

Università degli Studi di Padova  
Facoltà di Ingegneria

---

Ingegneria dell'informazione

## Elettronica Biointegrata per Applicazioni Mediche

Candidato:  
Lorenzo Di Sopra

Relatore:  
Gaudenzio Meneghesso

Anno Accademico 2012-2013

*a Mamma e Papà  
a Silvia e a Giulia*

## Sommario

I tessuti e gli organi del corpo umano sono, per loro natura, curvilinei ed elastici; al contrario, i wafer di silicio e i circuiti elettronici sono piatti e rigidi. Questa discrepanza ha sempre frustrato lo sviluppo di applicazioni biomedicali che fossero in grado di integrarsi intimamente coi tessuti biologici e che, allo stesso tempo, sfruttassero le enormi capacità fornite dall'elettronica contemporanea. Colmare questo divario tecnologico significa non solo potenziare le capacità dei sistemi medici attualmente esistenti, ma anche fornire i presupposti per applicazioni sia diagnostiche che terapeutiche del tutto inedite. Per questi motivi, il proposito di questa tesi è innanzitutto di illustrare i materiali, i design e le tecniche costruttive che permettono lo sviluppo di dispositivi ad alte prestazioni, elastici, biocompatibili e anche biodegradabili, i quali possano essere a loro volta la base per la creazione di sistemi multifunzionali capaci di interfacciarsi in maniera efficiente e poco invasiva con gli organi del corpo umano. In secondo luogo verrà quindi trattata la sperimentazione di dispositivi medici progettati per venire a stretto contatto o essere direttamente integrati sulla superficie del cervello, del cuore e della pelle, e ne verranno caratterizzate le proprietà di monitoraggio fisiologico e di impiego chirurgico. L'obiettivo è dunque quello di presentare una panoramica delle soluzioni e dei ritrovati tecnologici più promettenti, fornendo una dimostrazione di come questo settore di ricerca possa vantare delle enormi potenzialità nell'ambito medico.



# Indice

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>1</b> | <b>Elettronica biointegrata</b>                            | <b>7</b>  |
| 1.1      | Materiali, design e tecniche costruttive . . . . .         | 9         |
| 1.2      | Dispositivi a substrato biodegradabile . . . . .           | 14        |
| 1.3      | Elettronica interamente biodegradabile . . . . .           | 18        |
| <b>2</b> | <b>Dispositivo per elettrocorticografia</b>                | <b>27</b> |
| <b>3</b> | <b>Catetere multifunzionale per terapie cardiache</b>      | <b>33</b> |
| 3.1      | Sensore di pressione . . . . .                             | 38        |
| 3.2      | Sensore di temperatura . . . . .                           | 40        |
| 3.3      | Sensore di flusso . . . . .                                | 42        |
| 3.4      | Terapia di ablazione cardiaca . . . . .                    | 42        |
| <b>4</b> | <b>Elettronica cutanea</b>                                 | <b>49</b> |
| 4.1      | Sistemi per le registrazioni elettrofisiologiche . . . . . | 53        |
| 4.2      | Evoluzione degli EES . . . . .                             | 56        |
| 4.3      | Sensore di idratazione . . . . .                           | 63        |
|          | <b>Conclusioni</b>   | <b>67</b> |



# Capitolo 1

## Elettronica biointegrata

Il progresso di gran parte dell'elettronica basata sul silicio è stata caratterizzata da uno sviluppo che ha visto raddoppiare ogni 18-24 mesi la densità dei transistor nei microprocessori. Al fine di continuare con questo trend di crescita, conosciuto come Legge di Moore, sarà necessario affrontare molte sfide sia dal punto di vista ingegneristico che sul fronte delle scienze dei materiali. Questa categoria dell'elettronica, che attualmente risulta essere in larga parte la più diffusa, non è però l'unica. All'inizio degli anni 90 vennero sperimentati i primi circuiti elettronici basati sui transistor a film sottile con substrato vitreo (Thin Film Transistor) che, permettendone l'applicazione su ampie superfici, vennero sfruttati come interruttori nelle matrici di pixel dei display a cristalli liquidi. Risulta peraltro impossibile applicare la Legge di Moore a questo tipo di tecnologia perchè la necessità di coprire ampie superfici è abbondantemente al di sopra delle possibilità offerte dai wafer al silicio, soprattutto per questioni economiche. In questo tipo di sistemi, ai quali spesso ci si riferisce col termine di "macroelettronica", l'unità di misura più significativa è la dimensione totale del dispositivo più che la grandezza di ogni singolo transistor o il grado di densità di integrazione (infatti, per quanto riguarda i display, spesso "più grande è, meglio è"). Questa tecnologia ha iniziato a svilupparsi circa quarant'anni dopo rispetto alla nascita della microelettronica al silicio, tuttavia si sta guadagnando una sempre crescente fetta di mercato dell'ampia industria dei semiconduttori.

Pur tuttavia, molti sono convinti che un possibile futuro dell'elettronica sia rappresentato da sistemi che superino l'attuale natura rigida e piana delle esistenti classi sia della micro che macroelettronica, con l'obiettivo di creare applicazioni del tutto innovative. La ricerca in questo campo è iniziata quasi 20 anni fa, originariamente sostenuta da un forte interesse nella creazione di display flessibili (ipotizzandone un supporto cartaceo). Più recentemente gli ambiti di interesse per possibili applicazioni si sono diversificati, come ad esempio la creazione di dispositivi biomedicali capaci di un'elevata integrazione col corpo umano o di prodotti che nel design e nella struttura si

ispirassero alle forme curve ed ergonomiche dei tessuti biologici.

In questo capitolo verranno dunque presentate alcune strategie per la costruzione di circuiti che siano ottimizzati sotto l'aspetto della configurazione strutturale, i quali sfruttano materiali inorganici ad alte prestazioni e di comprovata affidabilità. I principi che permettono a materiali per loro natura rigidi di assumere proprietà elastiche sono piuttosto semplici, anche se le implicazioni meccaniche risultano decisamente più complesse.

Il primo passo verso l'elasticità è rappresentato dalla capacità di piegarsi, ovvero la flessibilità. Qualunque materiale, ridotto in forma di lamina sufficientemente sottile, è in grado di piegarsi, grazie al fatto che lo sforzo indotto dalla piegatura è direttamente proporzionale allo spessore del materiale. Per esempio, un foglio costituito di silicio monocristallino di spessore pari a 100 nm (ciò che viene chiamato "nanomembrana") posto su di un substrato plastico spesso 20  $\mu\text{m}$ , se piegato con un raggio di curvatura di 1 cm, subisce una deformazione massima dello 0.1% (il che è largamente al di sotto del vincolo di rottura del silicio, che si aggira attorno all'1%). Questi stress possono peraltro essere ulteriormente ridotti, anche di alcuni ordini di grandezza, sfruttando particolari design che isolano o incanalano le tensioni indotte dalla deformazione, gettando le basi per la realizzazione di circuiti altamente flessibili.

Al contrario, l'elasticità risulta essere una proprietà più generale (e di più difficile ottenimento) rispetto alla semplice flessibilità. Un circuito elastico ha la capacità di assorbire alti livelli di deformazione (molto maggiori dell'1%) senza spezzarsi o degradare significativamente le proprietà elettroniche; inoltre, grazie alla propria struttura, godono anche di notevole flessibilità. Una delle strategie più efficaci per ottenere un tale comportamento da materiali che sono intrinsecamente rigidi risiede nel combinare un design flessibile con una struttura che permetta al circuito di compiere delle deformazioni al di fuori del piano (ovvero con un movimento tridimensionale). Queste e simili idee, sviluppate in forme più sofisticate, indicano la strada da percorrere per ottenere dispositivi elettronici inorganici che presentino le stesse proprietà elettriche di un equivalente circuito convenzionale (ovvero basato sul wafer di silicio) ma con le caratteristiche meccaniche di un elastico [3].

Sfruttando nuovi design e tecniche di fabbricazione applicati ai classici materiali semiconduttori inorganici, è stato possibile creare dei dispositivi di grande utilità medica che, realizzati nella forma di una membrana sottile ed elastica, permettono un'ottima adesione non invasiva a vari organi del corpo umano. Questa categoria tecnologica, definita "biointegrata" per porre l'accento sul suo principale utilizzo, sfrutta nanomateriali di semiconduttore cristallino (nella forma di membrane o nastri) con struttura meccanicamente ottimizzata e con un substrato morbido, flessibile o elastico. La base per la costruzione di questi manufatti risiede nelle tecniche di "transfer printing", ottenendo delle forme in grado di aderire in maniera semplice e non invasiva a numerose superfici biologiche quali la pelle, il cuore o il cervello. Il design

meccanicamente ottimizzato permette di minimizzare lo stress da deformazione al livello del materiale attivo, e contemporaneamente dei film insolubili incapsulano il dispositivo, rendendolo affidabile per lunghi periodi di tempo anche se immerso in soluzioni acquose. In alcune versioni ancora più avanzate viene impiegato un substrato biodegradabile (come ad esempio la seta) che in futuro potrebbe spalancare le porte ad un'integrazione coi tessuti umani ancor meno invasiva per quanto riguarda il disturbo meccanico arrecato dal dispositivo. Numerosi esempi e applicazioni medicali, sia per la diagnosi che per la terapia, hanno mostrato la capacità dei dispositivi biointegrati di eseguire una mappatura elettrofisiologica, di compiere misurazioni di temperatura, di flussi e di stress meccanico, di rifornirsi di energia con tecniche wireless, di stimolare elettricamente i tessuti e di intervenire chirurgicamente con ottima precisione (il tutto garantendo prestazioni e affidabilità al livello della più consolidata tecnologia integrata) [1], [2].

## 1.1 Materiali, design e tecniche costruttive

Il processo necessario a creare una nanomembrana di materiale semiconduttore (che in seguito potrà essere abbreviata con la sigla NM) inizia con un wafer di silicio monocristallino di alta qualità; le procedure di disegno litografico e le tecniche di incisione chimica definiscono la dimensione perimetrale, la conformazione e lo spessore (tipicamente compreso fra alcune decine e alcune centinaia di nanometri) della nanomembrana, realizzata a partire dal wafer "sorgente". Per gli scopi prima dichiarati, le nanomembrane risultano essere molto utili per via del loro ridottissimo spessore che implica una bassissima rigidità alla flessione (fino a 15 ordini di grandezza inferiore a quella del wafer di partenza) e della loro minima deformazione anche se piegati con raggio di curvatura molto piccolo. Entrambi gli effetti sono conseguenza di elementari principi di meccanica: la rigidità è proporzionale a  $Eh^3$ , dove  $E$  è il modulo elastico e  $h$  è lo spessore (circa 0.5 mm per il wafer mentre soltanto 2 nm per la nanomembrana) e la massima deformazione dovuta alla flessione è  $\epsilon = h/2r$ , dove  $r$  è il raggio di curvatura ( $\epsilon$  è circa pari a 0.001% per  $h = 10$  nm e  $r = 0.5$  mm).

Queste caratteristiche permettono alle nanomembrane di essere utilizzate in modi impensabili per un classico dispositivo su wafer di silicio, nonchè di integrarsi su superfici con le quali sarebbe impossibile interfacciarsi con un tipico circuito rigido. Tuttavia, le risultanti classi di nanomateriali sono tipicamente troppo sottili e troppo fragili per essere maneggiate efficacemente con i classici strumenti di "pick-and-place". In compenso, è possibile avvalersi delle tecniche di "transfer printing" per integrare le nanomembrane ottenute sul substrato di interesse (peraltro con ottime capacità di produzione). In tale processo, le nanomembrane sono realizzate a partire dal wafer sorgente-

te, e risultano fissate a quest'ultimo grazie a del fotoresist posto in punti strategici lungo il perimetro. Il *transfer printing* ha inizio con un timbro composto di un morbido materiale elastico (polidimetilsilossano - PDMS) appositamente configurato per permettere il recupero della nanomembrana, che viene rilasciata dal substrato (al quale era fissata tramite degli agganci particolari detti "ancore") e attaccata al PDMS; le due superfici rimangono a contatto grazie alla semplice azione delle forze di adesione, generalmente dominate dall'interazione di van der Waals<sup>1</sup> (questa fase viene detta di "inking"); il secondo passo di processo prevede il rilascio selettivo delle nanomembrane precedentemente recuperate sulla superficie di un substrato di interesse, tipicamente di plastica o di gomma. Quest'operazione, in grado di garantire una precisione microscopica, viene detta di "printing", e può essere condotta da strumenti automatizzati che offrono un *throughput* di milioni di nanomembrane all'ora, con probabilità d'errore inferiore allo 0.001%. Quando utilizzato in maniera "step-and-repeat", tale procedimento è in grado di posizionare le nanomembrane su ampie superfici, in strutture che spesso richiedono una copertura d'area molto maggiore di quanto non sarebbe economicamente vantaggioso costruire con la tecnologia convenzionale dei circuiti rigidi. Una volta attaccate al sottile substrato, le nanomembrane inorganiche spalancano le porte alla realizzazione di circuiti elettronici e sensori di alta qualità capaci di flettersi con piccoli raggi di curvatura (<1 mm). Ciò nonostante, anche le suddette strutture, se piegate, allungate o compresse in maniera più marcata, come può avvenire quando devono interfacciarsi col corpo umano, possono subire tensioni che oltrepassano il margine di frattura dei comuni materiali inorganici (che si assesta attorno all'1%). Per esempio i dispositivi elettronici integrati sulla pelle dell'uomo devono poter sopportare, senza limitarne i naturali movimenti, delle deformazioni che possono superare il 30%. Similmente, i sensori e gli elettrodi che si vorrebbe poter posizionare sui cateteri a palloncino gonfiabile (utilizzati in ambito medico per interventi chirurgici poco invasivi) devono essere in grado di sopportare sforzi meccanici ancora maggiori, con deformazioni che possono raggiungere il 100% [1], [2], [3].

A tale scopo, un insieme interconnesso di nanomembrane stampate su di un substrato elastomerico può essere la base per la creazione di numerosi dispositivi elettronici elastici. Verranno ora mostrati alcuni modelli meccanici che aiutano a definire delle possibili strutture volte a minimizzare le deformazioni subite dai semiconduttori e dagli altri materiali elettronici, che per la maggior presentano un limite di spezzamento attorno all'1%. In figura 1.2, 1.3, 1.4 e 1.5 vengono presentate alcune semplici geometrie ideate con questo scopo: nell'immagine di sinistra sono riportate le fotografie del dispositivo

---

<sup>1</sup>Sono delle forze attrattive o repulsive tra molecole che non prevedono la formazione di legame chimico. Sono interazioni molto deboli, con un breve raggio d'azione e hanno un'energia che è mediamente cento volte inferiore a quella di un legame covalente o ionico.

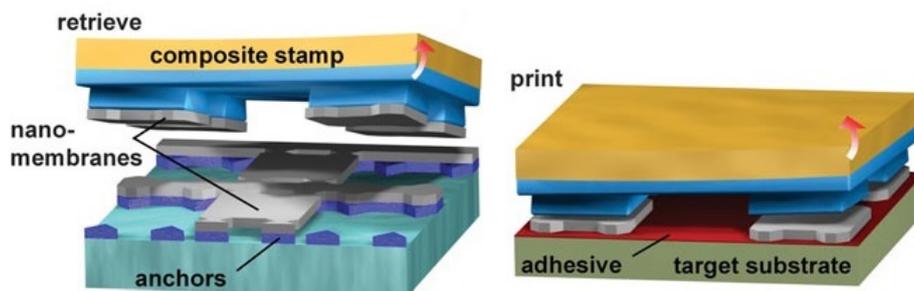


Fig 1.1 Illustrazione schematica delle due fasi del processo di transfer printing: 'inking' e 'printing'

costruito sperimentalmente, mentre nell'immagine di destra sono rappresentati i corrispondenti modelli meccanici che illustrano la distribuzione delle tensioni nella struttura.

Il primo esempio (figura 1.2) consiste nell'attaccare una nanomembrana di silicio a una pellicola di gomma che sia stata precedentemente posta in tensione e dunque allungata lungo entrambi gli assi (circa del 4%); l'obiettivo è quello di produrre nella nanomembrana, una volta che il substrato elastico venga rilasciato, una deformazione controllata. Infatti il rilascio delle forze di tensione comporta il verificarsi di una compressione, che produce nella nanomembrana una struttura ondulata che si potrebbe definire a "spina di pesce". Quando un dispositivo come quello appena descritto (che sovrappone materiali rigidi ed elastici) viene deformato di una quantità che non supera quella imposta dal "pre-allungamento", la configurazione ondulata si modifica per assecondare le tensioni subite dall'intera struttura, di modo che gli stress meccanici a cui la membrana viene sottoposta siano il più possibile minimizzati. In questo caso è il supporto elastomerico a fornire la necessaria forza per ripristinare le condizioni di riposo.

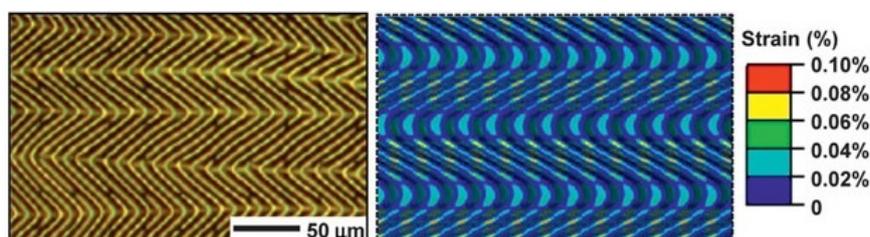


Fig 1.2 Immagine (sinistra) e modello meccanico (centro) della nanomembrana deformata a "spina di pesce"; scala cromatica delle tensioni subite (destra)

Le qualità meccaniche di questo approccio possono essere migliorate

strutturando la membrana in forma di rete e attaccandola a un elastomero in maniera selettiva, ovvero avendo cura di fissare al substrato elastico i soli nodi della rete. La figura 1.3 mostra l'applicazione di questi concetti, in cui si osserva che la nanomembrana di silicio è stata modellata per assumere la forma di una matrice di nodi rettangolari (detti "isole"), che sono interconnessi da coppie di ponticelli rettilinei, i quali, a seguito del rilascio del pre-allungamento, si distaccano dal substrato per assumere una caratteristica forma ad arco. Quando il dispositivo viene sottoposto a deformazioni, questi ponti tridimensionali si allungano per assecondare le tensioni applicate (che siano ovviamente inferiori a quelle del pre-allungamento), garantendo in questo modo che le isole siano, con buona approssimazione, isolate dagli stress meccanici. Questa strategia si rivela efficace tanto più lo spessore dei ponti è inferiore alla lunghezza degli stessi e, contemporaneamente, le dimensioni delle isole risultano piccole se paragonate alla distanza che le separa l'una dall'altra.

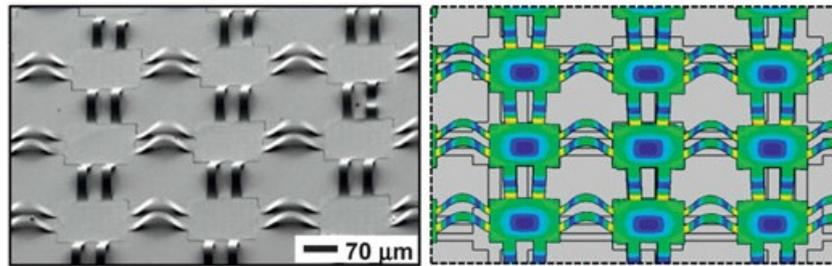


Fig 1.3 Immagine (sinistra) e modello meccanico (destra) della nanomembrana strutturata a rete con interconnessioni ad arco

Tuttavia, alcuni tipi di applicazioni flessibili, come i dispositivi fotovoltaici, i sensori di immagine, i display e i moduli d'illuminazione, traggono beneficio dall'aver delle isole di nanomembrana con alta copertura superficiale. Questa necessità può essere soddisfatta modificando la struttura prima descritta, ovvero utilizzando un substrato elastomerico sottile che presenti uno spessore maggiore in perfetta corrispondenza (di posizione e di dimensione) con le isole soprastanti. Grazie a questo accorgimento, nella configurazione che ne risulta, le tensioni indotte dalle deformazioni si concentrano quasi esclusivamente nelle fessure che intercorrono fra un'isola e quella adiacente, in corrispondenza delle quali sono posizionati i collegamenti ad arco in grado di allungarsi (figura 1.4).

Un approccio che garantisce prestazioni meccaniche ancora migliori è rappresentato dall'utilizzo della struttura a isola della nanomembrana vista precedentemente alla quale vengono però applicate delle interconnessioni a forma di S (dette anche "filamenti a serpentine" - FS). In questo tipo di sistemi, lo sforzo subito dal materiale attivo può essere mantenuto al di sot-

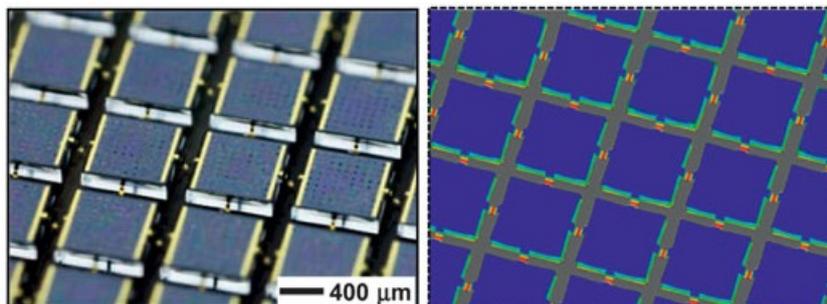


Fig 1.4 Immagine (sinistra) e modello meccanico (destra) della nanomembrana con struttura ad alta copertura superficiale

to dello 0.1% anche in presenza di allungamenti superiori al 100%. Infatti, le particolari interconnessioni adottate sono in grado di assecondare deformazioni anche molto ampie grazie alla combinazione di vari movimenti che avvengono sia sul piano che nello spazio tridimensionale, tra cui la capacità di flettersi, di torcersi, di ruotare e di allungarsi (figura 1.5).

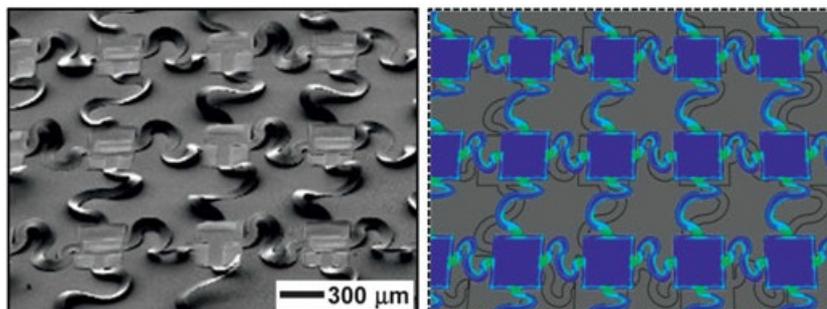


Fig 1.5 Immagine (sinistra) e modello meccanico (destra) della nanomembrana strutturata a isole con interconnessioni a "serpentine"

Queste eccellenti proprietà rendono questo dispositivo molto più elastico rispetto a quello ottenuto con le interconnessioni dritte discusse precedentemente, e questa superiorità si può osservare in due particolari vantaggi:

- Le interconnessioni a serpentine possono sopportare allungamenti molto maggiori di quelle a ponte per il semplice fatto di essere notevolmente più lunghe;
- Quando le tensioni applicate al dispositivo raggiungono quelle imposte dal pre-allungamento, le connessioni a S possono essere ulteriormente sollecitate e allungate in maniera elastica (al contrario dei ponti lineari), senza subire danneggiamenti irreversibili; questo avviene grazie

alle particolari deformazioni ottenibili soltanto con questa geometria ottimizzata.

