



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

CORSO DI STUDIO IN BIOINGEGNERIA

Tesi di Laurea per il conseguimento del titolo di
Dottore Magistrale in Bioingegneria

Fabbricazione e caratterizzazione di elettrodi
epidermici magnetici basati su PEDOT:PSS per
l'acquisizione di segnali EEG

Alessandro Coi

Marzo 2024

Relatore: Prof. Ing. Roberto Raiteri (UniGe)
Relatore: Prof. Ing. Fabrizio Antonio Viola (UniCa)
Relatore: Prof. Ing. Andrea Spanu (IUSS Pavia)

Indice

Sommario

Indice	3
ABSTRACT	5
1. Stato dell'arte e Set up	7
.1.1 L'encefalo e l'EEG.....	7
.1.1.1 L'encefalo e il neurone.....	7
.1.1.2 L'EEG.....	11
.1.1.2.1 Elettroencefalografia.....	11
.1.1.2.2 Principio di funzionamento dell'EEG.....	12
.1.1.2.3 Caratteristiche.....	15
.1.1.2.4 EEG patologico.....	18
.1.1.2.5 Sviluppi futuri la BCI.....	18
.1.1.3 Altre tecnologie per la registrazione dell'attività cerebrale.....	21
.1.1.4 I potenziali evocati e la tecnica dell' <i>Averaging</i>	22
.1.1.4.1 Potenziali evocati visivi.....	23
.1.1.4.2 Potenziali evocati acustici.....	24
.1.1.4.3 Potenziali evocati somatosensoriali.....	25
.1.1.5 Auditory Attention Detection (AAD).....	25
.1.2 L'interfaccia di misura: la pelle.....	31
.1.2.1 Interfaccia elettrodo-elettrolita.....	31
.1.2.2 Interfaccia elettrodo-elettrolita/pelle.....	33
.1.3 Gold standard e lo stato dell'arte degli elettrodi per EEG.....	35
.1.4 Ultimi sviluppi e nuovi approcci.....	38
.1.4.1 Elettrodi asciutti o "dry".....	38
.1.4.2 Soft electronics o elettronica morbida.....	40
.1.4.2.1 Elettronica indossabile: elettrodi tessili.....	42
.1.4.2.2 Elettronica epidermica: elettrodi tatuabili.....	44
.1.4.2.3 Problematiche dei nuovi approcci: le interconnessioni.....	46
.1.4.2.4 Elettrodi ultrasottili tatuabili ferromagnetici in PEDOT:PSS.....	48
.1.5 Concept & set up.....	50
2. Materiali e metodi	53
2.1. Materiali.....	53
2.1.1. PEDOT.....	53
2.1.2. PEDOT:PSS.....	55

2.1.3.	Glicole etilenico	58
2.1.4.	Solventi eutettici profondi (DES)	60
2.1.5.	Ferrite	62
2.1.6.	Etanolo	64
2.1.7.	Argento.....	65
2.1.8	Carta tattoo.....	66
2.2	Metodi.....	67
2.2.1	Formulazione degli inchiostri conduttivi	67
2.2.2	Formulazione dispersione di ferrite.....	69
2.2.3	Plasma a ossigeno	70
2.2.4	Evaporazione termica nel vuoto.....	72
2.2.5	Spray coating.....	74
2.2.6	Poligrafo.....	75
2.3	Processo di fabbricazione	76
3	Caratterizzazione, analisi e risultati	79
3.1	Caratterizzazione degli elettrodi	79
3.1.1	caratterizzazione forza magnetica	79
3.1.2	Caratterizzazione elettrica resistenza superficiale.....	83
	resistenza superficiale.....	83
3.2.	Acquisizione e analisi dati EEG	87
3.2.1.	Protocollo di misure	87
3.2.2.	Sessione di misure	88
3.2.3.	Analisi dei segnali	88
3.3.	Risultati.....	91
4.	Conclusioni.....	94
	Bibliografia	96
	Ringraziamenti	101

ABSTRACT

Oggi giorno l'elettronica indossabile è una realtà sempre più consolidata. Questa ci permette il monitoraggio continuo nel tempo di diversi parametri fisiologici come, ad esempio, l'ECG e l'EMG. La crescente domanda di dispositivi per il monitoraggio fisiologico e il mercato in continua crescita sono due elementi chiave che motivano i diversi gruppi di ricerca a studiare e sviluppare nuove soluzioni per il rilevamento di segnali fisiologici in maniera affidabile, sia dal punto di vista della qualità del dato sia dal punto di vista del confort di misura e della sicurezza. Ad oggi, la maggior parte delle tecnologie per l'acquisizione di biosegnali permette di registrare i segnali in maniera non invasiva anche se presentano diverse problematiche sia dal punto di vista della stabilità della misura sia del confort percepito.

Solitamente, i segnali bioelettrici sono acquisiti mediante elettrodi "wet", chiamati così visto che necessitano di un gel conduttivo per massimizzare la qualità del segnale registrabile e garantire la piena adesione dell'elettrodo alla pelle. Questa tipologia di elettrodi, però, può portare a reazioni indesiderate della pelle, soprattutto a causa degli ioni cloro presenti nei gel elettrolitici utilizzati. Un'altra problematica di questa tipologia di elettrodi, è che le prestazioni tendono a calare nel tempo in quanto il gel tende a seccarsi portando ad un aumento dell'impedenza di contatto elettrodo-cute. Viste queste problematiche nei sistemi indossabili, in cui spesso le misure sono sul lungo periodo, si preferisce l'utilizzo dei così detti elettrodi "dry" privi di gel. Questa famiglia di elettrodi presenta diversi vantaggi e la possibilità di impiegarli in diversi ambiti, da quello clinico a quello sportivo passando per il quotidiano.

Negli ultimi anni ha preso piede la così detta 'elettronica epidermica' branca dell'elettronica che prevede di implementare un circuito, attivo o passivo, in membrane ultrasottili, autoportanti e conformabili. Ovviamente si possono realizzare anche elettrodi 'epidermici', questa tipologia di elettrodi dry permette quindi di registrare il biosegnale senza l'uso di gel, il tutto rimanendo impercettibile all'utente.

Il lavoro svolto durante questa attività di tesi è incentrato sullo sviluppo, appunto, di elettrodi dry 'epidermici' magnetici con i quali registrare il potenziale elettroencefalico. Il focus sull'elettroencefalografia (EEG) è motivato in quanto lo studio dell'attività cerebrale è utile, non solo ai fini medici per avere un quadro clinico completo del paziente, ma permette inoltre di poter sviluppare tecnologie che possono estendere le capacità umane come con la Brain Machine Interface (BMI). Inoltre, esistono già attualmente in commercio tecnologie basate sulle EEG in cui l'utente può svolgere diverse attività, come meditare o interagire con il dispositivo o software attraverso le sue onde cerebrali.

Un altro aspetto su cui in questo lavoro ci si è concentrati è la possibilità di connettersi all'elettrodo in maniera facile minimizzando il più possibile il rischio di rompere l'elettrodo ultrasottile, problematica nota dei dispositivi epidermici. Per fare ciò si è pensato di rendere l'elettrodo magnetico mediante l'utilizzo di polvere di ferrite così da poter facilmente contattare l'elettrodo mediante un connettore magnetico. Questa soluzione permette di contattare facilmente l'elettrodo e in più permette di interfacciarsi con un qualsiasi dispositivo per la lettura di biopotenziali a patto che abbia dei connettori magnetici

Per concludere, l'obiettivo di questo elaborato è quello di proporre un'alternativa innovativa e all'avanguardia agli elettrodi per biopotenziali attualmente in commercio. L'alternativa proposta è basata su elettrodi epidermici magnetici a base di un polimero conduttivo, sviluppati su carta per tatuaggi mediante la tecnica di "spray coating". Gli elettrodi proposti sono stati caratterizzati sia dal punto di vista elettrico che meccanico per poi testarli andando ad acquisire segnali EEG.

La tesi è suddivisa in 4 capitoli:

1. Il primo capitolo è suddiviso in tre parti principali: la prima parte è sull'EEG e ciò che ne concerne, la seconda parte si occupa di introdurre lo stato dell'arte degli elettrodi per biopotenziali nello specifico per le EEG e, infine, viene presentato il Concept & Set up del lavoro proposto. In questo capitolo vengono introdotti tutti i concetti anatomici e scientifici necessari per comprendere il fine e il funzionamento di questa tecnologia;
2. Nel secondo capitolo vengono trattati i materiali e il processo produttivo che ha portato alla realizzazione di questi elettrodi, descrivendo i vari step produttivi;
3. L'elaborato prosegue con la parte relativa alla caratterizzazione degli elettrodi e di analisi dei dati sui tracciati acquisiti e con la discussione dei risultati ottenuti durante le misure EEG;
4. L'ultimo capitolo è dedicato alle conclusioni e ai possibili sviluppi futuri.

1. Stato dell'arte e Set up

Per comprendere a pieno questo lavoro è doveroso introdurre prima alcuni argomenti. Gli argomenti di seguito affrontati sono la base da cui parte questo lavoro; quindi, è necessario avere presente alcune nozioni specifiche di alcuni campi come l'anatomia, la fisiologia e la sensoristica per biopotenziali e quello che è lo stato dell'arte delle tecnologie su cui si appoggia questo studio.

In ordine verranno introdotti:

- Riferimenti anatomici e fisiologici dell'encefalo e del neurone
- L'EEG: l'origine del segnale, le caratteristiche, lo standard clinico di acquisizione e altri aspetti importanti relativi a questa tecnica di acquisizione
- L'interfaccia di misura: la pelle
- Gli elettrodi per EEG attualmente in commercio e i loro limiti
- Ultimi sviluppi e nuovi approcci in materia di elettrodi per biopotenziali, dai *dry electrodes* sino ai *e-tattoo*, approfondendo quelli che sono i vantaggi e i limiti di queste tecnologie
- Concept & set-up dello studio proposto

.1.1 L'encefalo e l'EEG

.1.1.1 L'encefalo e il neurone

Il cervello umano, o più correttamente l'encefalo, è la complessa struttura del sistema nervoso centrale completamente contenuta nella scatola cranica. Esso è suddiviso in quattro parti principali:

- il tronco encefalico;
- il cervelletto;
- il diencefalo;
- il telencefalo.

Il tronco encefalico è la parte filogeneticamente¹ più antica dell'encefalo e la si può vedere come una breve estensione del midollo spinale (porzione extracranica del sistema nervoso centrale, collocata all'interno del canale vertebrale.). Esso contribuisce, assieme al cervelletto e alla corteccia cerebrale, a mantenere la postura e a favorire un movimento muscolare armonico e coordinato. Il diencefalo contiene due strutture importantissime: il talamo che si occupa di integrare e trasmettere le informazioni sensoriali partecipando al controllo motorio e della memoria, e l'ipotalamo che controlla il funzionamento delle ghiandole endocrine e regola funzioni come l'appetito, il ritmo veglia-sonno e la temperatura. Il telencefalo è la regione più estesa dell'encefalo, suddiviso in due emisferi ciascuno

¹ Avverbio di **Filogenetico**: agg. [der. di filogenesi] (pl. m. -ci). – Che si riferisce alla filogenesi: la storia f. di una specie; indagine filogenetica. ◆Avv. filogeneticamente, sotto l'aspetto, o dal punto di vista, della filogenesi.

relativo al lato opposto del corpo. I due emisferi comunicano attraverso il corpo calloso che contiene fibre che collegano regioni funzionalmente simili nei due emisferi. Lo strato più superficiale del cervello (avente spessore di pochi millimetri) è la corteccia cerebrale, che è costituita da materia grigia (ovvero corpi cellulari e brevi fibre nervose). Lo strato sottostante è chiamato invece materia bianca, ed è costituita da assoni mielinici per la comunicazione di informazioni a distanza (tra regioni della corteccia cerebrale o tra la corteccia e altre regioni dell'encefalo). Altre importanti strutture sono i gangli della base che si occupano del controllo dei movimenti fini, l'amigdala, che è coinvolta nel controllo delle emozioni, e l'ippocampo coinvolto nelle funzioni di memorizzazione.

Sebbene molte funzioni vitali siano mediate da strutture sottocorticali, le funzioni cognitive più complesse e di più alto livello risiedono nella corteccia cerebrale. La corteccia cerebrale ha una conformazione molto convoluta, ricca di creste, solchi e scissure (solchi profondi). L'encefalo è composto da due emisferi ognuno dei quali è suddiviso in 4 lobi (vedi figura 1):

- frontale
- parietale
- temporale
- occipitale

La suddivisione in lobi è data dalle scissure presenti che occupano posizioni consistenti nel cervello umano. Ciascuno di questi lobi è adibito a svolgere precise funzionalità. Il lobo frontale, ad esempio, è associato a funzioni cognitive come il calcolo matematico o il controllo motorio. Il lobo parietale si occupa delle informazioni sensoriali. Il lobo occipitale si occupa principalmente dell'elaborazione delle informazioni visive mentre il lobo temporale si occupa di quelle uditive in quanto contiene la corteccia uditiva primaria. 96[1] [2]

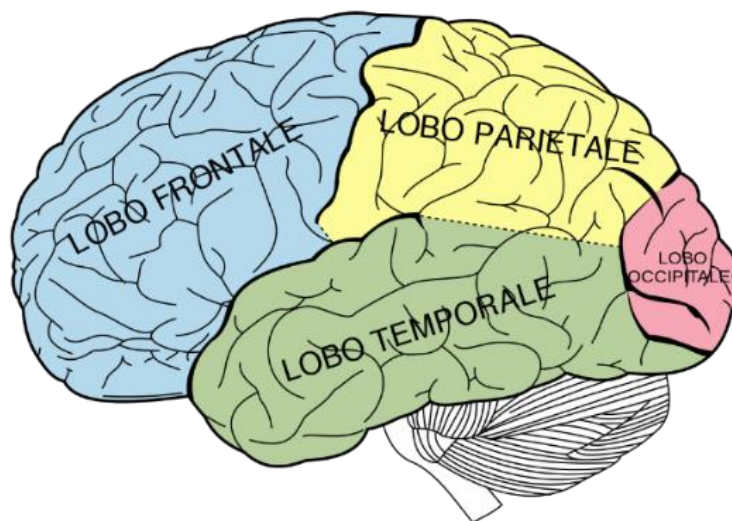


Figura 1 il cervello umano e la suddivisione in lobi

Il sistema nervoso centrale è formato da due classi di cellule:

- le cellule gliali
- le cellule nervose (neuroni).

le prime sono le più numerose, svolgono principalmente funzioni di supporto come:

- la produzione di mielina, isolante che ricopre gli assoni di alcuni neuroni, fondamentale per la conduzione efficiente dei segnali;
- la formazione della barriera ematoencefalica che protegge il cervello da eventuali sostanze tossiche presenti nel sangue;
- la difesa immunitaria del sistema nervoso centrale in presenza di infezioni o lesioni.[2]

I neuroni, invece, svolgono la funzione di generare, elaborare, trasmettere i segnali elettrici, ossia le informazioni, nel sistema nervoso centrale. Sono cellule eccitabili, ossia manifestano un potenziale di membrana di riposo e, se opportunamente stimolate, un potenziale d'azione. Possiamo vedere quindi il neurone come l'unità di elaborazione delle informazioni di base della corteccia cerebrale a livello microscopico. Il neurone è composto da quattro parti: il soma o corpo cellulare, i dendriti, un lungo assone e i terminali presinaptici.

I terminali presinaptici sono le terminazioni delle ramificazioni dell'assone. Queste comunicano principalmente con i dendriti di altri neuroni, il cui sito d'interfaccia è detta sinapsi, ma anche direttamente con il corpo cellulare di altri neuroni. Mediante questi collegamenti i neuroni possono comunicare, infatti, l'arrivo del potenziale di azione nel terminale presinaptico, detto anche bottone sinaptico, determina una variazione di potenziale di membrana del dendrite post-sinaptico il quale si propaga passivamente lungo il dendrite. La maggior parte delle sinapsi nel sistema nervoso dei mammiferi è di tipo chimico, in quanto dipende dal rilascio di una particolare sostanza chimica, chiamata neurotrasmettitore. Questo è reso possibile in quanto all'interno del bottone postsinaptico sono presenti diverse vescicole contenenti molecole del neurotrasmettitore. l'arrivo del potenziale d'azione in quest'area induce la fusione di queste vescicole con la membrana cellulare (esocitosi) e il conseguente rilascio del loro contenuto nella fessura sinaptica (spazio compreso tra il bottone sinaptico e la membrana del dendrite postsinaptico). Il neurotrasmettitore a questo punto si lega a specifici recettori di membrana sulla membrana postsinaptica che comporta l'apertura di specifici canali ionici ligando-dipendenti. I flussi ionici vanno a modificare il potenziale di membrana del dendrite ricevente garantendo così il collegamento tra neuroni. Perciò se i dendriti di un neurone vengono stimolati da un numero sufficiente di input dai neuroni adiacenti si attiva un impulso elettrico noto col nome di "potenziale d'azione" che viaggia per tutto l'assone, rivestito, nella maggior parte dei casi, da guaina mielinica, arrivato al termine si propaga ed eccita altri neuroni.[1][2]

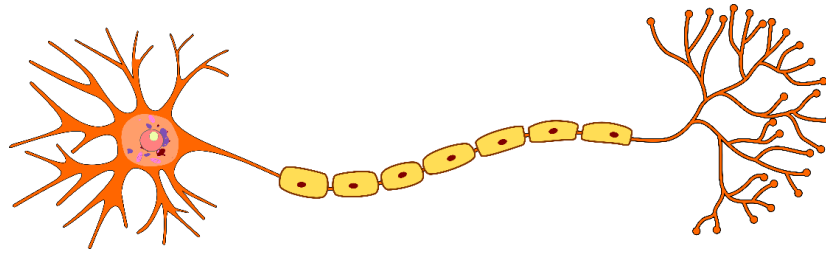


Figura 2 raffigurazione di un neurone

Possiamo descrivere il funzionamento del neurone come un segnale binario “all or nothing”, ossia un neurone risponde completamente o non risponde affatto a uno stimolo. La capacità cognitiva del cervello umano deriva dalla connettività di miliardi di queste unità base. Un altro elemento importante, quando si parla di neuroni e connessioni, è che le connessioni non sono fisse, infatti, una delle caratteristiche più sorprendenti del nostro cervello è la plasticità. Ossia, la capacità dei neuroni di adattarsi e creare nuove connessioni. [1]

.1.1.2 L'EEG

.1.1.2.1 Elettroencefalografia

L'elettroencefalografia, abbreviata in EEG, è una tecnica di registrazione che misura l'attività elettrica dell'encefalo. Questa tecnica è fondamentale per comprendere il funzionamento cerebrale, in quanto consente di rilevare e analizzare le differenze di potenziale generate dall'attività sincrona di migliaia di neuroni. Attraverso la collocazione di elettrodi sulla superficie del cuoio capelluto, l'EEG offre un'affascinante finestra sulla dinamica dell'attività cerebrale, contribuendo a studiare le variazioni nel corso del tempo e in relazione a diversi stimoli esterni e interni.

Procediamo ora ad introdurre e spiegare in cosa consiste l'elettroencefalografia e da cosa è originato questo segnale.

A seguito dell'elettrocardiografo di Einthoven [3], uno dei primi strumenti elettromedicali della medicina moderna, è stato comprovato che attraverso degli elettrodi posti a contatto con la cute si potevano registrare differenze di potenziale generate dal nostro organismo durante diverse attività. Questi potenziali sono noti con il termine di Biopotenziali. La branca della fisiologia, e quindi della medicina, che tratta il funzionamento del nostro corpo dal punto di vista elettrico è detta elettrofisiologia. Oltre all'Elettroencefalografia già nominata esistono: Elettromiografia (EMG), ossia la registrazione dell'attività elettrica muscolare; Elettrocardiografia, (ECG) che consiste nella misurazione dell'attività elettrica del cuore; Elettrooculografia, (EOG) la quale permette di studiare i movimenti degli occhi sfruttando la differenza di potenziale tra cornea e retina, questa viene spesso acquisita assieme all'EEG per monitorare il sonno; tutte queste misure vengono acquisite direttamente sulla superficie del corpo.

Come detto in precedenza, l'elettroencefalografia è una tecnica che registra l'attività elettrica generata dai neuroni attraverso l'applicazione di elettrodi sul cuoio capelluto. Misura la differenza di potenziale tra due elettrodi. Poiché gli elettrodi sono posizionati sullo scalpo, l'EEG non registra i singoli potenziali d'azione dei neuroni, ma piuttosto la somma dell'attività elettrica di popolazioni di neuroni allineati spazialmente, che si attivano in modo sincrono. I potenziali d'azione, definiti come i rapidi flussi di corrente che partono dal soma lungo l'assone e che derivano dalla depolarizzazione (aumento della positività) di un neurone dal suo tipico potenziale di riposo di -70 mV a -55 mV. I potenziali postsinaptici (PPS), invece, sono il risultato di correnti relativamente più lente che seguono il rilascio di neurotrasmettitori nei siti terminali dell'assone. [6]

Il segnale registrato viene amplificato e rappresentato graficamente come un elettroencefalogramma, un tracciato composto da onde di diverse frequenze e ampiezze che fornisce informazioni in tempo reale sull'attività cerebrale. L'elettroencefalografia è, in sostanza

un bioritmo influenzato sia dall'ambiente esterno che da quello interno al soggetto. Varia nel corso del ciclo nictemerale, ossia si modifica durante le 24 ore, ma anche in funzione dell'età. Si relaziona direttamente con il funzionamento dell'encefalo e quindi con il comportamento e le modificazioni dello stato di coscienza dell'individuo [4].

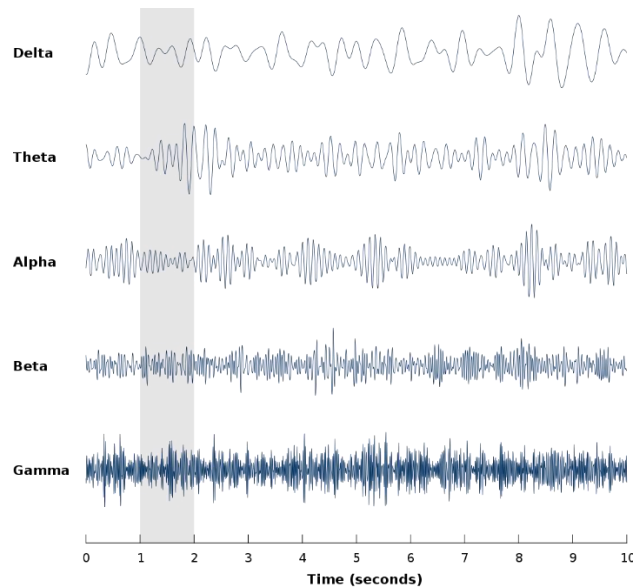


Figura 3 Le principali bande di frequenza osservate tramite elettroencefalografia

.1.1.2.2 Principio di funzionamento dell'EEG

Il segnale EEG sullo scalpo è, come già detto, un fenomeno macroscopico che riflette l'attività sincronizzata di estese popolazioni di neuroni; tali segnali sono detti potenziali di campo. Poiché la corteccia cerebrale è la struttura dell'encefalo più prossima allo scalpo, dove i segnali vengono prelevati, l'EEG di superficie riflette principalmente l'attività dei neuroni corticali. Le strutture più profonde (sottocorticali), come il talamo, il tronco encefalico, l'ippocampo, non contribuiscono direttamente all'EEG di superficie (sebbene, naturalmente, influenzino l'attività corticale). Per comprendere, quindi, quali siano i principali generatori dell'EEG è utile una breve descrizione dell'organizzazione della corteccia cerebrale.

La corteccia cerebrale è organizzata in sei strati funzionali, detti strati corticali. I neuroni nella corteccia sono di due tipi: piramidali e non piramidali (di cui esistono diversi sottotipi). I neuroni piramidali sono presenti principalmente negli strati III, V e VI. Essi presentano un soma di grandi dimensioni a forma di piramide, con la base in basso e l'apice rivolto verso la superficie corticale (vedi figura 4). Sono anche detti neuroni di proiezione, in quanto il loro assone proietta a distanza ad altre aree della corteccia o a strutture sottocorticali. Oltre ad una corta arborizzazione dendritica alla base della cellula, essi sono caratterizzati da un lungo dendrite apicale che sale dall'apice del soma attraverso gli strati corticali e frequentemente raggiunge e termina, ramificandosi, all'interno dello strato più superficiale della corteccia (strato I). Si noti che i dendriti apicali dei neuroni

piramidali hanno un'organizzazione coerente, essendo tutti disposti parallelamente gli uni agli altri e perpendicolarmente alla superficie corticale. Al contrario, i neuroni non piramidali hanno corpi cellulari piccoli e brevi dendriti, che si dipartono dal soma in tutte le direzioni, restando confinati nelle immediate vicinanze della cellula. Sono anche detti neuroni locali perché il loro assone termina sui corpi cellulari o dendriti di cellule vicine.

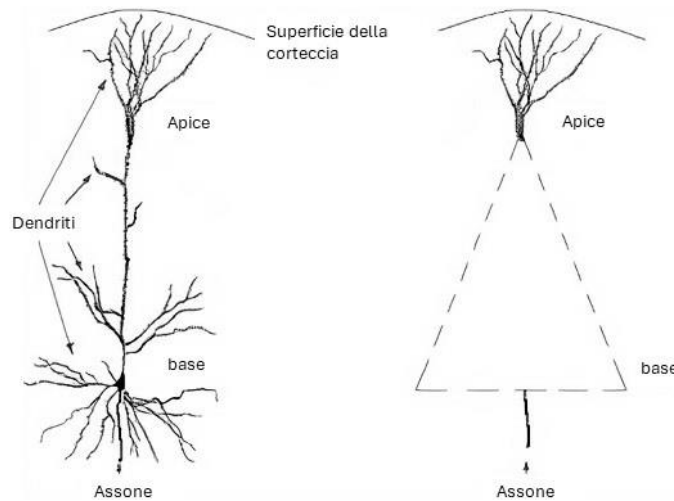


Figura 4 struttura cellula piramidale da cui si generano i potenziali post-sinaptici[2].

Non è quindi possibile registrare il PPS di un singolo neurone, visto e considerato la sua ridotta ampiezza e la forte attenuazione subita nell'attraversare i diversi strati che lo separano dall'elettrodo (tessuto corticale, meningi, fluido cerebrospinale, cranio, scalpo). Inoltre, se si considera la disposizione estremamente regolare dei neuroni piramidali, con i dendriti corticali disposti parallelamente gli uni agli altri, fa sì che, nel caso di una attivazione sinaptica sincrona di più neuroni, le linee di flusso generate dai singoli dipoli neuronali si sommino. Infatti, i neuroni piramidali sono fortemente suscettibili di un'attivazione sinaptica sincrona, dal momento che una stessa sorgente corticale o sottocorticale proietta a popolazioni estese di neuroni piramidali. L'elevato sincronismo e la somma spaziale sono elementi chiave per generare potenziali di campo registrabili sullo scalpo. È evidente che i singoli dipoli neuronali che si sommano cambiano in modulo e verso nel tempo, poiché si modificano gli input ricevuti dai neuroni, Queste fluttuazioni nei singoli dipoli (e quindi nel dipolo equivalente dell'intera popolazione) determina le fluttuazioni nella traccia del segnale EEG.

È importante richiamare le seguenti due considerazioni già introdotte. Innanzitutto, i potenziali di azione - che sono i potenziali più ampi generati dai neuroni e che pertanto possano sembrare la fonte più ovvia di potenziali registrati a distanza - contribuiscono poco o nulla ai potenziali EEG sullo scalpo. Questo è dovuto al fatto che gli assoni nella corteccia corrono in molte direzioni diverse (senza formare una organizzazione coerente); inoltre avendo il potenziale di azione durata

molto breve (1-2 ms), gli assoni tendono a scaricare in maniera asincrona. Al contrario i flussi di correnti sinaptiche hanno durata assai maggiore (10-100 ms), e questo consente la somma dei corrispondenti potenziali anche in assenza di una perfetta sincronizzazione. In secondo luogo, le cellule non piramidali non contribuiscono sostanzialmente alle registrazioni di superficie. La disposizione radiale dei loro alberi dendritici li rende equivalenti a distribuzioni di n dipoli (dove n sta per il numero di dendriti) orientati radialmente alla superficie di una sfera; il campo elettrico risultante rimane strettamente confinato nell'intorno della cellula non permettendo la sommazione spaziale. La particolare organizzazione dendritica dei neuroni piramidali, invece, fa sì che siano i potenziali postsinaptici di tali neuroni i principali generatori dell'EEG di superficie. [2]

L'EEG è la diretta conseguenza dell'esistenza di dipoli elettrici creati dai potenziali postsinaptici generati nei dendriti apicali delle cellule piramidali nella corteccia. Le differenze di potenziale rilevate sono quindi correnti che fluiscono all'interno dell'encefalo e lo fanno in direzione perpendicolare rispetto allo scalpo [5][6].

L'EEG ci permette quindi di rilevare l'attività elettrica cerebrale. Alcune applicazioni cliniche dell'EEG negli esseri umani e negli animali possono essere quella di monitorare la veglia, il coma e la morte cerebrale; localizzare le aree danneggiate a seguito di un trauma cranico, ictus, tumore, o altre lesioni; testare le vie afferenti (tramite potenziali evocati); monitorare l'impegno cognitivo (ritmo alfa); controllare la profondità dell'anestesia; indagare l'epilessia e localizzare l'origine delle crisi; testare gli effetti dei farmaci per l'epilessia; monitorare lo sviluppo del cervello umano e animale; studiare i disturbi e la fisiologia del sonno [7]. Inoltre, l'EEG consente il monitoraggio nel tempo delle funzioni cerebrali e può evidenziare anomalie anche in assenza di lesioni strutturali documentabili.

.1.1.2.3 Caratteristiche

Come tutti gli esami medici, anche per l'EEG esiste un protocollo di misura, in modo da poter confrontare i risultati di diverse misurazioni. Il protocollo standard per il posizionamento degli elettrodi è detto "Sistema internazionale 10-20", accettato e riconosciuto come standard internazionale nel 1994. Questo sistema nasce nel 1958 e prevedeva inizialmente il posizionamento fino a 21 elettrodi, questa configurazione è ancora oggi largamente utilizzata nelle registrazioni cliniche di routine. La denominazione 10-20 si riferisce al fatto che gli elettrodi sono posti in varie posizioni nello scalpo a distanza del 10% e 20% dell'intera lunghezza delle linee ideali che collegano nasion (situato alla radice del naso) e inion (sommità della protuberanza occipitale esterna dell'osso occipitale) e tra i due punti preauricolari. Ogni elettrodo è contrassegnato da una lettera, corrispondente ai diversi lobi corticali (F = frontale, C = centrale, T = temporale, P = parietale, O = occipitale), e da un numero, che indica l'emisfero su cui si trova l'elettrodo (dispari = sinistra, pari = destra). Gli elettrodi posizionati sulla linea mediana dello scalpo sono indicati con una "z".

Recentemente, nel '99, l'*American Clinical Neurophysiology Society* (ACNS) ha proposto un'estensione del sistema 10-20, chiamato 10-10, questa estensione permette di applicare sino a 75 elettrodi su 11 linee sagittali e 9 coronali (vedi figura 5). Infine, nel 2000 è stata proposta un'ulteriore estensione, dal 10-10 al 10-5, il quale prevede il posizionamento di oltre 300 elettrodi, estensione adatta per i sistemi EEG ad alta densità.[2][8]

Gli elettrodi sono posti simmetricamente sui due emisferi secondo diverse combinazioni: bipolari, lineari, trasversali, e longitudinali. Solitamente gli elettrodi sono integrati in un caschetto, il quale garantisce il fissaggio e ne assicura il contatto con la cute.

