coppie, uno per volta, e globalmente valutati in base all'informazione che apportavano. Si è osservato che le informazioni fornite erano spesso ripetitive, i parametri 6 e 5 indicano l'aria presente nei polmoni nel momento di massima

inspirazione (rispettivamente nel polmone sinistro e nel destro), il 14 e il 13 l'aria transitata nei polmoni (rispettivamente nel sinistro e nel destro) mentre il parametro 15 rappresenta il rapporto tra l'aria presente in massima inspirazione e quella residua. Si è proceduto alla scelta dei più significativi basandosi sui referti EIT dei pazienti guariti ed in particolare si è notato che tutti erano caratterizzati dall'assenza o dalla riduzione della distribuzione del volume corrente a carico di un'area in particolare (Figura 2.22).

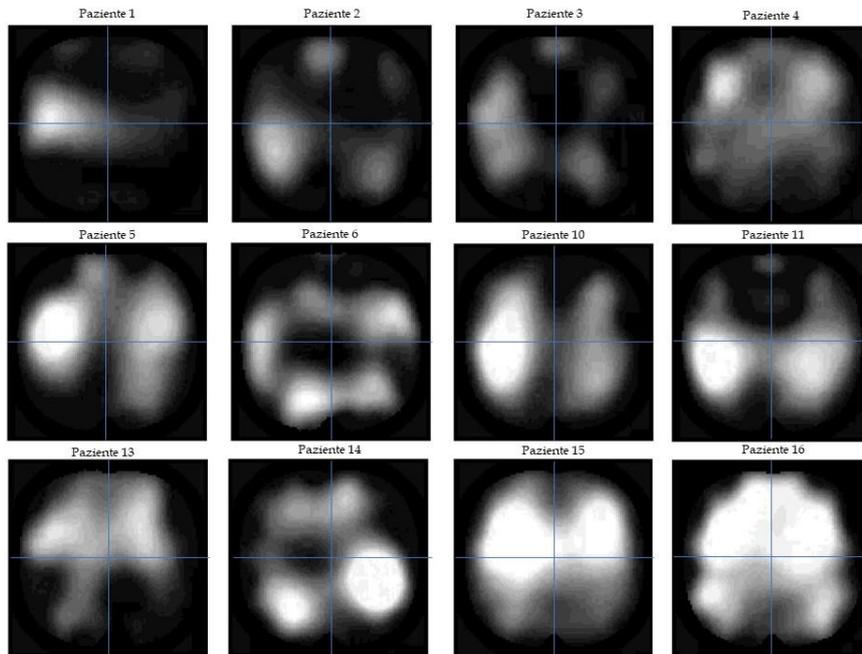


Figura 2.22 Frame estratti da un momento di massima inspirazione dei pazienti guariti

Considerando che tutti questi pazienti in seguito alla terapia hanno avuto una normalizzazione della distribuzione del volume corrente a carico dei quadranti interessati, si è pensato che la scelta migliore ricadesse proprio nella coppia di parametri che valutano l'aria all'interno dei polmoni in massima inspirazione. Per aggiungere poi l'informazione relativa all'aria residua è stato scelto il parametro singolo che identifica il rapporto tra l'aria immagazzinata e quella residua in entrambi i polmoni. Questi ultimi (il n.5, il 6 e il 16) sono dunque stati scelti come parametri migliori per le immagini.

2.4. Classificazione dei pazienti

Basandosi sui referti a disposizione dell'EIT, sul punteggio Modified Chrispin-Norman per le radiografie e sulle spirometrie (per i pazienti di cui si avevano), ad ogni paziente (pre e post terapia) è stato attribuito un numero che identifica il loro stato di salute, come osservabile in Tabella 2.4 (2=sano/guarito, 1=malato/non guarito). Non tutti i pazienti in seguito alla terapia sono guariti, infatti i pazienti 7, 8, 9 e 12 non hanno visto migliorare le loro condizioni, comunque non in maniera sufficiente per determinare una guarigione.

Tabella 2.4 Classificazione dei pazienti

Pazienti	Classe	Pazienti	Classe	Pazienti	Classe	Pazienti	Classe
Paziente 1 - pre	1	Paziente 5 - pre	1	Paziente 9 - pre	1	Paziente 13 - pre	1
Paziente 1 - post	2	Paziente 5 - post	2	Paziente 9 - post	1	Paziente 13 - post	2
Paziente 2 - pre	1	Paziente 6 - pre	1	Paziente 10 - pre	1	Paziente 14 - pre	1
Paziente 2 - post	2	Paziente 6 - post	2	Paziente 10 - post	2	Paziente 14 - post	2
Paziente 3 - pre	1	Paziente 7 - pre	1	Paziente 11 - pre	1	Paziente 15 - pre	1
Paziente 3 - post	2	Paziente 7 - post	1	Paziente 11 - post	2	Paziente 15 - post	2
Paziente 4 - pre	1	Paziente 8 - pre	1	Paziente 12 - pre	1	Paziente 16 - pre	1
Paziente 4 - post	2	Paziente 8 - post	1	Paziente 12 - post	1	Paziente 16 - post	2

Si può notare come il controllore sano non sia presente nella tabella, questo perché avendo constatato che quest'ultimo ha una funzionalità polmonare profondamente differente rispetto alla media dei pazienti, si è deciso di confrontarli unicamente tra loro. Per classificazione si intende l'operazione di assegnare gli oggetti ad alcune categorie predefinite, l'input del problema è rappresentato da un insieme di dati chiamato training set, composto in questo caso dai parametri identificati in precedenza. L'obiettivo è quello di creare un modello che permetta di catalogare nuovi dati non ancora visti dal classificatore.

