



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**“MONITORAGGIO DEL PAZIENTE ANZIANO TRAMITE DISPOSITIVI
INDOSSABILI: STATO DELL'ARTE E SFIDE ATTUALI”**

Relatore: Professoressa Sarah Tonello

Laureanda: Marika Magagnato

ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022

Data di laurea 20/09/2022

Indice

INTRODUZIONE.....	1
1 DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE DEI SENSORI.....	3
2 SENSORI PER IL MONITORAGGIO DI PARAMETRI VITALI.....	5
2.1 FREQUENZA CARDIACA	5
2.1.1 IMPORTANZA DEL MONITORAGGIO	6
2.1.2 DESCRIZIONE DEL SEGNALE	7
2.1.3 METODI DI ACQUISIZIONE E MISURA TRAMITE ECG.....	8
2.1.4 MISURAZIONE IN MOVIMENTO	10
2.2 PRESSIONE SANGUIGNA.....	10
2.2.1 IMPORTANZA DEL MONITORAGGIO	11
2.2.2 DESCRIZIONE DEL SEGNALE	12
2.2.3 METODI DI MISURA, ACQUISIZIONE E POST-PROCESSING	13
2.3 FREQUENZA RESPIRATORIA	13
2.3.1 IMPORTANZA DEL MONITORAGGIO	15
2.3.2 DESCRIZIONE DEL SEGNALE	17
2.3.3 METODI DI TRASDUZIONE, ACQUISIZIONE E POST PROCESSING DEL SEGNALE	18
2.4 TEMPERATURA	21
2.4.1 IMPORTANZA DEL MONITORAGGIO	22
2.4.2 METODI DI TRASDUZIONE, ACQUISIZIONE E POST PROCESSING DEL SEGNALE	23
3 SENSORI PER IL MONITORAGGIO DEL MOVIMENTO.....	26
3.1 MONITORAGGIO DELL'ATTIVITÀ MUSCOLARE: EMG.....	26

3.1.1	CENNI ALLA FISIOLOGIA DEL SISTEMA	27
3.1.2	DESCRIZIONE DEL SEGNALE	28
3.1.3	METODI DI TRASDUZIONE E ACQUISIZIONE DEL SEGNALE	29
3.1.4	POST-PROCESSING: ELABORAZIONE DEL SEGNALE ELETTROMIOGRAFICO.....	31
3.2	STEP COUNTER: ANALISI DELL'ATTIVITÀ FISICA.....	32
3.2.1	IMPORTANZA DEL MONITORAGGIO DELL'ATTIVITÀ FISICA	32
3.2.2	DESCRIZIONE DEL SEGNALE	33
3.2.3	METODI DI TRASDUZIONE E ACQUISIZIONE DEL SEGNALE	34
3.2.4	INTERFERENZE E POST-PROCESSING	36
4	SENSORI PER IL MONITORAGGIO DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA	37
4.1	BODY IMPEDANCE ANALYSIS: BIA.....	37
4.1.1	DESCRIZIONE DEL SEGNALE	38
4.1.2	IMPORTANZA DELLE MISURAZIONI	39
4.1.3	METODI DI TRASDUZIONE E ACQUISIZIONE DEL SEGNALE	40
4.2	SKIN HYDRATION.....	42
4.2.1	IL RUOLO DELL'ACQUA NEL CORPO UMANO	42
4.2.2	IMPORTANZA DEL MONITORAGGIO DELL'IDRATAZIONE CORPOREA ...	42
4.2.3	METODI DI TRASDUZIONE, ACQUISIZIONE E POST PROCESSING DEL SEGNALE	44
5	SENSORI PER IL MONITORAGGIO DI MARCATORI BIOCHIMICI	47
5.1	ELETTROLITI.....	47
5.1.1	DESCRIZIONE E IMPORTANZA DEGLI ELETTROLITI	47
5.1.2	METODI DI TRASDUZIONE E ACQUISIZIONE DEL SEGNALE	48
5.1.3	ESEMPIO SPERIMENTALE DI SENSORE INDOSSABILE	50

5.2	METABOLITI.....	51
5.2.1	DESCRIZIONE E IMPORTANZA DEI METABOLITI.....	52
5.2.2	METODI DI ACQUISIZIONE E TRASDUZIONE DEL GLUCOSIO E DEL LATTATO	54
5.2.3	ESEMPIO STRUMENTALE DI SENSORE INDOSSABILE	55
6	LA TECNOLOGIA CHE SALVA LE VITE	57
6.1	UNA TECNOLOGIA INDOSSABILE MULTIPARAMETRICA.....	58
	CONCLUSIONI.....	62
	RINGRAZIAMENTI.....	63
	BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA	64

INTRODUZIONE

La continua evoluzione della tecnologia porta con sé innumerevoli benefit nella vita quotidiana dell'uomo. I macchinari industriali per facilitare i processi produttivi, la domotizzazione delle case, la guida autonoma delle auto e, ancor più importante, il monitoraggio nel tempo e nello spazio dei parametri vitali e dei principali biomarcatori, sono solo semplici esempi dell'Internet of Things.

Grazie ai recenti sviluppi in ambito tecnologico si sta sempre più assistendo alla possibilità di applicare, anche su scale demografiche molto ampie, lo studio della salute dell'uomo nonché il mezzo per grandi azioni di prevenzione sulla vita del singolo essere.

Nella società odierna, è fortemente sottolineata l'importanza del concetto di prevenzione. Tuttavia, le scarse possibilità di accesso ai servizi, i lunghi tempi di attesa per accedere alle strutture sanitarie, la mancanza di tempo, viste le società sempre più frenetiche, e la carente cultura della prevenzione danno evidenza che la stessa debba avvenire tramite azioni quotidiane: non solo con la divulgazione di informazioni, non solo cercando di sensibilizzare le persone ma mettendo a disposizione oggetti portatili e indossabili (e.g. point-of-care, wearables) che possano accompagnare la persona nella sua quotidiana regolarità e dare indicazioni alla stessa sul proprio stato di salute nonché sulle possibili azioni correttive per migliorarsi.

In aggiunta a questo, un'importante crescita sarebbe rappresentata dalla costruzione di database organizzati contenenti questa enorme mole di dati (i.e. BIG DATA) per la ricerca e lo sviluppo del benessere collettivo. Essi permetterebbero di gestire al meglio tutte le informazioni, rispettando la privacy dei pazienti, e permetterebbero di analizzare i dati in modo più rapido ed efficace.

L'elaborato affronta prima di tutto un'analisi delle tecnologie disponibili ad oggi e si propone, inoltre, di discutere le principali tendenze a cui la ricerca sta aspirando per il futuro in ambito di prevenzione e protezione delle persone e della loro salute.

Nel presentare questa panoramica, in aggiunta, si approfondirà la classificazione dei sensori sulla base del tipo di connessione, del tipo di alimentazione richiesta e dei parametri da loro misurati.

Tra essi verranno nello specifico approfonditi i sensori che misurano i principali parametri vitali (e.g. frequenza cardiaca, pressione sanguigna, frequenza respiratoria e la temperatura corporea), sensori per il monitoraggio del movimento, sensori per il monitoraggio della composizione corporea ed, infine, i sensori per il monitoraggio di marcatori biochimici,

Verrà, inoltre, approfondito come l'interazione tra sensori, a formare un multi-sensore, contribuisca fortemente ad estrapolare dati importanti per la classificazione dello stato di salute della persona.

A concludere, verrà discusso come nel futuro questi sensori, applicati alla vita quotidiana degli anziani, e non solo, possano portare un contributo significativo per la pronta diagnosi di situazioni critiche e per aumentare l'aspettativa di vita delle persone grazie ad un importante ruolo di prevenzione nonché grazie ad eventuali segnali di allerta che ci verranno forniti dai sensori stessi nel momento in cui alcuni parametri risultino essere alterati.

CAPITOLO PRIMO

1 DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE DEI SENSORI

In termini generali, senza per ora entrare nell'ambito biomedico, un sensore è il primo elemento di una catena di misura. Si tratta di un dispositivo in grado di rilevare dati fisici dall'ambiente circostante e trasmetterli ad un sistema di controllo. Il sensore, quindi, interagisce direttamente con il sistema misurato e la sua funzione è quella di acquisire in ingresso una grandezza fisica, o chimica, ed esprimere in uscita una grandezza di altro tipo. Tale grandezza in uscita viene poi elaborata e trasmessa ad uno strumento di misura per la successiva analisi dei dati.

La scelta del sensore più appropriato dipende fortemente dalla specifica applicazione e dalle caratteristiche della grandezza fisica che si vuole misurare: è, quindi, importante classificare i sensori per conoscerne le caratteristiche metrologiche principali e poterli applicare in modo adeguato.

La classificazione dei sensori può essere fatta in base a vari criteri, sia generali che specifici per un campo applicativo.

Osservando i sensori da una prospettiva generale, senza scendere in uno specifico campo applicativo, le principali macro-classificazioni, che possono essere effettuate, utilizzano come criteri il tipo di connessione o l'alimentazione richiesta.

Suddividendo i sensori sulla base del tipo di connessione, la principale distinzione che si ottiene è data da:

- A. Sensori a Contatto
- B. Sensori Senza Contatto

Come sottolineato dalla definizione stessa, la differenza tra le due classi viene fatta semplicemente considerando se il sensore ha la necessità di avere un contatto fisico o meno con l'oggetto target della misura.

Nel caso dei sensori biomedici, la classificazione dei sensori a contatto generalmente comprende una sotto-categorizzazione tra "Non Invasivi", che prelevano il segnale dal paziente senza causargli traumi, lesioni o alterazioni dei suoi parametri vitali, e "Invasivi", che invece necessitano di un posizionamento all'interno dell'organismo e, quindi, possono alterare o modificare lo stato del paziente soggetto all'analisi con la possibilità di aggravare lo stato di salute dello stesso.

Altra macro-classificazione generale, che possiamo ottenere utilizzando come criterio il tipo di alimentazione richiesta, è data da:

- A. Sensori Attivi
- B. Sensori Passivi

Nello specifico questa distinzione si basa sull'interazione tra il misurando e il sensore che prende necessariamente la forma di uno scambio di energia. L'energia ricevuta dal dispositivo può, infatti, dare effetti di due tipi:

- A. "Effetto attivo" nel quale il sensore effettua una conversione di energia tra la fase di rilevazione e quella di trasmissione
- B. "Effetto Passivo" nel quale il sensore modifica una sua proprietà fisica per effetto dell'energia ricevuta

Altre e più specifiche classificazioni dei sensori vengono generalmente proposte ogni qualvolta si affronti uno specifico ambito applicativo. Focalizzandosi, quindi, sullo specifico ambito preso in esame da questo elaborato, ovvero il monitoraggio di parametri del corpo umano, una classificazione esaustiva può essere fatta con sulla base dei parametri fisici che il sensore misura e, quindi, classificando gli stessi sul tipo di monitoraggio che eseguono.

In dettaglio, la micro-classificazione che otteniamo è data da:

- A. Sensori per il monitoraggio di Parametri Vitali
- B. Sensori per il monitoraggio del Movimento
- C. Sensori per il monitoraggio della Composizione Corporea
- D. Sensori per il monitoraggio di Marcatori Biochimici

Nei capitoli successivi, verrà approfondita ciascuna categoria di sensori riportati nella micro-classificazione dando rilevanza alla tipologia di segnale trattato, ai metodi di trasduzione del segnale, alle principali modalità di acquisizione e post-processing nonché sottolineando l'importanza del monitoraggio di ciascun parametro.

CAPITOLO SECONDO

2 SENSORI PER IL MONITORAGGIO DI PARAMETRI VITALI

Per parametri vitali si intendono i segni che esprimono lo stato delle funzioni vitali necessarie o pertinenti alla vita del soggetto. In particolare, questi forniscono indizi sul funzionamento cardiocircolatorio, respiratorio, nervoso e metabolico dell'organismo. Di conseguenza, i sensori di monitoraggio per parametri vitali si occupano dell'acquisizione delle seguenti funzioni vitali:

- A. Frequenza Cardiaca o Heart Rate
- B. Pressione Sanguigna o Blood Pressure
- C. Frequenza Respiratoria o Breath Rate
- D. Temperatura Corporea o Body Temperature

2.1 FREQUENZA CARDIACA

La frequenza cardiaca, in inglese "Heart Rate", è la velocità delle contrazioni o pulsazioni del cuore misurate dal numero di battiti al minuto (bpm). La variazione della frequenza cardiaca dipende da diverse condizioni fisiologiche: la necessità dei tessuti di assorbire maggiore quantità di ossigeno o di eliminare anidride carbonica, l'attività fisica, il sonno, lo stress e le malattie sono tutti semplici esempi di fattori che influiscono.

Generalmente la frequenza cardiaca si misura in una condizione in cui il paziente è a riposo, quindi in assenza di sforzo fisico, quando il cuore pompa la quantità minima di sangue necessaria a rifornire di ossigeno i tessuti dell'organismo. [1] Una generale nonché prima classificazione della condizione di salute del paziente può essere fatta mettendo a confronto l'età del paziente con la frequenza cardiaca associata (bpm). [2]

Tabella 1. Confronto tra l'età dei soggetti con la frequenza cardiaca associata. [2]

	Intervalli di Età					
	18-25	26-35	36-45	46-55	56-65	65+
Atleta	40-52	44-50	47-53	49-54	51-56	52-55
Eccellente	56-61	55-61	57-62	58-63	57-61	56-61
Buono	62-65	62-65	63-66	64-67	62-67	62-65
Sopra la media	66-69	66-70	67-70	68-71	68-71	66-69
Media	70-73	71-74	71-75	72-76	72-75	70-
Sotto la media	74-81	75-81	76-82	73-83	76-81	74-79
Non buono	82+	82+	83+	84+	82+	80+

2.1.1 IMPORTANZA DEL MONITORAGGIO

I valori della frequenza cardiaca possono essere influenzati da diversi fattori, tra cui il livello di attività del paziente. La frequenza di una persona attiva, infatti, può risultare inferiore alla media poiché il cuore è in condizioni ottime e non deve, quindi, lavorare eccessivamente per permettere un'adeguata ossigenazione: in alcuni soggetti è possibile raggiungere frequenze fino a 40 bpm. Al contrario, le persone meno attive avranno una frequenza più elevata, compresa tra i 60 bpm e 100 bpm, dato che il cuore dovrà sforzarsi maggiormente per ossigenare l'organismo. Altri fattori che influenzano i valori misurati sono il peso corporeo, le malattie, l'assunzione di farmaci e la temperatura corporea: l'aumento della temperatura corporea, infatti, causa un aumento della frequenza cardiaca.

Il controllo della frequenza cardiaca risulta fondamentale al fine di monitorare lo stato di salute del paziente e quindi prevenire e prevedere malattie cardiovascolari. La rilevazione di alterazioni della regolarità del battito o della frequenza registrate durante monitoraggi continui permette infatti di diagnosticare quadri clinici patologici.

Le variazioni della frequenza cardiaca forniscono informazioni sullo stile di vita di una persona, come i livelli di stress o la qualità del sonno. Un grande esempio è dato dai numerosi studi effettuati nei quali è stata dimostrata la correlazione tra pazienti con apnee notturne e le malattie cardiovascolari che potrebbero colpirli. Una delle patologie più gravi che è stata riscontrata riguarda le aritmie cardiache: possono essere rilevate tramite un'analisi accurata della frequenza cardiaca durante la notte, la quale risulterà aumentare, anziché diminuire, a causa della ripetuta cessazione di flusso d'aria durante il sonno e la conseguente diminuzione di ossigenazione ai tessuti. Per coloro, quindi, che soffrono di apnee notturne, il controllo della frequenza cardiaca è prezioso. [1]

Ulteriore esempio è dato da una ricerca australiana condotta su migliaia di pazienti affetti da patologie cardiovascolari, la quale conferma che la frequenza cardiaca è un parametro molto importante da associare al rischio di infarto. La ricerca è stata pubblicata sul sito web "National Library of Medicine" nel 2008 ove sono stati riportati i dati più significativi della ricerca.

Dallo studio emerge fortemente che i pazienti con frequenza cardiaca di 70 bpm, o superiore, presentavano un aumento del rischio di morte cardiovascolare. In aggiunta, per ogni aumento di 5 bpm, i dati descrivono le seguenti complicazioni:

- A. Aumenti di morte cardiovascolare pari all'8%
- B. Aumenti di ricoveri in ospedale per insufficienza cardiaca pari al 16%
- C. Aumenti di ricoveri in ospedale per infarto del miocardio pari al 7%

Di conseguenza, nei pazienti con frequenza cardiaca elevata (superiore a 70 bpm) si identifica un aumento del rischio di patologie cardiovascolari come scompensi cardiaci ed esiti associati ad eventi coronarici. [3]

2.1.2 DESCRIZIONE DEL SEGNALE

Il cuore ha un suo sistema elettrico interno, attraverso il quale viaggiano gli impulsi per far contrarre le sue fibre muscolari. È formato da quattro cavità: atrio destro, atrio sinistro, ventricolo destro, ventricolo sinistro e da un tessuto muscolare: il miocardio, il quale ha la capacità di generare e condurre autonomamente gli impulsi elettrici per la successiva contrazione di atri e ventricoli. L'origine dei segnali elettrici è il nodo seno atriale, o nodo S-A, che ha il compito di scandire le corrette frequenze di contrazione cardiaca in modo da garantire un ritmo normale, detto anche ritmo sinusale. Il segnale, poi, attraversa l'atrio destro e l'atrio sinistro, causandone le contrazioni, che

spingono il sangue all'interno delle due cavità inferiori, i ventricoli. Il segnale elettrico continua nei ventricoli attraverso la via del nodo atrio-ventricolare, o nodo A-V, e poi nel tessuto che separa i due ventricoli, chiamato “Fascio di His”. Il segnale scende, poi, nella branca destra e nella branca sinistra, presenti nei ventricoli. Quando il segnale raggiunge le branche, stimola i ventricoli a contrarsi e a pompare sangue nei polmoni e a tutto il corpo, completando il ciclo del battito cardiaco. [4]

Un metodo di misurazione della frequenza cardiaca è dato dall'esame dell'ECG. Nell'ECG, il segnale assume valori in ampiezza e frequenza secondo gli intervalli riportati in *Tabella 2*.

Tabella 2: Intervalli di frequenza e ampiezza del segnale elettrocardiografico

Ampiezza [mV]	Frequenza [Hz]
0.1 ÷ 4	0.01 ÷ 250

Da un'analisi più dettagliata, inoltre, verrà evidenziato come il segnale dell'ECG sia un segnale quasi deterministico, ovvero con alcuni parametri moderatamente e lentamente variabili, e periodico.

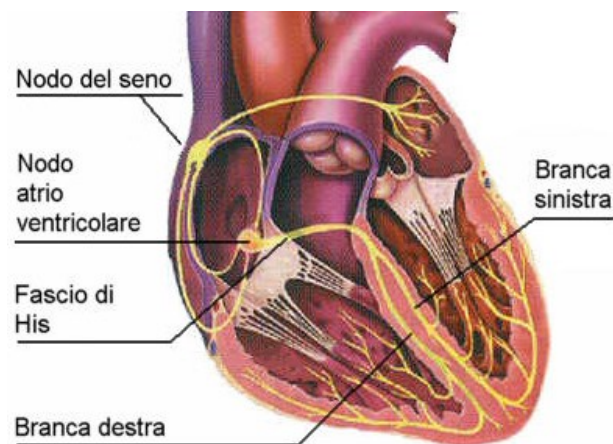


Figura 1: Immagine dell'innervazione del muscolo cardiaco [5]

2.1.3 METODI DI ACQUISIZIONE E MISURA TRAMITE ECG

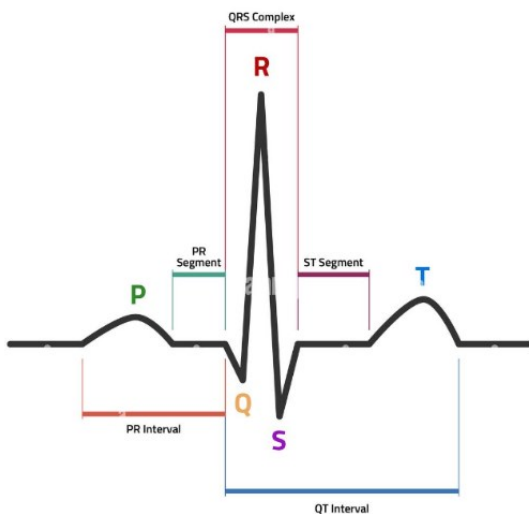
Il monitoraggio della frequenza cardiaca può essere eseguito tramite l'elettrocardiogramma, o ECG, che è un esame diagnostico che prevede l'utilizzo di un elettrocardiografo, il quale è un dispositivo computerizzato che, attraverso una serie di elettrodi di superficie, registra la funzione cardiaca e la traduce graficamente su un monitor o su un foglio di carta millimetrata. Il grafico ottenuto dopo la

registrazione è detto “tracciato”, sul quale si può evidenziare la presenza di onde, il cui comportamento è fondamentale per interpretare lo stato di salute del cuore.