L'estrema flessibilità della struttura così ottenuta permette di applicare alla membrana un pre-allungamento anche del 90%, che si riflette nella capacità del dispositivo di deformarsi reversibilmente fino all'eccellente valore massimo del 140% (figura 1.6).

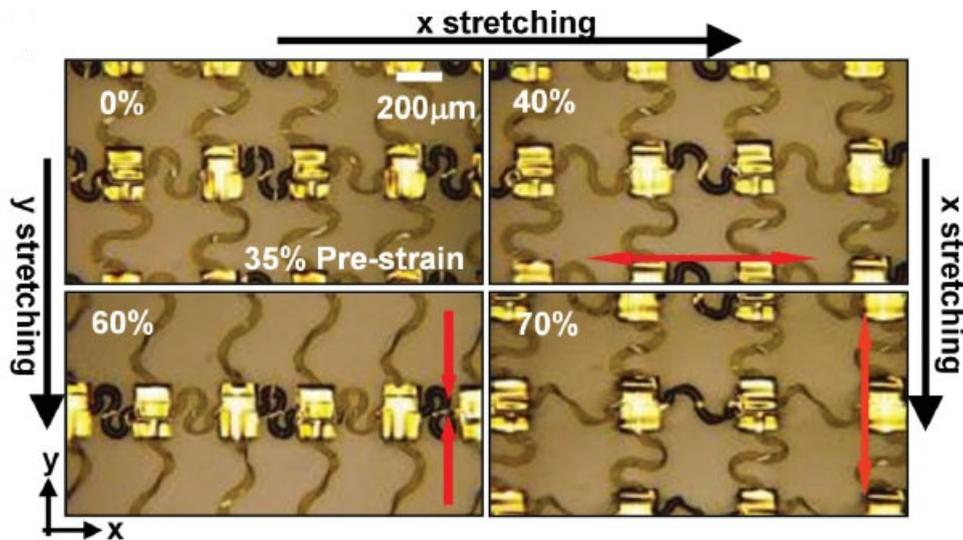


Fig 1.6 Test di deformazione lungo entrambi gli assi di una nanomembrana FS

Da questa trattazione appare dunque molto chiara l'importanza del design, oltre che dei materiali impiegati, per la definizione delle proprietà meccaniche di un dispositivo [3], [4], [5].

## 1.2 Dispositivi a substrato biodegradabile

I dispositivi biomedicali impiantabili hanno un ottimo potenziale nelle applicazioni cliniche. A tale scopo però, i sistemi, per avere la possibilità di essere inseriti all'interno del corpo umano e per riuscire a stabilire una stretta adesione alle superfici curvilinee dei vari organi, devono essere flessibili e biocompatibili. Per quanto riguarda la prima caratteristica, è possibile sfruttare le strutture sopra illustrate; d'altro canto, a causa della complessa varietà di reazioni biologiche a molti materiali organici e inorganici, ottenere una piena biocompatibilità può essere molto arduo. Una possibile soluzione a questo problema, che permette con buona approssimazione di evitare le complicazioni che possono sorgere a lungo termine, prevede di sfruttare materiali solubili e biodegradabili, che, entro un certo lasso di tempo, vengano

riassorbiti e scompaiano. L'idea è che larga parte del dispositivo venga progettato di modo tale da essere degradabile, così che il residuo di materiale non riassorbibile sia talmente limitato che il suo impatto biologico sia trascurabile. Questo approccio ha il vantaggio di non richiedere lo sviluppo di un intero set di materiali elettronici biodegradabili, pur fornendo un dispositivo che dissipa gran parte della propria struttura ad una velocità adeguata al tipo di applicazione. La più semplice struttura che si possa creare rispettando le esigenze sopracitate è costituita da una nanomembrana di silicio sostenuta da un substrato a film sottile di proteina di seta biodegradabile, ottenendo così un dispositivo flessibile e largamente riassorbibile dal corpo umano. In questo contesto, l'utilizzo del silicio garantisce prestazioni elevate, una buona affidabilità e operazioni robuste. Allo stesso tempo la seta risulta essere particolarmente appropriata allo scopo se messa a confronto con altri polimeri biodegradabili (come l'acido poliglicolico -PGA- o l'acido polilattico -PLA- o ancora il collagene) poichè:

- presenta buone proprietà meccaniche;
- fornisce la possibilità di programmare temporalmente la degradazione (in un range che va dalle poche ore agli anni);
- forma amminoacidi non tossici come residuo della degradazione;
- è un materiale che può essere manipolato a temperatura ambiente, preservando dunque le qualità elettroniche del dispositivo.

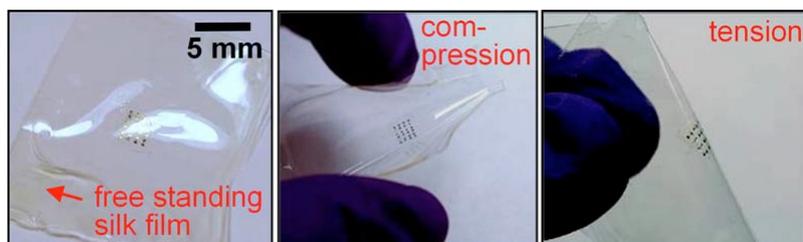


Fig 1.7 Dispositivo ultrasottile su substrato flessibile di seta

Un primo esempio (figura 1.7) mostra un film di seta, dotato di una sufficiente compattezza da permettergli di reggersi da solo, sul quale è stato stampato un circuito di silicio. L'immagine centrale e l'ultima a destra ne dimostrano la flessibilità: il dispositivo, che viene piegato con un raggio di curvatura stimato di 5 mm, non ha riportato danneggiamenti nè di tipo meccanico nè di adesione. A tal proposito è stato stimato che la piegatura possa aver indotto sulla superficie superiore del film di seta (con uno spessore totale di circa  $25 \mu\text{m}$ ) un allungamento dell'ordine dello 0.25%. Parallelamente si è preso in considerazione un transistor a canale n, le cui misurazioni hanno

mostrato proprietà elettriche del tutto tipiche per tale dispositivo (rappresentate dalle linee continue in figura 1.8). In questo caso la lunghezza e la larghezza del canale erano rispettivamente di 13 e 100  $\mu\text{m}$ , e lo spessore dell'ossido di gate era di 50 nm. La mobilità degli elettroni, la tensione di soglia e il rapporto fra le correnti on/off, estrapolati dalla curva di trasferimento del grafico di sinistra, sono state valutate circa 500  $\text{cm}^2/\text{Vs}$ , 0.2 V e  $>10^4$ . Nel grafico di destra di figura 1.8 è mostrata la caratteristica tensione-corrente di drain per diversi valori della tensione di gate. La corrente di perdita del gate era inferiore a qualche decina di picoampère. Allo stesso modo, dopo che il substrato di seta si fosse disciolto nell'acqua e recuperato il dispositivo per mezzo di un foglio di carta, sono state nuovamente valutate le caratteristiche del transistor nMOS (rappresentate dalle linee tratteggiate in figura 1.8). Si è dunque constatato che, anche dopo la degradazione del substrato, il funzionamento del transistor era quasi invariato. La mobilità degli elettroni, la tensione di soglia e il rapporto fra le correnti on/off in questa seconda misurazione risultavano di circa 440  $\text{cm}^2/\text{Vs}$ , 0.5 V e  $>10^4$ .

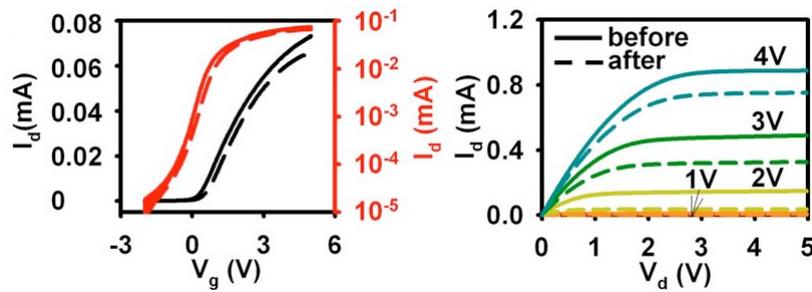


Fig 1.8 Curva di trasferimento (sinistra) e caratteristica I-V (destra) di un nMOS

Questo processo di scioglimento si basa sulla capacità della seta di disintegrarsi quando immersa nell'acqua, rilasciando proteine che sono a loro volta degradate dalla proteolisi. Ad ogni modo, le suddette proteine della fibra di seta sono state approvate dall'Agenzia per gli Alimenti e i Medicinali (Food and Drug Administration - FDA) quale materiale biocompatibile che, una volta decomposto dal corpo umano, consiste di aminoacidi non tossici, utilizzabili dalle cellule nelle proprie funzioni metaboliche. In aggiunta, intervenendo sul processo costruttivo, è possibile calibrare le proprietà meccaniche del substrato di seta, al fine di raggiungere il livello di rigidità richiesto dalla specifica applicazione. Per illustrare il processo di scioglimento sono state raccolte alcune immagini, catturate in momenti successivi, di un dispositivo immerso in una capsula di Petri riempita con dell'acqua a temperatura ambiente. Come mostra la figura 1.9, il substrato di seta spesso circa 25  $\mu\text{m}$  si è totalmente disciolto nell'arco di 3 minuti.

La figura 1.10 mostra i residui del dispositivo, recuperati per mezzo di un dischetto di carta filtrante. Grazie al fatto che questo tipo di dispositivo

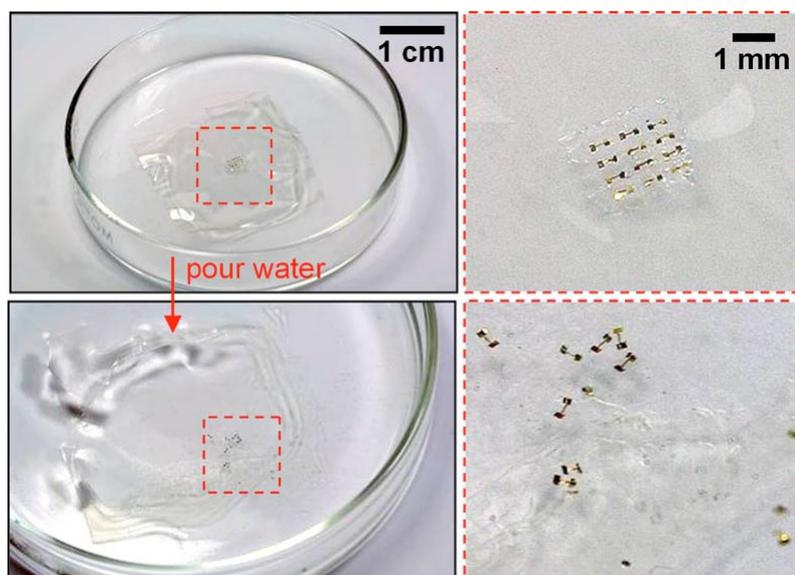


Fig 1.9 Processo di scoglimento del substrato di seta del dispositivo di figura 1.7: appena immerso nell'acqua (alto) e dopo 3 minuti (basso)

impiantabile (in termini di quantità di materiale) è costituito il larghissima parte dal proprio substrato e visto che la dimensione della zona attiva può essere ulteriormente ridotta sfruttando la già nota tecnologia microelettronica, al termine della degradazione rimarrà una quantità di residui non riassorbibili talmente piccola da essere trascurabile.

A tal proposito sono stati sperimentati degli impianti sottocutanei utilizzando dei dispositivi analoghi a quelli già presentati, al fine di valutare la risposta infiammatoria dell'organismo animale. In questo caso, il dispositivo era composto di silicio dopato, diossido di silicio e strati di metallo (Au) incapsulati con del poliimmide (PI - facente parte della classe delle "materie plastiche ad alte prestazioni", in quanto caratterizzato dal basso attrito e dal-

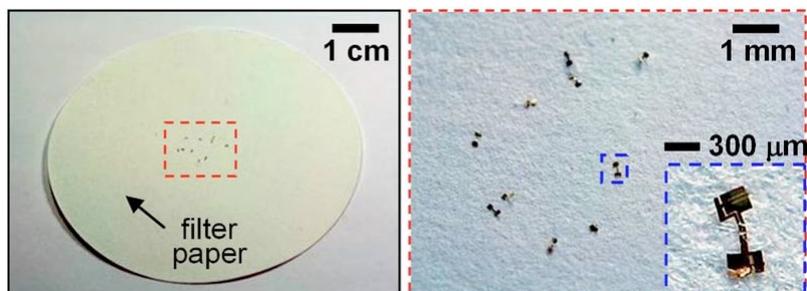


Fig 1.10 Recupero del dispositivo dopo il completo scoglimento del substrato

l'ottima resistenza alle alte temperature e all'usura). Poichè è noto che sia il PI che l'oro sono materiali biocompatibili, i principali dubbi riguardavano il silicio e il diossido di silicio; recenti ricerche riguardanti la biocompatibilità delle nanoparticelle di queste due sostanze sembrano suggerire che esse siano fondamentalmente inoffensive. Ma, per affrontare la questione alla radice, sono stati condotti degli esperimenti su dei topi, ai quali sono stati inseriti degli impianti sottocutanei, poi recuperati in capo a due settimane (immagini sinistra e centrale della figura 1.11). I risultati hanno mostrato una parziale dissoluzione del film, così come la totale assenza di alcuna reazione allergica nell'area interessata dall'impianto. Allo stesso modo non è stato rilevato nessun segno di ascesso o accumulo di liquido, mentre si è potuta osservare una prima integrazione del sostegno di seta con gli strati sottocutanei. Si è inoltre stimato che, al termine del periodo considerato, le dimensioni dell'impianto siano diminuite all'incirca del 15% o 20% rispetto alla taglia iniziale, così come si è notato il distacco di alcuni transistor (come mostrato nella terza immagine di figura 1.11). Anche se appare chiara la necessità di ulteriori studi ed esperimenti, questi primi test *in vivo* suggeriscono un futuro promettente per questo tipo di elettronica biodegradabile [6].



Fig 1.11 Test di tossicità del dispositivo di figura 1.7, rispettivamente: poco prima, poco dopo e due settimane dopo l'impianto

### 1.3 Elettronica interamente biodegradabile

Uno dei capisaldi della ricerca condotta su quasi ogni classe di dispositivi elettronici è lo sviluppo di strutture circuitali in grado di raggiungere alte prestazioni e di rimanere fisicamente invariate per il più lungo tempo possibile. I materiali attivi e passivi, i dispositivi e i circuiti, le strategie di packaging sono tutti concepiti, prima singolarmente e poi complessivamente, col fine di ottenere questi risultati. Invece, i concetti e le strategie che verranno ora trattati focalizzano l'attenzione sulla creazione di sistemi che sono in grado di scomparire in un tempo prestabilito, con un tasso di degradazione controllabile. Fra le applicazioni che potrebbero trarre vantaggio da questo comportamento transitorio includiamo:

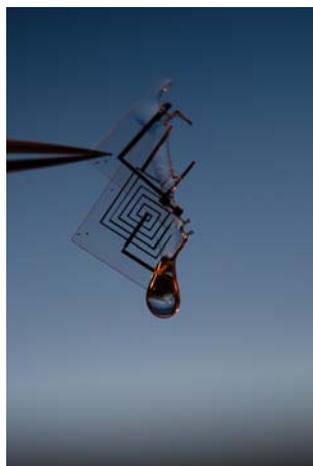


Fig 1.12 Esempio di dispositivo interamente biodegradabile

- Dispositivi medici impiantabili, sia diagnostici che terapeutici, in grado di essere riassorbiti dal corpo per scongiurare effetti indesiderati a lungo termine;
- Sensori ambientali capaci di biodegradarsi, che dunque non necessitano di essere recuperati;
- Dispositivi elettronici di largo consumo che possono essere decomposti e riciclati, così da minimizzare i costi e i rischi per la salute associati allo smaltimento di enormi quantità di materiale pericoloso.

In questi tre esempi, il periodo di attività (e dunque la velocità di degradazione) deve essere calibrato con tempistiche diverse: nel primo caso qualche giorno o poche settimane, nel secondo alcuni mesi e nel terzo anche più di un anno. L'approccio che verrà di seguito illustrato si rivolge a queste e altre applicazioni, realizzate con caratteristiche circuitali e operazionali assimilabili ai corrispettivi dispositivi non degradabili, ovvero quelli creati a partire da un wafer di silicio. La combinazione di questa tecnologia con lo sviluppo di nuovi sensori, attuatori, alimentatori e sistemi di controllo wireless (ovviamente tutti degradabili) permetterà in futuro di raggiungere funzionalità del tutto inedite se paragonate all'elettronica convenzionale basata sul silicio, e consentirà anche di superare le possibilità applicative introdotte recentemente dall'elettronica organica (nella quale alcuni componenti sono idrosolubili) e dall'elettronica inorganica su substrato biodegradabile (già discussa in precedenza).

In figura 1.13 sono mostrati l'immagine e lo schema di un circuito dimostrativo. Tutti i componenti illustrati, a partire dagli induttori, i condensatori, i resistori, i diodi, i transistor, le interconnessioni fino al substrato e

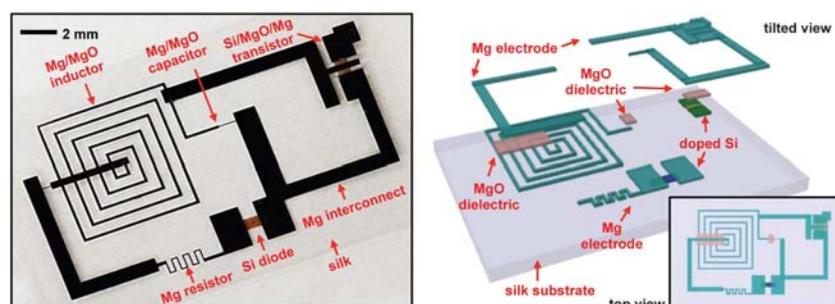


Fig 1.13 Fotografia e schema di un dispositivo dimostrativo interamente biodegradabile

l'incapsulamento si disgregano e dissolvono se immersi in acqua deionizzata (figura 1.14). In questo esempio è stato utilizzato del magnesio (Mg) come materiale conduttore, dell'ossido di magnesio (MgO) come dielettrico (ma è anche possibile utilizzare del diossido di silicio,  $\text{SiO}_2$ ), delle nanomembrane di silicio monocristallino (Si NMs) come semiconduttore, e della seta (che è sia idrosolubile che degradabile dagli enzimi) come base costitutiva del substrato e del packaging.

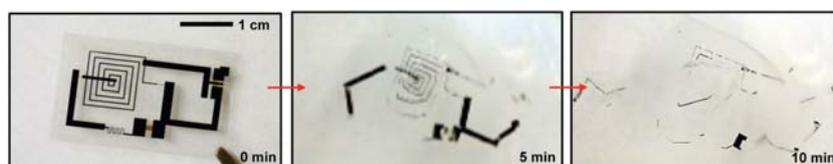


Fig 1.14 Sequenza della dissoluzione in acqua deionizzata del dispositivo di figura 1.13

In figura 1.15 sono illustrate le reazioni chimiche responsabili della decomposizione di ciascun materiale sopraccitato. Le nanomembrane di silicio e gli strati di ossido di silicio sono particolarmente importanti per via del ruolo essenziale che svolgono in molti dispositivi semiconduttori ad alte prestazioni, come transistor, diodi, foto rilevatori, celle solari, sensori di temperatura, sensori di tensione e altri ancora. Anche la geometria adottata dalle nanomembrane risulta di fondamentale importanza, poichè: innanzitutto consente la realizzazione di dispositivi ad alte prestazioni e dall'architettura piatta; in secondo luogo minimizza la quantità di materiale che deve essere decomposto nella fase di eliminazione del dispositivo; infine fornisce soluzioni meccaniche e di processo che favoriscono l'integrazione su diversi substrati, come la seta o alcuni elastomeri (i quali sono in grado di assumere le proprietà elastiche della pelle per interfacciarsi efficacemente con la stessa). Un transistor realizzato con questa tecnologia richiede meno di un microgrammo di silicio, e può dunque essere disciolto in 30 microlitri di biofluido.

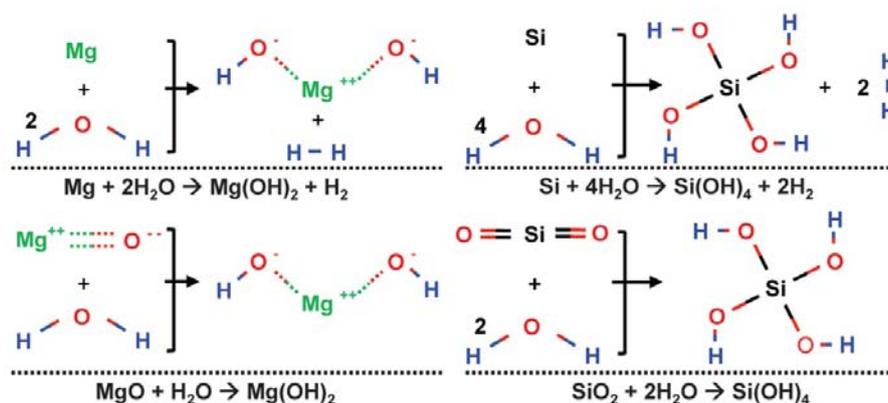


Fig 1.15 Reazioni chimiche responsabili dello scioglimento di ciascun materiale costituente il dispositivo

La figura 1.16 mostra l'immagine (ottenuta con un microscopio a forza atomica) di una nanomembrana di silicio ( $3 \times 3 \mu\text{m}$ ) con uno spessore di 70 nm, osservata a vari livelli di decomposizione; per simulare la degradazione dettata dal riassorbimento biologico, la nanomembrana è stata immersa in un tampone fosfato salino<sup>2</sup> (PBS; ph di 7.4) mantenuto a 37°C. Lo scioglimento osservato comprende il processo di idrolisi con la formazione di  $\text{Si}(\text{OH})_4$ , come previsto dalla reazione chimica  $\text{Si} + 4\text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{Si}(\text{OH})_4 + 2\text{H}_2$ , dove il biossido di silicio può talvolta partecipare in qualità di intermedio di reazione. Il modello più semplice per spiegare questo processo, che dipende fortemente dall'acidità della soluzione, valuta che il tasso di avanzamento della reazione all'interfaccia acqua/nanomembrana sia costante. Le osservazioni sperimentali confermano la veridicità del modello analitico, sia a temperatura corporea (37°C) sia a temperatura ambiente (25°C), mostrando un tasso di degradazione rispettivamente di 4.5 nm/giorno e 2 nm/giorno.