L'elettroencefalogramma è caratterizzato da diversi ritmi, i quali si contraddistinguono per frequenza e ampiezza. in ordine crescente di frequenza di banda abbiamo:

- Delta (δ) 0.5-4 Hz
- Theta (θ) 4-7 Hz
- Alfa (α) 8-13 Hz
- Mu (μ) 8-13 Hz
- Beta (β) 13-30 Hz
- Gamma (γ) 30-90 Hz [2][8]

In tabella 1 sono riportati i diversi ritmi con alcune loro caratteristiche.

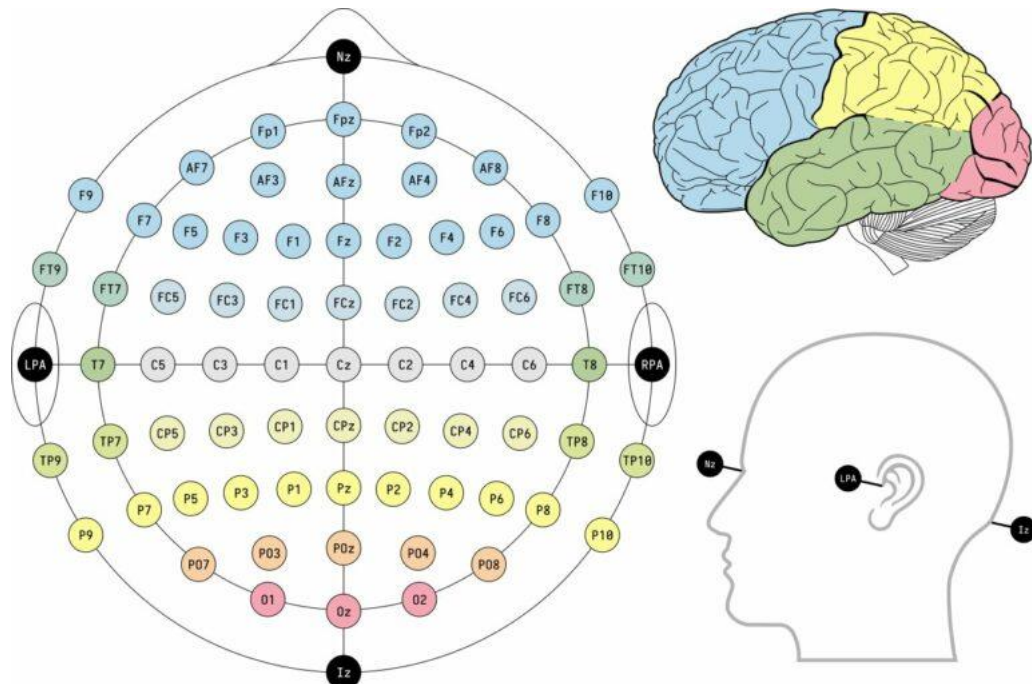


Figura 5 esempio dello schema di posizionamento 10-10 per il posizionamento degli elettrodi per EEG.

I ritmi possono essere rapidi o lenti, partiamo dai ritmi lenti:

il ritmo delta è dominante nei neonati, si manifesta negli adulti nelle fasi di sonno non REM, nell'anestesia generale oppure in condizioni patologiche come il coma.

Il ritmo theta è predominante nelle fasi dell'addormentamento, del sonno, negli stati di tensione emotiva e nell'ipnosi. Diversi studi oggi si concentrano su queste onde in relazione a memoria ed apprendimento. Queste onde sono localizzate nella regione temporo-parietale.

Il ritmo alpha si identifica tipicamente con uno stato di coscienza a riposo. Le onde di questo ritmo sono predominanti in uno stato di veglia rilassata ad occhi chiusi, sono tipicamente simmetriche rispetto ai due emisferi, sono principalmente localizzate in corrispondenza del lobo occipitale. Il ritmo alpha decresce all'apertura degli occhi. L'attenuazione delle onde alpha sembra essere correlato ad una maggiore disponibilità a ricevere uno stimolo sensoriale o un comando motorio.

Il ritmo mu, le onde di questo ritmo hanno lo stesso contenuto in frequenza del ritmo alpha ma si manifestano nella regione centrale, in corrispondenza della corteccia motoria. Sono caratterizzate da minore simmetria rispetto alle alpha. All'apertura degli occhi questo ritmo non viene interrotto a differenza del ritmo alpha. Questo si attenua quando il soggetto esegue o vede compiere un atto motorio.

Il ritmo beta è solitamente identificato con uno stato di coscienza vigile e si manifesta durante attività mentale intensa, stati di allerta o stati di attenzione e concentrazione. Si distingue in: ritmo beta lento (13.5-18 Hz) e ritmo beta rapido (18.5-30 Hz). Le onde beta vengono solitamente localizzate nelle regioni frontali e centrali.

Il ritmo gamma, infine, è localizzato principalmente nella regione frontale. A questo ritmo è associato a fasi di elaborazione attiva ed è evidente la sua presenza in momenti di attività cognitiva di alto livello, che richiedono di integrare informazioni della memoria e processi attentivi [2][4].

Ritmo	Frequenza (Hz)	Ampiezza (μ V)	Localizzazione	Stato mentale
δ	0,5-4	20-200	Frontale e parietale negli adulti	Sonno profondo non REM; condizioni patologiche; coma
θ	4-8	20-100	Temporale e parietale	Addormentato; sonno non REM; stress emotivo; memoria e apprendimento
α	8-13	20-50	Occipitale e parietale	Stato cosciente rilassato; occhi chiusi
μ	8-13	20-50	Frontale (corteccia motoria)	Stato riposo motorio
β	13-30	5-30	Parietale e frontale	Coscienza vigile; concentrazione; attività mentale
γ	>30	1-20	Frontale	Percezione; attenzione; integrazione di informazioni

Tabella 1 I principali caratteristiche dei ritmi cerebrali [2]

Esistono molti sistemi per acquisire l'EEG, da quelli ad alta densità con più di 64 canali, arrivando sino a 256 elettrodi, a quelli più indossabili e miniaturizzati con un numero inferiore di elettrodi come alcuni sistemi in commercio e il sistema proposto in questo studio. Un'altra possibile distinzione che si può fare tra sistemi è quella fatta sulla base del tipo di elettrodo, esistono sia sistemi a elettrodi umidi (wet), che richiedono l'applicazione del gel per elettrodi, che rendono la misura più scomoda e fastidiosa per il soggetto, sia sistemi a elettrodi secchi (dry) [5][6], più facili da applicare come quelli proposti in questo studio, più avanti sarà affrontato con maggiore dettaglio questo argomento.

Il gel utilizzato nei sistemi wet aumenta la conduttività tra la pelle e gli elettrodi, riducendo l'impedenza (che può essere considerata un indicatore della qualità del segnale).

Vediamo ora i vantaggi e gli svantaggi dell'EEG. Il principale svantaggio dell'EEG come tecnica di neuro-registrazione è la bassa risoluzione spaziale, in quanto, i sensori EEG misurano solo l'attività sommata di migliaia di neuroni, inoltre, il liquido cerebrospinale e il cuoio capelluto rendono ancora più complessa la localizzazione del segnale registrato. Inoltre, viene misurata solo l'attività vicino allo scalpo di neuroni ben orientati, mentre le sorgenti più profonde sono difficilmente rilevate. La risoluzione spaziale è generalmente stimata nell'ordine di 10 mm [8]. Inoltre, i segnali neurali di interesse sono spesso nascosti da attività cerebrali irrilevanti o da altre interferenze. Le interferenze possono essere di natura fisiologica o non fisiologica. Esempi di artefatti fisiologici sono i movimenti oculari (come le saccadi), l'attività muscolare (ad esempio ad

esempio attività masticatoria e deglutizione) etc. Gli artefatti non fisiologici derivano, ad esempio, dai movimenti dei cavi o da dispositivi elettrici vicini (che causano, ad esempio, interferenze con la linea elettrica). [7]

Per quanto riguarda invece i vantaggi, i principali sono 4:

1. Alta risoluzione temporale: Rispetto ad altre tecniche di neuroregistrazione, l'EEG ha una risoluzione temporale molto elevata, generalmente stimata nell'ordine di 0,01 s [8].
2. Non invasività: I sensori EEG sono attaccati allo scalpo, con un'impostazione relativamente veloce e facile. Questo è un ingrediente cruciale per l'utilizzo diffuso dell'EEG.
3. Indossabilità: Negli ultimi decenni sono stati sviluppati diversi sistemi EEG indossabili, a dimostrazione della portabilità di questa tecnologia. Anche in questo caso si tratta di un ingrediente cruciale per l'utilizzo diffuso dell'EEG in applicazioni durante le attività della vita quotidiana.
4. Costo relativamente basso: i progressi tecnologici del XX e del XXI secolo hanno reso l'EEG una tecnologia relativamente economica, soprattutto rispetto ad altre tecnologie di neuroregistrazione [8].

.1.1.2.4 EEG patologico

L'EEG è uno strumento di supporto nella diagnosi e valutazione di pazienti affetti da disturbi neurologici, tra cui l'epilessia, caratterizzata da un'attività anormale e non controllata (detta parossistica) di una o molte parti dell'encefalo.

Può essere utilizzato, inoltre, come esame nella diagnosi di sospetta lesione cerebrale. In caso di lesione cerebrale, infatti, si possono osservare anomalie nel tracciato EEG, con una conseguente riduzione dell'ampiezza dell'attività elettro-corticale localizzata nell'emisfero omolaterale alla lesione o in entrambi gli emisferi.

Nelle encefalopatie diffuse si possono rilevare nel tracciato EEG onde aguzze trifasiche diffuse sui due emisferi su un'attività elettrica di fondo complessivamente rallentata.

Infine, molte malattie neurologiche possono essere diagnosticate attraverso anomalie (punte o onde puntute con frequenza e ampiezza specifiche) rilevabili nel tracciato EEG.[2]

.1.1.2.5 Sviluppi futuri la BCI

Negli ultimi anni si è riaperto l'interesse della comunità scientifica riguardo alle EEG. L'interesse a migliorare l'acquisizione del segnale, sia in termini di qualità che in termini di comfort per il soggetto studiato, è dovuto a diversi fattori. In primo luogo, è dovuto al sempre maggiore interesse che si ha nel comprendere i processi neurali e la possibilità di studiarli al di fuori di un ambiente clinico o di ricerca; ne sono un esempio gli studi effettuati per riuscire monitorare gli stati di

stanchezza psichica e mentale di guidatori di veicoli pubblici, quali autobus, treni e aerei, mediante la registrazione dell'attività EEG [9],[10]. Un ulteriore motivo che spinge la ricerca in questo campo è quello di riuscire ad interpretare il contenuto informativo dell'EEG.

Sono diversi gli studi e i programmi di ricerca che hanno come obiettivo quello di portare l'EEG nella nostra quotidianità al fine di sfruttare appieno questa tecnologia. Il progresso di questo settore porterebbe benefici sia in ambito clinico, ad esempio alleviando o curando i disturbi del sistema nervoso, monitorando le funzioni neurofisiologiche a seguito di stimolazione cerebrale profonda in pazienti con Morbo di Parkinson [11], oppure reintegrando le funzioni motorie [12]. Ne sono un esempio le interfacce cervello-computer per persone con gravi paralisi o le apparecchiature per la neuroriabilitazione di pazienti affetti da ictus cerebrale, o gli impianti cocleari o retinici che restituiscono le funzioni sensoriali. Non solo l'ambiente clinico godrebbe di questi benefici, ma ci sarebbe una maggiore integrazione di questa tecnologia con quella che è la quotidianità.

Basti pensare ai possibili sviluppi nella domotica o in qualsiasi dispositivo elettronico, rendendo possibile una maggiore interazione tra l'ambiente e i dispositivi elettronici attraverso l'EEG [13]. L'ambito scientifico che si occupa della comunicazione tra cervello e computer è nota col nome di brain computer interfacce (BCI). In una classica interfaccia cervello-computer, un flusso di dati va dal cervello a un dispositivo elettronico o viceversa.

Più precisamente i segnali elettrofisiologici inviati dal cervello vengono tradotti da un decodificatore (decoder) in comandi motori comprensibili a un dispositivo elettronico.

Al contrario, per gestire il flusso di informazioni nell'altra direzione l'interfaccia viene munita di un codificatore (encoder) che traduce le informazioni raccolte dal dispositivo nella sua interazione col mondo esterno (segnali sensoriali) in messaggi che abbiano un linguaggio comprensibile al cervello, usando, per esempio, impulsi elettrici.

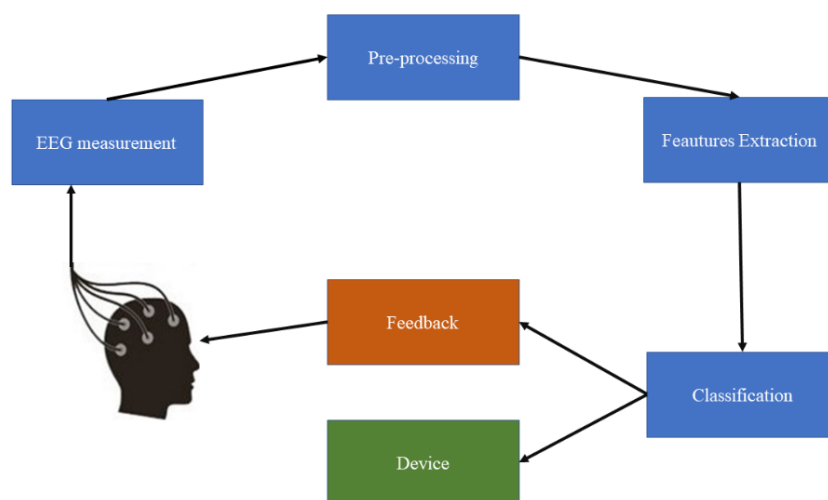


Figura 6 schema esplicativo del principio di funzionamento di un sistema bci.

I progressi delle tecnologie di interfaccia neurale si collegano allo sviluppo di nuovi approcci di studio del cervello, di tipo clinico ma non solo. Molto interessante è il recente sviluppo di sistemi BCI “ricorrenti” (R-BCI), in cui l’attività neurale è registrata ed elaborata in tempo reale per controllare la stimolazione elettrica di altre aree particolari del cervello o dei muscoli, mediante l’impianto di microelettrodi e neurochip. Ciò permette di reincorporare, mediante connessioni artificiali, normali funzioni che risultano perdute o mancanti.[14]

Per via di tutte queste nuove e possibili applicazioni e per via del potenziale diagnostico e riabilitativo dell’EEG, ci si interroga inoltre sul comfort della misura e su come si possa rendere la misura minimamente invasiva e al contempo competitiva in termini di qualità ed efficienza. In quest’ottica si iscrive lo sviluppo di elettrodi dry ultrasottili e conformabili per EEG presentati in questo lavoro. Nei paragrafi successivi verranno approfonditi altri temi legati a questo lavoro per poi presentare il concept ed il set up sviluppato per questo progetto, al fine di introdurre tutti i concetti e le nozioni necessarie per comprendere lo sviluppo degli elettrodi tattoo.

.1.1.3 Altre tecnologie per la registrazione dell'attività cerebrale

Ad oggi l'elettroencefalografia non è l'unica tecnica di registrazione dell'attività cerebrale ne esistono molte altre come:

- **Magnetoencefalografia (MEG):** la MEG è una tecnica di imaging non invasiva che registra l'attività magnetica del cervello mediante induzione magnetica. La MEG misura le correnti intracellulari che fluiscono attraverso i dendriti che producono campi magnetici misurabili all'esterno della testa. I processi neurofisiologici che producono segnali MEG sono identici a quelli che producono segnali EEG. Il vantaggio del MEG è che i campi magnetici sono meno distorti dal cranio e dal cuoio capelluto rispetto ai campi elettrici. Tuttavia, questa tecnica è molto costosa, anche visto e considerato che è necessario avere una stanza schermata magneticamente che rende questa misura impossibile al di fuori di un ambiente specificatamente pensato.[8]
- **Elettrocorticografia (ECoG):** l'ECoG è una tecnica che misura l'attività elettrica nella corteccia cerebrale mediante elettrodi posizionati direttamente sulla superficie del cervello. Rispetto all'EEG, l'ECoG fornisce una risoluzione temporale e spaziale più elevata, nonché ampiezze più elevate e una minore vulnerabilità agli artefatti. Tuttavia, l'ECoG è una modalità di registrazione invasiva che richiede una craniotomia per impiantare una griglia di elettrodi, con conseguenti rischi significativi per la salute. [8]
- **Registrazione dei neuroni intracorticali:** la registrazione dei neuroni intracorticali è una tecnica di neuroimaging che misura l'attività elettrica all'interno della materia grigia del cervello. Si tratta di una modalità di registrazione invasiva che necessita di impiantare array di microelettrodi all'interno della corteccia per catturare segnali di picco e potenziali di campo locale dai neuroni. Tre segnali possono essere ottenuti mediante la registrazione dei neuroni intracorticali: attività di singola unità (SUA), attività di più unità (MUA) e potenziali di campo locale (LFP). La SUA è ottenuta mediante filtraggio passa-alto (>300 Hz) del segnale di un singolo neurone. Il MUA si ottiene allo stesso modo, ma i segnali possono provenire da più neuroni. Gli LFP vengono estratti mediante filtraggio passa-basso (<300 Hz) dell'attività neuronale in prossimità della punta dell'elettrodo. Gli LFP sono segnali analogici mentre SUA e MUA misurano l'attività dei singoli neuroni e possono essere ridotti a eventi discreti nel tempo. [8]
- **Imaging a risonanza magnetica funzionale (fMRI):** la fMRI è una tecnica di neuroimaging non invasiva che rileva i cambiamenti nel volume sanguigno cerebrale locale, nel flusso sanguigno cerebrale e nei livelli di ossigenazione durante l'attivazione neurale mediante campi

elettromagnetici. La fMRI viene generalmente eseguita utilizzando scanner MRI che applicano campi elettromagnetici di forza nell'ordine di 3T o 7T. Il vantaggio principale dell'uso della fMRI è l'elevata risoluzione spaziale. Per questo motivo, la fMRI è stata applicata per localizzare le regioni attive all'interno del cervello. Tuttavia, la fMRI ha una risoluzione temporale bassa di circa 1 o 2 secondi. [8]

- Spettroscopia nel vicino infrarosso (NIRS): NIRS è un metodo di spettroscopia ottica che utilizza la luce infrarossa per caratterizzare le fluttuazioni acquisite in modo non invasivo nel metabolismo cerebrale durante l'attività neurale. La luce infrarossa penetra nel cranio fino a una profondità di circa 1–3 cm sotto la sua superficie, dove l'intensità della luce attenuata consente di misurare le alterazioni delle concentrazioni di ossiemoglobina e deossiemoglobina. A causa della penetrazione superficiale della luce nel cervello, questa tecnica di neuroimaging ottico è limitata allo strato corticale esterno. In modo simile alla fMRI, uno dei maggiori limiti della NIRS è la natura della risposta emodinamica, poiché i cambiamenti vascolari si verificano un certo numero di secondi dopo l'attività neurale associata. La risoluzione spaziale della NIRS è piuttosto bassa, nell'ordine di 1 cm. Tuttavia, la NIRS offre basso costo, elevata portabilità e una risoluzione temporale accettabile nell'ordine di 100 millisecondi [8]

.1.1.4 I potenziali evocati e la tecnica dell'*Averaging*

Un'altra modalità per studiare l'EEG di un soggetto sono i potenziali evocati, questi consistono nell'analizzare e studiare la risposta cerebrale a stimoli visivi, uditivi o somatosensoriali.

Le variazioni spontanee sono generalmente visibili nel tracciato EEG, mentre quelle evocate da uno specifico stimolo presentano un'ampiezza molto bassa (tipicamente intorno ai 2 μV) e sono quindi mascherate dall'attività elettrica di fondo. Per ovviare a questo inconveniente, si predispongono generalmente registrazioni con la somministrazione di stimoli ripetuti e cadenzati nel tempo. Il tracciato EEG viene, poi, scomposto in segmenti che sono "time-locked" agli eventi di presentazione dello stimolo. Tutti questi segmenti sincronizzati vengono mediati (tecnica dell'*averaging*) ottenendo un segnale medio che rappresenta il potenziale evocato associato a quello specifico stimolo in quella determinata condizione sperimentale. Questa tecnica aumenta sensibilmente il rapporto segnale/rumore, in quanto le variazioni del segnale EEG di fondo, essendo casuali e quindi non sincronizzate con lo stimolo, tendono a elidersi nella media mentre le variazioni sincronizzate con lo stimolo si sommano in fase.

I potenziali evocati (*Evoked Potentials*, EP) fanno riferimento a modificazioni del tracciato elettroencefalografico in seguito all'elaborazione di stimoli. Essi si presentano come una serie

di deflessioni del potenziale elettrico, chiamate componenti (o semplicemente potenziali). Diversi sono i parametri analizzati nello studio dei potenziali evocati:

- Polarità del picco: la polarità può essere positiva o negativa e dipende dalla posizione dell'elettrodo sullo scalpo e dalla distribuzione del campo elettrico generato dall'area corticale attivata.
- Ampiezza: misura l'entità della deflessione della componente sul tracciato rispetto al livello basale.
- Latenza: misura il ritardo di comparsa della componente rispetto all'istante di applicazione dello stimolo.
- Distribuzione sullo scalpo: è la rappresentazione topografica del potenziale evocato sullo scalpo, ed è indicativa delle aree corticali attivate.

Le componenti (o potenziali) sono contraddistinte da una lettera che ne indica la polarità (N indica quella negativa, P quella positiva) ed un numero che ne indica la latenza espressa in ms. I potenziali evocati possono essere distinti in due tipi fondamentali: potenziali evocati stimolo-correlati (Stimulus Related Potentials, talvolta indicati con l'acronimo SRP): rappresentano una risposta immediata conseguente all'elaborazione sensoriale degli stimoli, con latenze temporali molto brevi e ampiezze modeste. Riflettono le caratteristiche fisiche dello stimolo e sono risposte obbligate. Potenziali evocati evento-correlati (Event Related Potentials, ERP) rappresentano una risposta più cognitiva allo stimolo, associata all'elaborazione del significato dello stimolo. Riflettono processi legati al contenuto informativo dello stimolo e al livello di attenzione che il soggetto presta allo stimolo. Sono componenti più tardive, che si presentano con latenze maggiori rispetto ai potenziali stimolo-correlati. In funzione della natura della stimolazione sensoriale i potenziali evocati possono essere visivi (flash, immagini fisse o in movimento), acustici (click, suoni, burst) oppure somatosensoriali (impulsi elettrici applicati ai nervi).[2]

.1.1.4.1 Potenziali evocati visivi

I potenziali evocati visivi consistono nella registrazione, a livello della corteccia visiva nella regione occipitale, di risposte a stimoli che provocano nella retina variazioni di luminanza (flash) o variazioni di contrasto (pattern). Generalmente i potenziali da flash sono generati da una lampada stroboscopica, mentre i potenziali da pattern sono generalmente indotti dal cosiddetto pattern reversal (scacchiera in cui elementi bianchi e neri si invertono tra loro in successione cadenzata come riportato in figura 8). In quest'ultimo caso, la stimolazione consente di registrare a livello occipitale una successione di tre onde: N75, negativa, con latenza

media di 75 ms, P100, positiva e ampia, con latenza di 100 ms, e N145, negativa con latenza di 145 ms. Complessivamente, costituiscono un insieme trifasico. Altre componenti visive sono l'onda N40 che riflette lo stadio di elaborazione sottocorticale, P80, N80 o C1 che riflettono lo stadio di elaborazione visiva a livello della corteccia visiva primaria, P1 che riflette lo stadio di elaborazione visiva a livello della corteccia extra-striata, N1 e N2 che indicano attenzione selettiva verso una determinata caratteristica dello stimolo visivo. Onde associate a potenziali evocati visivi, ma anche ad altre modalità sensoriali sono la P300 e la N400. La prima ha una stretta relazione con il contenuto informativo dello stimolo e dipende dall'esperienza passata e dai processi di elaborazione semantica dello stimolo. La seconda è stata descritta per la prima volta nel contesto dell'elaborazione di stimoli linguistici, ma è stato anche dimostrato che può essere evocata da stimoli non linguistici, come immagini dotate di significato. [2]



Figura 7 set-up di misurazione dei potenziali evocati visivi[81]

.1.1.4.2 Potenziali evocati acustici

I potenziali evocati acustici sono associati ad una risposta elettrica registrata da elettrodi posti al vertice della scatola cranica durante la somministrazione di un click acustico con durata di 100 s, intensità 70 dB e frequenza di 10-30 Hz. Tra le componenti stimolo-correlate, vi sono i potenziali evocati precoci del tronco-encefalico (vedi figura 9) caratterizzati da un numero di onde variabile tra 5 e 7, con polarità positiva, identificate da numeri romani crescenti, con latenze fino a 10 ms, registrate sull'elettrodo Cz.

Vi sono poi componenti a latenza media (10-60 ms) e latenza tardiva (sopra 60 ms fino a 800 ms). Tra i potenziali evento-correlati vi sono le onde P1 (picco positivo con latenza 60-100 ms), N1 (picco negativo con latenza 100-130 ms), P2 (picco positivo con latenza 130-220 ms), N2 (picco negativo con latenza 150-250 ms) e P3 (picco positivo con latenza 300-500 ms). I potenziali evocati acustici sono molto utili per identificare una patologia retro-cocleare ovvero

a carico del nervo acustico, il nervo che trasmette il segnale uditivo dall'orecchio fino al cervello. [2]

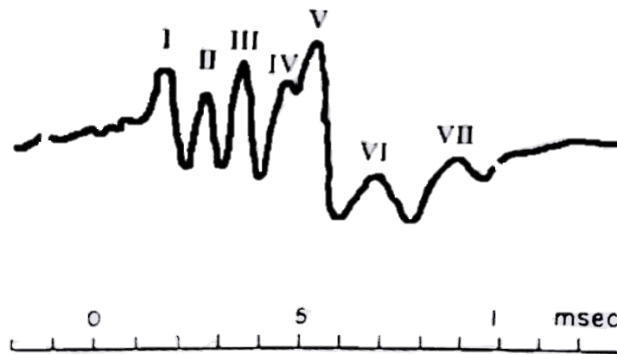


Figura 8 Potenziali evocati acustici precoci del tronco encefalico. si può notare in questo caso la successione di 7 onde (indicate in numeri romani), con latenze inferiori a 10 ms [2]

.1.1.4.3 Potenziali evocati somatosensoriali

I potenziali evocati somatosensoriali consistono nella registrazione di onde nelle aree somatosensoriali, generate dall'applicazione di stimoli elettrici su specifici nervi periferici con durata e intensità controllate. Generalmente gli stimoli elettrici vengono applicati sul nervo mediano al polso per l'arto superiore e sul nervo tibiale posteriore alla caviglia per l'arto inferiore. La stimolazione elettrica può essere sostituita da quella magnetica, meno dolorosa. [2]

.1.1.5 Auditory Attention Detection (AAD)

L'interesse nello studiare i potenziali evocati uditivi nasce da una possibile futura applicazione per gli elettrodi proposti in questo studio. Negli ultimi anni diversi gruppi di ricerca si sono interessati alla decodifica dell'attenzione uditiva che permette di comprendere quale sorgente sonora il soggetto sta ascoltando mediante le EEG, questi studi hanno diversi risvolti pratici legati alla riabilitazione di persone con problemi all'apparato uditivo.

Gran parte di questo paragrafo è stato fatto consultando la tesi di dottorato di Simon Geirnaert dal titolo "Signal Processing Algorithms for EEG-based Auditory Attention Decoding" [1]

Prima di introdurre il concetto di decodifica dell'attenzione uditiva, in inglese Auditory Attention Detection (AAD), vediamo brevemente l'anatomia del sistema uditivo umano.

Il sistema uditivo umano, che trasforma le vibrazioni sonore in segnali elettrici, è suddiviso in quattro parti gerarchiche, ognuna delle quali fornisce un'elaborazione più complessa del suono originale. La parte periferica esterna comprende l'orecchio esterno, l'orecchio medio e l'orecchio interno. La quarta parte è la cosiddetta "via uditiva" del cervello. L'orecchio esterno è costituito dal padiglione auricolare, importante per la localizzazione dei suoni, e dal condotto uditivo. Quando un'onda sonora attraversa il condotto uditivo, fa vibrare la membrana

timpanica, che si trova al confine tra l'orecchio esterno e quello medio. Una catena di tre piccoli ossicini nell'orecchio medio (incudine, martello e staffa) amplifica queste vibrazioni e le trasmette all'orecchio interno attraverso la finestra ovale. Dal momento che il componente più importante dell'orecchio interno, la coclea che è a forma di spirale e contiene dei fluidi, fa sì che le vibrazioni si trasformano in fluttuazioni dei fluidi cocleari. Questo fa sì che la membrana basilare della coclea si muova in modo dipendente dalla frequenza. Di conseguenza, le cellule ciliate (interne) dell'organo del Corti si spostano e rilasciano neurotrasmettitori in risposta a questi movimenti meccanici. Questi neurotrasmettitori eccitano poi i neuroni delle fibre nervose del nervo acustico. Da lì, il suono viaggia attraverso i neuroni che si attivano nella via uditiva del cervello, dal nervo acustico, passando per il tronco encefalico, fino alla corteccia uditiva primaria, dove avviene l'elaborazione di ordine superiore del suono.

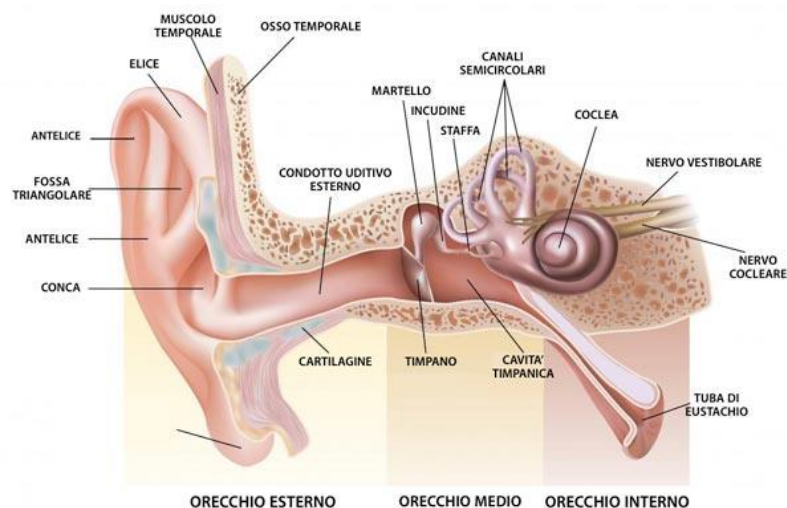


Figura 9 anatomia dell'orecchio[83]

Nella sua essenza, l'ipoacusia significa che c'è un danno in qualche punto della via uditiva. Esistono diversi tipi di ipoacusia, ad esempio neurosensoriale (danni nell'orecchio interno, ad esempio nelle cellule ciliate), conduttiva (danni nell'orecchio esterno o medio), centrale (nella via uditiva del cervello) o mista. Sebbene i danni si verifichino principalmente nella parte periferica esterna, le alterazioni possono verificarsi anche nella parte superiore della via uditiva del cervello. Come già detto il nostro cervello ha la notevole capacità di adattarsi. Grazie alla neuroplasticità, il cervello può persino, in una certa misura, adattarsi alla perdita dell'udito e a un potenziale apparecchio acustico. Inoltre, spiega perché è fondamentale che gli utenti di apparecchi acustici usino sempre i loro dispositivi per sfruttare al massimo questa neuroplasticità.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità stima che una persona su cinque nel mondo soffra di una qualche forma di perdita dell'udito, di cui circa il 27% necessita di riabilitazione. A causa della crescita e dell'invecchiamento della popolazione, si prevede che nel 2050 2,5 miliardi di persone, ovvero una su quattro, soffriranno di perdita dell'udito e più del 7% della popolazione mondiale avrà bisogno di riabilitazione. La perdita dell'udito ha un impatto enorme sulla società, sia a livello individuale che economico. A livello individuale, la perdita dell'udito ostacola la capacità di comunicare. Per i bambini, questo può avere un grave impatto sullo sviluppo del linguaggio, con ripercussioni negative sullo sviluppo cognitivo e sociale. Inoltre, aumenta la probabilità di disoccupazione e in generale induce all'isolamento sociale e alla solitudine, con pesanti ripercussioni sulla salute mentale. I dispositivi acustici assistiti, come gli apparecchi acustici e gli impianti cocleari, cercano di riabilitare le persone con perdita uditiva ripristinando il più possibile la capacità di ascoltare.

