

ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI
BOLOGNA
CAMPUS DI CESENA

DIPARTIMENTO DI
INGEGNERIA DELL'ENERGIA ELETTRICA E
DELL'INFORMAZIONE
"GUGLIELMO MARCONI"

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

Tatuaggi elettronici per la misurazione dell'attività
cardiaca

Elaborato in
Strumentazione Biomedica

Relatore
Cristiano Cuppini

Presentata da
Federica Venieri

Anno accademico 2019-2020

*“A spiré che l’eva ciàp la testa ad su pé”
Nonna Rina*

Indice

Abstract.....	8
----------------------	----------

Capitolo 1

1.1 Fisiologia generale del cuore	
• 1.1.1 Introduzione.....	9
• 1.1.2 Tessuti cardiaci.....	10
• 1.1.3 Proprietà funzionali del tessuto cardiaco.....	11
1.2 Pressione	
• 1.2.1 Introduzione.....	15
• 1.2.2 Punto di vista fisico.....	15
• 1.2.3 Flusso e Resistenza.....	16
1.3 Elettrocardiogramma	
• 1.3.1 Introduzione.....	17
• 1.3.2 Forma dell'elettrocardiogramma normale.....	18
• 1.3.3 Significato dei potenziali registrati nell'ECG.....	20
• 1.3.4 La derivazione bipolare standard.....	21
• 1.3.5 La derivazione unipolare dell'ECG (secondo Wilson).....	21
1.4 Sismocardiogramma	
• 1.4.1 Introduzione.....	23
• 1.4.2 Applicazioni e potenzialità.....	23
• 1.4.3 Definizioni e terminologie.....	25
• 1.4.4 Standardizzazione degli assi e range di frequenza.....	26
• 1.4.5 Modellizzazione ed elaborazione del segnale.....	27

Capitolo 2

2.1 Malattie Cardiache	
• 2.1.1 Introduzione.....	29
• 2.1.2 Esempi di malattie cardiache e cardiovascolari.....	29
2.2 Incidenza delle MNT, in particolare quelle cardiovascolari, nel mondo	
• 2.2.1 Mortalità da malattie non trasmissibili.....	34
• 2.2.2 Impatto sullo sviluppo.....	35
• 2.2.3 Interventi mirati all'insieme della popolazione.....	36
• 2.2.4 Interventi di assistenza sanitaria rivolti al singolo individuo.....	36
2.3 Dispositivo per la misurazione di ECG, SCG e intervalli di tempo cardiaci	
• 2.3.1 Introduzione.....	38
• 2.3.2 Descrizione.....	39

Capitolo 3

3.1 Introduzione all'e-tattoo	
• 3.1.1 Descrizione dell'e-tattoo.....	42
• 3.1.2 E-tattoo messo a confronto con accelerometri e metodo di imaging 3D per la misurazione del segnale SCG.....	43
3.2 Caratterizzazione dell'e-tattoo in PVDF.....	48
3.3 Effetti del substrato sulla deformazione cutanea e sulla sensibilità del dispositivo.....	53
3.4 Cancellazione degli artefatti da movimento con un doppio sensore in PVDF.....	56
3.5 EMAC sensing e-tattoo.....	61
3.6 Correlazione tra parametri emodinamici e PA.....	63

Capitolo 4

Conclusioni.....	68
------------------	----

Bibliografia.....	70
--------------------------	-----------

Ringraziamenti.....	76
----------------------------	-----------

Abstract

I sensori indossabili utilizzati per la sismo-cardiografia (SCG), misura delle vibrazioni toraciche associate ai battiti cardiaci, si basano ancora su accelerometri rigidi e membrane piezoelettriche non estensibili. Un team di ricercatori ha studiato un sensore SCG sfruttando i tatuaggi elettronici morbidi (e-tattos), utilizzati anche per il rilevamento dell'elettrocardiogramma (ECG). Tale sensore è realizzato mediante un e-tattoo ultrasottile ed estensibile che si basa su una maglia serpentina di polimero piezoelettrico, con uno spessore di 28 μm , in fluoruro di polivinilidene (PVDF). Per identificare la posizione migliore per montare l'e-tattoo e studiare gli effetti della rigidità del substrato, è stata utilizzata la correlazione di immagini 3D (DIC) che permettono di mappare le vibrazioni toraciche. Inoltre, poiché i sensori piezoelettrici soffrono facilmente di artefatti da movimento, in questo studio tali effetti vengono ridotti eseguendo la sottrazione dei segnali tra una coppia di tatuaggi elettronici SCG identici posti uno accanto all'altro. L'integrazione del sensore SCG morbido con una coppia di elettrodi dorati morbidi su una singola piattaforma di tatuaggi elettronici, realizza quindi un tatuaggio sensibile elettro-meccano-acustico cardiovascolare (EMAC), che può eseguire misurazioni sincrone di ECG e SCG ed estrarre vari intervalli di tempo cardiaco, tra cui l'intervallo di tempo sistolico (STI). Usando il tatuaggio EMAC, è possibile trovare forti correlazioni tra STI e pressione sistolica/diastolica, che possono fornire un modo semplice per stimare la pressione sanguigna in modo continuo e non invasivo utilizzando un e-tattoo montato sul torace ^[1].

Capitolo 1

1.1 Fisiologia generale del cuore

1.1.1 Introduzione

Il movimento del sangue nei vasi è mantenuto dal cuore, la cui funzione è quella di pompare nelle arterie (ad alta pressione) il sangue che riceve dalle vene (a bassa pressione), dopo che nei capillari sono avvenuti gli scambi con i tessuti.

Il cuore dell'uomo è diviso in due metà (sinistra e destra) non comunicati tra loro, ognuna costituita da un atrio e un ventricolo. L'atrio destro riceve il sangue venoso proveniente dai tessuti e lo passa al ventricolo destro il quale, a sua volta, lo spinge attraverso l'arteria polmonare, nei polmoni, dove esso cede CO_2 e fissa O_2 , diventando arterioso. Dai polmoni il sangue arterioso torna all'atrio sinistro attraverso le vene polmonari e da lì passa al ventricolo sinistro che, contraendosi, lo spinge in aorta, perché venga distribuito, attraverso il circolo sistemico, a tutti i tessuti.

Schematicamente le due pompe cardiache (cuore destro e cuore sinistro), fornite ciascuna di un atrio e un ventricolo, spingono il sangue in due sistemi di vasi disposti in serie tra loro: il circolo polmonare (piccolo circolo) e il circolo sistemico (grande circolo). Il primo è alimentato dal ventricolo destro ed ha la funzione di mettere a contatto il sangue venoso con l'aria alveolare, al fine di permettere gli scambi di O_2 e CO_2 : tutto il sangue passa nel circolo polmonare prima di passare nel sistemico. Il secondo è alimentato dal ventricolo sinistro ed ha la funzione di portare il sangue, ossigenato nel circolo polmonare (arterioso), a tutti i tessuti.

Ciascuno dei due circoli (polmonare e sistemico) è fondamentalmente organizzato in maniera analoga: è formato, cioè, da una pompa (il cuore), da un insieme di vasi di distribuzione (arterie), da un letto di fini vasi di scambio (capillari) e da un insieme di vasi di raccolta (vene).

1.1.2 Tessuti cardiaci

Il cuore è costituito da tre diversi tipi di tessuto (figura 1.1.a), i quali hanno compiti funzionali diversi nello svolgimento dell'attività cardiaca. Essi sono: il tessuto muscolare, il tessuto nodale e il tessuto di conduzione. Il primo, contraendosi ritmicamente, permette al cuore di esplicare l'azione meccanica di pompa; gli altri due sono responsabili dell'insorgere periodico dell'eccitamento, del ritardo della sua propagazione da atri a ventricoli, in modo che la loro contrazione sia coordinata, ed infine della rapida propagazione dell'eccitamento a tutta la muscolatura ventricolare, la quale così può contrarsi con buona simultaneità per esplicare una efficiente azione di pompa.

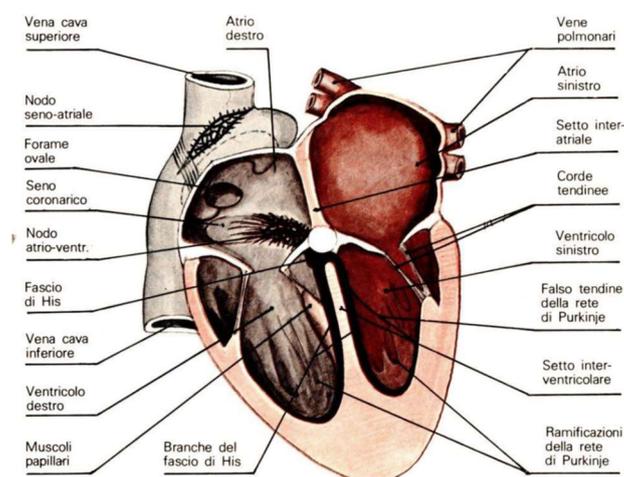


Figura 1.1.a Anatomia del cuore e tessuti che lo compongono

Tessuto muscolare.

Le fibre muscolari cardiache sono striate come le scheletriche, ma ne differiscono per vari aspetti anatomici e funzionali, avvicinandosi così alle fibre lisce. La differenza più evidente con le fibre muscolari scheletriche è che queste ultime sono disposte a fasci discreti mentre quelle cardiache formano apparentemente un sincizio.

Tessuto nodale.

È quella parte del tessuto cardiaco deputata all'origine dell'eccitamento che da lì si propaga a tutto l'organo.

Il tessuto nodale è distribuito essenzialmente in due regioni: il nodo seno-atriale (o di Keith e Flack), e nella zona di giunzione tra atrio e ventricolo, il cosiddetto nodo atrio-ventricolare.

Il nodo S-A è riccamente innervato da terminazioni colinergiche ed adrenergiche, molto più abbondanti che in una qualunque altra zona del cuore, che ne possono modificare l'attività. Nel suo insieme, il nodo S-A è un complesso apparato multicellulare, con un intricato controllo nervoso, che si estende, nell'uomo, per 2 cm in basso, lungo il solco venoso, ed ha uno spessore di circa 2 mm. Esso è opportunamente situato e connesso per la più efficace distribuzione dell'impulso, che vi insorge, a tutto il resto del cuore.

Sebbene vi siano altre zone auto-ritmiche (latenti) nel tessuto cardiaco, nessuna ha l'insieme degli importanti vantaggi anatomici e funzionali che ha il nodo S-A. Infatti, esso rappresenta il principale marcatempo (pacemaker), da cui origina il normale ritmo cardiaco, detto perciò ritmo sinusale.

Il nodo atrio-ventricolare (A-V) è, invece, localizzato nella regione sub-endocardica dell'atrio destro, vicino allo sbocco del seno coronarico. Nell'uomo, ha lo spessore di circa 2 mm e si estende per circa 3 mm lungo la parte inferiore del setto interatriale; verso l'atrio, le sue cellule, che hanno caratteri morfologici e funzionali simili a quelle del nodo S-A, si sfumano in quelle muscolari atriali, mentre verso i ventricoli continuano in quelle del fascio atrioventricolare (fascio di His). Le cellule del nodo A-V fungono da marcatempo di riserva e diventano origine del ritmo cardiaco nel caso in cui il nodo S-A venga escluso: allora il ritmo cardiaco è detto nodale.

Tessuto di conduzione.

Il fascio di His, che origina dal nodo A-V, è l'unica struttura di collegamento tra atri e ventricoli e costituisce il tessuto specializzato nella conduzione dell'eccitamento ai ventricoli.

È formato da grosse fibre del Purkinje e, andando verso il setto interventricolare, si divide in due branche, destra e sinistra, che decorrono lungo il setto stesso in posizione sotto-endocardica. Delle due branche, la destra si estende fino al muscolo papillare anteriore del ventricolo destro. La sinistra, attraverso il setto,

in parte si distribuisce a ventaglio fin sotto la valvola aortica e in parte scende lungo il lato sinistro del setto interatriale, dando origine a sua volta a due branche che vanno verso i muscoli papillari anteriori e posteriori del ventricolo sinistro. Dalle branche ventricolari si origina la complessa rete sotto-endocardica di fibre del Purkinje, specializzata nella diffusione dell'eccitamento al tessuto ventricolare.

1.1.3 Proprietà funzionali del tessuto cardiaco

Delle 4 proprietà funzionali fondamentali del tessuto cardiaco quali eccitabilità, ritmicità, conducibilità e contrattilità meritano un approfondimento la ritmicità e la conducibilità.

Ritmicità.

La ritmicità è la proprietà che il cuore ha di eccitarsi, e quindi di contrarsi, spontaneamente e ritmicamente. Il ritmo cardiaco normale origina nel nodo S-A: la sua asportazione o inattivazione fa cessare o rallentare le contrazioni atriali e ventricolari; infine, il nodo S-A diventa attivo prima di ogni altra parte del tessuto cardiaco.

Tuttavia, il nodo S-A non è l'unica struttura che può dar origine al ritmo cardiaco, cioè che ne funge da avviatore (marcatempo, pacemaker), l'insorgenza può aversi, nell'ordine, anche nel senso A-V, nel fascio di His e nella rete del Purkinje. In ciascuna di queste zone il ritmo si mette in evidenza, quando siano state inattivate le precedenti. Esiste, perciò, una sorta di gerarchia tra le zone cardiache potenzialmente ritmiche (pacemakers), per cui se è attiva la superiore le altre restano latenti (pacemakers latenti), essendo il ritmo effettivo quello imposto dalla struttura più rapida. Le zone potenzialmente ritmiche hanno un ritmo naturale di automaticità decrescente nell'ordine: nodo S-A, 70-80 depolarizzazioni/min.; atri, 60 depolarizzazioni/min.; nodo A-V, 40-60 depolarizzazioni/min.; ventricoli (fascio di His e rete del Purkinje), 20-40 depolarizzazioni/min.

Essendo più rapido il ritmo di depolarizzazione spontanea nel nodo S-A, l'impulso che qui origina arriva alle altre zone potenzialmente ritmiche, eccitandole, prima che queste possano estrinsecare il proprio ritmo. In conclusione, dei vari pacemakers cardiaci, quello più rapido, che è in attività, impone il suo ritmo agli altri e a tutto il cuore.

L'attività ritmica spontanea dei pacemakers è dovuta ad una caratteristica intrinseca delle cellule che li costituiscono e non dipende da influenze esterne (nervose od altre), le quali però possono modificarla.

Conducibilità.

È la proprietà che il tessuto cardiaco ha di condurre l'eccitamento insorto nelle cellule del nodo S-A, propagandolo a tutto il miocardio: la propagazione è agevolata dall'essere il cuore un sincizio funzionale. Le caratteristiche della condizione dell'impulso sono diverse nelle varie parti del cuore e vanno analizzate sperimentalmente in termini di velocità di propagazione dell'eccitamento.

Negli atri: la propagazione dell'eccitamento nel tessuto del nodo S-A è piuttosto lenta (attorno a 0.05 m/s). La velocità di propagazione aumenta alla giunzione tra tessuto nodale e muscolatura atriale, per raggiungere in quest'ultima il valore uniforme e costante di 1 m/s. Gli atri vengono completamente invasi dall'eccitamento nel giro di un centinaio di millisecondi.

A livello del nodo A-V la conduzione subisce un rallentamento: la sua velocità scende attorno a 0.05 m/s in corrispondenza della giunzione atrio-nodo A-V, per risalire a 0.2 m/s nel tessuto nodale.

Nel suo insieme il ritardo nodale permette il completarsi della contrazione degli atri, dopo che sono stati completamente invasi dall'eccitamento, e perciò il loro svuotamento nei ventricoli, prima che questi vengano a loro volta eccitati. In tal modo si ottiene il riempimento ottimale dei ventricoli, nonché la giusta alternanza di contrazione atriale e contrazione ventricolare.

Oltre al ritardo nella conduzione, il nodo A-V presenta altre importanti caratteristiche funzionali:

- a) la conduzione è unidirezionale (dagli atri verso i ventricoli): la conduzione retrograda (dai ventricoli verso gli atri) è impedita da un forte blocco, soprattutto tra miocardio ventricolare e fascio di His, appena sopra la sua biforcazione;
- b) il nodo A-V può fungere da pacemaker se il nodo S-A, in qualche modo, è funzionalmente depresso;
- c) la velocità di conduzione attraverso il nodo può essere variata per intervento dell'innervazione ortosimpatica, che l'aumenta, o vagale, che la diminuisce;
- d) il nodo A-V trasmette impulsi provenienti dall'atrio solo se questi sono entro certi ambiti di frequenza, oltre i quali vi sono vari tipi di blocco.

Tenendo presente che l'unica via che permette il passaggio dell'eccitamento dagli atri ai ventricoli è quella che origina nel nodo A-V e prosegue nel fascio di His, si capisce come il nodo A-V, con l'insieme delle sue caratteristiche funzionali, funga da "guardiano" dei ventricoli e ne coordini la funzione rispetto agli atri.

Nei ventricoli: superato il nodo A-V, l'eccitamento attraversa il fascio di His, i suoi rami e la rete del sotto-endocardica formata dalle fibre del Purkinje e con una velocità di propagazione di 2-4 m/s. La parete ventricolare viene invasa dall'eccitamento (dall'endocardio verso l'epicardio) più lentamente (0.4 m/s).

La superficie del setto interventricolare viene attivata prima; successivamente lo sono i muscoli papillari; infine le superfici interne dei due ventricoli.

L'intero miocardio ventricolare viene attivato in circa 70 ms. La precoce contrazione della muscolatura del setto interventricolare, che consegue al suo precoce eccitamento, lo rende rigido, sicché può fungere da punto di ancoraggio per la contrazione del restante miocardio ventricolare. Inoltre, la contrazione precoce dei muscoli papillari impedisce, stirando le corde tendinee, che i lembi delle valvole atrio-ventricolari si rovescino negli atri durante la sistole ventricolare ^[2].

1.2 Pressione

1.2.1 Introduzione

Negli esseri umani il cuore genera una pressione elevata quando si contrae. Il sangue esce dal cuore nei circuiti chiusi dei vasi sanguigni. Man mano che il sangue si sposta lungo il sistema, si verifica una perdita di pressione a causa della frizione tra liquido e le pareti dei vasi sanguigni. Di conseguenza, la pressione scende progressivamente man mano che il sangue si allontana dal cuore. La pressione più elevata nei vasi sanguigni del sistema cardiovascolare si ha nell'aorta e nelle arterie sistemiche nel momento in cui esse ricevono sangue dal ventricolo sinistro. La pressione più bassa si ha nelle vene cave, appena prima che esse si svuotino nell'atrio destro.

1.2.2 Punto di vista fisico

Nel cuore e nei vasi sanguigni la pressione viene comunemente misurata in millimetri di mercurio (mmHg). In ambito fisiologico ci si riferisce alla pressione in Torr ($1 \text{ Torr} = 1 \text{ mmHg}$) o in centimetri di acqua ($1 \text{ cmH}_2\text{O} = 0.74 \text{ mmHg}$).