Grazie a questa distinzione in due differenti classi è stato possibile inserire i parametri, precedentemente individuati per ogni paziente, all'interno di un classificatore SVM (Support Vector Machine), un algoritmo di apprendimento automatico supervisionato. L'SVM si basa sull'idea di trovare un iperpiano che garantisca la massima separazione di un set di dati in due classi. L'iperpiano ottimale è quello che massimizza il "margine", ovvero la distanza minima fra le due classi. Considerando l'iperpiano:

$$y(x) = \sum_{j=1}^m w_j x_j + b = w^T x + b$$

Con w vettore dei pesi, w^T trasposta di w , x vettore associato ad un'istanza di X e $w^T x$ prodotto scalare. In Figura 2.23 è mostrata una separazione lineare dei dati.

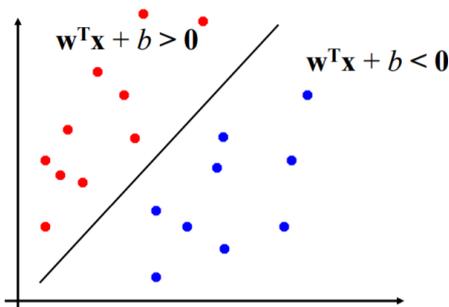


Figura 2.23 Divisione dei dati lineare tramite un iperpiano

Per la classificazione di un oggetto si guarda il segno.

$$f(x) = \text{sign}(w^T x + b) = \begin{cases} +1 \\ -1 \end{cases}$$

CAPITOLO 3

3. Risultati

3.1. Validazione del modello

L'algoritmo di classificazione è stato validato con la tecnica di cross-validazione (validazione incrociata) leave one out. È una tecnica statistica usata nel machine learning per eliminare il problema dell'overfitting nei training-set. Il concetto fondamentale su cui si fonda è quello di non impiegare l'intero dataset per l'addestramento di un modello, ma di rimuovere una parte di esso ed utilizzarla per testare le prestazioni del modello su "nuovi" dati. Essa consiste infatti nella suddivisione dell'insieme totale di dati in due parti, in una parte abbiamo un'unica osservazione, che rappresenta i nostri dati di test e nell'altra parte abbiamo tutte le altre osservazioni che verranno utilizzate come training set per l'allenamento. In altre parole, se disponiamo di un set di dati con n osservazioni, i dati di allenamento contengono $n-1$ osservazioni e i dati di test contengono un'unica osservazione. Questa operazione viene ripetuta n volte fino a quando non vengono utilizzate tutte le osservazioni per effettuare il test; viene così testata la capacità di generalizzazione del modello. In definitiva, il modello viene valutato unicamente dopo che è stato addestrato.

Per valutare le prestazioni del modello è stata usata la matrice di confusione (meglio conosciuta come confusion matrix), e cinque metriche da essa ottenute: l'accuratezza, la specificità, la sensibilità, la precisione e il tasso di errore. La confusion matrix è una tabella in cui le previsioni sono normalmente rappresentate nelle colonne mentre lo stato effettivo è rappresentato dalle righe e viene utilizzata come ausilio per verificare un errore di denominazione e se le previsioni sono più o meno corrette. Da questa tabella è dunque possibile comprendere le performance di un modello predittivo di classificazione e determinare quanto questo modello sia accurato ed efficace.

In Figura 3.1 è possibile osservare la struttura della confusion matrix.

		Classe reale	
		Positivi	Negativi
Classe predetta	Positivi	Veri positivi	Falsi positivi
	Negativi	Falsi negativi	Veri negativi

Figura 3.1 Struttura confusion matrix

In questo caso i veri positivi (VP) sono quelli che il classificatore riconosce correttamente come soggetti malati, i veri negativi (VN) quelli che identifica giustamente come guariti, i falsi positivi (FP) sono gli individui che il classificatore indica come malati ma sono guariti e viceversa i falsi negativi (FN) sono segnalati dal classificatore come guariti/sani ma in realtà non lo sono.