L'elettrocardiografo è dotato di un voltmetro registratore e di fili elettrici, che collegano lo strumento al paziente tramite degli elettrodi posizionati sulla cute, i quali captano i segnali elettrici del cuore e li trasmettono, tramite i fili, all'elettrocardiografo. [6]

Il metodo che si utilizza si basa sulla misurazione dei picchi di elettricità generati dal cuore ad ogni pulsazione; il protagonista di questo meccanismo è il potenziale d'azione, creato dalle contrazioni della parete cardiaca, che diffonde correnti elettriche dal cuore in tutto il corpo. Le correnti elettriche di diffusione creano diversi potenziali in punti del corpo, che possono essere percepiti dagli elettrodi posizionati sulla pelle. Gli elettrodi sono trasduttori biologici costituiti da materiali metallici e sali. Il numero di elettrodi utilizzati generalmente in questo esame è 10: quattro vengono posizionati sugli arti e sei sul torace, nella regione precordiale. [7]

Il tracciato ECG di un paziente sano può essere visualizzato in figura e presenta cinque onde caratteristiche: PQRST.



- P: onda di depolarizzazione degli atri
- QRS: onda di depolarizzazione dei ventricoli e ripolarizzazione degli atri
- T: onda di ripolarizzazione dei ventricoli

Figura 2: Tracciato ECG di un paziente sano [8]

Nella fase di acquisizione del segnale ECG, vista la presenza di rumori esterni ad alta frequenza, delle interferenze di modo normale a 50-60Hz e delle tensioni di modo comune, si riscontrano dei problemi poiché l'ampiezza di tale segnale è generalmente intorno a 1mV picco-picco. In questa situazione gli elettrodi biomedicali hanno un'impedenza di contatto molto elevata e il segnale da registrare ha un'ampiezza molto piccola. Per questo motivo è necessario l'amplificatore da strumentazione (INA) che presenta un'elevata impedenza di ingresso che permette di evitare che si instauri un effetto di carico e una conseguente distorsione del segnale misurato. In alcuni casi vengono applicati dei filtri digitali contro disturbi di rete, tremore muscolare e artefatti da movimento. In particolar modo è necessario prestare elevata attenzione ai rumori dovuti al movimento poiché cambiano l'interfaccia

tra pelle ed elettrodo. In aggiunta, anche le contrazioni muscolari, i picchi elettromiografici, la respirazione, il rumore termico, le interferenze elettromagnetiche (EMI) e il rumore proveniente da altri componenti elettronici possono accoppiarsi all'ingresso. [9]

2.1.4 MISURAZIONE IN MOVIMENTO

L'ECG, in generale, è il metodo più efficace per analizzare la frequenza cardiaca ma, visti i disturbi sopra elencati, non è molto affidabile durante il movimento. Per questo motivo è stata implementata una nuova tecnologia basata su sensori ottici, chiamata FOTOPLETISMOGRAFIA: è una tecnologia che si serve di sensori ottici per misurare i cambiamenti nei diodi emettitori di luce che vengono trasmessi attraverso la superficie della pelle e riflessa dai tessuti umani per rilevare cambiamenti volumetrici della circolazione sanguigna. Questi possono utilizzare diversi colori della luce ma, la maggior parte dei dispositivi, utilizza sensori di luce verde poiché si servono di lunghezze d'onda più brevi e sono più resistenti agli artefatti da movimento. [10]

2.2 PRESSIONE SANGUIGNA

La pressione sanguigna, o in inglese blood pressure, è la forza con cui il sangue viene spinto dalla pompa cardiaca nei vasi; prende il nome di pressione arteriosa (PA) se si tratta di arterie, o di pressione venosa se si tratta di vene. Più è alta la pressione e maggiore è il lavoro che deve compiere il cuore. La pressione arteriosa (PA) dipende da due fattori:

- i. “Gittata cardiaca” ovvero il volume di sangue che il ventricolo sinistro spinge in aorta in un certo tempo;
- ii. “Resistenza” ovvero la resistenza al flusso data dai vasi

Poiché l'immissione del sangue nelle arterie avviene in maniera discontinua, la pressione arteriosa oscilla continuamente visualizzando valori diversi. Si parla dunque di:

- i. “Pressione arteriosa sistolica (PAS)” ovvero la pressione “massima” ottenuta dal massimo flusso sanguigno emesso ad ogni contrazione del cuore nella fase di sistole
- ii. “Pressione arteriosa diastolica (PAD)” ovvero la pressione “minima” ottenuta dal periodo di riposo del cuore, ossia la diastole

Vengono misurate entrambe in millimetri di mercurio (mmHg) ed i loro valori, per essere valutati ottimali, devono rientrare negli intervalli descritti in *Tabella 3*. [11]

Tabella 3: Intervalli di pressione sistolica e diastolica.

Categoria	Pressione sistolica (mmHg)	Pressione diastolica (mmHg)
Ottimale	<120	<80
Normale	120-129	80-84
Normale-Alta	130-139	85-89

2.2.1 IMPORTANZA DEL MONITORAGGIO

La Pressione Arteriosa è uno dei parametri vitali: una PA alterata a lungo termine comporta danni ai vasi e alla circolazione. Quando i valori pressori di sistolica e/o di diastolica superano i 140 (per la massima) e/o i 90 (per la minima), si parla di ipertensione arteriosa: a soffrire di ipertensione si stima che siano circa il 18% degli italiani.

Condizioni di ipertensione rappresentano il fattore di rischio più importante per ictus, infarto del miocardio, aneurismi, insufficienze renali e malattie legate all'invecchiamento (disturbi della memoria, disabilità). Ciò che rende maggiormente problematica la patologia dell'ipertensione è il fatto che spesso solo il 30% dei soggetti affetti è consapevole di avere questa criticità, mentre il 70% ne viene a conoscenza soltanto a seguito di ulteriori complicanze o quando si sono già instaurati danni a carico di altri organi. Per queste ragioni risulta fondamentale fornire ai pazienti la possibilità di monitorare in modo continuo questo parametro per consentire una diagnosi precoce, quanto efficace, per limitare o prevenire i danni conseguenti. [12]

Secondo la classificazione riportata nelle Linee guida 2018 dell'European Society of Cardiology (ESC) e dell'European Society of Hypertension (ESH) i valori critici di pressione arteriosa sono dati dagli intervalli descritti in *Tabella 4*.

Tabella 4: Classificazione dell'ipertensione arteriosa secondo le Linee guida 2018 ESC/ESH

Categoria	Pressione sistolica (mmHg)	Pressione diastolica (mmHg)
Ipertensione di grado 1	140-159	90-99
Ipertensione di grado 2	160-179	100-109
Ipertensione di grado 3	≥ 180	≥ 110
Ipertensione sistolica isolata	≥ 140	≤ 90

2.2.2 DESCRIZIONE DEL SEGNALE

Grazie alle Linee Guida della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa sulla Misurazione della Pressione Arteriosa stabilite nel 2007 è possibile definire con maggiore esattezza i parametri in materia di valori, strumenti da utilizzare, metodologie e tecniche.

In commercio è possibile trovare diversi modelli di misuratore di pressione e possiamo suddividere i diversi strumenti in funzione della loro modalità di funzionamento: misuratori di pressione manuali e misuratori di pressione elettronici ed automatici. Il misuratore di pressione manuale è un apparecchio molto utilizzato in ambito sanitario: due esempi sono il Misuratore di Pressione a mercurio e il Misuratore di Pressione aneroide (sfigmomanometro aneroide). Sono anche disponibili altri tipi di misuratore della pressione arteriosa, molto più comodi e utilizzabili da chiunque, tra cui il misuratore di pressione da polso. [13]

Negli strumenti, che permettono di misurare la pressione sanguigna, vi sono dei sensori che sono in grado di convertire la grandezza fisica in un segnale elettrico, il quale può essere acquisito, elaborato e visualizzato dallo strumento stesso.

L'evoluzione della tecnologia in ambito biomedico ha permesso di effettuare numerosi studi riguardanti la metodologia di acquisizione del segnale e il tipo di sensore che viene utilizzato. L'obiettivo che ci si pone è quello di rendere i dispositivi meno invasivi possibile e dotati di sensori che permettono di acquisire un segnale accurato e attendibile. Un sensore di pressione è uno strumento costituito da un elemento di rilevazione della pressione che determina la pressione reale applicata al sensore (utilizzando principi di funzionamento diversi) e da alcuni componenti che convertono tali informazioni in un segnale in uscita. È quindi in grado di convertire energia meccanica in energia elettrica: per questo motivo il sensore viene classificato come "sensore attivo". [14]

2.2.3 METODI DI MISURA, ACQUISIZIONE E POST-PROCESSING

Esempio dell'evoluzione della tecnologia è dato dalla produzione di dispositivi fissi basati su polsini per il monitoraggio diretto, continuo e non invasivo della PA in vari campi medici. Questi dispositivi si basano sulla tecnica di scarico vascolare (VUT), il quale misura la PA e ne ricava la forma d'onda controllando il meccanismo del polsino in combinazione con PPG (Fotopleletismografia).[16]

In questi strumenti di misura viene generalmente utilizzato il sensore di pressione piezoelettrico PZT, il quale integra al suo interno un cristallo piezoelettrico ed è adatto per misurare variazioni di pressione molto rapide. In aggiunta al cristallo piezoelettrico, è possibile incorporare un sensore PPG collegato al rispettivo circuito di condizionamento del segnale.

Il sensore PZT viene posizionato e, quindi, legato al polso dell'utente senza alcun elemento sottostante: ciò garantisce che la distensione arteriosa sia correttamente indotta sul sensore stringendo il cinturino da polso. Nel frattempo, la sonda portatile, realizzata con un sensore PPG, consente il posizionamento stabile del pollice durante il monitoraggio. Il circuito per il sensore PZT è separato dagli altri componenti per amplificare inizialmente l'uscita PZT e anche filtrare il rumore del segnale. Il sensore PZT ha un circuito aggiuntivo, che amplifica il segnale di rilevamento e rimuove anche il rumore prima di ulteriori operazioni. Per quanto riguarda il sensore PPG, vi è un circuito di filtraggio passa-alto con una frequenza di taglio di 0,17 Hz che elimina la potenziale deriva del segnale nel sistema.

Sulla base del sistema di monitoraggio dinamico non invasivo di HR e BP, utilizzando un sensore PZT e PPG, è possibile, quindi, ottenere delle misurazioni precise. [17]

2.3 FREQUENZA RESPIRATORIA

La respirazione è un processo fisiologico vitale per gli esseri umani, svolto per garantire un adeguato apporto di ossigeno ai tessuti, nonché lo smaltimento dell'anidride carbonica prodotta dal metabolismo cellulare. Il respiro è caratterizzato da due fasi principali: l'inspirazione e l'espirazione, che insieme costituiscono l'"atto respiratorio". La frequenza respiratoria a riposo, in condizioni normali, è valutata come il numero di atti respiratori compiuti dal paziente nell'arco di tempo di un minuto.

Negli adulti l'atto respiratorio ha una durata compresa tra i 3 e i 4 secondi ed è suddiviso in:

- A. “Inspirazione”, della durata di circa 1.5 secondi
- B. “Espirazione” della durata di circa 3 secondi
- C. Una “pausa breve” che intercorre tra l’una e l’altra della durata di circa 0.5 secondi

La respirazione definita “normale” è un meccanismo involontario e deve essere regolare per “ritmo” e per “profondità”; il primo parametro indica la regolarità degli atti respiratori, da cui possiamo descrivere il respiro come regolare o irregolare; il secondo parametro viene accertato osservando i movimenti della gabbia toracica, infatti il respiro può essere considerato: normale, superficiale, profondo o assente. [18]

Il ritmo di base della respirazione è controllato da neuroni situati in una zona del sistema nervoso centrale detta tronco encefalico.

La respirazione avviene, normalmente, in modo autonomo. I movimenti respiratori dipendono, infatti, dal sistema nervoso centrale che regola la contrazione dei muscoli intercostali e del diaframma. I centri nervosi che intervengono a regolare il ritmico alternarsi degli atti inspiratori ed espiratori si trovano al di sotto della corteccia cerebrale. L’area da cui partono gli impulsi nervosi inviati ai muscoli respiratori è detta centro respiratorio ed è costituita da gruppi di neuroni, localizzati sia nel bulbo che nel ponte, i quali controllano: [19]

- A. Il ritmo respiratorio in condizioni di riposo
- B. La respirazione forzata volontaria
- C. La frequenza della respirazione
- D. La profondità del respiro.

Poiché i muscoli respiratori sono muscoli striati, volontari, possiamo modificare volontariamente la nostra respirazione: il controllo volontario della respirazione parte dalla corteccia cerebrale. Il centro respiratorio, automatico, è situato nel tronco cerebrale; esso adegua la profondità e la frequenza del respiro alle esigenze dell’organismo. Esso è sensibile alle variazioni della pressione parziale di anidride carbonica (pCO_2) nel sangue: se aumenta la pCO_2 , aumenta la profondità e la frequenza degli atti respiratori; se diminuisce la pCO_2 , la respirazione si fa meno profonda e meno frequente. [20]

Nella *Tabella 5* vengono riportati i valori standard, ovvero a riposo, di frequenza respiratoria di persone a diverse età.

Tabella 5: Valori standard di frequenza respiratoria associati agli intervalli di età.

Persona	N° atti respiratori al minuto
Bambino (0-6 mesi)	30-60
Bambino (6-12 mesi)	24-30
Bambino (1-5 anni)	20-30
Bambino (6-11 anni)	12-20
Adolescente (>12 anni)	12-18
Adulto	16-20

Eventuali alterazioni del respiro possono segnalare la presenza di condizioni patologiche, che necessitano di una valutazione medica specialistica. [18]

2.3.1 IMPORTANZA DEL MONITORAGGIO

Spesso viene messo in secondo piano il monitoraggio della frequenza respiratoria, che risulta essere, invece, un parametro molto rilevante. A seconda della natura dell'alterazione della frequenza è, infatti, possibile capire lo stato di salute del paziente.

L'alterazione della frequenza respiratoria è fisiologica, durante attività che richiedono un certo sforzo, mentre è patologica nei casi in cui si presenta in assenza di attività; è accompagnata dall'aumento dei battiti cardiaci, dall'affaticamento, dalla "fame d'aria" e da dispnea (sintomo caratterizzato da respirazione affannosa, difficoltosa). È possibile classificare due comportamenti molto comuni che riguardano la frequenza respiratoria: la diminuzione e l'aumento della stessa in casi patologici o fisiologici.

Con il termine "Bradipnea" si indica una diminuzione della frequenza degli atti respiratori al di sotto dei valori considerati normali (nell'adulto si parla di bradipnea al di sotto di 16 respiri al minuto).

La Bradipnea può essere:

- A. "Fisiologica", cioè non legata a disturbi o malattie, come ad esempio quando il soggetto risulta estremamente rilassato, oppure in caso di atleti molto allenati a sostenere sforzi prolungati

- B. “Patologica”, cioè diretta conseguenza di malattie (cardiache, endocrine, respiratorie, neurologiche), assunzione di droghe, intossicazione acuta da alcool, farmaci, ostruzione delle vie aeree, lesioni del centro respiratorio (ictus cerebrale, traumi cranici) e da molte altre condizioni

Con il termine “Tachipnea” si indica un aumento della frequenza respiratoria, oltre i limiti considerati normali (che nell’adulto corrispondono a 20 atti respiratori al minuto)

La Tachipnea può essere:

- A. “Fisiologica”, principalmente correlata all’attività fisica
- B. “Patologica”, dovuta a moltissime condizioni tra cui principalmente patologie cardiovascolari, patologie respiratorie, malattie neurologiche, malattie psichiatriche, farmaci, nonché stati febbrili, dolori addominali severi, stress

Un numero crescente di studi suggerisce che la frequenza respiratoria è una variabile fondamentale da monitorare in diversi campi. In ambito sanitario, è un segno vitale che fornisce informazioni sul deterioramento clinico, predice l'arresto cardiaco e supporta la diagnosi di polmonite grave. [18]

L'importanza di questi risultati non si limita alle strutture sanitarie, ma si estende al monitoraggio domiciliare dei pazienti a rischio. Infatti, l'arresto cardiaco extraospedaliero è una delle principali cause di morte cardiaca in tutto il mondo e il monitoraggio respiratorio può aiutare la previsione o la gestione precoce di tale evento.

Lo sviluppo tecnologico nel campo dei sensori e delle tecniche per misurare la frequenza respiratoria è in crescita esponenziale e sono attualmente disponibili una serie di soluzioni. L'interesse sempre crescente per le soluzioni tecnologiche per il monitoraggio respiratorio si manifesta nel numero di recenti revisioni pubblicate sull'argomento. Queste revisioni descrivono lo stato dell'arte nello sviluppo di sistemi di misurazione per il monitoraggio della frequenza respiratoria e di altre variabili ventilatorie.

2.3.2 DESCRIZIONE DEL SEGNALE

Il segnale della frequenza respiratoria è un segnale quasi deterministico, in quanto, la sua forma d'onda ha un andamento costituito da parametri variabili.

Il segnale assume valori in ampiezza e frequenza secondo gli intervalli riportati in *Tabella 6*.

Tabella 6: Intervalli di ampiezza e frequenza del segnale respiratorio

Ampiezza [resp/min]	Frequenza [Hz]
2-50	0.1 ÷ 10

Alcuni ricercatori hanno dimostrato che è possibile misurare sia la frequenza respiratoria che il volume polmonare utilizzando un sensore di deformazione indossabile monouso.

Sono stati reclutati otto soggetti e, sulla base delle analisi del movimento che sono state effettuate, sono stati realizzati dei grafici rappresentativi della resistenza misurata dai sensori di deformazione sulla cassa toracica (in alto) e sull'addome (al centro) tracciati con il volume respiratorio simultaneo. I grafici vengono visualizzati in *Figura 3*. Le resistenze dei sensori, sulla cassa toracica e sull'addome, sono state riportate nel terzo grafico. [22]

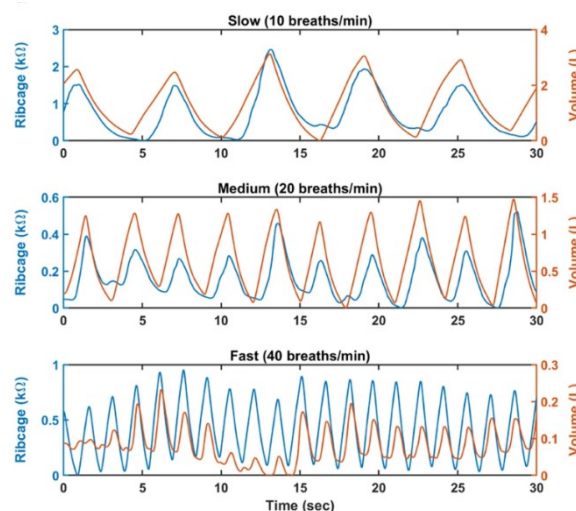


Figura 3: grafici rappresentativi della resistenza misurata dai sensori sulla cassa toracica (in alto), sull'addome (in centro), la sovrapposizione dei segnali delle resistenze (in basso).

Sono stati analizzati i dati a frequenze di esercizio diverse tra i vari soggetti (e.g. 4.8 km/h, 9.7 km/h e 12.9 km/h) e, nonostante questa diversificazione, i sensori di deformazione e il posizionamento dell'accelerometro sono stati mantenuti coerenti tra i vari soggetti; infatti, nonostante fossero in

movimento, i sensori di deformazione erano ancora in grado di misurare lo spostamento della cassa toracica, dell'addome e del volume respiratorio durante la respirazione.

È stato utilizzato un filtro passa basso per rimuovere l'artefatto da movimento, che ha una frequenza più elevata, dai dati del sensore di deformazione: attività a frequenze più elevate determinavano un aumento degli artefatti, tuttavia, i sensori di deformazione erano ancora in grado di misurare il movimento del busto dalla respirazione. [22]

Esistono altri metodi per la misurazione continua, o non, della frequenza respiratoria; l'approccio più utilizzato è la misurazione dei movimenti dovuti alla respirazione utilizzando una fascia toracica o un dispositivo pneumografico basato sull'impedenza. Tuttavia, esistono anche algoritmi che derivano la frequenza respiratoria in modo non invasivo da altri biosegnali.

È stato dimostrato che l'ampiezza del complesso QRS è modulata dai movimenti del torace durante la respirazione, il che si traduce in una variazione dell'ampiezza del picco R che è fortemente correlato con il segnale respiratorio effettivo. Da questo segnale si può stimare la frequenza respiratoria utilizzando una vasta gamma di algoritmi: i metodi più comunemente usati sono la Fast-Fourier Transform (metodo FFT) e il metodo zero-crossing. Il primo stima il segnale dalla componente di frequenza più forte dell'atto respiratorio, mentre il secondo si basa sulla determinazione della durata media di ogni respiro. [23]

2.3.3 METODI DI TRASDUZIONE, ACQUISIZIONE E POST PROCESSING DEL SEGNALE

Esistono diversi metodi per valutare la salute respiratoria dei pazienti. I metodi più comuni sono i test di funzionalità polmonare (PFT) che vanno dalla semplice spirometria, che può essere utilizzata per valutare il flusso d'aria di un paziente, alla pletismografia completa utilizzata per valutare il volume polmonare. Altri metodi includono il prelievo di sangue arterioso e la capacità di diffusione.