Se il liquido non è in movimento, la pressione che esercita è detta idrostatica e la forza è esercitata uniformemente in tutte le direzioni.

In un sistema in cui il liquido è in movimento, la pressione diminuisce con la distanza percorsa, poiché l'energia viene dispersa a causa dell'attrito. Inoltre, la pressione esercitata dal movimento del liquido consiste di due componenti: una dinamica, che rappresenta l'energia cinetica del sistema, e una componente laterale, che rappresenta la pressione idrostatica esercitata sulle pareti del sistema. La pressione all'interno del nostro sistema cardiovascolare, di solito, è detta pressione idrostatica anche se si tratta di un sistema nel quale il liquido è in movimento.

Nel cuore umano, la contrazione di ventricoli pieni di sangue può essere paragonata allo schiacciamento di un palloncino di acqua: la pressione generata

dalla contrazione muscolare viene trasferita al sangue. Il sangue che viene espulso con un'elevata pressione dal ventricolo fluisce nei vasi sanguigni rimpiazzando il sangue a bassa pressione già presente in essi. La pressione generata nei ventricoli è detta pressione di spinta.

Quando il cuore si rilascia e si espande, la pressione esistente nelle camere piene di sangue arriva ad essere inferiore a quella presente nel sistema vasale.

Variazioni di pressione possono anche aver luogo nei vasi sanguigni. Se i vasi sanguigni si dilatano, la pressione del sangue all'interno del sistema circolatorio diminuisce. Se i vasi sanguigni si contraggono la pressione aumenta.

1.2.3 Flusso e Resistenza

Il flusso ematico attraverso il sistema cardiovascolare richiede la presenza di un gradiente. Questo gradiente di pressione è analogo alla differenza tra le due estremità di un tubo attraverso il quale scorre un liquido. Il flusso (F) attraverso il tubo è direttamente proporzionale al gradiente di pressione. Pertanto, più è elevato il gradiente, tanto maggiore sarà il flusso di liquido.

In un sistema ideale, un corpo in movimento rimarrebbe nel suo stato di moto. Tuttavia, il nostro organismo non è un sistema ideale e il sangue che scorre lungo i vasi sanguigni incontra attrito dovuto alle pareti dei vasi e alle cellule presenti nel sangue stesso, che sfregano l'una contro l'altra durante il movimento.

Il sistema cardiovascolare tende ad opporsi al flusso e questa sua caratteristica è rappresentata da una resistenza (R).

Un aumento della resistenza in un vaso sanguigno comporta una diminuzione del flusso in quel vaso. Possiamo quindi affermare che il flusso è inversamente proporzionale alla resistenza. Inoltre, è importante ricordare che la resistenza espressa secondo la legge di Poiseuille

$$R = \frac{8L\mu}{\pi r^4}$$

è influenzata dal raggio del tubo, dalla lunghezza dello stesso e dalla viscosità del liquido.

Si può anche considerare solo la relazione che lega la resistenza al raggio

$$\left(R \propto \frac{1}{r^4} \right)$$

e comprendere come un piccolo cambiamento nel raggio di un vaso sanguigno abbia un grande effetto sulla resistenza al flusso ematico offerta da quel vaso.

Una diminuzione del diametro del vaso sanguigno è nota come vasocostrizione, mentre un aumento è noto come vasodilatazione [3].

1.3 Elettrocardiogramma

1.3.1 Introduzione

L'elettrocardiografia è quella branca della fisiologia che si occupa della registrazione, dell'analisi e dell'interpretazione dei fenomeni elettrici che si verificano nel cuore durante la sua attività. La registrazione dei potenziali elettrici viene fatta con appositi strumenti, detti elettrocardiografi. Il tracciato che ne risulta è l'elettrocardiogramma (ECG) e può essere registrato con elettrodi posti direttamente sulla superficie cardiaca (derivazione diretta) o, più frequentemente, con elettrodi posti sulla superficie cutanea negli arti o nel torace (derivazione indiretta).

In prima approssimazione l'ECG registrato con elettrodi posti sulla superficie corporea può essere considerato la risultante della miriade di eventi elettrici propagatisi (potenziali d'azione) che avvengono, durante l'eccitamento, nelle cellule che costituiscono il miocardio. È noto, infatti, che una cellula cardiaca eccitata si depolarizza, inverte la sua polarità e si ripolarizza con movimento di ioni e che questo comporta un'oscillazione del potenziale della cellula (intracellulare) di circa 110 mV (dal potenziale di riposo di -85 mV all'overshoot di +25 mV). All'esterno della cellula, invece, cioè sulla superficie del tessuto

cardiaco o sulla cute, le oscillazioni di potenziale che si registrano durante l'eccitamento sono molto inferiori: dell'ordine dei mV o meno.

Nell'attimo in cui in un gruppo di cellule molto eccitate origina il potenziale d'azione, la loro membrana si depolarizza, diventando carica negativamente rispetto a quella delle cellule accanto (non eccitate), carica positivamente. Si crea, allora, un flusso di corrente (ioni) dalla zona positiva a quella negativa, che determina una depolarizzazione delle membrane delle cellule non eccitate. Se questa depolarizzazione è di adeguata intensità, raggiunge cioè la soglia, insorge in esse un potenziale d'azione. Le cellule si depolarizzano, diventando negative rispetto a quelle inattive accanto; da queste richiamano cariche (ioni), le depolarizzano alla soglia, e così di seguito per tratti di tessuto adiacente. In tal modo le correnti elettroniche tra la parte polarizzata (inattiva) e quella depolarizzata (attiva) propagano il potenziale d'azione, e perciò l'eccitamento, a tutto il tessuto cardiaco, e ogni punto eccitato diventa sede d'eccitamento del punto accanto. In superficie si registrano le differenze di potenziale nel campo elettrico, creato dalla depolarizzazione cellulare durante la propagazione dell'eccitamento.

Così la propagazione dell'eccitamento nel miocardio può essere paragonata allo spostamento di un'onda (onda d'eccitamento), il cui fronte divide la zona attiva (depolarizzata), carica negativamente in superficie, da quella inattiva (ancora polarizzata), carica positivamente.

1.3.2 Forma dell'elettrocardiogramma normale

L'ECG umano, nella sua forma più completa, è costituito da una serie di onde (deflessioni) di durata, ampiezza e segno diversi. Le lettere usate per indicare le onde sono quelle introdotte da Einthoven, mostrate in tabella:

Tratti	Durata, sec	Ampiezza, mV	Significato
Onda P	0.07 – 0.12	0.2 – 0.4	Depolarizzazione atriale
Complesso QRS	0.06 – 0.10	1 - 2	Depolarizzazione del setto interventricolare (Q) e dei ventricoli (RS)
Onda T	0.18 – 0.20	0.4 – 0.5	Ripolarizzazione ventricolare
Onda U	0.08	--	Non noto
Intervallo P-R	0.12 – 0.20	--	Tempo di conduzione atrio-ventricolare
Intervallo S-T	0.30	--	Durata della ripolarizzazione ventricolare
Intervallo Q-T	0.40	--	Durata della sistole elettrica ventricolare
Intervallo R-R	0.8 – 0.9	--	Durata del ciclo cardiaco

Nel loro insieme, quindi, le onde del tracciato elettrocardiografico sono espressione della depolarizzazione e ripolarizzazione delle cellule che costituiscono le varie parti del tessuto cardiaco. Il segno della singola deflessione è indice dell'avvicinarsi (deflessione positiva) e dell'allontanarsi (deflessione negativa) dell'onda d'eccitamento rispetto all'elettrodo registrante.

L'ampiezza relativa alle singole onde riflette la massa relativa di tessuto che dà origine alle onde stesse. Così il tessuto ventricolare, che è responsabile del tracciato più ampio (complesso QRS) dell'ECG (figura 1.3.a), è la parte di gran lunga maggiore di tutto il miocardio. Invece il tessuto nodale, pur così importante dal punto di vista qualitativo (origine del ritmo cardiaco), non è rappresentato nel tracciato dell'ECG, perché quantitativamente trascurabile rispetto agli altri ventricoli.

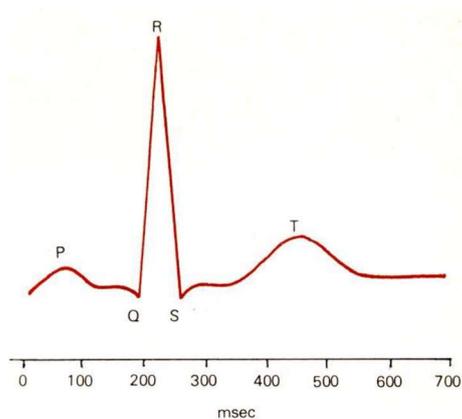


Figura 1.3.a Esempio di un complesso QRS normale

La ripolarizzazione atriale non è rappresentata nell'ECG in quanto è simultanea alla depolarizzazione ventricolare, sicché il relativo evento elettrico, di per sé poco rilevante, è coperto dal complesso QRS. La ripolarizzazione ventricolare è rappresentata dall'onda T, che è nello stesso senso del complesso QRS rappresentate la depolarizzazione. Il fatto che nell'ECG l'onda T sia nello stesso senso del complesso QRS, pur essendo le due onde espressione di eventi elettrici opposti, significa che la ripolarizzazione del ventricolo in situ si compie in direzione opposta a quella di depolarizzazione, cioè prevalentemente dall'epicardio verso l'endocardio.

In altre parole, le regioni ventricolari eccitate più tardi sono quelle che si ripolarizzano prima. Ciò dipende dal fatto che la durata dei potenziali d'azione delle cellule della superficie epicardica dei ventricoli sia inferiore (di 20/30 ms) a quella delle cellule della superficie endocardica.

1.3.3 Significato dei potenziali registrati nell'ECG

L'onda di eccitamento, che invade il tessuto cardiaco e l'attiva, è come una superficie polarizzata che si sposta con un fronte di cariche positive (appartiene alla parte inattiva), a cui sono affacciate le cariche negative del tessuto già eccitato (attivo). È legittimo considerare tutte le cariche positive del fronte d'onda riunite in un punto (positivo) e tutte quelle negative in un altro punto (negativo), separato dal primo da una distanza brevissima ma definita.

Questa disposizione costituisce un dipolo, cioè l'insieme di due cariche opposte separate tra loro. Il dipolo gode di alcune importanti proprietà:

- a) se si unisce con un filo metallico il polo positivo al polo negativo, si ha un flusso di corrente che, per convenzione, va dal positivo al negativo;
- b) se il dipolo è posto in un conduttore solido (tridimensionale), ad esempio un recipiente contenente soluzione fisiologica, esso crea attorno a sé un campo elettrico con linee di flusso di corrente dal positivo al negativo e linee isopotenziali (cioè riunenti punti dello spazio allo stesso potenziale)

perpendicolari a quelle di flusso ed aventi valori di potenziali decrescenti dal polo alla periferia.

Quindi l'onda di attivazione che si sposta lungo il tessuto cardiaco, propagando l'eccitamento, può essere rappresentata con un dipolo mobile, avente il polo positivo nel senso dello spostamento. Il dipolo è una grandezza vettoriale, essendo caratterizzato da una direzione (asse del dipolo), da un verso (verso del suo spostamento) e da una ampiezza, corrispondente al numero che esprime il momento dipolare (carica per distanza). Perciò, il dipolo può essere rappresentato con un vettore avente come ampiezza il momento del dipolo e come direzione e verso quelli indicati. Così il vettore dipolare è l'espressione quantitativa delle forze elettriche durante l'attività cardiaca.

La relazione tra il vettore cardiaco così definito e le differenze di potenziale che si misurano nell'ECG può essere chiarita in termini facili solo se si introducono delle sperimentazioni al caso reale. Queste semplificazioni sono state introdotte da Einthoven, detti postulati di Einthoven.

1.3.4 La derivazione bipolare standard

Nel 1906, a Leiden, Einthoven ha ottenuto il primo ECG del cuore umano. La convenzione, ancora oggi in uso, di rappresentare i siti di derivazione in corrispondenza del braccio destro, di quello sinistro e del piede sinistro in modo semplificato come angoli di un triangolo equilateri, il cosiddetto triangolo di Einthoven, la si deve proprio a tale autore. La sequenza temporale delle oscillazioni dei potenziali non cambia nelle tre diverse derivazioni; cambia invece la loro ampiezza e, in alcuni casi, la direzione di escursione. L'asse elettrico del cuore viene determinato mediante il triangolo di Einthoven.

1.3.5 Le derivazioni unipolari dell'ECG (secondo Wilson)

Le derivazioni standard bipolari misurano sulla superficie corporea le differenze di potenziale fra due punti e colgono soltanto i piani frontali di proiezione

dell'ansa vettoriale. Collegando mediante elevate resistenze ohmiche i tre elettrodi applicati alle estremità, si ottiene un elettrodo indifferente (o di riferimento) rispetto al quale possono essere derivati punti diversi della superficie del corpo. Tale tipo di derivazione viene definito unipolare oppure derivazione V. Se si applicano elettrodi esploratori in punti strettamente definiti della parete toracica all'altezza del cuore, si ottengono le cosiddette derivazioni elettrocardiografiche unipolari secondo il metodo di Wilson V1-V6. Tali derivazioni danno informazioni sulla proiezione orizzontale della curva vettoriale. Un'escursione positiva viene misurata ogni volta che l'apice del vettore punta verso l'elettrodo di derivazione, mentre un'escursione negativa si ha quando la direzione dell'ansa vettoriale si sposta in direzione contraria alla sede di esplorazione.

In figura 1.3.b sono rappresentati gli ECG ottenuti nel cuore normale per mezzo delle derivazioni precordiali (Wilson).

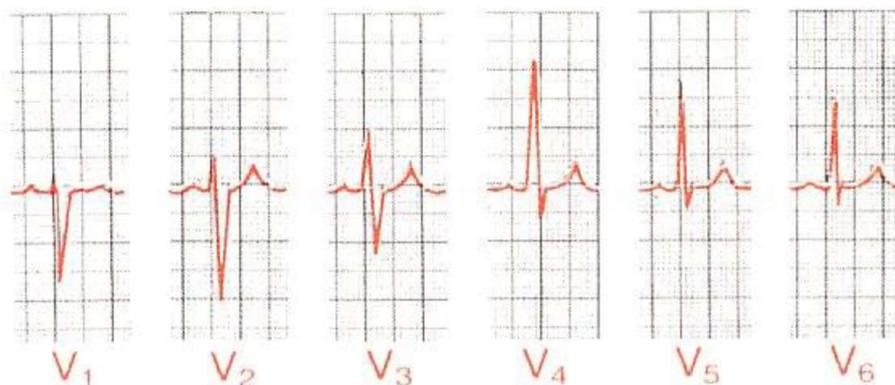


Figura 1.3.b Andamenti normali delle derivazioni unipolari secondo Wilson

Siccome le superfici cardiache sono vicine alla parete toracica, viene registrato il potenziale elettrico relativo al miocardio che si trova immediatamente al di sotto dell'elettrodo. Pertanto, anche lievi anomalie ventricolari, in particolare a carico della parete anteriore, causano frequenti modificazioni marcate negli ECG. Nelle derivazioni V1 e V2 il complesso QRS risulta negativo nel cuore normale, in quanto, in entrambi i casi l'elettrodo è più vicino alla base del cuore che all'apice. Di conseguenza la direzione dell'elettronegatività durante la

maggior parte delle depolarizzazioni dei ventricoli è dalla base verso l'apice. D'altra parte, nelle derivazioni V4, V5, V6 il complesso QRS è positivo poiché l'elettrodo è più vicino all'apice del cuore e quindi la direzione dell'elettropositività, in gran parte della depolarizzazione ventricolare, è dall'apice alla base [4].

1.4 Sismocardiografia

1.4.1 Introduzione

Il sismocardiogramma fu osservato per la prima volta da Bozhenko nel 1961 e applicato negli studi clinici solo 30 anni dopo, nel 1991 da Salerno e Zanetti [5]. [6]. Nel corso del 1900 i segnali SCG furono ampiamente studiati e apparvero numerose pubblicazioni, tuttavia, a causa dell'avvento dell'elettrocardiografia, della risonanza magnetica e dell'hardware eccessivamente ingombrante, questi segnali furono presto abbandonati dalla comunità medica. Solo negli ultimi decenni, con la crescente consapevolezza della necessità di ridurre i costi dell'assistenza sanitaria fornendo allo stesso tempo una migliore qualità delle cure e grazie allo sviluppo di accelerometri sensibili, economici e di alta qualità, combinato alla disponibilità di un'ampia potenza di calcolo a basso costo, ha permesso di realizzare il potenziale clinico della registrazione e dell'analisi dell'uscita vibrazionale del cuore. L'introduzione del segnale SCG ha, quindi, incrementato l'insieme dei parametri fisiologici fondamentali per il monitoraggio dell'attività cardiaca. Mentre l'ECG fornisce informazioni sugli aspetti elettrici del cuore, i segnali di vibrazione cardiaca, come SCG, forniscono una descrizione dei suoi aspetti meccanici [7].

1.4.2 Applicazioni e potenzialità

È possibile estrarre varie informazioni dal segnale SCG attraverso la misurazione dei tempi cardiaci e delle ampiezze di SCG. È possibile, in

particolare, analizzare la contrattilità miocardica e gli intervalli di tempo sistolici.

Contrattilità miocardica.

È importante ricordare che la contrattilità miocardica è affetta e allo stesso tempo ridotta in una varietà di anomalie cardiache. L'esame di riferimento per la valutazione di tale informazione è la misurazione invasiva della variazione di pressione nel ventricolo sinistro attraverso l'uso di cateteri durante il ciclo cardiaco e il calcolo della massima derivata prima della pressione ($\frac{dP}{dt_{max}}$).

Il sismocardiogramma (SCG) è stato proposto proprio per determinare tale valore e allo stesso tempo per stimare lo Stroke Volume (o gittata sistolica), anch'esso indicatore della contrattilità miocardica e strettamente correlato a $\frac{dP}{dt_{max}}$ [7].

Intervalli di tempo sistolici.

La misurazione degli intervalli di tempo sistolici è stato uno dei primi metodi, usati in cardiologia, non invasivo. Diversi studi in passato hanno fornito prove a sostegno dell'uso di intervalli di tempo sistolici come stima non invasiva delle prestazioni del ventricolo sinistro in pazienti con malattie cardiache. È stato, in particolare, dimostrato che il PEP (periodo pre-eiezione) più lungo e il LVET (intervallo di eiezione del ventricolo sinistro) più corto erano correlati allo Stroke Volume e alla gittata cardiaca. In altri studi su pazienti con varie malattie cardiache, gli intervalli di tempo sistolico di PEP e il rapporto PEP/LVET erano correlati significativamente alla frazione di eiezione (EF). In lavori di ricerca più recenti è stato dimostrato che la PEP diminuisce con l'aumentare della contrattilità e può essere utilizzata come indice per lo screening preliminare dei pazienti per la terapia di risincronizzazione cardiaca. L'utilità dell'SCG per la misurazione degli intervalli di tempo sistolici è stata valutata in passato da una serie di lavori [8], [9].