Le cinque metriche utilizzate per la valutazione sono:

- Il tasso di errore, che misura la percentuale delle previsioni errate sul totale. Varia da 0 (peggiore) a 1 (migliore).

$$ERR = \frac{FP + FN}{VP + FP + FN + VN}$$

- L'accuratezza, che misura la percentuale delle previsioni esatte sul totale. È l'inverso del tasso di errore. Varia da 0 (peggiore) a 1 (migliore).

$$ACC = \frac{VP + VN}{VP + FP + FN + VN} = 1 - ERR$$

- La precisione, che indica l'abilità di un classificatore di non etichettare un'istanza positiva che è in realtà negativa e si misura attraverso il rapporto tra le previsioni positive corrette sul totale delle previsioni positive. Varia da 0 (peggiore) a 1 (migliore).

$$PR = \frac{VP}{VP + FP}$$

- La sensibilità, che rappresenta la percentuale delle previsioni positive corrette sul totale delle istanze positive. Varia da 0 (peggiore) a 1 (migliore).

$$S = \frac{VP}{VP + FN}$$

- La specificità, che individua la percentuale delle previsioni negative corrette sul totale delle istanze negative. Varia da 0 (peggiore) a 1 (migliore).

$$SP = \frac{VN}{VN + FP}$$

In Figura 3.2 è possibile osservare l'istogramma con i valori ottenuti per ciascuna di queste cinque metriche.

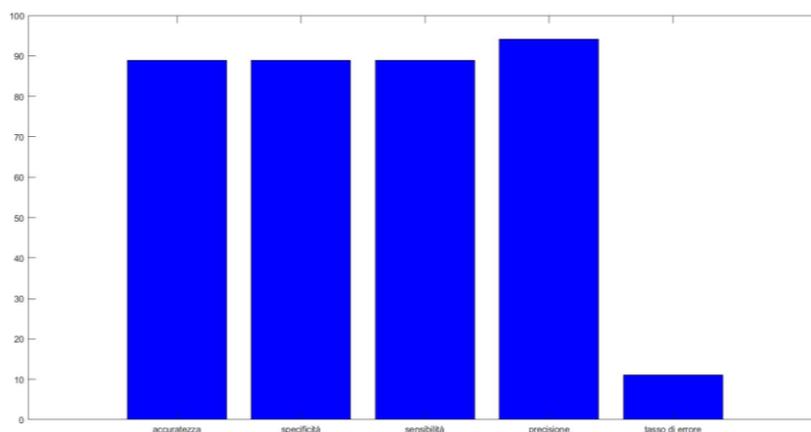


Figura 3.2 Istogramma dei valori ottenuti per le metriche in fase di validazione.

In Tabella 3.1 sono invece riportati i valori delle cinque metriche in seguito alla cross-validazione.

Tabella 3.1 Valori percentuali delle cinque metriche per le dieci ripetizioni

	Accuratezza	Specificità	Sensibilità	Precisione	Tasso di errore
Valore medio percentuale	88,9	88,9	88,9	94,1	11,1

3.2. Tuning parametri

In seguito ai risultati ottenuti ci si è chiesti se la combinazione di parametri scelta fosse quella migliore. Perciò come verifica sono state testate tutte le possibili terne di parametri derivanti dall'analisi dei segnali (560 combinazioni) con tutte le possibili terne di parametri derivanti dalle immagini (2925 combinazioni), per un totale di 1638000 combinazioni di parametri. I risultati sono stati interessanti in quanto sono state trovate undici combinazioni di parametri che fornivano i valori delle metriche riportati in Tabella 3.2.

Tabella 3.2 Valori percentuali delle cinque metriche ottenute in seguito al tuning dei parametri

	Accuratezza	Specificità	Sensibilità	Precisione	Tasso di errore
Valore medio percentuale	96,9	100	95	100	3,1

In Figura 3.3 è possibile osservare il nuovo istogramma delle metriche.

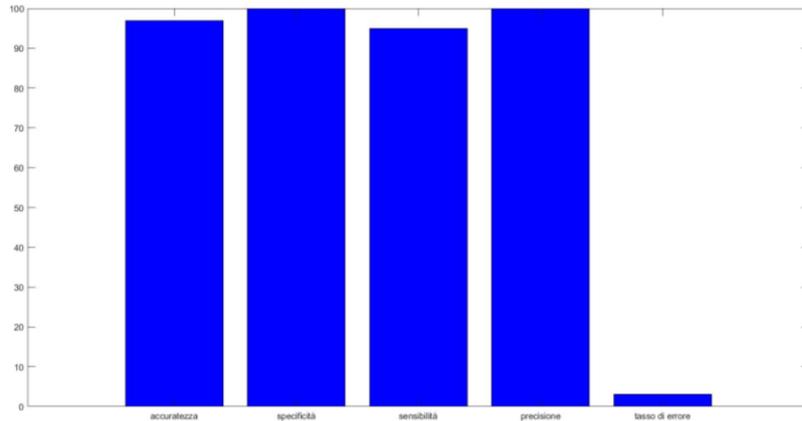


Figura 3.3 Istogramma dei nuovi valori ottenuti per le metriche in fase di validazione.

