

Dottorato di Ricerca in Ingegneria dell'Innovazione Tecnologica
DIPARTIMENTO DELL'INNOVAZIONE INDUSTRIALE E DIGITALE
(DIID)

Ingegneria Chimica, Gestionale, Informatica, Meccanica
Settore Scientifico Disciplinare ING-IND/12

**STUDIO E VALIDAZIONE DI SISTEMI PER
L'IDENTIFICAZIONE E IL MONITORAGGIO DI
PARAMETRI BIOMEDICI ATTI ALLA PREVENZIONE
DI EVENTI INDESIDERATI E ALL'ASSISTENZA DI
INDIVIDUI CON DIVERSE TIPOLOGIE DI RISCHIO
SANITARIO**

DOTTORE
Ing. Francesco Scardulla

COORDINATORE
Prof. Antonio Chella

TUTOR
Prof. Leonardo D'Acquisto

CICLO XXXI – 2015-2018
ANNO CONSEGUIMENTO TITOLO - 2019

INDICE

SOMMARIO

1. CAPITOLO 1 – INTRODUZIONE.....	5
1.1. Background (patologie cardiache, trattamenti e costi)	5
1.2. Potenzialità della medicina predittiva	9
1.3. Limitazioni dei sensori <i>wearable</i> e dei <i>tool</i> decisionali	15
1.4. Scopo, aspettative e obiettivi della ricerca proposta	17
 2. CAPITOLO 2 - LE ANALISI CFD E I CUORI ARTIFICIALI.....	 22
2.1. La fluidodinamica computazionale	22
2.2. Potenzialità e applicazioni della fluidodinamica in ambito biomedico	23
2.3. Struttura dell'analisi CFD in ambito biomedico	26
2.4. Scompenso cardiaco e possibili trattamenti	32
2.4.1. Il trapianto cardiaco	33
2.4.2. Le alternative al trapianto	34
2.5. LVAD – Sistemi meccanici di assistenza cardiaca	35
2.6. Il sanguinamento gastrointestinale	38
2.7. Il fattore di Von Willebrand e lo <i>shear stress</i>	39
 3. CAPITOLO 3 – STUDIO SPERIMENTALE VOLTO A IDENTIFICARE PARAMETRI PREDITTIVI L'INSORGENZA DEL SANGUINAMENTO GASTROINTESTINALE.....	 43
3.1. Descrizione dell'approccio seguito	43
3.2. Immagini cliniche e campione di pazienti	45
3.3. Ricostruzione delle geometrie <i>in silico</i> e discretizzazione	46
3.4. Ricostruzione del modello tridimensionale dell'aorta e circuito sperimentale	 47

3.5.	Misurazione sperimentale della ripartizione dei flussi	50
3.6.	Analisi fluidodinamica	52
3.7.	Risultati	53
3.8.	Validazione e confronto delle misure tramite ECO	56
3.9.	Conclusioni	62
3.10.	Limitazione dello studio e sviluppi futuri	63
4.	CAPITOLO 4 – I SENSORI PPG E LA PRESSIONE ARTERIOSA.....	65
4.1.	Studio sui sensori fotoplethysmografici	65
4.2.	Legge di Lambert – Beer	66
4.3.	Fotoplethysmografia	69
4.3.1.	Componenti di un sensore PPG	73
4.4.	La pressione arteriosa	74
4.4.1.	L'onda sfigmica	75
4.4.2.	Gli strumenti di misura della pressione	76
4.5.	Parametri fisiologici acquisibili tramite un sensore PPG	78
4.6.	Fattori che influenzano la qualità del segnale PPG	85
5.	CAPITOLO 5 - STUDIO SPERIMENTALE VOLTO A STUDIARE L'ATTENUAZIONE DEL SEGNALE PPG A SEGUITO DI UNA DIMINUZIONE DEL FLUSSO EMATICO	88
5.1.	Descrizione dello studio e propositi	88
5.2.	Obiettivi e aspettative dello studio	89
5.3.	Gruppo di soggetti	91
5.4.	OEPS Sensore impiegato	92
5.5.	Descrizione delle prove	94
5.6.	Strumentazione hardware e software	95
5.7.	Risultati e considerazioni	98

6. CAPITOLO 6 – DESCRIZIONE DELLA TECNOLOGIA SVILUPPATA E DESCRIZIONE DELL'ARCHITETTURA DEL PROTOTIPO.....	104
6.1. Requisiti per trasformare l'idea in un prodotto	104
6.2. Sistema di stringimento e misurazione della pressione esterna esercitata	105
6.3. Acquisizione della PAD e disposizione dei sensori PPG	109
6.4. Sistema complessivo di tutte le parti	112
6.5. Possibili prodotti e applicazioni	114
 CONCLUSIONI.....	 119
ATTIVITÀ SVOLTE.....	122
APPENDICE A. Immagini del prototipo, cassa e carrello.....	126
APPENDICE B. Immagini del prototipo, componenti aggiuntivi.....	127
BIBLIOGRAFIA.....	128

Terminologia – Definizione degli acronimi

ABPM	Monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa
AC	Componente alternata
CFD	Computational fluid dynamics
CT	Computed tomography
DC	Componente continua
ECG	Elettrocardiogramma
ECO	Ecocardiografia
Hb	Emoglobina non legata all'ossigeno
HbO₂	Emoglobina legata all'ossigeno
HRV	Heart rate variability
LED	Light emitting diode
LVAD	Left ventricular assist device
MRI	Magnetic resonance imaging
OEPS	Sensore optoelettronico
PAD	Pressione arteriosa diastolica
PAS	Pressione arteriosa sistolica
Pb	Pressione del bracciale
PD	Fotorilevatore
PIV	Particle image velocimetry
PON	Programma operativo nazionale
PPG	Photoplethysmography
PTT	Pulse transit time
PWV	Velocità dell'onda di flusso
SpO₂%	Saturazione emoglobinica
SSN	Sistema sanitario nazionale
vWF	Fattore di von Willebrand
WSS	Wall shear stress

SOMMARIO

L'aumento delle patologie cronico-degenerative nella popolazione mondiale ha comportato un numero sempre maggiore di individui richiedenti assistenza sanitaria, generando, nell'ambito delle realtà ospedaliere, diverse problematiche relative al miglioramento della qualità di vita dei pazienti, ai costi e alla gestione di un numero sempre crescente di soggetti ammalati.

Il trattamento sanitario e la ricerca di base si sono pertanto orientati verso la prevenzione delle condizioni che predispongono i soggetti ai peggioramenti clinici e ai ricoveri ospedalieri, puntando sia su nuovi sistemi indossabili di monitoraggio per individuare precocemente i segni di peggioramento, sia su sistemi che possano “prevedere” l'efficacia di una terapia, prima che venga messa in atto.