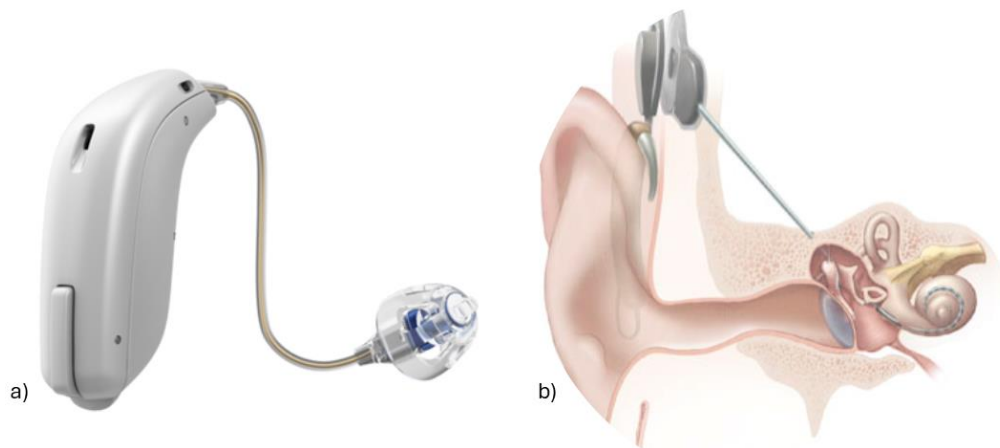


Figura 10 a) esempio di dispositivo acustico b) esempio di impianto cocleare, con in dettaglio come questo si integri con il sistema uditivo

Questi dispositivi vanno sicuramente a migliorare l'intelligibilità del parlato e quindi migliorano significativamente la qualità della vita delle persone che soffrono di perdita dell'udito. Sebbene negli ultimi decenni questi apparecchi acustici siano migliorati grazie all'introduzione di tecnologie più avanzate che migliorano le capacità di questi dispositivi sia in termini di comprensione di come il parlato si direzioni sia in relazione alla soppressione del rumore, gli attuali apparecchi acustici di ultima generazione mancano ancora di una conoscenza fondamentale nei cosiddetti scenari di "cocktail party", cioè quando più persone parlano contemporaneamente. In questo tipo di scenario, le persone normo udenti hanno la notevole capacità di concentrarsi su uno specifico oratore, anche in scenari acustici molto difficili (ad esempio, in presenza di molto riverbero o rumore). Sebbene esistano algoritmi avanzati di miglioramento del parlato in grado di sopprimere il rumore acustico di fondo e di valorizzare

un parlante all'interno di uno scenario cocktail party, in genere non sanno a quale parlante rivolgersi. In altre parole, gli apparecchi acustici attuali non sanno quale oratore/altoparlante debba essere trattato come oratore/altoparlante assistito (cioè la persona che l'utente con l'apparecchio acustico vuole ascoltare) e quali altri oratori/altoparlanti debbano essere trattati come rumore acustico di fondo e quindi soppressi. Questo problema viene definito problema di decodifica dell'attenzione uditiva (AAD).

Il problema della decodifica dell'attenzione uditiva consiste nel determinare a quale fonte sonora, tra più fonti sonore simultaneamente attive, un ascoltatore intende prestare attenzione. Il problema della selezione dell'interlocutore può essere affrontato utilizzando semplici euristiche, ad esempio basandosi sulla direzione dello sguardo o selezionando l'interlocutore più rumoroso o, ancora, quello di fronte all'ascoltatore. Tuttavia, queste semplici euristiche spesso falliscono in diversi scenari pratici, in quanto richiederebbero, ad esempio, che l'utente si giri sempre (scomodamente) verso l'obiettivo. Inoltre, ciò non è sempre possibile, ad esempio quando si ascolta un impianto di diffusione sonora o un passeggero alla guida di un'auto. In questi scenari, l euristica potrebbe selezionare un interlocutore sbagliato, valorizzando così il discorso di un interlocutore che l'ascoltatore non vuole ascoltare.

Una strategia potenzialmente migliore e più ideale sarebbe quella di estrarre le informazioni relative all'attenzione uditiva dall'encefalo, dove l'attenzione uditiva ha origine dalla focalizzazione delle risorse sensoriali e cognitive verso uno stimolo specifico, guidata sia da fattori bottom-up, quindi guidati dallo stimolo, sia da fattori top-down, guidati dall'obiettivo a cui si vuole prestare attenzione. Recenti intuizioni neuroscientifiche hanno confermato che ciò è possibile, dimostrando, ad esempio, che alcune caratteristiche del segnale vocale dell'oratore ascoltato sono codificate nel cervello. A seguito di questi progressi rivoluzionari nelle neuroscienze uditive, negli ultimi dieci anni la ricerca sull'AAD cerebrale ha guadagnato terreno nella comunità dell'ingegneria neurale, il che potrebbe portare a una nuova soluzione assistenziale per gli ipoacusici: un dispositivo uditivo a guida neurologica.

In uno scenario di cocktail party le persone normo udenti, come abbiamo accennato, possono concentrarsi su un oratore/altoparlante specifico e ignorare tutte le altre fonti sonore. Il sistema uditivo umano è essenzialmente in grado di eseguire l'analisi della scena uditiva anche in scenari acustici complessi. A tal fine, è possibile utilizzare spunti sia monoaurali (cioè sfruttabili con un solo orecchio, come le fluttuazioni dell'altezza e dell'intensità) sia binaurali (cioè sfruttabili solo con entrambe le orecchie, come le differenze interaurali di livello e di tempo, il così detto l'udito "spaziale") della sorgente sonora da seguire. Lo sfruttamento delle indicazioni binaurali

e delle informazioni spaziali uditive avviene lungo la via uditiva nella corteccia, dove le informazioni provenienti da entrambe le orecchie vengono integrate per eseguire la localizzazione del suono. Queste indicazioni binaurali diventano più importanti per concentrarsi su un parlante specifico in scenari acustici complessi.

Attualmente una delle più importanti strategie di riabilitazione per la perdita dell'udito è rappresentata sicuramente dai dispositivi per il recupero dell'udito, come gli apparecchi acustici e gli impianti cocleari. La tecnologia più utilizzata è l'apparecchio acustico, che amplifica i suoni registrati e li trasmette attraverso il condotto uditivo alla membrana timpanica. Si tratta di una strategia riabilitativa non invasiva, sicura e molto efficace. L'impianto cocleare può essere utilizzato quando l'apparecchio acustico convenzionale non offre una soluzione sufficiente. Gli impianti cocleari vengono impiantati chirurgicamente e bypassano la parte periferica del sistema uditivo per stimolare direttamente il nervo acustico in modo elettrico. Sebbene questi dispositivi acustici migliorino significativamente l'intelligibilità del parlato in scenari acustici più semplici, sono ancora poco performanti in scenari da cocktail party.

Gli studi sui potenziali evento-correlati basati sui potenziali evocati uditivi hanno permesso di comprendere l'attenzione uditiva selettiva e l'analisi della scena uditiva, ma sono limitati dall'uso di stimoli semplici e ripetuti che non riflettono gli stimoli uditivi complessi che si verificano in natura. Alcuni studi hanno ampiamente dimostrato che diverse caratteristiche di uno stimolo vocale sono codificate nella corteccia uditiva umana. Ad esempio, Aiken e Picton [28] hanno dimostrato per la prima volta che la corteccia uditiva segue l'involuppo dello stimolo vocale presentato. Inoltre, Mesgarani e Chang [29] hanno dimostrato che anche in uno scenario di cocktail party con due oratori in competizione, dalle risposte corticali è possibile ricostruire uno spettrogramma del parlato che riflette le caratteristiche spettro-temporali del segnale vocale presente. La maggior parte degli studi, tuttavia, si concentra sull'involuppo del parlato, che rappresenta le modulazioni temporali a lenta variazione del segnale vocale, come caratteristica cruciale che viene codificata nei segnali neurali. L'involuppo del parlato è uno degli indizi più importanti per la comprensione del parlato.

L'integrazione dell'AAD in un dispositivo uditivo assistivo come un apparecchio acustico o un impianto cocleare potrebbe portare a un cosiddetto "dispositivo uditivo neuro-steered" in grado di assistere l'utente in uno scenario da cocktail party. Tuttavia, l'AAD basato sull'EEG potrebbe essere utile non solo nel contesto dei dispositivi acustici di assistenza, ma anche, ad esempio, negli auricolari di consumo e in altri dispositivi acustici come le cuffie a cancellazione di rumore e le BCI.

Gli ingredienti principali per avere dispositivi uditivi neuro-guidati sono un blocco per la separazione e l'amplificazione delle sorgenti, un blocco AAD che determina l'altoparlante desiderato in base all'EEG e un blocco di mix che mescola i risultati della separazione degli altoparlanti utilizzando le informazioni sull'attenzione uditiva per potenziare l'oratore/altoparlante assistito e sopprimere gli altri altoparlanti. In questa procedura di miscelazione, gli altri soggetti uditivi e gli altoparlanti non devono essere completamente soppressi, poiché, ad esempio, deve essere ancora possibile per l'utente passare a un altro altoparlante.

Questo argomento è stato inserito in questo elaborato in quanto gli studi relativi all' Auditory Attention Detection dimostrano come sia necessario sviluppare nuove tipologie di elettrodi che permettano di acquisire con la minor invasività e una buona qualità del segnale EEG così da poter sviluppare apparecchi acustici e impianti cocleari neuro-guidati. Infatti, considerando il numero ridotto di elettrodi proposto in questo studio e il loro posizionamento si può pensare di usare questa tecnologia, una volta implementata efficacemente, per fare ricostruzione dell'attenzione uditiva finalizzata alla riabilitazione di persone audiolose. Si tratta quindi di un possibile settore di impiego per elettrodi tattoo a base di ferrite presentati in questo lavoro. [1]

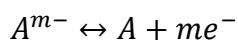
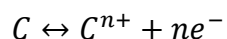
.1.2 L'interfaccia di misura: la pelle

Per poter misurare e registrare biopotenziali che hanno origine nel nostro corpo, si rende necessaria un'interfaccia tra il corpo e l'apparecchiatura elettrica di misura. Questa funzione di interfaccia è svolta dagli elettrodi per biopotenziali. Nella pratica, quando si misurano potenziali, si verifica un passaggio di corrente nel circuito di misura. Pertanto, gli elettrodi per biopotenziali devono consentire il passaggio di corrente tra il corpo e il circuito di misura. A primo impatto questo potrebbe sembrare una funzione elementare da realizzare e che quindi gli elettrodi siano dispositivi relativamente semplici. In realtà, se si considera il problema nel dettaglio, ci si rende conto di come l'elettrodo in realtà svolga una funzione di trasduzione: nel corpo, infatti, la corrente è trasportata da ioni, mentre nell'elettrodo e nei cavi la corrente è trasportata da elettroni. Pertanto, l'elettrodo si comporta come trasduttore che converte una corrente ionica in una corrente elettronica. Questo aspetto introduce un livello di complessità maggiore imponendo dei vincoli sul funzionamento degli elettrodi. Visto e considerato tutto questo, quando si procede con la misurazione di biopotenziali sulla cute bisogna tener conto di ciò che succede all'interfaccia. Tradizionalmente gli elettrodi per biopotenziali vengono posti sulla cute, per rendere la misura più performante e stabile si applica un gel elettrolitico che assieme all'abrasione della cute abbatta l'impedenza elettrodo-cute. Solitamente, quindi, si ha a che fare con due interfacce, la prima tra elettrodo e gel e la seconda tra il gel e la pelle. Per comprendere appieno le finalità di questo studio è utile illustrare il comportamento e le caratteristiche di queste interfacce al fine di comprendere il comportamento degli elettrodi. [2]

.1.2.1 Interfaccia elettrodo-elettrolita

L'interfaccia elettrodo-gel rientra nelle interfacce elettrodo-elettrolita. La caratteristica principale di queste interfacce è che i portatori di carica al loro interno sono di natura diversa: sull'elettrodo abbiamo gli elettroni, i quali – per convenzione – si muovono in direzione opposta rispetto a quella della corrente; nell'elettrolita abbiamo invece i cationi, che si muovono a favore di corrente, e gli anioni, che, come gli elettroni, si muovono in direzione opposta alla corrente. Poiché si tratta di portatori di carica diversi, deve verificarsi un qualche tipo di processo all'interfaccia, affinché possa avvenire il trasferimento di carica da un'interfaccia all'altra. Il processo che avviene all'interfaccia non è altro che una reazione di ossido-riduzione, possibile solo se l'elettrodo contiene atomi dello stesso materiale dei cationi. A seconda della reazione, riduzione o ossidazione, che domina questo processo la corrente sarà diretta o dall'elettrodo alla soluzione o viceversa. Quando la velocità delle reazioni si eguaglia il trasferimento netto di carica è nullo e non si ha passaggio di corrente attraverso

l'interfaccia. Le equazioni mediante le quali si possono descrivere le reazioni chimiche di ossido riduzione che si verificano all'interfaccia sono:



Dove n è la valenza di C (cationi) e m è la valenza di A (anioni). Ovviamente si sta assumendo che l'elettrodo contenga atomi dello stesso materiale dei cationi e che possa verificarsi all'interfaccia una reazione di ossido-riduzione, e quindi, nel caso dell'ossidazione, possa formarsi un catione e uno o più elettroni liberi. Il catione viene liberato nella soluzione elettrolitica, mentre l'elettrone rimane nell'elettrodo come portatore di carica. Sono entrambe reazioni reversibili. Se la velocità di reazione dell'ossidazione uguaglia la velocità di reazione della riduzione, il trasferimento netto di carica è nullo e non si ha passaggio di carica attraverso l'interfaccia elettrodo-elettrolita. Quando a dominare sono le reazioni di ossidazione, la corrente è diretta dall'elettrodo all'elettrolita, viceversa nel caso in cui a dominare sono le reazioni di riduzione, la corrente è in direzione opposta. Una volta messe a contatto le due interfacce ha immediatamente inizio la reazione di ossido-riduzione che va a modificare la concentrazione locale di cationi, e di conseguenza anche degli anioni nella soluzione in prossimità dell'elettrodo. Alla fine del processo si ottiene che all'interfaccia non viene più garantita la neutralità di carica e la soluzione nelle vicinanze dell'elettrodo risulta essere ad un potenziale elettrico differente rispetto al resto della soluzione, questo potenziale è noto con il nome di potenziale di semicella. Il valore del potenziale di semicella dipende dal metallo utilizzato, dalla concentrazione dei suoi ioni in soluzione, dalla temperatura e da altri parametri secondari. La conoscenza di questo parametro è fondamentale per comprendere il comportamento degli elettrodi per biopotenziali.[15]

In pratica, all'interfaccia metallo-elettrolita si ha a che fare con una separazione di cariche che porta alla formazione di un doppio strato elettrico: cariche di un tipo si accumulano sul metallo e cariche di tipo opposto sono distribuite nella soluzione nelle immediate vicinanze del metallo, generando un'interfaccia capacitiva detta anche polarizzabile. Questo doppio strato di cariche è responsabile del potenziale di semicella. Se le cariche nel metallo, visto il loro ridotto ingombro, possono muoversi liberamente e accumularsi in maniera massiccia sull'interfaccia, la situazione per quanto riguarda la soluzione è più complessa. Secondo il modello attualmente adottato, quello introdotto da Grahame, che completa i modelli precedenti di Helmholtz e di Gouy-Chapman, nella soluzione avremo un accumulo di carica.

Gli ioni avendo un ingombro maggiore rispetto agli elettroni comporta che la carica in soluzione sia distribuita in tre strati:

1. Nel primo strato, noto col nome di strato interno di Helmholtz, o IHP dall'inglese Inner Helmholtz Plane, troviamo gli ioni di piccole dimensioni e i dipoli d'acqua.
2. Nel secondo strato invece, noto col nome di strato esterno di Helmholtz, o OHP dall'inglese Outer Helmholtz Plane, troviamo gli ioni idratati che per via del maggiore ingombro non riescono ad avvicinarsi oltre.
3. Il terzo strato, noto col nome di strato diffuso o strato di Gouy-Chapman, contiene la rimanente carica presente nel bulk della soluzione e provvede al mantenimento dell'equilibrio dinamico permettendo il continuo ricambio ionico all'interfaccia.

I primi due strati sono quelli che maggiormente contribuiscono al bilanciamento della carica tra soluzione e metallo.

.1.2.2 Interfaccia elettrodo-elettrolita/pelle

Ora che è stata esaminata l'interfaccia elettrodo-elettrolita si può procedere con l'esaminare l'interfaccia tra elettrodo-elettrolita e pelle. Per comprendere appieno cosa succede in quest'interfaccia introduciamo brevemente quella che è la struttura della pelle (figura 12).

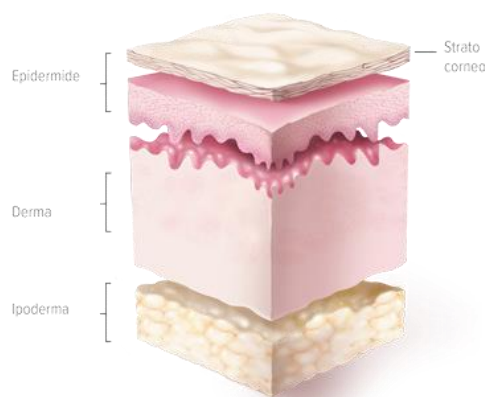


Figura 11 struttura a strati della pelle[82].

La pelle, detta più correttamente cute, è lo strato più esterno dell'apparato tegumentario. È formata da tre strati principali.

L'epidermide è lo strato più esterno, quello con maggiore rilevanza per quanto riguarda l'interfaccia con l'elettrodo, a sua volta è costituito da tre sotto-strati e si rigenera in continuazione. Nell'epidermide le cellule si moltiplicano e crescono continuamente, a partire dal sotto strato più profondo, detto strato germinativo, o basale e sono spinte verso gli strati superiori dalle nuove cellule in formazione. Quando le cellule iniziano a morire degradando

in strati piatti di materiale cheratinico si muovono verso l'esterno e vanno a costituire lo strato corneo di materiale 'morto' sulla superficie della pelle. Dunque, lo strato più esterno dell'epidermide è formato da cellule morte che avranno proprietà elettriche differenti rispetto ai tessuti viventi.

Gli altri due strati sono il derma e lo strato sottocutaneo, noto come ipoderma, nei quali sono presenti vasi sanguigni, ghiandole, dotti sudoripari e follicoli piliferi. Questi sono simili agli altri tessuti corporei e non modificano le caratteristiche elettriche della pelle, fatta eccezione per le ghiandole sudoripare. Nella figura di seguito riportata (figura 13) è rappresentato il circuito equivalente delle interfacce elettrodo-gel-epidermide, dove la resistenza R_s è associata agli effetti di interfaccia tra gel e pelle.

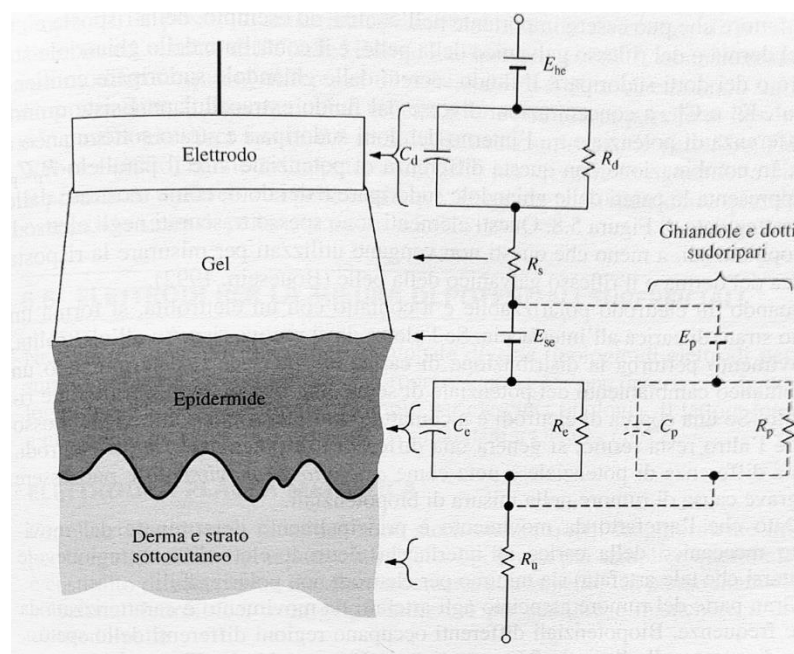


Figura 12 schema elettrico dell'interfaccia di misura con elettrodi commerciali e gel elettrolitico[15].

È possibile considerare lo strato corneo dell'epidermide come una membrana semipermeabile agli ioni, di conseguenza se le concentrazioni ioniche ai due lati della membrana sono diverse, sarà presente una differenza di potenziale E_{se} data dall'equazione di Nerst. All'epidermide è associata un'impedenza elettrica, rappresentata con un parallelo RC. Il derma e gli strati sottocutanei hanno tipicamente un comportamento resistivo. Si osservi che, se gli effetti dello strato corneo vengono ridotti, l'elettrodo risulta essere più stabile. Un possibile modo per neutralizzare tali effetti è eliminare lo strato corneo nella porzione di pelle sottostante l'elettrodo. La rimozione può essere eseguita in vari modi (sfregamento con un panno imbevuto in acetone, utilizzo di carta abrasiva, etc.), in ogni caso il risultato è l'eliminazione di E_{se} , C_e e R_e . Il risultato è l'incremento della stabilità del segnale [15].

.1.3 Gold standard e lo stato dell'arte degli elettrodi per EEG

Il punto di partenza da cui nasce questo lavoro, come già accennato nei paragrafi precedenti, riguarda gli aspetti da curare per rendere la tecnologia degli elettrodi per biopotenziali, nella fattispecie dei segnali encefalici, una tecnologia ancor più all'avanguardia relativamente al comfort e all'efficacia dell'interfaccia di misura. Prima di affrontare le problematiche su cui intervenire e quali sono le nuove tecnologie su cui si sta lavorando è giusto illustrare le tecnologie ad oggi utilizzate.

Per ottenere una rappresentazione spazialmente distribuita dell'attività elettrica cerebrale, il segnale EEG viene registrato utilizzando specifici elettrodi disposti in una pluralità di posizioni sullo scalpo, secondo lo standard internazionale riconosciuto precedentemente introdotto.

Gli elettrodi utilizzati per registrare l'EEG devono essere stabilmente applicati allo scalpo e devono essere il più possibile immuni ad interferenze esterne. Essi consentono di convertire i segnali elettrici neurali da un mezzo a conduzione ionica (il tessuto cerebrale) ad un mezzo a conduzione elettronica (il conduttore metallico). La banda frequenziale di maggiore interesse clinico di tali segnali è limitata a 70 Hz. Le tipologie di elettrodo, per misure non invasive, più comuni sono tre e se ne può vedere un esempio in figura 14:

1. elettrodi a disco;
2. elettrodi a coppetta;
3. elettrodi tenuti fissi mediante cuffie;



Figura 13 a) elettrodi a disco[84] b) elettrodi a coppetta [85] c) cuffia per EEG[86]

Gli elettrodi a disco possono essere costituiti di acciaio inossidabile, stagno, oro o argento rivestito di cloruro d'argento (processo che rende gli elettrodi relativamente non polarizzabili).

Hanno un diametro di circa 10mm e generalmente sono pressofusi con il cavetto, diventando così un corpo unico.

Gli elettrodi a coppetta sono generalmente in oro o in argento clorurato, a forma di piccola coppa, avente un diametro compreso tra 0,5 e 1 cm. Sono saldati direttamente al filo conduttore e dotati di un foro centrale che permette al gel in eccesso di fuoriuscire durante il loro posizionamento. Vengono generalmente utilizzati in caso di registrazioni prolungate dell'EEG, come nel caso di utilizzo di Holter-EEG o registrazioni polisonnografiche, e vengono fissati allo scalpo mediante pasta conduttiva adesiva. Questa configurazione garantisce un buon contatto degli elettrodi con la cute, anche in caso di bruschi movimenti.

Gli elettrodi tenuti fissi mediante cuffia sono in argento clorurato, con placche del diametro di circa 0,5-1 cm e tenuti fissi allo scalpo mediante una cuffia in lattice o plastica, regolabile e adattabile di volta in volta secondo le misure di ogni singolo scalpo. Ogni elettrodo sulla cuffia presenta un foro centrale attraverso il quale, mediante una siringa con ago a punta smussata, viene inserito il gel conduttivo per assicurare una bassa impedenza di elettrodo. Essendo gli elettrodi fissati ad una calotta il loro posizionamento è più semplice, veloce e altamente riproducibile. Inoltre, il montaggio è più confortevole per il soggetto, anche se essendo scarsamente modificabile potrebbe essere fonte di artefatti.[2]

Vi sono poi altre tipologie di elettrodi per EEG come gli aghi ipodermici, naso-faringei, array di elettrodi subdurali e altri ancora ma questi essendo invasivi e non essendo usati per l'EEG di superficie non sono stati approfonditi in questo lavoro.

Quando si procede ad una qualsiasi misurazione EEG si deve per prima cosa localizzare i siti per il monitoraggio elettrico. Una volta individuati, se si stanno usando elettrodi commerciali, si deve procedere con il trattamento della cute, ossia rimuovere lo strato corneo, ossia lo strato più esterno della pelle. Lo strato corneo viene rimosso strofinando sulla pelle una pasta abrasiva, questo passaggio ha come fine quello di ridurre l'impedenza della pelle fino a valori accettabili. Oltre all'abrasione dello strato corneo si è soliti applicare un gel elettrolitico che faciliti la trasduzione delle correnti ioniche che si muovono attraverso i tessuti cerebrali e il liquido cerebrospinale; quindi, vengono captate sulla cute le differenze di potenziale generate da queste correnti ioniche.

Un importante inconveniente di queste acquisizioni è il fastidio arrecato al soggetto in esame. Basti pensare alla sensazione lasciata dal gel elettrolitico, che pur non essendo nocivi o invasivi sono comunque prodotti appiccicosi che sporcano i capelli e il cuoio capelluto, oltre agli arrossamenti dovuti all'abrasione dello strato corneo. Inoltre, è necessario un tempo d'attesa

tale da far raggiungere valori accettabili all'impedenza, Se infatti dovessimo utilizzare una quantità massiccia di gel per far diminuire questo lasso di tempo si rischierebbe di incorrere in ponti elettrici tra gli elettrodi inficiando quindi la misura, senza comunque risolvere il problema del fastidio arrecato al soggetto in esame.



Figura 14 elettrodi commerciali per EEG, pasta abrasiva e gel elettrolitico, necessari per effettuare misure con le strumentazioni attuali.

Ma questi non sono gli unici problemi. Infatti, una volta raggiunto il livello di impedenza accettabile il gel inizia a seccarsi, causando la scomparsa delle proprietà trasduttive. Questo fattore rende gli elettrodi attualmente in commercio inadatti per misure a lungo termine.

Viste queste problematiche, negli ultimi decenni, sono stati studiati diversi approcci per sviluppare elettrodi basati sulle tecnologie differenti che non risentano dei problemi causati dal gel: ne sono un esempio gli elettrodi “a secco” dry. Questi approcci verranno poi introdotti nei paragrafi successivi. [5]

.1.4 Ultimi sviluppi e nuovi approcci

.1.4.1 Elettrodi asciutti o “dry”

Nei paragrafi precedenti abbiamo visto che la comunità scientifica sta già lavorando per eliminare quelle che sono le principali problematiche degli elettrodi per EEG “umidi”. Una possibile soluzione, in parte già impiegata, consiste nei cosiddetti “dry electrodes”, ossia elettrodi asciutti.

Sono diversi gli studi che negli ultimi decenni si sono dedicati allo sviluppo e allo studio di elettrodi dry per biopotenziali [16]-[20]. In tutti questi studi è importante che i sistemi sviluppati vadano confrontati con i più moderni sistemi di misurazione di biopotenziali comunemente usati nelle applicazioni cliniche o di ricerca. Questi studi evidenziano un elevato livello di correlazione tra gli elettrodi a secco e quelli commerciali, dimostrando così l'esistenza di un'alternativa ai comuni elettrodi per biopotenziali.

Per quanto riguarda i sistemi EEG, la comparazione tra diverse tecnologie risulta più complicata, in quanto una registrazione delle EEG non può essere riprodotta in diverse sessioni di registrazione in quanto nella misurazione sono coinvolti moltissimi parametri. Solitamente per questo tipo di valutazione si procede per confronto con uno o più sistemi e lo si può fare con due approcci diversi. Un primo metodo, noto come metodo parallelo, prevede che gli elettrodi da testare e quelli di riferimento siano posizionati in posizioni adiacenti e i segnali vengano acquisiti simultaneamente. Il secondo approccio, detto metodo seriale, prevede che le misure ottenute dal sistema da testare e il riferimento siano acquisite prima da uno dei sistemi e poi di seguito dagli altri.

Gli elettrodi dry come alternativa all'elettrodo convenzionale in Ag / AgCl (Argento/ Cloruro d'Argento) per EEG sono stati proposti in diversi studi. Sono stati sviluppati molti tipi diversi di elettrodi a secco, come elettrodi capacitivi [24], elettrodi micro-spike [25], elettrodi polimerici conduttivi flessibili [26].

Tutte queste alternative presentano alcune caratteristiche tali da rendere la misura o non adeguata agli standard clinici o comunque non in grado di migliorare a pieno il confort di misura. Gli elettrodi capacitivi, ad esempio, non solo presentano un volume maggiore rispetto ad altre soluzioni presenti in letteratura, ma risultano inoltre molto sensibili agli artefatti di movimento. Gli elettrodi con array di micro-punte potrebbero danneggiare la cute dell'utente e quindi arrecare fastidio al soggetto studiato. Per quanto riguarda gli elettrodi flessibili, questi hanno la caratteristica di conformarsi molto bene alla pelle, anche se, a seconda dei materiali

utilizzati si corre il rischio che la conduttività non sia sufficiente, il che si tradurrebbe in un'elevata impedenza di contatto che inficerebbe la misura [27].

A seguito di questa breve introduzione sono chiare le caratteristiche che un elettrodo dry dovrebbe avere. Inoltre, risulta evidente come ci sia ancora del lavoro da fare per rendere questo tipo di tecnologia al pari degli elettrodi commerciali.

Nel presente lavoro viene presentato un nuovo elettrodo dry, flessibile e conformabile al fine di superare gli inconvenienti sia degli elettrodi tradizionali che di quelli dry sviluppati in questi anni.