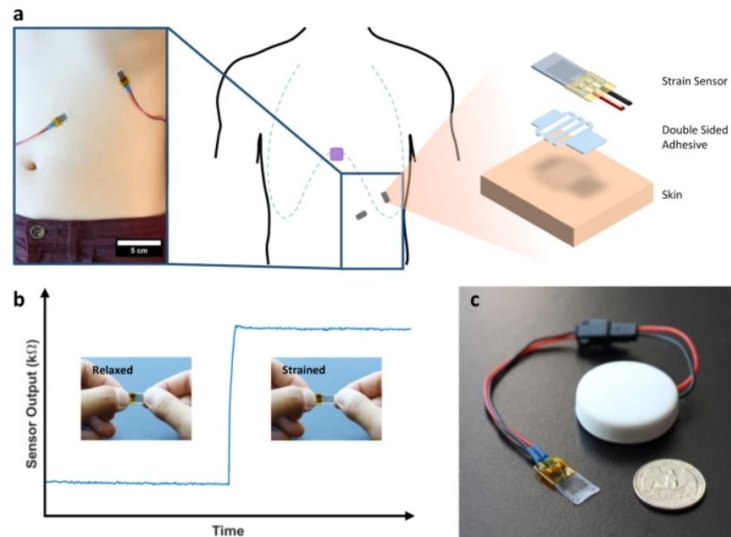


Figura 4: Dimostrazione di applicazione del sensore di deformazione indossabile.

Sebbene questi metodi siano efficaci nel valutare la salute respiratoria di un paziente, in un momento specifico e in un ambiente di laboratorio, essi non possono monitorare continuamente lo stato respiratorio di un paziente in ambienti quotidiani e domestici; sulla base di questo, il sensore di deformazione indossabile monouso sopra-descritto è una valida soluzione per il monitoraggio della frequenza respiratoria.

Il sensore indossabile, posizionato sull'addome e sulla gabbia toracica, si avvale di un partitore di tensione con resistore da $4,7 \text{ k}\Omega$ per misurare la resistenza del sensore tramite un'unità di acquisizione Bluetooth. [22]

A seguito dell'utilizzo del sensore è possibile elaborare ed analizzare i dati ricevuti tramite l'utilizzo di Matlab. La lettura della resistenza dal sensore di deformazione è stata, come prima cosa, filtrata utilizzando un filtro passa basso con una frequenza di taglio di 20 Hz. La tensione in uscita dal sistema (V_{\max}) è stata filtrata per rimuovere i picchi di tensione; in seguito, i dati sono stati moltiplicati per una costante di correzione per ottenere il flusso d'aria. Successivamente, per tenere conto dell'isteresi del sensore, è stato utilizzato automaticamente uno script Matlab per rimuovere i grandi salti di resistenza dovuti alla grande variazione di ampiezza. [22]

Nella maggior parte delle misurazioni effettuate durante la respirazione vi sono, tuttavia, delle componenti del segnale aggiuntive: le interferenze. Quest'ultime, nel segnale di respirazione stimata, possono portare a deviazioni nella frequenza respiratoria stimata.

A tal proposito, può essere utilizzato un metodo che consente una stima della frequenza respiratoria meno soggetta a interferenze: i segnali respiratori, derivanti sia dall'ECG che da una fascia toracica,

sono stati valutati rispetto ai metodi di stima della frequenza respiratoria basati sulla Fast-Fourier Transform e sullo zero-crossing.

Per valutare il metodo sono state effettuate delle registrazioni simultanee di ECG (della durata di 30 minuti ciascuna) e della respirazione. Il primo passaggio che viene eseguito consiste nell'estrazione del segnale respiratorio dal segnale ECG: a tale scopo, viene utilizzato un algoritmo Hamilton-Tompkins per rilevare tutti i complessi QRS nel segnale ECG. Successivamente, viene calcolata l'ampiezza del picco R-S, che fornisce una stima robusta dell'ampiezza del segnale rispetto alla baseline. Queste ampiezze estratte vengono poi interpolate per ottenere il segnale respiratorio con la stessa frequenza di campionamento del segnale ECG. A parte uno sfasamento, c'è un'elevata correlazione tra il segnale estratto e il segnale di riferimento.

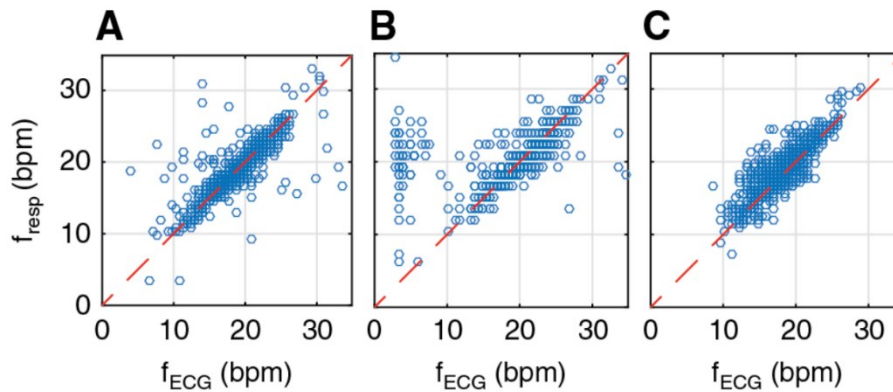


Figura 5: Risultati grezzi dei tre metodi valutati. (A): autocorrelazione, (B) FFT, (C): zero-crossing.

Per stimare la frequenza respiratoria, è necessario calcolare la frequenza fondamentale del segnale respiratorio estratto: questo può essere fatto utilizzando metodi come la FFT nel dominio della frequenza o il metodo dello zero-crossing nel dominio del tempo. È stato valutato anche un approccio che si basa sulla funzione di autocorrelazione del segnale respiratorio stimato.

La Figura 5 mostra i risultati grezzi di tutti i metodi valutati. L'asse orizzontale rappresenta la frequenza respiratoria stimata in base all'ECG e l'asse verticale rappresenta la frequenza respiratoria in base al segnale della fascia toracica. [23]

Viene indicata la correlazione tra la frequenza respiratoria derivata dalla respirazione e la frequenza respiratoria stimata derivata dall'ECG utilizzando il metodo di autocorrelazione (A), il metodo FFT (B) e il metodo zero-crossing (C). Apparentemente, il metodo di autocorrelazione è meno soggetto a interferenze nel segnale respiratorio rispetto agli altri metodi: queste interferenze possono essere

causate da artefatti nel segnale ECG o come risultato di variazioni naturali della frequenza del respiro nell'intervallo di tempo analizzato.

Tutti i metodi mostrano un'elevata correlazione tra le frequenze respiratorie stimate dall'ECG e dalla fascia toracica. Sia il metodo di autocorrelazione che il metodo di zero-crossing mostrano una forte relazione lineare tra le due frequenze respiratorie stimate mentre questa relazione è molto più debole per il Metodo FFT. Si può notare che la frequenza respiratoria di riferimento stimata mediante il metodo FFT mostra valori discreti: ciò è dovuto alla risoluzione in frequenza finita. La frequenza respiratoria basata sull'ECG non mostra questo effetto: è dovuto all'interpolazione delle ampiezze di picco da R a S che porta a dimensioni del campione leggermente diverse per ciascuna finestra temporale e, quindi, a risoluzioni di frequenza variabili a seconda della lunghezza della finestra temporale. [23]

2.4 TEMPERATURA

La temperatura corporea misura la capacità dell'organismo di produrre ed emettere calore, attività necessaria per le funzioni metaboliche vitali. I valori ideali per un adulto, secondo l'Istituto Superiore della Sanità, sono compresi tra 36 e 37,2 gradi, mentre quella di neonati e bambini si aggira intorno ai 37 gradi. A mantenere i valori stabili intervengono dei meccanismi di regolazione fisiologici: se la temperatura sale, l'organismo favorisce la cessione del calore con la vasodilatazione, aumentando il flusso sanguigno alla cute e attivando la sudorazione. Al contrario, quando la temperatura scende vengono attivati meccanismi di conservazione e di produzione del calore come la vasocostrizione e il brivido. [24] La temperatura corporea permette di valutare l'efficienza della regolazione termica che si presenta nel corpo umano in base agli sbalzi di temperatura ambientale e all'intensità dell'attività svolta. La temperatura media del corpo di una persona varia in funzione dell'attività recente, del consumo di alimenti e liquidi, dell'ora della giornata, di eventuali terapie farmacologiche, e del sesso, infatti, la temperatura corporea delle donne e degli uomini è differente. [25]

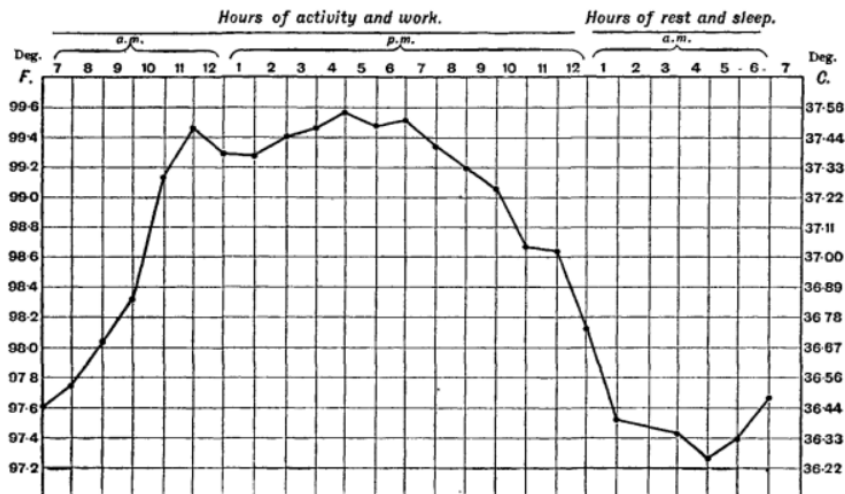


Figura 6: Variazione della temperatura corporea durante il giorno [26]

2.4.1 IMPORTANZA DEL MONITORAGGIO

Una valutazione vigile e accurata dell'equilibrio termico è fondamentale con i malati in condizioni critiche. Malattie, lesioni o attività farmacologiche possono compromettere la termoregolazione, lasciando i pazienti vulnerabili a un aumento o alla perdita di calore incontrollati.

La temperatura corporea fornisce indicazioni sull'insorgenza di infezioni, infiammazioni e risposte antigeniche, oltre a indicare l'efficacia del trattamento.

La temperatura del corpo è regolata da meccanismi di feedback neurale che operano principalmente attraverso l'ipotalamo nel cervello. L'ipotalamo contiene non solo i meccanismi di controllo, ma anche i principali sensori di temperatura. Sotto il controllo di questi meccanismi, la sudorazione inizia quasi esattamente a una temperatura cutanea di 37°C e aumenta rapidamente quando la temperatura cutanea supera questo valore. La produzione di calore del corpo in queste condizioni rimane pressoché costante all'aumentare della temperatura cutanea. Se la temperatura della pelle scende al di sotto di 37°C, vengono avviate una serie di risposte per conservare il calore nel corpo e aumentare la produzione di calore.

L'intervallo normale della temperatura corporea varia a causa del tasso metabolico di un individuo. Più è veloce, maggiore è la temperatura corporea normale; più è lento, minore è la temperatura corporea normale. Altri fattori che potrebbero influenzare la temperatura corporea di un individuo possono essere l'ora del giorno o la parte del corpo in cui viene misurata la temperatura. La

temperatura corporea è più bassa al mattino, a causa del riposo, ed è più alta di notte dopo una giornata di attività muscolare o dopo l'assunzione di cibo; inoltre, varia anche in diverse parti del corpo. [30]

La scelta degli strumenti di misurazione è influenzata dalla necessità di stimare la temperatura ipotalamica, dalle variazioni del calore corporeo, dalla necessità di valutazione continua o episodica, dalla disponibilità o invadenza delle apparecchiature e dalla stabilità del paziente.

2.4.2 METODI DI TRASDUZIONE, ACQUISIZIONE E POST PROCESSING DEL SEGNALE

I sensori di temperatura sono dispositivi che rilevano e misurano le variazioni di temperatura. Sono spesso trasduttori, perché trasformano la grandezza “temperatura” in grandezza “elettrica”.

Vi sono diversi mezzi di misurazione della temperatura corporea; i metodi più usati, e anche i meno invasivi sono:

- i. Il termometro digitale multiuso: è molto semplice da utilizzare, si accende con un tasto e successivamente si posiziona sulla zona del corpo nella quale si vuole misurare la temperatura.
- ii. Il termometro dell'arteria temporale: viene posto in prossimità della fronte e si basa su una tecnologia a infrarossi (che potrebbe risultare poco efficace se il paziente ha la fronte sudata)
- iii. Il termometro timpanico: viene posto nel condotto uditivo, anch'esso sfrutta la tecnologia a infrarossi. [27]

Tra i sensori di temperatura a contatto, i più comuni sono le termocoppie e i termometri a resistenza, che comprendono a loro volta le termoresistenze (Resistance Temperature Detector) e i resistori termosensibili (Thermistor). [28]

I termometri a resistenza, chiamati anche rilevatori di temperatura a resistenza (RTD), sono sensori di temperatura che sfruttano la variazione prevedibile della resistenza elettrica di alcuni materiali al variare della temperatura. Un termistore è un tipo di resistore utilizzato per misurare le variazioni di temperatura, basandosi sulla variazione della sua resistenza al variare della temperatura.

I sensori resistivi di temperatura sono l'elemento sensibile dei trasduttori di temperatura a contatto. Il materiale di cui sono composti è scelto in base alla sensibilità e alla linearità della trasduzione: metalli, miscele di ossidi metallici compresse e cristalli di semiconduttore drogato sono dei semplici esempi.

Una caratteristica importante, di questi sensori, è il coefficiente termico, che può essere positivo oppure negativo. Le termoresistenze metalliche hanno coefficiente termico positivo mentre i termistori possono avere il coefficiente termico positivo o negativo a seconda dei casi:

Tabella 7: Valore del coefficiente termico associato al tipo di termoresistenza.

Tipo di Termoresistenza	Coefficiente Termico
Miscele di ossidi metallici compressi ad alta temperatura	Negativo
Miscele di titanato di bario e stronzio	Positivo
Cristalli di semiconduttore drogato	Positivo

Possono essere utilizzate anche altre tipologie di termometri, ma il loro uso è sconsigliato in quanto potrebbero rompersi, come il termometro a mercurio o il termometro a strisce, che non è particolarmente affidabile.

Non a contatto, invece, sono i termometri a infrarossi: misurano la temperatura utilizzando la radiazione infrarossa emessa dagli oggetti. A volte sono chiamati “termometri laser” se viene utilizzato un laser per aiutare a puntare il termometro o “termometri senza contatto” per descrivere la capacità del dispositivo di misurare la temperatura a distanza. Conoscendo la quantità di energia infrarossa emessa dall'oggetto e la sua emissività, è possibile determinare la temperatura dell'oggetto. Il design più semplice consiste in una lente per concentrare l'energia infrarossa su un rilevatore, che converte l'energia in un segnale elettrico che può essere visualizzato in unità di temperatura dopo essere stato compensato per la variazione della temperatura ambiente. Questa configurazione facilita la misurazione della temperatura a distanza, senza contatto con l'oggetto da misurare. Come tale, il termometro a infrarossi è utile per misurare la temperatura in circostanze in cui non è possibile utilizzare termocoppie o altri sensori a contatto. [29]

I termometri sopra-riportati, tuttavia, sono strumenti di misura utili nella pratica comune ma poco validi nel momento di misurazione continua e costante nel tempo: quando la temperatura viene misurata periodicamente, la febbre non viene rilevata in tempo reale e le tendenze in aumento/diminuzione della temperatura non possono essere chiaramente identificate.

Ecco perché, nel maggio del 2015 negli Stati Uniti, è stato introdotto nel mercato un nuovo tipo di termometro: questo nuovo strumento è un termometro wireless indossabile e intelligente per il monitoraggio continuo. Il termometro trasmette le informazioni sulla temperatura corporea a un

dispositivo elettronico portatile tramite Bluetooth e, se la temperatura supera una soglia impostata, genera un allarme. Le informazioni sulla temperatura in tempo reale e i dati registrati sono stati esportati e registrati in un grafico, visualizzabile in *Figura 7*.

Nella figura seguente viene descritto il grafico dell'andamento della temperatura corporea: nell'asse delle ordinate vengono indicati degli istanti di tempo di riferimento, mentre nell'asse delle ascisse vi sono le temperature e una linea rossa che indica la temperatura di soglia. Quando la soglia d'allarme viene superata, si può notare che il segnale si colora di rosso generando l'allarme sopra citato.

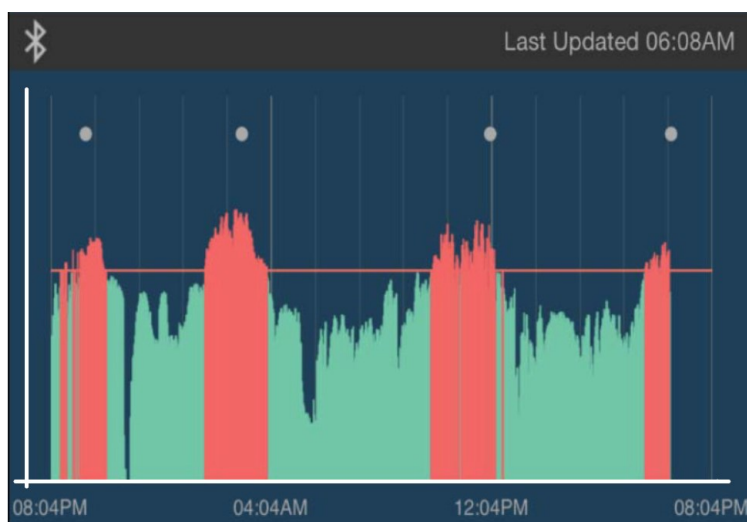


Figura 7: Grafico dell'andamento della temperatura corporea in tempo reale.

Durante la raccolta dei dati, sono stati riscontrati fattori esterni che possono influenzare la temperatura del termometro intelligente: postura, abbigliamento, sudorazione e sito di attacco. In aggiunta, le variazioni normali (e.g. sudorazione e cambiamenti di posizione) durante l'intero corso dell'intervallo di misurazione non possono essere controllate attivamente, il che può essere considerato un limite.

[31]

CAPITOLO TERZO

3 SENSORI PER IL MONITORAGGIO DEL MOVIMENTO

Il movimento richiede al nostro corpo di risolvere in ogni istante un problema di equilibrio dinamico dove i sistemi nervoso, muscolare e scheletrico si integrano alla perfezione. Ogni alterazione in questi sistemi, dovuta all'età o ad una particolare patologia, porta ad una limitazione funzionale che può essere rilevata, quantificata e studiata con tecniche strumentali. [32]

La conoscenza dei meccanismi di controllo coinvolti nei processi posturali e motori, formalizzata attraverso modelli matematici, può fare luce sulle cause delle alterazioni esistenti.

Esistono diverse tecniche di analisi della postura e del movimento che possono essere classificate in base alla strumentazione utilizzata:

- A. "Stereofotogrammetria", consiste nell'analizzare un punto che si muove nello spazio, ricostruendo la posizione che tale punto ha assunto nello spazio in ciascun istante di tempo campionato. Fornisce, quindi, le coordinate x, y, z in ciascun istante di tempo appartenente all'intervallo di osservazione, rispetto ad un sistema di riferimento. [33]
- B. "Dinamometria", è un metodo di laboratorio usato per studiare la forza di un muscolo o di un'articolazione; viene utilizzato il dinamometro che sfrutta la misura della forza necessaria alla deformazione di una molla. Viene utilizzata in ambito sportivo e della riabilitazione. [34]
- C. "Elettromiografia (EMG)", è un esame che viene utilizzato nella diagnostica neurologica per la valutazione di patologie a carico del sistema nervoso periferico e dell'apparato muscolare. Verrà trattato nel dettaglio nel paragrafo dedicato al "monitoraggio dell'attività muscolare".