Sulla base di queste premesse, l'attività di ricerca che verrà presentata si è incentrata su due studi differenti ma con lo stesso obiettivo, ovvero quello di migliorare l'acquisizione di parametri caratteristici dell'apparato cardiocircolatorio per aumentare l'efficacia dei trattamenti clinici.

Nella prima parte verrà presentato uno studio fluidodinamico applicato su modelli di aorta di pazienti portatori di sistemi di assistenza ventricolare a flusso continuo, che spesso vanno incontro a problemi legati all'assenza di pulsatilità. Attraverso analisi *in silico*, esperimenti *in vitro* su modelli ricreati da immagini reali di risonanza e l'utilizzo di tecniche di quantificazione di flusso ECO e PIV, si è riusciti a delineare un parametro predittivo sul rischio di complicazioni basato su determinati parametri morfologici di alcuni tratti aortici. Il sistema potrebbe fornire un parametro di rischio per ciascun soggetto candidato all'impianto, mettendo a disposizione dei clinici un *database* dei pazienti più a rischio ai quali destinare maggiore attenzione e controlli.

La seconda parte dello studio ha visto lo sviluppo di una nuova tecnologia, integrabile in bracciali da polso, in grado di misurare la pressione arteriosa

mediante l'utilizzo di sensori fotopletismografici (PPG), già largamente diffusi in diversi prodotti commerciali ad uso clinico e sportivo (e.g. *smartwatch*, pulsossimetri) e in atto usati per misurare la frequenza cardiaca e l'ossigenazione del sangue.

Tale tecnologia è stata validata per mezzo di una sperimentazione *in vivo* che ha visto il coinvolgimento di 25 soggetti e i cui esiti sono stati in linea con le aspettative e hanno permesso di ottimizzare il successivo prototipo.

La metodologia di misura della pressione con questa nuova tecnologia si è dimostrata affidabile, evidenziando, nelle prime prove sperimentali, un errore intorno all' 8 % nell'individuazione della finestra temporale in cui si è raggiunta la pressione sistolica del soggetto all'interno del braccialetto gonfiabile in una specifica sede di misura. Si candida pertanto ad un potenziale utilizzo clinico, domestico e sportivo, in soggetti che necessitino di un monitoraggio continuo della pressione per controllare il proprio stato di salute o individuare possibili peggioramenti.

STRUTTURA DELLA TESI

Nel capitolo 1 verranno delineate le tecniche di prevenzione sanitaria su cui si punta per fronteggiare il forte aumento di soggetti con malattie croniche e richiedenti assistenza sanitaria.

Nel capitolo 2, dopo un breve cenno del funzionamento dell'apparato cardiocircolatorio, dello scompenso cardiaco e dei sistemi di assistenza ventricolare, verrà descritta la complicazione clinica da cui nasce lo studio che abbiamo eseguito con diverse prove sperimentali *in silico* ed *in vitro* che verranno invece descritte nel capitolo 3, insieme ai risultati ottenuti e le possibili applicazioni.

Col capitolo 4 inizierà la seconda parte della ricerca, con una descrizione dei sensori fotoplethysmografici, della pressione arteriosa e delle attuali tecniche per misurarla.

Nel capitolo 5 verrà esposto lo studio sperimentale mirato alla valutazione della risposta dei sensori fotoplethysmografici alle variazioni dell'apparato cardiocircolatorio, che è stato di grande aiuto per l'ideazione della tecnologia e del prototipo successivamente descritta nel capitolo 6, a conclusione del lavoro del triennio di dottorato.

CAPITOLO 1

INTRODUZIONE

1.1 Background (patologie cardiache, trattamenti odierni e costi che gravitano sul sistema sanitario)

Negli ultimi decenni si è assistito ad una crescita esponenziale della popolazione mondiale accompagnata da un aumento dell'aspettativa di vita.

La concomitanza di questi due eventi ha inevitabilmente portato ad un aumento dei soggetti ammalati e richiedenti assistenza sanitaria in strutture specializzate, riconducibile a due ragioni ineluttabili: a) una maggiore incidenza delle patologie nei soggetti più anziani che tendono ad essere sempre più numerosi dato il miglioramento della qualità e dell'aspettativa di vita; b) il miglioramento delle terapie mediche e delle tecnologie *high-throughput* a disposizione degli medici, ha portato ad un paradossale aumento di pazienti cronici che hanno necessità di assistenza; questo fenomeno è dovuto ad un'acquisita capacità di "salvare" i pazienti nella fase acuta di patologie che prima erano mortali. Ciò significa che in realtà è in aumento la popolazione di pazienti "salvati" ma non guariti dalla malattia di base, che vedranno un progressivo peggioramento della funzione dell'organo cronicamente ammalato e quindi una continua necessità di ricoveri in ospedale.

Le patologie che hanno un maggior impatto epidemiologico in termini di cronicità sono quelle dell'apparato cardiovascolare (con la più elevata mortalità legata alla cardiopatia ischemica) e l'ictus cerebrale [1] (Fig. 1.1).

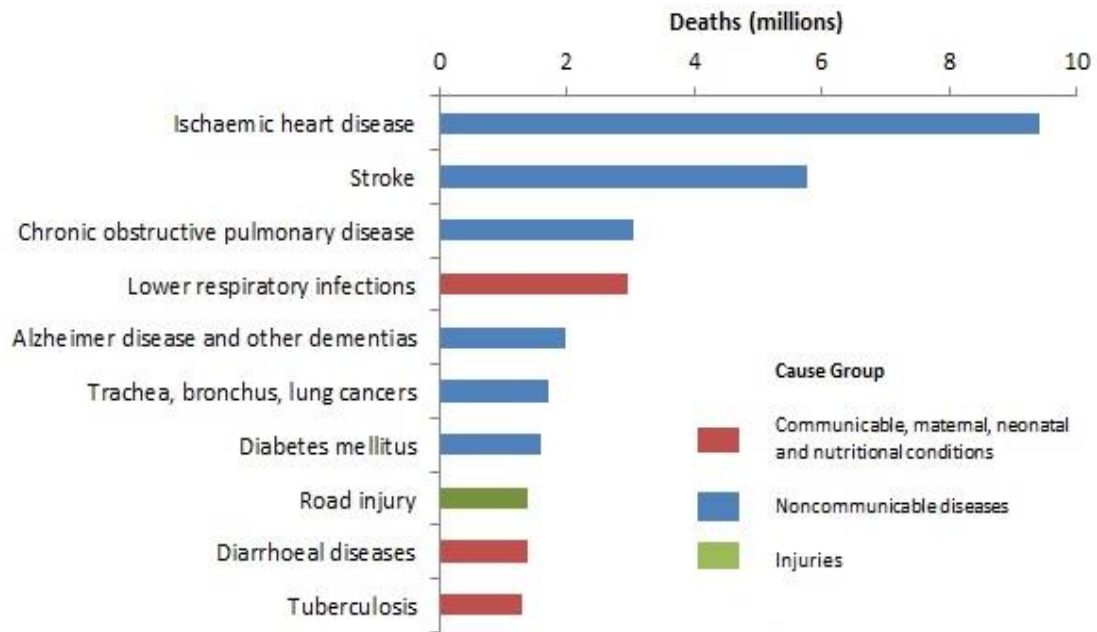


Fig. 1.1 Patologie che costituiscono le 10 principali cause di morte nel mondo industrializzato
(Fonte: Global Health Estimates 2016 Geneva, World Health Organization; 2018)

L' *Health Monitor Project* (CHM) [2] evidenzia un costo economico totale delle Malattie Cardiovascolari pari a 169 miliardi di Euro nell'Unione Europea.