Gli elettrodi flessibili a film sottile sono infatti capaci di conformarsi perfettamente all'epidermide visto il proprio spessore. L'elettrodo potrebbe essere utilizzato per la registrazione di biopotenziali nel lungo periodo, dal momento che l'utente non avverte la presenza dell'elettrodo.

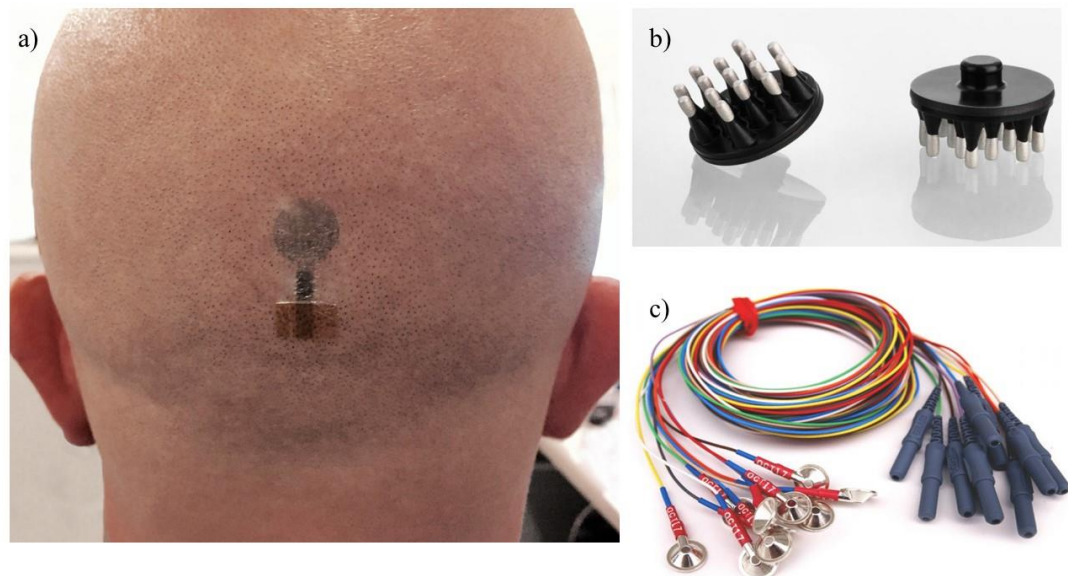


Figura 15 esempi di alcune tipologie di elettrodi per EEG a confronto: a) elettrodi ultrasottili basati sulla tecnologia della epidermal electronics[45]. B) elettrodi micro-spike soft dry. C) comuni elettrodi per EEG in Ag/AgCl.

.1.4.2 Soft electronics o elettronica morbida

Uno degli elementi che sicuramente vanno migliorati nelle tecnologie dry, come appena introdotto, è sicuramente la conformabilità, ossia la capacità di conformarsi, adattarsi ad una superficie. Per superare questo limite è importante integrare le tecnologie dry con le tecnologie della "soft electronics".

L'elettronica morbida, nota come "soft electronics" in inglese, rappresenta un ambito di ricerca innovativo che si propone di integrare componenti e dispositivi elettronici su superfici e strutture tridimensionali non rigide e non planari. Questo campo ha conosciuto una crescente attenzione negli ultimi anni, spinto dalla richiesta di sistemi elettronici portatili che possano adattarsi con facilità e seguirci ovunque, colmando il divario tra biologia ed elettronica. Le potenziali applicazioni spaziano dall'elettronica indossabile all'interfaccia uomo-macchina, dai sensori epidermici per la raccolta di dati biologici ai sistemi di monitoraggio sanitario personale. La conformabilità di un materiale riveste un ruolo fondamentale in questo ambito ed è strettamente correlata alla sua flessibilità (rappresentata dal parametro "bending stiffness" EI , che indica quanto il materiale si pieghi rispetto al substrato sottostante). Tale conformabilità dipende principalmente dal modulo di Young del materiale e ha una dipendenza cubica dallo spessore del materiale stesso, come indicato nell'equazione

$$EI = E_M w_M t_M \left(\frac{1}{3} t_M^2 + t_m n + n^2 \right)$$

dove E_M rappresenta il modulo di Young del materiale, laminato su un generico substrato, mentre w_M , t_M e n rappresentano la larghezza, lo spessore e la distanza dall'asse naturale del materiale.

Un approccio per ottenere elettronica conformabile è quello di sviluppare materiali elettronici con basso modulo di Young, intrinsecamente morbidi ed estensibili, come ad esempio semiconduttori organici, polimeri conduttivi, e substrati morbidi.

L'utilizzo di substrati ultrasottili è uno dei metodi più efficaci per ottenere la piena conformabilità, in quanto riduce la rigidità della struttura e favorisce l'adesione alle superfici desiderate. Questo perché la deformazione indotta sulla superficie di un foglio, piegandolo fino a un certo raggio di curvatura, è direttamente proporzionale allo spessore del foglio stesso. Inoltre, riducendo lo spessore, diminuisce drasticamente il "bending stiffness", la grandezza fisica più rilevante per la conformabilità, poiché è proporzionale alla potenza cubica dello spessore. È interessante notare che, al di sotto di una certa soglia di spessore, determinata dai materiali coinvolti e dalle caratteristiche del substrato, i materiali sottili possono aderire

spontaneamente alle superfici grazie a interazioni fisiche come le forze dispersive di London e le interazioni di Van Der Waals, permettendo il contatto intimo tra tali film e praticamente qualsiasi superficie, compresa la pelle. [30]

Come introdotto in questo paragrafo, uno dei principali campi in cui è attiva la ricerca dell'elettronica conformabile è quello legato al monitoraggio di biopotenziali. Diversi gruppi di ricerca hanno sviluppato e proposto diverse soluzioni per vari segnali fisiologici. Come, ad esempio, i sistemi di monitoraggio flessibili per l'elettromiografia di superficie (sEMG). Yohufan Hu e colleghi hanno proposto un dispositivo che consiste in un circuito stampato flessibile sviluppato su un substrato ultrasottile conformabile che permette la registrazione in tempo reale ad alta fedeltà dell'attività e dell'affaticamento muscolare [31]. Yohufan Hu e colleghi hanno proposto un dispositivo elettronico trasferibile su pelle come se fosse un tatuaggio temporaneo (trasferello) (e-tattoo) sottile, estensibile e leggero, in grado di registrare un rilevamento elettromeccanico a doppia modalità, ovvero segnali cardiaci bioelettrici tramite elettrocardiografia (ECG) e segnali cardiaci meccanici mediante sismocardiografia (SCG) [32]. Oltre a sensori per biopotenziali in letteratura troviamo diversi studi che lavorano con l'elettronica conformabile per ottenere sensori sottili di pressione, tatto e deformazione con diversi meccanismi di trasduzione. L'elettronica conformabile inoltre permette pure l'implementazione di attuatori ultrasottili.

Inoltre, con i recenti progressi nelle tecnologie biomediche, nei circuiti integrati, nei sensori e nelle tecniche di analisi dei dati hanno accelerato lo sviluppo di tecnologie indossabili per applicazioni di telemedicina e medicina personalizzata. In virtù di questo è stato necessario ragionare, progettare e implementare dispositivi che fossero conformabili appunto. Vediamo ora nel dettaglio le due famiglie dell'elettronica conformabile di maggior interesse per questo studio: l'elettronica indossabile e l'elettronica epidermica.

.1.4.2.1 Elettronica indossabile: elettrodi tessili

Per superare le problematiche degli elettrodi commerciali e quelle relative alla dry electronics, cercando di garantire comunque la maggiore conformabilità possibile un primo approccio è stato quello dell'elettronica indossabile, in inglese wearable electronics. La wearable electronics prevede l'implementazione di sistemi elettronici sia su oggetti che solitamente portiamo addosso, come ad esempio gli orologi, ma non solo, anche su tessuti al fine di ottenere tessuti "intelligenti", in inglese e-textiles. Questi sono tessuti che presentano componenti elettroniche e interconnessioni intrecciate al loro interno, presentando flessibilità fisica e dimensioni tipiche che non possono essere ottenute con altre tecniche di produzione elettronica esistenti. I componenti e le interconnessioni sono intrinseci al tessuto e quindi sono meno visibili. Grazie a questa tecnologia si sono ottenuti importanti miglioramenti, in quanto presenta flessibilità e spessori che con le tecniche di produzione elettronica esistenti non sarebbero possibili. Il fine ultimo della wearable electronics è quello di riuscire a far integrare i futuri sistemi elettronici con i nostri outfit quotidiani, garantendo dal punto di vista clinico la possibilità di acquisire dati nella quotidianità e di concretizzare l'integrazione di certe tecnologie nella nostra vita di tutti i giorni.

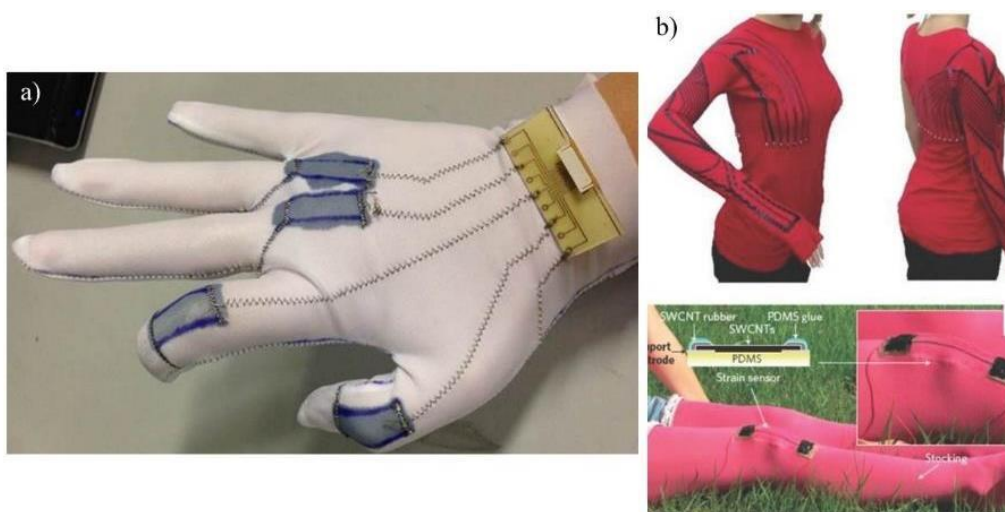


Figura 16 alcuni esempi di elettronica indossabile. A) sensore di deformazione integrati in un guanto per il rilevamento del movimento umano. B) sensore di deformazione in nanotubi di carbonio per il rilevamento del movimento umano [37].

Per la fabbricazione di e-textiles vengono incorporati nella struttura tessile i diversi materiali e componenti necessari a rendere il tessuto "intelligente". A tal fine vengono sfruttate diverse tecniche di produzione tessile, come il ricamo, il cucito, la tessitura, la filatura, la laminazione, la stampa e i trattamenti chimici, sempre presentando massima cura nella scelta dei materiali da impiegare [33]. A seguito di diversi studi si è notato però che questo tipo di

soluzione è più adatta per altri tipi di misura, quali per esempio l'EMG. Infatti, per misure di EEG è richiesto un certo livello di adesione e quindi la wearable electronics non costituisce la soluzione più efficiente [34], [35].

L'altro approccio adoperato con l'obiettivo di risolvere la questione della perfetta conformabilità con la cute, necessaria per registrare l'EEG, è quello della Epidermal Electronics. Questa tecnica di sviluppo è stata introdotta dal prof. John A. Rogers et al. nel 2011 con la pubblicazione dell'articolo "Epidermal Electronics" [36].

.1.4.2.2 Elettronica epidermica: elettrodi tatuabili

L'approccio proposto da Rogers prevede che gli elettrodi, l'elettronica, il sensore e tutti quei componenti che possono risultare utili, vengano incorporati in membrane ultrasottili ed estendibili tali da essere impercettibili all'utente. I sistemi presentati da Rogers et al. sono noti ufficialmente con il nome di sistemi elettronici epidermici (EES). Il principio che si vuole sfruttare è il medesimo dei tatuaggi temporanei, i quali rimangono adesi grazie alle forze di adesione note come forze di van der Waals.

Al fine di ottenere un EES vanno presi in considerazione diversi requisiti, primi fra tutti quelli strutturali. Infatti, affinché il substrato sia conformabile serve sviluppare wafer di materiali abbastanza sottili in quanto, come già introdotto, la conformabilità dipende cubicamente dallo spessore del materiale. Perciò se si vuole realizzare elettronica conformabile è importante che sia i dispositivi che le interconnessioni abbiano layout ultrasottili. Una delle più importanti innovazioni apportate da Rogers è legato al design delle parti attive degli EES. infatti, è stato dimostrato che per realizzarle serve implementarle sotto forma di nanonastri e piste a serpentina.

Il risultato che otteniamo è un sistema ad alte prestazioni, composto da strati di metalli, polimeri e semiconduttori in grado di offrire risposte elastiche reversibili a grandi deformazioni (<150 kPa), resistenza agli stress, rigidità alla flessione (<1 nN m), densità di massa areale (<3.8 mg/cm²) ed elevata conformabilità. Per quanto riguarda le dimensioni si tratta di ordini di grandezza inferiori a quelli solitamente associati all'elettronica convenzionale o anche alle tecnologie recentemente sviluppate, come la succitata *wearable electronics*. I circuiti "tattoo" raggiungono spessori al massimo di decine di micron.

Questi circuiti integrati incorporano dispositivi attivi e passivi. Il circuito a sua volta è incorporato in un materiale polimerico, simile al silicone. L'elastomero utilizzato ha un'elasticità e un comportamento simile a quello della pelle. Rogers riferisce come le rilevazioni ottenute mediante sistemi epidermici forniscano misure affidabili comparabili a quelle ottenute con le tecnologie convenzionali. Inoltre, la scelta di materiali biocompatibili garantisce un'elevata compatibilità tra il dispositivo e il tessuto con cui viene contattato. Sono state testate anche condizioni di misura e superfici in cui i sensori tradizionali risultavano poco efficaci e si è registrato come i sistemi ultrasottili risultino maggiormente performanti rispetto al riferimento. Si è visto inoltre come questa soluzione permetta un monitoraggio dei diversi biopotenziali minimamente invasivo, requisito fondamentale per lo

studio proposto ma non solo, anche per le interazioni uomo-macchina e tutti quei campi in cui serve rilevare in maniera non invasiva dati fisiologici da un soggetto.

Col tempo si sono sviluppate, a partire appunto dalla sensazionale pubblicazione di Rogers e del suo staff, tutta una serie di studi che hanno contribuito nel tempo all'evoluzione di questa tecnologia. Ad esempio, si sono studiati diverse tipologie di materiali: conduttori, come il grafene [40], [52]-[54], [56], [60]; dielettrici, come il polidimetilsilossano (PDMS) [51] [57] [58] o il Parylene [27] [46]-[49] [61]; e semiconduttori, come il PEDOT:PSS (poly(3,4-ethylenedioxythiophene) polystyrene sulfonate) [45] [55] [62] [64] o i nanotubi di carbonio [37] [57] [58] [59]. Ad essere studiati sono stati pure i materiali su cui sviluppare questi film, molto interessante è l'impiego come substrato della carta da tattoo che permette di sviluppare il film su un layer di etilcellulosa [42] [44] [45] [55] [64]. Questi lavori hanno portato diversi contributi, efficientandone la struttura e rendendola sempre più adatta e vicina a quelle che sono le esigenze necessarie per rendere questa tecnologia appropriata anche al di fuori di ambienti di ricerca.

A tal proposito sono interessanti i lavori presentati da Greco e il suo gruppo di ricerca che ha sviluppato nanofilm a base di PEDOT:PSS, un polimero coniugato conduttivo, biocompatibile e solubile in acqua. Le sue qualità permettono di produrre film ultra sottili, conformabili, autoportanti e flessibili, mediante tecniche di microfabbricazione a basso costo, senza contare il fatto che è un'alternativa economica e biocompatibile per sviluppare film ultrasottili [55] [62] [64]

Altri lavori si sono focalizzati sull'efficientare questa tecnologia per particolari fini, come ad esempio lo sviluppo di sensori per la misurazione di enzimi e sostanze rilevabili sulla cute [41], per misurare e valutare il pH della pelle [42] o ancora elettrodi per biopotenziali (ECG, sEMG, EEG) [43]-[49].

Per ottenere film ultrasottili capaci di integrare funzionalità tipiche dell'elettronica si possono combinare diverse tecniche di produzione, come la deposizione chimica a vapore (CVD) [49] [52] [54] [57] [60] [61], lo spin coating [45] [49], la fotolitografia [43] [49] [60], la serigrafia [44], la stampa a getto d'inchiostro [45] [55], lo spray coating e l'evaporazione termica nel vuoto [46]; combinate con processi utili per funzionalizzare le superfici come la funzionalizzazione al plasma ossigeno [49]. questi sviluppi hanno permesso una crescita importante di questo ambito, apportando contributi significativi.

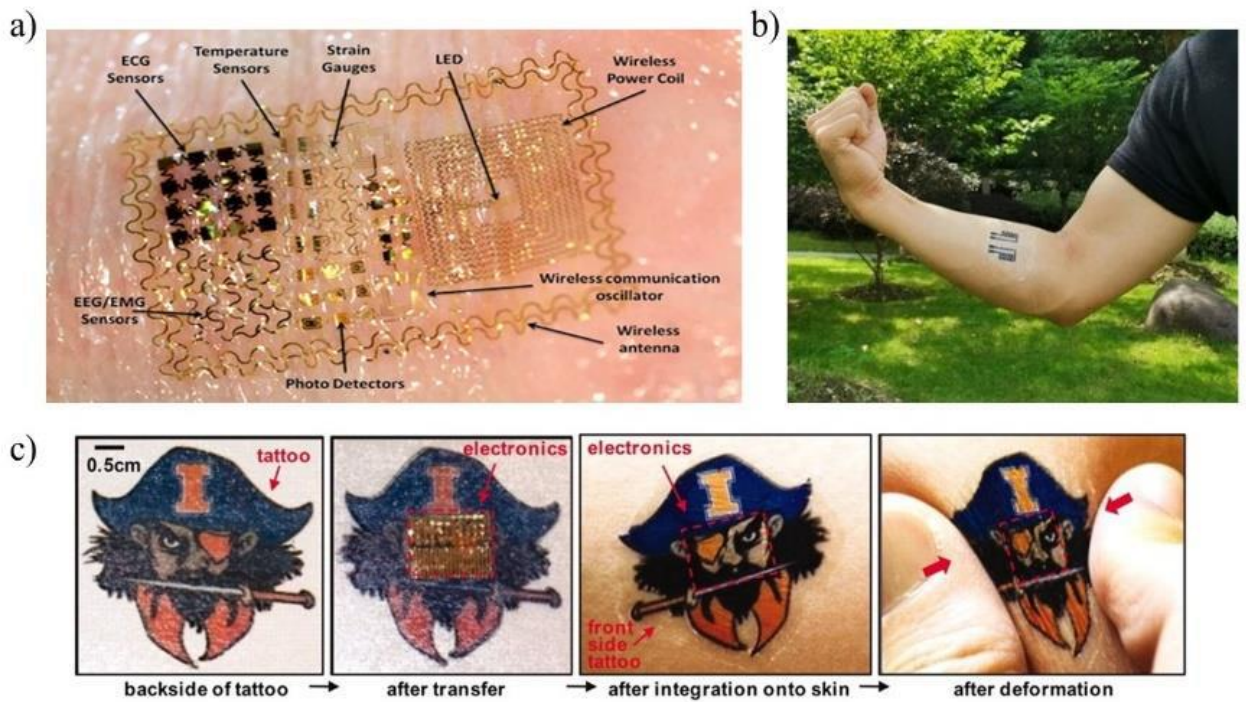


Figura 17 diversi esempi di applicazioni dell'epidermal electronics. A) ees al cui interno sono contenute diverse tecnologie come sensori di temperatura, sensori per la rilevazione dell'attività cardiaca e muscolare ecc. B) ees con funzione di strain gauges posto sull'avambraccio. C) elettrodo tattoo su carta, su pelle e a seguito di deformazioni [36].

Le principali problematiche degli EES sono dovute al distaccamento del sistema dalla pelle a seguito delle sollecitazioni a cui è sottoposto il sistema. Solitamente il distacco avviene se sono presenti dei vuoti interfacciali lungo i bordi o nelle regioni centrali dei EES. Al fine di evitare questi disagi è necessario prestare grande attenzione nella fase di applicazione. Per cercare di porre rimedio a questo aspetto si studiano design del sistema, con spessori ridotti e materiali caratterizzati da moduli elastici bassi, al fine di prevenire le deformazioni indotte dall'energia elastica, resa minima proprio grazie alle scelte di design.

Le sollecitazioni, soprattutto quelle indotte da altre parti del circuito come le interconnessioni, rimangono comunque il principale ostacolo per lo sviluppo di questa tecnologia.

.1.4.2.3 Problematiche dei nuovi approcci: le interconnessioni

Abbiamo visto come gli elettrodi dry, ultrasottili e conformabili si candidano ad essere una valida alternativa agli elettrodi commerciali, infatti, presentano tutta una serie di vantaggi. Questi sistemi non necessitano dell'applicazione del gel elettrolitico per eseguire una misurazione, garantendo così un maggiore confort di misura per il soggetto studiato. Inoltre, gli spessori minimi in combinazione con materiali polimerici biocompatibili tipici dall'elettronica epidermica permettono di avere sensori con la piena conformazione con la cute garantendo una buona interfaccia di misura, permettono di effettuare misure durature

nel tempo e, il tutto, senza nessun meccanismo per fissare il sensore, in quanto, come già introdotto, è capace di rimanere adeso alla pelle mediante le sole forze di van der Waals.[54]-[60] Oltre ai vantaggi appena riassunti, vi sono alcune problematiche che non permettono ancora a queste tecnologie di essere messe sul mercato, tra queste, quella più stimolante e impegnativa è sicuramente la problematica introdotta a fine del paragrafo precedente legata alle sollecitazioni indotte dalle interconnessioni.

Le interconnessioni sono indispensabili come percorso di comunicazione del segnale tra i sensori e i sistemi di elaborazione. Per questo numerosi studi propongono nuovi metodi e approcci per connettere il sensore all'elettronica di elaborazione così da superare le difficoltà nell'interfacciare i sistemi ultrasottili, tatuabili con i circuiti stampati e le interconnessioni tradizionali. [51]-[53].

Solitamente le interconnessioni sono composte da fili, con nucleo multi-conduttore e uno spesso strato di rivestimento che risultano essere, rispetto ai sistemi ultrasottili, pesanti, non deformabili e non adesivi. A seguito del collegamento con l'elettronica tradizionale può verificarsi il disallineamento meccanico tra il film e il connettore, deformazioni del film, delaminazione del film dalla pelle, arrivando anche sino alla rottura del film se la sollecitazione è sufficiente.

La rottura del film ultrasottile, o anche solo il disallineamento rispetto ai cavi, è dovuta al fatto che i film ultrasottili e l'elettronica tradizionale hanno bending stiffness diversi, e quindi rispondono alle sollecitazioni in maniera diversa. Se il film grazie al suo spessore minimo è capace di conformarsi con la cute, rimanendo adeso e accompagnando la pelle nei suoi movimenti lo stesso non vale per le interconnessioni e l'elettronica tradizionale, che possiede una sua rigidità e un suo spessore che non gli permettono di conformarsi e fa sì che alcune forze, dovute magari a movimenti del soggetto studiato, possano essere trasmesse dalle interconnessioni sino all'interfaccia con il substrato ultrasottile, comportando quelle sollecitazioni che possono rompere, disallineare o delaminare il substrato dalla pelle. Ovviamente per dei dispositivi che si propongono di fare misure a lungo termine, in condizioni di vita quotidiana, riducendo le precauzioni da prendere per eseguire la misura, questa problematica non può essere trascurata. Per questo risolvere il problema legato alle interconnessioni è una delle sfide più importanti e avvincenti per la epidermal electronics.

In questo lavoro si è cercato di superare questa problematica sviluppando film funzionali ultrasottili che possono essere facilmente contattati utilizzando connettori magnetici. Gli elettrodi proposti in questo progetto, infatti, sono a base di polvere di ferrite, che oltre

all'essere economica ha ottime proprietà magnetiche, e una soluzione conduttiva a base di PEDOT:PSS, glicole etilenico e i DES (Deep Eutectic Solvents), questi ultimi utilizzati per migliorare la conducibilità ionica del PEDOT:PSS. L'idea alla base di questo lavoro è di sviluppare elettrodi per EEG dry, ultrasottili, conformabili, applicabili come tatuaggi temporanei a base di materiali atossici, biocompatibili, che possono coniugarsi con l'elettronica di misura tramite connettori magnetici che si attaccano con semplicità e quasi autonomamente all'elettrodo grazie all'area di interconnessione che contiene la ferrite. L'obiettivo è quindi sviluppare un film biocompatibile per registrare biopotenziali che si connette facilmente all'elettronica di misura riducendo il rischio di rompere il substrato per via delle sollecitazioni indotte.

.1.4.2.4 Elettrodi ultrasottili tatuabili ferromagnetici in PEDOT:PSS

Fino ad ora abbiamo introdotto quelle che sono le problematiche degli elettrodi pre-gellati commerciali, abbiamo poi visto diverse soluzioni alternative a questi che consistono in elettrodi dry, ultrasottili, conformabili e biocompatibili. Purtroppo, queste soluzioni presentano ancora alcune problematiche che non gli consentono di rimpiazzare gli elettrodi commerciali.

Nel paragrafo appena concluso, abbiamo affrontato quella che è la problematica principale di queste nuove tecnologie, ossia l'interfaccia con le interconnessioni per la registrazione e l'analisi del segnale. È stato inoltre introdotto l'obiettivo di questo studio che è quello di proporre una possibile soluzione a questa problematica; quella di sviluppare elettrodi ferromagnetici che possono essere contattati utilizzando connettori magnetici.

Si possono trovare in letteratura alcuni articoli che riportano substrati che si connettono magneticamente alle interconnessioni, proponendo una valida soluzione alla problematica sopracitata.

A riguardo tra i primi a proporre un'interessante soluzione che integrasse la forza magnetica vi è il gruppo di ricerca guidata da Jang che nel 2016 propone un primo dispositivo ultrasottile conformabile ferromagnetico ponendosi come obiettivo quello di superare il problema legato alle interconnessioni [63]. Un altro esempio che sfrutta interconnessioni magnetiche è il lavoro di F.Greco e V. Mattoli e il loro gruppo che hanno proposto degli elettrodi conformabili, ultrasottili a base di PEDOT:PSS, che sfrutta come substrato non convenzionale la carta per tatuaggi per il monitoraggio in tempo reale della respirazione attraverso misurazioni dell'impedenza transtoracica, il tutto dotato di interconnessione magnetica con l'elettronica standard [64]. Infine, riportiamo il lavoro svolto da A. Spanu et

al. che nel 2022 hanno pubblicato un articolo dal titolo “Epidermal Electrodes with Ferrimagnetic/Conductive Properties for Biopotential Recordings” [50]. In questo lavoro hanno evidenziato, prima, alcuni limiti dei lavori sopracitati per poi presentare un elettrodo per biopotenziali (nello specifico l’ECG) costituito da un film sottile composto basato sulla combinazione del polimero conduttivo PEDOT:PSS e polvere ferrimagnetica che si propone di superare quelle che sono le problematiche riscontrate.

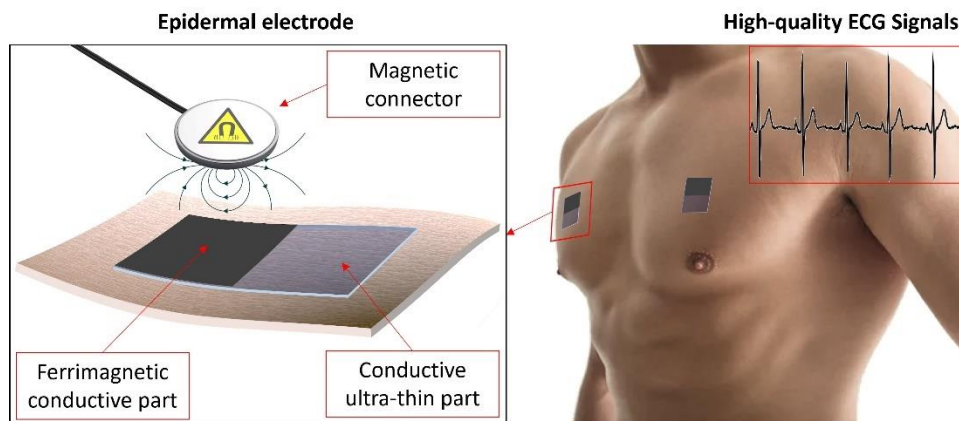


Figura 18 Abstract grafico dell'articolo pubblicato da Spanu et al [50].

La tecnologia proposta da Spanu et al. consente lo sviluppo relativamente semplice di elettrodi a basso costo, che possono essere collegati all'elettronica di misura tramite connettori magnetici. Questi elettrodi presentano spessori contenuti (circa 30 μm per la parte ferrimagnetica-conduttiva di un elettrodo di 9 layer) e non richiedono l'uso di connettori esterni per il collegamento. Tuttavia, è importante notare che il processo di produzione non è facilmente scalabile. Inoltre, sebbene il PVA sia essenziale per la realizzazione di questi elettrodi, il suo impiego è limitato al fine di non compromettere le proprietà elettriche del PEDOT:PSS.

Questi sono solo alcuni articoli, ma l'idea di superare le problematiche legate alle interconnessioni mediante connessioni magnetica potrebbe rivelarsi un'ottima soluzione a basso costo che porterebbe queste tecnologie su un altro piano, avvicinandole all'uso al di fuori degli ambienti di ricerca.

.1.5 Concept & set up.

Una volta introdotti tutti i requisiti tecnologici e pratici per la produzione di elettrodi dry, conformabili e ultrasottili per EEG, si può iniziare a presentare il concept alla base di questo lavoro. Il fine è quello di ottenere un set-up che permetta di acquisire l'EEG in maniera non invasiva, confortevole e tale da permettere buona misurazione anche al di fuori di ambienti clinici e di ricerca.

In virtù di tutte le considerazioni fatte, si è deciso di sviluppare un elettrodo che fosse dry, ultrasottile, conformabile, biocompatibile e ferromagnetico.

Traendo ispirazione dai lavori sopracitati, per questo studio si è deciso di implementare l'elettrodo mediante l'utilizzo di carta per tattoo, come substrato non convenzionale, la scelta della carta per tatuaggi è motivata dai bassi costi e dalla semplicità di applicazione. Sulla carta per decalcomania, altro nome della carta per tatuaggi temporanei, andiamo a depositare una dispersione di ferrite in etanolo, che darà al film prodotto proprietà magnetiche, e una soluzione contenente PEDOT:PSS, glicole etilenico e DES, che andrà a costituire la parte sensibile dell'elettrodo. Entrambe queste soluzioni vengono depositate mediante spray coating.

La dispersione di ferrite in etanolo è stata depositata solo in alcune aree preposte alla connessione con l'elettronica di misura, questo perché altrimenti si avrebbero spessori maggiori che avrebbero inficiato la conformabilità dell'elettrodo, caratteristica fondamentale per questa tecnologia.