3.1 MONITORAGGIO DELL'ATTIVITÀ MUSCOLARE: EMG

L'elettromiografia è un esame strumentale che permette di esaminare la conduzione nervosa, motoria e sensitiva, e di valutare l'attività dei muscoli sia durante l'attivazione volontaria che a riposo. Con l'EMG è possibile, quindi, comprendere eventuali alterazioni elettriche di conduzione di nervi e muscoli, e studiare le strutture neuro-muscolari degli arti superiori e inferiori, della testa, del collo, del tronco. [35]

3.1.1 CENNI ALLA FISIOLOGIA DEL SISTEMA

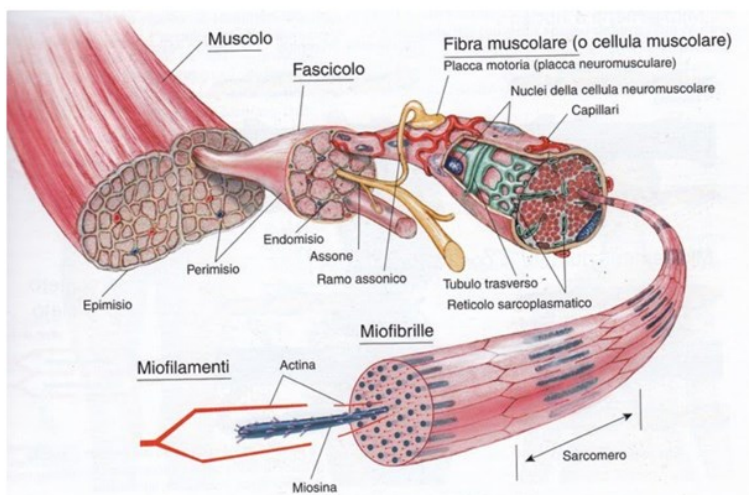


Figura 8: Componenti e struttura di un muscolo [42]

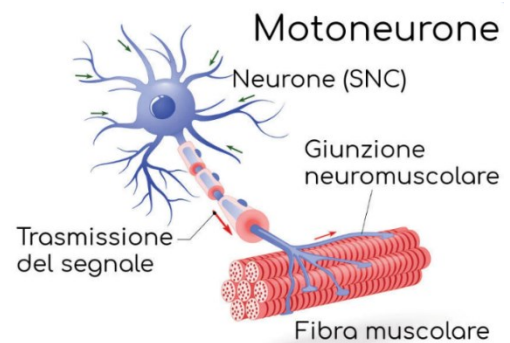


Figura 9: Immagine rappresentativa di un motoneurone che innerva più fibre muscolari

Un muscolo è composto da fasci di cellule specializzate in grado di permettere la contrazione e il rilassamento. La funzione principale di queste cellule specializzate è quella di generare forze, movimenti e la capacità di comunicare come la parola o la scrittura o altri modi di espressione.

Il tessuto muscolare ha quattro funzioni chiave: generare il movimento, spostare le sostanze all'interno del corpo, fornire stabilizzazione e generare calore.

Possono essere identificati tre tipi di tessuto muscolare sulla base della struttura, delle proprietà contrattili e dei meccanismi di controllo:

- A. Tessuto muscolare scheletrico
- B. Tessuto muscolare liscio
- C. Tessuto muscolare cardiaco

L'EMG è una tecnica che viene applicata allo studio del tessuto muscolare scheletrico poiché esso è a contatto con l'osso e la sua contrazione dà vita al movimento. La contrazione del tessuto muscolare scheletrico viene avviata dagli impulsi inviati dai neuroni al muscolo e generalmente è un controllo volontario. Le fibre muscolari scheletriche sono ben fornite di neuroni per la sua contrazione. Questo particolare tipo di neurone è chiamato "motoneurone" e si avvicina al tessuto muscolare, ma in realtà non è strettamente connesso ad esso. Il motoneurone, nello specifico, è un qualsiasi neurone

localizzato all'interno del sistema nervoso centrale (SNC), che ha il compito di trasportare il segnale all'esterno per controllare direttamente o indirettamente i muscoli e il loro movimento.

Un motoneurone può innervare diverse fibre muscolari, tuttavia, una fibra muscolare può essere innervata da un solo motoneurone. I motoneuroni che regolano poche fibre muscolari permettono movimenti molto fini e precisi come quelli degli occhi o delle dita delle mani; viceversa, i motoneuroni che controllano tante fibre muscolari permetteranno movimenti meno precisi ma con maggiore potenza, come per i muscoli degli arti inferiori o della schiena. [36]

3.1.2 DESCRIZIONE DEL SEGNALE

Il segnale mioelettrico viene descritto dai potenziali elettrici che vengono generati dalla depolarizzazione e dalla ripolarizzazione della membrana esterna delle fibre muscolari.

Il tessuto muscolare conduce potenziali elettrici simili a quelli dei nervi e il nome dato a questi segnali elettrici è potenziale d'azione muscolare.

Il motoneurone genera un segnale chiamato: “potenziale d'azione”, il quale darà vita alla contrazione delle fibre innervate. Questi potenziali d'azione si verificano a intervalli casuali, quindi, in qualsiasi momento, il segnale EMG può essere una tensione positiva o negativa. Per questo motivo si dice che il segnale elettromiografico è di natura stocastica e non stazionaria, in quanto non è possibile prevedere il suo andamento nel tempo e, quindi, non si può predire il suo valore istantaneo in modo esatto. [37]

La frequenza dei segnali EMG superficiali dovrebbe essere compresa nell'intervallo che va dai 5- 10 Hz fino ai 400-450 Hz (trascorrendo i contributi esterni a questo intervallo di frequenze). Anche la larghezza di banda del filtro-amplificatore dovrebbe essere all'interno di questa gamma; ad esempio: passa-alto a 5 Hz e passa-basso a 500 Hz. Le registrazioni dell'ago intra-muscolare dovrebbero essere fatte con una frequenza di taglio (cut-off) passa-basso fissata almeno a 150 Hz. L'intervallo di ampiezza del segnale EMG, invece, è 0-10 mV (da +5mV a -5mV) prima dell'amplificazione. [37]

La caratteristica comune per la classificazione del segnale EMG intramuscolare è la distanza euclidea tra le forme d'onda MUAP. Per MUAP si intende: potenziale d'azione dell'unità motoria.

L' Unità Motoria, anche detta "MU", è l'unità funzionale che descrive il controllo neurale della contrazione muscolare; essa è un complesso formato dal motoneurone, presente a livello del midollo spinale, e dalle fibre muscolari che esso innerva. [38]

La caratteristica principale del segnale EMG è il numero di unità motorie attive (MU), le forme d'onda MUAP e le statistiche del tempo di innervazione. La determinazione della forma d'onda MUAP e del numero di MU attive può essere considerata un problema di classificazione.

I segnali EMG, inoltre, acquisiscono rumore mentre viaggiano attraverso diversi tessuti. È importante comprendere le caratteristiche del rumore elettrico.

Il rumore elettrico, che influenzerà i segnali EMG, può essere classificato nei seguenti tipi:

- A. Rumore intrinseco nelle apparecchiature elettroniche
- B. Rumore ambientale
- C. Artefatto di movimento
- D. Instabilità intrinseca del segnale

La massimizzazione della qualità del segnale EMG può essere effettuata nei seguenti modi:

Il rapporto segnale/rumore dovrebbe contenere la più alta quantità possibile di informazioni dal segnale EMG e la quantità minima di contaminazione da rumore.

La distorsione del segnale EMG deve essere la più bassa possibile ovvero senza l'applicazione di filtri non necessari e la distorsione dei picchi del segnale. [37]

3.1.3 METODI DI TRASDUZIONE E ACQUISIZIONE DEL SEGNALE

L'esame consiste in una doppia valutazione tecnica sullo stato del sistema nervoso periferico e muscolare: la prima valutazione avviene tramite l'elettroencefalografia (ENG) mentre la seconda tramite l'elettromiografia (EMG).

Grazie a queste valutazioni, è possibile diagnosticare patologie primarie neurodegenerative, periferiche e del midollo spinale (motoneurone, polineuropatie eredo-genetiche, patologie muscolari infiammatorie o degenerative) ma anche patologie secondarie ad altre malattie. [39]

Nello specifico:

L'ENG utilizza elettrodi di superficie per la registrazione degli stimoli elettrici e per la loro stimolazione. Si applicano sul nervo degli stimoli elettrici noti, che attivano le fibre sensitive o quelle motorie evocando potenziali d'azione che viaggiano lungo il nervo e che saranno registrati da elettrodi posti a una certa distanza. Con l'elettromiografo verranno calcolati i parametri neurofisiologici di questi potenziali, rappresentati dall'ampiezza, dalla velocità di conduzione e dalle latenze distali e prossimali. I valori registrati saranno poi confrontati con valori di riferimento, normalizzati per età, altezza, e temperatura cutanea.

L'EMG utilizza generalmente due diversi tipi di elettrodi:

- A. “Elettrodi di superficie”, sono i più comunemente usati per l’analisi in quanto sono meno selettivi e sono utilizzabili sui muscoli superficiali;
- B. “Agoelettrodi”, utilizzati per l’analisi di muscoli più profondi coperti da muscoli superficiali o ossa

Entrambi le tipologie di elettrodi sono monouso, flessibili e di piccolo diametro e vengono posizionati nei muscoli da esaminare per registrare l'attività delle fibre muscolari in diverse condizioni: a riposo, durante una contrazione volontaria, progressiva fino al massimo sforzo, e durante una contrazione media sostenuta. Con questa analisi ci si focalizza nello studio del tipo di reclutamento muscolare, della morfologia dei potenziali di unità motoria (PUM) e della presenza o meno di attività elettrica spontanea in condizioni di riposo. [40]

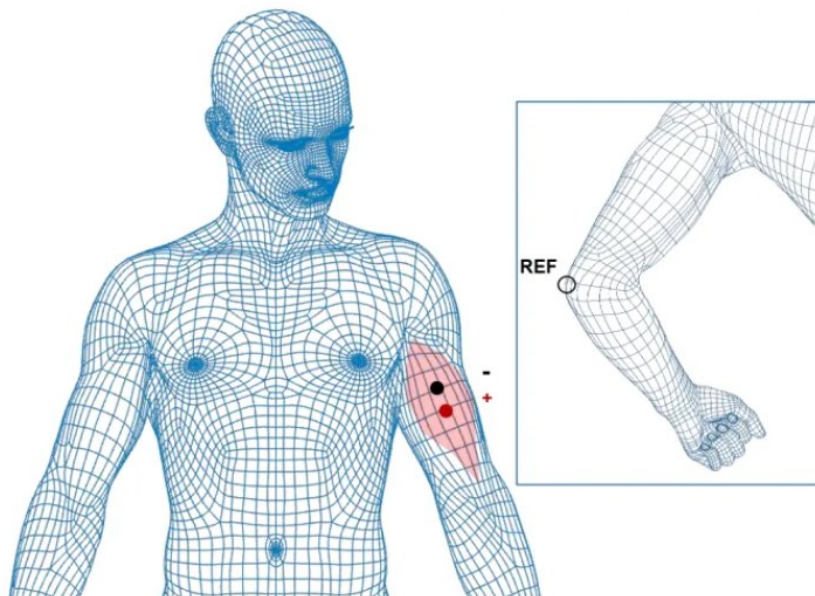


Figura 10: posizionamento degli elettrodi sulla cute del paziente, durante l’esame dell’EMG [41]

3.1.4 POST-PROCESSING: ELABORAZIONE DEL SEGNALE ELETTROMIOGRAFICO

Quando l'EMG viene acquisito, il segnale è un composto di tutti i potenziali d'azione delle fibre muscolari che si verificano nei muscoli sottostanti la pelle.

Il segnale viene captato dall'elettrodo e, successivamente, amplificato. Tipicamente, un amplificatore differenziale viene utilizzato come amplificatore di primo stadio. Prima di essere visualizzato o memorizzato, il segnale viene inoltre elaborato per eliminare il rumore a bassa o alta frequenza o altri possibili artefatti.

Il rilevamento preciso di eventi discreti nell'EMG superficiale è importante nell'analisi del sistema motorio. Il metodo più comune per risolvere gli eventi motori dai segnali EMG consiste nell'ispezione visiva da parte di osservatori addestrati, tuttavia, esistono altri metodi.

Il "metodo a soglia singola" confronta il segnale EMG con una soglia fissa: questo tipo di approccio generalmente non è soddisfacente, poiché i risultati misurati dipendono fortemente dalla scelta della soglia. Questo tipo di metodo spesso si basa su criteri troppo euristici e non consente all'utente di impostare autonomamente le probabilità di rilevamento e falsi allarmi.

Per superare i problemi della "soglia singola", Bornato et al. ha introdotto il metodo del "rilevamento a doppia soglia" nel 1998. I rivelatori a doppia soglia sono superiori ai rivelatori a soglia singola perché forniscono una maggiore probabilità di rilevamento. I rivelatori a doppia soglia consentono all'utente di adottare il collegamento tra falso allarme e probabilità di rilevamento con un grado di libertà maggiore rispetto a una singola soglia.

Nel 2004, Lanyi e Adler hanno scoperto che il metodo a doppia soglia proposto da Bornato è complesso e dispendioso dal punto di vista computazionale, poiché richiede uno sbiancamento del segnale e non è molto sensibile. Lanyi e Andy hanno proposto un nuovo algoritmo basato sul metodo della doppia soglia che è più sensibile, stabile ed efficiente con costi di calcolo ridotti.

Secondo loro, la velocità dell'algoritmo è una considerazione importante poiché gli algoritmi con tempi di calcolo elevati non sono adatti per il rilevamento online. Questo metodo non richiede la fase di sbiancamento del segnale, necessaria in precedenza; quindi, i metodi proposti da Lanyi e Adler forniscono un rilevamento muscolare on-off veloce e più affidabile (in quanto non richiedono lo sbiancamento del segnale). [37]

3.2 STEP COUNTER: ANALISI DELL'ATTIVITÀ FISICA

I recenti progressi nella tecnologia dei sensori indossabili offrono l'opportunità di misurare l'attività fisica o il movimento umano invece di dedurli da un'indagine soggettiva o da un'osservazione umana.

Il contapassi è un dispositivo ad alta tecnologia che viene impiegato, generalmente, durante un'attività sportiva, per monitorare il numero di passi, la velocità, la distanza, ed altri parametri.

Questo strumento è un dispositivo che viene utilizzato non solo in ambito sportivo, ma anche in ambito medico e sanitario, infatti, attraverso questo mezzo si possono monitorare i parametri dei pazienti che a seguito di un'operazione chirurgica hanno bisogno di fare del movimento, oppure di pazienti anziani che devono mantenersi attivi, ma sotto controlli medici.

La misurazione dell'attività fisica con i tracker, disponibili in commercio, sta guadagnando popolarità. Le persone con una malattia cronica possono trarre vantaggio in particolare dalla conoscenza del proprio modello di attività fisica nella vita di tutti i giorni poiché un'attività fisica sufficiente può contribuire al benessere e alla qualità della vita. [43]

I fitness tracker sono un ottimo strumento per la salute del cuore: essere più attivi e cambiare le proprie abitudini è importante, ma può essere difficile. Il monitoraggio aiuta molte persone se combinato con un obiettivo chiaro a cui mirare.

Gli studi dimostrano che l'uso costante di un fitness tracker, come un contapassi tradizionale, un altro dispositivo indossabile o un'app per smartphone, può aumentare i “passi al giorno” di oltre un chilometro e mezzo. [44]

3.2.1 IMPORTANZA DEL MONITORAGGIO DELL'ATTIVITÀ FISICA

L'attività fisica, in particolare, è un elemento chiave nel raggiungimento degli obiettivi della strategia di invecchiamento sano e attivo per la sua capacità di preservare l'indipendenza funzionale in età avanzata e di mantenere una buona qualità di vita.

L'esercizio fisico aiuta a invecchiare meglio sia fisicamente che psicologicamente: controlla l'ipertensione arteriosa e il profilo lipidico, in particolare i livelli di colesterolo, contribuisce a prevenire o ritardare l'insorgenza di patologie croniche connesse all'invecchiamento, riduce il rischio delle conseguenze da osteoporosi e di traumi da caduta.

Vi sono numerose evidenze scientifiche che confermano l'importanza della pratica di una regolare attività fisica, soprattutto nella fascia di popolazione anziana per i suoi effetti positivi sui vari fattori psicologici e sulla qualità della vita in generale.

I livelli di attività fisica si differenziano per età e condizione di salute: nell'adulto dopo i 65 anni valgono le stesse indicazioni dell'adulto tra i 18 e i 64 anni, con l'aggiunta di un esercizio per l'equilibrio, da fare almeno tre volte alla settimana, soprattutto per coloro che hanno una mobilità scarsa, in modo da prevenire le cadute.

Per questa fascia di età più avanzata, è provato che svolgere attività fisica aiuta a invecchiare bene: aumenta la resistenza dell'organismo, rallenta la fisiologica involuzione dell'apparato muscolo-scheletrico e cardiovascolare e ne traggono giovamento anche le capacità psico-intellettuali.

L'aumento dell'invecchiamento della popolazione presenta diverse sfide per la salute pubblica; quindi, uno stile di vita positivo è spesso incoraggiato tra gli anziani per mantenere una buona salute, funzionalità e vita indipendente. [45]

3.2.2 DESCRIZIONE DEL SEGNALE

Importante attività che il sensore deve effettuare durante il monitoraggio dell'attività fisica è l'individuazione e la separazione delle varie attività (e.g. camminata, corsa) eseguite dal soggetto.

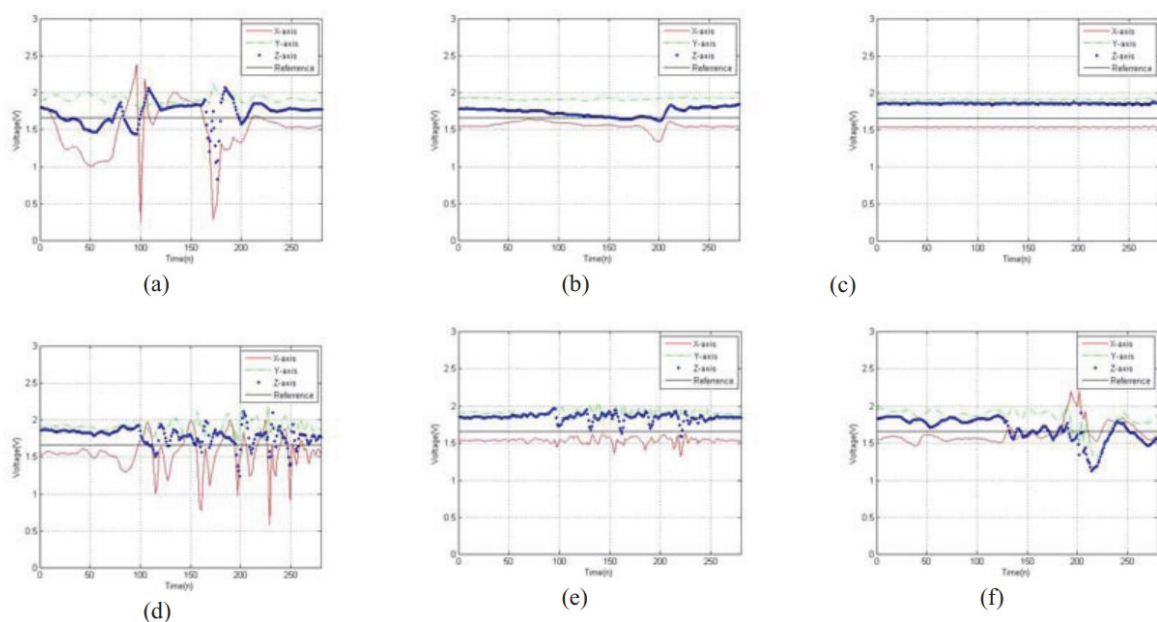


Figura 11: Esempi di segnali di accelerazione di sei attività.

La *Figura 11* mostra alcuni esempi di segnali di accelerazione di sei attività: (a) saltare, (b) star seduto, (c) stare in piedi, (d) correre, (e) camminare e (f) cadere.

Il segnale di accelerazione lungo l'asse verticale è una modulazione del segnale di gravitazione misurato per movimenti verso l'alto e verso il basso, mentre i segnali lungo le direzioni antero-posteriore e laterale caratterizzano rispettivamente i movimenti avanti/indietro e i movimenti laterali.

Questi segnali di accelerazione sono empiricamente noti per essere strettamente correlati con le attività che si stanno eseguendo. Si può osservare che i segnali delle attività di salto e caduta hanno caratteristiche distinguibili rispetto alle altre quattro: le restanti attività fisiche presentano caratteristiche simili ma è comunque possibile distinguerle senza alcuna difficoltà analizzando l'ampiezza dei segnali.

Si può anche vedere che i dati sensoriali raccolti da soggetti diversi, che svolgono le stesse attività come correre e camminare, mostrano caratteristiche cinematiche diverse: d'altra parte, le caratteristiche di corsa di un soggetto potrebbero essere simili all'azione di camminata di un altro in termini di frequenza e/o ampiezza dei segnali. [47]

3.2.3 METODI DI TRASDUZIONE E ACQUISIZIONE DEL SEGNALE

L'accelerometro è il sensore non invasivo più popolare per questo compito grazie alle sue dimensioni ridotte e al basso consumo energetico.

È importante definire la differenza tra un contapassi e un accelerometro: un contapassi è un dispositivo elettromeccanico che, come suggerisce il nome, conta il numero di passi fatti in un certo intervallo di tempo; un accelerometro, invece, è un contapassi più avanzato che registra anche la velocità e la distanza.

Gli accelerometri sono i sensori di vibrazione più utilizzati che convertono le forze meccaniche in vibrazioni o movimento. In altre parole, un accelerometro è un monitor del movimento che cattura l'intensità dell'attività fisica effettuando misurazioni inerziali di velocità e posizione.