Tutte queste funzionalità forniscono un'applicazione per SCG in diverse aree della medicina clinica e della kinesiologia come:

- Triage per le indagini cardiache come l'ecocardiografia

- Monitoraggio della risposta agli interventi cardiaci
- Diagnosi e monitoraggio di malattie coronariche e dell'ischemia
- Ottimizzazione della terapia di risincronizzazione cardiaca (CRT)
- Trattamento di emergenza di infarto miocardico
- Gestione post-commozione cerebrale in atletica leggera
- Variazione della frequenza cardiaca attraverso la misurazione del periodo cardiaco e del periodo pre-espulsione (PEP).

1.4.3 Definizioni e terminologie

In passato il segnale SCG è stato anche chiamato con altri nomi quali balistocardiografia con accelerazione sternale, balistocardiografia sternale, balistocardiografia digitale e segnali di micro-accelerazione cardiaca. Questo ha creato dei problemi nel momento in cui la sismocardiografia è stata associata alla balistocardiografia, un altro tipo di ricerca indipendente che ha lo scopo di registrare segnali di vibrazione generati dal cuore.

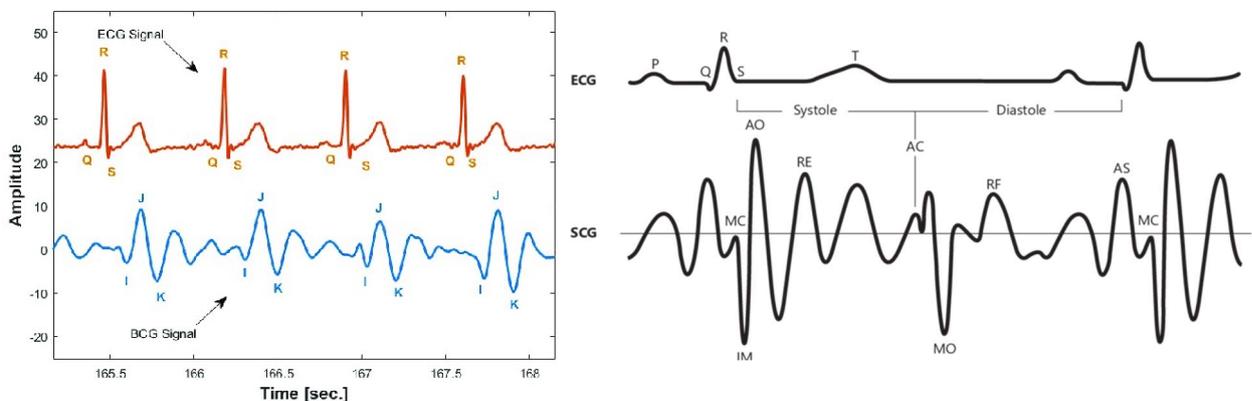


Figura 1.4.a Confronto tra onda ECG (rossa) e onda BCG (blu) e confronto tra ECG e SCG

Sebbene la fonte di vibrazioni sia il cuore pulsante, la genesi delle onde di BCG è diversa, per la maggior parte, da quella di SCG (figura 1.4.a). Il problema più grande sorge quando le annotazioni d'onda approvate per BCG (come H, I e J) vengono utilizzate per le annotazioni delle forme d'onda SCG, poiché le onde

dei due segnali individuano caratteristiche cardiovascolari diverse tra loro. Al fine di risolvere questo problema, è stato condotto uno studio ^[10] per confrontare la morfologia di SCG con il classico BCG a bassissima frequenza; in particolare, è stato dimostrato che il complesso di contrazione isovolumica su SCG si verifica prima dell'onda H di BCG. In altre parole, quando ci sono cambiamenti significativi nella SCG dorso-ventrale, non si possono vedere molti cambiamenti sul BCG registrato simultaneamente.

Si ritiene che la SCG dorsale-ventrale sia principalmente creata dalle vibrazioni miocardiche locali, mentre il BCG è tradizionalmente definito dalla circolazione sanguigna. È stata poi proposta una classificazione dei segnali meccano-cardiografici in due categorie quali vibrazioni precordiali e reazioni circolatorie; anche se alcuni ritengono che ci siano componenti BCG in SCG triassiale e viceversa.

1.4.4 Standardizzazione degli assi e range di frequenza

Considerando le ambiguità sollevate da diversi ricercatori che utilizzano diversi sistemi assiali per identificare i loro segnali, negli anni '50, il comitato dell'American Heart Association sulla balistocardiografia, ha suggerito un sistema assiale unificato per tutte le registrazioni. Tuttavia, nel nuovo approccio ai segnali SCG, sviluppato all'inizio degli anni '90, si è deciso di comune accordo di riportare in primo piano l'asse positivo, contrariamente a quanto era stato accordato per BCG ^{[11], [12]}.

Le registrazioni dell'accelerometro precordiale delle vibrazioni cardiache possono variare da frequenze infrasoniche inferiori a 25 Hz a più di 1 KHz a seconda dell'accelerometro e della frequenza di campionamento. Di conseguenza ci sono attualmente due scuole di pensiero riguardanti la gamma dello spettro di frequenza del sismocardiogramma. Una scuola sostiene che SCG appartenga solo alla gamma infrasonica (principalmente inferiore a 25 Hz), mentre l'altra scuola sostiene che i segnali di fonocardiogramma (PCG), nella

gamma di frequenza (> 25 Hz), siano anche considerati sismocardiogrammi ad alta frequenza.

1.4.5 Modellizzazione ed elaborazione del segnale

Per avere una visione dei parametri derivati da SCG si possono utilizzare dei modelli di trasmissione di vibrazioni meccaniche dal cuore allo sterno (punto di misurazione). L'introduzione di tali modelli nel campo della balistocardiografia ha contribuito, in modo significativo, alla comprensione della tecnologia. Tuttavia, la modellazione SCG è più complicata in quanto il volume del cuore rispetto al punto di rilevamento non può essere trascurato, come invece avviene per la balistocardiografia. Diversi approcci preliminari a questo problema sono stati tentati in passato [13] e si è arrivati alla conclusione che serva un modello fisiologico più ampio, che includa una rappresentazione 3D della gabbia del torace per risolvere questo complesso problema di ingegneria inversa. L'uso delle modalità di imaging come Cine-MRI o l'ecocardiografia 3D può offrire la possibilità di utilizzare tecniche di elaborazione delle immagini per modellare l'interazione tra epicardio e torace, che è la causa principale del segnale SCG.

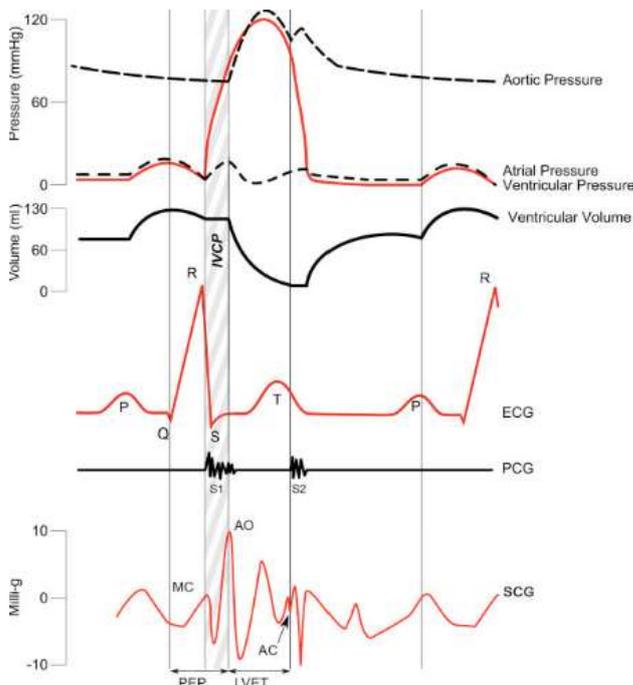


Figura 1.4.b

Diagramma di Wiggers modellato su SCG. Sono rappresentati anche gli intervalli di tempo sistolico comunemente usati: il tempo di espulsione ventricolare sinistra (LVET), il periodo di pre-espulsione (PEP) e il periodo di contrazione isovolumica (IVCP). I nomi delle curve di SCG sono MC (chiusura della valvola mitrale), AO e AC (apertura e chiusura della valvola aortica).

Il sismocardiogramma è un segnale cardiaco non stazionario e vi sono variazioni morfologiche tra i soggetti, in particolare quelli con malattia cardiaca. La morfologia vista in Figura 1.4.b rappresenta un classico SCG, mentre nelle situazioni reali molti soggetti hanno segnali con una morfologia leggermente diversa. In particolare, il picco AO in molti soggetti può sembrare avere due picchi vicini e MC tende ad essere regolare e non apparire come un picco distinto. Questo rappresenta un problema con i pazienti cardiaci e rende gli algoritmi di annotazione di SCG più complicati rispetto a quelli utilizzati per l'ECG. Questa complicazione richiede anche la registrazione simultanea di ECG insieme a SCG e l'elaborazione simultanea dei componenti PCG dei segnali registrati, questo con lo scopo di valutare in maniera più accurata i punti MC e AC, ogni volta che risulta difficile trovarli su SCG.

Capitolo 2

Nel Capitolo 1 sono stati mostrati alcuni aspetti fisiologici per quanto concerne l'ambito cardiovascolare. In questo capitolo invece ci si concentrerà maggiormente sugli aspetti fisiopatologici sempre inerenti all'ambito cardiaco e alla loro diffusione e incidenza nel mondo, proponendo infine un nuovo strumento per il monitoraggio dell'attività cardiaca.

2.1 Malattie cardiache

2.1.1 Introduzione

Le malattie cardiache rappresentano il più importante problema di salute nel mondo occidentale. Tali malattie generano un pesante impatto sull'aspettativa di vita delle persone, sulla qualità di vita degli ammalati e sull'impiego delle risorse sanitarie. Con il termine "malattie cardiache" ci si riferisce a una varietà di patologie acute e/o croniche che possono colpire uno o più componenti del cuore. Qualsiasi patologia che danneggi il cuore e ne diminuisca la funzionalità e quindi alteri la sua capacità di pompare il sangue ossigenato in tutti i vasi e gli organi, comporta gravi conseguenze che possono manifestarsi al livello sistemico. Le malattie cardiache possono essere congenite, e quindi essere presenti alla nascita, o acquisite ^[14].

2.1.2 Esempi di malattie cardiache e cardiovascolari

Malattia Coronarica (CAD)

Rappresenta la forma più comune di Cardiopatia. Appartiene alla classe delle malattie cardiovascolari, un gruppo di patologie caratterizzate dal restringimento delle arterie cardiache e di tutto l'organismo dovuto perlopiù all'accumulo di grassi sotto forma di depositi, chiamati placche aterosclerotiche. Il restringimento delle arterie può comportare la diminuzione significativa della

quantità di sangue, e quindi di ossigeno e nutrienti, in grado di raggiungere organi e tessuti, incluso il cuore. Il restringimento od il blocco delle arterie può portare ad angina, attacco cardiaco o ictus.

- Angina: caratterizzata da dolore toracico intermittente, spesso causato da un inadeguato apporto di sangue e di ossigeno al cuore (ischemia). I sintomi correlati all'angina di solito non compaiono fintanto che l'irrorazione del cuore viene mantenuta. Si parla di Angina stabile nel caso in cui il dolore toracico venga avvertito solo sotto sforzo (come durante un esercizio fisico) e sia dovuto a diminuzione dell'apporto sanguigno di tipo transitorio. Questa patologia di solito peggiora nel tempo. Nel caso in cui invece il dolore toracico venga avvertito in condizioni di riposo o sotto sforzo minimo, si parla di Angina Instabile.
- Attacco cardiaco (infarto miocardico acuto: IMA): consiste nella morte delle cellule muscolari cardiache (miocardio) dovuta al blocco dell'irrorazione sanguigna (cardiopatia ischemica) e quindi dell'apporto di ossigeno, operata da un'arteria cardiaca. Questa condizione clinica può causare un dolore acuto e persistente. L'IMA, insieme all'Angina Instabile, fa parte delle malattie cardiache ischemiche note con il nome di Sindromi Coronariche Acute (SCA) ^[14].

Insufficienza Cardiaca Congestizia

Riguarda l'incapacità del cuore di contrarsi in maniera adeguata e quindi di riempire o vuotare completamente le camere cardiache, con la conseguente diminuzione della sua capacità di pompare il sangue in tutto l'organismo. Il sangue può accumularsi al livello degli arti inferiori e superiori ma anche in sede polmonare od epatica, causando gonfiore, astenia e difficoltà respiratorie. Nel caso in cui la causa sia temporanea, l'insufficienza cardiaca può essere temporanea; tuttavia di solito si tratta di una patologia cronica a decorso progressivo ma che può migliorare con trattamenti opportuni ^[14].

Cardiomiopatie

Includono una serie di anomalie del muscolo cardiaco (miocardio):

- **Cardiomiopatia dilatativa:** La cardiomiopatia dilatativa è la forma più comune di cardiomiopatia, che causa un'insufficienza cardiaca denominata dilatazione ventricolare e della disfunzione sistolica. È caratterizzata dalla dilatazione e riduzione di contrattilità del cuore inoltre, all'esame microscopico le cellule del cuore presentano spesso un certo grado di ipertrofia con una quota di fibrosi superiore al normale. È più frequente nei soggetti di sesso maschile e l'incidenza della malattia aumenta con l'età. Può essere classificata come idiopatica (quando la causa scatenante è sconosciuta), familiare/genetica, virale e/o immunitaria, alcolica/tossica (dovuta all'abuso di alcool, droghe o farmaci, può essere reversibile). In alcuni casi la cardiomiopatia dilatativa è associata ad una malattia del muscolo scheletrico. Il riconoscimento di una condizione in cui la cardiomiopatia faccia parte di una malattia neuromuscolare è abbastanza semplice, tuttavia esistono numerosi casi in cui la compromissione della muscolatura scheletrica è solo sfumata e la diagnosi può essere più difficile ^[15].
- **Cardiomiopatia ipertrofica:** La cardiomiopatia ipertrofica è una patologia congenita o acquisita caratterizzata da una spiccata ipertrofia ventricolare (ingrossamento del ventricolo) con disfunzione diastolica, in assenza di incremento del postcarico (dovuto a stenosi della valvola aortica, coartazione aortica o ipertensione arteriosa), è caratteristicamente asimmetrica. Il volume delle cavità cardiache è tipicamente normale o ridotto e può essere rilevata una differenza di pressione tra il cuore (ventricolo sinistro) e aorta (forme ostruttive). L'ipertrofia rende, con il tempo, le pareti cardiache rigide e in alcuni casi si può avere un'evoluzione dilatativa con riduzione della funzione di pompa del cuore. La malattia è geneticamente determinata e si trasmette con modalità autosomica dominante; è causata da mutazioni a carico del muscolo cardiaco ^[15].
- **Cardiomiopatia restrittiva:** La cardiomiopatia restrittiva è un'alterazione della fase del ciclo cardiaco durante la quale il cuore si riempie (riempimento diastolico); questa condizione interessa una o entrambe le cavità cardiache (ventricoli). I volumi ventricolari sono ridotti o normali, gli spessori parietali e

la funzione di pompa del cuore sono normali, gli atri, invece, possono essere dilatati. Dall'analisi al microscopio del tessuto cardiaco si osservano fibrosi interstiziali e ipertrofia delle cellule miocardiche. La cardiomiopatia restrittiva può essere classificata in idiopatica o secondaria a malattie sistemiche [15].

Miocardite

Riguarda l'infiammazione del miocardio. Spesso si presenta con un'insufficienza respiratoria a rapida insorgenza o con la presenza di un battito cardiaco irregolare; può progredire velocemente ad insufficienza cardiaca [14].

Malattie pericardiche

Riguarda un gruppo di patologie che interessano la membrana cardiaca esterna. La pericardite è un'infiammazione del pericardio e può causare dolore nella cavità toracica dovuto agli sfregamenti pericardici. La pericardite può essere acuta, subacuta o cronica. La prima ha uno sviluppo rapido e causa un'infiammazione del sacco pericardico, la seconda si verifica nel giro di settimane o mesi in seguito ad un evento scatenante mentre la terza viene definita anche persistente. Esiste, inoltre, un altro tipo di pericardite, definita costrittiva, che è poco frequente e deriva da una marcata infiammazione con conseguente ispessimento fibrotico del pericardio. Il pericardio rigido, notevolmente ispessito, compromette il riempimento ventricolare, diminuendo la gittata sistolica e la portata cardiaca [14].

Endocardite

È un'infiammazione dell'endocardio, la membrana interna del cuore. Il termine endocardite in genere indica infezioni dell'endocardio (ossia, endocardite infettiva). La definizione comunque può comprendere anche endocarditi non infettive, in cui dei trombi sterili di piastrine e di fibrina si depositano sulle valvole cardiache e sull'adiacente endocardio. Le endocarditi nate come non infettive a volte portano allo sviluppo di un'endocardite infettiva. Entrambe

possono comportare fenomeni embolici e peggiorare la performance cardiaca [14].

Fibrillazione atriale

Caratterizzata da aritmia (battito irregolare) che può portare alla formazione di trombi, ad ictus, ad insufficienza cardiaca o ad altre complicanze cardiache. Si pensa che la fibrillazione atriale rifletta la presenza di molteplici onde che derivano da piccoli rientri caotici che si sostengono all'interno degli atri. Tuttavia, in molti casi, l'attivazione di un focus ectopico all'interno di strutture venose *adiacenti* agli atri (solitamente le vene polmonari) è responsabile sia dell'inizio che del mantenimento della fibrillazione atriale. Nella fibrillazione atriale gli atri non si contraggono e il sistema di conduzione atrioventricolare è bombardato da molteplici stimoli elettrici, provocando un'incostante trasmissione dell'impulso dagli atri ai ventricoli e una frequenza ventricolare irregolarmente irregolare, che però solitamente ricade nel range della tachicardia [14].

Cardiopatie valvolari

- Prolasso: una parte della valvola cardiaca può sporgere nell'atrio, impedendone la completa chiusura; questo può portare ad un “rigurgito” (reflusso di sangue) e ad un aumentato rischio di endocardite.
- Stenosi: restringimento del calibro di una valvola cardiaca, che può determinare la diminuzione del flusso ematico all'interno delle camere cardiache; in base alla valvola interessata, si parla di stenosi valvolare polmonare, aortica o mitralica [14].