È possibile osservare come i valori presenti in Tabella 3.2 siano tutti superiori rispetto a quelli in Tabella 3.1, ciò indica che i parametri evidenziati dall’algoritmo hanno fornito delle performance migliori. Nello specifico le sestine di parametri (divisi in terne di parametri per i segnali e terne per le immagini) selezionate sono riportate in Tabella 3.3

Tabella 3.3 Combinazioni di parametri che forniscono le prestazioni migliori

Parametri immagini			Parametri segnali		
1	5	16	13	15	16
1	6	16	13	15	16
1	6	20	9	13	15
1	7	16	13	15	16
1	15	16	13	15	16
1	23	26	2	13	15
1	23	26	3	13	15
1	23	26	4	13	15
1	23	26	7	13	15
1	23	26	8	13	15
8	24	25	14	15	16

Alcuni dei parametri selezionati si ripetevano in più combinazioni. In Figura 3.4 sono rappresentati graficamente in due istogrammi i parametri individuati dall’algoritmo e la loro frequenza.

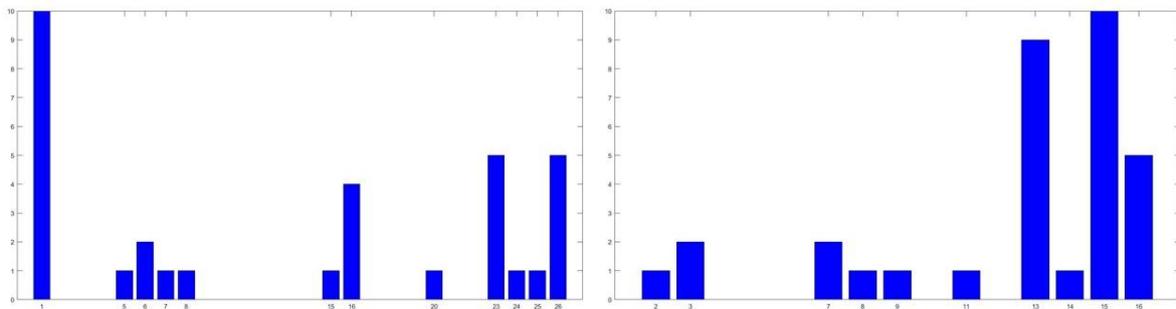


Figura 3.4 Frequenza della comparsa dei parametri che forniscono prestazioni migliori, a sinistra quelli derivanti dalle immagini, a destra quelli derivanti dai segnali

In Tabella 3.3 e in Figura 3.4 è possibile osservare come alcuni parametri compaiano in più di una combinazione. I due parametri appartenenti all'analisi dei segnali che si ripetono maggiormente sono la frequenza del picco della PSD e il coefficiente di correlazione tra le ROI (presente anche nei sei parametri precedentemente selezionati), che riguardano tutto il polmone. In merito ai parametri derivanti dalle immagini è possibile osservare come il parametro che compare più frequentemente (il n.1) riguardi una determinata area dei polmoni, in particolare il quadrante ventrale destro. Anche il parametro 26, che compare ugualmente in diverse combinazioni, è relativo ad un'area in particolare, infatti rappresenta lo spostamento del baricentro nel polmone sinistro. Dai referti a disposizione si evince che su dodici pazienti migliorati l'area maggiormente interessata dall'assenza di distribuzione del volume corrente è il polmone sinistro, nello specifico la zona ventrale per tre pazienti e quella dorsale per i restanti quattro, mentre per tre pazienti su dodici la totalità dell'area ventrale. Potrebbe essere che la ripetitività del parametro 26 sia dovuta al fatto che un buon numero di questi pazienti avesse un'anomalia nella distribuzione dell'aria a carico dell'intero polmone sinistro o di una parte di esso, invece l'influenza del parametro 1 potrebbe essere proprio opposta, considerando che per questi pazienti il quadrante ventrale destro era meno interessato, era quello maggiormente ventilato. In seguito alla terapia e alla conseguente ridistribuzione dell'aria a carico degli altri quadranti, l'aria presente in quell'area è di conseguenza diminuita. Questi parametri potrebbero dunque essere troppo specifici per questi pazienti, sarebbe dunque opportuno selezionare come parametri migliori la combinazione che considera un maggior numero di parametri globali. Per esempio, la combinazione di parametri 1, 7 e 16 per le immagini che, oltre alla percentuale di aria presente nel quadrante ventrale destro, rappresentano rispettivamente l'area in massima inspirazione totale e il rapporto tra l'aria in ingresso e quella residua. È possibile osservare come questi ultimi due parametri siano analoghi a quelli inizialmente selezionati, che consideravano proprio il totale dell'aria presente nei polmoni in massima inspirazione, come somma di quella presente nel due polmoni separatamente, e il parametro 16 che rappresenta il rapporto tra quella in ingresso e quella residua. Per ciò che concerne i segnali, nella medesima riga della combinazione dei parametri delle immagini precedentemente selezionata, troviamo proprio i parametri che si ripetono il maggior numero di volte, i n. 13 15 e 16 che rappresentano rispettivamente la frequenza alla quale corrisponde il picco della PSD, il coefficiente di correlazione medio e il ritardo medio delle singole ROI, tutti riferiti al comportamento globale dei polmoni.

3.3. Nuovo modello paired

3.3.1. Costruzione del dataset

In seguito, è stato creato un nuovo data set, partendo dal precedente, sfruttando però le differenze tra il dopo e il prima dei vari parametri. Un esempio è riportato in Figura 3.5.