Gli accelerometri sono anche chiamati "contapassi piezoelettrici": la forza causata dalla vibrazione o dal movimento provoca la compressione del materiale piezoelettrico, che a sua volta crea una carica elettrica che può essere misurata e registrata.[46]

Generalmente, il sensore è orientato in modo che l'asse y sia allineato con la direzione verticale, l'asse x lungo il lato e l'asse z con l'asse antero-posteriore mentre un soggetto è in piedi.[47]

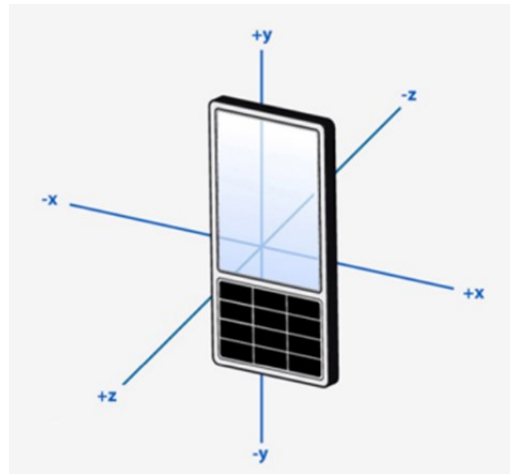


Figura 12: Immagine rappresentativa di un accelerometro, orientato tramite gli assi: x,y,z.

Un contapassi accelerometro è uno dei diversi tipi di activity tracker: per il monitoraggio dell'attività fisica di un paziente è anche possibile utilizzare un pedometro. I pedometri sono strumenti eccellenti per monitorare l'attività e per motivare gli utenti ad aumentare i loro livelli di attività. Gli studi sui pedometri hanno dimostrato che il loro utilizzo aumenta l'attività fisica, diminuisce l'indice di massa corporea (BMI) e diminuisce i livelli di pressione sanguigna. In aggiunta, rispetto ad altri tipi di attrezzi ginnici, i pedometri sono economici, affidabili e facili da usare. I tipi più semplici di pedometri sono i "pedometri a pendolo" che hanno meccanismi interni a molla. Questo design utilizza un braccio di leva orizzontale sospeso da una molla che si muove su e giù mentre l'anca dell'utente accelera quando fa un passo. Il movimento del braccio di leva apre e chiude un circuito elettrico, che registra il passo. I pedometri a pendolo emettono un clic quando il braccio della leva si muove e i passi vengono contati.

Tuttavia, il pedometro porta con sé degli svantaggi. Il meccanismo interno di un contapassi accelerometro utilizza un cristallo piezoelettrico come parte di un estensimetro che genera una tensione proporzionale all'accelerazione verticale: questo tipo di meccanismo è più stabile e in genere durerà più a lungo di un meccanismo a molla. Ulteriore vantaggio è rappresentato dal fatto che il meccanismo di un contapassi accelerometro è silenzioso e non emette nessun suono durante il conteggio dei passi. [46]

3.2.4 INTERFERENZE E POST-PROCESSING

Gli artefatti dei tessuti molli, le vibrazioni dei marker e le interferenze elettriche modificano le forme d'onda dei dati cinematici. I ricercatori si occupano di discriminare il segnale dal rumore quando selezionano una frequenza di taglio per l'analisi dei dati. Un'efficace filtrazione, tuttavia, influisce sull'affidabilità del segnale misurato e sulla precisione di calcolo della posizione e dell'orientamento dell'oggetto in movimento. La regolazione dei parametri del filtro è il compito più importante dell'indagine, a causa dell'accuratezza sconosciuta e dell'indisponibilità di un modello noto con precisione del sistema e della misurazione. I risultati dei calcoli descrivono la relazione tra i parametri del filtro e due criteri presunti di qualità del filtraggio: livello di rumore del segnale di uscita e velocità di risposta del filtro.

Il “Filtro di Kalman (KF)” è uno stimatore discreto delle variabili dello spazio degli stati del sistema dinamico continuo. È comunemente usato per filtraggio e condizionamento dei segnali nei sistemi di navigazione. Il “Filtro Kalman” elimina i rumori casuali e gli errori utilizzando la conoscenza della rappresentazione nello spazio degli stati del sistema e le incertezze nel processo. Di solito è possibile identificare la prima incertezza poiché è disponibile l'accuratezza di molti strumenti di misura: la matrice di covarianza del rumore di misura che caratterizza l'accuratezza della misurazione è, quindi, nota a priori. Tuttavia, non sempre l'accuratezza della misurazione è nota a priori quindi la soluzione al problema si trova regolando i parametri del filtro in tempo reale: i risultati garantiscono valori di parametri KF ottimali per migliorare la filtrazione del segnale al di fuori dell'intervallo 0–1 usuale per una covarianza.

Di conseguenza, il filtro KF è molto utile in caso di segnali con disturbi casuali o quando gli errori di segnale possono essere trattati come un'ulteriore variabile dello spazio degli stati nel sistema. [48]

[49]

CAPITOLO QUARTO

4 SENSORI PER IL MONITORAGGIO DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA

La ridotta massa muscolare è la conseguenza più critica della malnutrizione in quanto riduce l'immunità, aumenta il rischio di infezione e diminuisce notevolmente la funzione fisica e la qualità della vita. È fondamentale rilevare i cambiamenti nella composizione corporea e nella qualità muscolare nei pazienti ospedalizzati e nei pazienti anziani per fornire una migliore gestione del loro stato nutrizionale.

Spesso le valutazioni superficiali e soggettive possono trascurare il rischio e lo stato nutrizionale del paziente; l'intervento nutrizionale basato su valutazioni obiettive della composizione corporea contribuisce, invece, all'inversione della perdita di massa magra, anche nei pazienti critici. Per questi motivi, la valutazione della composizione corporea permette di ridurre il rischio nutrizionale e di sviluppare interventi precoci. Inoltre, la sistematizzazione delle cure genera dati per il monitoraggio continuo della qualità dell'assistenza nutrizionale. [50]

4.1 BODY IMPEDANCE ANALYSIS: BIA

L'analisi dell'impedenza corporea o, in inglese BIA, "Body Impedance Analysis", è un esame di tipo bioelettrico che in maniera non invasiva, indolore e in un tempo molto breve (qualche secondo), permette di valutare la composizione corporea e lo stato nutrizionale dell'individuo.

Tramite la semplice applicazione di quattro elettrodi adesivi, una coppia su una mano e l'altra sul piede dello stesso lato, dei sensori misurano i valori bioelettrici di Resistenza (abbinata ai liquidi corporei) e Reattanza (abbinata ai solidi corporei) presenti nel corpo umano.

Le misure vengono quindi inserite in un software per ottenere una precisa analisi in termini di:

- A. Stato di idratazione
- B. Stato nutrizionale
- C. Metabolismo Basale
- D. Indice di massa corporea o BMI "body mass index" (Kg/m²)

[51]

La BIA è una tecnica comunemente usata per stimare la composizione corporea, la quale è costituita da due compartimenti: massa grassa (FM) e massa magra (FFM). La BIA determina la resistenza (impedenza) alle piccole correnti elettriche mentre, quest'ultime, attraversano le zone ricche d'acqua nel corpo. Essa misura i cambiamenti nella conduttività elettrica tramite degli elettrodi e i valori di resistenza più bassi vengono utilizzati per stimare la quantità totale di acqua all'interno del corpo (TBW), da cui viene calcolata la FFM corporea totale. [52]

4.1.1 DESCRIZIONE DEL SEGNALE

Esistono varie tipologie di BIA: a frequenza singola (SF-BIA) o a multifrequenza (MF-BIA).

La SF-BIA è la tecnica più utilizzata, sebbene la sua capacità di distinguere l'acqua intracellulare ed extracellulare sia molto limitata; inoltre, viene influenzata dallo stato di idratazione oppure da squilibri elettrolitici. Per questi motivi viene spesso consigliato l'uso della MF-BIA che consente la differenziazione della TBW in compartimenti intracellulari ed extracellulari e, quindi, fornisce informazioni più precise sulla massa grassa. [52]

I cambiamenti dermatologici legati all'età potrebbero potenzialmente influenzare la conduttività, il che potrebbe comportare differenze nelle analisi tra dispositivi con modalità diverse. Per questo motivo è importante studiare gli effetti dell'invecchiamento sulle analisi BIA con diverse modalità, nello specifico si mira al confronto tra l'analizzatore di impedenza bioelettrica a frequenza singola e multifrequenza per determinare la composizione corporea nei giovani adulti rispetto a quelli più anziani.

Questo argomento è stato trattato in uno studio, nel quale sono stati inclusi 42 soggetti sani (di età compresa tra 18 e 60) e 40 pazienti geriatrici (di età pari o superiore a 60 anni). La composizione corporea è stata misurata sia mediante BIA a singola frequenza a 50 kHz, sia mediante la multifrequenza, con frequenze diverse, comprese nell'intervallo tra 5 e 1000 kHz, consecutivamente.

Dai dati ottenuti si può constatare che:

- A. Nella popolazione giovane non ci sono state differenze significative tra le analisi ottenute dai dispositivi BIA a frequenza singola e multifrequenza, in termini di FFM, FM.
- B. Nel gruppo degli anziani, i risultati ottenuti dal dispositivo BIA a frequenza singola differivano significativamente da quelli a multifrequenza. La massa grassa analizzata dal

dispositivo SF-BIA era significativamente inferiore a quella misurata dal dispositivo MF-BIA. Al contrario, la massa magra misurata dal dispositivo a SF-BIA era significativamente più alta rispetto alle analisi ottenute dal dispositivo MF-BIA. [53]

Di conseguenza è possibile dedurre che l'analisi dell'impedenza corporea è un mezzo sicuro e rapido per valutare la composizione corporea, tuttavia, la sua validità è influenzata dal sesso, dall'età e dallo stato di malattia. [52]

4.1.2 IMPORTANZA DELLE MISURAZIONI

Il corpo umano è composto da vari tipi di tessuti che sono costituiti a loro volta da trilioni (miliardo di miliardi) di cellule, con funzioni e strutture specifiche. Le cellule sono costituite da un fluido intracellulare (ICF), dalla membrana cellulare (C_m) e sono sospese in un fluido extracellulare (ECF). Questi tre componenti, se esposti a una corrente elettrica alternata, rispondono in modo diverso a causa delle loro differenti proprietà fisiche, elettriche e strutturali. Le loro risposte in relazione alla corrente producono una complessa impedenza elettrica chiamata "Impedenza Bioelettrica", la quale è composta da due parti:

- A. Una "Resistenza (R)" causata dal fluido intracellulare e dal fluido extracellulare
- B. Una "Reattanza Negativa ($-X_c$)" causata dal comportamento capacitivo delle membrane cellulari
- C. L'"Angolo di Fase (PhA)" che viene dedotto tramite i due precedenti parametri

L'analisi dell'impedenza corporea mediante la tecnica del BIA si basa sulla misurazione dell'opposizione contro una corrente elettrica nota attraverso il corpo umano. Questa opposizione può essere utilizzata per stimare la massa magra mentre la FM può quindi essere calcolata sottraendo questa massa dal peso corporeo totale. Le applicazioni della BIA possono essere estese oltre la misurazione della composizione corporea: monitoraggio dell'attività muscolare, analisi della respirazione e la stima dello stress cardiovascolare. [54]

Un campo di applicazione molto importante per la BIA è la valutazione massa muscolare scheletrica (SMM) per la conferma della "sarcopenia" negli anziani. [53] Per "sarcopenia" si intende il progressivo declino della massa e della forza muscolare dovuto all'invecchiamento del corpo umano. È un processo inevitabile, che ha inizio attorno ai 40-50 anni, con un ritmo che da lento, nei primi 10 anni circa, diventa incalzante a partire dai 60 anni.

Le conseguenze evidenti della sarcopenia sono: atrofia muscolare, costante senso di debolezza, perdita di resistenza, scarso equilibrio, andatura rallentata e difficoltà a svolgere le più normali attività quotidiane (come salire le scale). È diagnosticabile attraverso l'esame obiettivo e tramite l'utilizzo della tecnica della BIA che descrive nel dettaglio la composizione corporea del paziente.

La sarcopenia non è una condizione che è possibile fermare, tuttavia, con l'esercizio fisico e un'adeguata alimentazione può essere controllata con ottimi risultati. [55]

4.1.3 METODI DI TRASDUZIONE E ACQUISIZIONE DEL SEGNALE

Prendendo in considerazione la misurazione della BIA, utilizzando il metodo a singola frequenza, è possibile applicare una corrente alternata di $400\mu\text{A}$ a 50 kHz . [56] Questa frequenza è proposta per massimizzare il rapporto segnale-rumore e ridurre al minimo gli errori dipendenti dalla frequenza e dalla variabilità dei percorsi del flusso elettrico, sebbene la frequenza ottimale vari anche tra gli individui e in base all'età. [57]

Prima della misurazione, è necessario che ogni soggetto si tolga gli indumenti (compresi gioielli e accessori) e si distenda in posizione supina per cinque minuti per equilibrare i fluidi corporei. Durante le misurazioni dell'impedenza, ai soggetti viene chiesto di tenere un'apertura delle gambe di circa 45° , rispetto alla linea mediana del corpo, e gli arti superiori a circa 30° dal tronco. [58]

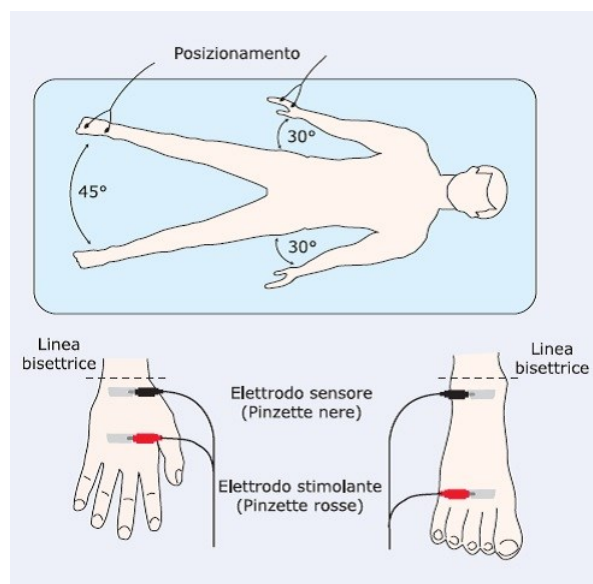


Figura 13: Dimostrazione dello svolgimento del test della BIA. [58]

Successivamente vengono posizionati due elettrodi (Ag/AgCl), a bassa impedenza, sul dorso della mano destra e due elettrodi sul piede corrispondente con una distanza di 5 cm tra l'uno e l'altro: gli elettrodi sono collegati, grazie a dei morsetti, allo strumento di misurazione.

Per la misurazione viene fatta passare una corrente alternata, impercettibile, di bassissima intensità, e ad alta frequenza attraverso gli elettrodi la quale, viaggiando lungo il corpo, incontrerà resistenze diverse a seconda della composizione dei vari distretti corporei: il BIA registra la velocità e la modificazione (caduta di tensione) della corrente e, quindi, fornisce i dati elettrici rilevati (resistenza e reattanza espresse in Ohm) calcolando l'impedenza dei tessuti attraversati.

Il software trasforma poi le misure elettriche rilevate in dati clinici, sulla base di algoritmi che tengono conto dei valori di riferimento della popolazione, delle misure antropometriche del soggetto (peso e altezza), della sua età e del sesso. [56]

Un ulteriore metodo di misurazione della BIA può essere effettuato integrando degli elettrodi all'interno dei dispositivi indossabili mediante incorporamento di elettrodi adesivi o stampando direttamente gli elettrodi utilizzando inchiostri conduttivi. La sfida principale nel sistema di miniaturizzazione della BIA si riferisce al fatto che più piccolo è l'elettrodo, maggiore è l'errore di misura dell'impedenza dovuto alla resistenza di contatto tra l'elettrodo stesso e la pelle umana. Pertanto, la maggior parte dei dispositivi BIA disponibili in commercio impiegano elettrodi di grandi dimensioni (cioè con area $> 1000 \text{ mm}^2$) per evitare effetti di resistenza di contatto.

Di recente sono stati proposti diversi metodi per risolvere questo problema e ridurre, quindi, la dimensione degli elettrodi: questi sono basati sull'esecuzione di misurazioni a 2 e 4 punti alternativamente, così da compensare la resistenza di contatto ottenendo una stima accurata anche ricorrendo a elettrodi più piccoli (vale a dire, avente area $< 100 \text{ mm}^2$). [59]

Esempio di queste innovazioni è dato dal sensore sviluppato negli USA: si tratta di un analizzatore di impedenza bioelettrica ad anello indossabile per la stima e il monitoraggio del grasso corporeo. L'analizzatore progettato è costituito da un anello di silicone con quattro elettrodi di rame fissati in coppia: la misurazione viene eseguita sul soggetto che indossa l'anello su una mano e contemporaneamente posiziona due dita dell'altra mano sulla superficie esterna dell'anello.

L'analizzatore è progettato per compensare l'elevata impedenza di contatto e gli effetti parassiti causati dagli elettrodi asciutti. Il dispositivo calcola l'impedenza del corpo e trasmette queste informazioni in modalità wireless a uno smartphone tramite Bluetooth.

L'applicazione Android è sviluppata per calcolare il grasso corporeo in base all'impedenza misurata e al profilo utente che include peso, altezza e sesso. [54]

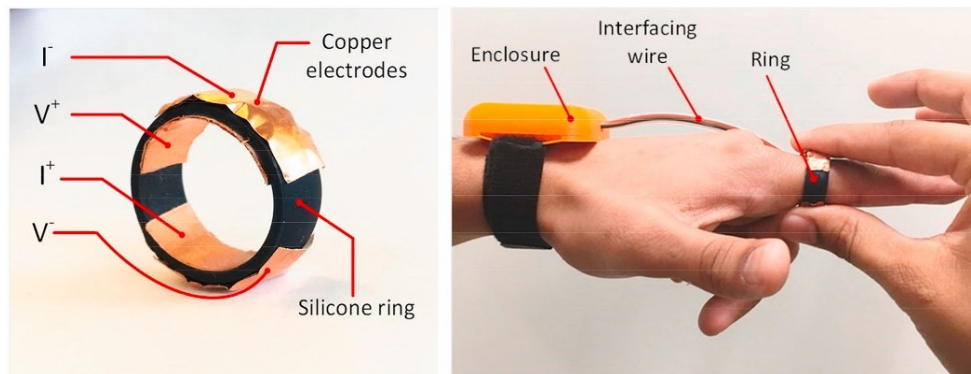


Figura 14: Analizzatore di impedenza bioelettrica ad anello indossabile.

4.2 SKIN HYDRATION

4.2.1 IL RUOLO DELL'ACQUA NEL CORPO UMANO

Con il tempo, la relazione tra acqua e vita è diventata sempre più rilevante, grazie all'accrescimento delle conoscenze sul ruolo dell'acqua nei sistemi biologici e nell'organismo umano. In funzione delle sue proprietà chimico-fisiche, l'acqua è coinvolta nella maggior parte delle funzioni del corpo umano; essa ne è il principale costituente e rappresenta circa il 60% del peso corporeo nei maschi adulti, dal 50 al 55% nelle femmine e fino al 75% in un neonato. Il contenuto di acqua corporea totale, il processo di idratazione intracellulare ed extracellulare e l'equilibrio tra ingresso e uscita di acqua nell'organismo sono sotto controllo omeostatico. [60]

4.2.2 IMPORTANZA DEL MONITORAGGIO DELL'IDRATAZIONE CORPOREA

L'European Food Safety Authority (EFSA) ha accertato un rapporto di causa - effetto tra l'assunzione giornaliera d'acqua e il mantenimento delle normali funzioni fisiche e cognitive. Il riconoscimento considera che una perdita d'acqua corporea pari a circa l'1% è normalmente compensata entro 24 ore e che l'assenza di tale compensazione e l'ulteriore aumento della perdita

d'acqua corporea compromettono le funzioni fisiche e cognitive. È, inoltre, vero che l'acqua riveste un ruolo particolarmente importante nella termoregolazione: l'aumento della temperatura corporea è conseguenza della riduzione della sudorazione e del flusso ematico cutaneo indotta dalla disidratazione.

La quantità di acqua da bere è abbastanza variabile; dipende dagli individui, dal regime di lavoro e di attività, dal tipo di alimentazione e dagli stili di vita. In condizioni normali esistono dei meccanismi di autoregolazione e dei fattori che determinano la "sensazione di sete" che invitano l'organismo ad assumere il giusto fabbisogno d'acqua necessario a compensare le perdite idriche; tuttavia, alcuni individui, soprattutto bambini ed anziani, sono maggiormente soggetti a disidratazione anche perché dimostrano una riduzione della percezione di questa sensazione e nello stimolo naturale a bere, con il rischio di non bilanciare adeguatamente e tempestivamente le perdite di acqua. Per questi motivi, è necessario assecondare il senso di sete tendendo ad anticiparlo o, più semplicemente, assumendo una quantità d'acqua regolare e in quantità adeguata, al fine di mantenere costantemente bilanciato l'equilibrio idrico e, quindi, prevenire rischi di disidratazione.