2.2 Incidenza delle MNT, in particolare quelle cardiovascolari, nel mondo

2.2.1 Mortalità da malattie non trasmissibili

Le malattie non trasmissibili costituiscono la principale causa di morte nel mondo, provocando più decessi della somma di tutte le altre cause, e hanno il maggiore impatto sulle popolazioni a basso e medio reddito. La diffusione di queste patologie ha raggiunto proporzioni epidemiche, ma potrebbe essere ridotta in maniera significativa, salvando milioni di vite ed evitando gravi sofferenze, attraverso la riduzione dei fattori di rischio, la diagnosi precoce e cure tempestive ^[16]. Si prenda come esempio il 2012, durante questo anno si sono verificati 56 milioni di decessi in tutto il mondo, di cui 38 milioni erano dovuti a MNT, principalmente malattie cardiovascolari (17,5 milioni di decessi, pari al 46,2% dei decessi per MNT), cancro (8,2 milioni, pari al 21,7% dei decessi per MNT), malattie respiratorie croniche (4,0 milioni, pari al 10,7% dei decessi per MNT) e diabete (1,5 milioni, pari al 4% dei decessi per MNT). Il numero di decessi per MNT è aumentato in tutto il mondo e in ogni regione dal 2000, anno in cui si sono registrati 31 milioni di decessi per MNT, in particolare, il maggiore aumento si è verificato nella regione del Sud-Est asiatico dell'OMS, da 6,7 milioni nel 2000 a 8,5 milioni nel 2012, e nella regione del Pacifico occidentale, da 8,6 milioni a 10,9 milioni. Mentre si prevede che il numero annuale di decessi dovuti a malattie infettive diminuirà, il numero totale annuale di decessi per MNT dovrebbe aumentare a 52 milioni entro il 2030. I tassi di mortalità, standardizzati in base all'età, riflettono il rischio di morire a causa delle MNT, indipendentemente dalle dimensioni totali della popolazione o dal fatto che l'età media della popolazione sia alta o bassa. Nel 2012, il tasso di mortalità delle MNT standardizzato in base all'età è stato di 539 ogni 100 000 abitanti a livello globale, quello più basso si è registrato nei Paesi ad alto reddito (397 per 100 000) mentre quello più alto nei Paesi a basso reddito (625 per 100 000) e nei Paesi a reddito medio-basso (673 per 100 000). La morte prematura è una considerazione importante quando si valuta l'impatto delle MNT su una data

popolazione, con circa il 42% di tutti i decessi per MNT avvenuti prima dei 70 anni di età nel 2012. Nei paesi a basso e medio reddito, si stima che una percentuale più alta (48%) di tutti i decessi di MNT si verifichi in persone di età inferiore ai 70 anni, rispetto ai paesi ad alto reddito (28%), anche in questo caso le malattie cardiovascolari sono state responsabili della maggior parte dei decessi (37%), seguite dai tumori (27%) e dalle malattie respiratorie croniche (8%), mentre diabete è stato responsabile del 4% e altre MNT sono state responsabili di circa il 24% dei decessi ^[17].

2.2.2 Impatto sullo sviluppo

L'epidemia di malattie non trasmissibili ha un impatto particolarmente duro sulle persone appartenenti agli strati sociali più bassi. Malattie non trasmissibili e povertà creano un circolo vizioso nel quale la povertà espone le persone a fattori di rischio comportamentali per tali patologie, e l'insorgere di queste ultime, a sua volta, può diventare un elemento fondamentale nell'innescare la spirale discendente che conduce le famiglie alla povertà.

Sopraffatti dalla velocità della crescita, molti governi non riescono a stare al passo con il bisogno sempre crescente di politiche, normative, servizi e infrastrutture che potrebbero contribuire a proteggere i cittadini dalle malattie non trasmissibili. Le persone appartenenti agli strati sociali ed economici meno elevati subiscono senza dubbio l'impatto più duro. Gli individui vulnerabili e svantaggiati dal punto di vista sociale si ammalano di più e muoiono più precocemente in conseguenza di malattie non trasmissibili rispetto a persone che godono di una migliore posizione sociale; i fattori che determinano la posizione sociale sono il livello di istruzione, l'occupazione lavorativa, il reddito, il genere e l'etnia di appartenenza. Importanti evidenze scientifiche dimostrano la correlazione esistente tra un insieme di determinanti sociali, in particolare il grado di istruzione, e il livello di diffusione delle malattie non trasmissibili e dei relativi fattori di rischio. Poiché nei Paesi più poveri la maggior parte della spesa per l'assistenza sanitaria deve essere pagata dai pazienti di tasca propria, il costo

dell'assistenza sanitaria per le malattie non trasmissibili grava in maniera significativa sui bilanci familiari, soprattutto per i nuclei a basso reddito. Si calcola che ogni anno 100 milioni di persone sono spinte sotto il livello di povertà dalla necessità di pagare direttamente per i servizi sanitari. I costi che i sistemi sanitari devono sostenere per le malattie non trasmissibili sono elevati, e si prevedono in aumento. Gli alti costi per gli individui, le famiglie, le attività, i governi e i sistemi sanitari producono nel loro insieme un impatto significativo sulla macroeconomia. Malattie cardiache, ictus e diabete causano ogni anno miliardi di dollari di perdite in termini di produzione di reddito nazionale nei Paesi più popolosi del mondo. Le analisi economiche suggeriscono che ad ogni aumento del 10% nell'incidenza delle malattie non trasmissibili corrisponde un abbassamento dello 0,5% dei livelli annuali di crescita economica ^[16].

2.2.3 Interventi mirati all'insieme della popolazione

Gli interventi per prevenire le malattie non trasmissibili mirati all'insieme della popolazione non solo sono fattibili, ma presentano anche un buon rapporto costi-benefici. Inoltre, il livello di reddito di un Paese non costituisce un ostacolo per il successo; in tutte le realtà, soluzioni a basso costo possono essere risolutive per ridurre i principali fattori di rischio per le malattie non trasmissibili. Per quanto molti interventi possano avere una buona efficacia in rapporto ai costi, alcuni sono considerati “mosse vincenti” - azioni che dovrebbero essere intraprese immediatamente per produrre risultati accelerati in termini di vite salvate, malattie prevenute e pesanti spese evitate ^[16].

2.2.4 interventi di assistenza sanitaria rivolti al singolo individuo

In aggiunta agli interventi per le malattie non trasmissibili rivolti all'insieme della popolazione, i servizi sanitari dei Paesi dovrebbero attuare interventi mirati

al singolo individuo, già affetto da tali malattie o ad alto rischio di svilupparne una. Attraverso l'esperienza maturata nei Paesi ad alto reddito, è stato dimostrato che questi interventi possono avere una grande efficacia, spesso a basso costo o con un buon rapporto costi-benefici. La combinazione di interventi rivolti all'insieme della popolazione e interventi rivolti al singolo può salvare milioni di vite e ridurre in misura considerevole le sofferenze derivanti dalle malattie non trasmissibili. Il fatto che per loro natura molte malattie non trasmissibili abbiano una lunga durata richiede una risposta complessiva dei sistemi sanitari, che dovrebbe costituire l'obiettivo a lungo termine per tutti i Paesi. In anni recenti, molti Paesi a basso e medio reddito hanno investito, a volte con l'aiuto di donatori, in programmi nazionali di tipo "verticale" per la lotta a specifiche malattie infettive. Tutto ciò, se da un lato ha migliorato l'erogazione dei servizi per quelle patologie, dall'altro ha fatto sì che i governi omettessero di coordinare gli sforzi per un potenziamento globale dei sistemi sanitari, creando profonde lacune nell'assistenza sanitaria. Le evidenze scientifiche derivanti dall'esperienza dei Paesi ad alto reddito dimostrano che concentrarsi sulla prevenzione a livello globale e migliorare i trattamenti erogati a seguito di eventi cardiovascolari ha portato a un calo significativo nei tassi di mortalità. In maniera simile, i progressi compiuti nella terapia del cancro, uniti alla diagnosi precoce e agli interventi di screening hanno migliorato i tassi di sopravvivenza per molti tumori nei Paesi ad alto reddito. Tuttavia, i tassi di sopravvivenza nei Paesi a basso e medio reddito restano molto bassi. Una combinazione di interventi rivolti all'insieme della popolazione e al singolo individuo può replicare questi successi in un numero molto maggiore di Paesi attraverso iniziative, caratterizzate da un buon rapporto costi-benefici, che potenzino i sistemi sanitari nel loro complesso ^[16].

2.3 Dispositivo per la misurazione di ECG, SCG e intervalli di tempo cardiaci

2.3.1 Introduzione

Dopo quanto suddetto è chiaro come negli anni sia risultato necessario lo sviluppo e la conseguente introduzione di dispositivi indossabili atti al monitoraggio cardiovascolare continuo sia per la telemedicina che per pazienti ambulatoriali.

Da quando è stata introdotta l'elettronica epidermica ^[18], sono stati fatti molti progressi negli elettrodi ECG morbidi. Al contrario, si sono registrati pochi progressi nello sviluppo di sensori soft SCG. Sebbene la SCG possa essere misurata montando accelerometri commerciali sul torace umano ^[6], lo spessore e la rigidità degli accelerometri convenzionali li rendono insopportabili da indossare e sensibili al movimento inerziale globale del corpo. Sono inoltre necessarie cinghie fisiche o nastri per ridurre la discrepanza acustica causata dal traferro (gap di aria) tra l'accelerometro rigido e la pelle ^[19]. Per superare questo problema, i ricercatori hanno proposto un circuito morbido ed estensibile usando interconnessioni serpentine e incapsulamento elastomerico per sostituire un PCB rigido ^[19]. Mentre il circuito morbido è già un grande miglioramento rispetto a un PCB rigido, l'accelerometro montato sul circuito morbido è ancora un chip rigido spesso 2 mm e la fabbricazione si basa su costosi processi di fotolitografia e micro-trasferimento.

Oltre agli accelerometri convenzionali, anche i trasduttori piezoelettrici possono rilevare SCG perché sono in grado di convertire il movimento meccanico in cariche elettriche. Il rilevamento passivo è un vantaggio unico dei trasduttori piezoelettrici poiché possono generare cariche elettriche senza alimentazione esterna. Infatti, un film elettromeccanico nanostrutturato (EMFi, EMFIT Ltd, Finlandia) è stato fissato sul petto per la misurazione di SCG ^[20]. Tuttavia, la rigidità elastica nel piano dell'EMFi è 0,5–1 GPa, che è svariati ordini di grandezza superiore a quella della pelle umana (da 130 kPa a 20 MPa). Sebbene esistano dispositivi piezoelettrici estensibili basati su materiali piezoelettrici

inorganici modellati come piombo zirconato di titanio (PZT) o ossido di zinco (ZnO), ^[21] si tratta di materiali intrinsecamente fragili, costosi da produrre e persino contenenti sostanze pericolose come il piombo.

Al contrario, il polivinilidenfluoruro (PVDF) è un polimero piezoelettrico disponibile in commercio che è meccanicamente robusto e biocompatibile, ha modulo di Young pari a 3,6 GPa, tuttavia nemmeno il PVDF non modellato è estensibile ^[22]. Negli ultimi anni sono emersi sensori elettromeccanici estensibili o accumulatori di energia basati sul PVDF modellato come, per esempio, la membrana in PVDF micropatterned ^[23], il PVDF nastriforme in Ecoflex ^[24] e le isole in PVDF interconnesse da fili di metallo serpentino ^[25] che hanno mostrato un allungamento del 30% circa, anche se la loro esilità e morbidezza non sono state esplicitamente determinate. Numerosi sensori indossabili ed energy harvesters hanno impiegato fibre di PVDF elettrofilate, ma gli elettrodi potevano essere posizionati solo alle estremità dei fasci di fibre invece che lungo l'intera lunghezza di esse, andando a compromettere la potenza elettrica e, successivamente, la sensibilità. Al momento, manca ancora un sensore SCG a basso costo, ultrasottile, soffice e con uno spessore di 28µm basato su PVDF. ^[1]

2.3.2 Descrizione

I ricercatori si propongono di modellare le lastre PVDF metallizzate disponibili in commercio in una rete serpentina filamentosa (FS) come un sensore mecano-acustico ultrasottile ed estensibile, con particolare attenzione a spessore, morbidezza, elasticità, fabbricabilità e sensibilità. La lastra PVDF che è in commercio ha uno spessore di 28 µm e viene preraffreddata nella direzione dello spessore; sebbene il modulo di Yang sia di 3,6 GPa, i ricercatori, in studi precedenti ^[26], hanno notato che una riduzione negli ordini di grandezza per la rigidità e per la massima tensione intrinseca potrebbe essere raggiunta quando i film rigidi sono modellati in nastri a serpentina. Naturalmente, c'è un compromesso tra morbidezza/estensibilità e sensibilità, che verrà approfondito nel prossimo capitolo. Il team ha anche sviluppato un metodo taglia e incolla

economico per modellare film sottili, come per esempio fogli di polimeri metallizzati e materiali 2D supportati da polimeri, in forme serpentine [27], [28]. Applicando il metodo taglia e incolla per produrre la maglia filamentata a serpentina in PVDF, l'e-tattoo piezoelettrico ultrasottile che è stato creato ha una estensibilità di oltre il 110% con una sensibilità di 0,4 mV per microtensione ($\mu\epsilon$).

Per guidare e validare il sensore SCG PVDF FS, è stato usato un metodo di correlazione di immagini digitali 3D (DIC) per mappare il movimento del torace derivato dalla respirazione dal il movimento cardiaco. Se il movimento indotto dalla respirazione può essere separato dalle vibrazioni toraciche indotte dal movimento cardiaco, la mappa può aiutare a identificare il punto di rilevamento ottimale per posizionare l'e-tattoo SCG. Inoltre, la mappatura della deformazione toracica con diversi tipi di sensori SCG può determinare in che modo la rigidità meccanica del substrato del sensore influisce sulla sensibilità del tatuaggio elettronico. Poiché anche i sensori piezoelettrici sono sensibili ai diversi movimenti cardiaci, i ricercatori hanno anche sviluppato un doppio sistema di sensori PVDF per la sottrazione del rumore al fine di ridurre gli artefatti da movimento [1].

Il metodo di fabbricazione taglia e incolla consente una modellazione e un'integrazione, facile e veloce, di più materiali nel tatuaggio. Integrando il sensore di vibrazione PVDF estensibile con elettrodi d'oro estensibili, il team di ricercatori ha creato un e-tattoo morbido a doppia modalità per il rilevamento sincrono elettrico e meccano-acustico cardiovascolare (EMAC).

Il tatuaggio EMAC non contiene componenti rigidi e ha una dimensione di 63,5 mm \times 38,1 mm \times 0,122 mm, una massa totale di 150 mg, una densità di massa di 0,5 gm⁻³, un modulo efficace di 8,5 MPa e una estensibilità del 100%, che costituisce la piattaforma di rilevamento EMAC più sottile e leggera mai segnalata. Può essere applicato in modo conforme e non ostruttivo sul torace umano senza impedenza acustica corrispondente alla pelle.

Il tatuaggio elettronico EMAC è in grado di misurare ECG e SCG ad alta fedeltà, contemporaneamente e in modo sincrono, da cui è possibile estrarre una ricca

varietà di intervalli di tempo cardiaci caratteristici; il team di ricercatori ha scoperto che tra questi intervalli di tempo, l'intervallo di tempo sistolico (STI) ha una forte correlazione negativa con la pressione sanguigna (BP), motivo per cui si è deciso di stimare BP beat-to-beat usando l'e-tattoo EMAC^[1].

Capitolo 3

Al termine del capitolo precedente è stato introdotto l'e-tattoo, proposto come un dispositivo per il monitoraggio dell'ECG e del SCG. In questo capitolo verranno analizzati i passaggi effettuati dal team di ricercatori per la realizzazione di tale dispositivo.

3.1 Introduzione all'e-tattoo

3.1.1 Descrizione dell'e-tattoo

L'e-tattoo SCG è un sensore di vibrazioni ultrasottile ed estensibile basato su una rete FS di PVDF. È possibile osservare uno schema del tatuaggio elettronico SCG nella Figura 3.1.a. Un film in PVDF, spesso 28μ , con elettrodi di Cu-Ni spessi 80nm , presente nella superficie superiore e inferiore, viene modellato in una filamentosa rete serpentina con l'utilizzo di un plotter da taglio meccanico; tale operazione richiede di norma pochi minuti.

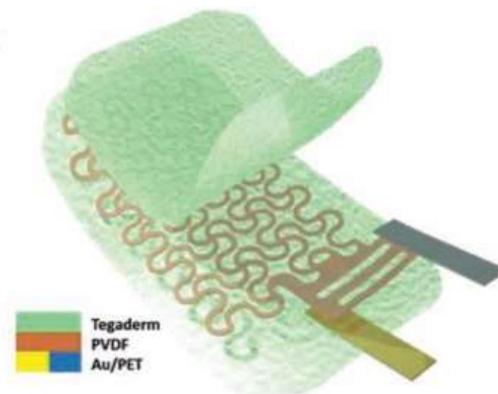


Figura 3.1.a. schematizzazione dell'e-tattoo in PVDF

La dimensione totale della maglia in PVDF è di $38,1\text{ mm} \times 18,1\text{ mm}$ e l'ondulazione nel piano definita dal rapporto larghezza-raggio (w / R) della serpentina è $0,4$, con $w = 0,5\text{ mm}$ e l'angolo del giunto $\alpha = 15^\circ$ (w, R, α sono parametri geometrici convenzionali) ^[26].

Contrariamente al metodo taglia e incolla classico, che utilizza nastri a rilascio termico [27], in questo caso è stato utilizzato un nastro di trasferimento debolmente adesivo come supporto temporaneo al fine di evitare lo stress termico nel PVDF.

Dopo la modellatura, la rete estensibile in PVDF viene inserita in mezzo a due cerotti medici estensibili da 47 μ m (Tegaderm, 3M) per evitare la scarica attraverso la pelle umana [1].

3.1.2 E-tattoo messo a confronto con accelerometri e metodo di imaging 3D per la misurazione del segnale SCG

In Figura 3.1.b è riportata una fotografia del tatuaggio elettronico PVDF senza e con tensione. La rete FS garantisce sia estensibilità che conformità e per convalidare la sua funzionalità come sensore SCG, l'e-tattoo in PVDF è stato messo a confronto con un accelerometro con una sensibilità di $100 \frac{mV}{g}$.

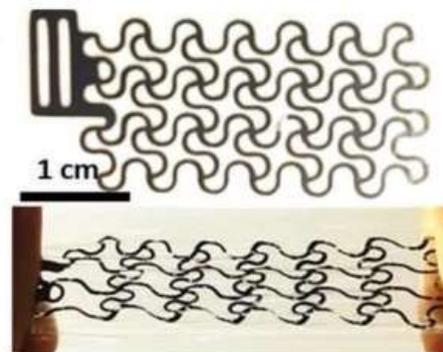


Figura 3.1.b. Fotografia di un e-tattoo in PVDF senza e con deformazione

Sia l'e-tattoo che l'accelerometro sono poi stati attaccati al torace di un soggetto umano come mostrato nella Figura 3.1.c. I segnali SCG filtrati, catturati contemporaneamente dall'e-tattoo PVDF e dall'accelerometro (direzione dorso-ventrale) sono tracciati (Figura 3.1.d) e si possono notare come le forme d'onda siano comparabili e siano presenti dei picchi ben allineati etichettati con S1 e S2, dove "S" sta per suono [1].