L'aumento della vita media nel mondo industrializzato [3] (Fig. 1.2) determina un continuo incremento della popolazione *over 65* anni, caratterizzata da soggetti "fragili", spesso soli, a causa della attuale organizzazione della famiglia, frequentemente ammalati di patologia cronica, e candidati, anche a causa dell'isolamento sociale, ad un decadimento veloce delle capacità cognitive (malattia di Alzheimer, demenza senile etc).

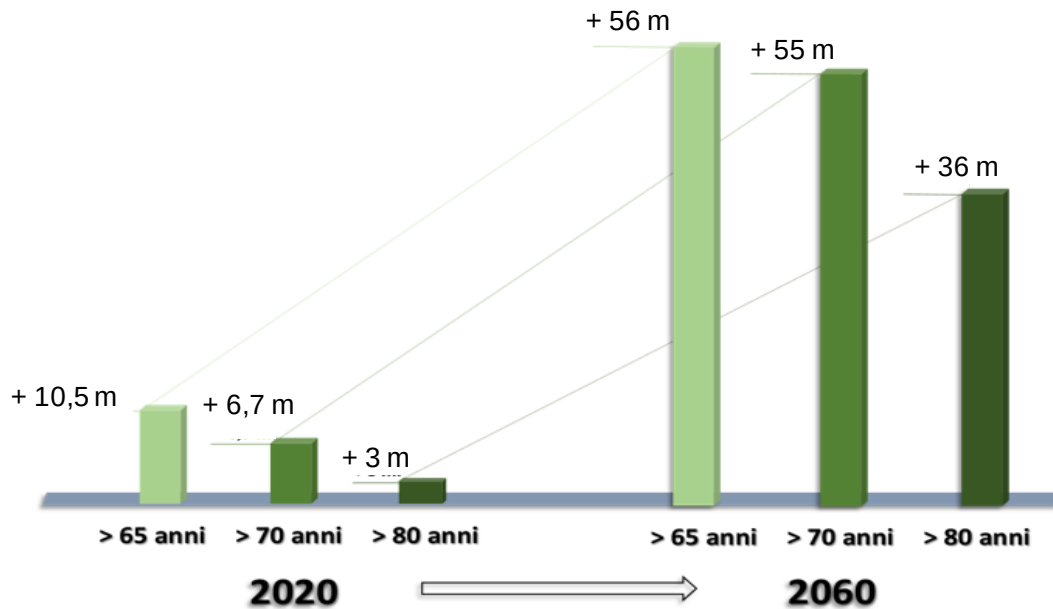


Fig. 1.2 Proiezione dell'aumento del fenomeno dell'invecchiamento dal 2010 al 2060 in milioni di persone; Riprodotta e modificata da Eurostat.

Quanto appena detto, ha evidenti implicazioni sull'organizzazione e sui costi del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e fa prevedere un elevato costo umano e sociale ed un proibitivo impatto economico per la nostra società, a meno che non vengano messe in atto strategie che pongano in primo piano la prevenzione delle condizioni che determinano il peggioramento clinico dell'individuo e la necessità dei ricoveri.

In altri termini, il modo in cui è stata interpretata e applicata la medicina fino ad oggi non è più attuabile in futuro sia in termini sociali che di sostenibilità economica e pertanto la realtà ospedaliera non esisterà più con le caratteristiche e funzioni che conosciamo oggi.

La cura dei pazienti cronici sarà sempre più spostata verso il trattamento domiciliare e ciò comporterà l'impiego di sistemi di *mobile health*, sistemi di monitoraggio "evoluto" (piccole dimensioni, scarso impaccio e quindi elevata accettabilità da parte dell'utente, capacità di rilevare parametri multipli) e sistemi di intelligenza artificiale che forniscano un supporto

decisionale ai medici che controlleranno a distanza l'andamento clinico. Il modello, già validato da alcuni *trials* clinici, è basato sul concetto che l'individuazione precoce di segni di peggioramento, non ancora percepiti come sintomi dal paziente, permette un intervento immediato e a basso costo, attuabile a volte dallo stesso paziente o da *team* appositi che risolvono al domicilio il problema prima che si instauri una riacutizzazione che necessiterebbe di un ricovero per provvedimenti più impegnativi e più costosi.

Uno studio commissionato dall'Unione Europea all'Agenzia *PwC services* indica la *mHealth* (*mobile Health*) [4] come una soluzione essenziale per i costi del Sistema Sanitario Europeo. Poiché le tecnologie mobili, in tutti i settori, stanno diventando pervasive, in Europa cominciano a diffondersi soluzioni per la sanità che da un lato aiutano a promuovere stili di vita migliori e dall'altro abilitano trattamenti "remoti" della cronicità. Il risultato atteso è che i pazienti possano migliorare il proprio stato di salute, permettendo così di contenere i costi grazie a un modello di cura che limita il ricorso all'ospedalizzazione.

La stima del vantaggio economico per l'UE determinato dall'adozione di queste misure, per il quinquennio 2013-2017 è pari a 265 miliardi di euro. Lo studio ha anche esaminato i benefici potenziali ottenibili agendo su 4 aree: il miglioramento del benessere e la prevenzione, il miglioramento della fase diagnostica, il trattamento e il monitoraggio remoto, il rafforzamento dei sistemi sanitari. In figura 1.3 è rappresentato quanto incide sul risparmio globale ciascun tipo di provvedimento. Si può osservare come, il potenziare l'attuale sistema di assistenza per far fronte alle necessità "epidemiologiche" attuali, non solo non determina un risparmio, ma anzi induce ad una perdita economica.