La disidratazione, causata da un'assunzione di liquidi inferiori alla perdita di acqua, ha effetti anche seri sull'attività e sulle prestazioni fisiche dell'organismo. Nelle forme più lievi, essa ha un impatto sulla termoregolazione e si manifesta la sensazione di sete; con il prolungarsi del fenomeno si manifestano crampi, apatia, astenia, maggiore irritabilità. Forme più gravi inducono malessere generale ed anche allucinazioni fino a rischio di insorgenza del colpo di calore ed effetti letali. Lo stato persistente della disidratazione è associato ad un significativo incremento di rischio di molte patologie, anche gravi, in primo luogo a carico del rene. [60]

La disidratazione è pericolosa per diversi motivi. Innanzitutto, in un organismo disidratato, il meccanismo della sudorazione viene bloccato, in modo da risparmiare la poca acqua rimasta nel corpo. Tuttavia, la mancata secrezione di sudore causa un notevole surriscaldamento organico, con ripercussioni negative sul centro termoregolatorio ipotalamico. Inoltre, in un organismo disidratato si riduce la volemia, per cui il sangue circola meno bene nei vasi, il cuore si affatica e può insorgere, nei casi estremi, il collasso cardiocircolatorio. [61]

La concentrazione di acqua nei tessuti cutanei ha un impatto notevole sulle proprietà termiche ed elettriche della pelle; per questo motivo possono essere impiegati localmente dei sensori indossabili miniaturizzati per rilevare questi cambiamenti su un'area della pelle, generalmente molto piccola.

Una prima strategia può essere quella di sfruttare elettrodi interdigitati per eseguire un monitoraggio passivo delle proprietà elettriche della pelle, di permittività dielettrica e conducibilità elettrica. Dal

momento che le proprietà elettriche della pelle cambiano in modo prevedibile, in base al livello di idratazione, la lettura degli elettrodi può rilevare il livello di idratazione della pelle.

Al fine di conformarsi alla pelle, gli elettrodi devono essere stampati su substrati estensibili, utilizzando inchiostri compositi oppure sfruttando i nanofili (NanoWire) conduttivi o nanoparticelle (ad es. oro, argento o grafene) all'interno di matrici polimerica (ad es. alcol polivinilico e polidimetilsilossano). [59]

4.2.3 METODI DI TRASDUZIONE, ACQUISIZIONE E POST PROCESSING DEL SEGNALE

L'idratazione della pelle è un parametro fisiologico molto importante da monitorare, ma è difficile da misurare con precisione. Esistono molti metodi per valutare la disidratazione: alcuni sono qualitativi, ad esempio analizzando l'aspetto della persona, mentre altri sono quantitativi e si basano sulla misurazione del cambiamento nell'idratazione pesando una persona prima e dopo l'esercizio oppure utilizzando strumenti che misurano le proprietà fisiche della pelle come conduttanza, capacità, impedenza, conduttività termica e altri.

Per sostituire gli strumenti costosi e ingombranti ed ottenere un monitoraggio dell'idratazione a basso costo e a lungo termine, i sensori di idratazione, che sono meccanicamente conformi e possono avere un contatto con la pelle, rappresentano un significativo progresso tecnologico. La conformità meccanica può facilitare la vestibilità a lungo termine dei sensori e consente di mappare spazialmente le proprietà elettroniche della pelle utilizzando una serie di sensori.

Un esempio di sensore di idratazione, a basso costo ed estensibile, è costruito da nanofili d'argento sintetizzati (AgNW) e intarsiati in una matrice di polidimetilsilossano (PDMS). L'elettrodo AgNW/PDMS fornisce un'interfaccia elettrica e meccanica adatta alla pelle e può essere indossato continuamente per monitorare l'idratazione della pelle in base al metodo di impedenza cutanea. L'impedenza cutanea misurata dai due elettrodi può essere modellata elettricamente utilizzando una serie di condensatori e resistori:

- L'interfaccia di contatto tra l'elettrodo e la superficie della pelle può essere descritta da un resistore R_I in parallelo con un condensatore C_I , che dipende dalla pressione applicata e dall'umidità della pelle.

- L'epidermide è modellata da un circuito parallelo costituito da un condensatore C_E ed un resistore R_E .
- Il derma e i tessuti sottocutanei sottostanti, composti principalmente da vasi sanguigni, nervi, ghiandole preparatorie e follicoli piliferi, mostrano un comportamento puramente resistivo e possono essere modellati da un resistore R_D .

A causa della simmetria dei due elettrodi, il circuito equivalente può essere approssimato come un resistore R_e collegato in parallelo e un condensatore C_e derivanti dall'interfaccia di contatto elettrodo-pelle e dall'epidermide, in serie con un resistore R_d dal derma e dal tessuto sottostante.

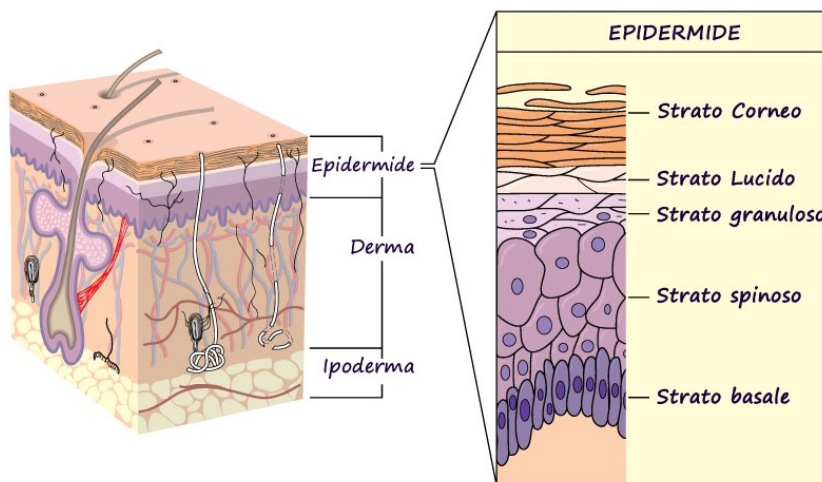


Figura 15: Differenza tra epidermide, derma e ipoderma. [63]

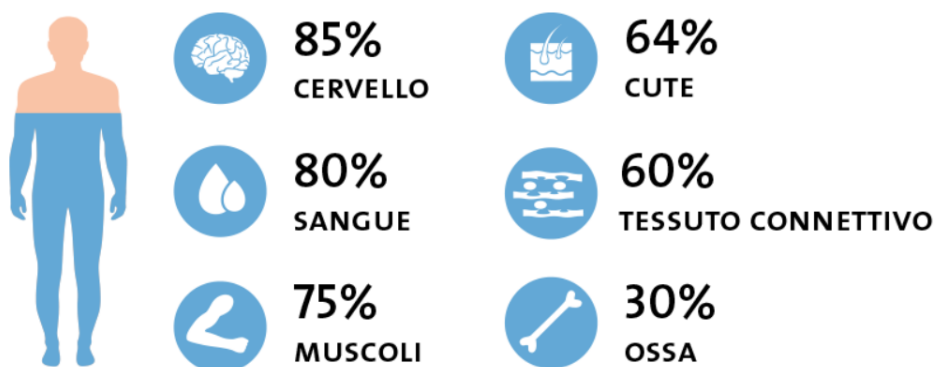


Figura 22: Percentuale di idratazione nelle varie zone anatomiche del corpo umano. [87]

Poiché siamo più interessati al livello di idratazione dell'epidermide, la frequenza di rilevamento parte da 10 kHz per evitare l'influenza dello strato più superficiale della pelle. Mentre il sensore di idratazione è stato progettato per misurare l'idratazione nell'epidermide, la spaziatura degli elettrodi e la frequenza operativa possono essere regolati per misurare l'idratazione in altri strati della pelle.

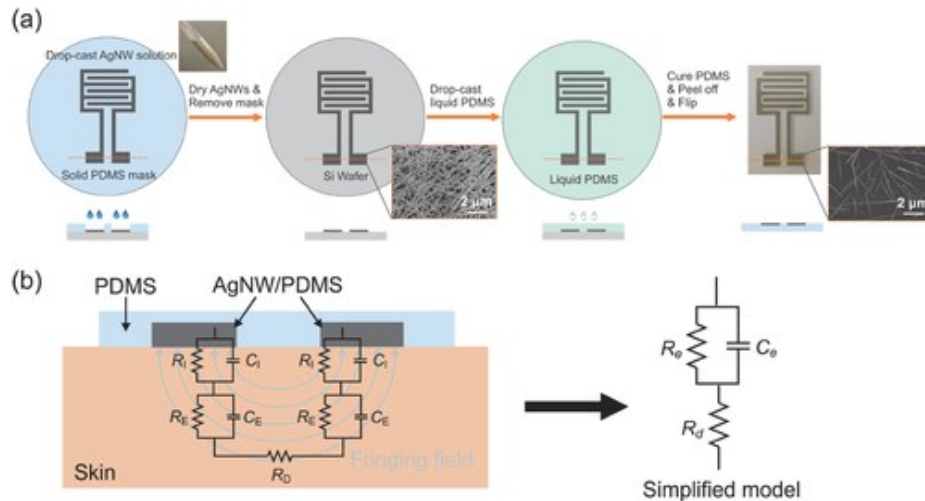


Figura 16: Processo di fabbricazione ed illustrazione schematica del sensore AgNW.

Il sensore di idratazione risultante è estensibile ed è meccanicamente ed elettricamente robusto, il che ne consente un uso a lungo termine: questo sistema non invasivo, a basso costo, indossabile e wireless ha il potenziale per aiutare a rilevare la disidratazione tra gli atleti, il personale militare e gli anziani, e fornire informazioni sulle prestazioni atletiche, assistere lo sviluppo di creme idratanti e favorire la diagnosi delle malattie della pelle.

- (a) Processo di fabbricazione del sensore AgNW: l'immagine mostra la rete conduttiva AgNW prima di essere incorporata nella matrice PDMS. L'immagine di seguito mostra la superficie dell'elettrodo AgNW incorporata alla matrice PDMS. I nanofili esposti forniscono conduttività superficiale mentre i restanti nanofili sono incorporati nel PDMS.
- (b) Illustrazione schematica del sensore AgNW posizionato sulla pelle con il campo marginale che penetra nello strato superiore della pelle, il modello elettrodo-pelle equivalente e il modello semplificato. [62]

CAPITOLO QUINTO

5 SENSORI PER IL MONITORAGGIO DI MARCATORI BIOCHIMICI

Un biomarcatore, o marker, è una molecola che identifica la presenza di un certo tessuto. Nello specifico un marker è una molecola che viene prodotta da quel tipo specifico di cellula.

In questo caso, i marker che verranno trattati sono, gli elettroliti e i metaboliti; gli elettroliti (e.g. sodio, potassio) sono minerali dotati di carica elettrica, mentre i metaboliti (e.g. glucosio e lattato) sono il prodotto del processo del metabolismo.

I sensori che sono in grado di misurare e quantificare la concentrazione di elettroliti sono detti “Sensori Elettrochimici”. Questi misurano concentrazioni o pressioni parziali di sostanze in soluzioni. Un sensore chimico fornisce un certo tipo di risposta direttamente correlato alla quantità di una specifica specie chimica. Tutti i sensori chimici sono costituiti da un trasduttore, che trasforma la risposta in un segnale rilevabile sulla moderna strumentazione, e da uno strato chimicamente selettivo, che isola la risposta dell'analita dal suo ambiente circostante. [65]

Esistono diverse tipologie di sensori elettrochimici: conducimetrici, capacitivi, amperometrici, voltammetrici e potenziometrici.

5.1 ELETTROLITI

5.1.1 DESCRIZIONE E IMPORTANZA DEGLI ELETTROLITI

Gli elettroliti sono minerali che si trovano nei liquidi del corpo (e.g. sangue e urine) sotto forma di ioni positivi (cationi), come sodio, potassio, calcio e magnesio, e di ioni negativi (anioni), quali cloruri, bicarbonati e fosfati.

Gli elettroliti sono importanti poiché, tramite la loro carica elettrica, permettono di:

- Mandare impulsi nell'organismo per facilitare l'assorbimento delle sostanze nutritive e l'eliminazione dei prodotti di scarto
- Assicurare l'equilibrio osmotico

- Mantenere stabili i livelli di acidità (pH) del sangue (rapporto acido-base)
- Mantenere stabili la pressione del sangue, la quantità di liquidi presenti nel corpo (equilibrio idrico) e le funzioni fondamentali delle cellule

Essi hanno, inoltre, effetti sull'eccitabilità delle membrane delle cellule nervose e svolgono funzioni in diverse reazioni enzimatiche.

Normalmente, vengono assunti quotidianamente attraverso il cibo e l'acqua.

Le cause che possono determinare una variazione della loro concentrazione nel sangue sono:

- A. Malattie che influenzano la quantità di liquidi nell'organismo
- B. Malattie che colpiscono i polmoni e/o i reni
- C. Non capacità del corpo di mantenere l'equilibrio metabolico (omeostasi)
- D. Assunzione eccessiva di liquidi e/o scorretta alimentazione

La ricerca dei valori degli elettroliti avviene normalmente tramite le semplici analisi di controllo: il loro equilibrio è molto importante per il benessere generale dell'organismo e una loro variazione può creare diversi disturbi. Un esempio sono potassio e sodio, i quali regolano l'equilibrio acido-base e idrosalino, le funzioni delle cellule nervose e muscolari, normalizzando così il battito cardiaco.

Le analisi, inoltre, consentono di monitorare nel tempo gli effetti delle cure di alcune malattie, incluse l'ipertensione, l'insufficienza cardiaca, e le malattie epatiche e renali. [64]

5.1.2 METODI DI TRASDUZIONE E ACQUISIZIONE DEL SEGNALE

Per la misurazione della concentrazione degli elettroliti e degli ioni è necessario utilizzare i sensori potenziometrici: essi si servono di elettrodi, nello specifico di elettrodi iono-selettivi, detti anche "ISE".

L'elettrodo iono-selettivo (ISE) è un elettrodo indicatore in grado di misurare selettivamente l'attività di una particolare specie ionica. Nella configurazione classica tali elettrodi sono principalmente dispositivi a membrana, costituiti da materiali a conduzione ionica selettivamente permeabile, che separano il campione dall'interno dell'elettrodo.

Il primo elettrodo è quello di "lavoro" il cui potenziale è determinato dall'ambiente in cui si trova. Il secondo elettrodo è detto "di riferimento" il cui potenziale è fissato da una soluzione contenente lo ione di interesse ad attività costante. Poiché il potenziale dell'elettrodo di riferimento è costante, il

valore della differenza di potenziale (potenziale della cella) può essere correlato alla concentrazione dello ione disciolto. [65]

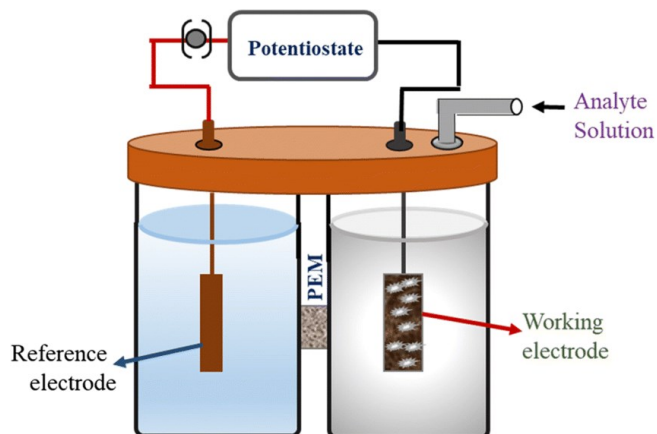


Figura 17: Metodo di funzionamento di un sensore potenziometrico. [67]

I sensori potenziometrici misurano la differenza di potenziale tra due elettrodi in condizioni di assenza di flusso di corrente. Il potenziale misurato può quindi essere utilizzato per determinare la quantità analitica di interesse. Tuttavia, quando nel campione è presente più di uno ione, il segnale complessivo è il risultato del contributo di ciascuno ione (detto anche specie interferente), moltiplicato per un coefficiente di selettività, k . [68]

Il sensore potenziometrico può essere utilizzato in più applicazioni; tuttavia, alcune soluzioni sono preferibili ad altre per la loro facilità di applicazione in quanto costanti nel tempo e non invasive. Un esempio può essere fatto con l'analisi degli elettroliti mediante il sangue: pur essendo molto affidabile non può essere associata ad un meccanismo di controllo continuo, soprattutto se a casa o in ambito sportivo. Per questo motivo, sono stati implementati nuovi metodi di misura degli elettroliti quali la misurazione tramite la saliva o il sudore i quali hanno dimostrato avere un'ottima correlazione con quelli trovati nel sangue. [69]

La saliva è composta da una varietà di elettroliti, tra cui sodio, potassio, calcio, magnesio, bicarbonato e fosfati. Nella saliva, inoltre, si trovano anche immunoglobuline, proteine, enzimi, mucine e prodotti azotati, come urea e ammoniaca.

Un secondo metodo molto efficace per valutare e quantificare gli elettroliti viene implementato attraverso il sudore. [70] È costituito da varie sostanze come aminoacidi, acido lattico, glucosio, ione potassio e ione sodio. Concentrazioni anomale di queste sostanze possono indicare la presenza di malattie: per lo ione potassio, per esempio, l'intervallo di concentrazione normale è compreso tra 4 e 24 mM. Una concentrazione maggiore o minore di ioni potassio è associata a iperkaliemia o ipokaliemia.

Allo

stesso modo, il pH del sudore, che è correlato al pH del sangue, è un indicatore importante delle condizioni di salute di una persona: l'intervallo normale del pH del sudore è 4–8. Un pH più alto può essere sintomo di fibrosi cistica, mentre un pH più basso può indicare diabete.

Misurare le perdite di elettroliti dal sudore, quindi, può aiutare gli operatori sanitari a pianificare strategie personalizzate di sostituzione di acqua ed elettroliti e, così, evitare squilibri idro-elettrolitici. [71],[72]

5.1.3 ESEMPIO SPERIMENTALE DI SENSORE INDOSSABILE

In letteratura negli ultimi anni sono emerse diverse proposte molto interessanti per effettuare il monitoraggio di elettroliti e ioni tramite dispositivi indossabili. Tra questi lavori, un interessante sensore indossabile è stato sviluppato dalla National Natural Science Foundation of China nel Gennaio 2022 per il monitoraggio del pH e del potassio nel sudore. Il sensore era costituito da un elettrodo di riferimento flessibile, un elettrodo di risposta al pH e un ultimo elettrodo selettivo per il potassio (K^+); questi sono stati preparati stampando una sospensione d'acqua di grafene funzionalizzato con β -CD (β -CD/RGO) su un substrato di PET conduttivo con una stampante microelettronica.

Il sensore elettrochimico indossabile, per il monitoraggio del pH del sudore e del K^+ , è composto da un potenziometro e un insieme di elettrodi flessibili contenente l'elettrodo di riferimento, l'elettrodo di risposta pH ed infine l'elettrodo selettivo per il K^+ . Il potenziometro, inoltre, era integrato con un modulo Bluetooth che rendeva possibile la registrazione potenziale in tempo reale su telefono cellulare.

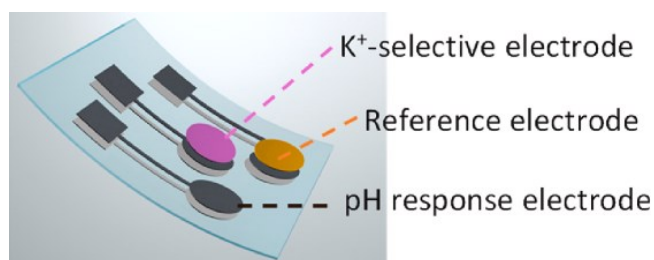


Figura 18: Sensore elettrochimico indossabile per il monitoraggio del pH e del potassio.

Il sensore elettrochimico è stato applicato nell'avambraccio del soggetto e, per valutare la sua efficacia, è stato chiesto al soggetto di praticare un'attività fisica all'aperto (nello specifico ciclismo). In seguito alle analisi delle risposte lineari del dispositivo, immediatamente prima e dopo il test sul

corpo, non sono state individuate fluttuazioni significative indicando, così, che i dati dell'analisi sul corpo erano affidabili. [72]

Questo sensore rappresenta un importante avanzamento nella tecnologia dei sensori indossabili; tuttavia, presenta ancora dei limiti di applicazione a grandi range demografici. Il sensore elettrochimico sopra-citato è stato applicato ad un soggetto in movimento durante un'attività fisica intensa: questo meccanismo non è chiaramente applicabile ad un paziente anziano in quanto i suoi movimenti sono molto limitati e la sudorazione è ridotta. Per questo motivo è utile affidarsi ad un altro sistema.

Un approccio innovativo, promettente e più conveniente per i pazienti anziani, è fare affidamento sul sudore indotto, anche se a riposo, tramite l'applicazione di idrogel. [73]

L'idrogel applica il principio della ionoforesi: questa consiste nell'applicazione di una corrente continua unidirezionale, che ha origine nel terminale positivo e va verso quello negativo consentendo, così, l'erogazione della molecola "pilocarpina" che stimola il sudore. [59]

5.2 METABOLITI

Un metabolita è il prodotto intermedio o finale del processo del metabolismo. Dopo che una sostanza è stata assimilata dall'organismo, subisce un processo di trasformazione che ha la funzione di rendere la sostanza assunta più facilmente assorbibile o eliminabile; questo avviene sia con le molecole assunte con la dieta, sia con i farmaci, sia con le molecole prodotte dall'organismo stesso.

La misurazione dei metaboliti è uno degli esami più accurati e precisi disponibili per il monitoraggio e la rilevazione delle cause specifiche (e.g. alimentari, comportamentali e metaboliche) di problemi di salute insolubili.