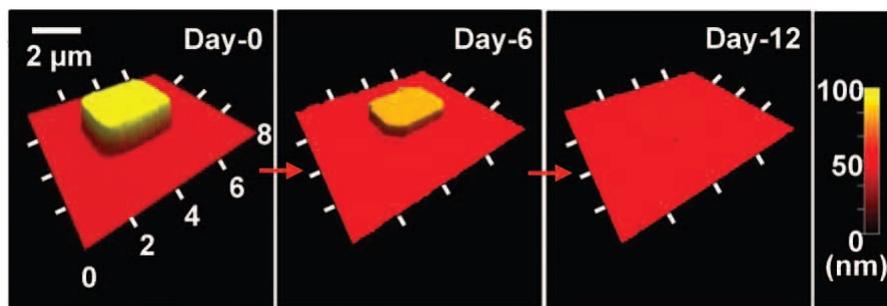


Fig 1.16 Simulazione della decomposizione di una nanomembrana di silicio

<sup>2</sup>è una soluzione che aiuta a mantenere il ph costante; la concentrazione di sali è correlata a quella del corpo umano

Il tempo di degradazione dei componenti elettronici basati su nanomembrana può essere programmato e gestito con ottima precisione; in particolare, per estendere il periodo di funzionamento del dispositivo secondo le diverse necessità, è possibile aumentare gli strati di incapsulamento e aggiungere materiale al packaging. Al contrario, per velocizzare il processo di decomposizione, è possibile diminuire le dimensioni dell'involucro o strutturare il materiale di modo che le reazioni chimiche siano accelerate. La figura 1.17 mostra alcuni passi della degradazione di un filamento di magnesio *a serpentina* (150 nm di spessore) posto su di un film sottile di ossido di magnesio. In figura 1.18 si può osservare che la variazione nel tempo della resistenza è significativamente correlata alla diminuzione dello spessore della traccia metallica, e che il comportamento nel tempo varia notevolmente a seconda che il resistore sia incapsulato da diversi spessori di MgO oppure da combinazioni di strati alternati di MgO e seta. Nello specifico la seta risulta particolarmente adatta a questo tipo di impiego, perchè è possibile controllarne la solubilità e programmarne la scomparsa sia al termine di periodi molto brevi che molto lunghi.

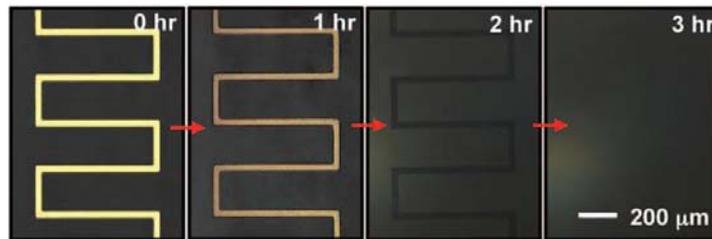


Fig 1.17 Immagine al microscopio della degradazione di una traccia di magnesio

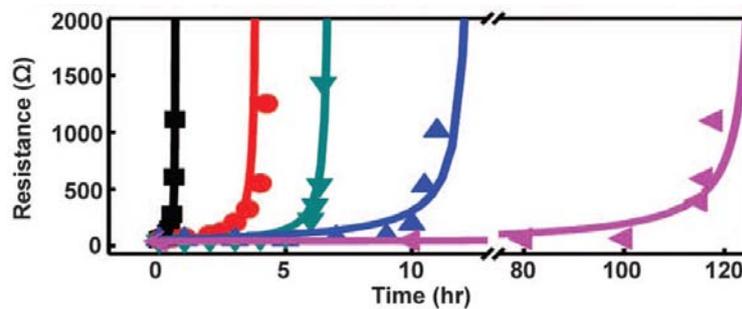


Fig 1.18 Evoluzione dei valori teorici (linee) e sperimentali (simboli) della resistenza della traccia di figura 1.17 per diversi tipi di involucro (colori)

Parallelamente alla conoscenza del comportamento dell'involucro, assume grande rilevanza anche lo studio dei tempi di decomposizione del dispositivo

in sè. Il grafico in figura 1.19 mostra un esempio di degradazione delle prestazioni di un MOSFET costituito da nanomembrane di silicio, da biossido di silicio per il dielettrico di gate, da elettrodi di magnesio e da un involucro di incapsulamento di ossido di magnesio e seta. Il dispositivo così costruito presenta due fasi ben distinte nel processo di decomposizione (e dunque di funzionamento); infatti, se immerso in acqua deionizzata, le caratteristiche operative fondamentali non subiscono alcuna significativa variazione per un periodo di circa 90 ore. Al contrario, terminato questo lungo intervallo, caratterizzato dalla quasi totale stabilità strutturale e operativa, il dispositivo si degrada in un tempo molto più breve. In particolare, la durata del primo intervallo viene definita dall'incapsulamento, mentre la struttura di magnesio definisce il secondo breve periodo. Questo esempio dimostra come sia possibile controllare efficacemente il processo e i tempi di decomposizione, e dunque gestire liberamente il periodo di funzionamento del dispositivo.

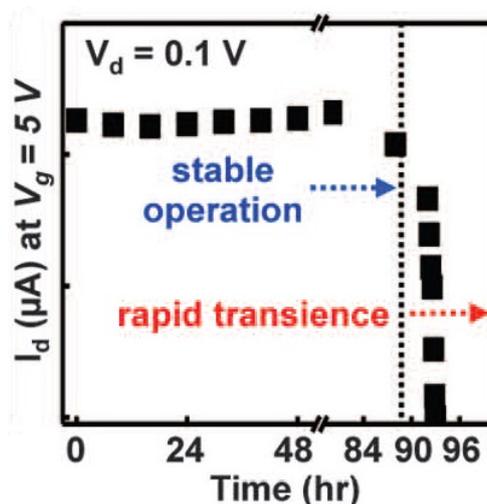


Fig 1.19 Degradazione di un nMOS dal punto di vista delle prestazioni

Con i materiali illustrati è possibile costruire quasi ogni tipologia di sistema elettronico degradabile, le cui proprietà elettriche risultano molto simili a quelle dell'equivalente dispositivo in tecnologia convenzionale. Fra le numerose applicazioni possibili, è stato mostrato che resistori e diodi possono funzionare da sensori di temperatura; inoltre i secondi possono anche essere impiegati nei fotorilevatori e nelle celle solari. In particolare, i sensori di temperatura realizzati sfruttando questi dispositivi hanno mostrato sensibilità di  $-2.23\text{ mV}/^\circ\text{C}$  (variazione di tensione data la corrente costante) e  $0.23\%/^\circ\text{C}$  (variazione percentuale della resistenza); entrambi questi valori sono paragonabili al funzionamento dei corrispettivi dispositivi non degradabili. Le nanomembrane di silicio possono anche essere impiegate come sensori

di tensione meccanica, mostrando un fattore di deformazione<sup>3</sup> di circa 40 (anche in questo caso del tutto simile all'equivalente dispositivo non degradabile). Fra gli esempi di dispositivi con componenti interconnessi, è stato sperimentato un sistema di immagini digitali, il quale consiste di una matrice di fotodiodi a nanomembrana di silicio in grado di catturare le immagini con una modalità di utilizzo simile a quella di uno scanner (figura 1.20). Per quanto riguarda il problema dell'alimentazione, una delle soluzioni proposte riguarda l'impiego di celle solari di silicio; in alternativa è stato sperimentato un sistema di induttori e capacità in grado di sfruttare la mutua induzione dell'accoppiamento con una spira caricata esternamente. Quest'ultima soluzione si rivela particolarmente utile nell'ottica dei dispositivi impiantabili, resi possibili dalla biocompatibilità dei materiali costitutivi.

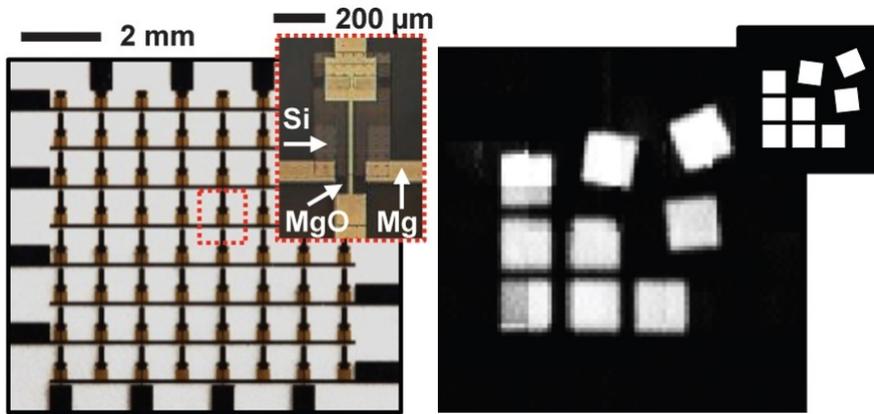


Fig 1.20 Matrice di fotodiodi a nanomembrana (sinistra) ed esempio di rilevazione dell'immagine nel riquadro (destra)

Per dimostrare le potenzialità di questa tecnologia sono stati condotti degli esperimenti sia *in vitro* che *in vivo*. A tale scopo sono stati fabbricati vari dispositivi degradabili: questi sono stati sigillati in un involucro di seta, sterilizzati con dell'ossido di etilene e impiantati nella regione sottocutanea di alcuni topi. La figura 1.21 mostra il test condotto col dispositivo riportato in figura 1.13. Le rilevazioni effettuate a tre settimane dall'impianto (immagine sinistra in figura 1.22) hanno trovato soltanto dei piccoli residui, che mostravano una lenta reintegrazione al tessuto sottocutaneo, accompagnata da una chiara rivascularizzazione del sito interessato. La sezione istologica riportata nell'immagine di destra di figura 1.22 mostra lo strato di tessuto sottocutaneo (A), il film di seta (B) e lo strato del muscolo (C), senza rivelare

<sup>3</sup>Il fattore di deformazione (gauge factor - GF) viene così definito:  $GF = (\Delta R/R_0)/\epsilon$ , dove  $\Delta R$  è la variazione di resistenza,  $R_0$  lo stato iniziale e  $\epsilon$  la deformazione

significative reazioni infiammatorie.

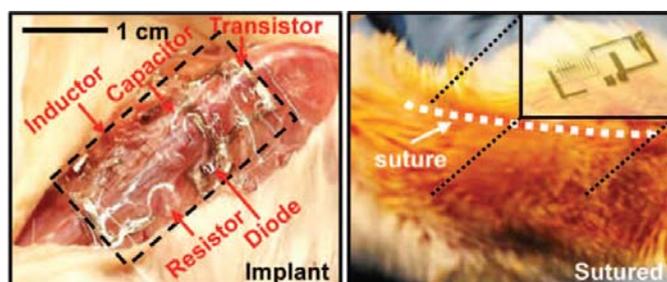


Fig 1.21 Impianto sottocutaneo del dispositivo di figura 1.13 (sinistra) e della successiva sutura (destra)

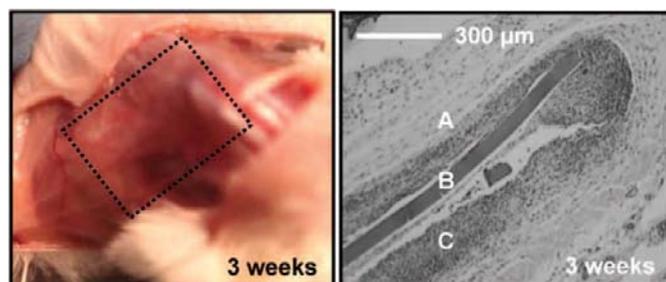


Fig 1.22 Evoluzione della situazione di figura 1.21 dopo 3 settimane: immagine (sinistra) e sezione istologica (destra) dell'area di impianto

Un dispositivo formato dalla combinazione di spire conduttrici e resistori che generano calore, integrato su di un substrato di seta e avvolto da un involucro anch'esso di seta, fornisce un sistema degradabile per terapia termica; si tratta cioè di un dispositivo non antibiotico e programmabile in grado di tenere sotto controllo la proliferazione di batteri che sviluppano infezioni nelle aree cutanee interessate da interventi chirurgici, e che, grazie alle proprietà di decomposizione, scompare autonomamente al termine del periodo a più alto rischio postoperatorio. Per illustrarne il funzionamento *in vivo*, è stato impiantato sotto lo strato cutaneo di un topo un dispositivo di questo tipo costruito con materiali totalmente biodegradabili; una spira esterna, alimentata e portata alla giusta frequenza, grazie alla mutua induzione poteva controllare l'intero sistema in maniera wireless. L'accoppiamento induttivo ha prodotto nel tessuto cutaneo un aumento della temperatura di circa  $5^{\circ}\text{C}$  (immagine di destra in figura 1.23), localizzato nel punto esatto in cui si trovava il generatore di calore. Il termine di funzionamento è stato impostato a 15 giorni dalla data di impianto, di modo che durante il periodo più critico (ovvero i primi giorni successivi all'operazione) la porzione di pelle

interessata dalla ferita fosse sterilizzata e mantenuta asettica. Allo scadere delle due settimane il dispositivo era quasi totalmente scomparso, lasciando soltanto alcuni residui di seta, centrando quindi l'obiettivo di eliminare gli effetti indesiderati a lungo termine che spesso sono correlati agli impianti di materiali esogeni.

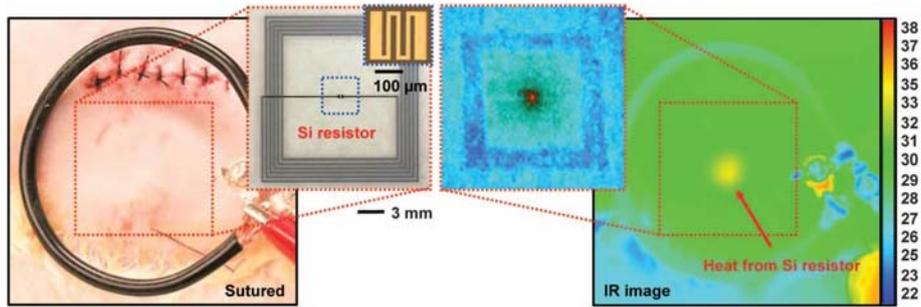


Fig 1.23 Impianto sottocutaneo di un dispositivo per terapia termica (sinistra); immagine a infrarossi del dispositivo in azione (destra)

In futuro si può immaginare che il tasso di degradazione del dispositivo verrà gestito in *real-time*, magari adattandosi alle condizioni dell'ambiente circostante, e reagendo in risposta agli eventi chimici e biologici del corpo umano, o alle variazioni di temperatura, pressione e luce. L'unione delle proprietà di biodegradazione e delle qualità meccaniche dei dispositivi elettronici elastici potrà essere la chiave per espandere a dismisura le opportunità e le applicazioni nel campo dei dispositivi biomedicali [7].

## Capitolo 2

# Dispositivo per elettrocorticografia

Durante gli ultimi decenni, i dispositivi capaci di fornire un'interfaccia cerebrale che fosse ad alta risoluzione hanno avuto un ruolo molto importante nelle ricerche condotte sul cervello e sul sistema nervoso centrale. Le registrazioni elettriche ottenute mediante elettrodi perforanti o a contatto con la superficie del cervello hanno infatti migliorato drasticamente la comprensione del funzionamento basilare delle attività neurali; questi dispositivi sono stati sfruttati anche in numerose applicazioni chirurgiche, tra cui il controllo delle protesi e il trattamento dell'epilessia (infatti la crisi epilettica è un evento parossistico causato dalla scarica improvvisa, eccessiva e rapida di una popolazione più o meno estesa di neuroni). Tali dispositivi sono spesso costituiti da un numero relativamente limitato di elettrodi di grosse dimensioni (circa 6 mm di diametro con una spaziatura di 1 cm fra l'uno e l'altro) posti su di un foglio flessibile che viene messo a contatto con la superficie del cervello, al fine di rilevare i segnali generati dagli ammassi di neuroni. Anche se questo tipo di tecnologia, permettendo di coprire ampie aree, è molto attraente dal punto di vista della raccolta di informazioni sulle specifiche attività del cervello in presenza di una malattia (come avviene nel caso dell'epilessia), la densità superficiale di elettrodi dovrebbe essere la più alta possibile, con spaziature anche inferiori ai 400  $\mu\text{m}$ . Gli array di elettrodi posizionati al di sotto della dura madre<sup>1</sup>, e dunque a diretto contatto con la corteccia cerebrale, riescono ad abbinare i vantaggi dei macroelettrodi con quelli dei microcollegamenti, fornendo così una migliore risoluzione. Al contempo però, l'elevato numero di fili di collegamento di cui questo tipo di sistema passivo necessita impone delle forti limitazioni pratiche, precludendo la possibilità di avere simultaneamente la copertura di ampie superfici e operazioni in alta risoluzione.

---

<sup>1</sup>è la parte più esterna e più spessa delle meningi (membrane che avvolgono l'encefalo e il midollo spinale)

I circuiti a multiplexing forniscono una possibile soluzione che, per  $n$  elettrodi, riduce il numero di connessioni necessarie da  $n$  a radice quadrata di  $n$ . Per esempio, un array di  $16 \times 16$  elettrodi, che necessiterebbe di circa 260 connessioni, se realizzato con una struttura a multiplexer richiede soltanto circa 30 connessioni. Peraltro, la riduzione di collegamenti necessari risulta sempre più rilevante a mano a mano che il numero di elettrodi aumenta. Il problema fondamentale dell'approccio a multiplexing è che l'elettronica necessaria a realizzarlo, coi metodi tradizionali, produce strutture rigide e piatte, così da renderle incompatibili con le superfici curve e morbide del cervello. Un approccio molto diffuso per oltrepassare questo vincolo di natura fisica consiste nell'utilizzare elettrodi perforanti a forma di spillo, i quali sono sostenuti da una piattaforma piana adatta a ospitare un classico circuito integrato di silicio. Il cosiddetto "Utah Array" è l'esempio più illustre e diffuso di questa strategia, nel quale gli spilli riescono ad accedere agli ammassi di neuroni senza preoccuparsi dell'incompatibilità di carattere "geometrico". Tuttavia i danni causati dall'inserimento degli elettrodi nel tessuto e le conseguenti irritazioni provocate nel lungo periodo (derivanti dai micromovimenti del tessuto cerebrale) rappresentano uno svantaggio molto rilevante, e possono innescare ulteriori effetti indesiderati: la proliferazione di astrociti<sup>2</sup> o l'infiammazione del tessuto causano, oltre che disagi al paziente, una progressiva degradazione della qualità del segnale.

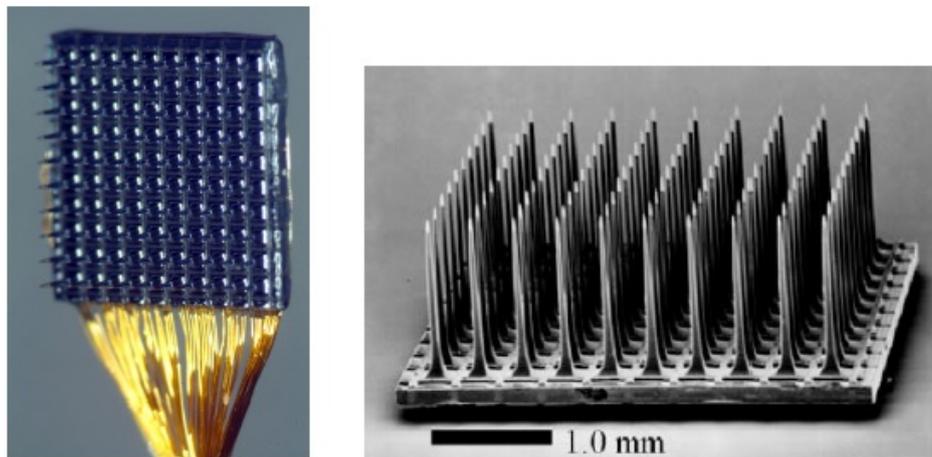


Fig 2.1 Due esempi di Utah Array

Una soluzione alternativa prevede l'utilizzo di un insieme di piastrine di silicio, ciascuna delle quali sostiene un elettrodo piatto con una sporgenza semisferica, il tutto gestito da un'elettronica a multiplexing e attaccato ad

<sup>2</sup>cellule del sistema nervoso centrale che riempiono lo spazio tra i neuroni; il loro nome è ispirato dalle ramificazioni che originano dal nucleo e li fanno assomigliare a stelle.

un foglio di materiale plastico. Questo approccio può essere efficace, ma ci sono importanti problematiche legate all'inflessibilità e all'eccessiva ampiezza delle piastrine.

Al contrario di tutti gli esempi appena esposti, l'elettronica flessibile che sfrutta le nanomembrane consente di avere contemporaneamente un multiplexing ad alta velocità, una buona risoluzione temporale e un'ottima adesione dell'interfaccia elettrodo-tessuto, anche su ampie superfici. Inoltre la forma sottile e la bassa rigidità permettono di accedere anche a zone morfologicamente problematiche come il solco centrale<sup>3</sup>; infatti una array di elettrodi piegato su sè stesso permette di mappare simultaneamente entrambi gli emisferi. Per di più l'alta densità del sistema (che presenta una spaziatura fra gli elettrodi inferiore al millimetro) getta luce su meccanismi neurali del tutto inediti, come le inusuali spirali di eccitamento orarie ed antiorarie che si propagano in maniera correlata ai sintomi di microattacchi epilettici.

Tuttavia, anche tali array flessibili di elettrodi potrebbero non garantire un contatto perfetto alle zone morfologicamente più ostiche del cervello umano. Quindi, per aumentarne la capacità di adesione, è possibile diminuire ulteriormente lo spessore del congegno (anche meno di 10  $\mu\text{m}$ ) e strutturarli con una geometria a rete. Per permettere di manipolare e collocare nella posizione di interesse questo dispositivo (che, se preso singolarmente, risulta difficile da maneggiare a causa dell'elevatissima flessibilità) è possibile adoperare un substrato sacrificale di seta che, una volta a contatto coi biofluidi del cervello, si scioglie in brevissimo tempo. A tal punto non rimane che un'ultrasottile rete di elettrodi che aderiscono perfettamente anche alle aree più frastagliate della superficie cerebrale.