Il PEDOT:PSS grazie a tutte alle sua qualità interessanti è un ottimo materiale per la fabbricazione di elettrodi a film sottile per la bioregistrazione elettrica di biopotenziali. Il principale vantaggio di questo conduttore organico risiede nella sua conduttività mista, essendo in grado di condurre elettroni e cariche ioniche, migliorando la conversione dei segnali ionici in segnali elettronici. Tuttavia, il PEDOT:PSS da solo non possiede una conduttività elettrica complessiva del tutto soddisfacente nel caso di film di spessori micrometrici, il film puro di PEDOT:PSS preparato dalla sua dispersione acquosa solitamente ha una conduttività inferiore a 1 S cm^{-1} . È stato riscontrato che la conduttività del PEDOT:PSS veniva notevolmente aumentata mediante trattamenti termici e luminosi, o attraverso il drogaggio con composti organici o solventi come il glicole etilenico o i liquidi ionici [66].

Per aumentare quindi la conduttività del PEDOT:PSS in questo lavoro abbiamo deciso di effettuare due drogaggi sul PEDOT:PSS, il primo con il glicole etilenico e il secondo sfruttando i DES.

Per quanto riguarda il glicole etilenico, questo è il diolo (derivato formalmente dagli alcani, per sostituzione di due atomi di idrogeno con due gruppi ossidrilici) più semplice e presenta varie

proprietà eccezionali dovute alla sua struttura tipica (due gruppi idrossilici (OH) in posizioni adiacenti lungo una catena idrocarburica). È un liquido incolore, inodore, relativamente non volatile e igroscopico con bassa viscosità [67].

I DES invece sono utilizzati al posto dei più noti liquidi ionici; infatti, una delle soluzioni per rendere PEDOT:PSS più adatto a queste applicazioni è l'incorporazione di additivi ionicamente conduttivi, come i liquidi ionici appunto. Se miscelati con PEDOT:PSS, i liquidi ionici agiscono come efficaci droganti secondari, migliorando la conduttività globale di oltre 1000 volte. [65] Oltre al miglioramento della conduttività, i liquidi ionici agiscono come plastificanti e rendono PEDOT:PSS incredibilmente estensibile, con deformazioni che superano il 100%. [65][87] Sfortunatamente, i liquidi ionici che mostrano un maggiore miglioramento della conduttività possiedono un'elevata tossicità e una scarsa biodegradabilità, il che è proibitivo per le applicazioni in cui è richiesto un contatto intimo con la pelle, per questo motivo abbiamo ricorso ai DES come drogante secondario.

I DES sono una nuova classe di composti conduttivi ionici che si candidano come alternative più ecologiche ai costosi liquidi ionici. L'aggiunta di DES induce l'assemblaggio supramolecolare e la gelificazione del PEDOT:PSS formando eutetto gel indotti da un esteso legame a idrogeno e dalla stabilizzazione della carica [65]. Dai dati dei lavori precedenti si è scelto di utilizzare come DES per questo studio il ChCl: 1,3-propandiolo (PDO)

La trattazione specifica di questi materiali, di come sono stati adoperati e delle tecniche utilizzate è lasciata ai prossimi capitoli. Vediamo ora il set-up di misura pensato nell'ambito di questo studio.

Il set up proposto prevede cinque elettrodi tattoo, tre sulla fronte e due disposti sul processo mastoideo. In merito alla disposizione si è scelta la stessa utilizzata dal dispositivo Muse. Il Muse è un dispositivo lanciato nel mercato da InteraXon® nel 2014. È uno strumento che rileva l'EEG e le comunica mediante connessione bluetooth ad un device che può essere un telefono o un tablet. È particolarmente rilevante, ai fini di questo studio, introdurre quello che è il funzionamento e l'organizzazione del dispositivo, in quanto il Muse è stato utilizzato come dispositivo di riferimento per il posizionamento degli elettrodi. Il Muse è dotato di elettrodi dry posizionati sia frontalmente che sul lobo temporale, più precisamente sul processo mastoideo. Il tipo di registrazione effettuata è differenziale, ossia un approccio in cui il valore del misurando si determina attraverso il confronto con una grandezza di riferimento. Perciò quello che si misura non è altro che la differenza di potenziale che c'è tra uno dei quattro elettrodi e la massa. Si è

deciso di prendere ispirazione dal Muse così da avere un preciso riferimento commerciale in fase di analisi, in quanto già prevede un numero ridotto di elettrodi.

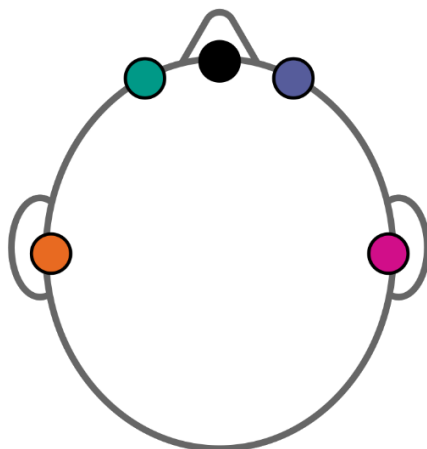


Figura 19 posizionamento degli elettrodi, quattro elettrodi di misura e la massa posta al centro (punto nero).

Per la validazione del sistema e la valutazione della tecnologia proposta è stato eseguito un confronto con degli elettrodi commerciali pre-gellati.

Nei capitoli seguenti verranno introdotti i materiali, i macchinari e le metodologie adoperate in questo studio, verrà poi illustrato il processo di fabbricazione degli elettrodi, per poi proseguire con la trattazione dei risultati sperimentali e il protocollo di misura adoperato, per terminare con le conclusioni su questo studio e le prospettive future di questa tecnologia.

Nella figura che segue (figura 20) è possibile apprezzare uno degli elettrodi sviluppati delaminato su pelle, con queste immagini si può apprezzare e comprendere cosa si intenda con piena conformabilità con la cute.

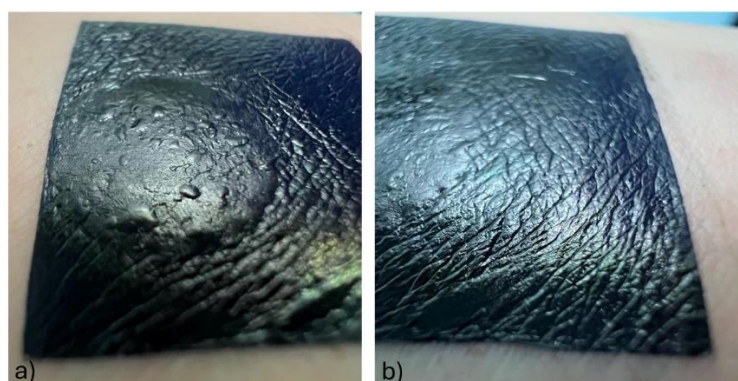


Figura 20 dettaglio degli elettrodi sviluppati per questo studio delaminati su pelle. a) dettaglio sull'area di connessione con il magnete. b) dettaglio sull'area sensibile a base di PEDOT:PSS, glicole etilenico e DES. Si può apprezzare in entrambe le foto la conformabilità alla cute dell'elettrodo e la differenza di spessori tra area sensibile e area di interconnessione

2. Materiali e metodi

In questo capitolo saranno introdotti tutti quei materiali, apparecchiature e tecniche utilizzati per lo sviluppo di questo lavoro.

2.1. Materiali

2.1.1. PEDOT

Il poli(3,4-etilendiossitiufene) (PEDOT) è un polimero conduttore elettronico basato sul 3,4-etilendiossitiufene o EDOT, il monomero formatore, sintetizzato per la prima volta alla fine degli anni '80 da dei ricercatori della Bayer AG in Germania.

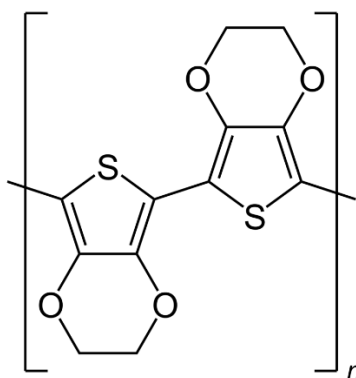


Figura 21 struttura chimica del PEDOT

I polimeri conduttori elettronici (ECP) hanno proprietà intrinseche di trasferimento di ioni/elettroni possono fornire un ponte tra l'evento biologico da esaminare e l'elettrodo metallico per l'elettronica di misurazione. I polimeri conduttori elettronici sono una nuova classe di polimeri conduttori (CP) con elevata conduttività intrinseca e struttura coniugata π che possiedono buone proprietà elettriche, elettroniche, ottiche pur conservando interessanti proprietà meccaniche e vantaggi di lavorazione dei polimeri organici convenzionali.

Un importante passo avanti nel campo degli ECP è stato realizzato, appunto, con la sintesi del PEDOT, il politiofene più promettente, attualmente disponibile, in termini di conduttività, stabilità, trasparenza e biocompatibilità. La sua struttura chimica è composta principalmente da anelli tiofene (una struttura a cinque atomi con quattro atomi di carbonio e uno di zolfo) collegati da unità di etendiolo (il più semplice degli endioli, composti affini agli enoli). Una tale struttura conferisce al PEDOT le sue proprietà conduttive. Esso viene prodotto attraverso un processo chimico/elettrochimico dalla polimerizzazione dell'EDOT. Il PEDOT risulta ampiamente utilizzato per una larga scala di applicazioni nel campo ingegneristico, grazie alla sua elevata conducibilità elettrica (fino a 400-600 S/cm nello stato ossidato), la trasparenza ottica, le proprietà meccaniche, oltre che la biocompatibilità e il basso costo di produzione.

Le caratteristiche fisiche del PEDOT dipendono dalla morfologia, cristallinità e peso molecolare ottenute durante il processo di polimerizzazione. In linea di massima, più il polimero risulta essere uniforme e cristallino tanto più questo è conduttivo.

Tra le diverse proprietà che rendono il PEDOT tra gli ECP migliori, sicuramente ci sono:

- Doping reversibile: il PEDOT presenta un'ottima reversibilità di doping. Il cambiamento dello stato di ossidazione di film sottili di PEDOT è visibile anche a occhio nudo, passando da un leggero azzurro nello stato ossidato a un blu scuro nello stato neutro.
- Stabilità: il PEDOT possiede un'eccellente stabilità chimica e termica. Gli studi mostrano che la degradazione comincia attorno ai 150° e la totale decomposizione sui 390°. Questa stabilità è dovuta alla sua configurazione geometrica ad anello e all'effetto degli atomi di ossigeno nelle posizioni 3 e 4, che stabilizzano la carica positiva lungo la catena polimerica.
- Alta conducibilità: il PEDOT è un polimero ad elevata conducibilità, grazie a un basso energy gap (Eg) di circa 1.5-1.6 eV che si riduce ulteriormente a 1 eV dopo il doping. Allo stato dopato, il PEDOT possiede una conducibilità di circa 550 S/cm.
- Proprietà elettrochimiche: confrontato con altri polimeri conduttori, il PEDOT sintetizzato elettrochimicamente possiede un potenziale di riduzione molto basso. Questa qualità conferisce al PEDOT un'eccezionale stabilità elettrochimica anche nello stato dopato

Le informazioni contenute in questo paragrafo sono state ricavate dai seguenti articoli scientifici: [66]-[68]

2.1.2. PEDOT:PSS

Il PEDOT, sia in forma incontaminata che drogata, ha una scarsa solubilità. Questa limitazione ha portato allo sviluppo del PEDOT:PSS, un complesso polielettrolitico (PEC) composto da PEDOT drogato p e caricato positivamente e polistirenesulfonato, noto con la sigla PSS, caricato negativamente e solubile in acqua.

Il PSS è un composto facilmente reperibile in commercio, indicato per formare film meccanicamente resistenti (entro certi limiti) e trasparenti, poiché non presenta assorbimento nel campo del visibile. In qualità di dopante, il PSS viene spesso utilizzato in combinazione con il PEDOT: il rapporto molare dei gruppi di tiofene sui gruppi di acido solfonico nella dispersione standard PEDOT:PSS varia tra 1-1,9 a 1-15,2, che corrisponde a una variazione del rapporto di massa tra 1-2,5 a 1-20.

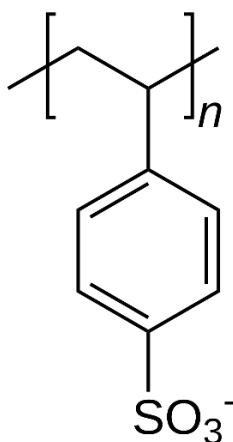


Figura 22 struttura chimica del PSS

La carica in eccesso di PSS varia da 6 a 46 volte, in quanto è presente una carica per ogni 3 o 4 anelli di tiofene. La struttura del PEDOT:PSS risente fortemente della delocalizzazione delle cariche positive lungo la catena del PEDOT e dei deboli gruppi polari risultanti. È quindi ragionevole ritenere che lo scheletro del PEDOT:PSS si basi su interazioni casuali tra le due catene, senza un particolare ordine a livello molecolare o supermolecolare. La dimensione media delle particelle in una dispersione di PEDOT:PSS in acqua varia in un range compreso tra 10 nm e 1 µm e la distribuzione corrispondente non è tipicamente gaussiana.

Il complesso PEDOT:PSS disperdibile in acqua, introdotto come prodotto commerciale nel mercato col nome Baytron™, ha eccellenti proprietà elettriche e di formazione di film che lo rendono abbastanza stabile. Questo complesso potrebbe essere utilizzato per formare rivestimenti organici/polimerici su qualsiasi substrato. In un secondo momento, il PEDOT-PSS è stato commercializzato con il nome commerciale di Clevios™ (ex Baytron P) di HC

Starck Clevios GmbH e Orgacon™ di Agfa-Gevaert NV (due filiali della Bayer AG). Nel 2010, i prodotti Clevios™ sono stati acquisiti da Heraeus Holding GmbH.

Oggi, esistono diversi tipi di PEDOT:PSS con diverse caratteristiche di conducibilità, viscosità (sospensioni in acqua o in solventi misti, paste, inchiostri), trasparenza e utilizzo pratico, tra le varie formulazione commercializzate la "Clevios PH1000" è stata pensata per lo sviluppo di elettrodi e dispositivi elettronici conduttivi. Per lo sviluppo degli elettrodi proposti in questa tesi è stata usata questa formulazione.

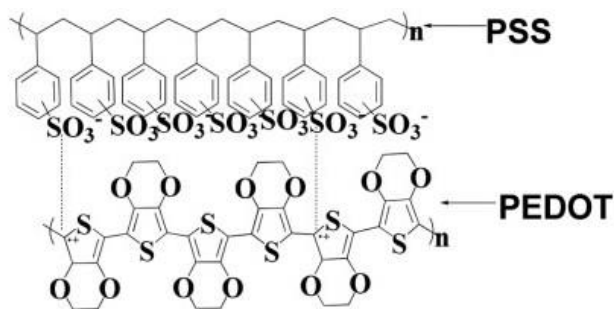


Figura 23 struttura del PEDOT:PSS [66]

Il PEDOT:PSS è oggi l'ECP trattabile con acqua di maggior successo, è stato prodotto commercialmente su larga scala e venduto per applicazioni accademiche e industriali. Inoltre, PEDOT:PSS non ha solo le proprietà superiori della maggior parte degli ECP ma anche proprietà eccezionali rispetto ad altri polimeri come la polianilina o il polipirrolo. Inoltre, ha diverse caratteristiche salienti, tra cui la disperdibilità in acqua, la flessibilità meccanica, la trasparenza ottica, la bassa Resistività di superficie, in inglese: “sheet resistance”, (<100 Ω/s), la possibilità di produzione di massa, la capacità di formare film, la miscibilità, l'elevata conduttività elettrica (>4000 S/cm), la bassa rugosità superficiale, l'estensibilità e altre proprietà fisico-chimiche.

Il PEDOT:PSS è molto promettente nei campi della bioelettronica: le sue potenziali applicazioni includono, ma non sono limitate a, dispositivi conduttori flessibili e/o estensibili come pelle e tessuti elettronici, attuatori, muscoli artificiali.

La dispersione acquosa PEDOT:PSS consente una facile preparazione di film attraverso quasi tutte le tecniche di formazione di film sottili, il che faciliterà la produzione di massa su larga scala di film a base di PEDOT:PSS e accelererà la commercializzazione e l'industrializzazione dei prodotti correlati a questo composto. Quest'ultimo elemento rende possibile lo sviluppo futuro di elettrodi organici/polimerici trasparenti, conduttivi, flessibili e/o estensibili, interamente plastici/polimerici, che sostituiranno gli elettrodi tradizionali.

Le informazioni contenute in questo paragrafo sono state ricavate dai seguenti articoli scientifici: [66]-[70]

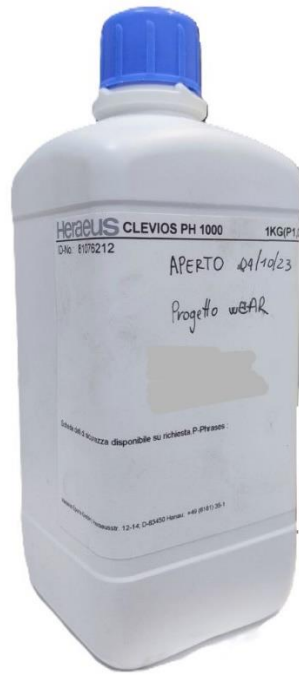


Figura 24 CLEVIOS PH1000 utilizzato per questo progetto

2.1.3. Glicole etilenico

Il glicole etilenico (EG), nome IUPAC 1,2-etandiolo, è il diolo più semplice, un glicole idrosolubile che agisce da polimero elettricamente isolante. Il glicole etilenico è un liquido incolore, inodore, relativamente non volatile e igroscopico² con bassa viscosità.

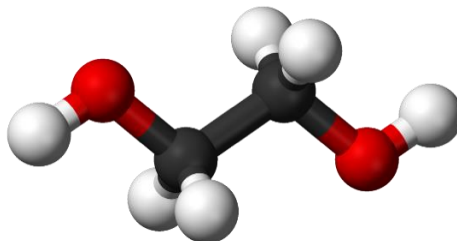


Figura 25 struttura chimica 3D del glicole etilenico, anche noto come 1,2 etandiolo.

Possiede diverse proprietà uniche dovute alla sua struttura caratteristica (cioè due gruppi idrossilici (OH), in rosso nella figura sopra, in posizioni adiacenti lungo una catena idrocarburica). È completamente miscibile con molti solventi polari, come ad esempio: acqua, alcoli, eteri glicolici e acetone; e solo leggermente solubile in solventi non polari come benzene, toluene, dicloroetano e cloroformio. È difficile da cristallizzare. Quando viene raffreddato, forma una massa altamente viscosa e molto fredda che alla fine si solidifica per produrre una sostanza simile al vetro. [71]

In purezza l'EG solidifica alla temperatura di -11.5°C e, pur essendo caratterizzato da un basso peso molecolare, ha un alto punto di ebollizione (197°C). Il glicole etilenico, come introdotto, può essere sintetizzato mediante idratazione dell'ossido di etilene, ottenuto dall'ossidazione dell'etilene. Diversi studi riportano come l'utilizzo del glicole etilenico come co-solvente porti al miglioramento delle proprietà del PEDOT:PSS. Ad esempio, in [72] viene dimostrato che l'aggiunta di EG riduce le interazioni di Coulomb tra le catene di PEDOT cariche positivamente e le molecole di PSS cariche negativamente, grazie alla costante dielettrica elevata dei solventi EG. Ciò facilita la rimozione dell'eccesso di PSS durante la formazione del film e induce la transizione da strutture a spirale a strutture lineari delle catene di PEDOT, promuovendo il trasferimento e trasporto di carica. In [73] Cui et al. hanno evidenziato miglioramenti nelle proprietà delle dispersioni acquose di PEDOT:PSS con l'introduzione di EG. Sono stati sviluppati dei film con una percentuale del 6,0% di EG in volume, dove l'aggiunta di EG facilita la separazione di fase delle catene di PEDOT:PSS e riduce la

² **igroscòpico** agg. [der. di igroscopia] (pl. m. -ci). – 1. In fisica e chimica, detto di sostanza che, esposta all'aria, è capace di assorbirne l'umidità

resistenza superficiale a 195 Ω /sq. Inoltre, secondo la ricerca, è possibile incrementare ulteriormente la conducibilità mediante un post-trattamento: l'immersione del film di PEDOT:PSS in EG per 30 minuti. Per questo il glicole etilenico è stato utilizzato per la formulazione dei nostri inchiostri conduttivi, in quanto induce alterazioni chimiche, morfologiche e strutturali nei film realizzati in PEDOT:PSS, aumentandone la conducibilità [74].



Figura 26 Glicole etilenico usato per questo studio

2.1.4. Solventi eutettici profondi (DES)

I solventi eutettici profondi, o deep eutectic solvents, (DES) rappresentano una nuova classe di composti ionici conduttivi, che recentemente hanno attirato l'attenzione come alternativa ecologica ai classici liquidi ionici.

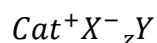
I DES sono ora ampiamente riconosciuti come una nuova classe di composti analoghi ai liquidi ionici (IL) perché ne condividono molte caratteristiche e proprietà. I termini DES e IL sono stati usati in letteratura in modo intercambiabile ma è necessario sottolineare che si tratta in realtà di due diverse tipologie di solvente.

I DES sono sistemi formati da una miscela eutettica di acidi e basi di Lewis o Brønsted, comunemente chiamati accettori di legami idrogeno (in inglese: hydrogen bond acceptors HBA) e donatori di legami idrogeno (in inglese: hydrogen bond donors HBD), che possono contenere una varietà di specie anioniche e/o cationiche. Al contrario, gli IL sono formati, invece, da sistemi composti principalmente da un tipo di anione e catione distinti. Sebbene le proprietà fisiche dei DES siano simili ad altri IL, le loro proprietà chimiche suggeriscono aree di applicazione che sono significativamente diverse. Rispetto agli IL classici, la ricerca sui DES è relativamente agli inizi.

I DES contengono ioni grandi e non simmetrici che hanno una bassa energia reticolare e questo ne motiva i bassi punti di fusione. Di solito sono ottenuti dalla complessazione di un sale di ammonio quaternario con un sale metallico (donatore di legame idrogeno HBD). La delocalizzazione della carica che avviene attraverso il legame idrogeno tra, ad esempio, uno ione alogenuro e la porzione donatrice di idrogeno è responsabile della diminuzione del punto di fusione della miscela rispetto ai punti di fusione dei singoli componenti.

In uno studio del 2001 di Abbott et al. [75] hanno scaldato una serie di sali di ammonio quaternario con $ZnCl_2$ e sono stati misurati i punti di congelamento dei liquidi risultanti. Si è scoperto che il punto di fusione più basso, 23–25 °C, si otteneva quando si utilizzava il cloruro di colina (in inglese: choline chloride ChCl) come sale di ammonio. Questo studio iniziale è stato esteso, e ora sono stati sviluppati una serie di liquidi formati da miscele eutettiche di sali e donatori di legame idrogeno.

I solventi eutettici profondi possono essere descritti dalla formula generale



dove Cat^+ è in linea di principio qualsiasi catione di ammonio, fosfonio o solfonio e X è una base di Lewis, generalmente un anione alogenuro. Le specie anioniche complesse si formano tra X e un acido di Lewis o di Brønsted Y (z si riferisce al numero di molecole di Y che

interagiscono con l'anione). La maggior parte degli studi si è concentrata sui cationi ammonio quaternario e imidazolio, con particolare attenzione ai sistemi più pratici che utilizzano ChCl. Questi liquidi sono semplici da preparare e relativamente poco reattivi con l'acqua; molti sono biodegradabili e hanno un costo relativamente basso. L'ampia gamma di donatori di legami idrogeno disponibili significa che questa classe di solventi eutettici profondi è particolarmente adattabile. Le proprietà fisiche del liquido dipendono dal donatore di legame idrogeno e possono essere facilmente adattate per applicazioni specifiche.

Per quanto riguarda il nostro caso studio ci siamo focalizzati su un solo DES, il ChCl: 1,3-propandiolo (PDO) (ChCl:PDO)

L'utilizzo dei DES come additivo induce la gelificazione del PEDOT:PSS e il cambiamento dei domini conduttivi nel polimero, dando origine a degli eutectogel caratterizzati da estesi legami a idrogeno e stabilità di carica. Infatti, l'utilizzo di questi additivi aumenta la conducibilità elettrica e ionica del PEDOT:PSS passando da $0,2 \text{ S}\cdot\text{cm}^{-1}$ sino a $450 \text{ S}\cdot\text{cm}^{-1}$. Seiti et al. Ha pubblicato uno studio [67] in cui vengono utilizzati i DES in combinazione con PEDOT:PSS per la fabbricazione di elettrodi, senza l'utilizzo di un substrato, tramite stampa a getto di inchiostro. La combinazione di DES e PEDOT:PSS forma dei materiali conduttori misti ionici-elettronici che presentano una maggiore conducibilità elettrica e ionica rispetto ai sistemi basati su PEDOT:PSS/liquidi ionici. Inoltre, i materiali PEDOT:PSS/DES sono più economici, facili da produrre e biocompatibili. La gelificazione dei materiali PEDOT:PSS/DES è indotta dalla formazione di legami idrogeno estesi e dalla stabilizzazione della carica. Gli elettrodi ottenuti da Seiti et al, chiamati eutecta-tattoos (Eutecta2), sono autoportanti, stabili dopo l'essiccazione e riutilizzabili, nonché stampabili in 3D in forme personalizzate. Gli elettrodi Eutecta2 dimostrando una buona conformabilità, dipendente dal substrato e un rapporto segnale-rumore migliore rispetto agli elettrodi commerciali. In sintesi, i materiali PEDOT:PSS/DES rappresentano una nuova classe di materiali misti ionici-elettronici che potrebbero svolgere un ruolo cruciale nel campo della bioelettronica flessibile, offrendo vantaggi unici rispetto ai materiali tradizionali riportati in letteratura.

Le informazioni contenute in questo paragrafo sono state ricavate dai seguenti articoli scientifici: [67][75][76].

2.1.5. Ferrite

Prima di introdurre la ferrite è giusto fare una breve digressione sulle nanoparticelle magnetiche (MNP) nel campo biomedico.

Negli ultimi anni le nanoparticelle magnetiche sono state ampiamente applicate nel campo della biomedicina grazie alla loro ampia versatilità, come la buona compatibilità biologica, le proprietà fisico-chimiche uniche e la capacità di spostarsi attraverso dei campi magnetici esterni.

I metodi di sintesi influenzano le proprietà degli MNP sulla dimensione, distribuzione granulometrica e morfologia. Il metodo più comune è la coprecipitazione, questo approccio offre una vasta gamma di vantaggi: 1) È a basso costo grazie all'uso di sostanze chimiche poco costose e condizioni di reazione blande, 2) È rispettoso dell'ambiente perché gli MNP possono essere sintetizzati direttamente in acqua, 3) Il metodo è estremamente flessibile quando si tratta della modulazione delle proprietà del nucleo e della superficie controllando i parametri sperimentali come la temperatura di reazione, il valore del pH e la forza ionica del mezzo; 4) È estremamente ripetibile se i parametri sperimentali sono fissi. Ad esempio, utilizzando questo metodo, le nanoparticelle di ossidi di ferro di dimensioni controllabili (Fe_3O_4 o $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) possono essere sintetizzate in modo efficiente da soluzioni acquose di sali $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ mediante l'aggiunta di una base a temperatura ambiente [77].

Gli effetti delle dimensioni quantistiche e l'ampia area superficiale delle nanoparticelle magnetiche cambiano drasticamente alcune delle proprietà magnetiche e mostrano fenomeni superparamagnetici e tunneling quantistico della magnetizzazione, perché ogni particella può essere considerata come un singolo dominio magnetico. Sulla base delle loro proprietà fisiche, tribologiche, termiche e meccaniche mesoscopiche uniche, le nanoparticelle superparamagnetiche offrono un elevato potenziale per numerose applicazioni in diverse aree come ferrofluidi, imaging a colori, refrigerazione magnetica, disintossicazione di fluidi biologici, miglioramento del contrasto nella risonanza magnetica e separazione magnetica delle cellule. [77]

Nel campo biomedico le MNP possono essere impiegate per: la bioseparazione, il biorilevamento, il così detto "Drug delivery", ossia il trasporto di un principio attivo farmacologico nell'organismo di un paziente affinché giunga dove serve che agisca prospettiva molto studiata nell'ambito dei farmaci antitumorali, e la risonanza magnetica.

Inoltre, sfruttando gli effetti delle dimensioni quantistiche, e quindi un elevato rapporto area/volume, le MNP risultano le candidate ideali per, oltre il succitato trasporto di farmaci,

ma anche adsorbire proteine, funzionalizzandosi di conseguenza l'utilizzo nel campo della biosensoristica, esempi noti di questa applicazione sono il test di gravidanza ed il test rapido per il covid, questi sono però altri tipi di sensori (lateral flow assay) e non sfruttano nanoparticelle magnetiche, ma nanoparticelle come l'oro colloidale.

Generalmente, gli MNP possono essere suddivisi in ossidi metallici, metalli puri e nanocompositi magnetici. Basati su ossidi e metalli puri, gli ossidi di ferro (solitamente Fe_3O_4 o Fe_2O_3) hanno una migliore biocompatibilità. Pertanto, sono studiati più ampiamente nelle applicazioni biomediche a differenza di altri materiali magnetici.

Le nanoparticelle di ossido di ferrite sono quindi le candidate migliori se si vuole dotare di proprietà magnetiche un elettrodo dry, ultrasottile, conformabile, biocompatibile.

In generale, questo tipo di nanoparticelle, sono classificate in base al diametro. Le nanoparticelle di ossido di ferrite che presentano un diametro superiore a 30 nm sono anche dette SPION (SuperParamagnetic Iron Oxide Nanoparticle), mentre se presentano un diametro inferiore sono chiamate USPIO (UltraSmall SuperParamagnetic Iron Oxide Nanoparticle).

La ferrite ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) è un particolare minerale con il più alto tenore di ferro (72.5%) che, per le sue caratteristiche, è tra le nanoparticelle di ossido di ferrite più utilizzate in ambito industriale. Le proprietà magnetiche della ferrite rimangono inalterate sino alla temperatura di 858°K. Non dovendo interagire direttamente con fluidi organici, se non il sudore, rende questa ferrite ideale per il nostro scopo.



Figura 27 Ferrite ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) su magnete

Le informazioni contenute in questo paragrafo sono state ricavate dai seguenti articoli scientifici: [77]-[79]

2.1.6. Etanolo

L'etanolo, noto anche come alcol etilico, è un alcol caratterizzato da una catena alchilica lineare, la cui formula di struttura condensata è rappresentata nella figura sottostante

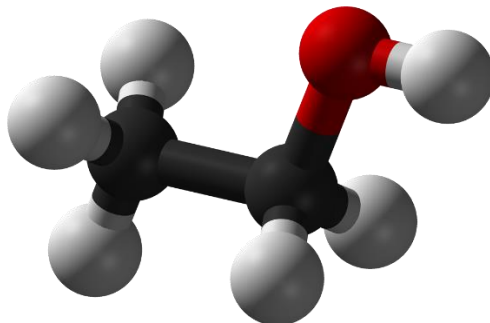


Figura 28 struttura chimica 3D dell'etanolo, anche noto come alcol etilico

L'etanolo a temperatura ambiente (20°C) si presenta come un liquido incolore, avente densità pari a 0,806 g/cm³. Inoltre, l'etanolo è caratterizzato da un'eccellente solubilità in acqua (in qualsiasi proporzione) e da temperature di fusione ed ebollizione pari a -114 °C e 78.5 °C, rispettivamente. La scelta legata all'utilizzo di etanolo come solvente per la realizzazione di una dispersione di ferrite è legata al suo basso punto di evaporazione a temperatura ambiente, inoltre può essere facilmente utilizzato nello spray coating (o aerografia).