	Area PSD	Media PSD	Coef corr ROI	Area dx Max insp	Area sx Max insp	Rapporto area ingresso/residua	classe
Pz5 pre	2,01	4,93	0,87	301	423	7,6	1
Pz5 post	2,41	5,89	0,95	748	653	76	2
Pz8 pre	0,79	1,93	0,89	731	1502	2234	1
Pz8 post	1,14	2,79	0,77	531	1509	9,5	2

	Area PSD	Media PSD	Coef corr ROI	Area dx Max insp	Area sx Max insp	Rapporto area ingresso/residua	classe
Pz5	0,4	1,59	0,08	447	230	68,4	3
Pz8	0,35	0,86	-0,12	-200	7	-2224,5	2
Pz X	-0,4	-1,59	-0,08	-447	-230	-68,4	1

Figura 3.5 Esempio di costruzione del nuovo dataset paired, tabella in alto parametri originali, tabella in basso differenze tra i parametri originali

In Figura 3.5 è possibile osservare come è stato costruito il nuovo data set paired. Partendo dai valori nella tabella in alto sono state calcolate le differenze tra il valore del post e pre per ogni parametro. Questa differenza è stata inserita nella tabella in basso con l'attribuzione di una nuova classe. Il paziente 5, per esempio, è migliorato e gli è stata attribuita la classe 3. Il paziente 8 invece è rimasto stabile, perciò gli è stata attribuita la classe 2. Considerando che non si avevano a disposizione dei pazienti peggiorati sono stati creati partendo dai pazienti migliorati ed invertendo i valori del pre e del post. Il paziente X nella tabella sotto rappresenta proprio un ipotetico paziente peggiorato a cui è stata attribuita la classe 1.

3.3.2. Validazione del nuovo modello paired

Per validare il nuovo modello è stata nuovamente utilizzata la tecnica di cross-validazione leave one out. Questa tecnica è stata però modificata in quanto i pazienti migliorati sono stati ciclicamente tolti dal training set, per essere usati come test set, insieme ai corrispettivi pazienti peggiorati. In Figura 3.6 sono rappresentati i valori delle cinque metriche per ogni classe.

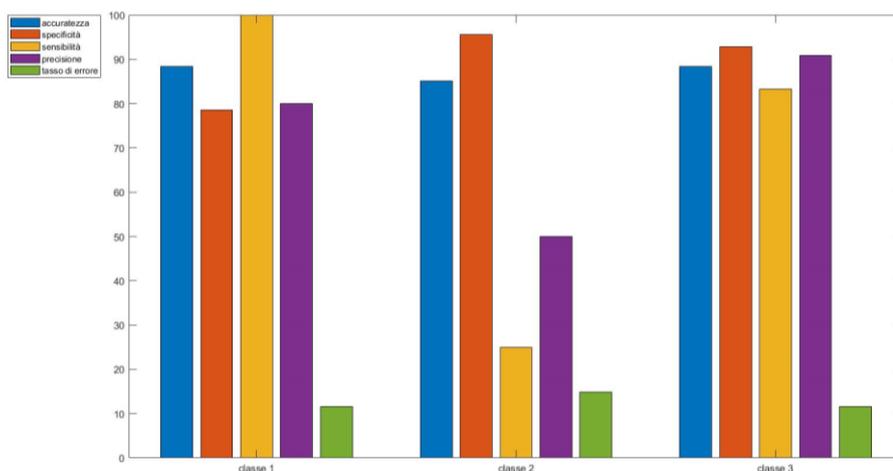


Figura 3.6 Istogramma delle metriche per ogni classe

Dall'osservazione di Figura 3.6 è percepibile come il nuovo modello fornisca delle prestazioni in generale simili al precedente per quanto riguarda la classe 3, per la classe 1 ha prestazioni più eterogenee mentre quella che fornisce performance peggiori è la classe 2. In Tabella 3.4 è possibile osservare i valori di ogni metrica per ogni classe.

Tabella 3.4 Valori percentuali delle metriche per ogni classe

	Accuratezza	Specificità	Sensibilità	Precisione	Tasso di errore
Classe 1	88,5	78,6	100	80	11,5
Classe 2	85,2	95,7	25	50	14,8
Classe 3	88,5	92,9	83,3	90,9	11,4

Questi risultati potrebbero essere influenzati dal fatto che la classe 2 è quella meno numerosa, è formata infatti da soli quattro pazienti. Inoltre, la distinzione tra la classe 2 e le altre due classi non è netta, soprattutto la separazione con la classe 3. Questo perché, come descritto nel paragrafo 2.4, la classe 2 non indica propriamente una situazione di totale stabilità, ma una condizione di guarigione non sufficiente. Infatti, alcuni pazienti catalogati in classe 2 hanno migliorato qualche aspetto della loro funzione polmonare, ma non in maniera sufficiente, soprattutto se paragonati ad altri pazienti. È anche vero però, che a fronte di qualche parametro migliorato possono esserci invece degli aspetti della loro respirazione che sono peggiorati, magari relativi ad una singola area, come per esempio il paziente 9, che migliora nel polmone sinistro ma peggiora in quello destro. Quindi è comprensibile che il classificatore non distingua chiaramente la classe 2 dalla classe 1, in quanto alcuni parametri sono sicuramente molto simili.