Gli esperimenti sul monitoraggio *in vivo* del cervello di una cavia felina hanno dimostrato come questa struttura meccanica abbia implicazioni concrete e vantaggiose. Questi test prevedono l'utilizzo di un gatto anestetizzato la cui testa è fissata ad un apparato stereotassico<sup>4</sup> e con gli occhi rivolti verso un monitor che sottende uno spazio di  $28^\circ \times 22^\circ$ . Attraverso una craniotomia<sup>5</sup> viene esposta una porzione di corteccia cerebrale delle dimensioni di  $2 \times 3$  cm. L'array di elettrodi utilizzato copre buona parte della corteccia esposta, come mostrato nelle immagini di sinistra in figura 2.2. Gli stimoli visivi consistono di un reticolo di diffrazione mostrato (a tutto campo) per 1 s a 2 Hz, con una frequenza spaziale di due righe per grado. Il reticolo viene mostrato in due differenti direzioni con otto diversi orientamenti (per un totale di sedici stimoli distinti). Infine, viene fatta la media delle risposte ottenute ai 16 diversi stimoli, di modo da ottenere il miglior rapporto segnale-rumore possibile.

---

<sup>3</sup>(o scissura di Rolando) è una fessura che divide il lobo frontale da quello parietale.

<sup>4</sup>strumento neurochirurgico che consente di operare in profondità nell'encefalo, riducendo al minimo la lesione cranica.

<sup>5</sup>rimozione chirurgica di parte dell'osso dal cranio per esporre il cervello.

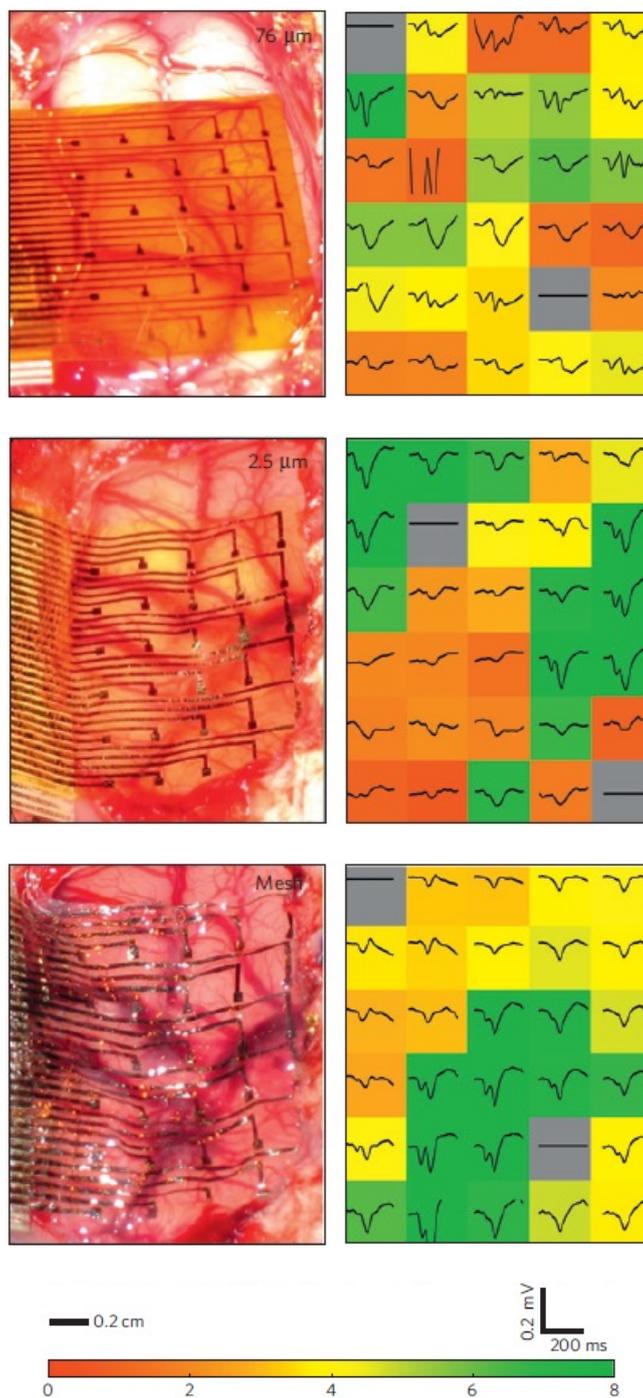


Fig 2.2 Le immagini di sinistra si riferiscono a tre diversi array di elettrodi a contatto col tessuto cerebrale di un gatto; a destra sono mostrati i corrispettivi potenziali evocati visivi rilevati da ciascun elettrodo. I colori di sfondo nelle celle corrispondono ai diversi valori efficaci dell'ampiezza del segnale, secondo la scala cromatica illustrata in basso.

In questo esperimento sono stati messi a confronto tre diversi array di elettrodi: due in forma di foglio dello spessore di  $76\ \mu\text{m}$  e  $2.5\ \mu\text{m}$  e uno con struttura a rete spesso  $2.5\ \mu\text{m}$ . Gli ultimi due erano sostenuti da un supporto degradabile di seta. Le tre immagini di sinistra in figura 2.2 illustrano come sia la diminuzione di spessore (fra la prima e la seconda immagine) sia l'introduzione di una struttura a rete (tra la seconda e la terza) producano un consistente miglioramento nell'adesione al tessuto cerebrale. Parallelamente le corrispondenti immagini di destra mostrano come questi due cambiamenti si rispecchino in una più efficace misurazione dell'attività elettrofisiologica del cervello. In particolare queste figure illustrano le misurazioni per ogni singolo elettrodo della risposta visiva suscitata nell'animale, ciascuna rappresentata in una disposizione spaziale coerente con le immagini di sinistra. Si possono dunque osservare dei chiari potenziali evocati visivi (PEV): questi sono delle variazioni dei potenziali bio-elettrici della corteccia occipitale evocati da stimoli visivi ben precisi (al contrario dell'EEG, che descrive l'attività elettrica cerebrale di base). Questi potenziali sono normalmente non riconoscibili in quanto hanno un voltaggio molto basso e vengono quindi mascherati dall'attività EEG; in medicina, i PEV sono spesso impiegati per la diagnosi di infiammazioni acute o croniche del nervo ottico associate ad esempio alla sclerosi multipla. Nel particolare caso esaminato si può osservare una risposta P100 molto forte; la P100 è una risposta evocata "positiva" che tipicamente si verifica 100 ms dopo l'inizio della stimolazione. Le risposte P100 mostrate in figura 2.2 sono convenzionalmente tracciate capovolte. Il colore dello sfondo di ogni cella rappresenta una misura della qualità del segnale correlato alla risposta evocata. Questa misura è stata calcolata dividendo l'ampiezza del valore efficace (rms) della risposta media di ogni elettrodo nei 200 ms immediatamente successivi la presentazione dello stimolo visivo per l'ampiezza del valore efficace negli 1.5 s immediatamente precedenti alla presentazione dello stimolo. La barra in fondo alla figura 2.2 fornisce la scala cromatica per tutti i valori rilevati. Dal momento che la natura uniforme dello stimolo dovrebbe provocare effetti simili nelle risposte di tutta la corteccia visibile, questa scala è utile in quanto fornisce un'unità di misura delle prestazioni dell'array di elettrodi. In tutti e tre i casi, 28 su 30 canali degli elettrodi (quelli indicati dai colori rosso, giallo e verde) sono stati utilizzati per registrare e valutare le risposte dei potenziali evocati; al contrario, i due canali indicati dal colore grigio sono stati usati come riferimento locale, come richiesto dall'apparato di registrazione, e pertanto non sono stati valutati. I canali con un'ampiezza del valore efficace alta e bassa sono stati colorati rispettivamente di verde e rosso. L'array di elettrodi spesso  $76\ \mu\text{m}$  è quello che fornisce le prestazioni peggiori, con un'ampiezza media dei valori efficaci di tutti i 28 canali pari a  $3.6 \pm 1.8$ . Questo fatto è dovuto alla scarsa aderenza col tessuto cerebrale di molti elettrodi. L'array spesso  $2.5\ \mu\text{m}$  ha mostrato una migliore adesione e, di conseguenza, una maggiore ampiezza media dei valori efficaci, attestandosi sui  $5.2 \pm 3.9$ . Tuttavia, la standard deviation

molto alta e la conseguente grande estensione dello spettro di canali verdi e rossi dell'array indicano che, anche se alcuni elettrodi hanno registrato degli ottimi segnali, circa la metà degli elettrodi hanno comunque presentato una scarsa aderenza al cervello, registrando di conseguenza segnali piuttosto deboli. Infine, gli elettrodi con struttura a rete e spessore di  $2.5 \mu\text{m}$  hanno mostrato le migliori performance, grazie all'ottima adesione di quasi tutti i canali, e con un coefficiente delle ampiezze medie dei valori efficaci ancora più alto, pari a  $5.7 \pm 3.0$ . La deviazione standard più bassa rispetto al caso precedente conferma che la maggior parte degli elettrodi hanno effettivamente registrato delle buone risposte.

Allo stesso tempo, l'esperimento non ha evidenziato nessuna risposta immunitaria nell'animale. Anche i dati istologici provenienti da altri test analoghi, nei quali sia stato impiantato un dispositivo nello strato sottocutaneo, non hanno mostrato in capo a 4 settimane nessun tipo di infiammazione.

Anche se l'esempio appena discusso si è servito di un sistema puramente passivo di elettrodi per dimostrare i vantaggi e alcuni aspetti meno evidenti di questa tecnologia, lo stesso approccio può essere applicato anche a dispositivi elettronici attivi. Questa tecnologia permette a sistemi di elettrodi ad alta densità spaziale di integrarsi perfettamente con i tessuti biologici, fornendo gli strumenti per creare un'affidabile interfaccia biotico/abiotico; queste sono proprio le caratteristiche di cui hanno bisogno i dispositivi medici ad alta risoluzione che, per poter essere impiantati permanentemente, necessitano di una perfetta integrazione con le mobili strutture biologiche. Questa migliorata interfaccia uomo/macchina ha il potenziale per produrre un impatto positivo sulla salute umana in molti modi ancora sconosciuti [1], [2], [8], [9].

## Capitolo 3

# Catetere multifunzionale per terapie cardiache

Lo sviluppo di strumenti chirurgici avanzati per procedure il meno invasive possibili rappresenta un'attività di fondamentale importanza per migliorare la cura della salute umana. Una sfida chiave in questo senso è rappresentata dalla realizzazione di interfacce biocompatibili tra le classi di tecnologie dei semiconduttori e dei sensori (che potrebbero essere molto utili in questo contesto) e le superfici morbide e curvilinee del corpo umano. In questo capitolo verrà descritta una possibile soluzione basata su materiali e dispositivi biocompatibili che possono essere direttamente integrati sulla membrana sottile ed elastica di un classico catetere a palloncino gonfiabile, così da fornire uno strumento di grande utilità clinica che sia più evoluto e multifunzionale. Verranno presentati sensori capaci di misurare e raccogliere dati su temperatura, contatto fisico tra superfici, flusso sanguigno e stimoli elettrofisiologici, che potranno essere affiancati a elettrodi per l'ablazione<sup>1</sup> a radiofrequenza (RF) capaci di operare in maniera circoscritta e controllata sui tessuti cardiaci. Tutti questi componenti saranno interconnessi in una struttura a rete appositamente progettata per isolare il loro funzionamento dai forti stress da deformazione associati all'utilizzo e ai reiterati cicli di gonfiamento e sgonfiamento. I test condotti *in vitro* e *in vivo* nei quali sono stati utilizzati questi cateteri a palloncino "multifunzionali" ne hanno mostrato le ottime potenzialità d'impiego nelle terapie di ablazione cardiaca. Queste idee, se sviluppate e perfezionate, hanno tutti i requisiti per giocare un ruolo di primo piano nelle applicazioni cliniche del futuro, non soltanto di quelle basate sui cateteri ma anche su piattaforme diverse, come potrebbero essere dei guanti multifunzionali per interventi chirurgici.

I cateteri a palloncino gonfiabile rappresentano una categoria di strumenti medici molto semplici ma estremamente potenti, utilizzati per numerose terapie o per agevoli diagnosi di tessuti biologici e superfici intraluminari,

---

<sup>1</sup>asportazione di materiale dalla superficie di un oggetto mediante erosione

il tutto reso possibile grazie ad un'ottima adesione meccanica. Nell'angioplastica coronarica e periferica<sup>2</sup>, il gonfiamento di un tale dispositivo in un vaso sanguigno affetto da stenosi può eliminare l'ostruzione e, contemporaneamente, indurre l'espansione di uno stent<sup>3</sup> che mantenga il condotto in una configurazione aperta. In un'altra procedura, detta settostomia, il palloncino gioca un ruolo simile al precedente ma più energico, fungendo da strumento che crea un ampio passaggio nel setto che divide l'atrio destro da quello sinistro, con lo scopo di aumentare il flusso sanguigno in quella sede. Il catetere a palloncino viene molto sfruttato in queste procedure per due validi motivi:

1. L'inserimento nelle cavità anatomiche (come i vasi sanguigni) o negli organi avviene attraverso una piccola incisione e in maniera minimamente invasiva, grazie alla sua forma cilindrica e miniaturizzata che lo caratterizza mentre è sgonfio;
2. Sfruttando la possibilità di gonfiarlo in maniera controllata, può essere impostato affinché si adatti perfettamente alle necessità di forma e misura dell'interazione col tessuto; in tal modo si creerà un'adesione capace di assecondare le complesse, curvilinee, morbide e dinamiche superfici biologiche, con un procedimento del tutto non distruttivo.

D'altro canto, il principale difetto risiede nel fatto che i palloncini tradizionali non offrono molte funzionalità, a causa del fatto che sono costruiti con fogli uniformi di materiali elettronicamente inattivi, come il poliuretano o il silicone.

Nell'esempio trattato nel seguito, il catetere a palloncino viene sfruttato come piattaforma per una collezione eterogenea di dispositivi a semiconduttore ad alte prestazioni, come sensori, attuatori e altri componenti. Il risultato è un nuovo tipo di strumento chirurgico poco invasivo, che consente numerosi e versatili modi d'impiego, e permette di aggiungere inedite possibilità d'intervento alle sole manipolazioni meccaniche previste dall'angioplastica, dalla settostomia e da altre procedure convenzionali. In questo caso la concentrazione viene focalizzata sull'attuazione di una terapia di ablazione cardiaca, per la quale saranno implementati diversi sensori per il controllo e l'autoregolazione; l'obiettivo è il trattamento di vari tipi di aritmie croniche del cuore, come la fibrillazione atriale, nella quale gli impulsi elettrici che causano la contrazione del muscolo cardiaco (e quindi permettono il pompaggio del sangue) si attivano in maniera caotica e frammentaria. Le procedure attuali hanno a disposizione un elettrodo che può operare l'ablazione in un singolo punto per volta, con una struttura che offre limitate capacità percettive. Inoltre, la natura intensiva del lavoro chirurgico che può essere svolto

---

<sup>2</sup>procedimento per dilatare un restringimento del lume (stenosi) di un vaso sanguigno.

<sup>3</sup>cilindro metallico a maglie che può essere introdotto ed espanso negli organi a lume.

con questo tipo di strumento aumenta la probabilità di complicazioni mediche, richiedendo peraltro delle capacità tecniche molto avanzate da parte dell'operatore. I più recenti cateteri a laser o a radiofrequenze e le strutture a multielettrodo ne hanno semplificato l'utilizzo, ma ancora non forniscono nessuna informazione fondamentale riguardo la profondità della lesione, la pressione del contatto col tessuto interessato, il flusso sanguigno o la temperatura locale. Il sistema che verrà di seguito descritto permette di superare queste restrizioni e di eliminare la necessità di utilizzare un catetere addizionale per rilevare ogni differente proprietà (elettrica, tattile, ottica, di calore o di flusso) all'interfaccia tessuto/palloncino, garantendo il soddisfacimento di tutte queste esigenze simultaneamente e in *real-time*.

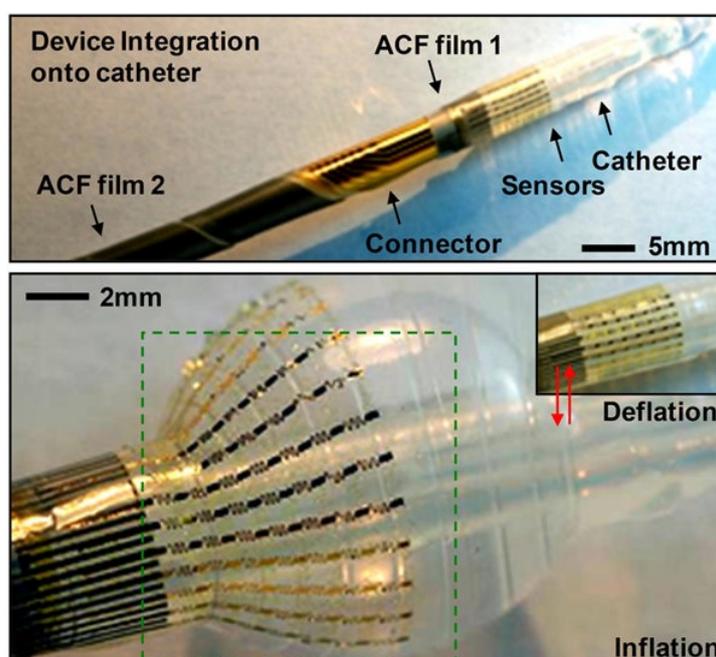


Fig 3.1 Dispositivo elastico integrato su un catetere a palloncino nel suo stato a riposo (alto) e completamente gonfio (basso)

I cateteri che sono attualmente disponibili in commercio fungono quindi da piattaforma di partenza per il dispositivo che ora verrà illustrato. I componenti che devono essere integrati sul palloncino sono realizzati a partire da wafer di semiconduttore, sfruttando delle versioni riadattate delle tecniche costruttive e di *transfer printing* già descritte. Il processo si completa avvolgendo sul palloncino sgonfio il risultante insieme di dispositivi mutuamente interconnessi. Alcuni strati che incapsulano il dispositivo fungono da barriere protettive contro l'umidità, permettendo all'intero sistema di funzionare in modo corretto anche quando completamente immerso nei *biofluidi*. Questi dispositivi sono in grado sia di recepire i segnali fisiologici che di stimola-

re i tessuti; pertanto, sono connessi e alimentati attraverso un sottile cavo che parte dalla base del catetere e si collega al palloncino, avvolgendosi lungo tutta la lunghezza del tubicino flessibile. Queste procedure aggiungono numerose funzionalità al palloncino, senza per questo alterarne in maniera significativa le proprietà meccaniche o i livelli di espansione che è in grado di sopportare. Infatti, la particolare struttura a rete impiegata è capace di sopportare delle deformazioni elastiche anche del 200% senza riportare alcuna frattura.

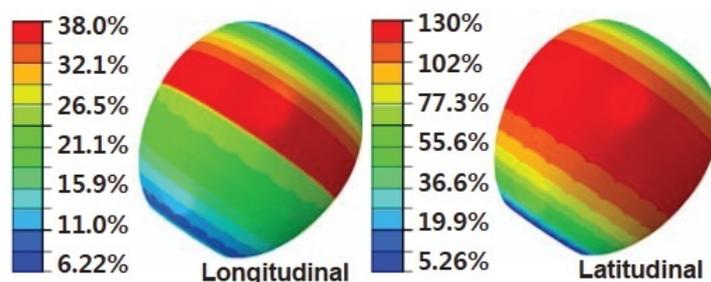


Fig 3.2 Analisi delle deformazioni longitudinali e latitudinali subite dal dispositivo posto sul palloncino completamente gonfio

Le figure 3.1 e 3.2, che illustrano il dispositivo nella sua interezza, mostrano l'immagine di un catetere a palloncino sul quale è stata disposta una serie di componenti elettronici interconnessi con una configurazione a rete. I dispositivi attivi e passivi vengono integrati ai nodi della struttura, di modo che su di essi siano minimizzati gli effetti delle tensioni associate al gonfiamento e sgonfiamento del palloncino. Per ottenere un sistema che sia efficiente anche in presenza di larghissime deformazioni è necessario apportare delle piccole modifiche alle semplici interconnessioni a *serpentine*: il risultato è il design ottimizzato mostrato in figura 3.3. Questo schema corrisponde a una porzione di catetere a palloncino multifunzionale che alloggia un sensore di temperatura e un elettrodo per la rilevazione dell'elettrocardiogramma. In maniera analoga si può immaginare di incorporare ai nodi della struttura anche dei dispositivi attivi.

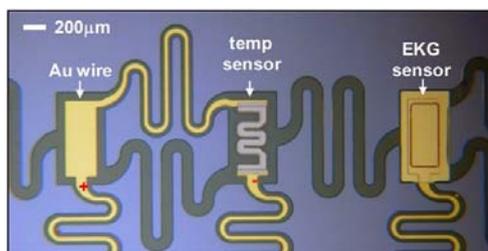


Fig 3.3 Dettaglio delle interconnessioni e di alcuni componenti integrati sul palloncino

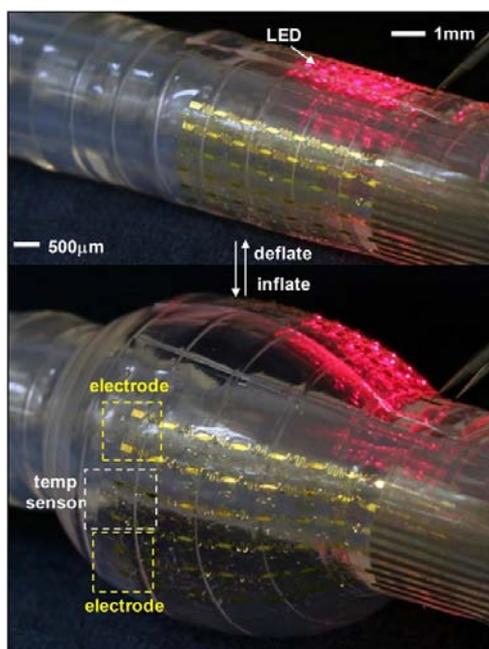


Fig 3.4 Ingrandimento di un catetere a palloncino multifunzionale

La figura 3.4 mostra un sistema completo, comprendente diodi a emissione di luce (LED), elettrodi che fungono da sensori elettrofisiologici, rilevatori di temperatura e altri componenti. In seguito a numerosi cicli di gonfiamento e sgonfiamento, durante i quali si sono superate deformazioni del 100%, tutti i dispositivi e le interconnessioni hanno subito degradazioni di performance del tutto trascurabili. La figura 3.5 presenta una fotografia a raggi X del dispositivo in questione, nel suo stato completamente gonfio, mentre è collocato nell'atrio destro del cuore di un maiale. Gli elettrodi di superficie del palloncino, in questo caso, sono stati posizionati col fine di registrare l'attività elettrica presente vicino alla vena cava superiore del suino utilizzato come cavia [1], [2], [10].