2.1.7. Argento

L'argento, simbolo Ag, è l'elemento chimico con numero atomico 47. È il secondo elemento del gruppo 11 del sistema periodico (collocato tra il rame e l'oro); fa quindi parte del blocco d, ed è un elemento di transizione della seconda serie (5° periodo). L'argento puro, tra i metalli, ha la più alta conducibilità termica, la maggiore riflettanza della luce visibile (povera invece nel caso della luce ultravioletta) e la minore resistenza all'urto. È un metallo di colore bianco lucido, si trova in natura sia puro che sotto forma di minerale, è considerato il migliore conduttore elettrico fra i diversi metalli, superiore persino a quella del rame che però ha maggiore diffusione per via del minore costo. L'Ag è duttile e malleabile, appena più duro dell'oro. Gli alogenuri d'argento sono fotosensibili e l'effetto prodotto su di essi dalla luce è alla base della fotografia analogica (cioè su pellicola e carta chimica). L'argento è stabile nell'aria pura e nell'acqua pura, ma ossida, e quindi scurisce, quando è esposto all'ozono, all'acido solfidrico o all'aria contenente tracce di composti dello zolfo. Nei suoi composti l'argento ha numero di ossidazione +1. Come sappiamo l'Ag è principalmente utilizzato in gioielleria come metallo prezioso, ma non solo: infatti l'argento può essere utilizzato in elettronica per produrre contatti ad elevata conduttività, in vetreria per produrre certi specchi, in odontoiatria viste le sue non tossicità per la produzione di protesi, in elettrofisiologia come elettrodo per biopotenziali e in tanti altri campi. L'argento è stato impiegato in questo studio per migliorare l'interfaccia di connessione tra l'elettrodo e le interconnessioni.

2.1.8 Carta tattoo

Come già introdotto nel primo capitolo di questo elaborato, è stata utilizzata la carta per tatuaggi come substrato per la deposizione di film conduttivi per l'acquisizione dell'elettroencefalografia. Nello specifico la carta tattoo, anche nota come carta per decalcomanie o carta per tatuaggi temporanei, utilizzata in questo studio è rappresentata nella figura sottostante.

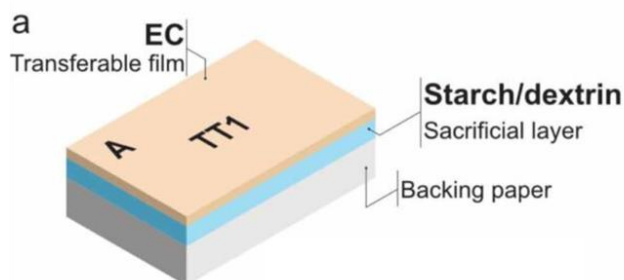


Figura 29 Schema raffigurante la struttura a strati della carta per tatuaggi TT1

Questa è composta da un primo layer di etilcellulosa (EC), che funge da film trasferibile, sopra il quale sono stati depositati prima il layer di argento, poi i film conduttivi di PEDOT:PSS e la dispersione di ferrite. Questo primo strato è importante che, una volta su pelle, ci si assicuri che venga rimosso in quanto disturberebbe la misura; per rimuoverlo basta passare un cotton fioc imbevuto di Etanolo. Lo strato intermedio è formato dall'amido (starch), che svolge il ruolo di sacrificial layer (in italiano strato sacrificabile), la cui dissoluzione permette il trasferimento sulla pelle del tatuaggio. L'ultimo strato è quello di materiale cartaceo.

La scelta di utilizzare questo tipo di substrato è motivata, oltre che dal basso costo anche dal fatto che semplifica il processo produttivo in quanto non ci si deve preoccupare in fase di fabbricazione né di depositare un sacrificial layer né di dover eseguire procedure di peel-off per trasportare il film da un substrato usato per la produzione, come ad esempio il PET, alla carta per poterli delaminare su pelle e utilizzare, di conseguenza il processo produttivo si semplifica e si elimina un passaggio abbastanza critico in cui si rischia di rovinare il film. In letteratura diversi gruppi di ricerca [42][44][45][55][64] usano la carta per tatuaggi come supporto per sviluppare e applicare i film ultrasottili funzionalizzati per la rilevazione di biopotenziali e non solo.

2.2 Metodi

2.2.1 Formulazione degli inchiostri conduttivi

Alla base di questo lavoro, come è stato già illustrato, vi è il PEDOT:PSS le cui proprietà sono state già introdotte. Si è visto come coniugando il PEDOT con il PSS per ottenere una migliore solubilità in acqua si vada ad intaccare le proprietà conduttive di questo polimero. Dato che per l'applicazione d'interesse la conducibilità assieme alla solubilità sono proprietà fondamentali, è stato necessario funzionalizzare il PEDOT:PSS; sono state fatte due funzionalizzazioni, la prima con il glicole etilenico (di Merck KGaA, Darmstadt, Germania) che va a migliorare diverse proprietà del PEDOT:PSS e la seconda con il DES per migliorarne la conducibilità e indurne la gelificazione. Per la formulazione degli inchiostri si è utilizzata una particolare formulazione commerciale di PEDOT:PSS a base acquosa (Clevios PH1000, di Heraeus, Hanau, Germania) che, come è stato già introdotto, è specifica per la realizzazione di film ultrasottili conducibili.

Per lo sviluppo degli elettrodi proposti in questo lavoro è stata sviluppata una sola formulazione sulla base dei risultati di lavori precedenti. La formulazione utilizzata, come già introdotto nei paragrafi precedenti, prevedeva come DES il $\text{ChCl}:1,3\text{-propandiol}$ (PDO).

Al fine di ottenere delle formulazioni precise e riproducibili ci si è serviti delle micropipette tarate della Eppendorf per prelevare da un becher i vari quantitativi di EG e PEDOT:PSS. Per quanto riguarda il DES, questo è stato utilizzato in base al quantitativo di PEDOT:PSS presente nel Clevios PH1000 (13 mg/ml). Per la preparazione degli inchiostri conduttivi, è stato innanzitutto necessario stabilire il volume della soluzione desiderata, che di volta in volta dipendeva dal numero di substrati si voleva realizzare e da quanti layer doveva avere ogni substrato. Una volta fissato il volume, si è calcolato con estrema precisione il quantitativo di PH1000, EG e DES da aggiungere in modo tale da ottenere la soluzione desiderata. Per essere certi della composizione della formulazione, il DES è stato pesato servendosi di una bilancia di precisione.

Tutte queste procedure sono state effettuate con la massima attenzione e rigore al fine di ottenere delle soluzioni precise e dei risultati affidabili e al contempo riproducibili.

Il rapporto tra PH1000 ed EG nella soluzione è stato studiato precedentemente, le formulazioni utilizzate prevedevano 66% di PH1000 e 33% di EG, la quantità di DES, come già accennato, è in funzione di quanto PH1000 veniva impiegato.

La procedura di preparazione degli inchiostri la si può dividere in tre fasi:

1. Preparazione dei volumi: per prima cosa ci si è preoccupa di avere i volumi di PH1000 ed EG necessari per la soluzione, ad esempio per un volume di 80 ml si andava a prelevare da un backer riversandolo in un altro (l'utilizzo dei due backer è per evitare di contaminare direttamente il prodotto presente nel suo recipiente) 52,8 ml di PH1000, la stessa operazione si ripeteva per 26,4 ml di EG. Per quanto riguarda i DES, sempre dentro un backer, si andava a pesare il quantitativo necessario, rifacendoci all'esempio di una soluzione di 80 ml, sarebbero necessari 0,6864 g (686,4 mg).
2. Miscelazione PH1000-EG: una volta che i volumi sono pronti si può passare alla seconda fase, questa consiste nella miscelazione di PH1000 ed EG, questo veniva fatto mediante agitazione magnetica a temperatura ambiente per almeno 20 minuti. Questo tempo permette alle due sostanze di reagire e combinarsi.
3. Miscelazione PH1000-EG-DES: una volta ottenuta la prima soluzione a base di solo PH1000 ed EG si procede riversando la soluzione appena ottenuta nel Backer contenente il DES, pesato precedentemente. Una volta versato si lascia reagire, anche in questo caso con l'ausilio dell'agitazione magnetica a temperatura ambiente, per almeno una notte intera (overnight). Il giorno seguente si ha un composto molto denso di colore blu scuro il quale si può tranquillamente usare con tutte le varie tecniche per ottenere film sottili.

2.2.2 Formulazione dispersione di ferrite

La preparazione della dispersione di ferrite, che è stata utilizzata per rendere ferromagnetici una porzione dei film conduttivi, è un processo relativamente semplice e di veloce esecuzione. Inizialmente si parte mettendo all'interno di una fiala in vetro la ferrite in polvere, pesandola accuratamente tramite una bilancia di precisione. Successivamente si aggiunge un solvente, in questo caso etanolo, con l'obiettivo di ottenere una concentrazione finale di ferrite. In un primo momento dello studio si è lavorato con una concentrazione di ferrite del 10% in peso (%wt), si è deciso successivamente, visti i valori di forza magnetica, di portare la concentrazione della ferrite al 30%_{wt}, così da avere una maggiore forza magnetica, elemento fondamentale per questo lavoro.

Prima di depositare la dispersione, la fiala che la contiene è stata sottoposta a un trattamento di sonicazione per almeno 15 minuti all'interno di una vasca ad ultrasuoni. Questa fase è essenziale per garantire una distribuzione il più uniforme possibile delle particelle di ferrite nella dispersione. Nel contesto della dispersione di ferrite in etanolo, infatti, è osservabile che, se lasciata a riposo, la miscela tende a separarsi in due fasi distinte, con la ferrite che precipita sul fondo della fiala, mentre l'etanolo rimane in fase liquida sovrastante.

La sonicazione è fondamentale affinché la dispersione abbia una concentrazione di ferrite il più uniforme possibile, così da poter depositare sempre lo stesso tanto di ferrite sul substrato, per questo ogni qual volta che, durante la fase di sviluppo degli elettrodi, la ferrite non veniva utilizzata veniva lasciata sonicare.

2.2.3 Plasma a ossigeno

L'attivazione superficiale con il plasma ossigeno (in inglese plasma oxygen activation) è una tecnica che permette di modificare le proprietà superficiali di materiali (nel nostro caso le proprietà dell'etilcellulosa della carta tattoo). Tale tecnologia consente di innestare dei gruppi reattivi (radicali liberi) temporanei sulla superficie dei materiali trattati, in modo da facilitare il successivo trattamento che si deve eseguire sul substrato.

Il macchinario utilizzato in questo lavoro di tesi è prodotto dalla Gambetti Tucano. Esso sfrutta una tecnologia al plasma (a bassa pressione) in una configurazione ad elettrodi piani e paralleli, sistemati all'interno di una camera, interamente realizzata in alluminio e priva di saldature, in cui viene insufflato il gas (nel nostro caso ossigeno, ma possono essere usati altri gas nobili) e in cui si posiziona il campione da attivare. In questa configurazione viene applicata una grande differenza di potenziale tra i due elettrodi, e tipicamente l'elettrodo inferiore viene messo a massa. I campioni da processare vengono caricati manualmente dentro la camera, sopra un porta campioni a contatto con l'elettrodo inferiore. Una volta insufflato il gas, e raggiunta la giusta pressione operativa, viene applicata la differenza di potenziale tra gli elettrodi: gli ioni accelerati del gas collidono la superficie target, che, come detto, viene inserita al di sopra dell'elettrodo inferiore. Questo trattamento si realizza a temperatura ambiente, evitando quindi l'insorgere di stress termici, e come detto a bassa pressione, ottenuto tramite una pompa rotativa e un sistema di insufflaggio del gas.

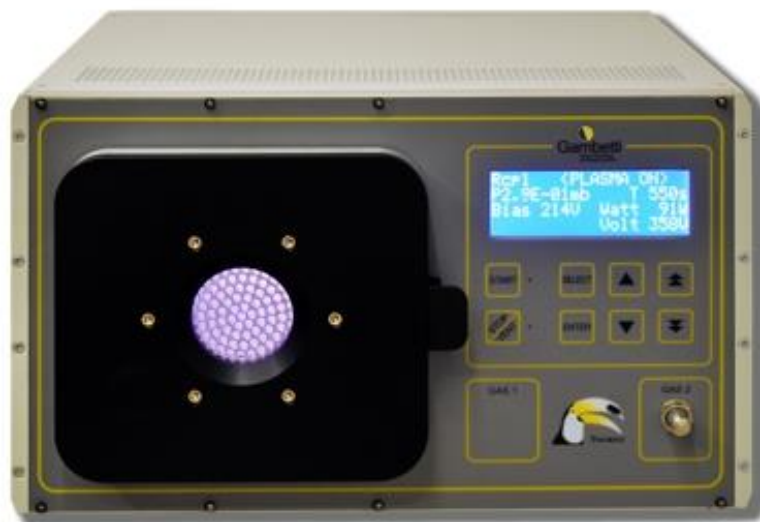


Figura 30 plasma cleaner (gambetti tucanotm).

Nello studio presentato è stato sfruttato, in un primo momento, per migliorare la bagnabilità³ della carta per tatuaggi, in quanto inizialmente era previsto che l'inchiostro conduttivo venisse depositato direttamente sulla carta, perciò, era necessario aumentare il più possibile la bagnabilità della carta per tattoo, questa veniva aumentata in modo tale da ottenere una perfetta adesione tra la carta per tatuaggi temporanei e l'inchiostro conduttivo. Successivamente, con l'aggiunta della deposizione di un layer di argento non è stato più necessario trattare al plasma ossigeno la carta tattoo

³ **Bagnabilità**: in inglese “wettability”, proprietà per la quale nell'aria un corpo, e in particolare una superficie solida, è bagnabile da un liquido

2.2.4 Evaporazione termica nel vuoto

La tecnica che di seguito verrà illustrata, non faceva parte del processo produttivo inizialmente pensato, ma siccome l'oggetto di questo studio non è solo la caratterizzazione e il test degli elettrodi epidermici proposti, ma anche l'ottimizzazione del processo di produzione, è stato necessario aggiungere questo passaggio. Infatti, si è reso necessario andare a migliorare la stabilità dell'interfaccia con il magnete. Questo ha portato alla decisione di andare ad evaporare un film sub-micrometrico (centinaia di nanometri) di Argento così da stabilizzare l'interfaccia e di conseguenza diminuire l'impedenza elettro-cute registrata. Questo processo ha quindi di fatto sostituito l'attivazione al plasma ossigeno, non più necessaria in quanto veniva fatto per migliorare la bagnabilità della carta tattoo rispetto all'inchiostro conduttivo. L'evaporazione termica nel vuoto è una tecnica che consente di depositare il materiale desiderato riscaldandolo in modo da farlo sublimare. Il vapore prodotto si condensa sul substrato formando una pellicola sottile (ultra-thin film). L'unità di evaporazione termica utilizzata è un evaporatore ad effetto Joule. Nell'evaporatore si possono individuare quattro elementi principali:

- una coppia di elettrodi in cui scorre la corrente per riscaldare il materiale;
- una campana in vetro che copre la coppia di elettrodi, un porta-campioni, un crogiolo (che contiene il materiale da depositare) e un otturatore, che costituiscono la camera di evaporazione in alto vuoto;
- una pompa rotativa che, attraverso un sistema meccanico, crea lo stato di pre-vuoto all'interno della campana;
- una pompa diffusiva utilizzata per creare l'alto vuoto a partire dal pre-vuoto generato dalla rotativa.

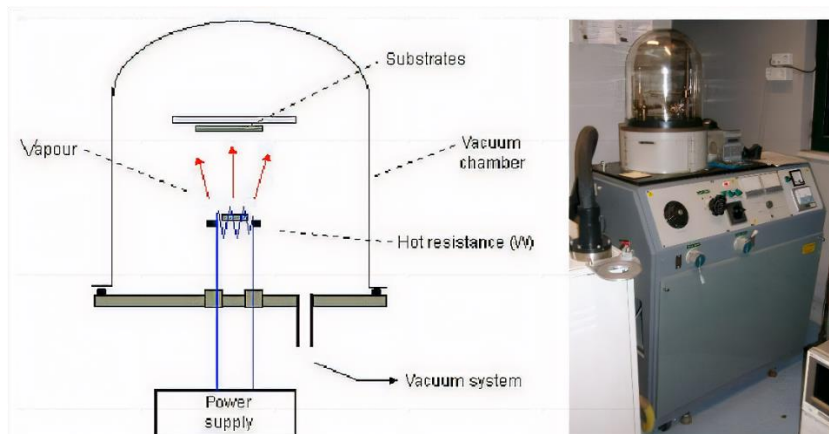


Figura 31 A) elementi principali di un evaporatore termico. B) evaporatore utilizzato per lo studio.

Nel modello utilizzato per questo studio la pompa diffusiva è stata sostituita da una pompa diversa, detta turbo pump, che consente di ottenere pressioni inferiori.

L'evaporazione termica avviene sostanzialmente in due fasi: creazione dell'alto vuoto in campana e riscaldamento del materiale. Per generare l'alto vuoto nella camera di evaporazione

è necessario creare prima una condizione di pre-vuoto intermedia con la pompa rotativa (il vuoto creato non è superiore ai 10^{-3} Torr), quindi la pompa diffusiva ha il compito far passare la campana dalla condizione di pre-vuoto a quella di alto vuoto (10^{-9} Torr). Come già detto l'evaporatore utilizzato sfrutta l'effetto Joule, il materiale da depositare viene posto nel crogiolo connesso agli elettrodi e al quale viene applicata una differenza di potenziale (che varia a seconda del materiale) sufficiente a far scorrere una corrente che ne determini un surriscaldamento e di conseguenza l'evaporazione. La pressione ridotta consente il passaggio allo stato gassoso a una temperatura inferiore rispetto a quella richiesta a pressione atmosferica; inoltre, le pressioni basse sono richieste per ridurre la dispersione del vapore prodotto nell'ambiente circostante il crogiolo che contiene il materiale da depositare. Per evitare che residui e impurità vengano evaporate sul substrato nelle prime fasi della deposizione si ricorre all'utilizzo di un otturatore mobile controllato dall'esterno che, frapposto tra crogiolo e il porta-campioni ostacola il flusso gassoso. Una caratteristica importante dei film depositi per evaporazione è quella di non possedere uno spessore uniforme, infatti, lo spessore dipende dall'angolo compreso tra la perpendicolare al substrato e la retta congiungente il centro della sorgente e il bordo del substrato.

2.2.5 Spray coating

La tecnica di areografia, in inglese "spray coating", illustrata in figura, è una tecnica che, mediante l'ausilio di un gas in pressione, solitamente aria compressa, fa sì che l'inchiostro passando attraverso un ugello si nebulizzi.

Lo spray coating è una tecnica utilizzata per la realizzazione di film sottili. Questa si basa sulla deposizione, su un substrato target, di una soluzione (o inchiostro) sotto forma di aerosol. Questo processo è utilizzato in vari ambiti, come l'industria manifatturiera, l'elettronica e la ricerca scientifica. Esistono diversi macchinari per spray coating, alcuni molto complessi e che permettono di ottenere risoluzioni molto alte. Tuttavia, per la fabbricazione di elettrodi, in cui il pattern depositato non richiede una risoluzione alta in quanto l'unica prerogativa è che il film sia uniforme, si possono usare anche strumenti molto economici, come, ad esempio, l'aerografo.

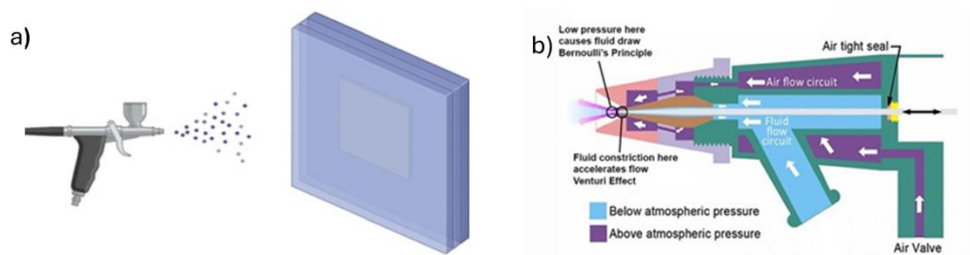


Figura 32a) immagine raffigurante la tecnica di spray coating; b) schema funzionamento aerografo

Il funzionamento dell'aerografo è molto semplice. Uno dei principi fisici sfruttati è quello di Bernoulli, dove, l'effetto dovuto a una differenza di pressione tra la zona prima il restringimento del condotto e quella immediatamente successiva, è sfruttato per aspirare il materiale inserito nel serbatoio. Il secondo principio su cui si basa il funzionamento dell'aerografo è l'effetto Venturi, che descrive l'accelerazione di un fluido quando questo passa attraverso una costrizione.

Esistono alcuni parametri di processo per la verniciatura a spruzzo che sono stati ampiamente studiati, come la distanza tra il campione e l'aerografo, la quantità di flusso (portata), la pressione, la temperatura del substrato, la concentrazione della soluzione, la durata della spruzzatura, la miscela di cosolventi e il numero di volte in cui viene spruzzato il substrato.[80]

2.2.6 Poligrafo

Nel corso dello studio, è stato impiegato il sistema Porti di TMSi per acquisire i segnali elettroencefalici (EEG).



Figura 33 Sistema Porti della TMSi

Il sistema Porti è uno strumento stazionario e portatile a 32 canali, con 24 ingressi unipolari (ExG), 4 bipolari (BIP) e 4 ausiliari (AUX). Utilizzato comunemente nella ricerca fisiologica, consente la misurazione dell'EEG, dell'ECG e dell'EMG. I canali ExG, impiegati nello studio, sono configurati come un amplificatore di riferimento, amplificando i segnali rispetto alla media di tutti gli ingressi connessi. Ciascun canale dispone di un'alimentazione di +5 V e -5 V per consentire l'utilizzo di sensori attivi o moduli sensoriali.

Il sistema Porti include una tecnologia di schermatura attiva per ottenere segnali puliti e privi di interferenze di rete e artefatti dovuti al movimento dei cavi. Non sono presenti filtri hardware, fatta eccezione per l'anti-aliasing. La frequenza di campionamento è modificabile, ma per il presente studio è stata fissata a 2048 sps.

Per l'acquisizione dei segnali, il sistema Porti è collegato tramite cavo in fibra ottica a un modulo, il quale a sua volta è connesso al computer mediante cavo USB. L'interfacciamento con il computer avviene attraverso il software TMSiPolybench, che consente la visualizzazione, la gestione e il salvataggio dei dati acquisiti.

2.3 Processo di fabbricazione

Una volta che sono stati descritti tutti i materiali e le tecniche utili a questo studio si può procedere con il processo di fabbricazione. Essendo l'ottimizzazione di questo parte integrante del lavoro di tesi, durante il lavoro è stato modificando così da soddisfare le caratteristiche auspiccate ad inizio lavoro.

In generale si può dire che la fabbricazione degli elettrodi epidermici magnetici è strutturata in diversi passaggi, che sono stati eseguiti con attenzione e meticolosità, così da poter garantire la riproducibilità del processo utilizzato.

Il processo produttivo può essere diviso in due momenti distinti: il primo, già illustrato nelle sezioni precedenti, consiste nella preparazione dell'inchiostro e della dispersione di ferrite, il secondo, invece, consiste nello sviluppo vero e proprio degli elettrodi, andando a depositare, mediante aerografo, gli inchiostri conduttivi e la ferrite. Per quanto riguarda la prima fase, questa è stata già tratta, l'unica variazione, rispetto all'inizio del lavoro, che è stata apportata è stata quella di aumentare la percentuale in peso di ferrite, dal 10 al 30 %_{wt}.

Per quanto riguarda la seconda fase invece, le modifiche sono state principalmente due, ma prima di introdurle e motivarle è opportuno vedere il processo produttivo iniziale.

Una volta pronti gli inchiostri e la dispersione di ferrite, si procede con il tagliare un quadrato di carta tattoo delle dimensioni desiderate, in questo lavoro la grandezza del substrato era dettata dalla grandezza della maschera utilizzata per depositare la ferrite solo in alcune aree, circa 8x7 cm. Una volta ritagliato il substrato su cui andremo a sviluppare gli elettrodi, prima di iniziare a depositare l'inchiostro, si procede con l'attivazione al plasma, che come già introdotto serve per migliorare la bagnabilità del substrato, l'attivazione viene fatta alla potenza di 100 W per 120 secondi, il tempo di stabilizzazione settato era di 60 secondi.

Una volta completata l'attivazione al plasma si può procedere con la deposizione dell'inchiostro polimerico conduttivo e la dispersione di ferrite, secondo il seguente schema:

- Deposizione del primo layer di inchiostro conduttivo (2,5 ml)
- Deposizione del secondo layer di inchiostro conduttivo (2,5 ml)
- Deposizione del primo layer di ferrite mediante l'utilizzo di una maschera appositamente progettata (4x1ml)
- Deposizione del terzo layer di inchiostro conduttivo (2,5 ml)
- Deposizione del secondo layer di ferrite mediante l'utilizzo di una maschera (4x1ml)
- Deposizione del quarto layer di inchiostro conduttivo (2,5 ml)
- Deposizione del terzo layer di ferrite mediante l'utilizzo di una maschera (4x1ml)
- Deposizione del quinto layer di inchiostro conduttivo (2,5 ml)
- Deposizione del quarto layer di ferrite mediante l'utilizzo di una maschera (4x1ml)
- Deposizione del sesto layer di inchiostro conduttivo (2,5 ml)

- Deposizione del quinto layer di ferrite mediante l'utilizzo di una maschera (4x1ml)
- Deposizione del settimo layer di inchiostro conduttivo (2,5 ml)
- Deposizione del sesto layer di ferrite mediante l'utilizzo di una maschera (4x1ml)
- Deposizione dell'ottavo layer di inchiostro conduttivo (2,5 ml)
- Deposizione del settimo ed ultimo layer di ferrite mediante maschera (4x1ml)
- Deposizione del non ed ultimo layer di inchiostro conduttivo (2,5 ml)

Riassumendo, vengono depositi inizialmente due layers, 2,5 ml l'uno, d'inchiostro conduttivo per poi alternare l'inchiostro conduttivo con un layer di Ferrite, 4 ml di dispersione per layer (4 spruzzate da 1 ml l'una), la dispersione è stata depositata utilizzando una maschera così da depositare la dispersione solo nelle aree preposte alla connessione con l'elettronica di misura. Questo alternare i layer serve per incapsulare la ferrite evitando che si possa sgretolare garantendo di non perdere la connessione con l'elettronica. L'alternare continua fino al raggiungimento di 9 layers d'inchiostro conduttivo e 7 di ferrite. Dopo ogni layer di inchiostro conduttivo il substrato veniva messo in forno alla temperatura di 60°C per l'asciugatura dei substrati. (il tempo in forno è variabile). L'asciugatura non è stata necessaria per i layers di ferrite, in quanto l'etanolo è un solvente che evapora a temperatura ambiente. Per questo lavoro è stato utilizzato un sistema a doppio aerografo (Paasche VL), uno dedicato all'inchiostro conduttivo e uno alla dispersione di ferrite in etanolo.

Ora che il processo produttivo iniziale è stato introdotto possiamo vedere quali sono le modifiche fatte per migliorare il dispositivo. La prima modifica riguarda la stabilità dell'interfaccia di misura tra elettrodo e le interconnessioni magnetiche; infatti, si è notato come il connettore magnetico non fosse perfettamente adeso all'elettrodo, la seconda riguarda l'integrità dell'elettrodo che, a seguito della laminazione su pelle, dopo alcune ore tendeva a rompersi con un conseguente calo delle prestazioni. Vediamo ora quali modifiche sono state apportate per far fronte a queste problematiche.

In primo luogo, per migliorare l'interfaccia di misura si è deciso di andare a depositare sulla carta tattoo un layer di argento dello spessore di circa 100 nm, questo passaggio, come già anticipato, a reso superfluo il trattamento al plasma ossigeno in quanto non più necessario, e si auspicava che andasse a stabilizzare la misura. Per quanto riguarda l'integrità dell'elettrodo si è deciso di andare a depositare tre layers di inchiostro conduttivo all'inizio, e tre alla fine per garantire un migliore incapsulamento e resistenza allo stress aumentando il numero totale di layers conduttivi da 9 a 12, inoltre, per i tre layers iniziali e finali sono stati depositati 3 ml anziché 2,5. Queste modificazioni hanno portato i risultati auspicati migliorando l'interfaccia di connessione tra l'elettrodo e il magnete e garantendo una migliore resistenza agli stress.

Un'altra modifica rispetto al progetto iniziale è stata quella di variare la dimensione dell'area di connessione passando da un area circolare dal diametro di 1 cm a 0.8 cm, questa modifica è stata fatta per valutare quanto la variazione del diametro potesse incidere sulla forza magnetica degli elettrodi.

Per concludere, si riporta che in una fase iniziale dello studio, prima di optare per l'aumento della concentrazione di ferrite nella dispersione, si è cercato di aumentare la forza magnetica dei singoli elettrodi andando ad aumentare il numero di layers solo nelle aree destinate alla connessione. Questa soluzione, anche se portava a un aumento della forza magnetica non era ancora sufficiente, inoltre aumentare la concentrazione di ferrite risultava più efficiente e comprometteva meno le proprietà di conformabilità dell'elettrodo.

Per questo studio sono stati prodotti 12 substrati in quattro batch (in italiano: lotto, serie o gruppo) distinti, di seguito una tabella riassuntiva:

BATCH	DES	% _{WT} FE.	DIAMETRO CONNESSIONE	N. SUBSTRATI	N. LAYERS FE. INC.
I	PDO	10% _{WT}	1 cm	2	7 9*
II	PDO	30% _{WT}	0.8 cm	3	7 9
III	PDO	30% _{WT}	0.8 cm	1	7 12
IV	PDO	30% _{WT}	0.8 cm	6	7 12

*Il numero di layers è passato da 7|9 a 10|12 per il substrato A e 11|13 per il substrato B

Per quanto riguarda il batch IV sono stati sviluppati sei substrati realizzati per eseguire la sessione finale di misure EEG.

3 Caratterizzazione, analisi e risultati

In questo capitolo si procederà inizialmente con la trattazione delle misure di caratterizzazione meccanica ed elettrica in seguito verrà tratto il protocollo di acquisizione del segnale elettroencefalico, per poi riportare l'analisi dei segnali registrati e infine, saranno esposti i risultati ottenuti.

3.1 Caratterizzazione degli elettrodi

Una volta ottenuti un numero sufficiente di substrati si è deciso di iniziare la caratterizzazione di questi, così da valutare le proprietà degli elettrodi e, se necessario, apportare le modifiche necessarie.

3.1.1 caratterizzazione forza magnetica

La prima misura eseguita sui substrati prodotti è stata quella relativa alla forza magnetica, aspetto fondamentale per questo lavoro per i motivi già introdotti nel capitolo introduttivo. Le misure di forza magnetica sono state eseguite mediante il sistema della IMADA® composto da un misuratore di forza della serie ZP e un supporto di misura motorizzato della serie MX2, in figura si può vedere il sistema usato per le misure.



Figura 34 sistema utilizzato per le misure di forza della IMADA®

La misura di forza è stata eseguita mettendo un piccolo magnete al termine del dito meccanico del dinamometro, come si può osservare in figura 16, questo veniva poi portato a contatto con il substrato, fissato in precedenza con l'ausilio di alcuni pesetti, una volta a contatto è stata avviata la misura. La misurazione consisteva nell'allontanare il dito meccanico dal substrato e registrando la forza massima, negativa (in quanto il magnete è attratto dall'area magnetica dell'elettro), raggiunta. Il valore di forza misurato è stato normalizzato rispetto all'area del magnete utilizzato per le misure ($0,502 \text{ cm}^2$). L'output del sistema di misura era in Newton [$\text{Kg} * \text{m}/\text{s}^2$] ed è stato convertito in g/cm^2 , così da avere un valore che fosse in grammi e

normalizzato rispetto all'aria del magnete.