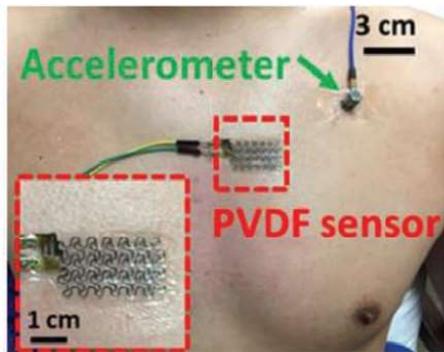


Figura 3.1.c. e-Tattoo in PVDF (riquadro rosso) e accelerometro (riquadro verde) posti sul torace del soggetto.

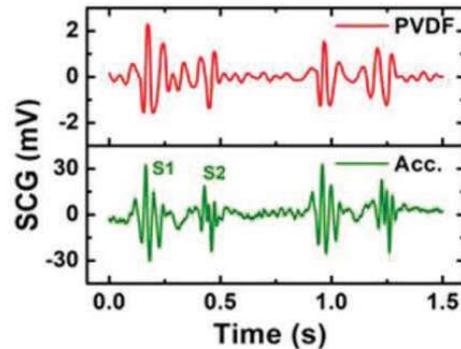


Figura 3.1.d. Segnale SCG misurato dall'e-tattoo in PVDF (rosso) e dall'accelerometro

In numerosi studi è stata affrontata la questione sulla giusta posizione di SCG ma al momento non è stato raggiunto ancor nessun accordo, la maggior parte dei ricercatori ha posto gli accelerometri sullo sterno, mentre altri hanno suggerito come posizione ottimale quella mediosternale sinistra poiché offre segnali molto più forti [29], [30]. Il team di ricercatori ha poi rilevato distinte forme d'onda SCG in quattro differenti siti di auscultazione delle valvole cardiache [31].

A differenza del passato, in cui era stato proposto un monitoraggio SCG a più sensori che risultava di difficile installazione e si poteva ottenere risoluzione spaziale non ottimale [32], si è deciso di utilizzare il 3D Digital Image Correlation (DIC), un metodo di misura ad alta risoluzione e senza contatto utile alla stima delle deformazioni superficiali [1], frequentemente usato per studiare le proprietà meccaniche dei tessuti biologici e le deformazioni della pelle [33], [34]. In questo caso è stato applicato per la misurazione SCG, con lo scopo di mappare le vibrazioni toraciche dovute a SCG e identificare la posizione migliore per i sensori SCG.

Per eseguire la misurazione con il metodo 3D DIC, il torace di un soggetto maschio adulto è stato dipinto con uno schema a chiazze casuale, in seguito sono state installate due telecamere ad alta velocità (Phantom Miro 310, AMETEK) con un angolo di 30° rispetto al torace per poterlo focalizzare al meglio [1]. Le telecamere hanno catturato la superficie toracica per circa 16 secondi ad una

frequenza di 500 fotogrammi al secondo, il soggetto intanto era fermo e respirava normalmente.

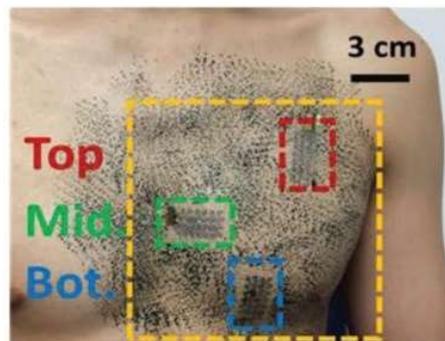


Figura 3.1.e. Fotografia del torace dipinto con uno schema a chiazze con tre e-tattoo in PVDF

In figura 3.1.e si può vedere la superficie toracica con lo schema a chiazze, in particolare, il riquadro giallo individua la regione d'interesse catturata dalle telecamere. Al soggetto sono stati quindi attaccati, in tre diverse posizioni, tre e-tattoo in PVDF al fine di determinare la dipendenza della localizzazione dal segnale SCG, la loro posizione era stata scelta in maniera strategica, erano stati, infatti, orientati nelle direzioni “radiali” seguendo un postulato secondo cui la superficie toracica si gonfia e si sgonfia come un palloncino [1].

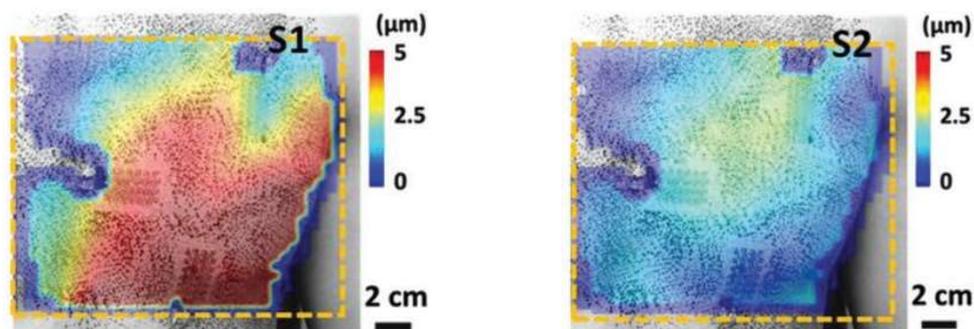


Figura 3.1.f, 3.1.g. Mappa dello spostamento fuori piano nei momenti corrispondenti ai picchi S1 e S2

Nelle due figure successive, 3.1.f e 3.1.g, si può vedere lo spostamento medio fuori-piano nei momenti corrispondenti ai picchi S1 e S2. Sebbene soggetti

diversi mostrassero posizioni di picco leggermente diverse per S1 e S2, in generale, si è scoperto che S1 è significativo intorno all'area del capezzolo sinistro ($\approx 5 \mu\text{m}$), mentre S2 sembra essere intenso in una posizione molto più alta del capezzolo sinistro ($\approx 3 \mu\text{m}$)^[1].

Tale ampiezza specifica, dipendente dalla posizione, è coerente con i siti di auscultazione delle valvole cardiache infatti, S1 è indotto dalla chiusura della valvola mitrale (MC) e S2 deriva dalla chiusura della valvola aortica (AC)^[35].

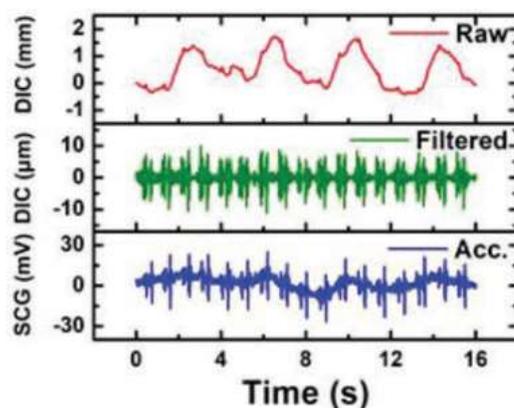


Figura 3.1.h. Segnale misurato con il metodo 3D DIC (grezzo, elaborato) e segnale misurato con l'accelerometro.

In figura 3.1.h è possibile osservare, per un confronto, le tracce misurate attraverso il metodo DIC dello spostamento fuori piano, grezzo (non filtrato) e filtrato, in un punto vicino all'e-tattoo superiore e la traccia della vibrazione toracica, vicino al punto, misurata con un accelerometro. Lo spostamento non filtrato, rappresentato dalla curva rossa, contiene le vibrazioni toraciche indotte dalla respirazione, maggiormente responsabili dell'andamento della curva, e quelle dovute al battito cardiaco. Dal primo tracciato è stato poi estratto il segnale SCG attraverso l'utilizzo di un filtro Butterworth del 4° ordine^[49] con una larghezza di banda 12-40Hz (curva verde nella figura 3.1.h).

Rispetto all'SCG misurato dall'accelerometro (curva blu nella Figura 3.1.h), l'SCG misurato con il metodo DIC mostra picchi S1 e S2 quasi identici. Pertanto, i ricercatori hanno potuto evidenziare come il segnale SCG possa essere estratto

dalla misurazione 3D DIC anche se è, per pochi micrometri, all'interno dell'intervallo millimetrico dei segnali respiratori.

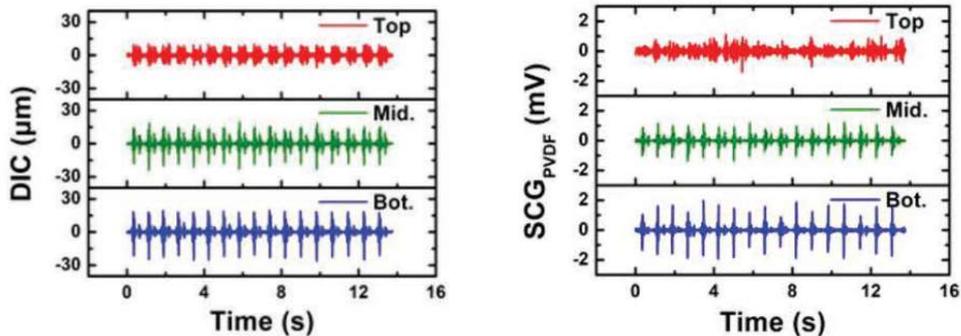


Figura 3.1.i, 3.1.j. Segnali SCG dipendenti dalle posizioni misurate rispettivamente con il metodo 3D DIC e con l'e-tattoo

I segnali SCG dipendenti dalla posizione sono quindi rilevati sia dalla misurazione con 3D DIC (Figura 3.1.i) che dalla misurazione con e-tattoo (Figura 3.1.j, uscita piezoelettrica). In Figura 3.1.i è possibile osservare la traccia degli spostamenti fuori piano di tre diversi punti del torace, vicini ai tre tatuaggi elettronici posizionati nel modo precedentemente descritto.

Le due immagini, di cui sopra, sono comparabili per quanto riguarda la rispettiva ampiezza di S1 e S2 nelle diverse posizioni: S1 è più intenso nell'e-tattoo inferiore e abbastanza percepibile in quello centrale mentre, S2 risulta maggiormente distinguibile nell'e-tattoo superiore e in quello centrale. L'osservazione risulta essere coerente con le tracce di S1 e S2 rappresentate rispettivamente nelle figure 3.1.f e 3.1.g. Si può quindi concludere che la posizione ottimale dell'e-tattoo per la rilevazione del segnale SCG sia quella centrale.

Infine, è utile osservare, in figura 3.1.k, la correlazione tra S1 e S2 misurati rispettivamente con il 3D DIC in funzione dell'accelerometro e con l'e-tattoo sempre in funzione dell'accelerometro.

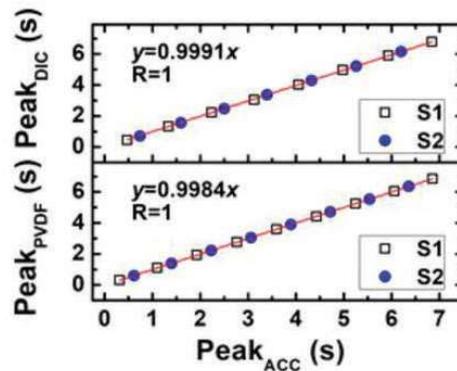


Figura 3.1.k. Correlazione dei picchi S1 e S2 misurati con il metodo 3D DIC e con l'e-tattoo

Poiché la correlazione risulta perfetta, si può dire che tutti e tre i metodi risultano validi per la rilevazione di SCG, poiché, però, il 3D DIC non è particolarmente mobile e l'accelerometro è particolarmente rigido, la soluzione perfetta risulta essere l'e-tattoo che garantisce morbidezza, indossabilità e sottigliezza ^[1].

3.2 Caratterizzazione dell'e-tattoo in PVDF

La pellicola in PVDF utilizzata ha un modulo di Young di 2-4 GPa ed è caratterizzata da una sensibilità alla deformazione di 12mV/ $\mu\epsilon$. Il team di ricercatori ha comunque eseguito una caratterizzazione del materiale per determinarne le proprietà meccaniche ed elettromeccaniche in maniera più accurata. È stato utilizzato l'analizzatore RSA-G2 Solids Analyzer (che utilizza il metodo DMA per l'analisi) e un multimetro digitale Rigol (DMM) ^[1].

Per la misura della risposta elettromeccanica del PVDF è stata adottata la modalità oscillatoria del DMA e i test sono stati ripetuti ciclicamente, intanto, i dati dell'uscita elettrica del campione di PVDF sono stati raccolti da un NI DAQ. È stato poi inserito un Buffer tra il sensore in PVDF e il DAQ, questo perché il sensore PVDF ha un'impedenza d'uscita elevata, e aggiunto anche un resistore da 1G Ω , prima del Buffer, che accoppiato con la capacità del PVDF aveva lo scopo di rimuovere la variazione di basse frequenze. È importante ricordare che il PVDF viene allungato in modo uniassiale durante il processo di fabbricazione,

ciò lo rende elettricamente ortotropo in piano, tuttavia, rimane meccanicamente isotropo per piccoli sforzi [36].

In seguito ai test i ricercatori hanno potuto confermare che il modulo di Young (in-piano) del PVDF è di 3,6 GPa in entrambe le direzioni (figura 3.2.a), invece, la sensibilità elettromeccanica è risultata essere 11,1 mV/ $\mu\epsilon$ nella direzione di stiramento ma solo 1,1 mV/ $\mu\epsilon$ nella direzione trasversale (dato non disponibile disponibile nella scheda tecnica). Pertanto, quando il PVDF FS è modellato con la direzione longitudinale allineata alla direzione di stiramento risulta essere più sensibile alle deformazioni nella direzione longitudinale rispetto a quella trasversale (figura 3.2.b) [1].

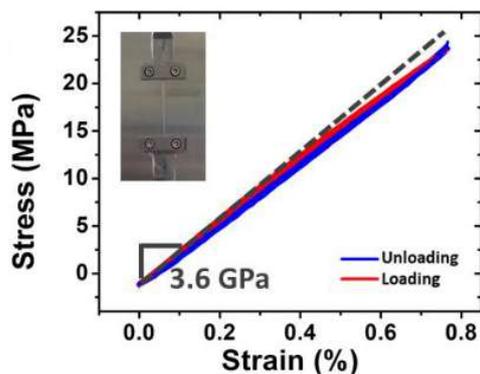


Figura 3.2.a. Curva tensione-deformazione di un nastro in PVDF.

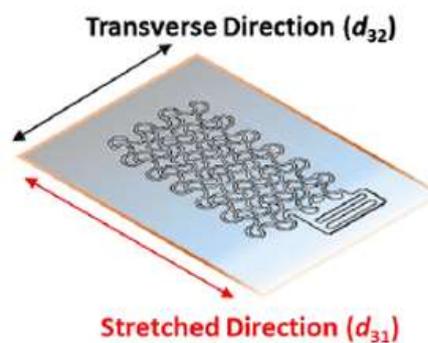


Figura 3.2.b. Modello del sensore in PVDF rispetto alla direzione longitudinale e trasversale

Le proprietà sopra sono state misurate per fogli in PVDF non modellati. Dopo aver modellato il foglio in una rete FS, il comportamento meccanico ed elettromeccanico cambia drasticamente.

Si è deciso quindi, di caratterizzare e modellizzare l'e-tattoo in PVDF costituito da una rete FS PVDF posizionata su un nastro in 3M Tegaderm [1].

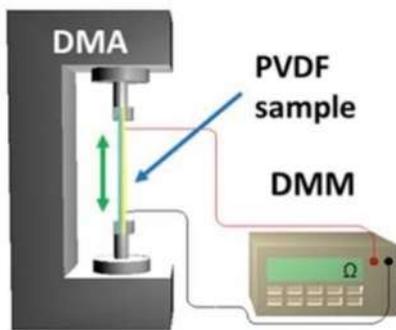


Figura 3.2.c. Schematizzazione della prova a trazione con misurazione elettrica dell'e-tattoo in PVDF

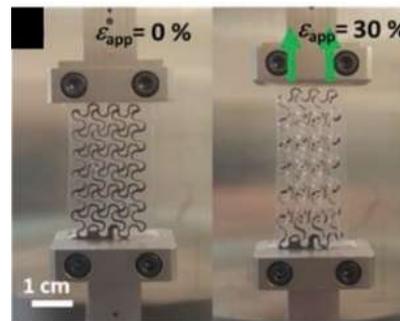


Figura 3.2.d. Fotografia di un e-tattoo in PVDF sottoposto a test di trazione da 0% a 30%

Il modulo, l'estensibilità e la sensibilità elettromeccanica sono stati misurati utilizzando l'impostazione mostrata nella Figura 3.2.c, e 3.2.d, la Figura 3.2.e invece, rappresenta la curva tensione-deformazione percentuale dell'e-tattoo FS PVDF. Il modulo efficace E_1 è di 8,5 MPa, che è solo lo 0,24% di quello della membrana in PVDF non modellata, l'elasticità può essere determinata dalla tensione critica a cui la resistenza elettrica aumenta drasticamente durante l'allungamento [37].

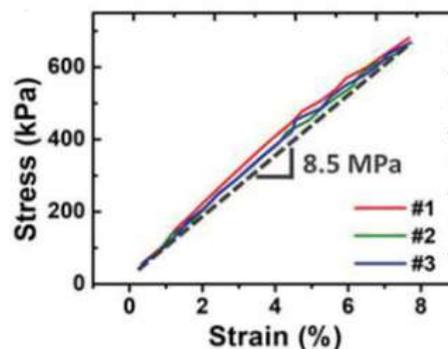


Figura 3.2.e. Curva tensione-deformazione di tre e-tattoo in PVDF, la pendenza suggerisce che il modulo effettivo sia di 8,5 MPa

La Figura 3.2.f mostra poi, che il PVDF FS ha una estensibilità del 112,9%, che è circa 20 volte superiore a quella di un nastro in PVDF dritto (5,8%), inoltre, un dispositivo con tale struttura può essere allungato circa 10.000 volte con una deformazione applicata del 20% senza perdere la sua funzionalità [27].

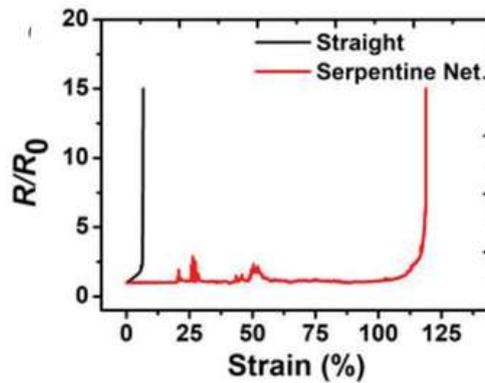


Figura 3.2.f. La resistenza elettrica misurata rispetto alle curve di deformazione a trazione indica che la deformazione di un nastro PVDF dritto è del 5,8% (nero) mentre per una rete PVDF a serpentina filamentosa (FS) è del 112,9% (rosso)

Sebbene il PVDF FS mostri una maggiore conformità e estensibilità rispetto alle sue controparti lineari, la sua sensibilità elettromeccanica risulta compromessa. È stata misurata la tensione di uscita nella direzione dello spessore per diversi gradi di deformazione.