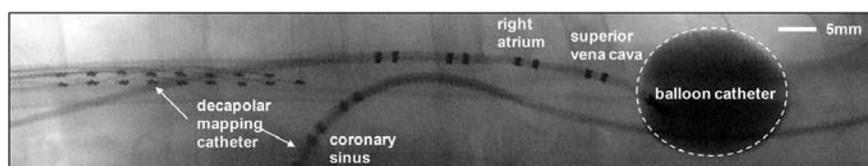


Fig 3.5 Fotografia a raggi X del dispositivo di figura 3.4 testato in vivo

### 3.1 Sensore di pressione

Verranno ora discussi alcuni materiali e design impiegati nella realizzazione di sensori e dispositivi utili nelle applicazioni per l'ablazione cardiaca. Il primo è un sensore "micro-tattile" per la rilevazione di forze compressive dinamiche esercitate sul tessuto cardiaco. Questo dispositivo risulta importante per monitorare le interazioni meccaniche che si verificano tra il catetere e il tessuto cardiaco durante sia gli interventi chirurgici sia quelli di diagnosi; in particolare deve soddisfare simultaneamente due requisiti fondamentali:

- Sensibilità minima alle forze che agiscono parallelamente al piano del dispositivo, di modo che il funzionamento di quest'ultimo sia isolato dal gonfiamento/sgonfiamento o da altre deformazioni del palloncino;
- Sensibilità massima alle forze che agiscono perpendicolarmente al piano del dispositivo, ottenuta attraverso una struttura morbida che permetta una misurazione non distruttiva dell'entità del contatto col tessuto biologico.

In tal senso, le tecnologie esistenti non sono adatte ad essere integrate su substrati altamente elastici come quelli dei palloncini, e anche i più recenti sensori tattili basati su gomma elettricamente conduttiva o dielettrici elastici non possono essere sfruttati perchè le deformazioni sul piano producono degli effetti che interferiscono con le forze normali e dunque confondono il sensore.

Per soddisfare i due requisiti ci si può servire di altrettante soluzioni meccaniche. La prima, come già mostrato in figura 3.3, implica l'utilizzo di una struttura a rete (del tipo *a serpentine* tridimensionali) i cui nodi, dove sono alloggiati i sensori, subiscono tensioni molto ridotte ( $< 1\%$ ) anche in presenza di grandi deformazioni del substrato. Inoltre, lo stress subito dai sensori può essere ulteriormente ridotto diminuendo la dimensione dei nodi (in termini di superficie occupata) e contemporaneamente aumentandone lo spessore; a questo scopo il sensore tattile viene posizionato sopra uno strato spesso ( $5 \mu\text{m}$ ) e rigido di resina epossidica (epoxy). Per quanto riguarda la seconda esigenza, lo spessore del sensore nella direzione normale deve essere abbastanza ridotto; più genericamente, affinché la sensibilità alle forze compressive sia la più alta possibile, viene utilizzata una gomma siliconica (PSR) elettricamente conduttiva e sensibile alla pressione, che sia sottile e strutturata in forma di ponte, sovrapposta ad un rettangolo costituito di PDMS. Questa particolare struttura costringe la corrente a fluire attraverso lo stretto ponte di gomma. Contemporaneamente, il morbido strato di PDMS sottostante non limita e anzi favorisce l'espansione laterale del ponte di PSR quando questo è soggetto a una compressione, così da aumentare la variazione di resistenza associata all'applicazione di una pressione; in questo modo si enfatizza l'efficacia del sensore e se ne incrementa la sensibilità. Un sottile rivestimento

di PI, riscaldato a 300°C per un'ora, incapsula l'intera struttura per evitare la comparsa di correnti di perdita. Questo procedimento inoltre non causa nel dispositivo alcuna degradazione, e dunque ne suggerisce la compatibilità con le temperature raggiunte nel processo di sterilizzazione.

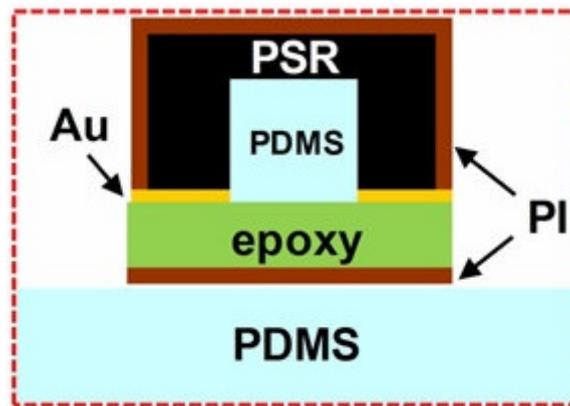


Fig 3.6 Schema della sezione trasversale di un sensore di pressione

Per testare questo dispositivo, è stata creata una mini-piattaforma in grado di produrre una pressione sul sensore con estrema precisione. La variazione di resistenza misurata (ed espressa in percentuale,  $\Delta R\%$ ), in funzione del carico normale, è illustrata nel grafico di sinistra in figura 3.7 per sensori con tre diversi spessori del PDMS (ma con uno spessore totale fissato). Si può facilmente notare che la sensibilità aumenta con lo spessore del PDMS ( $h$ ). Infine, come mostrato nel grafico di destra in figura 3.7, è stato valutato anche il cambiamento nella resistenza (in questo caso un lieve aumento) associato al completo gonfiamento del substrato del palloncino, che raggiunge deformazioni del 130% [10].

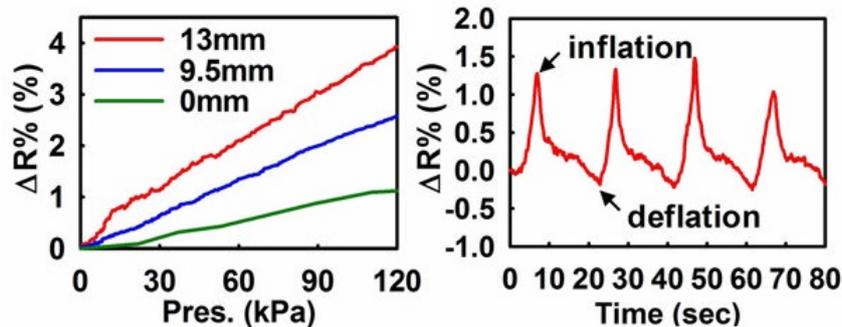


Fig 3.7 Variazione percentuale della resistenza in funzione della pressione applicata al sensore di figura 3.6 per tre diversi spessori del PDMS (sinistra) e in funzione del tempo mentre il palloncino viene gonfiato e sgonfiato (destra)

### 3.2 Sensore di temperatura

I sensori di temperatura, esattamente come quelli di pressione, hanno bisogno di essere isolati dagli effetti delle tensioni parallele al piano di giacitura; per questo motivo viene applicato un design analogo a quello mostrato in precedenza. Nello specifico, per realizzare il rivelatore di calore, viene sfruttata una traccia di platino sottile e a forma di serpentina. Col design mostrato in figura 3.3 (il cui platino è spesso 50 nm), la resistenza varia di  $1.91 \Omega/^\circ\text{C}$ ; l'accuratezza delle misurazioni di resistenza effettuate con questo dispositivo risulta tipicamente del 3%. Contemporaneamente però anche le tensioni meccaniche possono alterare la resistenza del sensore e dunque degradarne l'accuratezza, ma grazie al particolare design adottato, gli effetti delle forze applicate al dispositivo vengono ridotti a un livello minimo, tale per cui anche deformazioni del 130% (associate alla trasformazione del palloncino da completamente sgonfio a totalmente gonfio) equivalgono a variazioni di temperatura di soli  $1.5^\circ\text{C}$ . Infine, come per il sensore tattile e altri sensori basati su di un resistore, il contributo alla misurazione apportato dalla resistenza delle interconnessioni risulta del tutto trascurabile.

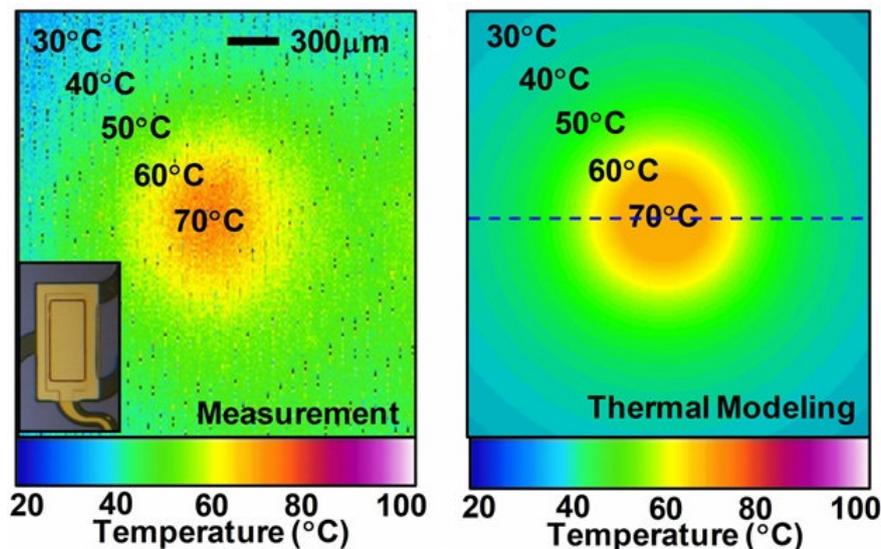


Fig 3.8 Distribuzione delle temperature nel processo di ablazione: immagine a infrarossi (sinistra) e modello teorico (destra)

La temperatura è un parametro fondamentale nel trattamento delle aritmie cardiache perchè fornisce una maniera di controllare l'ablazione di tessuti anomali. Nel piccolo riquadro di figura 3.8 viene mostrato un elettrodo a piastrina che fornisce un diretto contatto elettrico col tessuto interessato, il quale viene utilizzato per operare localmente un'ablazione a radiofrequenze. La variazione di temperatura indotta dall'elettrodo, sia lateralmente lungo

la superficie del tessuto sia in profondità, determina gli aspetti fondamentali delle lesioni procurate dal processo di ablazione. Per questo motivo, risulta molto utile ricavare informazioni sulla diffusione delle temperature nel tessuto dalla combinazione di misurazioni e modellizzazioni quantitative dei processi di ablazione. A questo scopo sono stati sviluppati dei modelli non lineari per la caratterizzazione elettrica e del trasporto di calore; questi sono stati convalidati attraverso la comparazione con le misurazioni della distribuzione delle temperature effettuate su una porzione di tessuto proveniente dal petto di una gallina (circa 15x15 cm), il cui calore è stato generato dal contatto con un singolo elettrodo per ablazione a radiofrequenza. Per il monitoraggio dell'esperimento è stato utilizzato un sistema di immagini a infrarossi che permettesse di ottenere una mappa delle temperature ad alta risoluzione. Nell'immagine di sinistra in figura 3.8 ne è mostrata una misurazione, nella quale è stato utilizzato un elettrodo per ablazione ( $290 \times 560 \mu\text{m}$ ) con una tensione applicata compresa tra +9 e -9 V, e una forma d'onda sinusoidale a 450 kHz. Si può notare che le misurazioni dell'esperimento sono consistenti con la simulazione proposta nell'immagine di destra in figura 3.8, nella quale si osserva un picco di temperatura massima ( $70^\circ\text{C}$ ) che degrada uniformemente con l'allontanamento dal punto di contatto dell'elettrodo. Similmente, il grafico di sinistra in figura 3.9 illustra le distribuzioni delle temperature lungo le direzioni radiale e normale, che possono essere sfruttate per stimare area e profondità della lesione provocata dal dispositivo. Prendendo una temperatura campione di  $45^\circ\text{C}$ , la corrispondente lesione risulta di 1.6 mm di diametro per 0.8 mm di profondità (immagine di destra in figura 3.9). La natura del sistema, che sembra essere approssimativamente simmetrica rispetto agli assi, unita al fatto di considerare il tessuto interessato come un oggetto semi infinito, permette di farne una precisa modellizzazione (a patto di ignorare la dipendenza della conduttività elettrica dalla temperatura) [10].

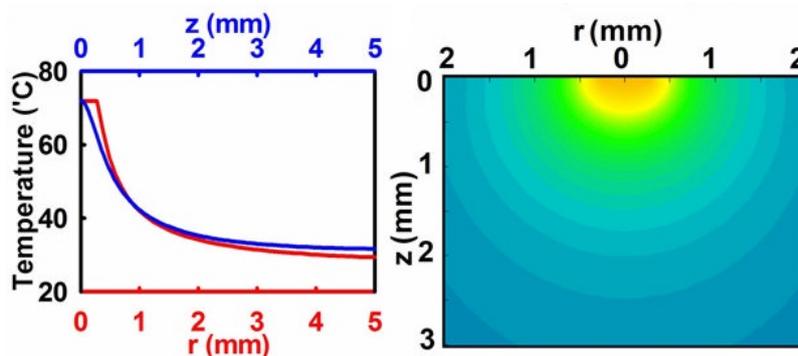


Fig 3.9 Modello della distribuzione termica nel tessuto in direzione laterale ( $r$ ) e normale ( $z$ ) (sinistra) e nella sezione corrispondente alla linea tratteggiata di figura 3.8 (destra)

### 3.3 Sensore di flusso

Un'ulteriore classe di dispositivi, strutturalmente simili a quelli utilizzati per misurare la temperatura, è in grado di quantificare il flusso di sangue che scorre vicino alla superficie sulla quale il sensore viene posizionato. In pratica, la corrente che passa attraverso un film metallico sottile genera una piccola quantità di calore, che può essere quantificata misurando la resistenza. Ogni variazione della portata del fluido che scorre sopra al dispositivo (o attraverso il tessuto che è a contatto col dispositivo) provoca una variazione nella temperatura istantanea e, di conseguenza, anche la resistenza subisce un cambiamento. La fotografia di sinistra in figura 3.10 mostra un dispositivo con una struttura geometrica simile ma più grande rispetto al sensore di temperatura della figura 3.3. I dati raccolti nel grafico di destra in figura 3.10 illustrano i risultati delle rilevazioni in funzione della quantità di flusso, col dispositivo che opera a corrente costante; l'esperimento è stato replicato per 3 correnti di entità diversa (50, 75 e 100 mA), corrispondenti a temperature di 24.9°C, 30.2°C e 35.9°C. Si può facilmente osservare che la resistenza aumenta monotonicamente al crescere della portata, mentre la sensibilità del sistema migliora all'aumentare della corrente. Per le applicazioni chirurgiche, la temperatura non deve mai superare i 40°C per evitare che l'eccessivo calore provochi inavvertitamente dei danni ai tessuti. Questa considerazione suggerisce che la condizione di funzionamento più appropriata sia quella che opera con una corrente di 50 mA [10].

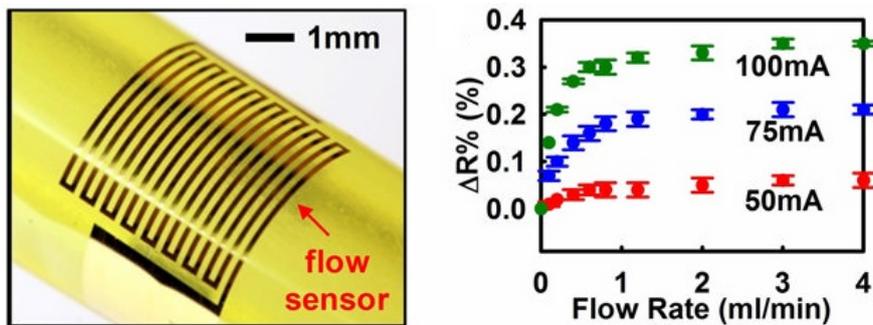


Fig 3.10 Esempio di sensore di flusso (sinistra); variazione percentuale della resistenza in funzione del flusso d'acqua, misurata per tre correnti diverse (destra)

### 3.4 Terapia di ablazione cardiaca

Come è già stato illustrato, gli elettrodi per ablazione a radiofrequenze consistono di piastrine metalliche uniformi poste ai nodi di una struttura a rete, sfruttando la stessa configurazione dei sopracitati sensori elettrofisiologici. Inoltre, la capacità di integrare dei diodi a emissione di luce sulla stessa

piattaforma (figura 3.4) dimostra la possibilità di incorporare sul catetere anche dei dispositivi attivi. Le idee esposte, nel complesso, forniscono le basi per integrare sul palloncino pressochè qualsiasi classe di sensori o dispositivi a semiconduttore, in modo da soddisfare le esigenze di qualunque uso diagnostico o chirurgico si possa concepire. Nel seguito, verrà esaminata la terapia di ablazione cardiaca; questa procedura consiste nella conduzione di una corrente elettrica a radiofrequenza per mezzo del catetere, che di conseguenza provoca un surriscaldamento dell'elettrodo predisposto sul palloncino, il quale, una volta a contatto con la superficie miocardica, brucia il tessuto in maniera localizzata. Anche se i cateteri a palloncino sono previsti e ottimizzati per un utilizzo endocardico, per valutare il funzionamento dei sensori e le capacità di ablazione risulta più semplice osservarne il comportamento con un esperimento epicardico. I risultati ottenuti sottolineano la capacità di questi dispositivi elettronici di rimanere funzionanti anche se posti a contatto con un substrato biologico di interesse clinico, ovviamente umido e mutevole nel tempo. Gli esperimenti in vivo proposti sono stati condotti su topi e conigli, ai quali, attraverso una sternotomia longitudinale e una pericardiotomia<sup>4</sup>, il cuore è stato chirurgicamente esposto. In ogni esperimento sono stati registrati gli elettrocardiogramma pericardici attraverso dei dispositivi posizionati sul palloncino, ciascuno dei quali comprendeva tra i 2 e i 13 elettrodi bipolari. Grazie a un dispositivo micromanipolatore, tali elettrodi sono stati posti a contatto con la superficie anteriore del cuore con precisione millimetrica.

Le figure 3.1 mostra delle caratteristiche registrazioni relative, rispettivamente, alla parete anteriore del ventricolo destro (RV) e all'atrio sinistro (LA). Ogni elettrocardiogramma è stato ottenuto facendo la differenza tra i due potenziali letti da ogni coppia di elettrodi (essendoci fra ciascuno di essi una spaziatura di circa 1 mm). Il livello di rumore si attestava attorno ai 10  $\mu\text{V}$ , corrispondente cioè a un SNR di 60 dB. Gli elettrodi, quando immersi in soluzione salina allo 0.9%, presentavano un'impedenza di  $26 \text{ k}\Omega \pm 8\%$  a 1 kHz. Le risposte RV e LA mostrano due andamenti differenti dell'elettrocardiogramma, dimostrando la capacità di un array di elettrodi ad alta densità posizionato su di un palloncino di rilevare le caratteristiche peculiari del comportamento epicardico di diverse zone del cuore.

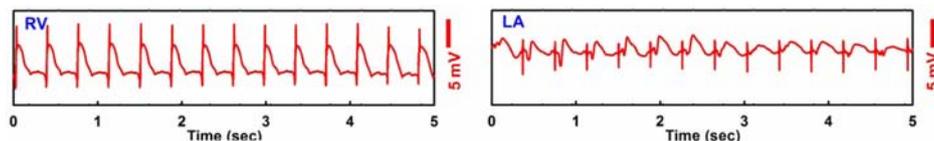


Fig 3.11 Mappatura elettrica dell'attività epicardica del ventricolo destro (RV) e dell'atrio sinistro (LA)

<sup>4</sup>rispettivamente, incisione dello sterno e del sacco pericardico.

In particolare, l'elevazione del segmento ST<sup>5</sup> dell'elettrocardiogramma, registrata in numerose posizioni diverse sul cuore, risulta dipendere dalla pressione che il sensore esercita sulla superficie del tessuto cardiaco. Il catetere a palloncino multifunzionale può dunque fornire un metodo per diminuire l'incidenza di lesioni causate dal gonfiamento del dispositivo semplicemente valutando la registrazione dell'elevazione del segmento ST. Questo principio può essere applicato alle misurazioni endocardiche nelle vene polmonari, dove la pressione del contatto che si verifica durante il gonfiamento è di difficile valutazione. In tal modo è possibile determinare il grado di gonfiamento necessario per ottenere un buon contatto con la superficie cardiaca d'interesse senza che si esageri con la pressione e che per questo il tessuto venga danneggiato, il tutto semplicemente usando le rilevazioni elettriche raccolte dai sensori posti sul palloncino.

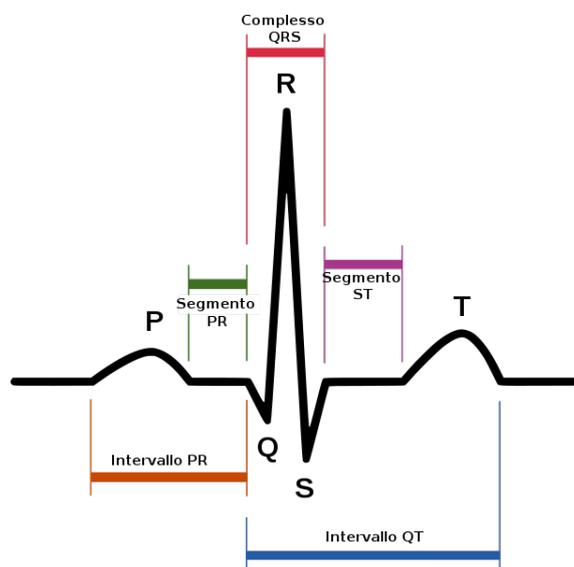


Fig 3.12 Elettrocardiogramma sinusale, con la convenzionale suddivisione in segmenti

Una maniera alternativa per gestire il livello di gonfiamento del palloncino e per monitorare il contatto elettrico è quella di usare dei sensori tattili applicati sul palloncino; infatti questi sensori sono in grado di fornire informazioni accurate sulla qualità dell'adesione fra il dispositivo e il cuore. La figura 3.13 mostra che il sensore di pressione può essere usato per distinguere il contatto dal distacco anche durante cicli ripetuti, senza soffrire di isteresi (ovvero senza rilevante ritardo di reazione alle sollecitazioni). Nel grafico di figura 3.13 il valore di  $\Delta R\%$  registrato dal sensore tattile (linea blu) è chiaramente correlato al segnale dell'elettrocardiogramma (linea ros-

<sup>5</sup> periodo in cui le cellule ventricolari sono tutte depolarizzate e pertanto non sono rilevabili movimenti elettrici.

sa). Quando il pallone presenta un buon contatto col tessuto viene misurato un segnale di attivazione di ottima qualità, mentre si ottiene un semplice segnale rumoroso quando il pallone risulta staccato dalla superficie. Poichè i test hanno dimostrato che tali sensori hanno sufficiente sensibilità per rilevare ritmi sinusali<sup>6</sup> anche di 240 bpm, non dovrebbe essere un problema impiegare questi dispositivi nel corpo umano per rilevare la presenza e l'entità di attacchi di tachicardia. Bisogna però considerare che le variazioni di temperatura causate dal moto di contatto/distacco possono influenzare le rilevazioni sulla pressione. A tale proposito, dei sensori di temperatura collocati in posizioni adiacenti ai sensori tattili hanno mostrato che queste differenze non superano 1°C per frequenze di battiti comprese tra 0.5 e 2 Hz; in particolare, queste discrepanze corrispondono a una variazione nella resistenza rilevata dai sensori di pressione che non supera mai lo 0.5%.