Questa misura ci ha permesso di quantificare la forza magnetica degli elettrodi. Dalle prime misure si è visto come la forza magnetica misurata non era sufficiente per gli obiettivi preposti ad inizio studio, per questo motivo si è provato prima ad aumentare il numero di layers di ferrite, modifica che non ha portato a importanti miglioramenti della forza magnetica sperati, e poi ad aumentare la concentrazione in peso della ferrite nella dispersione passando dal 10 al 30 %_{wt}. Nel boxplot di seguito riportato (figura 35) si può osservare la forza magnetica dei primi 3 batch, e ci permette di apprezzare come questa vari modificando la percentuale di ferrite. Risulta evidente come la soluzione migliore per aumentare la forza magnetica sia aumentare la concentrazione di ferrite in quanto il miglioramento ottenuto è molto più significativo rispetto a quello ottenuto con l'aumentare il numero di layer.

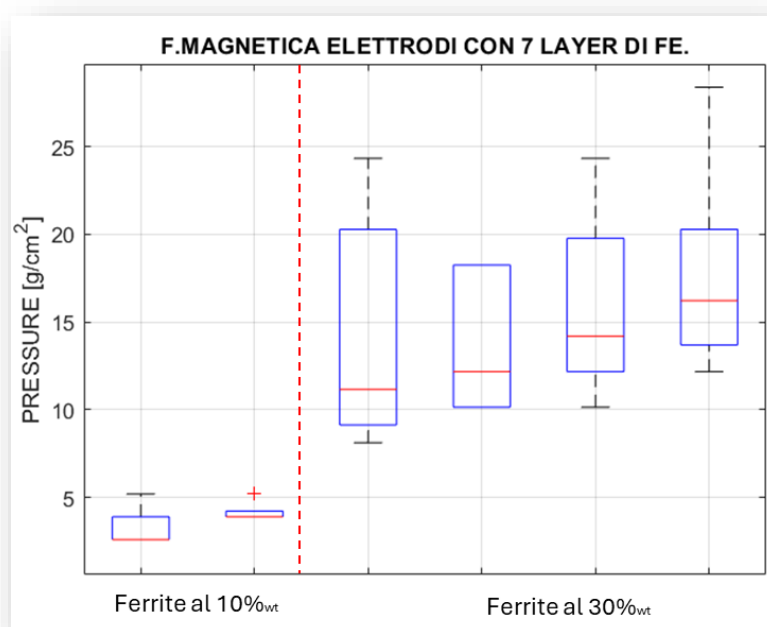


Figura 35 Boxplot sulla forza magnetica dei primi 3 Batch sviluppati.

Sono riportati di seguito due grafici, il primo relativi alla forza magnetica degli elettrodi con solo 7 layer di ferrite (figura 36.a), il secondo relativo alla forza magnetica degli elettrodi sviluppati con il 30%_{wt} di ferrite (figura36.b). Questi grafici ci permettono di apprezzare meglio la variazione di forza magnetica dovuta dall'aumento della concentrazione in peso della ferrite. Da questi grafici si può facilmente notare come aver aumentato la percentuale in peso della ferrite nella dispersione ha portato non solo al miglioramento della forza magnetica ma ha fatto sì che la deviazione standard delle misure per ogni substrato aumentasse rispetto ai batch con solo il 10%_{wt}. Si è inoltre notato che gli elettrodi posti di fianco, sopra e sotto dell'elettrodo centrale del

substrato sono quelli con valori di forza magnetica maggiore rispetto a quelli posti ai vertici del substrato. Questo fatto assieme all'aumento della deviazione standard ci ha portato a studiare la forza magnetica degli elettrodi rispetto alla posizione dell'elettrodo e non rispetto al substrato.

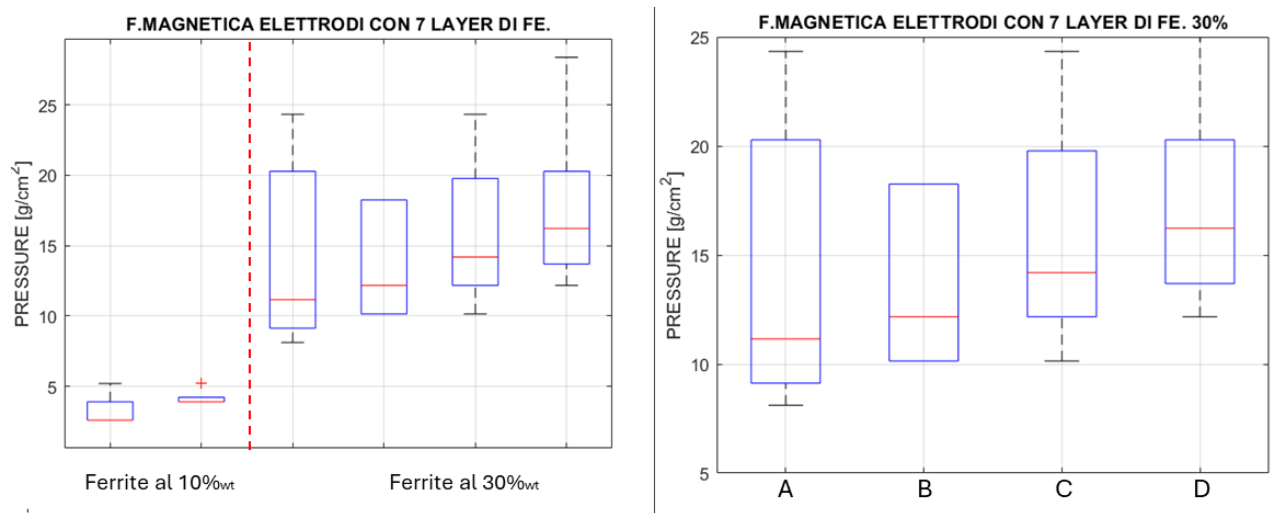


Figura 36 a) boxplot relativo alla forza magnetica di tutti i substrati con 7 layer di ferrite. b) boxplot relativo alla forza magnetica di tutti i substrati con il 30 %wt di ferrite

Prima di approfondire questo aspetto è importante chiarire il posizionamento degli elettrodi: in fase di sviluppo gli elettrodi sono stati numerati così da poterli studiare meglio. La logica usata per la numerazione degli elettrodi è abbastanza semplice, il substrato viene diviso come una matrice 3x3 e ogni cella della matrice è un elettrodo. A partire dalla cella 1x3 si è iniziata la numerazione procedendo come riportato in tabella 4.

L'analisi rispetto all'elettrodo ha evidenziato quanto ci immaginavamo, ossia che l'elettrodo centrale (5) risulta essere quello con forza magnetica maggiore gli elettrodi posti sulla stessa riga del substrato (4 e 6) hanno ancora ottimi valori di forza magnetica. Il discorso cambia per quanto riguarda gli elettrodi posti nella prima riga e nell'ultima, in cui i valori di forza magnetica sono inferiori. Nonostante queste differenze la maggior parte gli elettrodi raggiungevano i 10 gcm⁻² valore minimo per garantire una buona adesione del magnete.

3	2	1
4	5	6
9	8	7

Tabella 2 esempio di numerazione degli elettrodi in un substrato

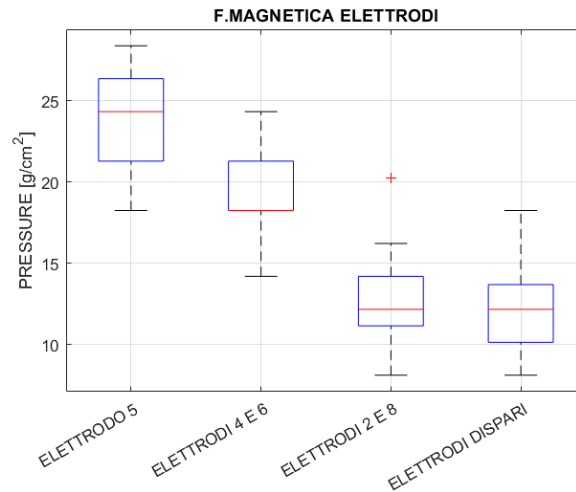


Figura 37 Boxplot relativo allo studio fatto sulla forza magnetica rispetto agli elettrodi

Un altro aspetto che si è studiato e su cui si è intervenuti al fine di migliorare la forza magnetica normalizzata rispetto all'area è stato il diametro della zona di connessione, passando da 1 cm di diametro a 0,8 cm. Nonostante l'area fosse minore la quantità di ferrite depositata è rimasta la stessa (4 ml per layer), questo ha comportato un miglioramento della forza normalizzata rispetto all'aria, in quanto per uno stesso valore in Newton [$kg * m/s^2$] si otteneva un valore maggiore di g/cm^2 . Visti questi risultati si è optato per proseguire con il diametro di 0.8 cm. Un altro aspetto su cui questa modifica ha comportato un miglioramento a che diminuendo questo diametro si è ridotta di conseguenza l'area con spessori sopra la decina di micron; infatti, l'area su cui viene depositata la ferrite si ha ovviamente spessori maggiori rispetto al resto dell'elettrodo, e questo comporta che in quell'area l'elettrodo non aderisce perfettamente alla pelle, e come già introdotto nel paragrafo relativo all'epidermal electronics avere aree non perfettamente adese alla pelle può comportare la rottura dell'elettrodo in caso di stress indotti.

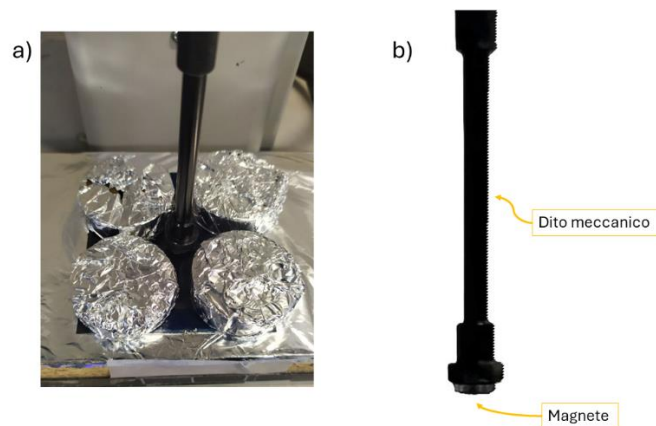


Figura 38 a) dettaglio sul fissaggio del substrato per le misure di forza magnetica b) dettaglio dito meccanico con magnete

3.1.2 Caratterizzazione elettrica resistenza superficiale

Un altro passaggio fondamentale per la caratterizzazione di questa tecnologia è stata la caratterizzazione elettrica, tanto fondamentale quanto quella magnetica appena illustrata. L'aspetto studiato relativamente alla caratterizzazione elettrica è la resistenza superficiale, in inglese "sheet resistance".

resistenza superficiale

La resistenza superficiale, o "sheet resistance" in inglese (SR) consiste nella misura della resistività di un materiale. È una grandezza che caratterizza le proprietà di conduzione elettrica, in particolare per campioni bidimensionali o quasi-bidimensionali, di conseguenza fondamentale per questa tipologia di dispositivi che sono appunto a film sottile. La SR è importante perché ci dà un'informazione sulla capacità degli elettrodi di registrare segnali bioelettrici con precisione. Materiali con SR più bassa permettono una migliore trasmissione del segnale elettrico.

La tecnica principalmente usata per misurare la SR è il metodo a quattro punte (noto anche come tecnica Kelvin), che viene eseguito utilizzando una sonda a quattro punte. Una sonda a quattro punte è composta da appunto quattro sonde elettriche colineari equidistanti, come mostrato nello schema seguente.

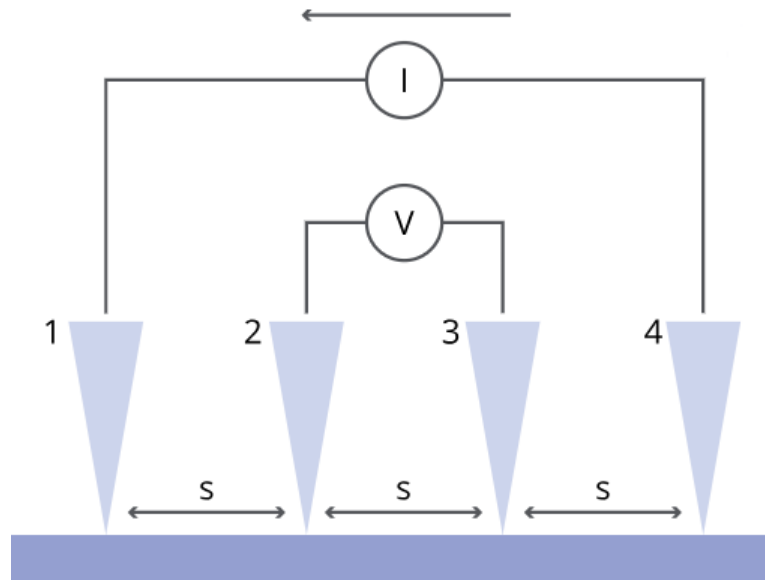


Figura 39 diagramma schematico di una sonda a quattro punte. Le quattro sonde hanno la stessa distanza (s) e sono mostrate a contatto con una superficie. Una corrente (I) viene iniettata attraverso la sonda 1 e raccolta attraverso la sonda 4, mentre la tensione viene misurata tra le sonde 2 e 3 [88].

Questa misura è stata eseguita mediante un set-up a quattro punte della Ossila[®], (four-point probe) che si può vedere in figura 18.

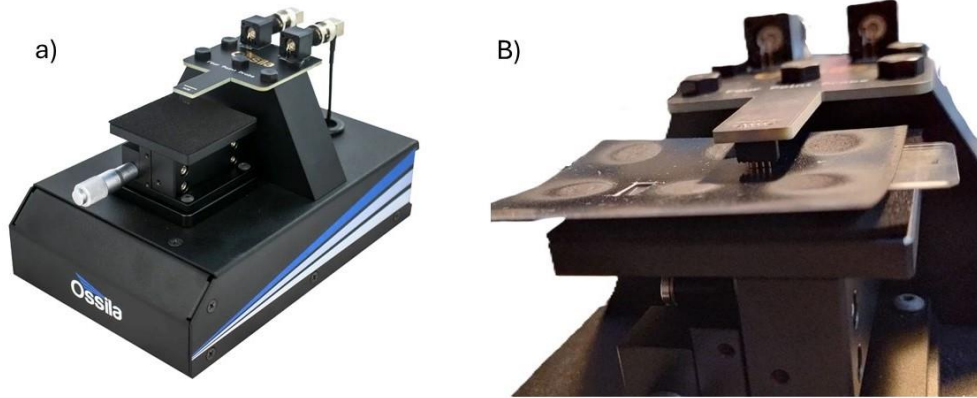


Figura 40 a) set-up a quattro punte della Ossila® usato per le misure. b) dettaglio delle 4 punte durante una misura su uno dei substrati sviluppati.

Il principio di funzionamento si basa sull'utilizzo di quattro sonde disposte in modo specifico. La configurazione delle sonde è la seguente: le due sonde esterne, dette sonde di corrente applicano una corrente costante al materiale. Le due sonde interne, dette sonde di tensione, posizionate ad una distanza precisa l'una dall'altra tra le sonde di corrente. Tutte le sonde distano l'una dall'altra 1,27 mm. Le sonde interne misurano la differenza di potenziale indotta dal passaggio della corrente attraverso il campione.

Come già introdotto viene applicata una tensione costante dalle due sonde esterne, generando un flusso di corrente attraverso il campione. Questa corrente è distribuita attraverso il materiale e viene influenzata dalla resistenza superficiale del campione stesso. Le due sonde interne a questo punto misurano la differenza di potenziale tra di loro. Essendo posizionate a una distanza nota l'una dall'altra (1,27 mm), questa misura consente di calcolare la caduta di tensione su una determinata lunghezza del campione. Infine, si calcola la SR utilizzando la legge di Ohm ($V = IR$), dove V è la tensione misurata, I è la corrente applicata e R è la resistenza, è possibile calcolare quindi la SR del materiale. La SR è data dalla formula:

$$R_{sheet} = \frac{\Delta V}{I} * \frac{\pi}{\ln(2)} = 4.53236 * \frac{\Delta V}{I}$$

Dove R_{sheet} è la sheet resistance, ΔV è la variazione di tensione misurata dalle sonde interne e I è la corrente applicata tra le sonde esterne. L'unità di misura per questa misura è Ω/square . È importante riportare che questa equazione è valida solo se: il materiale da testare ha uno spessore inferiore al 40% della distanza tra le sonde e la dimensione laterale del campione è sufficientemente grande. Se queste due condizioni non sono rispettate allora sono necessari fattori di correzione geometrica per tenere conto delle dimensioni, della forma e dello spessore del campione. Lo strumento utilizzato permette, inoltre, se lo spessore del film è noto, di calcolare la resistività e di conseguenza la conducibilità.

In sintesi, il four-point probe sfrutta la configurazione delle sonde e la misurazione della tensione per calcolare la SR del materiale sotto esame in modo preciso e accurato. Questo lo rende uno strumento fondamentale per la caratterizzazione dei materiali conduttori in una varietà di applicazioni, tra cui la caratterizzazione elettrica di tecnologie a film sottile. Attraverso questa misura, quindi, possiamo studiare e comprendere quanto gli elettrodi ultrasottili sviluppati siano conduttivi e avere una stima della qualità del biosegnale che andremo a misurare.

Questo tipo di misura ci ha permesso di conoscere la conducibilità dei film sviluppati con l'inchiostro conduttivo a base di PDO.

Le informazioni tecniche relative al funzionamento del Four-point Probe utilizzato per le misure sono state prese dal sito della Ossila[88]

Di seguito vengono riportati i grafici relativi alle misure di resistenza superficiale di alcuni substrati realizzati. Infatti, la misura è stata eseguita solo sul secondo e terzo batch; in quanto l'ultimo batch di dispositivi sviluppato, quello più consistente in numero di substrati, è stato utilizzato per eseguire le misure di EEG e di conseguenza non è stato possibile eseguire questa misura.

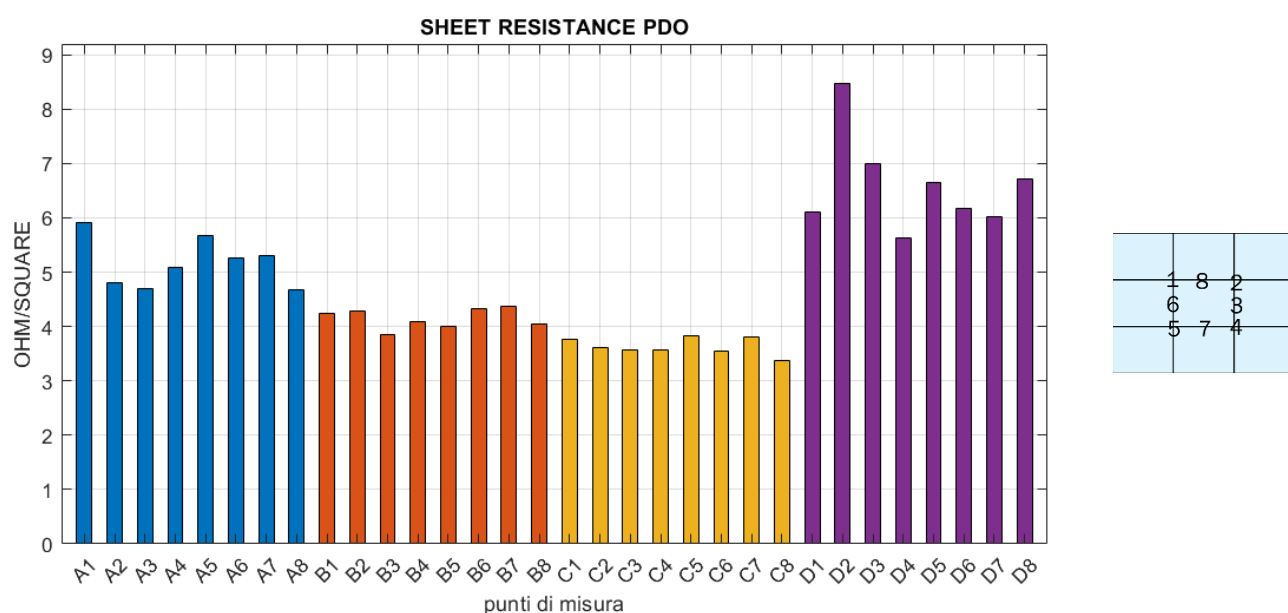
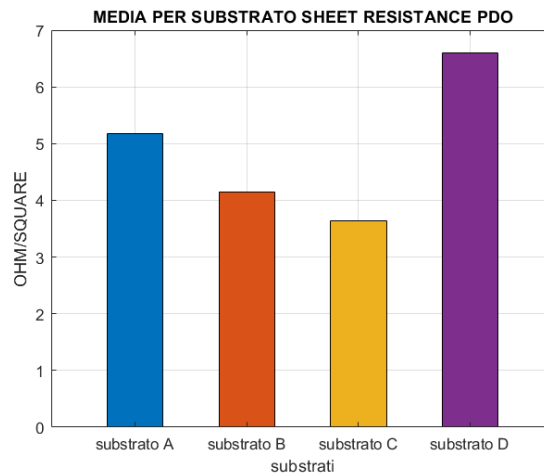


Figura 41 Valori di sheet resistance su quattro substrati sviluppati

Le misure sono state fatte in otto punti diversi su ciascun substrato (indicati nello schema affianco al grafico). In figura 41 possiamo apprezzare i valori di resistenza superficiale per

ogni punto. Di seguito sono riportate le medie di tutti e quattro i substrati misurati



Il secondo grafico (figura 42) riporta invece i boxplot delle misure in funzione del substrato dove possiamo apprezzare la variazione di resistività a seconda del substrato.

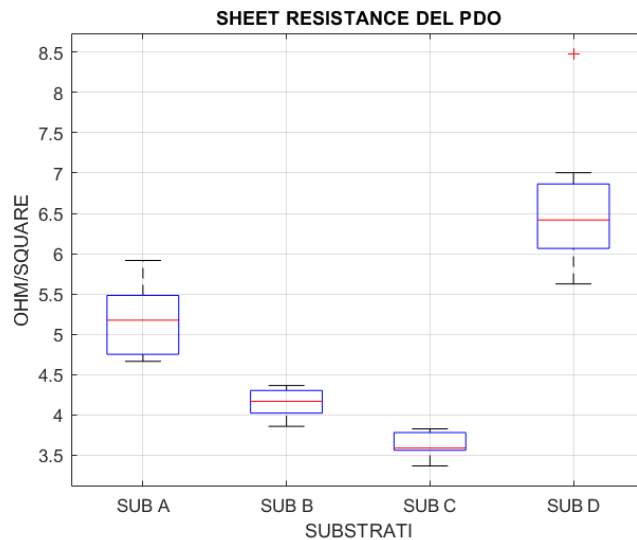


Figura 42 Boxplot relativi alle misure di Sheet resistance eseguite

Dalle misure effettuate possiamo dire che sicuramente è necessaria una sessione di misure più robuste in termini di numerosità di campioni, in quanto appare evidente come solo quattro substrati non sono sufficienti per caratterizzare questa tecnologia. Un altro aspetto che si può desumere è l'ampia variabilità tra diversi substrati elemento che potrebbe essere giustificato dalla dipendenza dall'operatore del processo di fabbricazione. In quanto se i layer non sono depositati in maniera uniforme questo può contribuire all'aumento della sheet resistance. Oltre questi due aspetti nel complesso i valori misurati sono molto buoni e lasciano intendere che l'inchiostro conduttivo utilizzato per questo lavoro di tesi permette di ottenere elettrodi con buoni livelli di conducibilità.

3.2. Acquisizione e analisi dati EEG

Una volta terminata la fase di caratterizzazione si è proceduto alla registrazione del segnale elettroencefalografico volta a testare e valutare la qualità del segnale ottenuto dagli elettrodi sviluppati. Prima di procedere con l'acquisizione dei segnali è stato in primo luogo deciso il protocollo di misure

3.2.1. Protocollo di misure

Per le misurazione EEG è stato adottato il paradigma di registrazione noto come 'resting state', ossia stato di riposo. Il paradigma consiste nel registrare l'EEG del soggetto quando questo è immobile e a riposo; le registrazioni erano della durata complessiva di 4 minuti, di cui 2 minuti ad occhi chiusi e i successivi 2 minuti ad occhi aperti fissando un punto fisso sul muro, così da limitare il più possibile i movimenti oculari che altrimenti andrebbero ad alterare il tracciato EEG. Al soggetto è stato chiesto di sbattere due volte le palpebre (azione che è ben visibile nel tracciato EEG) al passaggio della fase da occhi chiusi ad aperti, questo è stato fatto per rendere più evidente nel tracciato il passaggio da una fase all'altra e semplificare la preelaborazione dei segnali.

Questo paradigma è stato scelto per la sua diffusa adozione nelle neuroscienze e per la sua capacità di evidenziare la variazione dell'attività delle onde alfa tra lo stato di riposo sensoriale e quello di veglia ad occhi aperti, rendendo possibile l'osservazione della variazione di questo ritmo tra lo stato di riposo sensoriale e quello di veglia ad occhi aperti.[89]-[91].

In questo test, come già introdotto nel capitolo precedente, per registrare i segnali si è utilizzato il poligrafo Porti7 della TMSi, collegato agli elettrodi tramite connettori magnetici appositamente sviluppati per interfacciarsi con i cavi unipolari schermati attivamente del poligrafo.

Le misurazioni sono state eseguite in modalità unipolare, registrando la differenza di potenziale tra ciascuno dei 5 canali e il riferimento (Ground), posizionato sul polso del soggetto.

Gli elettrodi erano connessi ai seguenti canali:

- Canale 1: elettrodo processo mastoideo sinistro (TP9)
- Canale 2: elettrodo frontale sinistro (FP1)
- Canale 3: elettrodo frontale centrale (FPZ)
- Canale 4: elettrodo frontale destro (FP2)
- Canale 5: elettrodo processo mastoideo destro (TP10)

3.2.2. Sessione di misure

Tutte le misurazioni in questa sessione sono state registrate tra febbraio e marzo del 2024 su 4 soggetti sani di sesso maschile con un'età compresa tra i 22 e i 36 anni , previa ottenimento del consenso informato dei partecipanti. Prima delle misurazioni, la pelle è stata trattata con il gel Nuprep di D.O. Weaver nelle aree di interesse per rimuovere lo strato corneo, garantendo un'adesione ottimale degli elettrodi e riducendo l'impedenza all'interfaccia. Successivamente, gli elettrodi tattoo sono stati applicati delicatamente sulla pelle del soggetto nelle posizioni desiderate. Per applicarli è bastato bagnarli leggermente, rimuovere la carta e lasciando aderire il film alla pelle grazie alle forze di van der Waals.

Si è poi proceduto con la rimozione del layer di etilcellulosa e, in fine, connessi ai connettori magnetici. Una volta connessi si è proceduto con l'acquisizione secondo il paradigma scelto.

È stato chiesto ai soggetti di ripetere per sette volte la sessione, prendendo una breve pausa tra una misurazione e l'altra.

Il dataset su cui è stata eseguita la successiva analisi contava un totale di 28 registrazioni.

3.2.3. Analisi dei segnali

Dopo l'acquisizione dei segnali, questi sono stati importati su Matlab, al fine di poter interpretare e analizzare i dati. Per prima cosa è stato eseguito un down sample sui segnali passando da 2048sps a 256sps così da ridurre la complessità computazionale, in quanto non è necessario, per il tipo di analisi che si deve fare, una frequenza di campionamento così elevata. Successivamente si è proceduto con l'analisi sul toolbox di Matlab EEGLAB (versione v2023.1) specifico per l'analisi dei segnali EEG.

Una volta importati i segnali su EEGLAB, per migliorare la qualità dei dati, sono stati rimossi i primi e gli ultimi istanti dell'acquisizione e applicato un filtro passa banda, nell'intervallo in frequenza 1-40 Hz, per eliminare disturbi esterni, come la frequenza di rete a 50 Hz o il drift della baseline.

Tale filtro viene utilizzato quindi per rimuovere i segnali indesiderati e per condurre analisi specifiche, concentrandosi sulle variazioni dell'attività cerebrale relative alle frequenze d'interesse.

I segnali sono stati quindi divisi in due condizioni: occhi chiusi (EC) e occhi aperti (EO). Per uniformare la lunghezza dei tracciati e ridurre gli artefatti, è stato selezionato il minuto migliore per ciascuna condizione. A questo punto abbiamo per ogni registrazione due

segmenti, occhi chiusi e occhi aperti, da 1 minuto ciascuno; su questi tracciati si è proceduto prima ad un'analisi visiva per valutare o meno la presenza di artefatti come il battito di ciglia (eye blink) (figura 43 a) o l'artefatto pulsatile (figura 43 b). Per rimuovere questi artefatti si è deciso di sfruttare L'ICA.

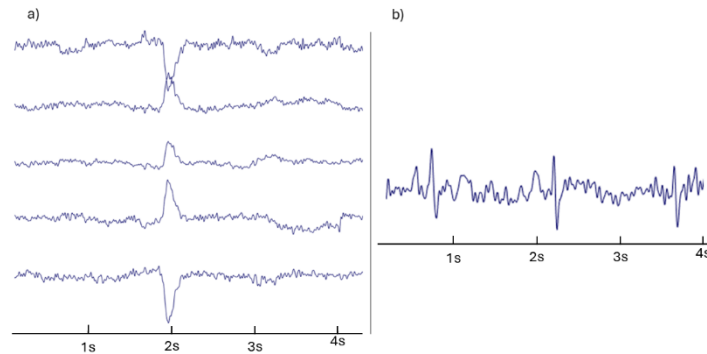


Figura 43 esempi di artefatti: a) eye blink; b) artefatto pulsatile

L'ICA è un potente mezzo per l'analisi EEG e per la rimozione di artefatti da tracciati molto rumorosi. Pertanto, per i tracciati particolarmente rumorosi, nei quali a valle delle elaborazioni precedenti si riscontra ancora la presenza di disturbi di origine fisiologica quali EOG, EMG, ECG, si procede con l'analisi delle componenti indipendenti (ICA). Dato un insieme di segnali, l'ICA consente di individuarne le sorgenti o componenti statisticamente indipendenti il cui risultato del loro mixing lineare non è altro che il set di dati stesso. Ciò riflette appieno quanto accade nell'acquisizione dell'attività EEG, in quanto all'interno della registrazione non è presente soltanto l'attività elettrica cerebrale ma anche numerosi disturbi, che possiamo considerare alla stregua di sorgenti indipendenti [92]. L'ICA è un algoritmo di separazione cieca delle sorgenti (o blind source separation, BSS), ovvero identifica una loro stima senza richiedere informazioni a priori sulle stesse e sul loro mixing [92]. Un tipico esempio per una più facile comprensione del problema è il seguente: si consideri una stanza al cui interno siano presenti delle persone che parlano tra loro. A partire dai segnali registrati nella stanza mediante un certo numero di microfoni, si vuole risalire alle voci dei singoli soggetti. Questo è il cosiddetto cocktail party problem e la sua risoluzione è possibile mediante tecniche di blind source separation.

Trovo opportuno riportare che in questa fase di analisi si è scelto di essere il più conservativi possibile in quanto non sempre l'ICA è riuscita ad isolare in una componente indipendente i disturbi che si voleva rimuovere. Questo si è ipotizzato essere dovuto al

numero ridotto di canali a disposizione; perciò, per evitare che, nei segnali in cui non veniva isolata nessuna componente di disturbo, venisse eliminata una componente contenente pure del segnale d'interesse si è preferito non eliminare nessuna componente indipendente.