3.3.3. Costruzione di tre classificatori differenti

Per ovviare al problema riscontrato nel paragrafo precedente il classificare è stato diviso in tre classificatori differenti per tutte e tre le possibili coppie di classi. L'obiettivo era quello di trovare dei parametri che fossero in grado di identificare ciascuna classe. Per la distinzione tra classe 1 e classe 3 è stato sufficiente un parametro, il n.15 estratto dai segnali, che effettivamente era sempre positivo per i pazienti migliorati. Per quanto riguarda invece la distinzione tra le classi 1/2 e 2/3 per ottenere il 100% di correttamente classificati è stato necessario utilizzare una terna di parametri per ognuno. Per la distinzione delle classi 1/2 sono state trovate tre combinazioni di tre indici mentre per le classi 2/3 dieci combinazioni (in queste ultime era sempre presente il parametro n.15 in grado di distinguere le classi 1/3). In seguito, questi parametri sono stati combinati insieme in tutte le loro trenta possibili combinazioni, per valutare se inseriti in un classificatore multiclasse, come il precedente, potessero fornire prestazioni migliori. Ovviamente non si è ottenuto il 100% per ogni classe come nei classificatori separati, però sono state trovate ventitré combinazioni che fornivano prestazioni mediamente migliori rispetto al dataset precedente. In Figura 3.7 è mostrato un istogramma con i nuovi valori delle metriche ottenute per ogni classe.

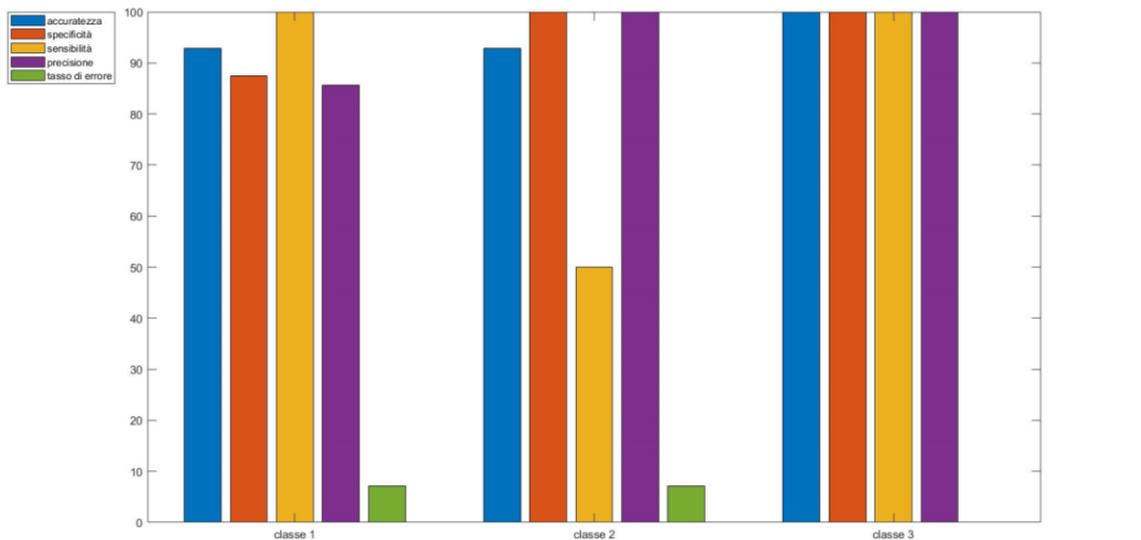


Figura 3.7 Istogramma delle metriche per ogni classe del nuovo dataset

In Tabella 3.5 sono invece riportati i nuovi valori percentuali delle metriche per ogni classe.

Tabella 3.5 Nuovi valori percentuali delle metriche per ogni classe

	Accuratezza	Specificità	Sensibilità	Precisione	Tasso di errore
Classe 1	92,9	85,7	100	85,7	7,1
Classe 2	92,9	100	50	100	7,1
Classe 3	100	100	100	100	0

Come si può osservare in Figura 3.7 e in Tabella 3.5 le prestazioni del multiclassificatore sono in generale migliorate, la sensibilità della classe 2 è infatti salita al 50% e tutte le metriche per la classe 3 sono arrivate al 100%. In Tabella 3.6 sono riportate tutte le combinazioni di parametri che hanno fornito prestazioni migliori.