I metaboliti più interessanti per la salute dell'uomo sono il glucosio e il lattato. Il glucosio è una piccola molecola idrofila che circola nel sangue, è uno zucchero semplice ed è molto importante perché fornisce energia al corpo umano; il lattato, invece, è una sostanza che viene prodotta dal metabolismo cellulare, soprattutto dal tessuto muscolare. Nelle successive pagine verranno affrontati in dettaglio per sottolineare la loro estrema importanza. [74]

5.2.1 DESCRIZIONE E IMPORTANZA DEI METABOLITI

Il “glucosio” è il più importante degli zuccheri semplici, detti anche monosaccaridi, e rappresenta la principale fonte energetica dell’organismo umano. Esso viene misurato nell’organismo tramite la “glicemia”, i cui valori devono essere compresi entro un certo intervallo definito tra i 60 e i 100 mg/dl. Poiché la presenza di glucosio nel sangue è essenziale per la vita, l’organismo ha un sistema di regolazione intrinseco che consente di mantenere costante la glicemia per assicurare al cervello il giusto apporto energetico.

Il compito di regolare la glicemia è affidato principalmente a due ormoni, qui riportati, entrambi prodotti dal pancreas:

- A. “Insulina”, che abbassa la glicemia e favorisce l’accumulo di glucosio sotto forma di glicogeno
- B. “Glucagone”, che, al contrario, promuove la produzione di glucosio a partire dal glicogeno alzando la glicemia

L’aumento dei livelli di glucosio nel sangue, a causa di un deficit della quantità e dell’efficacia biologica dell’insulina, comportano il manifestarsi di una malattia molto comune: il diabete. Per tale motivo è importante monitorare e tenere controllati i valori di glucosio nel sangue, per agire di conseguenza. [75]

È possibile fare una distinzione in due diverse forme di Diabete:

- A. Diabete di tipo 1
- B. Diabete di tipo 2

Per il primo attualmente non è ancora stata individuata una cura; tuttavia, vi sono alcuni accorgimenti che aiutano a tenere sotto controllo i livelli glicemici del sangue, come una dieta equilibrata e una frequente attività fisica. Allo stesso tempo, però, è necessaria l’assunzione quotidiana di insulina, per compensare la mancata produzione dell’ormone da parte del pancreas.

La terapia per il diabete di secondo tipo consiste, invece, nell’adozione di una sana alimentazione e di un esercizio fisico costante. Se questi accorgimenti non sono sufficienti a controllare i valori glicemici, è necessario assumere dei farmaci che riducono la glicemia in diversi modi:

- A. Incrementando la sensibilità delle cellule all’insulina
- B. Aumentando la produzione dell’insulina,
- C. Stimolando ormoni con effetto opposto all’insulina
- D. Espellendo il glucosio agendo sul sistema renale

E. Diminuendo l'assunzione del glucosio attraverso i pasti

Le conseguenze sulla salute derivanti dal diabete sono numerose: l'alto livello di glucosio nel sangue, oltre a creare problematiche immediate al paziente (e.g. danno ai vasi sanguigni, danno ai nervi, aumento della sete e della diuresi, perdita di peso involontaria), è la principale causa di complicanze a lungo termine che limitano la vita del paziente (e.g. problemi cardiovascolari, renali e alla vista). [76]

L' "acido lattico" o "lattato", invece, è un sottoprodotto del metabolismo anaerobico lattacido. Si tratta di un composto tossico per le cellule, il cui accumulo nel torrente ematico è collegato alla comparsa della cosiddetta "fatica muscolare". Il lattato viene prodotto già a partire da basse intensità di esercizio: i globuli rossi, per esempio, lo formano continuamente, anche in condizioni di completo riposo. Un uomo adulto normalmente attivo produce circa 120 grammi di acido lattico al giorno; di questi, 40 g sono prodotti dai tessuti aventi un metabolismo esclusivamente anaerobio (e.g. retina e globuli rossi), mentre i rimanenti vengono prodotti da altri tessuti (soprattutto muscolare) in base all'effettiva disponibilità di ossigeno.

Il corpo umano possiede dei "sistemi di difesa" per proteggersi dall'acido lattico e può riconvertirlo in glucosio grazie all'attività del fegato. Ulteriore esempio è dato dal cuore il quale è, invece, in grado di metabolizzare l'acido lattico a scopo energetico.

Sulla base di queste affermazioni si può dedurre che l'acido lattico, seppur tossico, non sia un vero e proprio prodotto di rifiuto: infatti, grazie a una serie di processi enzimatici, tale sostanza può essere utilizzata per la sintesi di glucosio intracellulare. [77]

Anche se, nel complesso, il lattato viene gestito dal nostro corpo, tenerlo monitorato è un ottimo sistema in grado di dare delle informazioni fondamentali per la stesura e la razionalizzazione di un programma di allenamento, studiato in base alle caratteristiche metaboliche e funzionali dell'atleta oppure di un paziente che pratica dell'esercizio fisico.

Uno degli obiettivi che ci si pone con il lattato è identificare il livello della cosiddetta "soglia aerobica e anaerobica", un concetto ritenuto fondamentale e su cui si basa gran parte della metodologia di allenamento negli ultimi anni. Si pone l'attenzione sulla correlazione tra la concentrazione di lattato nel sangue (indicatrice di acido lattico) e l'intensità dello sforzo, ponendo il limite della soglia aerobica a 2 mmol/l e quello della soglia anaerobica a 4 mmol/l. [78]

5.2.2 METODI DI ACQUISIZIONE E TRASDUZIONE DEL GLUCOSIO E DEL LATTATO

La maggior parte dei sensori per misurare le concentrazioni di glucosio e di lattato sono sensori amperometrici.

A differenza dei sensori potenziometrici, la struttura dei sensori amperometrici è quasi sempre costituita non solo da due elettrodi (di lavoro, WE, e di riferimento, RE) ma anche da un terzo elettrodo, definito controelettrodo o elettrodo (CE) ausiliario, necessario per chiudere il circuito di misura.

Dal punto di vista funzionale, infatti, i sensori amperometrici si basano sul controllo del potenziale di cella, fissando la differenza di potenziale tra gli elettrodi CE e RE ad un valore costante, e sulla conseguente misura della corrente generata dal passaggio di cariche tra WE e CE a causa delle reazioni di ossidoriduzione causate. Il potenziale applicato, scelto in base alle caratteristiche della specie elettroattiva da misurare, guida la reazione di trasferimento degli elettroni degli analiti e la corrente misurata indica la concentrazione dell'analita, dove la corrente è soggetta alla legge di Faraday e ad una reazione dinamica che realizza condizioni di stato stazionario nel mezzo. [82]

La categoria più comune di sensori per metaboliti sono quelli enzimatici, ovvero in cui la specie elettroattiva da misurare (perossido di idrogeno) viene ottenuta come prodotto di una reazione enzimatica, innescata nel momento in cui il metabolita interagisce con uno strato di enzimi altamente specifici (glucosio ossidasi per il glucosio, lattato ossidasi per il lattato) immobilizzati sulla superficie dell'elettrodo di lavoro. La corrente generata allo stato stazionario (in condizioni di concentrazione limite) è dovuta al trasferimento di elettroni tra la superficie enzimatica e gli elettrodi ed è proporzionale alla concentrazione di perossido di idrogeno, a sua volta proporzionale alla quantità di metabolita. Spesso dei mediatori, come per esempio il Blu di Prussia (PB), oppure nano-strutturazioni vengono sfruttati per migliorare il trasferimento di elettroni durante queste reazioni di ossidoriduzione e farle avvenire a potenziali più bassi. [81]

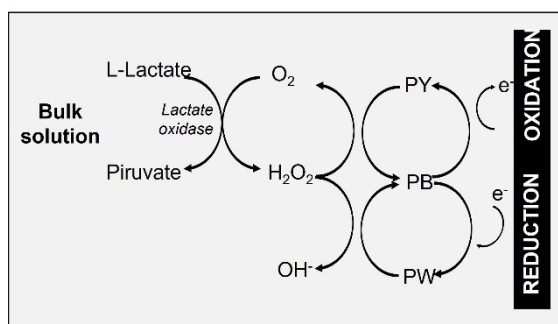


Figura 19: Reazioni chimiche coinvolte nel funzionamento di sensori enzimatici per metaboliti.

Per quanto riguarda i sensori di glucosio, l'enzima più comunemente utilizzato è la glucosio-ossidasi (GOx o GOD). Il concetto iniziale di elettrodi enzimatici di glucosio, in cui un sottile strato di GOx era intrappolato attraverso una membrana semipermeabile, è stato introdotto da Clark e Lyons. Il rilevamento si basava sulla misurazione dell'ossigeno consumato dalla reazione catalizzata da enzimi. Tuttavia, per questo tipo di biosensori di glucosio precoci, è necessario un elevato potenziale operativo per eseguire la misurazione amperometrica del perossido di idrogeno ad alta selettività. I metodi migliorati utilizzano mediatori artificiali, anziché l'ossigeno, per trasferire elettroni tra il GOx e l'elettrodo. I mediatori ridotti vengono formati e riossidati all'elettrodo, fornendo un segnale elettrico da misurare. Gli elettrodi di glucosio avanzati non utilizzano mediatori e misurano il trasferimento diretto tra l'enzima e l'elettrodo. L'elettrodo trasferisce direttamente gli elettroni utilizzando materiali conduttori organici basati su complessi di trasferimento di carica. Questo tipo di elettrodo ha portato a sensori impiantabili del tipo ad ago per il monitoraggio continuo della glicemia. [83]

Per quanto riguarda il lattato, i due enzimi che possono essere utilizzati sono o la lattato deidrogenasi (LDH) oppure la lattato ossidasi (LOx), entrambi o immobilizzabili sulla superficie dell'elettrodo di lavoro attraverso l'utilizzo di specifici polimeri o idrogeli. LOx, l'enzima più utilizzato per i biosensori del lattato, catalizza la conversione del lattato in piruvato e H_2O_2 , che viene successivamente rilevato mediante amperometria. Questo rilevamento è limitato nelle applicazioni analitiche da una cinetica degli elettrodi lenta e da potenziali elevati che possono causare grandi interferenze da altre specie elettroattive in campioni reali. Pertanto, l'attuale ricerca sulla rivelazione di H_2O_2 si concentra principalmente sulle modifiche degli elettrodi al fine di superare i limiti sopra menzionati. [84]

5.2.3 ESEMPIO STRUMENTALE DI SENSORE INDOSSABILE

Un esempio di sensore ci è dato da Mengke Yu che nel gennaio 2020 ha sviluppato un sensore di sudore flessibile programmato con "Gold Nanopine Needles (AuNNs)" per il monitoraggio in tempo reale dei livelli di glucosio e lattato nel sudore umano, in modo sensibile.

Dopo che la produzione del chip del sensore è stata completata, le AuNN vengono coltivate sul substrato flessibile d'oro mediante deposizione elettrochimica per l'amplificazione del segnale. Prima della misurazione del glucosio e del lattato, gli enzimi corrispondenti vengono immobilizzati sul chip. Infine, il sensore enzimatico preparato viene utilizzato per monitorare in tempo reale la concentrazione di glucosio e lattato nel sudore del corpo umano.

Le curve amperometriche sono state applicate all'analisi quantitativa del glucosio e del lattato mediante il biosensore. Il potenziale di rilevamento iniziale di -0,5 V è stato utilizzato sia per il glucosio che per il lattato. Il segnale di rilevamento del biosensore è aumentato insieme all'aumento delle concentrazioni di glucosio.

Il limite di rilevamento basso del sensore è causato dalla speciale struttura degli AuNN: questa elevata superficie specifica sull'elettrodo accelera notevolmente il trasferimento di elettroni e aumenta il carico dell'enzima. Di conseguenza, la capacità catalitica dell'enzima è aumentata in modo significativo. In breve, il glucosio e il lattato vengono ossidati dalla corrispondente ossidasi per generare perossido di idrogeno quando si applica il potenziale sull'elettrodo. Il perossido di idrogeno viene decomposto per formare ioni ed elettroni di idrogeno, che producono un cambiamento di corrente, riflettendo quindi indirettamente la concentrazione di glucosio e contenuto di lattato nel sudore. Pertanto, il miglioramento della capacità catalitica dell'enzima può migliorare direttamente la sensibilità di rilevamento. [79]

Ulteriore punto su cui il sensore deve fare attenzione sono le interferenze generate dall'acido ascorbico e l'acido urico poiché sono specie facilmente ossidabili. Tuttavia, è stato evidenziato che sia l'acido ascorbico che l'acido urico mostrano una risposta ossidativa trascurabile che non influisce in modo significativo sulla risposta elettrochimica, mentre tutte le altre specie inducono solo piccole deviazioni della baseline, che risulta inalterata. [80]

I risultati, quindi, dimostrano che il biosensore può eseguire in modo affidabile l'analisi del sudore.

CAPITOLO SESTO

6 LA TECNOLOGIA CHE SALVA LE VITE

La Pandemia di Covid-19 ha aperto gli occhi al Sistema Sanitario che, durante quel periodo, è andato in crisi. Uno dei problemi più gravi era quello dei posti letto: vi erano centinaia di persone che necessitavano assistenza e le strutture sanitarie non avevano abbastanza posti per ospitarle. La soluzione è stata creare delle strutture temporanee all'esterno degli ospedali oppure convertire intere parti degli ospedali ma, sicuramente, sono state scelte dettate dall'emergenza e dalla impreparazione.

Un'ulteriore soluzione poteva essere data grazie ai "Multi-parameter Wearable Technologies". I più avanzati sfruttano la comunicazione wireless per trasferire i dati elaborati all'utente e al medico competente: ecco, quindi, un enorme potenziale presente all'interno di un solo strumento che consente di valutare e monitorare un paziente, analizzandone tutti i parametri sensibili, a distanza. Proprio per questo, un grande vantaggio dei wearable è permettere alla persona di vivere la sua vita nel modo più sereno possibile, nel proprio ambiente domestico, garantendo sicurezza e tranquillità individuale e allo stesso tempo monitorandone i parametri.

Una tale soluzione, durante la pandemia, applicata a grandi scale demografiche, avrebbe sicuramente permesso una minore affluenza verso gli ospedali e, di conseguenza, avrebbe agevolato il Sistema Sanitario nella gestione delle vere e proprie criticità.

La ricerca di sistemi sanitari più efficienti e rispettosi del paziente ha spinto verso un'enorme crescita nell'applicazione e nello studio di sistemi di monitoraggio remoto dei pazienti. Sebbene siano disponibili molti prodotti di livello consumer per monitorare il benessere dei pazienti, la regolamentazione di queste tecnologie varia considerevolmente; in aggiunta, la maggior parte dei prodotti non hanno dati di valutazione o ne hanno in quantità molto limitate. Poiché la scienza e la pratica dell'assistenza virtuale continuano ad evolversi, medici e ricercatori possono trarre vantaggio dalla comprensione di soluzioni più complete in grado di monitorare molteplici parametri biofisici (e.g. la saturazione di ossigeno e la frequenza cardiaca) in modo continuo e simultaneo.

Alla base di un dispositivo multi-parametrico sono essenziali due unità funzionali: il bio-recettore, (sensore) che è responsabile della risposta sensibile alla generazione o al cambiamento di segnali biologici ed, infine, un elemento attivo (trasduttore) per trasdurre il bio-segnale rilevato in informazioni leggibili che possono essere memorizzate e/o analizzate.

Per le piattaforme di sensori biochimici indossabili, i bio-fluidi, inclusi lacrime, sudore, saliva o liquido interstiziale (ISF), sono l'obiettivo di rilevamento del segnale biologico poiché possono essere raccolti in modo non invasivo.

I dispositivi di monitoraggio automatizzati remoti multi parametrici continui (CM-RAM) hanno il potenziale per rivoluzionare la cura virtuale del paziente attraverso la perfetta integrazione di più segnali biofisici: le tecnologie possono consentire l'acquisizione di big data ad alto volume per lo sviluppo di algoritmi per facilitare il rilevamento precoce dei cambiamenti negativi nello stato di salute del paziente e la risposta tempestiva del medico. [85]

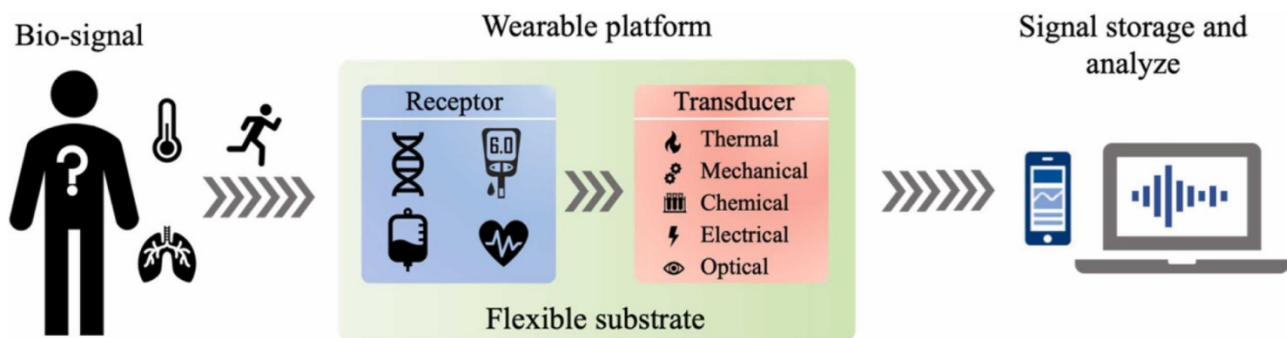


Figura 20: Illustrazione schematica del metodo di trasmissione dei dati da un sistema biologico ad un elaboratore dei segnali.

6.1 UNA TECNOLOGIA INDOSSABILE MULTIPARAMETRICA

Di seguito viene presentato un esempio di un dispositivo indossabile dotato di multi-sensore che permette di monitorare il livello di glucosio nel sangue, la frequenza cardiaca, la saturazione sanguigna e l'attività fisica.

Il dispositivo è costituito da una striscia per l'analisi del sudore, la quale è progettata come una struttura multistrato per consentire una raccolta efficiente del sudore, la sua visualizzazione (della raccolta del sudore) e infine una precisa analisi elettrochimica del sudore. La striscia di rilevamento del glucosio si trova al centro di un film di separazione, che aiuta il sudore ad accumularsi nella parte inferiore; successivamente, viene aggiunto un film impermeabile per raccogliere rapidamente il sudore, dalla fase iniziale della procedura di generazione del sudore, e per evitare la sua evaporazione

indesiderata. In aggiunta, per un'analisi rapida e affidabile, è stata applicata una fase di prestabilizzazione del potenziale elettrochimico (PS).

Il sensore di glucosio è costituito da tre elettrodi di lavoro del carbonio (FEI) e due elettrodi di riferimento Ag/AgCl (RE) per garantire la precisione attraverso il rilevamento multiplo. Un sensore di temperatura (TS) è integrato nella striscia per tenere conto delle variazioni del sensore di glucosio dipendenti dalla temperatura. Vi è, inoltre, uno spazio creato dai distanziatori tra il sensore e lo strato idrocromico che forma un canale micro-fluidico che raccoglie il sudore accumulato dalla forza capillare. Lo strato idrocromico è un film di magnesio che diventa trasparente a contatto con il sudore; esso funge da indicatore visivo per un sufficiente accumulo di sudore.

La smart band è stata progettata per essere multifunzionale e permettere movimenti fluidi al soggetto (mobilità), nonché garantisce che la misurazione del livello di glucosio, dell'attività fisica e dei segni vitali avvenga senza attrezzature ingombranti.

Il sistema, integrato con il software di controllo, analizza elettro-chimicamente i livelli di glucosio nel sudore e monitora continuamente i segni vitali.

Combinando i dati sul glucosio del sudore, i dati di monitoraggio fisiologico e i cambiamenti della glicemia derivanti dalle attività fisiche, è possibile affermare che si ottengono dati molto affidabili fornendo, per esempio, informazioni chiave per prevenire lo shock ipoglicemico durante l'esercizio intenso.

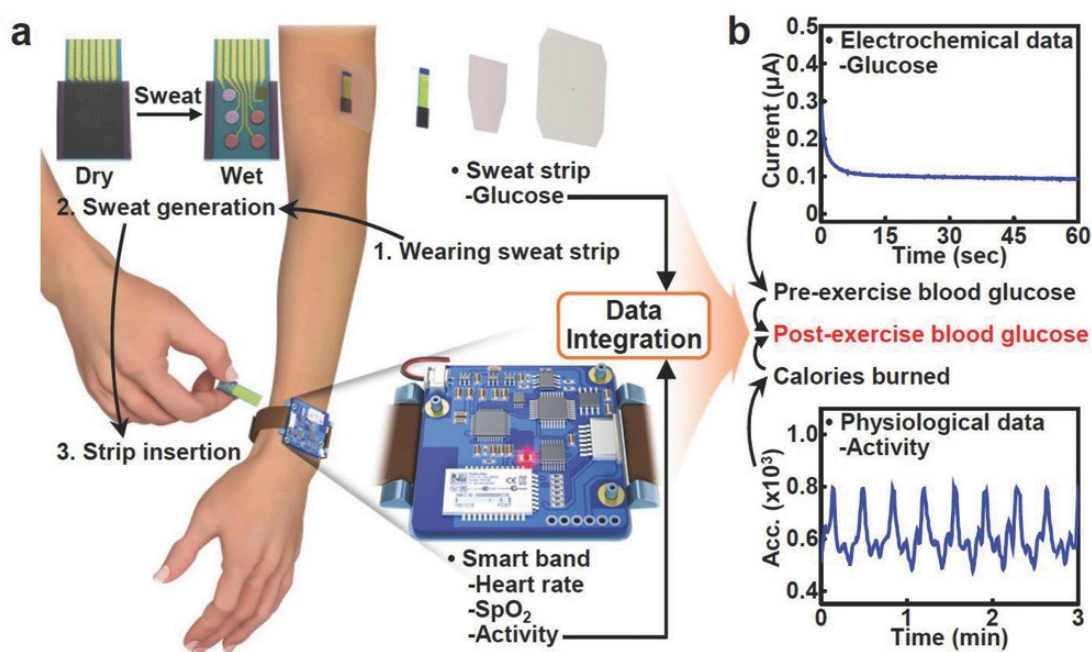


Figura 21: Dispositivo indossabile dotato di multi-sensore.