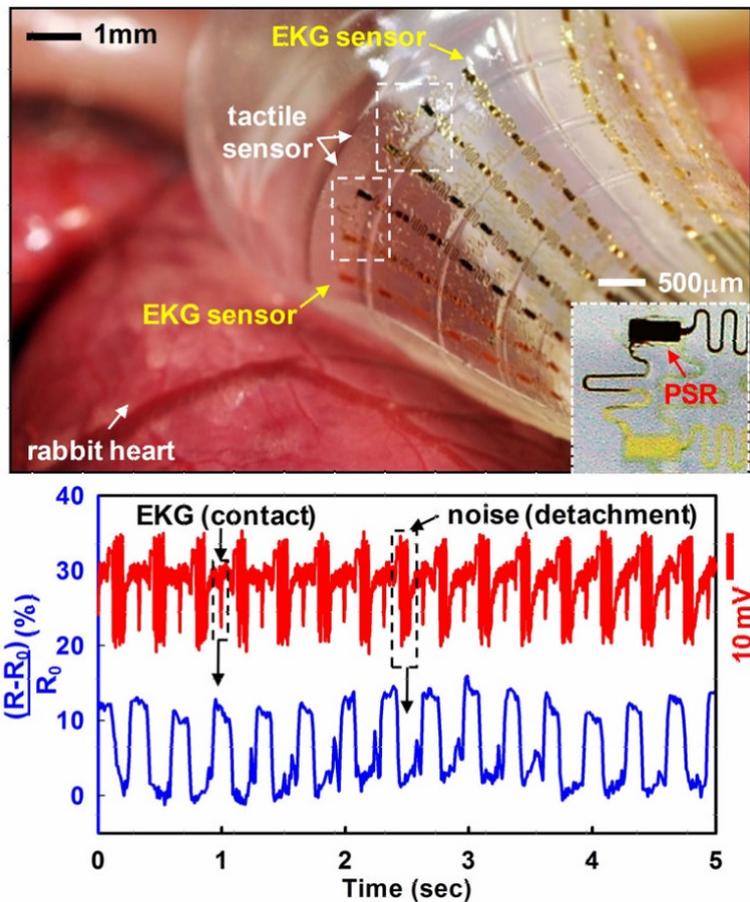


Fig 3.13 Catetere a palloncino a contatto con la superficie del RV (alto); registrazione simultanea dell'elettrocardiogramma e della pressione di contatto (basso)

<sup>6</sup>è il ritmo cardiaco in condizioni normali.

Giunti a questo punto, è stata testata la capacità degli elettrodi per ablazione a radiofrequenze di produrre lesioni nel tessuto cardiaco (figura 3.14). Questi dispositivi erano sempre affiancati da alcuni sensori di temperatura che controllassero in tempo reale l'estensione della lesione. Pertanto, come si poteva supporre, il grafico che mostra le registrazioni della temperatura segue un andamento paragonabile a quello della potenza sviluppata dal dispositivo a radiofrequenza; in questo modo, l'utilizzo congiunto dei due dispositivi permette di operare una lesione in maniera del tutto controllata. In aggiunta, è possibile affiancare ai precedenti dispositivi un meccanismo di "irrigazione", costituito da canali per microfluidi capaci di trasportare una soluzione salina fino al punto in cui avviene l'ablazione, con lo scopo di scongiurare il pericolo che gli elettrodi si brucino. In questo, come in altri contesti, dei sensori di flusso possono rivelarsi molto utili. Nei casi esaminati, l'estensione della lesione prodotta è stata valutata con delle analisi postoperatorie, rivelando che la profondità tipica è compresa tra 1 e 5 mm. Inoltre, non è stata osservata alcuna degradazioni dei dispositivi causata dalla presenza di fluidi biologici o stress meccanici presenti durante le procedure di ablazione e misurazione. L'incapsulamento fornito dagli strati di PDMS e PI hanno dunque contribuito a generare un'interfaccia biocompatibile e robusta, adeguata all'utilizzo in questi e altri contesti medici e biologici.

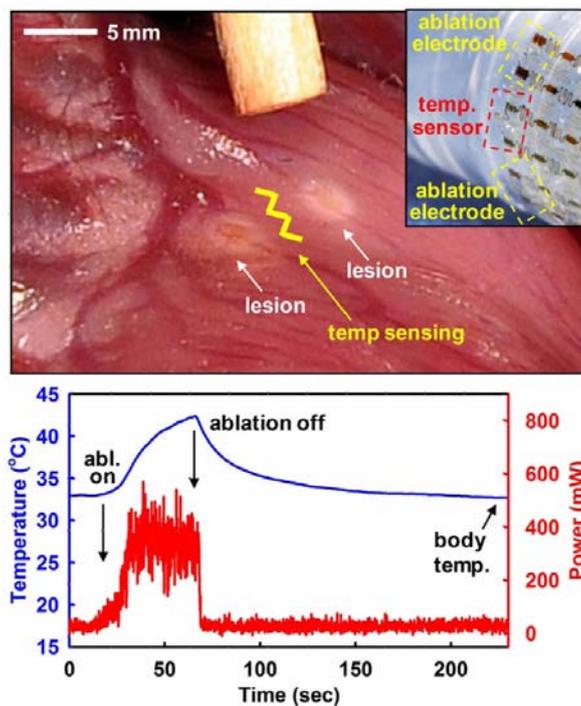


Fig 3.14 Lesioni del tessuto epicardico provocate da elettrodi per ablazione a RF (alto); monitoraggio della temperatura e della potenza erogata dall'elettrodo (basso)

Gli stessi principi che hanno permesso di rendere multifunzionale il catetere a palloncino possono essere sfruttati su altre piattaforme di rilevanza medica, come ad esempio i “guanti chirurgici”, utili per le procedure a cuore aperto nelle quali le operazioni di ablazione e di controllo devono essere svolte contemporaneamente. Il vantaggio di questi strumenti è rappresentato dalla possibilità di maneggiare i sensori, posizionati sulla punta delle dita, in maniera molto semplice e diretta; le informazioni provenienti dal tatto sono inoltre molto utili per esplorare le aree posteriori del miocardio che non sono visibili ad occhio, e che risultano quindi difficili da controllare durante le procedure chirurgiche.

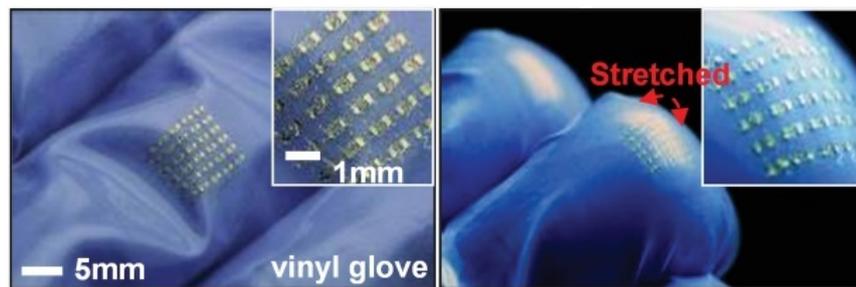


Fig 3.15 Dettaglio di un guanto chirurgico sul quale è visibile un dispositivo elastico

I materiali e i principi meccanici presentati rappresentano le basi tecnologiche per la creazione di strumenti di diagnosi e chirurgici poco invasivi ma molto performanti, che hanno già mostrato ottimi risultati nel trattamento di stati patologici aritmogeni del cuore. Questi dispositivi rappresentano un netto passo avanti rispetto agli esistenti cateteri a palloncino e a multielettrodi, sia nelle numerose e diverse modalità di monitoraggio operate dai sensori, sia nell’alta densità spaziale di questi ultimi. Altre idee a queste correlate dovrebbero essere prese in considerazione in diversi contesti, quali l’arteriosclerosi, le malattie esofagee e gastrointestinali, le disfunzioni endometriali e della vescica, che possono tutti essere affrontati sfruttando le capacità offerte da un sistema di catetere a palloncino multifunzionale [1], [2], [10].



## Capitolo 4

# Elettronica cutanea

Le tecniche di misurazione e stimolazione fisiologica che adoperano un'interfaccia con la pelle sono da più di 80 anni argomento di grande interesse, a partire dalle prime elettroencefalografie dello scalpo condotte nel 1929. Tuttavia, larghissima parte dei dispositivi utilizzati in questo settore continuano a basarsi su tecnologie e design concettualmente datati. In genere, un numero ristretto di elettrodi voluminosi viene fissato alla pelle mediante del nastro adesivo, delle pinzette o degli aghi che penetrano la cute, spesso trattata con gel conduttivo, coi terminali connessi a una scatola esterna che alloggia i circuiti su scheda rigida, dei dispositivi per l'alimentazione e altri per le comunicazioni. Questi sistemi hanno molte proprietà rilevanti, ma rimangono poco adatti a essere impiegati al di fuori dei laboratori di ricerca o delle strutture sanitarie: ciò è causato dalle difficoltà che si riscontrano nel tentare di stabilire dei contatti elettrici con la pelle che siano efficienti e a lunga durata, e che contemporaneamente permettano la creazione di sistemi integrati che per forma, peso e dimensioni non causino fastidio alla cute durante il prolungato utilizzo. Di seguito verrà dunque illustrato un approccio a tale questione radicalmente diverso da quelli convenzionali, nel quale gli elettrodi, i sensori, l'alimentazione, e altri componenti elettronici sono tutti integrati su di una membrana ultrasottile, leggera, a bassa rigidità e alta elasticità, in grado di aderire delicatamente alla superficie della pelle, in una maniera meccanicamente invisibile per il paziente, come avviene per i comuni tatuaggi trasferibili.

In figura 4.1 è illustrato un dispositivo dimostrativo, il quale, sulla superficie di un foglio di poliestere elastico, sottile (circa  $30 \mu\text{m}$ ), con un basso modulo di Young<sup>1</sup> (circa 60 kPa) e permeabile ai gas, integra numerosi componenti: sensori multifunzionali (di temperatura, di tensione, elettrofisiologici), diodi a emissione di luce miniaturizzati (LED), elementi circuitali attivi e passivi (come transistor, diodi, resistori), alimentatori wireless e dispositi-

---

<sup>1</sup>(o modulo di elasticità longitudinale) è la grandezza tipica di un materiale che esprime il rapporto tra deformazione e tensione (in particolare di trazione).

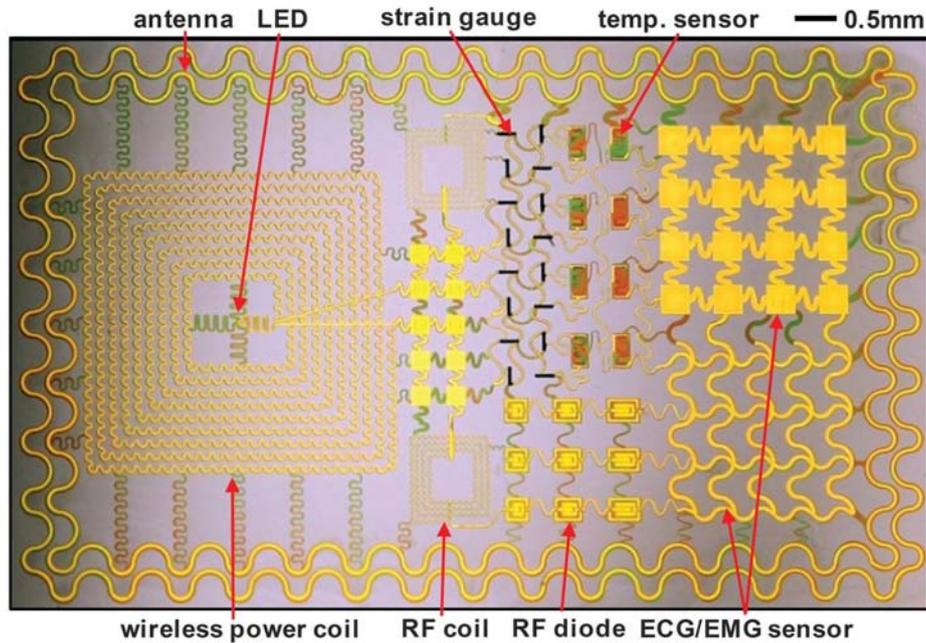


Fig 4.1 Schema di dispositivo cutaneo multifunzionale

vi per comunicazione a radiofrequenze (induttori, condensatori, oscillatori e antenne ad alta frequenza). Il dispositivo e le interconnessioni sfruttano una struttura ultrasottile ( $<7 \mu\text{m}$ ), una configurazione meccanica a piano neutro<sup>2</sup> e un design geometricamente ottimizzato. Gli elementi attivi sfruttano i classici materiali elettronici, come il silicio o l'arseniuro di gallio, ma in forma di nanomembrane e di filamenti *a serpentine*. Ne deriva un sistema ad alte prestazioni che offre risposte elastiche reversibili alle ampie deformazioni subite, mostrando un modulo di elasticità ( $<150 \text{ kPa}$ ), una rigidità flessionale ( $<1 \text{ nN/m}$ ) e una densità superficiale ( $<3.8 \text{ mg/cm}^2$ ) che risultano più piccoli di vari ordini di grandezza di quanto non sia possibile ottenere con le tecnologie elettroniche convenzionali. Dei fogli polimerici idrosolubili (alcol polivinilico - PVA; modulo di Young: circa  $1.9 \text{ GPa}$ ; spessore: circa  $50 \mu\text{m}$ ) fungono da supporto temporaneo per il posizionamento manuale sulla cute di questi sistemi, che risultano nel complesso strutturalmente analoghi ai comuni tatuaggi trasferibili. L'immagine più in alto in figura 4.2 mostra un dispositivo (simile a quello presentato in figura 4.1) che, posto sulla pelle di un paziente e sciacquato via lo strato di PVA, è stato parzialmente staccato con l'aiuto di un paio di pinzette. Una volta che sia stato completamente rimosso dalla pelle, il sistema collassa su sè stesso per via della sua estrema deformabilità e delle sue proprietà fisiche che lo rendono molto simile allo

<sup>2</sup>luogo geometrico dei punti di una sezione caratterizzato da uno stato tensionale nullo (cioè nè compresso nè teso) e dunque, anche sotto sforzo, conserva la lunghezza originaria.

strato più superficiale dell'epidermide (come si può notare dalla fotografia più in basso in figura 4.2). Lo schema presente in figura mostra una sezione trasversale della struttura.

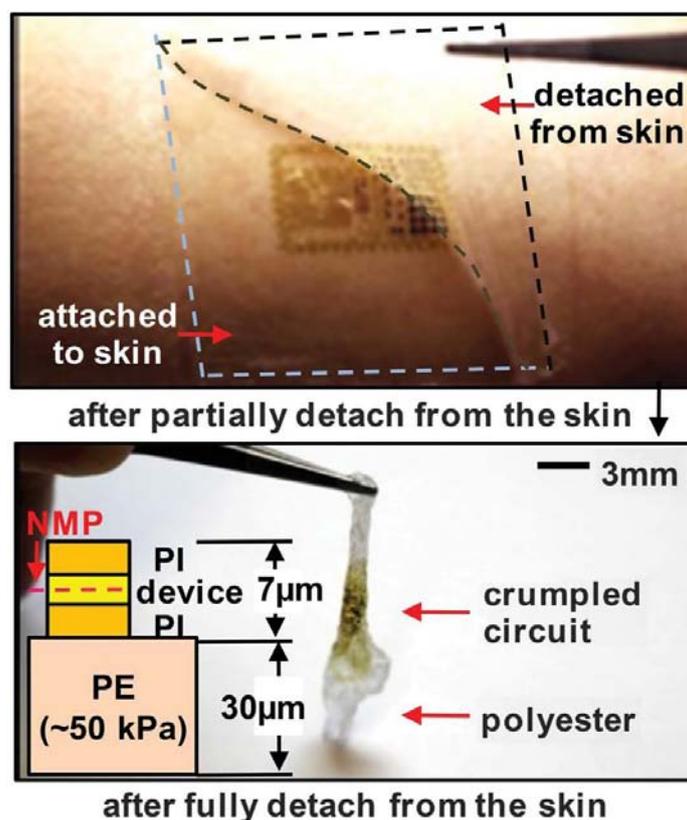


Fig 4.2 EES parzialmente (alto) e completamente (basso) staccato dalla pelle; sezione trasversale della struttura del dispositivo (in piccolo)

Queste caratteristiche meccaniche permettono dunque un'ottima adesione alla superficie cutanea basata sulle sole forze di van der Waals, senza necessità di nastro adesivo o di ulteriori strutture per il fissaggio del dispositivo. Il sistema così composto presenta peraltro un peso del tutto trascurabile (la massa totale si aggira attorno agli 0.09 g) e non comporta nessuna costrizione nei movimenti da parte di chi lo indossa, come appare chiaramente dall'immagine 4.3, che mostra come la pelle si possa deformare liberamente e reversibilmente. I circuiti elettronici di questo tipo possono anche essere integrati direttamente sui comuni tatuaggi trasferibili disponibili in commercio, che possono fungere da substrato alternativo al poliestere o al PVA. Il risultato, mostrato in figura 4.4, può rivelarsi molto interessante per nascondere i componenti attivi e contemporaneamente sfruttare materiali a basso costo già sviluppati per questo tipo di tatuaggi. I potenziali impieghi di questa

tecnologia comprendono il monitoraggio fisiologico, il controllo e il trattamento delle ferite, il *sensing* chimico e biologico, la creazione di innovative interfacce uomo-macchina e molti altri ancora.

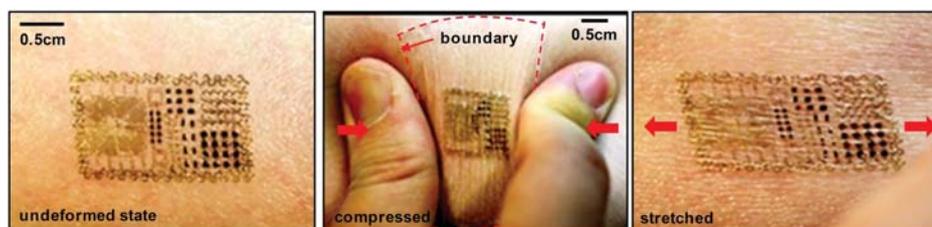


Fig 4.3 EES multifunzionale di figura 4.1 applicato sulla pelle

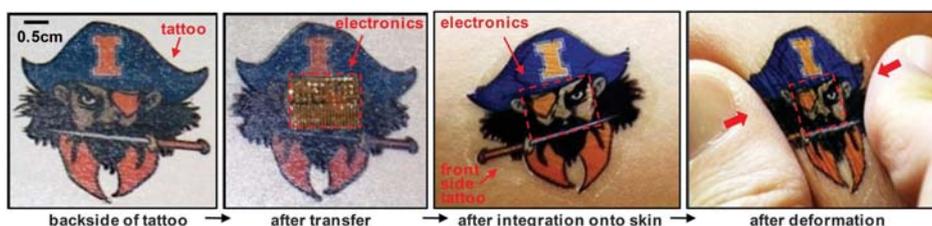


Fig 4.4 EES integrato sul retro di un tatuaggio trasferibile per essere applicato alla cute

La comprensione della meccanica di questo tipo di dispositivi, della meccanica fisiologica della pelle, e soprattutto del comportamento del sistema accoppiato biotico-abiotico risulta di fondamentale importanza. Nel caso qui considerato, la pelle può essere pensata, in prima approssimazione, come a una superficie a due strati, costituita dall'epidermide (con modulo elastico compreso tra 140 e 600 kPa e spessore che varia da 0.05 a 1.5 mm) e dal derma (modulo tra 2 e 80 kPa e spessore da 0.3 a 3 mm). Questo tessuto cutaneo, se sottoposto a sforzi di allungamento inferiori al 15%, mostra un comportamento lineare; al contrario, per tensioni più alte, la risposta diventa non lineare, fino a presentare effetti irreversibili e distruttivi se l'epidermide è soggetta a deformazioni che superano il 30%. Inoltre, la superficie della pelle presenta numerose increspature e pieghe, con rilievi caratteristici di spessore compreso fra i 15 e i 100  $\mu\text{m}$  e dimensione fra i 40 e i 1000  $\mu\text{m}$ . Il dispositivo mostrato in figura 4.1 ha modulo elastico, spessore e altre caratteristiche fisiche perfettamente assortite a quelle dell'epidermide, garantendone la capacità di aderire ai particolari rilievi della sua superficie. Dunque, per porre l'accento sulle suddette proprietà fisiche e sullo specifico impiego di questi circuiti, si è soliti identificare questa classe di dispositivi come "sistemi elettronici cutanei" (*epidermal electronic system* - EES).

## 4.1 Sistemi per le registrazioni elettrofisiologiche

Una delle capacità fondamentali degli EES è quella di monitorare elettrofisiologicamente i processi relativi all'attività cerebrale (elettroencefalogramma - EEG), all'attività cardiaca (elettrocardiogramma - ECG) e a quella dei tessuti muscolari (elettromiogramma - EMG). I sistemi elettronici cutanei ideati per questi scopi sono dei dispositivi da applicarsi sulla pelle senza l'aiuto di gel conduttivi o aghi perforanti, dei quali sono già stati realizzati dei prototipi significativi. Tutti i materiali che vengono a diretto contatto con la cute (oro, poliimmide e poliestere) sono rigorosamente biocompatibili. Le misurazioni effettuate con questi sistemi ne prevedevano un utilizzo per 6 ore ininterrottamente; ad ogni modo, durante i test, tali dispositivi sono stati indossati sulle braccia, sul collo, sulla fronte, sulla guancia e sul mento anche per più di 24 ore, senza mostrare segni di degradazione o irritazione della pelle. Al contempo però, alcuni dispositivi applicati su zone più ostiche del corpo, come ad esempio il gomito, si sono spezzati o staccati a causa dei movimenti troppo ampi. Le misurazioni di ECG rilevate da un dispositivo applicato sul petto di un paziente hanno mostrato dei segnali di ottima qualità, fornendo chiare informazioni su tutte le fasi del battito cardiaco, compresa la depolarizzazione rapida del cuore e il complesso QRS ad essa associato (figura 4.5).