Risparmio in miliardi di euro sui costi legati alla salute

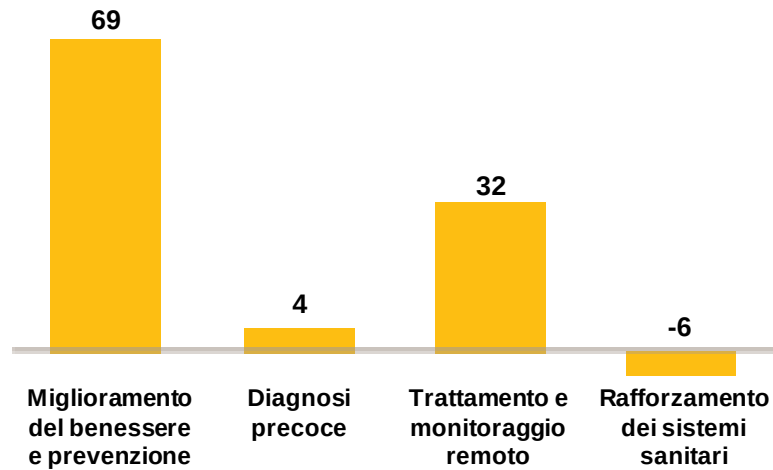


Fig. 1.3 Stima del risparmio prodotto da ognuno dei quattro provvedimenti citati nel testo.
(Riadattato da: HOPE-European hospital and healthcare federation, PwC analysis)

1.2 Potenzialità della medicina predittiva (tool decisionali, sensoristica e prevenzione)

Se si considera che i pazienti anziani sono quelli sui quali ha maggior impatto la patologia cronica e che pertanto risentono non solo della fragilità legata ad essa ma anche di quella “naturale” legata all’età, si comprende come una gestione in remoto debba avere come obiettivi: a) rilevare, mediante sensori appropriati, condizioni di pericolo (rischio di caduta, rischio di incidente domestico legato a deficit cognitivo etc.), b) facilitare tutte le attività della vita domestica (soluzioni di robotica, domotica, meccatronica) c) fornire, mediante sensori che rilevano parametri vitali e ambientali, informazioni utili per il trattamento della cronicità.

I risultati finali attesi dalla società sono che gli individui possano migliorare il loro stato di salute, la loro qualità della vita e che i costi dell’assistenza si riducano fortemente mediante un minore ricorso all’uso del ricovero in

ospedale. I governi dei paesi industrializzati credono in questa possibilità, tanto da investire sia in ricerca di base, sia in ricerca traslazionale, finanziando progetti in questo ambito.

Molte linee dei programmi Horizon 2020 della Commissione Europea sono dedicate a questo argomento: nel *Work Program 2018-2020* per il *Pillar Societal Challenges* è prevista una Sezione “*Health, Demographic Change and Wellbeing*” che comprende una serie di *Calls for Digital Transformation in Health and Care*, impegnando un budget di 490 milioni di Euro.

La possibilità di realizzare nuovi modelli di cura, fondati sulla prevenzione dei fenomeni e basati sull'utilizzazione di molteplici parametri rilevati da sensori *wearable* o ambientali (*Smarth Home, Smarth Cities, Smarth Communities*) è divenuta realtà grazie al progredire di altri ambiti dell'ICT (*Information and Communication Technologies*) con la realizzazione di piattaforme di intelligenza artificiale sempre più potenti e di altrettanto potenti piattaforme di archiviazione *cloud*. Questi sistemi permettono di gestire le innumerevoli informazioni (*Big Data*) provenienti sia dai sensori sia dalle strumentazioni cliniche utilizzate per i pazienti e di utilizzarle per costruire algoritmi predittivi di eventi clinici personalizzati sul singolo paziente osservato. La necessità di prendere in considerazione le diversità biologiche di ogni singolo individuo e di personalizzare i trattamenti terapeutici (farmacologici, interventistici, chirurgici) è maturata nell'ultimo ventennio, grazie alla evoluzione delle conoscenze in ambito biologico.

Nell'ambito dell'ingegneria meccanica, aeronautica, navale, delle strutture, l'approccio utilizzato è quello di costruire i propri prodotti solo quando il loro corretto funzionamento è suffragato da simulazioni «*in silico*».

Ciò è possibile perché da un lato le leggi fisiche che regolano questi ambiti di conoscenza sono ben note da tempo e dall'altro perché la tecnologia

informatica ha reso disponibile una potenza di calcolo e di analisi adeguate a simulazioni “complesse”.

Le conoscenze in ambito biologico, al contrario, si sono sviluppate “più tardi” e hanno rivoluzionato negli ultimi 20 anni il nostro modo di intendere la salute e la malattia e soprattutto di interpretare le diversità biologiche dei singoli individui. Oggi sappiamo che queste diversità sono legate non soltanto a fattori genetici ma anche a fattori ambientali e di etnia. Il sistema di ricerca tradizionale, che conduce alla scoperta e alla produzione di nuovi “rimedi” (farmaci e dispositivi) per le patologie, si è finora basato sull’osservazione di campioni di pazienti considerati come rappresentativi della media di una popolazione di ammalati; questo criterio, che non tiene conto delle differenze su citate, non può che produrre risultati di “media” efficacia: in pratica vengono fornite soluzioni “*one size fits all*” che penalizzano tutti i singoli individui con un comportamento biologico che si discosta dalla media e che determina una non efficacia del trattamento o la comparsa di effetti collaterali anche gravi. Questa imprecisione nel trattamento ha un elevato costo umano ed economico: molti pazienti assumeranno farmaci o saranno sottoposti ad interventi che si rileveranno non efficaci, data l'impossibilità di identificare “a priori” le differenti risposte alla terapia o ad un trattamento con particolari strumentazioni.

La medicina di precisione, nata nel secondo decennio di questo secolo, ha appunto come obiettivo quello di occuparsi degli “*outliers*” (coloro che hanno comportamenti che si discostano dalla media) e di assicurare al singolo paziente un trattamento su misura che abbia le più alte probabilità di produrre una risposta efficace e con il più basso rischio di effetti collaterali. Tutto ciò è possibile grazie ad una serie di condizioni favorevoli legate allo sviluppo tecnologico e scientifico recente:

- le nuove tecnologie *high-resolution* e *high-throughput* in grado di produrre enormi quantità di dati che prendono in nome di “*Big Data*” [5] che

contengono informazioni di diagnostica per immagini, di genetica, di biologia molecolare e cliniche.

- lo sviluppo contemporaneo dell'elettronica e dell'informatica, che ha permesso 1) la realizzazione di processori molto veloci e miniaturizzati, con una elevata potenza di calcolo 2) l'utilizzazione di nuove tecnologie di analisi mediante algoritmi complessi 3) lo sviluppo nella gestione di grandi quantità di dati 4) la sempre più elevata capacità degli individui di utilizzare le tecnologie *smart* interconnesse mediante molteplici dispositivi (*computers, smartphones, sensori indossabili* etc.) [6,7]

Questi temi sono alla base dell'iniziativa del Presidente degli USA Obama sulla medicina di precisione del 30 gennaio 2015 [8], con il quale veniva stanziato un investimento di 215 milioni di dollari sul budget del 2016 in favore del *National Institutes of Health* (NIH), della *Food and Drug Administration* (FDA) e dell'*Office of the National Coordinator for Health Information Technology* (ONC). In questo contesto si inquadra anche lo stanziamento del Governo Italiano (gennaio 2016) di 800 milioni di euro nei prossimi sette anni per finanziare la nascita di un Centro di medicina predittiva e di precisione, lo *Human Technopole*, che dovrebbe essere ospitato a Milano all'interno della vecchia area Expo [9].