In *Figura 21* è possibile visualizzare il sistema di gestione della salute tramite un dispositivo indossabile:

1. Illustrazione schematica del sistema costituito da una striscia monouso per l'analisi del sudore per la misurazione del glucosio e una smart band indossabile per il monitoraggio della frequenza cardiaca, del livello di saturazione di ossigeno nel sangue (SpO₂), e l'attività fisica.
2. Illustrazione schematica che mostra l'uso combinato di dati elettrochimici e fisiologici

La procedura di applicazione del sistema indossabile è costituita da alcuni step:

- A. Come prima cosa è fondamentale pulire la pelle con l'utilizzo di un tampone imbevuto di alcol per eliminare la contaminazione
- B. È necessario attaccare una striscia per l'analisi del sudore (e.g. nella fronte o nel collo)
- C. Infine, bisogna indossare la smart band

Una volta conclusa questa procedura, l'utente genera del sudore il quale verrà accumulato sulla striscia. In questa fase, tutti i FEI nella striscia sono pre-stabilizzati dal film PS; la smart band trasferisce in modalità wireless i dati vitali acquisiti ai dispositivi mobili dell'utente. Dopo la generazione del sudore, l'utente può rimuovere la striscia, tagliare la pellicola PS e inserire la striscia nella porta della smart band per la misurazione del glucosio.

Esistono vari metodi di generazione del sudore: tramite modalità dinamiche (e.g. saltare la corda, cicloergometro) oppure tramite modalità statiche (e.g. pediluvio). I

metodi dinamici sono vantaggiosi perché aiutano gli utenti a rimanere attivi e in salute, mentre il metodo statico, che induce la sudorazione senza esercizio fisico, avvantaggia coloro che non sono in grado di esercitare (e.g. persone disabili oppure anziani).

Per misurare i segnali fisiologici vengono applicati degli algoritmi di elaborazione dei dati. Elaborando i segnali grezzi, vengono stimati i punti di picco dei battiti cardiaci e i loro intervalli di tempo, da cui viene calcolata la frequenza cardiaca. Allo stesso modo si analizzano i cambiamenti della saturazione di ossigeno nel sangue e i dati di tracciamento dell'attività fisica (e.g. salto, corsa).

Con questo sistema è possibile dimostrare che il dispositivo indossabile non invasivo integrato può monitorare in modo affidabile i livelli di glucosio pre/post-esercizio e i segnali fisiologici

contemporaneamente. Il formato multistrato della striscia di analisi del sudore consente un'efficiente raccolta del sudore e la visualizzazione del sudore raccolto. Inoltre, la pellicola PS riduce il tempo di saturazione del segnale e migliora l'affidabilità del rilevamento del glucosio. La smart band è progettata per avere multifunzionalità e mobilità, ottenute integrando vari sensori elettrochimici e ottici oltre all'elettronica per la comunicazione wireless. Gli studi a lungo termine rafforzano la prospettiva del sistema integrato di monitoraggio per l'assistenza sanitaria e le applicazioni cliniche. In particolare, l'integrazione della misurazione della glicemia con i dati dell'attività fisica ci consente di stimare accuratamente il livello di glucosio e poiché il coma ipoglicemico fatale è una delle principali cause di morte tra i pazienti diabetici, una stima accurata del livello di glucosio nel sangue è clinicamente importante per ridurre al minimo i rischi ipoglicemici durante l'esercizio fisico intenso.

[86]

CONCLUSIONI

È chiaro che le continue innovazioni in ambito bio-medico, spinte dall'evoluzione tecnologica, dal voler dare più possibilità all'uomo e dalla voglia di migliorare la salute demografica, sono sviluppi che hanno come unico obiettivo il raggiungimento di un benessere il più elevato possibile.

Vi sono, tuttavia, dei limiti che il settore biomedico deve affrontare. In primis la realizzazione dell'intera struttura di rilevamento indossabile, che non richiede solo una profonda comprensione della composizione biochimica dei fluidi corporei e della sua relazione con la chimica del sangue, bensì una conoscenza completa della biochimica tra bio-recettori specifici e analiti target. Successivamente il costo che tali soluzioni hanno, prima nella ricerca e nello sviluppo e infine nella loro applicazione.

L'obiettivo è quello di aprire la strada a nuovi dispositivi che rispettino le esigenze dei pazienti, che abbiano un costo contenuto e soprattutto che sfruttino la tecnologia wireless per condividere i dati ai medici o al personale competente, in modo rapido ed efficace, senza necessità di fili o cavi ingombranti e talvolta pericolosi.

Il monitoraggio continuo dei pazienti anziani, permette di avere un quadro clinico completo del loro stato di salute, ed è molto importante che avvenga in condizioni ottimali. Sulla base di questo, un ulteriore obiettivo che ci si pone è legato alla trasmissione dei dati, in quanto spesso si utilizzano metodi poco intuitivi, come il Bluetooth o l'NFC, che implicano l'utilizzo di un dispositivo elettronico, come per esempio un telefono cellulare. Per questo motivo sarebbe utile implementare delle strategie basate su trasmissione a lungo raggio, come per esempio sulla tecnologia del Wi-fi che gestiscano in modo automatico la condivisione dei dati, senza l'interazione dell'utente. L'unico ostacolo, in questa strategia basata sul Wi-fi, è legato ad un maggiore consumo energetico e ad una durata limitata della batteria. Per questo motivo è cresciuto recentemente l'interesse verso tecnologie di trasmissione alternative (e.g. LoRa, LoRaWan) che garantiscono sì un lungo raggio di trasmissione ma allo stesso tempo mantengono contenuti i consumi a livello energetico.

Sfruttando queste tecnologie, una volta inviati i dati, i parametri vengono analizzati in primo luogo da un software e se risultano alterati, è possibile generare in modo automatico un segnale di allarme per il pronto soccorso. In questo contesto ovviamente, un ultimo aspetto fondamentale da considerare riguarda il concetto di privacy: in telemedicina è di rilevante importanza mantenere i dati riservati poiché qualsiasi accesso incontrollato ad essi può portare a gravi perdite di dati e di violazione della privacy. [73]

RINGRAZIAMENTI

L'emozione e la soddisfazione di essere arrivata dove sono ora è indescrivibile. Tutto questo non sarebbe stato possibile senza l'appoggio dei miei genitori, Fiorella e Michele, che mi hanno supportata fino ad ora e hanno sempre creduto in me. Il mio obiettivo è sempre stato quello di renderli fieri di quello che sono diventata, e spero di averlo raggiunto.

Questa Tesi la dedico a Loro, che sono la mia Forza.

Ringrazio la mia bellissima famiglia, che mi è sempre stata vicina in questi anni, in particolare i miei nonni che mi hanno sempre ricordato di studiare e di andare avanti. I miei cugini Ilenia e Manuel e i miei zii.

Ringrazio Francesco, che ha saputo starmi vicino in ogni singolo momento e che ha vissuto con me tante emozioni; lo ringrazio per la forza che mi ha dato e per il tempo che mi ha dedicato, ma soprattutto per la sua pazienza: Grazie.

Ringrazio gli amici di una vita, quelli che sono entrati da poco nel mio cuore, i miei amici dell'università, in particolare Gaia e Alessandra, e tutte le persone che mi hanno accolto nella loro vita con Amore.

Ringrazio la mia Professoressa e Relatrice: Sarah Tonello che è stata sempre gentile e disponibile ad aiutarmi nella stesura della Tesi.

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

- [1] R. Borgacci, “Frequenza cardiaca”, My personal trainer, 2020
- [2] <https://www.luigivergari.it/aruotalibera/ciclisti-ciclo-computer-e-sensori/>
- [3] R. Gindro, “Battiti cardiaci: valori normali, massimi e minimi”, My personal trainer.
- [4] “Sistema di conduzione del cuore”, Pagine Mediche, 2022.
- [5] immagine: <http://www.botonimarco.it/i-blocchi-cardiaci.html>
- [6] “Elettrocardiografo”, Humanitas Research Hospital, 2022.
- [7] JoVE Science Education Database, Ingegneria biomedica, “Acquisizione e analisi di un segnale ECG (elettrocardiogramma)”, JoVE, Cambridge, MA, (2022).
- [8] immagine: Wikipedia, “Elettrocardiogramma”, Wikipedia, L’enciclopedia libera, 2022
- [9] <https://it.emcelettronica.com/lecg-dallacquisizione-del-segnale-allelaborazione>
- [10] Timo Kuisma e Ronald Tingl, “Misurare la frequenza cardiaca nei dispositivi indossabili”, Elettronica News, Aprile 2016.
- [11] C. Vannini, “Pressione arteriosa: cos’è, come si misura e quando”, Nurse24, Ottobre 2017.
- [12] C. Vianello, “Pressione: un indicatore importante”, Utifar, Ottobre 2008.
- [13] <https://www.my-personaltrainer.it/benessere/misuratore-pressione.html>
- [14] “Definizione di un sensore di pressione”, HBM an HBK company.
- [15] <https://www.luchsinger.it/it/sensori/pressione/piezolettrici/>
- [16] Fortin, J., Rogge, D.E., Fellner, C. et al. “A novel art of continuous noninvasive blood pressure measurement.”, Nat Commun 12, 1387 (2021).
- [17] Piyawat Samartkit, Saroj Pullteap, Olivier Bernal, “A non-invasive heart rate and blood pressure monitoring system using piezoelectric and photoplethysmographic sensors, measurement”, volume 196, 2022.
- [18] C. Russo, “Frequenza respiratoria normale in adulti e bambini”, healthy the wom, 2021.
- [19] <https://www.liceoalighieri.edu.it/userfiles/doc/4%5E%20Lezione%20-%20II%20controllo%20della%20respirazione.pdf>

- [20] F. Lucisano, “Controllo nervoso della respirazione”, Zanichelli, 2010
- [22] Chu, M., Nguyen, T., Pandey, V. et al., “Respiration rate and volume measurements using wearable strain sensors”, *npj Digital Med* 2, 8 (2019).
- [23] Schruppf, Fabian, Sturm, Matthias, Bausch, Gerold and Fuchs, Mirco. “Derivation of the respiratory rate from directly and indirectly measured respiratory signals using autocorrelation”, *Current Directions in Biomedical Engineering*, vol. 2, no. 1, 2016, pp. 241-245.
- [24] <https://www.paginemediche.it/benessere/temperatura-corporea-quali-sono-i-valori-ideali>
- [25] Wikipedia, “Temperatura corporea umana”, Wikipedia, l’enciclopedia libera, Agosto 2021.
- [26] Wikipedia, “Temperatura basale”, Wikipedia, l’enciclopedia libera, Giugno 2021.
- [27] G.S. Canova, “Termometro, tipologie e caratteristiche”, *Nurse24*, Agosto 2020.
- [28] J. Condemi, “sensori di temperatura: cosa sono e a cosa servono”, *internet4things*, novembre 2020.
- [29] https://it.upwiki.one/wiki/infrared_thermometer
- [31] Choi Y, Ahn Y, “Axillary temperature measurements based on smart wearable thermometers in South Korean children: comparison with tympanic temperature measurements.”, *Child Health Nurs Res.*, 2022 Jan.
- [32] A. Cappello, A. Cappozzo, P. E. Prampero, “Bioingegneria della postura”, Pàtron, marzo 2007.
- [33] <http://docenti.ing.unipi.it/gabiccini-m/RAR/LabBioIng.pdf>
- [34] https://www.treccani.it/enciclopedia/dinamometria_%28Dizionario-di-Medicina%29/
- [35] “Elettromiografia-EMG”, *Medis centro clinico*, novembre 2021.
- [36] R. Dimonte, “Elettromiografia ad arti superiori e inferiori”, *healthy the wom*, novembre 2021.
- [37] Raez MB, Hussain MS, Mohd-Yasin F. Techniques of EMG signal analysis: detection, processing, classification and applications. *Biol Proced Online*. 2006.
- [38] “Elettromiografia: generazione del segnale, misura e analisi”, aprile 2013.
- [39] “Elettromiografia: in che cosa consiste questo esame e quando è richiesto”, *Gruppo San Donato*, dicembre 2018

- [40] Wikipedia, “Elettromiografia ed elettroencefalografia”, Wikipedia, l’enciclopedia libera, luglio 2022.
- [41] “Manuale d'uso del sensore per elettromiografia (EMG) biosignalsplux”, Novembre 2021.
- [42] <https://sites.google.com/site/lacontrazionemuscolare/home/componenti-e-struttura-muscolare>
- [43] Ummels D, Beekman E, Theunissen K, Braun S, Beurskens AJ., “Counting Steps in Activities of Daily Living in People With a Chronic Disease Using Nine Commercially Available Fitness Trackers: Cross-Sectional Validity Study”, JMIR Mhealth Uhealth. 2018 Apr 2.
- [44] “Could a Fitness Tracker Boost Your Heart Health?”, Hopkinsmedicine.
- [45] B. Contoli, V. Minardi, M. Masocco, “Attività fisica e salute: anziani”, Epicentro, 2018
- [46] <https://spiegato.com/che-cose-un-contapassi-accelerometro>
- [47] Jin Wang, Ronghua Chen, Xiangping Sun, Mary F.H. She, Yuchuan Wu, “Recognizing Human Daily Activities From Accelerometer Signal”, Science Direct, 2011.
- [48] Hesam Fazlali, Heydar Sadeghi, Saba Sadeghi, Mojtaba Ojaghi, Paul Allard, “Comparison of four methods for determining the cut-off frequency of accelerometer signals in able-bodied individuals and ACL ruptured subjects”, Science Direct, 2020.
- [49] Cezary Kownacki, “Optimization approach to adapt Kalman filters for the real-time application of accelerometer and gyroscope signals' filtering, Digital Signal Processing”, Science Direct, 2011.
- [50] Grasiela Konkolisc Pina de Andrade, Juliana Bonfleur Carvalho, Ludiane Alves do ascimento, Ana Lúcia Chalhoub Chediác Rodrigues, Ariane Nadólskis Severine, “Nutritional assessment team: body composition assessment protocol in hospitalized patients”, Science Direct, 2022.
- [51] “Bioimpedenziometria”, Clinica cittàgiardino.
- [52] Ekamol Tantisattamo, Kamyar Kalantar-Zadeh, “Valutazione e fattori di rischio per lo spreco energetico proteico e la fragilità nella malattia renale cronica”, Gestione nutrizionale delle malattie renali (quarta edizione) , Science Direct, 2022.
- [53] F. Yildirim Borazan, E. Citar Daziroglu, N. Erdogan Govez, N. Acar Tek, B. Goker, H. Dogan Varan, “Comparative analyses of single- and multi- frequency bioelectrical impedance analyzers for determining body composition in young versus older adults”, Science Direct, 2021.
- [54] Muhammad Usman, Adarsh K. Gupta, Wei Xue, “Wearable ring bioelectrical impedance analyzer for estimation and monitoring of body fat”, Smart Health, Science Direct, 2022

- [55] A. Griguolo, "Sarcopenia", My personal Trainer, Mondadori Media S.p.A, 2020.
- [56] A. Brunani, S. Perna, D. Soranna, M. Rondanelli, A. Zambon, S. Bertoli, C. Vinci, P. Capodaglio, H. Lukaski, R. Canello, "Body composition assessment using bioelectrical impedance analysis (BIA) in a wide cohort of patients affected with mild to severe obesity", S. Direct, 2021.
- [57] Jonathan CK. Wells, Jane E. Williams, Leigh C. Ward, Mary S. Fewtrell, "Utility of specific bioelectrical impedance vector analysis for the assessment of body composition in children", 2021.
- [58] <http://www.nutrizionecabiddu.it/akern-bia-101-sport-edition/>
- [59] A. Galli, G. Giorgi, C. Narduzzi, G. Peruzzi, A. Pozzebon and S. Tonello, "IoT technologies for Active Ageing: an Overview of the Elderly Dehydration Case", 2022
- [60] "Quanto bere", Ministero della salute, 2016.
- [61] "Acqua corporea e bilancio idrico", my personal trainer, Mondadori Media S.p.A, 2020.
- [62] S. Yao, A. Myers, A. Malhotra, F. Lin, A. Bozkurt, J. F. Muth, Y. Zhu, "A Wearable Hydration Sensor with Conformal Nanowire Electrodes", Wiley Online Library, 2017.
- [63] E.A. Loiacono, "Differenza tra epidermide, derma e ipoderma", Medicina Online, 2018.
- [64] "Elettroliti (analisi cliniche)", ISSalute, febbraio 2018.
- [65] Nelson R. Stradiotto, Hideko Yamanaka, Maria Valnice B. Zanoni, "Electrochemical sensors: a powerful tool in analytical chemistry", 2003.
- [67] https://www.researchgate.net/figure/Schematic-diagram-of-potentiometric-sensor_fig1_332819723
- [68] MS Cosio, S. Benedetti, in Analisi chimica degli alimenti: tecniche e applicazioni, "Array di sensori potenziometrici", Science Direct, 2012.
- [69] R. Borgacci, "Elettroliti: cosa sono, a cosa servono e come assumerli", My personal trainer, 2020.
- [70] D.R. Seshadri, R.T. Li, J.E. Voos, et al; "Wearable sensors for monitoring the physiological and biochemical profile of the athlete", Nature, 2019
- [71] "Measuring Sodium and Potassium Concentrations in Athlete's Sweat", Horiba, 2017.
- [72] X. Cui, Yu Bao, T. Han, Z. Liu, Y. Ma, Z. Sun, "A wearable electrochemical sensor based on β -CD functionalized graphene for pH and potassium ion analysis in sweat", Science Direct, 2022.

- [73] J. Lousado and S. Antunes, “Monitoring and Support for Elderly People Using LoRa Communication Technologies: IoT Concepts and Applications” DOI: 10.3390/fi12110206.
- [74] Wikipedia, “Metabolita”, Wikipedia, l’enciclopedia libera, maggio 2022.
- [75] Mattia Hellies, “Il glucosio: cos’è e dove si trova”, Invictus, maggio 2020.
- [76] “Il diabete mellito è una malattia cronica caratterizzata da un'eccessiva quantità di glucosio nel sangue”, VitalAire, 2022.
- [77] “Acido Lattico”, My personal trainer, gennaio 2020.
- [78] “Lattato ematico test- medicina dello sport”, Salus.
- [79] M. Yu, Yu-Tao Li, Y. Hu, L. Tang, F. Yang, W.L. Lv, Z.Y. Zhang, G.J. Zhang, “Gold nanostructure-programmed flexible electrochemical biosensor for detection of glucose and lactate in sweat”, Science Direct, 2021.
- [80] F. Poletti, B. Zanfognini, L. Favaretto, V. Quintano, J. Sun, E. Treossi, M. Melucci, V. Palermo, C. Zanardi, “Continuous capillary-flow sensing of glucose and lactate in sweat with an electrochemical sensor based on functionalized graphene oxide”, Science Direct, 2021.
- [81] De Rossi, Ahluwalia, Mazzoldi, Pede, Scilingo, “Sensori per misure biomediche”, 2004
- [82] B.M. Hryniewicz, M. Vidotti, “Sensori Amperometrici e Voltammetrici” Science Direct, 2021.
- [83] John X.J. Zhang, Kazunori Hoshino, “Electrical transducers: Electrochemical sensors and semiconductor molecular sensors”, Science Direct, 2019
- [84] P.J. Lamas-Ardisana, O.A. Loaiza, L. Añorga, E. Jubete, M. Borghei, V. Ruiz, E. Ochoteco, G. Cabañero, H.J. Grande, “Disposable amperometric biosensor based on lactate oxidase immobilised on platinum nanoparticle-decorated carbon nanofiber and poly(diallyldimethylammonium chloride) films”, Biosensors and Bioelectronics, Volume 56, Science Direct, 2014.
- [85] M. H. McGillion, K. Allan, S. Ross-Howe, et al. “Beyond Wellness Monitoring: Continuous Multiparameter Remote Automated Monitoring of Patients”, Science Direct, Canadian Journal of Cardiology, 2022.
- [86] Y. J. Hong, H. Lee, J. Kim, et al, “Multifunctional Wearable System that Integrates Sweat-Based Sensing and Vital-Sign Monitoring to Estimate Pre-/Post-Exercise Glucose Levels”, Advanced Functional Materials, 2018.
- [87] V. Destino, “Acqua e idratazione”, Live up Training, Settembre 2020.