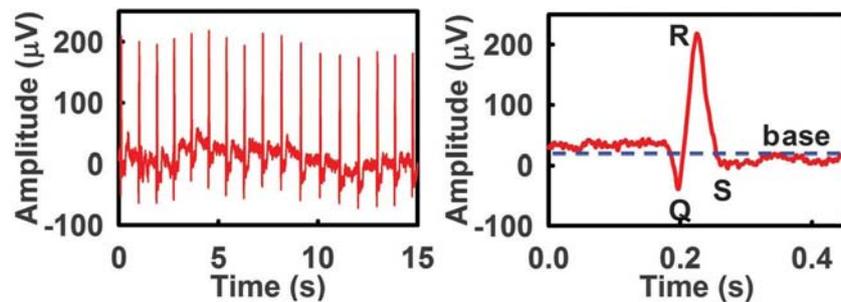


Fig 4.5 Segnale ECG misurato con un EES applicato al torace (sinistra); particolare di un singolo battito cardiaco (destra)

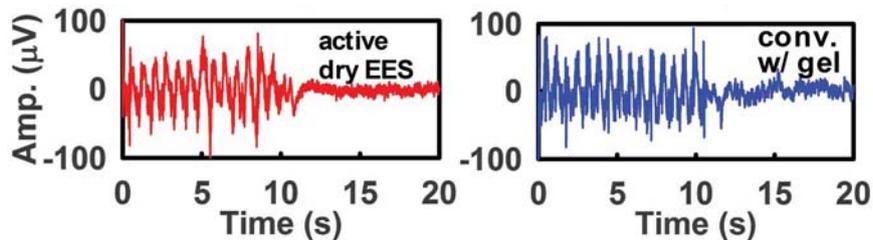


Fig 4.6 Segnale EMG misurato durante la camminata e il riposo con un EES (sinistra) e con un sensore convenzionale a gel conduttivo (destra)

In maniera analoga, è stato usato un dispositivo posizionato su una gamba per misurare l'EMG durante la contrazione del muscolo (ovvero simulando la camminata) e durante lo stato di riposo (grafico di sinistra in figura 4.6). I dati ottenuti coincidono quasi perfettamente con i segnali rilevati in contemporanea da alcuni elettrodi convenzionali posti nella stessa posizione (grafico di destra in figura 4.6), i quali però necessitano di gel conduttivo e di nastro adesivo per essere fissati.

Un dispositivo EES posizionato sul collo, capace di monitorare l'attività dei muscoli mentre il paziente parla (in maniera del tutto non invasiva), dimostra ancor più i vantaggi di questa tecnologia, impiegata in operazioni per le quali i dispositivi convenzionali per EMG sono del tutto inadatti. In questo esperimento, i dati registrati durante la vocalizzazione di 4 diverse parole ('up', 'down', 'left' e 'right'), ciascuna ripetuta 10 volte, mostrano trame che differiscono in maniera significativa (illustrate in figura 4.7). Misurazioni analoghe, condotte con altri set di parole, suggeriscono che questo sistema possa fornire una quantità di informazioni sufficienti per il riconoscimento di un ampio vocabolario. Queste capacità creano dunque l'opportunità per inedite interfacce uomo/macchina basate sulla tecnologia EES. Un esempio applicativo, che si basa sui dati provenienti dal dispositivo appena descritto, è l'algoritmo sviluppato per controllare i movimenti in uno spazio bidimensionale di un gioco di strategia per computer (Sokoban<sup>TM</sup>- videogioco di tipo puzzle del 1982). I test svolti hanno evidenziato che il riconoscimento della parola pronunciata, effettuato da un computer dual-core su piattaforma MATLAB, avviene in meno di 3 secondi, con una probabilità di successo superiore al 90%.

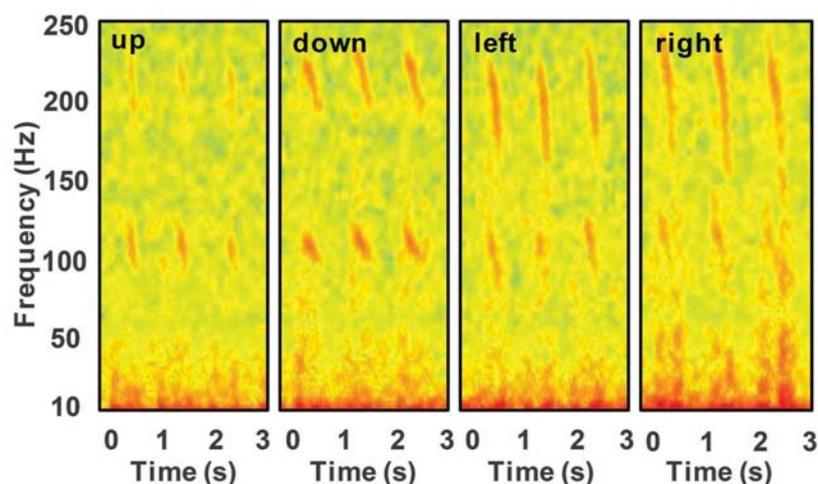


Fig 4.7 Spettrogramma dell'EMG registrato da un EES applicato sul collo di un paziente mentre pronuncia 4 diverse parole

I dati forniti dai dispositivi per EEG, se impiegati per lo sviluppo di un'interfaccia uomo/macchina, paiono ancora più promettenti. Un EES, posizionato su una porzione della fronte che sia stata precedentemente esfoliata dello strato corneo con del nastro adesivo, ha prodotto dei risultati di alta qualità, come dimostrano le misurazioni del ritmo alfa, ovvero la frequenza base dell'EEG registrata ad occhi chiusi in un soggetto sveglio. Il picco previsto attorno ai 10 Hz è chiaramente visibile nella trasformata di Fourier che appare nel grafico di sinistra in figura 4.8; lo spettrogramma di destra nella stessa figura mostra analoghi segni caratteristici. Questo tipo di attività cerebrale scompare quando il soggetto ha gli occhi aperti. Inoltre, il rapporto segnale rumore risulta essere ottimo, in quanto equivalente a quello che si ottiene ripetendo l'esperimento con i tradizionali elettrodi con gel conduttivo.

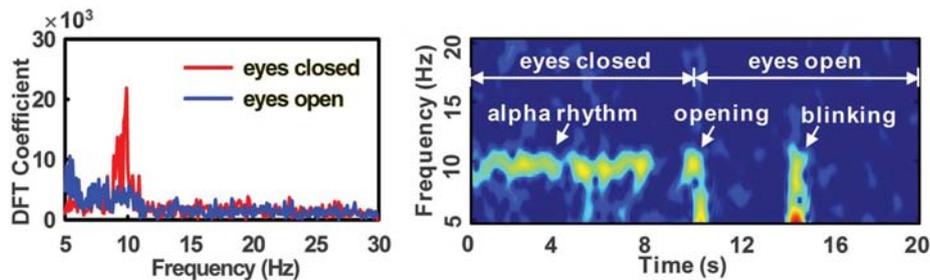


Fig 4.8 Trasformata discreta di Fourier (sinistra) e spettrogramma (destra) del ritmo alfa misurato da un EES posto sulla fronte

Ulteriori sperimentazioni hanno dimostrato la capacità degli EES, applicati allo studio dell'EEG, di rilevare fenomeni cognitivi ben noti, come ad esempio l'effetto Stroop. In questo studio viene mostrato al paziente un testo composto da nomi di colori, nel quale ciascuna parola è stata stampata con un inchiostro di diverso colore, scelto casualmente, che può corrispondere o meno a quello della parola stessa; il soggetto deve dunque pronunciare il nome del colore (non della parola!) il più velocemente possibile.



Fig 4.9 Esempio di parole utilizzate per osservare l'effetto Stroop

I dati raccolti mostrano che i riflessi delle risposte sono caratterizzati da due picchi ben distinti: uno a circa 650 ms (nel caso di corrispondenza tra parola e colore), l'altro a circa 1000 ms (nel caso in cui non ci sia corrispondenza), come mostrato in figura 4.10. Il ritardo evidenziato conferma ciò che studi precedenti avevano già supposto, ovvero che gli stimoli visivi ricevuti, se congruenti fra loro, richiedono minore sforzo cognitivo e sono dunque più veloci da processare mentalmente rispetto a quelli non congruenti [11].

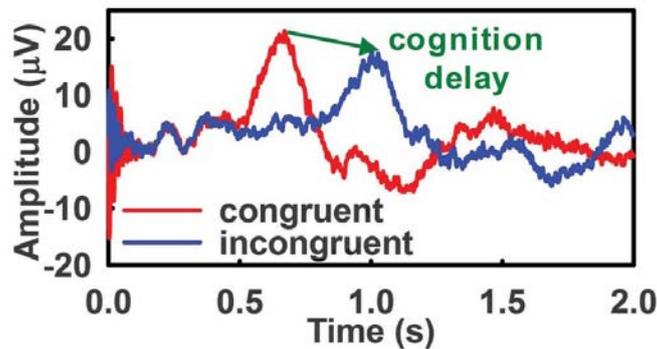


Fig 4.10 Rilevazione dell'effetto Stroop nell'EEG registrato con un EES posto sulla fronte

## 4.2 Evoluzione degli EES

Importanti passi avanti nello sviluppo di questa tecnologia sono stati compiuti con la sperimentazione di una variante degli EES significativamente più sottili di quelli illustrati poco sopra (fino a 20 o 30 volte), e con lo studio di nuovi materiali che semplifichino e migliorino l'adesione dei dispositivi alla pelle; l'obiettivo è quello di ottenere dei sistemi che siano adeguati all'utilizzo prolungato nella vita di tutti i giorni, anche durante l'attività fisica o la doccia. Come esempio verrà illustrato un dispositivo EES multifunzionale, capace di misurare segnali elettrofisiologici come l'ECG e l'EMG, come anche la tensione meccanica e la temperatura, e ne verranno mostrati i materiali, la struttura e le tecniche di applicazione alla cute.

La figura 4.11 rappresenta un sistema EES multifunzionale di questo tipo. La struttura consiste di una rete di filamenti conduttivi *a serpentine* interconnessi fra loro, nella quale sono integrati alcuni dispositivi. Come è già stato analizzato, questo particolare design garantisce un ridottissimo modulo di elasticità e ottime capacità di deformazione, anche quando nella rete vengono incorporati dei componenti di materiale rigido come il silicio. Queste proprietà permettono all'EES di aderire alla superficie frastagliata e dinamica della pelle in maniera naturale e impercettibile. Il sensore elettrofisiologico visibile in figura include tre elettrodi (quello di misurazione, quello di massa e quello di riferimento) integrati in una struttura a rete FS; ciascuno di essi

è costituito da un contatto d'oro che deve aderire il più possibile alla pelle. Al contrario i sensori di tensione e temperatura sfruttano, rispettivamente, nanomembrane di silicio (spessore 260nm; larghezza 30  $\mu\text{m}$ ; lunghezza 500  $\mu\text{m}$ ) e linee di platino dalla forma a “zigzag” (spessore 40 nm; larghezza 100  $\mu\text{m}$ ). La struttura completa prevede inoltre due strati di poliimmide (uno superiore e l'altro inferiore, ciascuno di spessore 0.3  $\mu\text{m}$ ), tali da posizionare tutti i componenti attivi e le interconnessioni nel piano meccanicamente neutro. Questo particolare accorgimento minimizza nel circuito lo stress causato dalle deformazioni applicate. Fanno però eccezione gli elettrodi dei sensori elettrofisiologici e le piastrine di contatto, che richiedono di avere la superficie esposta per poter acquisire correttamente i dati. Il dispositivo in figura presenta quindi uno spessore che complessivamente non supera mai gli 0.8  $\mu\text{m}$ . Per fare un paragone, tale spessore è circa 60 volte più piccolo della più sottile porzione di epidermide umana (che tipicamente può variare da uno spessore di 50  $\mu\text{m}$  fino a 1.5 mm), ed è addirittura 10 volte più piccolo di un singolo cheratinocita<sup>3</sup> (che solitamente presenta un diametro di circa 11  $\mu\text{m}$ ).

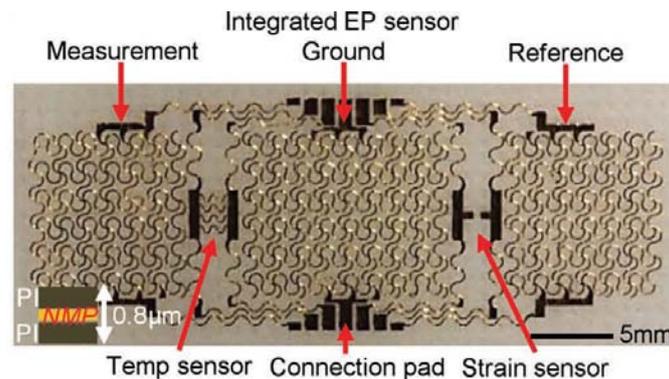


Fig 4.11 Esempio di dispositivo EES multifunzionale e ultrasottile

Un aspetto chiave per questo tipo di sistema è rappresentato dalle tecniche di integrazioni sulla cute; infatti, una volta ottenuto il dispositivo (a partire dal wafer di silicio), esistono due diverse procedure particolarmente efficaci per posizionare il circuito sulla pelle del paziente. Nel primo approccio, l'EES viene innanzitutto posto sulla superficie di una membrana elastica e successivamente trasferito sulla pelle, dove è stato precedentemente steso un sottile strato di cerotto spray (circa 200 nm), che funge da adesivo per facilitare il fissaggio del dispositivo. Il secondo metodo prevede inizialmente un trasferimento su di un foglio idrosolubile di alcol polivinilico (PVA); in tal modo, dopo averlo applicato sulla cute, lo strato solubile viene lavato via

<sup>3</sup>il tipo di cellule più abbondante nell'epidermide, presente in tutti i suoi strati.

con dell'acqua, lasciando il solo dispositivo perfettamente aderente alla pelle. Per concludere, in entrambi i casi è possibile applicare degli ulteriori strati di cerotto spray direttamente sulla superficie del dispositivo e sulla porzione di pelle adiacente per rendere l'adesione più robusta. I passi chiave delle due differenti tecniche sono mostrati in figura 4.12.

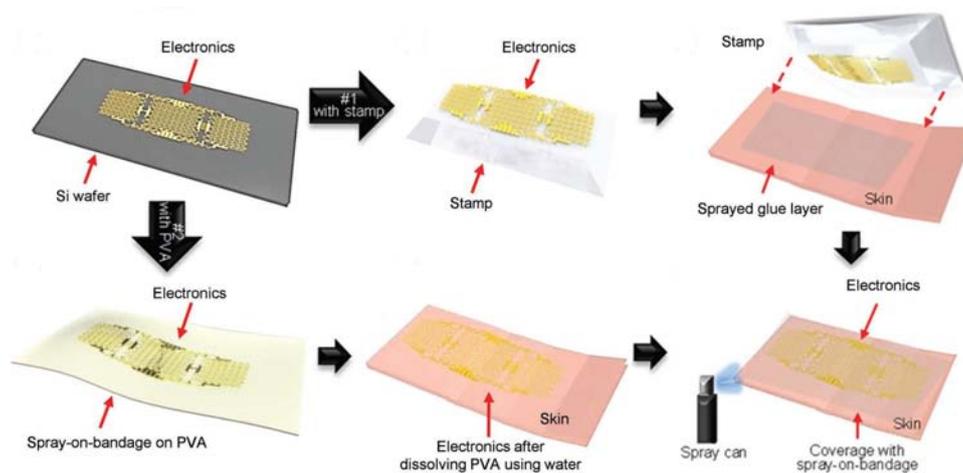


Fig 4.12 Illustrazione delle due metodologie più efficaci per integrare l'EES sulla pelle

La caratteristica fondamentale di queste due strategie è di non necessitare di un substrato sul quale posizionare il dispositivo. L'ovvia conseguenza è una drastica riduzione dello spessore complessivo dell'EES: esso risulta quasi 30 volte più sottile di un dispositivo cutaneo nella configurazione classica (quella discussa in precedenza), la quale invece necessita di una membrana elastica come substrato. Questa struttura ultrasottile diminuisce ulteriormente la rigidità del dispositivo, aumentandone la flessibilità e la capacità di aderire alla complicata morfologia della pelle.

La figura 4.13 mostra l'ingrandimento di una porzione di pelle artificiale; la struttura dell'EES dei due riquadri in alto è costituita da filamenti *a serpentine* larghi  $100\ \mu\text{m}$ , e si può osservare che tale dispositivo è in grado di adattarsi a gran parte della superficie cutanea, ma non riesce ad assecondarne le pieghe più profonde. Ridurre di 10 volte la larghezza delle piste (ottenendo dunque dei filamenti di  $10\ \mu\text{m}$ ) ne aumenta significativamente la capacità di assecondare la morfologia della pelle, come si può osservare nelle due immagini in basso in figura 4.13. Questa migliore adesione non solo rende più robusto l'aggancio all'epidermide, ma facilita la rilevazione elettrica dei segnali elettrofisiologici attraverso il tessuto cutaneo.

Anche gli strati di cerotto spray giocano un ruolo fondamentale; questa pellicola infatti fornisce una copertura impermeabile e idrorepellente capace di bloccare l'acqua, la sporcizia e altri residui, pur offrendo un livello di traspirazione sufficiente a evitare effetti indesiderati, anche durante la sudorazione.

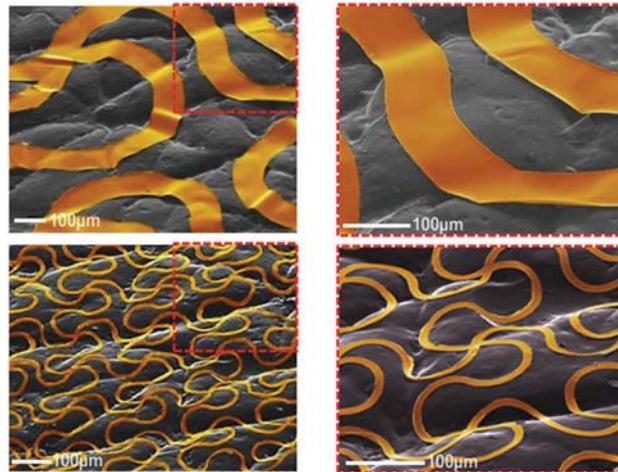


Fig 4.13 Immagini al microscopio di due EES con struttura FS applicati all'epidermide; la larghezza dei filamenti è di  $100\ \mu\text{m}$  (alto) e  $10\ \mu\text{m}$  (basso)

Questo tipo di incapsulamento, applicato immediatamente dopo l'integrazione del dispositivo sulla pelle, prevede tipicamente 3 o 4 strati di cerotto spray. Questo materiale può inoltre aumentare l'adesione dell'EES alla pelle (o al PVA). La figura 4.14 mostra un dispositivo EES posizionato sull'avambraccio di un paziente e successivamente incapsulato per mezzo di cerotto spray. Le immagini successive mostrano le diverse risposte ai pizzicotti che comprimono ed estendono la pelle; in entrambi i casi, il dispositivo asseconda le naturali deformazioni della cute, senza vincolarne in alcun modo il movimento. I test di resistenza, che consistono in cicli reiterati di compressione e rilascio della pelle (nel caso esaminato, 500 ripetizioni), ne hanno dimostrato l'eccellente robustezza, senza indurre nessun segno di irritazione o fastidio nel paziente.

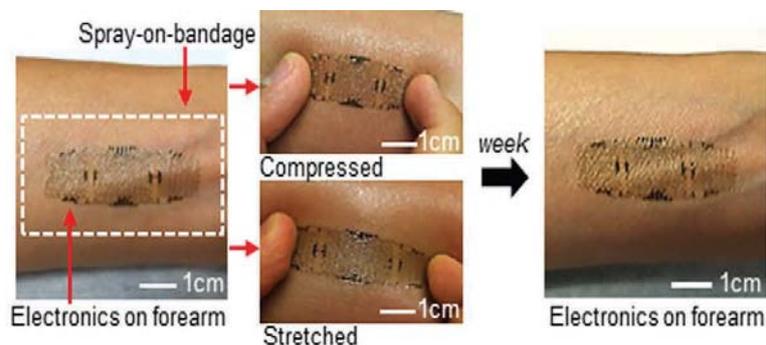


Fig 4.14 EES indossato sull'avambraccio; condizioni del dispositivo quando viene deformato e in capo a una settimana di utilizzo

I materiali e le procedure di posizionamento appena illustrate permettono di raggiungere un grado molto elevato di robustezza meccanica e di “portabilità” nella vita di tutti i giorni. Per dimostrare queste eccellenti proprietà sono stati posizionati dei dispositivi EES sull’avambraccio di 6 volontari (di età compresa tra i 21 e i 32 anni) e se ne è valutato periodicamente lo stato, sia visivamente che con dei test funzionali, per un periodo di 2 settimane. I risultati hanno mostrato un’adesione molto forte, capace di assecondare i movimenti del braccio e la sudorazione o il lavaggio durante tutte le attività quotidiane (dal fare una doccia, a lavorare, al fare esercizio fisico). I dispositivi si sono mantenuti operativi per un periodo di tempo compreso fra una e due settimane; tuttavia, nelle situazioni più impegnative, è stato osservato che una singola applicazione giornaliera di cerotto spray ( $<0.5 \mu\text{m}$  di spessore) produce performance e durabilità ancora migliori. L’immagine più a destra in figura 4.14 illustra il dispositivo sull’avambraccio dopo una settimana di utilizzo. Eventuali guasti al dispositivo, più che causati dalla prematura perdita di adesione con la pelle, sono da imputarsi alla rottura a seguito della desquamazione delle cellule morte della cute.

La struttura FS dei dispositivi EES (in particolare quella con larghezza dei filamenti di  $10 \mu\text{m}$ ) ottimizza il contatto con la pelle, e dunque permette misurazioni ad alta precisione, specialmente nel caso di sensori elettrofisiologici, dove la qualità dell’adesione è un parametro critico per il loro corretto funzionamento. Mettendo a confronto i sensori EES con i tradizionali elettrodi metallici circolari (dal diametro di 1 cm), emerge che i primi presentano un’impedenza caratteristica di circa  $35 \text{ k}\Omega$ , mentre i secondi mostrano un’impedenza di circa 40 e  $180 \text{ k}\Omega$ , rispettivamente con e senza l’applicazione di gel conduttivo.

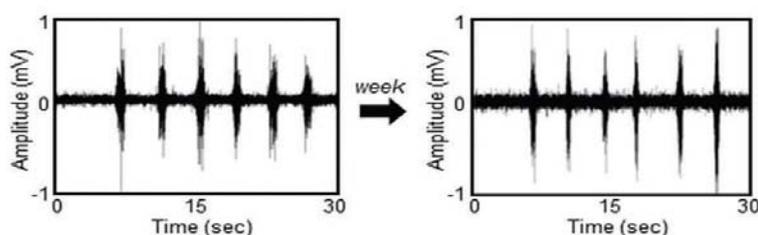


Fig 4.15 Registrazione dell’EMG per mezzo dell’EES di figura 4.14: subito dopo l’applicazione (sinistra) e dopo una settimana (destra)

Un primo esempio di monitoraggio fisiologico a lunga durata è rappresentato dalla registrazione dell’elettromiografia superficiale (EMG) in momenti diversi nel corso di una settimana. L’esperimento condotto misura i segnali EMG generati dall’avambraccio di un paziente mentre piega il gomito a intervalli di 30 secondi. La figura 4.15 mostra i dati raccolti poco dopo aver posizionato il dispositivo: il comportamento presenta oscillazioni ad alta fre-

quenza con ampiezza compresa tra  $500 \mu\text{V}$  e  $1 \text{ mV}$ . Lo stesso rilevamento effettuato una settimana dopo mostra dei risultati molto simili, se si esclude un lieve aumento del rumore, probabilmente causato dall'accumularsi di cellule morte sulla superficie della pelle. Comunque, in entrambi i casi, il rapporto segnale-rumore risulta migliore di quanto non si riesca a ottenere con gli elettrodi tradizionali a gel conduttivo. Infine, si è osservato che, a seguito della rimozione del dispositivo e del cerotto spray mediante del nastro adesivo, la cute non evidenzia reazioni allergiche o effetti indesiderati.