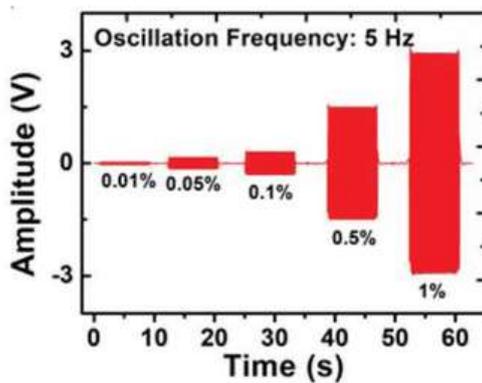


Figura 3.2.g. Ampiezza della tensione in uscita generata dall'e-tattoo in PVDF, sottoposto a diverse ampiezze di deformazione (tra 0.01% e 1%)

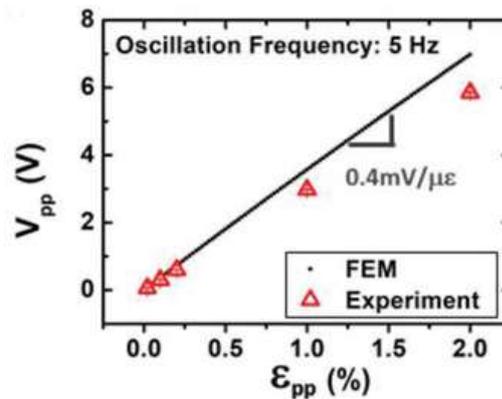


Figura 3.2.h. Tensione picco-picco in funzione della deformazione picco-picco

La Figura 3.2.g mostra, infatti, l'ampiezza della tensione di uscita generata da un PVDF FS quando sottoposto a cinque diverse ampiezze di deformazione, compresa tra 0,01% e 1%, con un'oscillazione di 5 Hz. È stata quindi tracciata la tensione picco-picco (V_{pp}) misurata in funzione della deformazione picco-picco

applicata(ϵ_{pp}), visibile in Figura 3.2.h dove i marcatori rossi (vuoti) indicano una relazione lineare tra i due.

La tensione di uscita può essere calcolata in base alla distribuzione dello stress usando la seguente equazione:

$$V = \frac{h}{\epsilon_3 A} \int_A d_{3j} \sigma_j dS$$

dove A rappresenta l'area totale coperta dagli elettrodi, h è lo spessore del foglio in PVDF e ϵ_3 è la permittività fuori piano del film in PVDF (che vale $90,31 \text{ pF m}^{-1}$ in base alla misurazione della capacità).

Tracciando le tensioni di uscita picco-picco misurate prima dell'elaborazione e adeguatamente compensate (rosse) insieme a quelle calcolate in modo indipendente da FEM (nero), nella Figura 3.2.h, si è trovata una buona corrispondenza tra le due. La pendenza indica che la sensibilità elettromeccanica dell'e-tattoo FS PVDF è di $0,4 \text{ mV}/\mu\epsilon$, che rappresenta solo il 3,6% della sensibilità nella direzione di stiramento e il 36% di quella nella direzione trasversale dei nastri diritti in PVDF.

In quanto materiale piezoelettrico, il PVDF genera cariche elettriche per sollecitazione meccanica e poiché una serpentina è una nota struttura che ha lo scopo di alleviare le sollecitazioni, si prevede che l'uscita di tensione sia molto più bassa della sua controparte lineare. Pertanto, l'elevata conformità e l'elasticità della rete FS PVDF sono ottenute a scapito della sensibilità elettromeccanica. Per quanto riguarda la misurazione di SGC da parte di un sensore di vibrazione simile ad un e-tattoo attaccato al torace, è importante sottolineare come l'elevata conformità del sensore risulti essenziale per ridurre vincoli meccanici, sfregamenti e il disadattamento di impedenza acustica della pelle [38]. La decisione di adottare FS PVDF come sensore SCG è dovuta alla sua morbidezza, elasticità e bassa densità di massa, che sono paragonabili allo strato corneo della pelle umana. Nonostante la sensibilità compromessa, l'e-

tattoo FS PVDF può misurare SCG dal torace molto accuratamente (figura 3.1.j, 3.1.k).

3.3 Effetti del substrato sulla deformazione cutanea e sulla sensibilità del dispositivo

Dal momento che il sensore FS PVDF è supportato da un substrato rigido, si prevede che vincoli la deformazione cutanea e che la sensibilità del sensore sia ridotta. Risulta quindi interessante studiare gli effetti della rigidità del substrato e per poterlo fare è stato nuovamente utilizzato il metodo 3D DIC, questo per poter visualizzare al meglio i principali sforzi massimi sulla superficie cutanea.



Figura 3.3.a. Fotografia dei tre sensori, il primo senza substrato, il secondo con substrato in Tegaderm e l'ultimo con substrato in PET

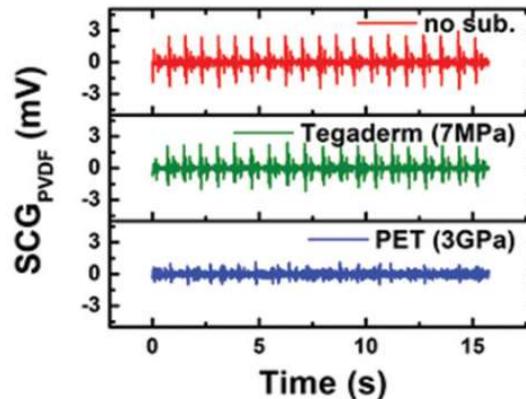


Figura 3.3.b. Segnale SCG registrato dai tre diversi sensori in posizione centrale

In figura 3.3.a è possibile vedere tre tipi rappresentativi di sensori FS PVDF; il primo senza substrato, il secondo con substrato di $47 \mu\text{m}$ in Tegaderm (modulo 7MPa) e il terzo spesso $50 \mu\text{m}$ in polietilentereftalato (PET) (modulo 2,5 GPa). Per garantire aderenza meccanica e isolamento elettrico è stato applicato a tutti i sensori uno strato sottile adesivo, di circa $1 \mu\text{m}$, a base di resina (De-Hesive Spray, Cramer). Per ciascuna misurazione DIC, tre sensori FS PVDF dello stesso

tipo sono stati fissati in tre posizioni specifiche: superiore, centrale e inferiore (figura 3.1.e).

A questo punto è stato possibile eseguire le misurazioni sincrone con DIC e PVDF per un tempo di 16 secondi ad una frequenza di 500 Hz [1]. In Figura 3.3.b si possono osservare i segnali SCG acquisiti dai tre diversi tipi di sensori PVDF che si trovavano nella posizione centrale.

È evidente che il sensore senza substrato presenti un'ampiezza di SCG maggiore rispetto agli altri due, segue poi il sensore con substrato in Tegaderm e, infine, troviamo quello con substrato in PET che non è stato in grado di misurare un segnale SCG utile, questo perché presenta una rigidità superiore a quella della pelle umana, di conseguenza non trasferisce correttamente le deformazioni del torace [39].

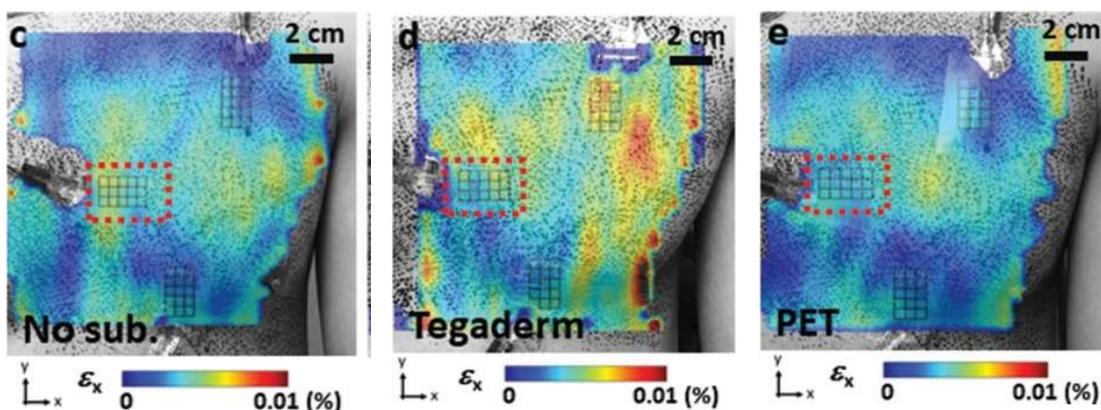


Figure 3.3.c, 3.3.d, 3.3.e. Mappe di deformazione nel caso in cui il sensore sia rispettivamente senza substrato, con substrato in Tegaderm e con substrato in PET

Le mappe di deformazione ottenute dal 3D DIC possono quantificare direttamente gli effetti del substrato e nelle Figure 3.3.c e 3.3.e, si possono vedere le mappe di deformazione principale massima nell'intervallo di frequenza di SCG (12–40 Hz). Si può quindi notare che la tensione esercitata sul sensore senza substrato si confonde con i naturali campi di deformazione della pelle, mentre il sensore con substrato in PET mostra notevoli vincoli meccanici.

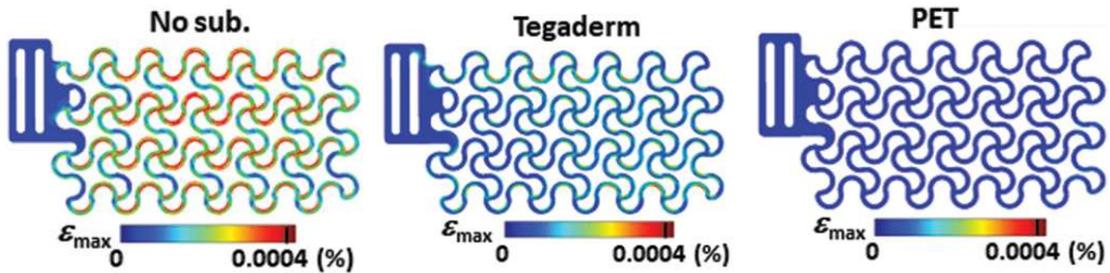


Figure 3.3.f, 3.3.g, 3.3.h. Massima distribuzione della deformazione principale rispettivamente per il sensore senza substrato, con substrato in Tegaderm e con substrato in PET

È stato poi eseguito un ulteriore studio dei dispositivi con la FEM. Per ogni tipo di substrato, gli spostamenti di picco indotti da SCG misurati del sensore centrale sono stati inseriti in un modello FEM come condizioni al contorno, nelle Figura 3.3.f e 3.3.h è illustrata la massima distribuzione della deformazione principale dei tre diversi tipi di sensori FS PVDF, rispettivamente nessun substrato, Tegaderm e PET. È stato stimato che le corrispondenti tensioni di uscita dei sensori FS PVDF fossero rispettivamente 2.74, 2.20 e 0.86 mV, dati concordi con le uscite di tensione misurate sperimentalmente (Figura 3.3.b).

Da ciò si può concludere che per prima cosa la tensione della superficie toracica indotta da SCG è piccola, in secondo luogo è stato possibile comprendere appieno gli effetti del substrato prevedendo, così, l'uscita del sensore data la rigidità del substrato. È pertanto necessario che il substrato sia il più morbido possibile per consentire la deformazione della pelle (altrimenti la sensibilità diminuirebbe). Il sensore FS PVDF senza substrato mostra chiaramente la migliore sensibilità ma non sarebbe il più semplice da gestire ed applicare, motivo per cui risulta conveniente scegliere il substrato in Tegaderm considerando che ha una sensibilità inferiore solo del 20% ma è molto più semplice da utilizzare ^[1].

3.4 Cancellazione degli artefatti da movimento con un doppio sensore in PVDF

Anche se i ricercatori hanno dimostrato che un singolo e-tattoo in PVDF può captare sia S1 che S2 dalla posizione “centrale” quando il soggetto è fermo, il sensore piezoelettrico risulta essere, tuttavia, sensibile a tutti i tipi di movimenti corporei. In linea di principio, gli artefatti da movimento al di fuori della gamma di frequenza del segnale sono facili da rimuovere mediante il filtraggio.

È stato quindi acquisito il segnale SCG in due fasi, REST e MOTION, dove la prima indica la fase di “riposo”, cioè dove non si hanno dati indotti dal movimento, mentre la seconda parte prevede il movimento.

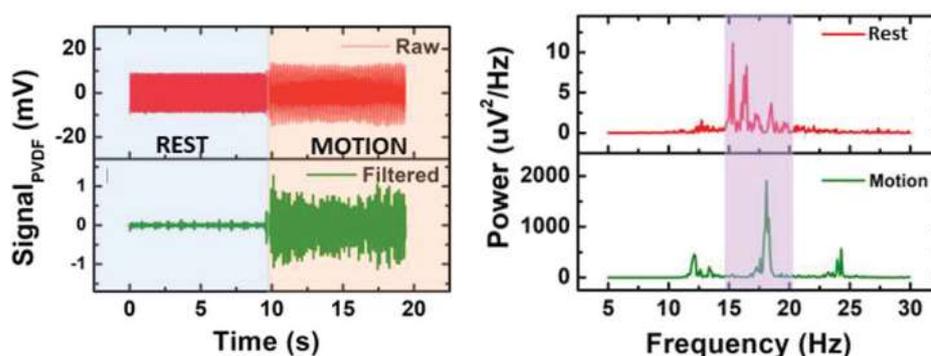


Figure 3.4.a, 3.4.b. Nella prima immagine si può vedere il segnale SCG grezzo ed elaborato per entrambe le fasi. La seconda immagine mostra il segnale filtrato per entrambe le fasi.

Si può vedere un’elaborazione del segnale in figura 3.4.a (denominata come “REST”), dove un danneggiamento dato da un rumore a 60Hz rende la forma d’onda SCG non riconoscibile nel segnale grezzo che viene rilevato dal sensore FS PVDF. Si può utilizzare un filtro passa-banda da 12 a 40 Hz per estrarla anche se il rumore, la cui frequenza ricade in tale intervallo, risulta quasi inseparabile con i filtri tradizionali. Sempre facendo riferimento alla stessa figura, ci si concentri ora sulla fase “MOTION”, in cui il soggetto sta scuotendo la gamba sinistra; qui gli artefatti da movimento non sono più rimovibili con lo stesso filtro

(figura 3.4.b). È stata quindi applicata la trasformata di Fourier veloce (FFT) ai dati filtrati in fase di “REST” e di “MOTION”, ed è risultato che la potenza di picco dei dati “MOTION” rientrava nella banda di frequenza utile del segnale SCG, con una potenza 200 volte superiore a quella del segnale SCG.

Per risolvere questo problema sono stati introdotti diversi approcci digitali come lo smoothing (operazione utile ad identificare i pattern significativi, consiste nel calcolare una media tra valori contigui o comunque molto ravvicinati), il filtraggio adattativo (con lo scopo di migliorare il rapporto SNR, la loro caratteristica è quella di avere una risposta in frequenza che varia in funzione delle caratteristiche del segnale in ingresso), algoritmi di soglia e altri metodi. Solo recentemente, un team di ricercatori, ha proposto un approccio hardware per annullare l'artefatto da movimento utilizzando un sistema a doppio accelerometro ^[40]. Secondo questo metodo, quando due accelerometri sono posizionati in modo differente sul torace, il segnale SCG rilevato da questi è leggermente diverso a differenza degli artefatti che risultano essere identici. Pertanto, nel momento in cui i due segnali vengono sottratti, gli artefatti possono essere ridotti per far sì che emergano le caratteristiche del segnale SCG.

Inoltre, il team di ricercatori ha scoperto, dai dati raccolti con il metodo 3D DIC, che le forme d'onda SCG variano sul torace, a conferma di quanto detto in precedenza.

Invece degli accelerometri, per la cancellazione degli artefatti, sono stati posizionati due sensori FS PVDF (“UPPER” e “LOWER”, figura 3.4.c) a 1cm di distanza vicino al piano mediano del corpo. È stato poi attaccato alla gamba sinistra un dispositivo di stimolazione muscolare (Rechargeable TENS Unit Muscle Stimulator, AUVON) per generare un movimento di scuotimento della gamba in modo costante per 10s ad una frequenza compresa tra i 12 e i 40Hz, che si sovrappone al range di frequenza di SCG.

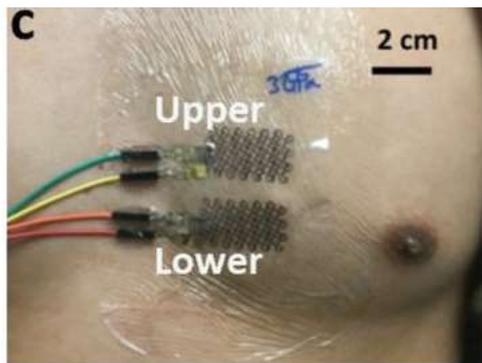


Figura 3.4.c. Fotografia dei due sensori posizionati sul torace

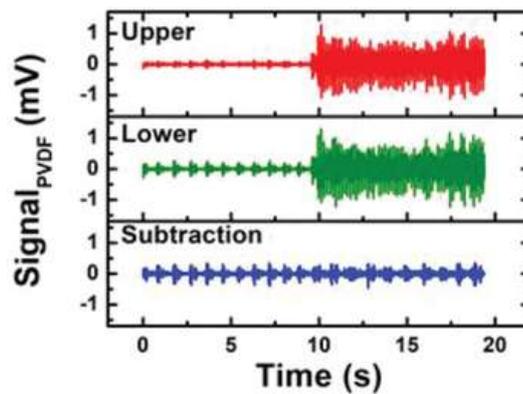


Figura 3.4.d. Segnali misurati dai due sensori

In Figura 3.4.d sono rappresentati i segnali misurati dai due sensori PVDF e la loro differenza durante l'esperimento, tutti all'uscita del filtro passa-banda (12–40 Hz). Rispetto ai segnali dei singoli sensori, il segnale differenziale mostra le forme d'onda SCG più pulite durante il periodo di movimento.