Tabella 3.6 Combinazioni dei parametri che forniscono le prestazioni migliori per il multiclassificatore

Combinazioni parametri migliori						Combinazioni parametri migliori					
1	13	17	2	15	43	1	17	24	8	15	25
1	13	17	3	15	43	1	17	24	8	15	43
1	13	17	4	15	43	1	17	37	2	15	25
1	13	17	7	15	43	1	17	37	2	15	43
1	13	17	8	15	43	1	17	37	3	15	43
1	17	24	2	15	25	1	17	37	4	15	25
1	17	24	2	15	43	1	17	37	4	15	43
1	17	24	3	15	43	1	17	37	7	15	25
1	17	24	4	15	25	1	17	37	7	15	43
1	17	24	4	15	43	1	17	37	8	15	25
1	17	24	7	15	25	1	17	37	8	15	43
1	17	24	7	15	43						

I parametri evidenziati per i segnali sono la frequenza respiratoria al minuto, il valore medio, il valore massimo, il valore RMS, il valore medio di massima inspirazione e massima espirazione, della frequenza corrispondente al picco della PSD e il coefficiente di correlazione tra le singole ROI. Per quanto riguarda le immagini invece i parametri selezionati sono stati la percentuale di riempimento della ROI 1, differenza dell'aria inspirata tra i due polmoni, aria residua a fine espirazione nel polmone sinistro, il numero medio di componenti connesse durante l'intera fase del respiro e la variazione del baricentro nel polmone destro (Tabelle 2.2 e 2.3, questi parametri sono stati inseriti tutti insieme senza distinzione tra segnali e immagini, quelli delle immagini è come se iniziassero dal parametro 17). Come per la selezione precedente, la scelta della combinazione migliore dovrebbe ricadere su quella maggiormente informativa da un punto di vista globale. Si nota che effettivamente i parametri nelle combinazioni sono molto ripetitivi e che quelli relativi ai segnali forniscono tutti un'informazione globale. Invece per quanto riguarda le immagini è inevitabile scegliere una combinazione dove sono presenti due informazioni regionali, che per giunta riguardano la medesima area (il polmone destro). In questo senso tutte le combinazioni sono equivalenti, non ce n'è una che apporta più informazione globale rispetto alle altre. Anche in questo caso i parametri potrebbero dunque essere troppo specifici per questi pazienti, inoltre non sono neanche effettivamente rappresentativi di una classe in particolare, forniscono una buona classificazione della classe 3 ma non distinguono sufficientemente bene la classe 2. Questo perché, come precedentemente detto, la separazione tra questi pazienti non è netta. Paragonando il paziente 10 al paziente 7 (quest'ultimo appartenente alla classe 2) si osserva che entrambi i pazienti erano migliorati solo parzialmente, tuttavia il paziente 10 partiva da una condizione iniziale di respiro eupnoico, quindi in seguito alla terapia, nonostante la distribuzione dell'aria a carico del quadrante ventrale sinistro non si fosse completamente ripristinata, è stato ritenuto guarito sufficientemente bene. Il paziente 7 invece partiva da una condizione di respiro tendenzialmente rapido e superficiale, nel video erano appena distinguibili gli atti respiratori. In seguito alla terapia ha persistentemente mantenuto un respiro rapido e superficiale e per quanto fossero osservabili dei miglioramenti, aveva comunque un tracciato non sufficientemente buono come altri pazienti. Inoltre, lo score radiografico del paziente 7 non ha evidenziato alcun miglioramento (a differenza del paziente 10). Questo per sottolineare la sottile differenza tra i pazienti che sono guariti e quelli che invece non sono migliorati abbastanza, anche considerando che purtroppo non si può parlare di una vera e propria guarigione in quanto l'infezione deriva da una malattia cronica.

CONCLUSIONI

La fibrosi cistica è una patologia multiorgano che colpisce soprattutto l'apparato respiratorio causando persistenti infezioni e infiammazioni polmonari, che provocano il danneggiamento progressivo del tessuto pneumonico.

La tomografia ad impedenza elettrica, e di conseguenza il dispositivo PulmoVista500, rappresentano una novità tecnologica che permette, attraverso una fascia di elettrodi che misura l'impedenza elettrica dei tessuti polmonari, di valutare la distribuzione dell'aria nelle diverse regioni polmonari, in maniera non invasiva e senza particolari rischi. Trattandosi di uno strumento innovativo, non viene attualmente utilizzato come esame di routine e di conseguenza esistono poche esperienze di ricerca clinica in questo ambito. In questa tesi ci si è posti l'obiettivo di analizzare i tracciati EIT di vari pazienti e di ricercare quelle caratteristiche che fossero in grado di discriminare lo stato di salute polmonare. Si è constatata la diversità della ventilazione polmonare sia tra i pazienti e il controllore sano, sia tra i pazienti stessi. La distribuzione dell'aria all'interno dei polmoni era molto eterogenea, nella maggioranza dei casi erano chiaramente distinguibili delle aree in cui la distribuzione del volume corrente era pressoché assente, in altri casi prevaleva la significativa disomogeneità generale nella distribuzione della ventilazione. Inoltre, i pazienti non sempre partivano da condizioni simili, alcuni pazienti anche prima della terapia avevano un respiro eupnoico mentre altri rapido e superficiale, in due pazienti era quasi impossibile distinguere gli atti respiratori osservando il video. La classificazione dei pazienti è stata infatti complessa, si è tenuto conto sia dei referti dell'EIT sia degli score radiografici, ma vista la disomogeneità della funzionalità polmonare è stato subito chiaro che questa distinzione non era marcata. Ogni paziente aveva una funzionalità polmonare molto diversa, difficilmente rapportabile ad un modello ideale, perciò per la classificazione si è tenuto conto unicamente dei pazienti e si è escluso il controllore sano, proprio perché i pazienti neanche al termine della terapia raggiungevano una funzionalità respiratoria paragonabile ad una persona sana.