Della medicina di precisione tratteremo in questa sede soltanto l'aspetto della medicina predittiva, che utilizza un numero enorme di informazioni di differente natura (parametri funzionali rilevati con sensori, dati biologici, genetici, ambientali) allo scopo di identificare il paziente "ideale" che meglio potrà avvalersi di un trattamento medico/chirurgico piuttosto che un altro. In pratica è possibile creare "*in silico*" un "*avatar*" del singolo paziente, utilizzando i suoi dati biologici, genetici, di *imaging*, e di etnia per costruire un profilo di "fenotipo" che mediante algoritmi dedicati può essere collegato ad un gruppo di soggetti con simile profilo, dei quali si conosce la risposta ad un dato trattamento. Questa attività di

“modellizzazione” e “caratterizzazione” del singolo caso viene svolta *off-line* essendo un processo estremamente dispendioso in termini di tempo. Il modello è poi integrato in un sistema di intelligenza artificiale che viene alimentato e aggiornato anche con dati clinici e di *outcome*. L’obiettivo è quello di identificare quelle variabili “*trigger*” che il medico ambulatoriale potrà inserire su una apposita interfaccia (e.g. *cellulare*) che permettono di identificare in tempo reale l’appartenenza del suo paziente ad una data categoria presente nel *database*, ricevendone in risposta il profilo di rischio.

Questo tipo di attività predittiva mediante l’uso di modelli computazionali, può avere numerosi impieghi quali ad esempio quelli elencati appresso, che sono stati oggetto, tra l’altro, dell’attività di ricerca dello scrivente [10-18]:

- predire quando si verificherà un evento nel decorso clinico di un soggetto e permettere ai chirurghi di intervenire nel momento più opportuno. È il caso dell’aneurisma dell’aorta toracica che può rompersi con conseguenze drammatiche, in modo inaspettato;
- la ricostruzione della dinamica di una complicanza non attesa, determinata, per esempio, dall’uso di un *device* (è il caso del sanguinamento intestinale grave nei pazienti portatori di cuore artificiale);
- la possibilità di offrire soluzioni di cura personalizzate (nell’applicazione della medicina di precisione);
- la possibilità di ricostruire dall’*imaging* (risonanza magnetica nucleare e tomografia computerizzata) del paziente la stampa 3D di un organo per pianificare la soluzione chirurgica che offrirà il migliore risultato anatomico e funzionale;
- predire la riacutizzazione di una patologia cronica di un paziente seguito a casa con sistemi di sensoristica per il monitoraggio a distanza.

Il predire le riacutizzazioni ed evitare le ri-ospedalizzazioni dei pazienti cronici è divenuto un aspetto critico per i SSN dato l'elevato impatto sociale ed economico: le ri-ospedalizzazioni per sindrome dello scompenso cardiaco, ad esempio, costituiscono la prima voce di spesa dei sistemi sanitari; queste ri-ospedalizzazioni potrebbero essere evitate mediante l'individuazione nei pazienti a casa, di alcuni parametri che sono indicatori di un peggioramento, non ancora avvertito dal paziente in termini di sintomo. Nell'ambito dell'attività di ricerca del gruppo di misure del DIID (Dipartimento dell'Innovazione Industriale e Digitale) dell'Università degli Studi di Palermo, abbiamo fatto parte di un partenariato di Ricerca che ha partecipato al bando PON RI 2014-2020 per la presentazione di progetti di Ricerca Industriale e Sviluppo Sperimentale nelle 12 aree di specializzazione individuate dal PNR 2015 – 2020. Il progetto, intitolato "4FRIALTY", prende le mosse anche dall'esperienza di ricerca maturata nel corso del dottorato e ha lo scopo di realizzare un sistema innovativo di gestione clinica della sindrome dello scompenso cardiaco (*Heart Failure*) mediante un servizio di assistenza domestica basato sul monitoraggio a distanza. Segnali relativi a parametri clinici ed ambientali rilevati da sensori perverranno a una centrale di coordinamento che svolgerà il ruolo decisionale sotto il profilo clinico, sulla base di protocolli validati (*Evidence Based Medicine – EBM*). Per il monitoraggio saranno usati sia sensori tradizionali, sia sensori innovativi per la rilevazione di parametri vitali ed ambientali. Saranno definiti algoritmi che permetteranno di "descrivere" lo status clinico e che forniranno una valutazione del rischio di peggioramento. Ciò permetterà di mettere in atto risposte di intervento commisurate sul grado del rischio e quindi "proporzionate" all'evento: chiamata telefonica, video-collegamento, invio di un tecnico per validare in caso di dubbio un parametro mediante una metodologia "gold standard" come elettrocardiogramma a 12 derivazioni o ecocardiogramma eseguiti a

domicilio. I dati rilevati e relativi al paziente faranno parte di *data-set* personali, e saranno utilizzati da strumenti di “Intelligenza Artificiale” per paragonare l'*outcome* del comportamento dei parametri del soggetto rispetto ad altri episodi simili, registrati nel suo “storico”.

1.3 Limitazione dei sensori *wearable* e dei *tool* decisionali oggi giorno disponibili

Nel decennio passato, i sensori disponibili erano ingombranti e costosi e pertanto la loro utilizzazione era limitata solo a pochi ambiti. Inoltre non erano ancora stati implementati adeguati sistemi di trasmissione del segnale e dei dati e la telefonia *smart* era ai suoi primi passi. Lo sviluppo progressivo di dispositivi a basso costo e per uso domestico ha permesso la commercializzazione di piccoli apparecchi come il termometro digitale, il pulsossimetro, il test di gravidanza digitale, l'apparecchio per il controllo della glicemia. Il concomitante sviluppo e la diffusione ormai capillare di sistemi evoluti di trasmissione per la telefonia e per i dati (*smartphone*, *smarthwatch*, *tablet* etc.) così come l'utilizzazione ormai globale di internet (gli utenti internet nel mondo superano i 4 miliardi, in Italia sono più di 43 milioni) ha permesso di poter disporre di una vasta platea di utenti già addestrati all'uso dei dispositivi elettronici; ciò ha rappresentato una grande opportunità per rendere questi dispositivi la sede ideale di sensori per monitoraggio sia per uso medico che di guida nelle attività di allenamento fisico. Questi sistemi hanno anche un valore aggiunto che è quello di fornire dati utili alla localizzazione dell'utilizzatore e di assicurare la trasmissione alla centrale di controllo anche da luoghi remoti.