Terminato con l'ICA i segnali erano pronti per l'analisi relativa alla stima della densità spettrale di potenza (PSD) che ci ha permesso di valutare le frequenze prevalentemente attive nella due condizioni EC e EO.

Per eseguire l'analisi spettrale, nonostante EEGLAB fornisca delle funzioni specifiche, si è preferito svolgerla usando la funzione di Matlab "pwelch". Questa funzione restituisce la stima della densità spettrale di potenza secondo il metodo di Welch. La stima è stata ottenuta usando finestre di Hamming da 2 secondi (512 campioni) con un overlap del 50%. Una volta ottenuta la PSD per ciascuna condizione su tutte le registrazioni prese in esame sono stati calcolati i valori relativi alla potenza assoluta del ritmo alfa per entrambe le condizioni.

3.3. Risultati

Per prima cosa si è osservato la PSD delle singole registrazioni, soggetto per soggetto, questo tipo di visualizzazione ci ha permesso di visionare le diverse prove e comprendere se gli elettrodi sviluppati in questo lavoro fossero in grado di acquisire o meno segnali EEG e se la qualità di questi fosse sufficiente. In figura riportato uno dei tracciati in cui è maggiormente evidente il passaggio da occhi chiusi ad occhi aperti.

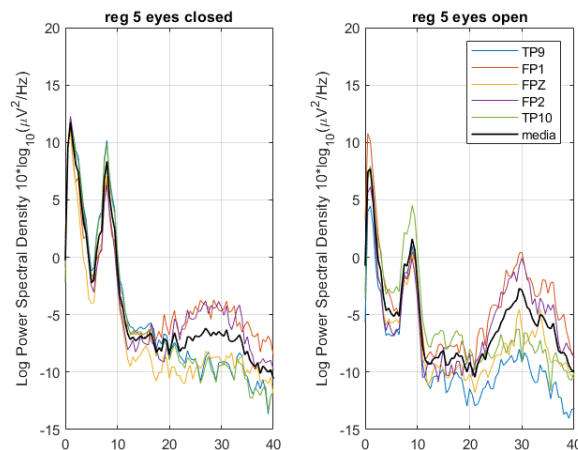


Figura 44 confronto tra EC e EO del soggetto 3 in cui si può notare in maniera evidente la variazione dello spettro.

In seguito, si è voluto visionare la PSD rispetto ai vari canali, andando così a ottenere i grafici riportati di seguito (figura 45). I grafici riportano in nero la mediana calcolata su tutte e 28 le registrazioni, in grigio è evidenziata in un'area che va dal venticinquesimo percentile sino al settantacinquesimo.

Nell'analisi spettrale dei grafici, è evidente la variazione dello spettro del segnale durante il passaggio da occhi aperti a occhi chiusi. Questa variazione è osservabile in tutti i canali, ma risulta particolarmente pronunciata nei canali TP9 e TP10, situati sul processo mastoideo, coerentemente con le aspettative poiché le onde alfa sono tipicamente localizzate nelle regioni parietali e occipitali[2]. Nella condizione "occhi chiusi", si osserva una marcata attività cerebrale nel range di frequenza tra gli 8 e i 13 Hz, tipico del ritmo alpha, che tende a diminuire quando gli occhi sono aperti. In figura 46 è sono riportati i boxplot relativi ai diversi canali e si può apprezzare anche qui come il ritmo alfa diminuisca al passaggio alla condizione di occhi aperti (EO). Inoltre, si può osservare pure in questi grafici come i canali TP9 e TP10 abbiano valori maggiori di PSD rispetto ai canali frontali.

Questi risultati sono in linea con quanto riportato in letteratura[48], dove durante il riposo sensoriale (occhi chiusi) l'attività registrata è principalmente il ritmo alpha.

Ciò è particolarmente significativo dato che le misurazioni spettrali nella banda di frequenza alpha, sono di grande rilevanza sia nell'ambito clinico che nella ricerca scientifica.

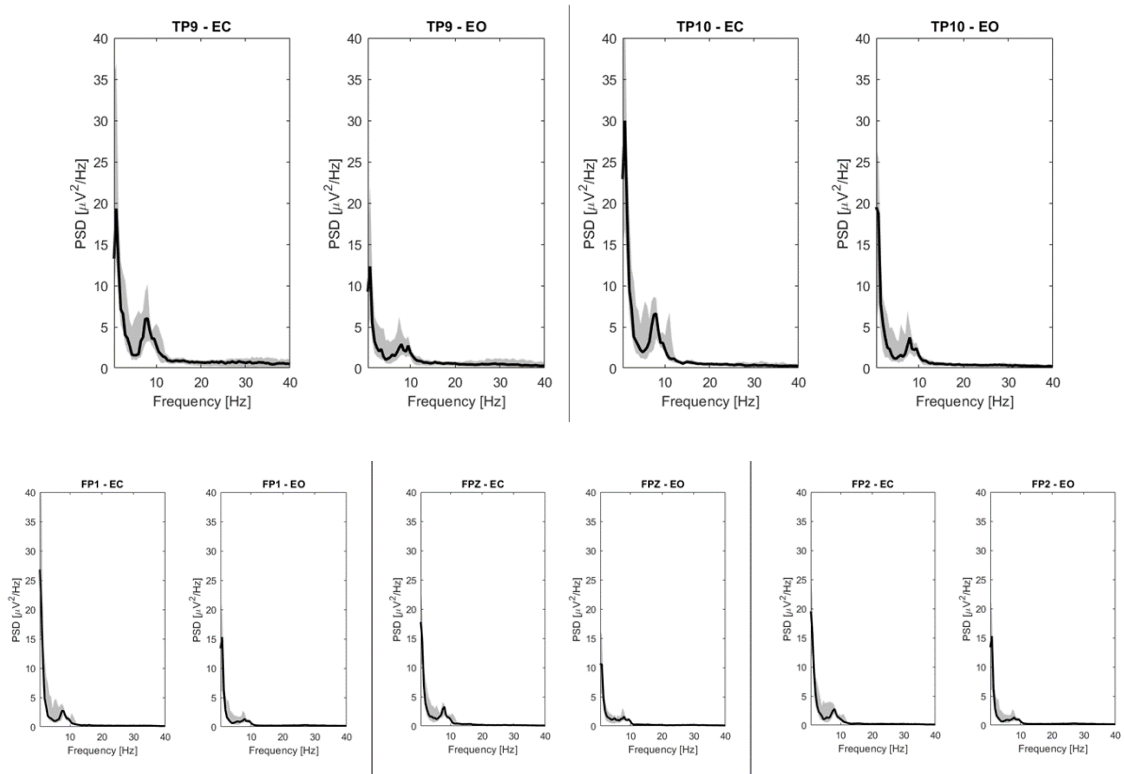


Figura 45 Densità spettrale di potenza dei 5 canali del set-up sperimentale. Per ogni canale sono stati riportati i valori di mediana, 25° e 75° percentile rispetto a tutti i segnali acquisiti

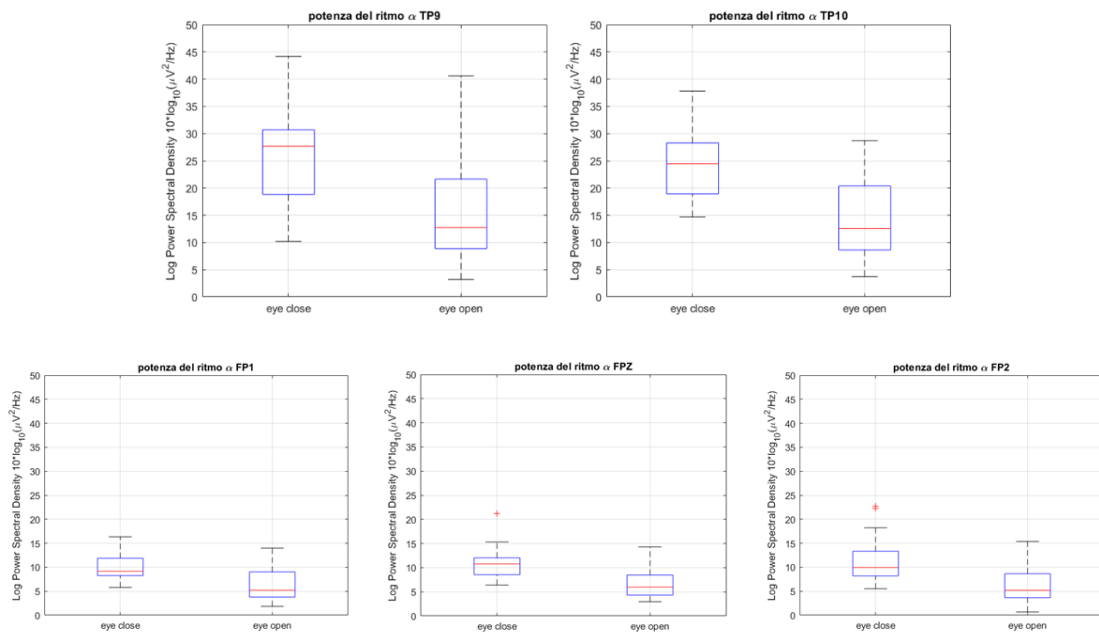


Figura 46 Boxplot relativi ai valori di PSD del ritmo alfa nelle due condizioni EC e EO per tutti e 5 i canali

Questi risultati assieme ai risultati della caratterizzazione meccanica ed elettrica ci dicono che la tecnologia sviluppata in questo lavoro di tesi è promettente e degna di maggiori studi, andando caratterizzare e implementare meglio il sensore. Questa tecnologia può sicuramente diventare un importante mezzo per l'acquisizione di biopotenziali, nello specifico di EEG. Infatti, garantirebbe la possibilità di fare misure, anche di lunga durata, senza che il soggetto provi fastidio o irritazione per via dell'elettrodo.

4. Conclusioni

L'obiettivo di questo lavoro di tesi è stato la fabbricazione a basso costo di elettrodi epidermici magnetici basati su PEDOT:PSS attraverso la tecnica di "spray coating", con lo scopo di rilevare e analizzare segnali EEG.

Innanzitutto, va sottolineato che la tecnologia sviluppata offre diversi vantaggi rispetto agli elettrodi tradizionali pre-gellati, tra cui costi potenzialmente inferiori e maggiore comfort durante l'uso. Inoltre, non necessitando di gel o adesivi permette misurazioni a lungo termine senza disturbi per il paziente, grazie all'adesione tramite forze di van der Waals. Questi vantaggi sono stati ottenuti grazie all'impiego di materiali conformabili ultrasottili.

In secondo luogo, il processo di "spray coating" si è dimostrato un metodo efficiente e veloce per la produzione di elettrodi epidermici magnetici a base di PEDOT:PSS per applicazioni biomediche.

L'analisi delle caratteristiche meccaniche dell'elettrodo ci ha permesso di raggiungere valori di forza magnetica posti come obiettivo ($> 10\text{gcm}^{-2}$) su gran parte degli elettrodi sviluppati. Negli elettrodi centrali nel substrato sono stati raggiunti valori quasi il triplo, con picchi intorno ai 30gcm^{-2} .

Per quanto riguarda invece l'analisi delle caratteristiche elettriche degli elettrodi prodotti con queste formulazioni ha evidenziato il successo dell'uso combinato di EG e DES nel migliorare le proprietà elettriche del PH1000 e, di conseguenza, degli elettrodi sviluppati. In particolare, l'EG ha ottimizzato le caratteristiche strutturali e morfologiche del PEDOT:PSS, mentre il DES ha migliorato la sua conducibilità ionica attraverso la separazione dal PSS e la formazione di domini conduttivi.

Successivamente, è stata esaminata l'applicabilità biomedica degli elettrodi fabbricati. A tal fine, sono state effettuate delle misurazioni di EEG: il test eseguito è stata una comparazione del pattern EEG tra la condizione "occhi chiusi" e "occhi aperti". Queste misure hanno evidenziato una discreta attività cerebrale nella frequenza alpha durante la condizione "occhi chiusi", con un'attenuazione durante la condizione "occhi aperti", confermando i risultati riportati in letteratura. In particolare, studi che hanno adottato il nostro stesso protocollo di misure[48], hanno evidenziato un'attenuazione dei ritmi alfa durante la fase ad occhi aperti, rispetto alla condizione ad occhi chiusi. Questo contribuisce ulteriormente a validare le acquisizioni ottenute e rafforza i risultati dello studio proposto.

Nonostante i promettenti risultati preliminari raggiunti, è necessario sottolineare alcune criticità di questo lavoro, che sarebbe estremamente interessante affrontare in futuri studi.

Alcuni aspetti che vanno sicuramente sviluppati meglio sono l'analisi statistica sia delle misure di EEG, che delle altre misure elettriche e meccaniche, in quanto si tratta di una componente cruciale di qualsiasi studio che coinvolga dati biomedici che mira ad una caratterizzazione rigorosa di un sensore. Inoltre, analisi aggiuntive sono necessarie per la risoluzione di alcune problematiche legate alla fabbricazione, che rimane operatore-dipendente.

Tuttavia, nonostante queste limitazioni, i dispositivi sviluppati in questa tesi sono dunque dei validi candidati per la rilevazione dei segnali elettroencefalografici.

Bibliografia

- [1] Geirnaert, Simon, Alexander Bertrand, and Tom Francart. "Signal Processing Algorithms for EEG-based Auditory Attention Decoding." (2022).
- [2] Magosso, Elisa, and Guido Avanzolini. "Strumentazione biomedica: progetto e impiego dei sistemi di misura." *Strumentazione biomedica* (2015): 1-368.
- [3] AlGhatrif, Majd, and Joseph Lindsay. "A brief review: history to understand fundamentals of electrocardiography." *Journal of community hospital internal medicine perspectives* 2.1 (2012): 14383.
- [4] Fiore, Francesca. "Elettroencefalografia (EEG): caratteristiche e modalità di funzionamento" 2017, [Online]. <https://www.stateofmind.it/2017/07/elettroencefalografia-come-funziona/>
- [5] Lopez-Gordo, Miguel Angel, Daniel Sanchez-Morillo, and F. Pelayo Valle. "Dry EEG electrodes." *Sensors* 14.7 (2014): 12847-12870.
- [6] Biasiucci, Andrea, Benedetta Franceschiello, and Micah M. Murray. "Electroencephalography." *Current Biology* 29.3 (2019): R80-R85.
- [7] Teplan, Michal. "Fundamentals of EEG measurement." *Measurement science review* 2.2 (2002): 1-11.
- [8] L. F. Nicolas-Alonso and J. Gomez-Gil, "Brain Computer Interfaces, a Review," *Sensors*, vol. 12, no. 2, pp. 1211–1279, 2012.
- [9] Borghini, Gianluca, et al. "Measuring neurophysiological signals in aircraft pilots and car drivers for the assessment of mental workload, fatigue and drowsiness." *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 44 (2014): 58-75.
- [10] Hu, Xinyun, and Gabriel Lodewijks. "Detecting fatigue in car drivers and aircraft pilots by using non-invasive measures: The value of differentiation of sleepiness and mental fatigue." *Journal of safety research* 72 (2020):173-187.
- [11] Jech, Robert, et al. "Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus affects resting EEG and visual evoked potentials in Parkinson's disease." *Clinical neurophysiology* 117.5 (2006): 1017-1028.
- [12] Cincotti, Febo, et al. "EEG-based Brain-Computer Interface to support post-stroke motor rehabilitation of the upper limb." 2012 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE, 2012.
- [13] Quitadamo, L. R., et al. "Support vector machines to detect physiological patterns for EEG and EMG-based human-computer interaction: a review." *Journal of neural engineering* 14.1 (2017): 011001.
- [14] Fetz, Eberhard E. "Volitional control of neural activity: implications for brain-computer interfaces." *The Journal of physiology* 579.3 (2007): 571-579.
- [15] Webster, John G. *Strumentazione biomedica: progetto ed applicazioni*. EdiSES, 2010.
- [16] Gargiulo, Gaetano, et al. "A new EEG recording system for passive dry electrodes." *Clinical Neurophysiology* 121.5 (2010): 686-693.
- [17] Meziante, N., et al. "Dry electrodes for electrocardiography." *Physiological measurement* 34.9 (2013): R47.
- [18] Chen, Yun-Hsuan, et al. "Soft, comfortable polymer dry electrodes for high quality ECG and EEG recording." *Sensors* 14.12 (2014): 23758-23780.
- [19] Laferriere, Pascal, Edward D. Lemaire, and Adrian DC Chan. "Surface electromyographic signals using dry electrodes." *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement* 60.10 (2011): 3259-3268.
- [20] Kam, Julia WY, et al. "Systematic comparison between a wireless EEG system with dry electrodes and a wired EEG system with wet electrodes." *NeuroImage* 184 (2019): 119-129.
- [21] Ruffini, Giulio, et al. "A dry electrophysiology electrode using CNT arrays." *Sensors and Actuators A: Physical* 132.1 (2006): 34-41.
- [22] Gruetzmann, Anna, Stefan Hansen, and Jörg Müller. "Novel dry electrodes for ECG monitoring." *Physiological measurement* 28.11 (2007): 1375.
- [23] Jourand, Philippe, Hans De Clercq, and Robert Puers. "Robust monitoring of vital signs integrated in textile." *Sensors and Actuators A: Physical* 161.1-2 (2010): 288-296.
- [24] Fonseca, Carlos, et al. "A novel dry active electrode for EEG recording." *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 54.1 (2006): 162-165.
- [25] Griss, Patrick, et al. "Characterization of micromachined spiked biopotential electrodes." *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 49.6 (2002): 597-604.
- [26] Jung, Ha-Chul, et al. "CNT/PDMS composite flexible dry electrodes for long-term ECG monitoring." *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 59.5 (2012): 1472-1479.
- [27] Peng, Hui-Ling, et al. "Parylene-based flexible dry electrode for biopotential recording." *Sensors and Actuators B: Chemical* 231 (2016): 1-11.
- [28] Aiken, Steven J., and Terence W. Picton. "Human cortical responses to the speech envelope." *Ear and hearing* 29.2 (2008): 139-157.

- [29] Mesgarani, Nima, and Edward F. Chang. "Selective cortical representation of attended speaker in multi-talker speech perception." *Nature* 485.7397 (2012): 233-236.
- [30] Viola, Fabrizio Antonio, and Virgilio Mattoli. "Recent Advances in Ultra-Thin Electronics." *Advanced Electronic Materials* 9.9 (2023).
- [31] Gong, Qibei, et al. "A Flexible Wireless sEMG System for Wearable Muscle Strength and Fatigue Monitoring in Real Time." *Advanced Electronic Materials* (2023): 2200916.
- [32] Bhattacharya, Sarnab, et al. "A Chest-Conformable, Wireless Electro-Mechanical E-Tattoo for Measuring Multiple Cardiac Time Intervals." *Advanced Electronic Materials* (2023): 2201284.
- [33] Stoppa, Matteo, and Alessandro Chiolerio. "Wearable electronics and smart textiles: a critical review." *Sensors* 14.7 (2014): 11957-11992.
- [34] Xu, Jiawei, et al. "Active electrodes for wearable EEG acquisition: Review and electronics design methodology." *IEEE reviews in biomedical engineering* 10 (2017): 187-198.
- [35] Casson, Alexander J., et al. "Wearable electroencephalography." *IEEE engineering in medicine and biology magazine* 29.3 (2010): 44-56.
- [36] Kim, Dae-Hyeong, et al. "Epidermal electronics." *science* 333.6044 (2011): 838-843.
- [37] Yamada, Takeo, et al. "A stretchable carbon nanotube strain sensor for human-motion detection." *Nature-nanotechnology* 6.5 (2011): 296.
- [38] Bhushan, Bharat. "Adhesion of multi-level hierarchical attachment systems in gecko feet." *Journal of Adhesion Science and Technology* 21.12-13 (2007): 1213-1258.
- [39] Yeo, Woon-Hong, et al. "Multifunctional epidermal electronics printed directly onto the skin." *Advanced materials* 25.20 (2013): 2773-2778.
- [40] Kabiri Ameri, Shideh, et al. "Graphene electronic tattoo sensors." *ACS nano* 11.8 (2017): 7634-7641.
- [41] Windmiller, Joshua Ray, et al. "Electrochemical sensing based on printable temporary transfer tattoos." *Chemical Communications* 48.54 (2012): 6794-6796.
- [42] Bandodkar, Amay J., et al. "Tattoo-based potentiometric ion-selective sensors for epidermal pH monitoring." *Analyst* 138.1 (2013): 123-128.
- [43] Jeong, Jae-Woong, et al. "Capacitive epidermal electronics for electrically safe, long-term electrophysiological measurements." *Advanced healthcare materials* 3.5 (2014): 642-648.
- [44] Bareket, Lilach, et al. "Temporary-tattoo for long-term high fidelity biopotential recordings." *Scientific reports* 6.1 (2016): 1-8.
- [45] Ferrari, Laura M., et al. "Conducting polymer tattoo electrodes in clinical electro-and magnetoencephalography." *npj Flexible Electronics* 4.1 (2020): 1-9.
- [46] Nawrocki, Robert A., et al. "Self-adhesive and ultra-conformable, Sub-300 nm dry thin-film electrodes for surface monitoring of biopotentials." *Advanced Functional Materials* 28.36 (2018): 1803279.
- [47] Spanu, Andrea, et al. "Parylene C-Based, Breathable Tattoo Electrodes for High-Quality Bio-Potential Measurements." *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 10 (2022): 820217.
- [48] Mascia, Antonello, et al. "Wearable System Based on Ultra-Thin Parylene C Tattoo Electrodes for EEG Recording." *Sensors* 23.2 (2023): 766.
- [49] Baldazzi, Giulia, et al. "Validation of a Novel Tattoo Electrode for ECG Monitoring." *2021 Computing in Cardiology (CinC)*. Vol. 48. IEEE, 2021.
- [50] Spanu, Andrea, et al. "Epidermal Electrodes with Ferrimagnetic/Conductive Properties for Biopotential Recordings." *Bioengineering* 9.5 (2022): 205.
- [51] Li, Ding, et al. "Lantern-Inspired On-Skin Helical Interconnects for Epidermal Electronic Sensors." *Advanced Functional Materials* 33.18 (2023): 2213335.
- [52] Jang, Hongwoo, et al. "Graphene e-tattoos for unobstructive ambulatory electrodermal activity sensing on the palm enabled by heterogeneous serpentine ribbons." *Nature Communications* 13.1 (2022): 6604.
- [53] Xie, Jian, et al. "Wearable graphene devices for sensing." *Journal of The Electrochemical Society* 167.3 (2020): 037541.
- [54] Kireev, Dmitry, et al. "Continuous cuffless monitoring of arterial blood pressure via graphene bioimpedance tattoos." *Nature nanotechnology* 17.8 (2022): 864-870.
- [55] Ferrari, Laura M., et al. "Ultraconformable temporary tattoo electrodes for electrophysiology." *Advanced Science* 5.3 (2018): 1700771.
- [56] Zheng, Qingbin, et al. "Graphene-based wearable piezoresistive physical sensors." *Materials Today* 36 (2020): 158-179.
- [57] Jung, Ha-Chul, et al. "CNT/PDMS composite flexible dry electrodes for long-term ECG monitoring." *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 59.5 (2012): 1472-1479.
- [58] Lee, Seung Min, et al. "Self-adhesive epidermal carbon nanotube electronics for tether-free long-term continuous recording of biosignals." *Scientific reports* 4.1 (2014): 6074.
- [59] Choi, Suji, et al. "Recent advances in flexible and stretchable bio-electronic devices integrated with nanomaterials." *Advanced materials* 28.22 (2016): 4203-4218.

- [60] Kang, Minpyo, et al. "Graphene-based three-dimensional capacitive touch sensor for wearable electronics." *ACS nano* 11.8 (2017): 7950-7957.
- [61] Shin, Joo Hwan, et al. "Wearable EEG electronics for a Brain–AI Closed-Loop System to enhance autonomous machine decision-making." *npj Flexible Electronics* 6.1 (2022): 32.
- [62] Greco, Francesco, et al. "Ultra-thin conductive free-standing PEDOT/PSS nanofilms." *Soft Matter* 7.22 (2011): 10642-10650.
- [63] Jang, Kyung-In, et al. "Ferromagnetic, folded electrode composite as a soft interface to the skin for long-term electrophysiological recording." *Advanced functional materials* 26.40 (2016): 7281-7290.
- [64] Taccola, Silvia, et al. "Toward the use of temporary tattoo electrodes for impedancemetric respiration monitoring and other electrophysiological recordings on skin." *Sensors* 21.4 (2021): 1197.
- [65] Aguzin, Ana, et al. "Direct ink writing of PEDOT eutectogels as substrate-free dry electrodes for electromyography." *Materials Horizons* (2023).
- [66] Wen, Yangping, and Jingkun Xu. "Scientific importance of water-processable PEDOT–PSS and preparation, challenge and new application in sensors of its film electrode: a review." *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* 55.7 (2017): 1121-1150.
- [67] Seiti, Miriam, et al. "Advancements in tailoring PEDOT: PSS properties for bioelectronic applications: A comprehensive review." *Biomaterials Advances* (2023): 213655.
----- M&M
- [68] Sun, Kuan, et al. "Review on application of PEDOTs and PEDOT: PSS in energy conversion and storage devices." *Journal of Materials Science: Materials in Electronics* 26 (2015): 4438-4462.
- [69] Kayser, Laure V., and Darren J. Lipomi. "Stretchable conductive polymers and composites based on PEDOT and PEDOT: PSS." *Advanced Materials* 31.10 (2019): 1806133.
- [70] Shi, Hui, et al. "Effective approaches to improve the electrical conductivity of PEDOT: PSS: a review." *Advanced Electronic Materials* 1.4 (2015): 1500017.
- [71] Yue, Hairong, et al. "Ethylene glycol: properties, synthesis, and applications." *Chemical Society Reviews* 41.11 (2012): 4218-4244.
- [72] Wei, Ta-Cheng, Shih-Hsiu Chen, and Chia-Yun Chen. "Highly conductive PEDOT: PSS film made with ethylene-glycol addition and heated-stir treatment for enhanced photovoltaic performances." *Materials Chemistry Frontiers* 4.11 (2020): 3302-3309.
- [73] Cui, Hui-Qin, et al. "Optimization of ethylene glycol doped PEDOT: PSS transparent electrodes for flexible organic solar cells by drop-coating method." *Chinese Journal of Polymer Science* 37 (2019): 760-766.
- [74] Wang, Tiejun, et al. "Effects of poly (ethylene glycol) on electrical conductivity of poly (3, 4-ethylenedioxythiophene)–poly (styrenesulfonic acid) film." *Applied surface science* 250.1-4 (2005): 188-194.
- [75] Abbott, Andrew P., et al. "Preparation of novel, moisture-stable, Lewis-acidic ionic liquids containing quaternary ammonium salts with functional side chains Electronic supplementary information (ESI) available: plot of conductivity vs. temperature for the ionic liquid formed from zinc chloride and choline chloride (2: 1). See <http://www.rsc.org/suppdata/cc/b1/b106357j>." *Chemical communications* 19 (2001): 2010-2011.
- [76] Smith, Emma L., Andrew P. Abbott, and Karl S. Ryder. "Deep eutectic solvents (DESs) and their applications." *Chemical reviews* 114.21 (2014): 11060-11082.
- [77] Kim, D. K., et al. "Synthesis and characterization of surfactant-coated superparamagnetic monodispersed iron oxide nanoparticles." *Journal of magnetism and Magnetic Materials* 225.1-2 (2001): 30-36.
- [78] Li, Xiaoming, et al. "Current investigations into magnetic nanoparticles for biomedical applications." *Journal of Biomedical Materials Research Part A* 104.5 (2016): 1285-1296.
- [79] Wu Y, Yang X, Yi X, Liu Y, Chen Y, et al. (2014) Magnetic Nanoparticle for Biomedicine Applications. *J Nanotechnol Nanomed Nanobiotechnol* 2: 003
- [80] Aziz, F., and Ahmad Fauzi Ismail. "Spray coating methods for polymer solar cells fabrication: A review." *Materials Science in Semiconductor Processing* 39 (2015): 416-425.
-----immagini
- [81] <https://www.davideborghetti.it/2019/07/i-potenziali-evocati/>
- [82] <https://www.apotecanatura.it/esplora-salute/xerosi-del-piede/xerosi-del-piede/struttura-della-pelle/>
- [83] <https://www.audioprestige.it/udito/orecchio/>
- [84] <https://shop.cephalon.eu/Nihon-Kohden-EEG-Silver-Disc-Electrodes,-150-cm-ItemDetails.aspx?9=s&5=NIH-H503A&11=3133>
- [85] <https://www.estore.cadwell.com/publicstore/product/Technomed-EEG-Gold-Cup-Electrodes,302,55.aspx>
- [86] <https://www.medicalexpo.it/prod/ant-neuro/product-84713-544841.html>
- [87] Wang, Yue, et al. "A highly stretchable, transparent, and conductive polymer." *Science advances* 3.3 (2017): e1602076.
- [88] <https://www.ossila.com/pages/sheet-resistance-theory>

- [89] Barry, Robert J., and Frances M. De Blasio. "EEG differences between eyes-closed and eyes-open resting remain in healthy ageing." *Biological psychology* 129 (2017): 293-304.
- [90] Barry, Robert J., et al. "EEG differences between eyes-closed and eyes-open resting conditions." *Clinical neurophysiology* 118.12 (2007): 2765-2773.
- [91] Tan, Bo, et al. "The difference of brain functional connectivity between eyes-closed and eyes-open using graph theoretical analysis." *Computational and mathematical methods in medicine 2013* (2013).
- [92] Hyvärinen, Aapo, and Erkki Oja. "Independent component analysis: algorithms and applications." *Neural networks* 13.4-5 (2000): 411-430.

Ringraziamenti

Al termine di questo lavoro, e di questo percorso universitario, sento di dover ringraziare tutti coloro che, a loro modo, hanno reso possibile questo traguardo.

Innanzitutto, ritengo doveroso ringraziare i miei relatori: Prof. Roberto Raiteri che si è reso disponibile e mi ha permesso di realizzare questo lavoro di tesi in collaborazione con l'università di Cagliari. Prof. Fabrizio Viola, che, oltre ad avermi permesso di vantare un relatore Nuorese come me, mi ha seguito costantemente durante tutto il percorso, garantendomi sempre un confronto costruttivo e formativo ogni qual volta sorgesse un novo aspetto da considerare e valutare in relazione alla tesi, facendomi crescere come ingegnere. Prof. Andrea Spanu, mio relatore già per la tesi triennale, che mi ha permesso di continuare a lavorare ad un progetto a cui tengo personalmente, il cui contributo è stato fondamentale per questo lavoro sia negli aspetti più pratici che in quelli teorici, fornendo spunti e valutazioni importanti. Non posso non ringraziare la Prof. Giulia Baldazzi che si è mostrata sempre disponibile, il cui contributo è stato essenziale per l'analisi dei dati acquisiti.

Tengo inoltre a ringraziare Dott. Nello Mascia, un amico, un collega, un ottimo ingegnere che ha reso le lunghe giornate in laboratorio meno lunghe, il cui confronto, sia su aspetti legati alla tesi che su aspetti di tutt'altra natura, è sempre stato interessante, divertente e importante. Assieme a Nello le mie giornate in laboratorio sono state alleggerite anche da Michele, Mattia, Alessandra, Dave, Stefano C, Stefano L, Fabio e tutti i dottorandi e Tesisti che attraversano il DEALAB che ringrazio di cuore.