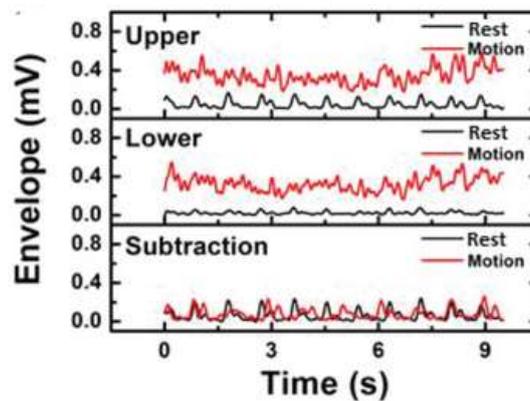


Figura 3.4.e. Involuppi del segnale registrati dal sensore denominato Upper, da quello denominato Lower e infine la sottrazione dei due

Gli involuppi del segnale sono riportati in figura 3.4.e (in nero per il periodo a riposo e in arancione durante il movimento) in ordine dall'altro verso il basso sono rappresentati i segnali del sensore denominato "UPPER", di quello denominato "LOWER" e infine è rappresentato il segnale sottratto. Gli involuppi

nella fase a riposo e in quella di movimento sono molto diversi tra loro e diventano comparabili, sia in ampiezza che in frequenza, solo dopo la sottrazione.

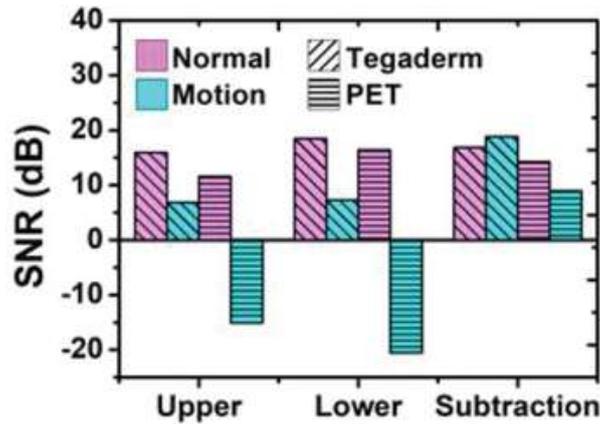


Figura 3.4.f. Comparazione tra i sistemi a singolo e a doppio sensore con substrati differenti (PET e Tegaderm) nelle due fasi di REST e MOTION

In figura 3.4.f, invece, si può osservare la comparazione tra i sistemi a singolo e a doppio sensore attraverso la valutazione del rapporto segnale-rumore (SNR). Per indicare la potenza del segnale SCG effettivo, all'interno del range 12-40Hz, si utilizza S_r per la fase di "REST" e S_m per il la fase di "MOTION", ma dal momento che i segnali SCG sono stati registrati con un singolo esperimento si potrà dire che S sarà uguale a S_r e a S_m ; si assume inoltre, che la fase REST non presenti alcun rumore entro la banda 12–40 Hz a differenza della fase di MOTION che presenta rumore entro tale range. Una volta fatte queste premesse, la potenza del segnale (S) può essere ricavata dal calcolo della potenza nel periodo di riposo definita nella banda 12–40 Hz, inoltre la potenza del rumore N_i e il valore di SNR di ciascun periodo possono essere ricavati nel seguente modo:

$$\begin{cases} N_i = P_i - S \\ SNR_i(dB) = 10 \log_{10} \left(\frac{S}{N_i} \right) \quad i = r, m \end{cases}$$

dove P_i è la potenza totale di ogni periodo.

Prendendo nuovamente in considerazione la figura 4f dove sono rappresentati gli SNR nei periodi di “REST” e “MOTION” per i singoli sensori (con substrato in Tegaderm e in PET) e per sistemi a doppio sensore, è possibile giungere ad alcune conclusioni importanti per i singoli sensori:

- In uno dei due periodi, i sensori con substrato in Tegaderm hanno un SNR più elevato rispetto ai sensori con substrato PET, risultato attribuibile agli effetti del substrato come discusso in precedenza;
- I segnali misurati durante i periodi di MOTION presentano sempre SNR significativamente più bassi rispetto ai periodi di REST;
- La presenza di un SNR negativo per un singolo sensore con substrato in PET nel periodo “MOTION” indica che in questo caso SCG non è rilevabile.

Il fatto che sia stato fornito il risultato della cancellazione del rumore con l'utilizzo di un doppio sensore con substrato in PET, piuttosto che in Tegaderm, serve per dimostrare che il sistema a doppio sensore può ripristinare il segnale SCG anche se è presente un forte rumore di movimento dovuto ad un substrato rigido. Le prestazioni del sistema a doppio sensore sono nettamente diverse nel senso che gli SNR durante i periodi di MOTION possono essere paragonabili a quelli durante i periodi di REST.

In conclusione, a causa della dipendenza di SCG dalla posizione, il segnale SCG differenziale che utilizza un sistema a doppio sensore mostra artefatti di movimento ridotti rispetto a un singolo sensore. Questi risultati hanno quindi aperto la strada al monitoraggio ambulatoriale di SCG mediante e-tattoo morbidi.

3.5 EMAC sensing e-tattoo

La realizzazione del dispositivo e-tattoo EMAC attraverso l'integrazione di una coppia di elettrodi FS in oro (Au spesso 100 nm su PET spesso 13 μm) con un sensore di vibrazione PVDF FS con substrato in Tegadrem, lo rende di valenza superiore dal punto di vista medico rispetto ai singoli sensori.

Sono stati realizzati gli elettrodi FS in oro con lo scopo di ottenere le stesse caratteristiche del sensore di vibrazione FS PVDF. Gli elettrodi in oro, posti ad una distanza uno dall'altro di 3cm, possono essere prima tagliati e incollati sul Tegaderm poi in seguito si utilizza il metodo taglia e incolla per FS PVDF tra i due elettrodi.

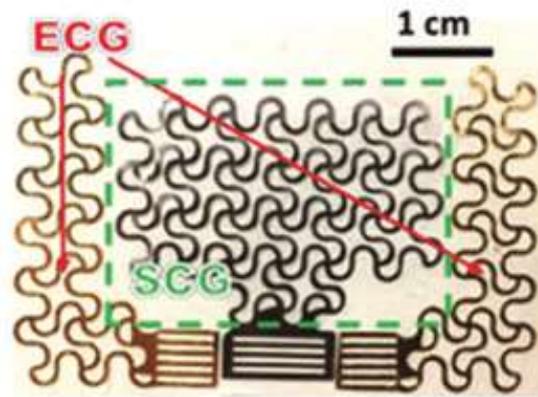


Figura 3.5.a. fotografia dell'EMAC tattoo con un sensore di vibrazione in PVDF e una coppia di elettrodi in oro

In figura 4.5.a è possibile vedere un'immagine del tatuaggio elettronico EMAC che ha dimensioni $63,5 \text{ mm} \times 38,1 \text{ mm}$, lo spessore totale, incluso il doppio substrato in Tegaderm, è $122 \mu\text{m}$ e la massa totale è 150 mg escluso FFC (connettore flessibile piatto).

L'estensibilità dell'e-tattoo EMAC (, limitata da FS Au / PET,) è di circa il 100%, mentre il modulo effettivo è $8,5 \text{ MPa}$, simile al sensore di vibrazioni PVDF FS.

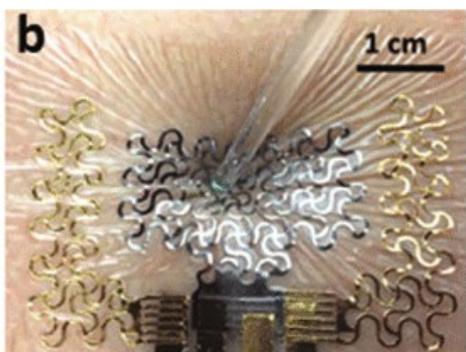


Figura 3.5.b. Deformazione dell'EMAC tattoo posizionato sulla pelle

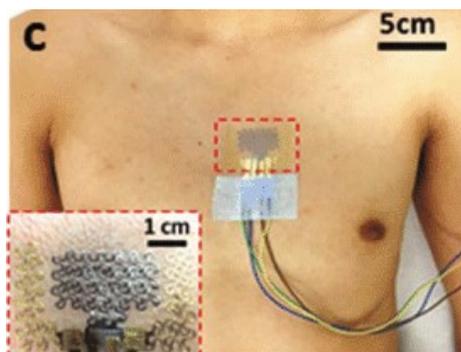


Figura 3.5.c. Fotografia di un EMAC tattoo posizionato sul torace, collegato ai cavi per la rilevazione del segnale SCG

Quando accoppiato alla pelle umana, la sua deformazione risulta compatibile con essa proprio come se fosse un tatuaggio temporaneo (figura 4.5.b), inoltre il dispositivo è risultato perfettamente integro e funzionante anche dopo una grave deformazione cutanea, senza presentare quindi, alcuna delaminazione, alcuno scorrimento o guasto meccanico.

L'e-tattoo EMAC estensibile può essere montato sul torace come mostrato nella Figura 4.5.c, la posizione del tatuaggio è concorde con quanto spiegato in precedenza, infatti il bordo sinistro del centro dello sterno offre sia S1 che S2 ragionevoli [29].

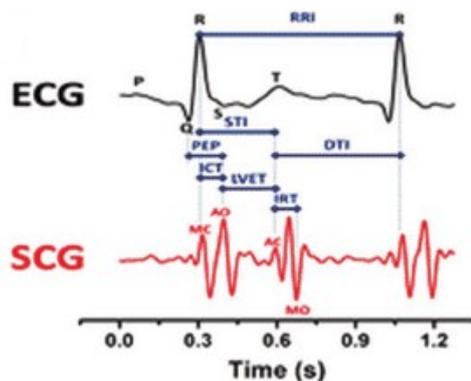


Figura 3.5.d. In figura sono mostrati i segnali ECG (nero) e SCG (rosso) misurati in modo sincrono

In figura 4.5.d sono mostrati i segnali ECG (nero) e SCG (rosso) misurati in modo sincrono dal tatuaggio dopo l'elaborazione del segnale, sono poi indicati

i picchi P, Q, R, S e T dell'ECG e i picchi MC, AO (apertura della valvola aortica), AC (chiusura della valvola aortica) e MO (apertura della valvola mitrale) delle forme d'onda SCG. Si può vedere inoltre, che il picco R dell'ECG e il picco MC dell'SCG sono quasi allineati, ma il picco R è molto più facile da estrarre in quanto è il picco più alto nell'ECG mentre il picco MC non è né allineato con S1 né S2. Da qui è possibile determinare anche vari tempi e intervalli di tempo caratteristici della meccanica cardiaca ^[35], attraverso SCG si può determinare il tempo di contrazione isovolumetrica (ICT) utilizzando l'intervallo MC-AO, il tempo di eiezione del ventricolo sinistro (LVET) con l'intervallo AO-AC e il tempo di rilassamento isovolumico (IRT) nell'intervallo AC-MO.

In realtà è possibile estrarre anche altre informazioni quali, l'intervallo Q-AO che rappresenta il periodo di pre-eiezione (PEP), cioè il periodo che va dal momento in cui si verifica la contrazione ventricolare e le valvole semilunari si aprono a quando inizia l'eiezione di sangue nell'aorta, l'intervallo di tempo sistolico (STI) e l'intervallo di tempo diastolico (DTI), estraibili rispettivamente dagli intervalli R-AC e AC-R. inoltre, alcuni di questi intervalli di tempo sono correlati tra loro, ad esempio, dal grafico si vede che $STI = ICT + LVET$. Tra i suddetti intervalli di tempo risulta particolarmente interessante quello R-AC per la sua stretta correlazione con PA ^[41].

3.6 Correlazione tra parametri emodinamici e PA

Da decenni, gli ingegneri biomedici sono alla ricerca di metodi per monitorare la PA (Pressione Arteriosa) in modo continuo ma non invasivo ^[42]. Oltre al noto metodo del tempo di transito degli impulsi (PTT) ^[42], negli ultimi anni stanno emergendo anche nuovi metodi per la stima continua della PA utilizzando sensori di bioimpedenza ^[43] e sensori a ultrasuoni indossabili ^[44]. Tuttavia, tutti i sensori precedenti riguardavano componenti rigidi come accelerometri MEMS, elettrodi metallici rigidi e ceramiche piezoelettriche.

Il team di ricercatori ha proposto il tatuaggio EMAC morbido, in grado di stimare PA continuamente.

Altri ricercatori hanno notato una forte correlazione negativa tra la pressione sistolica e la sistole attraverso misurazioni su sei soggetti utilizzando un sensore ECG convenzionale e un microfono per PCG (fonocardiogramma). Hanno, inoltre, affermato che l'esercizio fisico ha aumentato la frequenza cardiaca e la contrattilità dei muscoli cardiaci nella prima fase, il che avrebbe comportato intervalli di tempo di chiusura della valvola più brevi ^[45]. In lavori successivi, sono stati condotti esperimenti su animali per studiare la correlazione tra la sistole (RAC) e la pressione sanguigna del ventricolo sinistro (LVBP) ^[46].

La variazione di PA, da 90 a 282 mmHg, controllata da diverse dosi di adrenalina, è stata misurata da un catetere invasivo inserito nel ventricolo sinistro. I risultati hanno mostrato che RAC e SBP sono altamente correlati e la correlazione può essere utilizzata per una stima SBP accurata, continua e non invasiva.

Secondo un'altra ricerca, sono state trovate forti correlazioni tra PA individuale e la durata della sistole in 16 soggetti usando uno stetoscopio personalizzato sia per ECG che per PCG ^[47]. La correlazione è stata attribuita al cambiamento nella resistenza periferica, nella frequenza cardiaca e nella contrattilità del cuore ^[47]. Tuttavia, questi sensori meccano-acustici non erano né indossabili né estensibili.

Il tatuaggio elettronico EMAC è in grado di catturare l'intervallo RAC per la stima di PA in modo continuo. Per la calibrazione e per la validazione, è stato adottato un dispositivo di misurazione di PA continua non invasivo basato su PTT (SOMNOtouch NIBP).

Al fine di variare bruscamente la PA del soggetto, è stata adottata una procedura chiamata manovra di Valsalva, che è un'operazione di mezzo minuto durante la quale il soggetto del test fa un forte tentativo di espirazione con la bocca e il naso chiusi. Durante i test si possono osservare variazioni dinamiche di PA e HR ^[48]; durante l'esperimento, ad ogni soggetto è stato chiesto di

eeguire la manovra di Valsalva in posizione seduta e in seguito sono stati avviati contemporaneamente il SOMNO e l'e-tattoo. Dopo 30 secondi di riposo con la respirazione normale, il soggetto ha eseguito la manovra di Valsalva per 30 secondi, seguita da un minuto di rilassamento con la respirazione normale. Questo tipo di esperimenti è stato ripetuto varie volte con pause di 10 minuti. Durante gli esperimenti sono stati misurati sia SBP che pressione diastolica da SOMNO, mentre gli intervalli R-AC sono stati rilevati dall'e-tattoo EMAC (usando LabView).

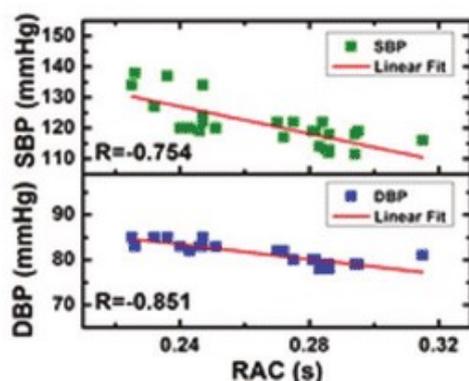


Figura 3.6.a. La correlazione negativa tra SBP / DBP misurata da SOMNOtouch; RAC misurata da un tatuaggio di rilevamento EMAC.

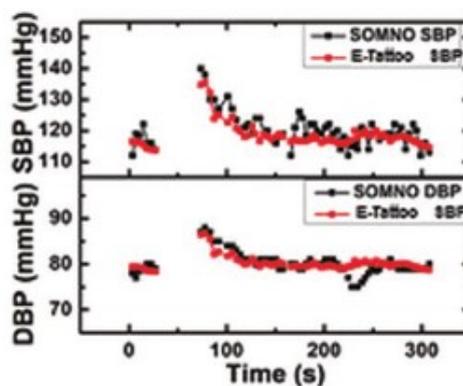


Figura 3.6.b. SBP e DBP continui stimati da SOMNOtouch (nero) e EMAC tattoo (rosso) durante la manovra di Valsalva.

In figura 3.6.a e 3.6.b sono mostrati i risultati del test su uno dei soggetti, in particolare in figura 5e mostra la correlazione lineare tra PA e R-AC, sono indicati inoltre, i coefficienti di correlazione di Pearson (indici statistici, etichettati con R).

Dai risultati si evince che sia SBP che DBP presentino ragionevoli correlazioni negative con R-AC, anche se i parametri di adattamento e i coefficienti di correlazione variano da individuo a individuo e anche a seconda della postura. Dopo aver ottenuto l'equazione di calibrazione per ogni soggetto, si può calcolare la loro PA fuori dal R-AC, misurata in esperimenti di manovra di Valsalva indipendenti.

In Figura 3.6.b è rappresentata PA stimata dall'e-tattoo EMAC (rosso) rispetto a SOMNO (nero). Quando il soggetto è a riposo, si può notare un ragionevole accordo tra il SOMNO e il tatuaggio. Le discrepanze riconoscibili sono probabilmente derivate dal movimento o da un leggero cambiamento di postura.

Altri risultati sono riportati nella Tabella 1. Per determinare se esiste una correlazione unificata tra PA e R-AC per un gruppo di persone, sono stati graficati i dati per quattro soggetti (Figura 3.6.c) ed elencati i valori di R nella Tabella 1.

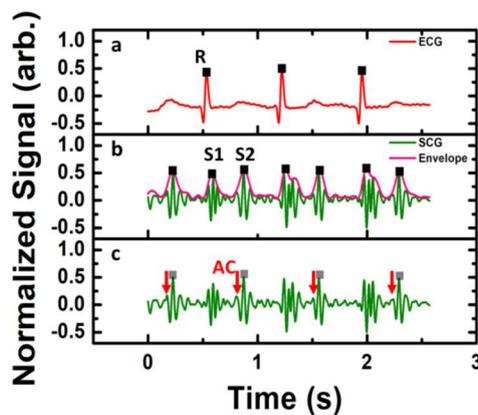


Figura 3.6.c. Rilevamento intervallo R-AC. a) Segnale ECG normalizzato. I punti neri indicano i picchi R dell'ECG. b) Segnale SCG normalizzato. I punti neri indicano picchi S1 e S2 di SCG. c) segnale SCG normalizzato con S1 ovattato. I punti grigi indicano solo picchi S2 di SCG. I picchi CA possono essere rilevati in base alla posizione dei picchi S2.

Sia SBP che DBP mostrano una correlazione. È importante notare che non è stato possibile derivare le equazioni di adattamento principali per la stima di PA dal diagramma SBP-RAC in quanto esiste un'enorme differenza tra i parametri di raccordo complessivi e individuali. Pertanto, la conclusione è che esiste una relazione unica tra R-AC e PA per ciascun individuo in una determinata postura e sarà necessaria la calibrazione per ciascun individuo (proprio come il NIBP SOMNOtouch) [1].