I sensori indossabili (*wearable sensors*) possono oggi completare l'efficacia dell'armamentario medico se usati in dotazione a sistemi salva-vita impiantabili (*pacemaker*, cuori artificiali) o per monitorare una molteplicità di segnali vitali e condizioni legate allo stato di salute come la

pressione, la frequenza cardiaca, l'*heart rate variability* (HRV), la sudorazione, la temperatura corporea, il movimento, lo stato di ossigenazione del sangue e l'attività motoria di un soggetto. Queste informazioni possono essere utilizzate per la prevenzione di eventi avversi o per seguire l'andamento clinico di numerose malattie così come per la sorveglianza di comportamenti e stili di vita inappropriati.

Il limite più comune delle metodiche di sensoristica *wearable* rimane l'interferenza sul sensore e/o sul segnale provocata dai movimenti del corpo durante l'attività fisica. Ciò dipende anche dalla scelta del sito di rilevazione che deve ottemperare al requisito di una rilevazione ottimale ma anche alla necessità da parte dell'utilizzatore che il sensore non sia ingombrante, sia poco visibile o mascherato in un accessorio di abbigliamento o in un *device* di uso comune (orologio, orecchino etc.).

Un'evoluzione nell'ambito della sensoristica per il rilievo dei parametri fisiologici è l'utilizzo di sensori PPG (*photoplethysmographic sensors*); tali sensori sono basati su una tecnologia affidabile e a basso costo, hanno piccole dimensioni (pochi millimetri) e vengono da molti anni utilizzati per i dispositivi medici, soprattutto per il rilievo della saturazione dell'ossigeno. Essi permettono di ottenere informazioni correlate alle variazioni di volume nel sistema cardiovascolare e quindi sull'attività cardiaca, (i.e. frequenza cardiaca, ossigenazione del sangue e HRV) [19,20]. Studi passati hanno descritto la possibilità di misurare la pressione arteriosa utilizzando il PTT (*Pulse Transit Time*) che è il tempo impiegato dall'onda di polso pressorio per propagarsi lungo un segmento noto dell'albero circolatorio. La metodologia utilizzata è poco accurata perché influenzata da numerose variabili e non è, ad oggi, utilizzabile nei dispositivi indossabili, in quanto richiede l'esecuzione di frequenti ricalibrizioni del sistema [21] e non fornisce risultati accurati. Infatti, oltre alla presenza di errori sistematici o occasionali che possono essere fonte di imprecisione (come ad esempio

artefatti da movimento, quelli dovuti al posizionamento dei sensori, errori propri del trasduttore e del circuito di condizionamento), vi sono diverse perturbazioni legate al metodo di misurazione che introducono errori. Generalmente, la maggior parte delle misure sono influenzate negativamente da fonti di errore proprie del trasduttore. In ambito biomedicale, invece, gli artefatti legati al metodo [22] e all'interazione tra soggetto e strumento di misura, sono assai più rilevanti, specialmente nelle misure indirette, per le quali la quantificazione del misurando avviene ricorrendo ad un modello che, per quanto accurato, rappresenta pur sempre un'alterazione del dato reale. Questo tipo di misure sono caratterizzate da una scarsa ripetibilità che si traduce in una significativa incertezza. L'accuratezza della misurazione dipende così fortemente dalla calibrazione sul soggetto (e.g. elasticità del vaso, diametro) che, allo stato dell'arte, rende problematica una valutazione di carattere generale dell'incertezza [21] da attribuire alla metodologia adottata, prescindendo dalle peculiari caratteristiche (e.g. colore della pelle, livello di idratazione e caratteristiche dei tessuti) dello specifico soggetto su cui si sta operando. L'uso della tecnologia PPG è ancora "*challenging*" per i ricercatori a causa della variabilità dell'intensità di assorbimento della luce LED rilevata in ciascun paziente, data dalla diversità biologica relativa alle diverse etnie (e.g. quantità di melanina, struttura del tessuto, proprietà del tessuto connettivo) e dalle diverse caratteristiche in individui dello stesso gruppo etnico (stato di idratazione della pelle, quantità di grasso, età, presenza di tatuaggi). Per tali motivi il segnale PPG è fortemente dipendente dalla profondità di penetrazione del fascio di luce [23] ed è spesso il risultato della combinazione delle variazioni di volume misurate a differenti profondità.

La misurazione della pressione con sistema *wearable* è stata fino a questo punto un problema non risolto.

1.4 Scopo, aspettative e obiettivi della ricerca proposta

Le tecnologie SMART (*social, mobile*) insieme ad altre, come la realizzazione di infrastrutture di *cloud computing*, stanno rendendo possibile il fatto che una parte consistente dell'*Health Care* si sposti dagli ospedali, dalle cliniche e dagli ambulatori, ai luoghi di vita quotidiana. È una rivoluzione che viene definita da Eric Topol (genetista, cardiologo e scienziato statunitense) la “distruzione creativa della medicina”, mettendo assieme, con questa frase, le esigenze dell'applicazione inevitabile delle nuove acquisizioni del sapere e la difficoltà di inserirle in un sistema organizzativo datato e profondamente radicato nel tessuto sociale, “resistente” all'innovazione [7]. Il passaggio da un vecchio modo di fare medicina a un modo nuovo e innovativo, perché basato sulle nuove conoscenze e sulle acquisizioni tecnologiche, è obbligato per motivi economici di insostenibilità del vecchio sistema, alla luce dell'invecchiamento crescente della popolazione e dell'aumento del numero di ammalati cronici.

Gli obiettivi “chiave” del nuovo modello di medicina sono:

- La de-ospedalizzazione dei pazienti (soprattutto quelli affetti da patologia cronica);
- La creazione di sistemi di *home monitoring* e *home caring* destinati ai pazienti cronici e agli anziani che prima avevano nel ricovero ospedaliero l'unico strumento per ottenere una risposta ai loro bisogni;
- L'applicazione della medicina predittiva che permette, mediante sistemi tecnologici avanzati, di identificare i pazienti a rischio di evento avverso.

Questi obiettivi sono raggiungibili attraverso due tipi di tecnologia, fortemente interconnessi nell'ambito di applicazione dell'*Health*: la tecnologia dei sensori e quella del computazionale, che permettono di evidenziare quali siano i pazienti a rischio di un evento avverso, in modo da poter disporre di una classifica di rischio utile per selezionare i pazienti che possono essere seguiti nelle proprie abitazioni e quelli che devono essere seguiti all'interno di una struttura ospedaliera. Questa è solo una delle applicazioni della medicina predittiva (altri sono trattati nel paragrafo 1.2). I processi patologici sono dinamici e numerosi fattori, legati alla patologia o alla presenza acquisita di più patologie (influenza, condizioni climatiche proibitive) possono determinare variazioni "al contorno" e destabilizzazioni che vengono evidenziate dal sistema sensoristico e che richiedono poi una nuova valutazione e riconsiderazione del rischio.