Sono stati individuati dei parametri in grado di identificare la salute polmonare con una discreta precisione, sia con il primo modello basato sui valori calcolati, sia con il secondo modello che considerava le differenze tra i parametri di ogni singolo paziente. Questo significa che è possibile trarre delle informazioni dall'EIT che siano abbastanza significative per poter identificare una condizione polmonare, per quanto sarebbe necessario testare un numero di pazienti molto maggiore per poter trarre delle conclusioni definitive sull'efficacia di questi parametri.

È necessario quindi sottolineare che queste conclusioni sono limitate al fatto che si aveva a disposizione un numero ridotto di pazienti ed un unico controllore sano come riferimento, ed essendo un esame che non viene effettuato di routine non sono stati trovati ulteriori modelli. Non si può escludere che se si fosse potuto analizzare un numero maggiore di individui sani si sarebbe vista una maggiore eterogeneità anche nel respiro di persone non affette da disturbi polmonari. Tuttavia, le informazioni fornite dal PulmoVista500, nonostante non abbiano ancora un protocollo di lettura ben definito, possono essere un grosso ausilio per il monitoraggio frequente della funzionalità polmonare derivando da un esame non invasivo.

La possibilità di avere uno strumento per un monitoraggio frequente e privo di rischi della funzione polmonare è fondamentale per questi pazienti che sono colpiti da infezioni polmonari ricorrenti, anche molte volte l'anno. È sicuramente un esame operatore dipendente che fornisce informazioni differenti a seconda del posizionamento della fascia di elettrodi e del paziente stesso, tuttavia approfondire lo studio di questa tecnologia in questo ambito al fine di sostituire, anche solo parzialmente, gli esami radiografici, sarebbe per questi pazienti un grande traguardo.

BIBLIOGRAFIA

- [1] No Title. (n.d.). Retrieved from <https://www.fibrosicistica.it>
- [2] Eckhard Teschner, Michael Imhoff, S. L. (n.d.). Electrical Impedance Tomography: The realisation of regional ventilation monitoring.
- [3] No Title. (n.d.). Retrieved from <https://www.humanitas.it/malattie/fibrosi-cistica>
- [4] S.saladin, K. (2011). *Anatomia & fisiologia*. (Piccin, Ed.) (Prima ediz).
- [5] Leonhardt, S., & Lachmann, B. (2012). Electrical impedance tomography: The holy grail of ventilation and perfusion monitoring? *Intensive Care Medicine*, *38*(12), 1917–1929.
- [6] Lehmann, S., Leonhardt, S., Ngo, C., Bergmann, L., Ayed, I., Schrading, S., & Tenbrock, K. (2016). Global and regional lung function in cystic fibrosis measured by electrical impedance tomography. *Pediatric Pulmonology*, *51*(11), 1191–1199.
- [7] Lehmann, S., Leonhardt, S., Ngo, C., Bergmann, L., Ayed, I., Schrading, S., & Tenbrock, K. (2016). Global and regional lung function in cystic fibrosis measured by electrical impedance tomography. *Pediatric Pulmonology*, *51*(11), 1191–1199
- [8] Zhang, J., & Patterson, R. (2014). Variability in EIT Images of Lung Ventilation as a Function of Electrode Planes and Body Positions. *The Open Biomedical Engineering Journal*, *8*(1), 35–41. <https://doi.org/10.2174/1874120701408010035>
- [9] Zhang, J., Qin, L., Allen, T., & Patterson, R. (2010). In vivo measurements of structure/electrode position changes during respiration for Electrical Impedance Tomography. *Journal of Physics: Conference Series*, *224*(1), 109–115. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/224/1/012052>

RINGRAZIAMENTI

Un ringraziamento speciale al mio relatore Prof. Luca Mesin, per la sua pazienza, per i suoi indispensabili consigli e per le conoscenze trasmesse durante la stesura dell'elaborato.

Un infinito ringraziamento a mia madre e mio padre che, con il loro dolce e instancabile sostegno, mi hanno permesso di arrivare fino a qui. Senza il loro appoggio oggi non sarei ciò che sono.

A tutta la mia famiglia, i miei amici, i miei compagni di università e a tutti quelli che hanno incrociato la loro vita con la mia lasciandomi qualcosa di buono. Grazie per essere stati miei complici, ognuno a suo modo, in questo intenso percorso, ed avermi sostenuto nei momenti felici ed in quelli tristi. Sono così tanti i ricordi che mi passano per la testa che è impossibile trovare le parole giuste per onorarli. A farlo saranno le mie emozioni, i miei sorrisi e le mie lacrime che insieme si mescolano in un affetto sincero e tanta gratitudine per tutti voi. Grazie per aver reso il mio traguardo davvero speciale.