Subject	SBP, RAC	DBP, RAC	PBP, RAC
Subject 1	-0.754	-0.851	-0.618
Subject 2	-0.672	-0.845	-0.24
Subject 3	-0.814	-0.863	-0.471
Subject 4	-0.848	-0.872	-0.823
Average	-0.772	-0.858	-0.538

Tabella 1. Coefficienti di correlazione di Pearson per tre differenti paia di parametri di quattro differenti soggetti

Capitolo 4

Conclusioni

Complessivamente i progressi in questo campo risultano promettenti per la realizzazione un sistema Teranostico ^[50] che possa rivoluzionare la medicina preventiva attraverso l'utilizzo di tatuaggi elettronici.

Grazie ai progressi fatti nello studio dei materiali e nei sensori biocompatibili, l'ambito dei dispositivi per il monitoraggio continuo e la regolazione dei sintomi cronici si sta espandendo rapidamente. Man mano che numerosi segnali biologici (inclusi segnali chimici e fisici) diventano più accessibili alla misurazione, la capacità e la possibilità di distribuire farmaci mirati e tempestivi al rilevamento di uno specifico fattore biologico si avvicina alla realtà ^[51].

I tatuaggi elettronici sono dispositivi o sistemi elettrici, non permanenti, posti a stretto contatto con la pelle e destinati ad un uso relativamente breve (fino a 1-2 settimane). Il nome deriva dalla loro somiglianza con i tatuaggi temporanei in stile decalcomania piuttosto che da un inchiostro incorporato nel derma per cambiare la pigmentazione locale. Mentre potrebbe esserci una minima parte che penetra nella pelle, la stragrande maggioranza del dispositivo, compresa tutta l'elettronica, si trova sulla pelle. I tatuaggi elettronici combinano comodità e precisione; una tecnologia a contatto con la pelle con la promessa di far avanzare l'attuale modello di sola diagnosi a uno che combina terapia e diagnostica per un sistema Teranostico completo. I tatuaggi elettronici hanno un contatto diretto con la pelle e quindi la capacità di monitorare direttamente i segnali biologici attraverso lo strato epidermico. La relativa sottigliezza consentirebbe a questi dispositivi biomedici, simili a tatuaggi, di essere comodi da indossare, con semi permanenza in quanto hanno dimostrato di essere stabili nelle prestazioni per oltre una settimana ad uso continuo. La loro durata è spesso correlata alla durata del ciclo di desquamazione dello strato più esterno del derma, che è di circa 20-30 giorni.

Il dispositivo presentato rientra appieno in questa categoria. Un e-tattoo sensibile alla vibrazione PVDF, sottile, morbido, estremamente elastico, creato per un monitoraggio SCG ad alta fedeltà. Con l'utilizzo del metodo 3D DIC, la deformazione toracica è stata completamente mappata e analizzata e sulla base della mappa di spostamento dei picchi S1 e S2, si è scoperto che il bordo sinistro del centro dello sterno è il punto ottimale per i sensori SCG.

Lo studio sulla rigidità del substrato rivela, inoltre, che è auspicabile una bassa discrepanza elastica tra la pelle umana e il tatuaggio elettronico per una maggiore sensibilità. Inoltre, è stato anche dimostrato che gli artefatti da movimento sono rimovibili attraverso una configurazione a doppio sensore in virtù della disomogeneità delle forme d'onda SCG. Tale misurazione sincrona consente l'estrazione di numerosi intervalli di tempo cardiaco caratteristici tra i quali si riscontra che l'intervallo di tempo sistolico (STI) mostri una forte correlazione negativa con PA.

Quindi il tatuaggio con rilevamento EMAC offre anche la possibilità di una stima PA continua e non ostruttiva. Questo tatuaggio di rilevamento EMAC estensibile e indossabile può anche essere utile in altre situazioni mediche in cui le tracce mecano-acustiche sono importanti, come l'apnea ostruttiva del sonno ^[1]. Infine, il tatuaggio elettronico EMAC può essere potenzialmente utilizzato per misurare la sistole durante il riposo e l'esercizio fisico per diagnosticare la malattia coronarica (o coronaropatia).

Attualmente il tatuaggio elettronico viene alimentato tramite uno smartphone, che registra i dati e può ritrasmetterli in diretta a un cardiologo.

L'e-tattoo ha un altro vantaggio rispetto ai metodi tradizionali. Di solito una misurazione ECG richiede di andare in uno studio medico, dove i medici possono monitorare la salute del cuore solo per un paio di minuti alla volta, in questo caso invece, i pazienti possono indossare il nuovo dispositivo per giorni per un monitoraggio cardiaco costante.

In futuro, si prevede anche un'integrazione di dispositivi wireless come NFC o Bluetooth, per consentire al tatuaggio di rilevamento EMAC di essere utilizzato per pratiche applicazioni ambulatoriali.

Bibliografia

- [1] Ha T, Tran J, Liu S, et al. A Chest-Laminated Ultrathin and Stretchable E-Tattoo for the Measurement of Electrocardiogram, Seismocardiogram, and Cardiac Time Intervals. *Adv Sci.* 2019; 6.
- [2] Prof.ssa Cristiana Corsi, Fisiologia generale del cuore, Ingegneria Clinica, Unibo.
- [3] D.U. Silverthorn, Fisiologia Umana: un approccio integrato, 2017, p.414-418.
- [4] Prof.ssa Cristiana Corsi, Elettrocardiografia, Ingegneria Clinica, Unibo.
- [5] D. M. Salerno and J. Zanetti, “Seismocardiography for monitoring changes in left ventricular function during ischemia,” *Chest J.*, vol. 100, pp. 991–993, 1991.
- [6] O. T. Inan, P. F. Migeotte, K. S. Park, M. Etemadi, K. Tavakolian, R. Casanella, J. Zanetti, J. Tank, I. Funtova, G. K. Prisk, M. Di Rienzo, *IEEE J. Biomed. Health Inf.* 2015, 19, 1414.
- [7] J.M. Zanetti, K. Tavakolian, “Seismocardiography: Past, Present and Future,” *IEEE Eng. Med. Biol.*, 2013.
- [8] R. Crow, P. Hannan, D. Jacobs, L. Hedquist, and D. Salerno “relationship between seismocardiogram and echocardiogram for events in the cardiac cycle,” *American journal of Noninvasive Cardiology*, vol. 8, no. 39, pp. 39-46, 1994.
- [9] K. Tavakolian, A. P. Blaber, B. Ngai, B. Kaminska, E. Science, B. Columbia, and B. Physiology, “Estimation of hemodynamic Parameters from Seismocardiogram,” in *Computing in Cardiology*, 2010, pp. 1055-1058.

- [10] B. Ngai, K. Tavakolian, A. Akhbardeh, A. P. Blaber, B. Kaminska, and A. Noordergraaf, "Comparative analysis of seismocardiogram waves with the ultra-low frequency balistocardiogram," in *IEEE EMBC*, 2009, vol. 2009, pp. 2851-4.
- [11] A. Starr, I. Noordergraaf, *Ballistocardiography in Cardiovascular Research*. Philadelphia: Lippincott Company, 1967.
- [12] W. R. Scarborough, S. A. Talbot, R. John, M. B. Rappaport, W. Dock, W. F. Hamilton, J. E. Smith, J. L. Nickerson, and L. Star "Proposal for Ballistocardiographic Nomenclature and Conventions: Revised and Extended Report of Committee on Ballistocardiographic Terminology," *Circulation*, vol. 14, pp. 435-450, 1956.
- [13] A. Akhbardeh, K. Tavakolian, V. Gureve, T. Lee, W. New, B. Kaminska, and N. Trayanova. "Comparative Analysis of Three Different Modalities for Characterization of the Seismocardiogram," in *IEEE EMBC*, 2009, pp. 2899-902.
- [14] <https://labtestsonline.it/conditions/malattie-cardiache>
- [15] <https://www.msmanuals.com/it/professionale/disturbi-dell-apparato-cardiovascolare/cardiomiopatie>
- [16] Ministero della salute, Rapporto mondiale dell'OMS sulle malattie non trasmissibili, 2011.
- [17] World Health Organization, Global status report on noncommunicable diseases 2014 World Health Organization, Geneva (2014).
- [18] D.-H. Kim, N. Lu, R. Ma, Y.-S. Kim, R.-H. Kim, S. Wang, J. Wu, S. M. Won, H. Tao, A. Islam, K. J. Yu, T.-i. Kim, R. Chowdhury, M. Ying, L. Xu, M.

Li, H.-J. Chung, H. Keum, M. McCormick, P. Liu, Y.-W. Zhang, F. G. Omenetto, Y. Huang, T. Coleman, J. A. Rogers, *Science* 2011, 333, 838.

[19] Y. Liu, J. J. Norton, R. Qazi, Z. Zou, K. R. Ammann, H. Liu, L. Yan, P. L. Tran, K.-I. Jang, J. W. Lee, *Sci. Adv.* 2016, 2, e1601185.

[20] S. Noh, C. Yoon, E. Hyun, H. N. Yoon, T. J. Chung, K. S. Park, H. C. Kim, *Electron. Lett.* 2014, 50, 143.

[21] a) Y. Qi, J. Kim, T. D. Nguyen, B. Lisko, P. K. Purohit, M. C. McAlpine, *Nano Lett.* 2011, 11, 1331; b) X. Feng, B. D. Yang, Y. Liu, Y. Wang, C. Dagdeviren, Z. Liu, A. Carlson, J. Li, Y. Huang, J. A. Rogers, *ACS Nano* 2011, 5, 3326; c) T. Ma, Y. Wang, R. Tang, H. Yu, H. Jiang, *J. Appl. Phys.* 2013, 113, 204503; d) C. Dagdeviren, Y. Shi, P. Joe, R. Ghaffari, G. Balooch, K. Usgaonkar, O. Gur, P. L. Tran, J. R. Crosby, M. Meyer, *Nat. Mater.* 2015, 14, 728.

[22] G. Laroche, Y. Marois, R. Guidoin, M. W. King, L. Martin, T. How, Y. Douville, *J. Biomed. Mater. Res.* 1995, 29, 1525.

[23] J. H. Lee, K. Y. Lee, M. K. Gupta, T. Y. Kim, D. Y. Lee, J. Oh, C. Ryu, W. J. Yoo, C. Y. Kang, S. J. Yoon, J. B. Yoo, S. W. Kim, *Adv. Mater.* 2014, 26, 765.

[24] W. Y. L. Lionel, G. K. Fedder, *IEEE Eng. Med. Biol.* 2016, 38, 4816.

[25] W. Dong, L. Xiao, W. Hu, C. Zhu, Y. Huang, Z. Yin, *Trans. Inst. Meas. Control* 2017, 39, 398.

[26] a) D. H. Kim, R. Ghaffari, N. S. Lu, J. A. Rogers, *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2012, *14*, 113; b) T. Widlund, S. X. Yang, Y. Y. Hsu, N. S. Lu, *Int. J. Solids Struct.* 2014, *51*, 4026.

[27] S. X. Yang, Y. C. Chen, L. Nicolini, P. Pasupathy, J. Sacks, B. Su, R. Yang, D. Sanchez, Y. F. Chang, P. L. Wang, D. Schnyer, D. Neikirk, N. S. Lu, *Adv. Mater.* 2015, *27*, 6423.

[28] a) S. K. Ameri, M. Kim, I. A. Kuang, W. K. Perera, M. Alshiekh, H. Jeong, U. Topcu, D. Akinwande, N. Lu, *npj 2D Mater. Appl.* 2018, *2*, 19; b) S. K. Ameri, R. Ho, H. Jang, Y. Wang, D. M. Schnyer, D. Akinwande, N. Lu, presented at *Int. Electron Devices Meeting*, San Francisco, CA, December 2016.

[29] M. Paukkunen, M. Linnavuo, R. Sepponen, *J. Bioeng. Biomed. Sci.* 2013, *3*, 1.

[30] a) K. Pandia, O. T. Inan, G. T. Kovacs, L. Giovangrandi, *Physiol. Meas.* 2012, *33*, 1643; b) C. M. Agress, L. G. Fields, S. Wegner, M. Wilburne, M. D. Shickman, R. M. Muller, *Am. J. Cardiol.* 1961, *8*, 22.

[31] W.-Y. Lin, W.-C. Chou, P.-C. Chang, C.-C. Chou, M.-S. Wen, M.-Y. Ho, W.-C. Lee, M.-J. Hsieh, T.-H. Tsai, M.-Y. Lee, *IEEE J. Biomed. Health. Inform.* 2018, *22.2*, 442.

[32] a) G. Shafiq, K. C. Veluvolu, *Sci. Rep.* 2015, *4*, 5093; b) S. De Panfilis, C. Moroni, M. Peccianti, O. Chiru, V. Vashkevich, G. Parisi, R. Cassone, *Physiol. Meas.* 2013, *34*, L1.

[33] a) T. Cheng, C. Dai, R. Z. Gan, *Ann. Biomed. Eng.* 2007, *35*, 305; b) B. L. Boyce, J. M. Grazier, R. E. Jones, T. D. Nguyen, *Biomaterials* 2008, *29*, 3896;

c) M. Sutton, X. Ke, S. Lessner, M. Goldbach, M. Yost, F. Zhao, H. Schreier, *J. Biomed. Mater. Res., Part A* 2008, 84A, 178.

[34] a) S. Omkar, A. Singh, *ICTACT J. Image Video Process.* 2012, 02, 343; b) A. Singh, S. Omkar, *J. Dental Mater. Tech.* 2013, 4, 682; c) E. W. Obropta, D. J. Newman, presented at *Aerospace Conf. Proc.*, Big Sky, MT, March 2016; d) E. W. Obropta, D. J. Newman, *IEEE Aerospace Conf.*, Big Sky, MT, March 2015.

[35] W. Korzeniowska-Kubacka, M. Bilinska, R. Piotrowicz, *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2005, 10, 281.

[36] J. Sirohi, I. Chopra, *J. Intell. Mater. Syst. Struct.* 2000, 11, 246.

[37] N. Lu, X. Wang, Z. Suo, J. Vlassak, *Appl. Phys. Lett.* 2007, 91, 221909.

[38] Y. Hara, Y. Masuda, T. Hirao, N. Yoshikawa, *Skin Res. Technol.* 2013, 19, 339.

[39] a) J. Y. Sun, N. S. Lu, J. Yoon, K. H. Oh, Z. G. Suo, J. J. Vlassak, *J. Mater. Res.* 2009, 24, 3338; b) N. S. Lu, X. Wang, Z. G. Suo, J. Vlassak, *Appl. Phys. Lett.* 2007, 91, 221909.

[40] C. Yang, N. Tavassolian, *IEEE Sens. J.* 2016, 16, 5702.

[41] I. Korzeniowska-Kubacka, B. Kumierczyk-Droszcz, M. Biliska, B. Dobraszkieicz-Wasilewska, K. Piotrowicz, *Folia Cardiol.* 2006, 13, 319.

[42] a) L. Peter, N. Noury, M. Cerny, *IRBM* 2014, 35, 271; b) W. Chen, T. Kobayashi, S. Ichikawa, Y. Takeuchi, T. Togawa, *Med. Biol. Eng. Comput.* 2000, 38, 569; c) P. A. Obrist, K. C. Light, J. A. Mccubbin, J. S. Hutcheson, J.

L. Hoffer, *Psychophysiology* 1979, 16, 292; d) C. C. Y. Poon, Y. T. Zhang, in *2005 27th Annual Int. Conf. of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, Vol. 1–7, 2005, p. 5877.

[43] S. S. Thomas, V. Nathan, C. Zong, K. Soundarapandian, X. Shi, R. Jafari, *IEEE J. Biomed. Health Inf.* 2016, 20, 1291.

[44] C. H. Wang, X. S. Li, H. J. Hu, L. Zhang, Z. L. Huang, M. Y. Lin, Z. R. Zhang, Z. N. Yin, B. Huang, H. Gong, S. Bhaskaran, Y. Gu, M. Makihata, Y. X. Guo, Y. S. Lei, Y. M. Chen, C. F. Wang, Y. Li, T. J. Zhang, Z. Y. Chen, A. P. Pisano, L. F. Zhang, Q. F. Zhou, S. Xu, *Nat. Biomed. Eng.* 2018, 2, 687.

[45] H. Tang, J. Gao, Y. Park, *J. Biomed. Sci. Eng.* 2013, 6, 65.

[46] H. Tang, J. H. Zhang, H. M. Chen, A. Mondal, Y. Park, *Physiol. Meas.* 2017, 38, 289.

[47] X. Y. Zhang, E. MacPherson, Y. T. Hang, *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2008, 55, 1291.

[48] a) K. Lu, J. W. Clark, F. H. Ghorbel, D. L. Ware, A. Bidani, *Am. J. Physiol.: Heart Circ. Physiol.* 2001, 281, H2661; b) F. Y. Liang, H. Liu, *J. Physiol. Sci.* 2006, 56, 45.

[49] <http://ens.di.unimi.it/dispensa/cap3.pdf>, Filtri Batterworth

[50] <https://www.researchitaly.it/news/la-teranostica-sfrutta-le-nanotecnologie/>

[51] Williams NX, Franklin AD. Electronic Tattoos: A Promising Approach to Real-time Theragnostics. *J Dermatol & Skin Sci.* 2020;2(1):5-16.

Ringraziamenti

Vorrei sinceramente dire grazie a tutti coloro che mi sono stati accanto e che mi hanno accompagnata in questo percorso, permettendomi di raggiungere questo traguardo.

Il primo ringraziamento va al mio relatore Cristiano Cuppini, che mi ha trasmesso l'interesse e l'amore per questa materia, condividendo il suo sapere e le sue conoscenze con me.

Il secondo ringraziamento va alla mia famiglia, i miei genitori e i miei nonni, che mi hanno sempre sostenuta, anche nei momenti più difficili della mia vita, hanno sempre creduto nelle mie capacità e non mi ha mai permesso di arrendermi davanti alle difficoltà. Un grazie speciale per i sacrifici che hanno fatto nella loro vita per permettermi di raggiungere i miei obiettivi.

Ringrazio in particolare mio fratello, il mio migliore amico da una vita intera e il mio primo sostenitore perché senza di lui non sarei ciò che sono ora.

Un grazie molto molto speciale va a Lisa e Giorgia, che non sono mai state solo delle amiche, sono sempre state la parte migliore di me e la mia fonte d'ispirazione. Hanno sempre creduto in me e nelle mie capacità, mi sono sempre state vicine e mi hanno sempre supportata e sopportata.

Grazie a Stefano, per essermi stato accanto durante questo percorso, per avermi sostenuta sempre, per la pazienza e per la comprensione anche nei momenti più bui.

Come ultima cosa voglio ricordare a me stessa di non abbattermi mai, di credere sempre nelle mie capacità e di affrontare la vita come una sfida continua, ricca di scoperte e di insegnamenti.