L'attività di ricerca, realizzata anche grazie alla disponibilità di IRCCS ISMETT, un centro medico avanzato e tecnologicamente evoluto che applica molti dei principi del nuovo modo di fare medicina, è stata pertanto indirizzata a questi due aspetti cruciali:

1. l'applicazione della modellistica in modalità avanzata (con la realizzazione di modelli *in silico* e simulazioni *in vitro* mediante realizzazione di organo con stampante 3D) per predire quali pazienti portatori di un *device* di assistenza ventricolare (cuore artificiale) saranno destinati ad una complicanza mortale ed imprevedibile che è il sanguinamento intestinale.

Il cuore artificiale viene applicato sia a pazienti in lista d'attesa per trapianto cardiaco, tanto gravi che morirebbero nell'attesa di un organo, sia a pazienti che non sono candidabili al trapianto perché affetti da altre patologie che ne comprometterebbero il risultato. I pazienti che hanno impiantato il *device* vengono dimessi dalla struttura ospedaliera e seguiti

con sistemi di monitoraggio da casa. La loro qualità di vita diviene in breve tempo accettabile; la complicanza emorragica interviene inaspettatamente nel 40% di essi ed è spesso fatale. L'impossibilità di identificare i meccanismi che determinano il sanguinamento e quindi di disporre di criteri predittivi probabilistici, impedisce una diffusione estensiva di questo *device* che per il resto è affidabile ed efficace.

Abbiamo esaminato pazienti portatori del cuore artificiale per studiare quali possano essere i fattori favorevoli la sindrome che sono di tipo meccanico e tali probabilmente da indurre una alterazione biologica dei meccanismi protettivi della coagulazione.

Verranno descritte più avanti le metodologie seguite ed i risultati ottenuti.

2) La realizzazione di un sistema *wearable* di monitoraggio della pressione arteriosa (finora non rilevabile con sensori PPG), dato che tale parametro è cardine per tutte le valutazioni parametriche che stanno alla base del monitoraggio domestico a distanza.

L'incapacità, allo stato attuale, di ottenere un sistema di valutazione della pressione arteriosa affidabile nei dispositivi *wearable* che utilizzano sensori PPG è cruciale, data l'importanza che questo parametro vitale riveste.

L'ipertensione arteriosa è uno dei fattori di rischio maggiori per lo sviluppo di molteplici patologie cardiocircolatorie acquisite nel corso della vita come la cardiopatia coronarica, l'ipertrofia ventricolare sinistra, alcune malattie valvolari di tipo degenerativo, alcune aritmie cardiache come la fibrillazione atriale e l'ictus cerebrale. L'ipertensione è anche un fattore di rischio dell'insufficienza renale. La prevalenza di ipertensione in Europa è di 30-45% dell'intera popolazione e cresce all'aumentare dell'età [7].

I valori di pressione risentono molto della condizione emotiva del paziente al momento della rilevazione essendo i vasi sanguigni sotto il controllo del sistema nervoso involontario (simpatico e parasimpatico).

È necessario, spesso, per determinare il valore basale durante una misurazione sia con sistemi analogici o digitali “a cuffia”, eseguire due o tre rilevazioni a intervalli di minuti, in attesa che la risposta emotiva si riduca. Da ciò si comprende che la singola rilevazione effettuata nello studio medico o durante il monitoraggio domestico è poco indicativa del peso che ha nel paziente. Sono pertanto più utili i sistemi cosiddetti “ABPM” (monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa) costituiti da un bracciale gonfiabile e da un dispositivo elettronico che permette di programmare la frequenza di rilevazione e che archivia i dati per una successiva lettura.

I sistemi indossabili con trasmissione *wireless* consentono una vigilanza continua dell’andamento della pressione da parte di un sistema di sorveglianza, per pazienti convalescenti a casa, per le persone che compiono lavori rischiosi, come per i militari etc. È però indispensabile che il sistema sia accettabile per il paziente, che sia poco ingombrante e che non interferisca con le sue attività quotidiane: infatti la tolleranza dell’utente diminuisce quando l’attività di rilevazione risulta invasiva e si prolunga per ore.

Un sistema indossabile, quale ad esempio un orologio, che sia in grado di misurare in modo quasi impercettibile, oltre la frequenza cardiaca, anche la pressione sanguigna, che sia basato sulla fotopletiografia e che sia in grado di fornire risultati affidabili e di validità clinica, può rappresentare una profonda innovazione nel sistema sanitario, rivoluzionando l’approccio clinico di sorveglianza del parametro.

Il valore aggiunto sarebbe anche quello di ottenere dalla combinazione frequenza/pressione una serie di parametri derivati fra i quali è di grande

rilevanza il $MVO_2 [(FC \times PA \text{ sistolica}) \times 10^{-3}]$ che è un determinante del consumo miocardico di ossigeno. Tali indici ricavabili dal parametro di pressione sono indicatori utili sia nel monitoraggio dei pazienti affetti da cardiopatia ischemica sia in soggetti sani che svolgono attività sportiva. Infatti questi parametri risultano utili anche per la programmazione di un'attività di allenamento fisico del soggetto.

L'obiettivo dello studio sui sensori è stato quello di sviluppare un dispositivo capace di acquisire a lungo termine valori di pressione accurati. Tale dispositivo presenta ridotte dimensioni e può essere contenuto all'interno di un orologio o in un semplice braccialetto da polso. Nei capitoli successivi verranno descritti il principio di funzionamento e l'architettura del prototipo e mostrati i risultati ottenuti.

CAPITOLO 2

LE ANALISI CFD E I CUORI ARTIFICIALI

2.1 La fluidodinamica computazionale

La fluidodinamica computazionale (CFD – Computational Fluid Dynamics) è un metodo ingegneristico che permette di studiare il comportamento dinamico dei fluidi tramite *software*, al fine di analizzare e risolvere problemi fisici di varia natura, evitando dispendiose e complesse prove sperimentali.