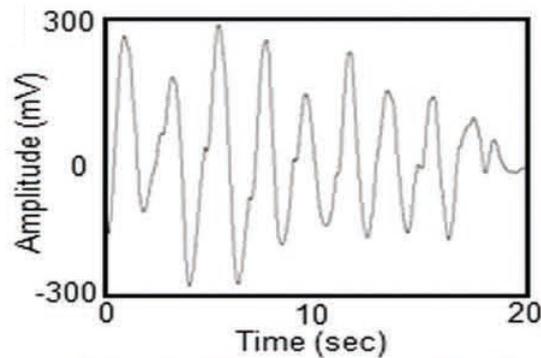


Fig 4.16 Registrazione del sensore di tensione dopo ripetuti piegamenti del gomito

Anche il funzionamento del sensore di tensione è stato studiato attraverso le risposte prodotte da cicli ripetuti di piegamento del gomito. Infatti, l'allungamento indotto nel dispositivo ha come effetto la variazione della resistenza della nanomembrana di silicio, che è stata dunque rilevata e registrata a  $60 \text{ Hz}$ ; la figura 4.16 mostra i dati raccolti. Anche se il GF del silicio monocristallino vale circa 100, in questo tipo di dispositivi, implementati con struttura FS, il coefficiente effettivo del resistore a nanomembrane risulta circa 5 (nel caso in cui la deformazione avvenga lungo un solo asse). Il merito di questa notevole differenza è naturalmente da attribuirsi alla configurazione a maglie FS all'interno della quale il sensore risulta ottimamente isolato.

La figura 4.17 mostra le variazioni di temperatura sull'avambraccio rilevate attraverso un sensore con sensibilità di  $1.43 \Omega/^{\circ}\text{C}$ , calibrato separatamente per mezzo di un termometro a infrarossi. Per sperimentare questo dispositivo sono stati condotti due diversi test: il primo prevedeva che il sensore misurasse la variazione di temperatura sulla superficie della pelle a seguito dall'esposizione al getto d'aria calda di un asciugacapelli; i dati illustrati nel grafico di figura 4.17 mostrano il cambio di resistenza indotto nel sensore 5 secondi dopo la rimozione del getto d'aria (colonna rossa), indicando una variazione della temperatura di circa  $1.8^{\circ}\text{C}$ . Nel secondo esperimento, il sensore ha dovuto rilevare il cambio di temperatura provocato da una corsa sul posto effettuata dal soggetto che indossa il dispositivo (colonna blu); dopo

aver corso per 30 secondi, ed essersi successivamente riposato per 5 secondi, il cambio netto di temperatura è stato di circa 3.2°C.

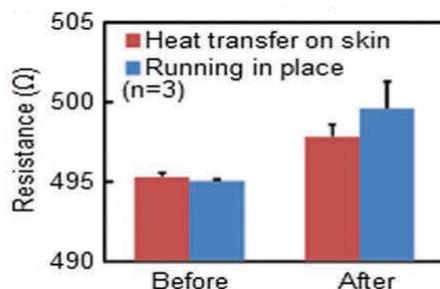


Fig 4.17 Variazione di resistenza in un sensore di temperatura a seguito di una breve corsa (blu) e dell'esposizione al getto di un asciugacapelli (rosso)

Infine, a testimonianza delle capacità multifunzionali di tali dispositivi, le figure 4.18 e 4.19 mostrano il monitoraggio contemporaneo, per mezzo di un EES posizionato sul petto, del ritmo respiratorio e dei segnali ECG. Per quanto riguarda la prima funzionalità, il sensore di tensione misura i movimenti del torace associati alla respirazione; il grafico di figura 4.18 ne illustra la variazione relativa di resistenza (valutata come  $(R - R_0)/R_0$ ) per un periodo di 60 secondi. Nel secondo caso, come mostrato in figura 4.19, il dispositivo permette una misurazione molto efficiente dei segnali ECG anche al termine di una settimana di utilizzo [12].

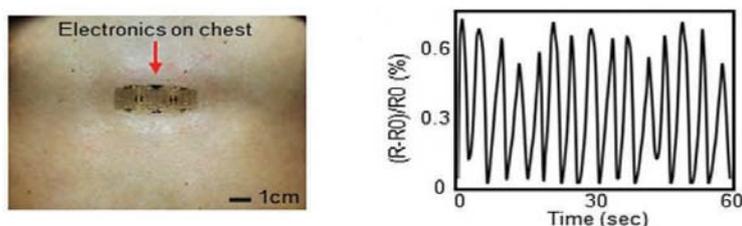


Fig 4.18 Dispositivo EES di figura 4.11 posizionato sul torace (sinistra) che misura la tensione meccanica provocata dalla respirazione (destra)

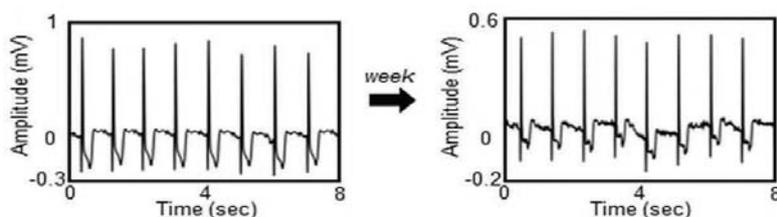


Fig 4.19 Segnale ECG misurato col dispositivo di figura 4.11 subito dopo l'applicazione (sinistra) e dopo una settimana (destra)

Giunti a questo punto, verrà discussa un'applicazione di grande rilevanza medica, la cui creazione è stata resa possibile dall'impiego degli EES e che racchiude in sé gran parte dei vantaggi forniti da questa tecnologia.

### 4.3 Sensore di idratazione

La sudorazione della pelle è una delle reazioni fisiologiche di maggiore rilevanza nei campi della dermatologia, della cosmetologia e per la valutazione dell'efficacia di una terapia medica. Il livello di idratazione della pelle può essere determinato attraverso una misura elettrica diretta della sua impedenza e capacità (misurazione RC); questa, fra le possibili tecniche, risulta essere la più affidabile, economica e semplice da implementare. Questo tipo di soluzione necessita però di un eccellente contatto fisico tra la pelle e gli elettrodi, e l'accuratezza delle misurazioni che ne conseguono sono profondamente dipendenti dalla forza con cui avviene l'adesione. A questo scopo, i sensori attualmente disponibili in commercio (che sfruttano l'approccio di misurazione RC) dispongono di un dispositivo incorporato in grado di rilevare la pressione col tessuto cutaneo. Tuttavia, questo tipo di sensore di idratazione è vincolato a poter compiere soltanto misurazioni istantanee, a causa della mancanza di un serbatoio per raccogliere il sudore in eccesso. Di conseguenza, questi sensori risultano essere di difficile utilizzo e non permettono di monitorare la cute per un tempo prolungato. I sistemi elettronici cutanei permettono di colmare questa lacuna tecnologica, fornendo dei dispositivi capaci di integrarsi sulla pelle senza necessità di alcun carico esterno che mantenga efficiente il contatto dei sensori. Questi dispositivi infatti non solo offrono una perfetta adesione alla pelle grazie alla particolare struttura elastica, ma sono anche in grado di monitorare l'evoluzione dell'idratazione nel tempo: questo è possibile grazie a un tampone di cellulosa posizionato tra gli elettrodi e la pelle, che funge da serbatoio per il sudore. Infine, l'intera struttura è retta da uno strato adesivo di sostegno (Tegaderm™); questa sorta di substrato fornisce un supporto al sistema e mantiene i sensori a stretto contatto con la pelle durante le misurazioni.

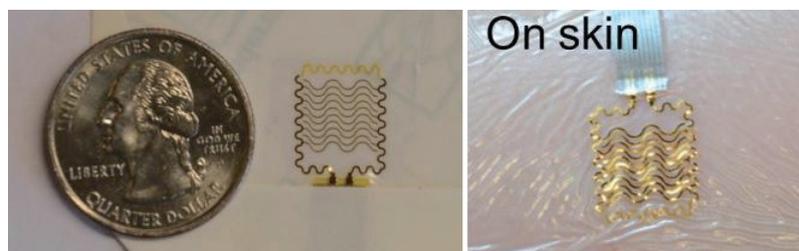


Fig 4.20 Sensore di idratazione prima (sinistra) e dopo (destra) l'integrazione sulla pelle

L'immagine di sinistra in figura 4.20 mostra il sensore adagiato sul substrato di Tegaderm prima del posizionamento, mentre l'immagine di destra ritrae lo stesso dispositivo attaccato alla superficie della pelle. La dimensione degli elettrodi è di  $100 \mu\text{m}$  di larghezza e  $0.5 \mu\text{m}$  di spessore. Sia gli elettrodi che i conduttori elastici sono d'oro e sono completamente avvolti da uno strato di poliimmide che ne garantisce la buona affidabilità meccanica. Questo involucro plastico è spesso  $10 \mu\text{m}$  sia sulla faccia superiore che su quella inferiore degli elettrodi.

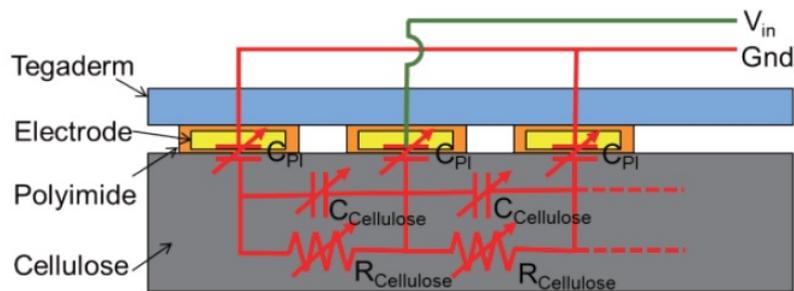


Fig 4.21 Sezione trasversale e circuito equivalente del dispositivo di figura 4.20

La figura 4.21 mostra la sezione trasversale del sensore di idratazione cutaneo e il corrispettivo circuito equivalente. La capacità misurata dal dispositivo comprende sia la variazione di capacità all'interfaccia tra l'elettrodo e il tampone di cellulosa ( $C_{PI}$ ), sia quella all'interno del tampone stesso ( $C_{Cellulose}$ ).

Grazie al particolare design delle interconnessioni, il sensore di idratazione cutaneo si può facilmente allungare e comprimere per assecondare i naturali movimenti della pelle. Di conseguenza, la struttura meccanica del sensore, e in particolare la sua deformazione elastica, è un fattore chiave nello studio delle prestazioni del dispositivo. Infatti le forze meccaniche applicate al circuito ne modificano le proprietà elettriche: ciò è dovuto al fatto che uno dei parametri fondamentali nella misurazione RC è proprio la distanza che intercorre fra ciascun elettrodo del dispositivo.

In figura 4.22 sono mostrati i grafici del modulo e della fase della variazione di impedenza che avviene nell'intervallo di idratazione che va da 20 a 80, a sua volta misurata a diversi valori di radiofrequenza, in un range da 20 a 80 kHz. Il livello di idratazione è definito come il rapporto tra il volume di soluzione salina contenuta nel tampone e il volume del tampone di cellulosa stesso (il valore è normalizzato di modo che 100 corrisponda allo stato di saturazione). Il primo grafico mostra che, allorchè il livello di idratazione cresce da 20 a 80, il modulo dell'impedenza rilevata a 20 kHz diminuisce di  $0.38 \text{ M}\Omega$ , mentre la fase dell'impedenza, nelle stesse condizioni, cambia di  $-2.13^\circ$ . Inoltre, nell'intervallo di radiofrequenze esaminate, la sensibilità maggiore nella rilevazione

del modulo dell'impedenza si ottiene a 20 kHz. Infine si può notare come, a tutte le radiofrequenze osservate, all'aumentare del livello di idratazione corrisponda sempre una diminuzione dell'impedenza. Questo comportamento può essere spiegato dall'incremento della conduttività elettrica nel tampone: infatti, l'aumento della quantità di soluzione salina raccolta nella cellulosa fornisce più percorsi ionici per il trasporto di carica.

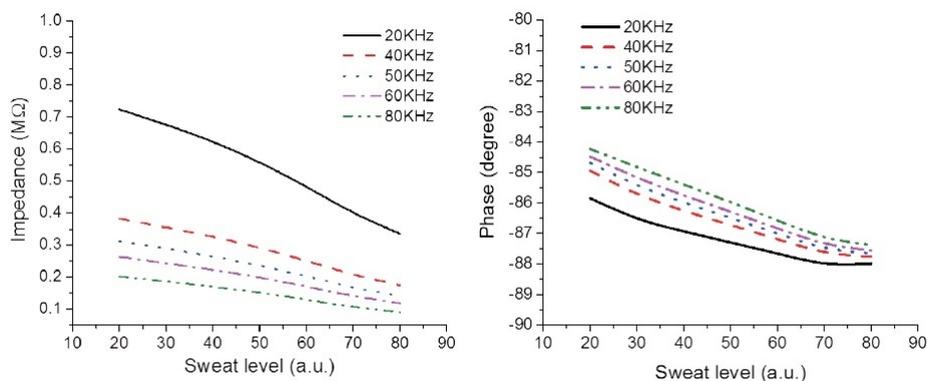


Fig 4.22 Modulo (sinistra) e fase (destra) dell'impedenza del sensore in funzione del livello di idratazione (valutati a diverse frequenze)

Come già accennato, quando il dispositivo è soggetto alle deformazioni indotte dalla pelle, variano inevitabilmente le prestazioni elettriche dei sensori. Questi cambiamenti nelle performance, tra cui le variazioni di resistenza ( $R$ ) e capacità ( $C$ ), si possono spiegare con le due seguenti equazioni:

- $R = \rho l / A_R$  dove  $R$  è la resistenza elettrica,  $\rho$  è la resistività,  $l$  è la distanza tra gli elettrodi nel tampone di cellulosa e  $A_R$  è l'area della sezione trasversale nella quale scorre la corrente;
- $C = \epsilon A_C / d$  dove  $C$  è la capacità elettrica,  $\epsilon$  è la permittività,  $A_C$  è l'area di sovrapposizione degli elettrodi sul tampone di cellulosa e  $d$  è la distanza che separa gli elettrodi.

Allorchè il livello di sudorazione aumenta, la resistività diminuisce e contemporaneamente la permittività aumenta; di conseguenza, come specificato dalle due formule, l'impedenza cala mentre la capacità sale (la crescita di quest'ultimo parametro può essere spiegata dall'aumento dei dipoli presenti nel tampone di cellulosa, proporzionali al volume di soluzione salina). Si può inoltre notare che le prestazioni del dispositivo sono sensibili ai parametri strutturali come la lontananza fra gli elettrodi. Infatti, come mostrato dalle due equazioni, all'aumentare della distanza ( $l$  e  $d$ ) fra gli elettrodi (a causa delle deformazioni della pelle) la resistenza elettrica cresce mentre la capacità diminuisce. Questa affermazione è confermata dai test condotti, i cui risultati sono illustrati in figura 4.23.

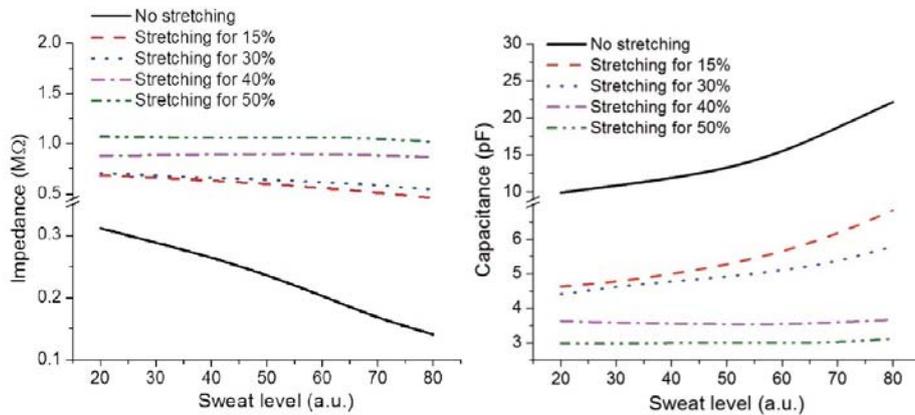


Fig 4.23 Prestazioni del sensore in termini di impedenza (sinistra) e capacità (destra) a diversi valori di deformazione (e in funzione del valore di idratazione)

I diagrammi in figura 4.23 mostrano il cambiamento di impedenza e capacità nel sensore sia al variare del livello di idratazione sia per diversi valori di allungamento del dispositivo; l'esperimento è stato condotto a 50 kHz. Nel grafico di sinistra si vede che, a causa dell'aumento della distanza fra gli elettrodi (1), l'impedenza aumenta non linearmente con l'allungamento del dispositivo. Per di più, quando l'elongazione diventa molto rilevante, il sensore perde in sensibilità nei confronti del livello di idratazione. Il grafico di destra mostra un comportamento simile anche per la capacità: le prestazioni del sensore scendono non linearmente dell'80% già per un'elongazione del 15%. Inoltre si può notare come le prestazioni del sensore perdano di significato per deformazioni che superano il 40%, valore oltre il quale né impedenza né capacità sono più proporzionali al livello di idratazione. Il collasso delle performance si può attribuire ai movimenti tridimensionali delle interconnessioni elastiche, che causano la perdita di adesione degli elettrodi sulla pelle. Questi complessi meccanismi di deformazione sono infatti alla base della relazione non lineare fra le prestazioni elettriche e i parametri strutturali [13].

# Conclusioni

I design e le metodologie presentate offrono le basi per lo sviluppo di numerose e differenti applicazioni in ambito medicale, non solo per quanto riguarda l'ottimizzazione dei dispositivi già esistenti, ma anche per la creazione di sistemi radicalmente innovativi; in quest'ottica, la prospettiva è rappresentata da dispositivi che quindi non solo siano in grado superare i vincoli imposti dall'elettronica convenzionale, ma che, sfruttando le uniche proprietà di integrazione col corpo umano, possano spalancare le porte a un approccio alla diagnostica e alla chirurgia che sia completamente nuovo. L'obiettivo è dunque quello di sviluppare strumenti e soluzioni che siano multifunzionali, ad alte prestazioni, poco invasivi, e perfettamente complementari alle necessità chimiche, fisiche e biologiche imposte dall'interfaccia col corpo umano.

Un passo molto importante in questa direzione potrebbe essere rappresentato dall'unione in un unico dispositivo delle qualità elastiche e delle proprietà di completa biodegradabilità, di modo che si possa ipotizzare l'impianto nel corpo umano di sistemi meccanicamente adatti al contatto coi tessuti biologici e che vengano riassorbiti dall'organismo una volta che la loro funzione si sia esaurita, senza causare effetti collaterali o lasciare residui che necessitino di essere rimossi.

In questo senso in futuro bisognerà concentrarsi sulla ricerca di materiali, design e metodi costruttivi sempre più adatti allo scopo, così come sulla comprensione ancora più approfondita delle implicazioni chimiche e fisiche che l'interfaccia biotoco/abiotico inevitabilmente comporta. Le sperimentazioni già in atto sono soprattutto focalizzate sulla messa a punto di componenti che garantiscano comunicazioni wireless affidabili e che permettano l'approvvigionamento energetico (su base meccanica, termica o chimica) dei dispositivi impiantabili.

Le prospettive per il futuro parlano di un interesse scientifico e di un mercato in costante crescita, sia per le importanti applicazioni nell'ambito biomedicale (ma con possibili risvolti in molti altri settori dell'elettronica), sia grazie alla sinergia con i trend di miniaturizzazione che da sempre caratterizzano l'industria dei semiconduttori.



# Bibliografia

- [1] Kim D.-H., Ghaffari R., Lu N., Rogers J.A., '*Flexible and Stretchable Electronics for Biointegrated Devices*', Annual Review of Biomedical Engineering, Vol. 14, pp.113-128, August 2012
- [2] Rogers J.A., '*Bio-integrated Electronics*', Electron Devices Meeting (IEDM), 2012 IEEE International, pp.111-114, 10-13 Dec. 2012
- [3] Kim D.-H., Xiao J., Song J., Huang Y., Rogers J.A., '*Stretchable, Curvilinear Electronics Based on Inorganic Materials*', Advanced Materials, Vol. 22, no. 19, pp. 2108-2124, 2010
- [4] Kim D.-H., Lu N., Huang Y., Rogers J.A., '*Materials for stretchable electronics in bioinspired and biointegrated devices*', MRS Bulletin, Vol. 37, no. 3, pp. 226-235, March 2012
- [5] Kim D.-H., Song J., Choi W.M., Huang Y.Y., Rogers J.A. et al., '*Materials and noncoplanar mesh designs for integrated circuits with linear elastic responses to extreme mechanical deformations*', PNAS, Vol. 105, no. 48, Dec. 2008
- [6] Kim D.-H., Kim Y.-S., Amsden J., Panilaitis B., Kaplan D.L., Omenetto F.G., Zakin M.R., Rogers J.A., '*Silicon electronics on silk as a path to bioresorbable, implantable devices*', Applied Physics Letters, Volume 95, Issue 13, 2009
- [7] Hwang Suk-Won et al., '*A Physically Transient Form of Silicon Electronics*', Science, Vol. 337, no.6102, pp. 1640-1644, September 2012
- [8] Kim D.-H., Rogers J.A., Viventi J., Litt B., '*Flexible biomedical devices for mapping cardiac and neural electrophysiology*', Reliability Physics Symposium (IRPS), 2011 IEEE International, pp. 2E.1.1-2E.1.2, 10-14 April 2011
- [9] Kim Dae-Hyeong, Viventi Jonathan et al., '*Dissolvable films of silk fibroin for ultrathin conformal bio-integrated electronics*', Nature Materials, Vol. 9, pp. 511-517, June 2010

- [10] Kim D.-H., Lu N., Gheffari R., Rogers J.A. et al., '*Materials for multifunctional balloon catheters with capabilities in cardiac electrophysiological mapping and ablation therapy*', Nature Materials, Vol. 10, pp. 316-323, April 2011
- [11] Kim Dae-Hyeong, Lu Nanshu, Ma Rui et al., '*Epidermal Electronics*', Science, Volume 333, no. 6044, pp. 838-843, August 2011
- [12] Yeo Woon-Hong et al., '*Multifunctional Epidermal Electronics Printed Directly Onto the Skin*', Advanced Materials, Vol. 25, no. 20, 2013
- [13] Hsu Yung-Yu et al., '*Epidermal electronics: Skin sweat patch*', Microsystems, Packaging, Assembly and Circuits Technology Conference (IMPACT), 2012 7th International, pp.228-231, 24-26 Oct. 2012