Ipotizzando la presenza di un fluido continuo e deformabile, essa è di fatto una simulazione ricreata tramite l'utilizzo di computer che consiste nella risoluzione di algoritmi specifici per descrivere l'evoluzione nel tempo dei parametri fondamentali del fluido, ovvero velocità, pressione e temperatura. Il sistema si avvale dell'equazione di conservazione dell'energia, dell'equazione di continuità e delle equazioni differenziali alle derivate parziali di Navier-Stokes che governano il comportamento dei fluidi, che ben rispondono a queste leggi. Tali equazioni sono risolvibili per via analitica solamente per casi estremamente semplici; il sistema che ne deriva, infatti, non è lineare e non ammette quasi mai una soluzione esatta, bensì una soluzione approssimata. Data la complessità del calcolo, nasce dunque l'esigenza di fare ricorso ad approcci numerici mediante l'utilizzo di *software* che si arricchiscono di nuove metodologie via via più raffinate ed efficaci con l'aumentare della potenza di calcolo dei computer. È proprio grazie all'aumento delle prestazioni dei computer e alla diminuzione dei costi, che negli ultimi decenni questa tecnica ha trovato applicazioni in diversi ambiti apportando notevoli benefici come, ad esempio, la valutazione delle grandezze fluidodinamiche durante le fasi di progettazione, in sistemi difficilmente riproducibili o di grandezze difficilmente misurabili.

Questo approccio economico e versatile ha permesso di ottenere risultati coerenti con i processi reali e oggi ha trovato crescenti applicazioni [24, 25] anche in ambito cardiovascolare in cui, per ovvie ragioni, le indagini esplorative dal vivo, sono difficilmente realizzabili.

Attraverso l'impiego dell'analisi CFD si sono aperti diversi settori oggetto di studio che hanno permesso di calcolare parametri emodinamici difficilmente misurabili con tecniche tradizionali [26] e di migliorare l'affidabilità delle diagnosi, della progettazione di nuovi dispositivi e di nuovi *trial* clinici.

Diversi gruppi di ricerca hanno perfezionato le procedure, i canoni e i paradigmi delle analisi CFD applicate all'apparato cardiocircolatorio con particolare attenzione allo studio della fluidodinamica delle valvole cardiache, delle arterie e delle camere cardiache, proponendo il proprio approccio metodologico.

I recenti sforzi hanno spesso permesso un'applicazione diretta dei risultati della ricerca con la realizzazione di prodotti e servizi messi a disposizione delle strutture sanitarie. È pertanto importante che i clinici possano comprendere appieno i principi di funzionamento di tali tecniche per valutarne i benefici e i limiti e per poterle utilizzare al meglio e con consapevolezza.

2.2 Potenzialità e applicazioni della fluidodinamica in ambito biomedico

Il corpo umano è un sistema molto complesso, caratterizzato da fenomeni articolati di comunicazione e interazione tra i vari apparati, governati da meccanismi interconnessi e reciproci che rispondono a leggi afferenti a numerose discipline, come la biologia, la fisica e la chimica. La medicina, che racchiude questo sapere, studia il corpo umano sin dal X secolo a.C. con l'intento di comprendere i principi più profondi che ne regolano il funzionamento, che, oggi, nonostante i progressi della tecnologia, non

sempre risultano accuratamente descritti ma anzi necessitano di ulteriori ricerche e approfondimenti.

La ricerca biomedica ha portato da un lato alla creazione di nuove tecnologie e di nuovi dispositivi impiantabili che riescono a salvare vite umane o comunque a migliorare il quadro clinico dei pazienti, dall'altro ha generato una difficoltà a comprendere come questi dispositivi interferiscano a lungo termine nei delicati processi fisiologici e biologici, spesso alterandoli o modificandoli e causando complicazioni estremamente difficili da prevedere e indagare.

Lo studio e la comprensione di tali meccanismi dovrebbe avvenire attraverso la sperimentazione sia in laboratorio sia *in vivo* ma, considerata la difficoltà di effettuare tali prove su soggetti viventi senza alterarne lo stato di salute, si è diffuso l'uso di *software* dedicati che mirano a replicare i meccanismi del corpo umano per darne una rappresentazione *in silico* che si avvicini il più possibile alla realtà. Nel campo dell'emodinamica sono diversi i gruppi di ricerca che hanno iniziato ad utilizzare le simulazioni numeriche come strumento per replicare e predire il comportamento dell'apparato cardiocircolatorio nelle diverse applicazioni cliniche.

I benefici di tale approccio sono svariati e, per fare qualche esempio, è possibile predire la progressione di un trattamento o di una patologia arteriosa o coronarica [27, 28], migliorare lo sviluppo di dispositivi medicali come cuori artificiali (Fig.2.1), stent o valvole [29-34], dare indicazioni circa il giusto tempismo per un intervento chirurgico e seguire il decorso di patologie aortiche come l'aneurisma o la dissecazione [12, 35–37] o, infine, dare indicazioni circa le migliori tecniche di richiusura di un'arteria a seguito di un intervento [14, 38]. L'obiettivo finale è quello di mettere a disposizione della comunità scientifica nuove conoscenze e di creare servizi predittivi, di assistenza o di diagnosi personalizzati, dei quali possano usufruire i clinici, come, ad esempio, nel caso dei prodotti forniti da aziende come Sim and Cure (Sim and Cure, Grabels, France) e Orobix (Orobix, Bergamo, Italia).



Fig. 2.1 Analisi fluidodinamica in un cuore artificiale che evidenzia i flussi che si generano al suo interno

La capacità di simulare la circolazione sanguigna rappresenta una grande potenzialità, poiché le analisi CFD sono in grado di ottenere i campi di pressione e velocità in ogni punto del modello ricreato e quindi di produrre risultati estremamente utili e non ottenibili mediante nessun'altra metodologia clinica o test sperimentale.

Tuttavia tali analisi presentano ancora delle criticità. Durante il calcolo computazionale possono infatti verificarsi errori dovuti ad approssimazioni geometriche o a causa di ipotesi formulate a monte non del tutto ammissibili. La visualizzazione dei risultati tramite vettori e *streamlines* è un metodo molto efficace e accattivante che può dare una percezione di realismo della condizione emodinamica ma è del tutto fuorviante se non è quantitativamente e qualitativamente corretto e in linea con la realtà. Pertanto i risultati devono sempre essere esaminati prima di essere accettati e questo richiede grande sensibilità ed esperienza da parte dell'operatore. Del resto, come in ogni studio sperimentale, la valutazione finale è data dal giudizio critico del ricercatore che deve essere sempre in grado di riconoscere se un risultato sia verosimile e attendibile.

2.3 Struttura dell'analisi CFD ambito biomedico

I passi necessari per predisporre e compiere un'analisi fluidodinamica sono sempre effettuati tramite *software* dedicati, basati sui codici matematici precedentemente descritti. I passaggi necessari possono sostanzialmente essere divisi in tre grandi categorie, che, come illustrato in figura 2.2, prevedono, i) il *pre-processing*, ovvero la creazione della geometria e della *mesh* sulla quale si vuole effettuare l'analisi e la definizione delle condizioni al contorno, ii) il *solver*, cioè l'analisi vera e propria in cui, dopo aver stabilito i criteri di calcolo vengono ottenuti i risultati, ed infine iii) il *post-processing*, ovvero l'analisi e la valutazione dei risultati, in cui l'operatore può verificare l'esito dello studio.

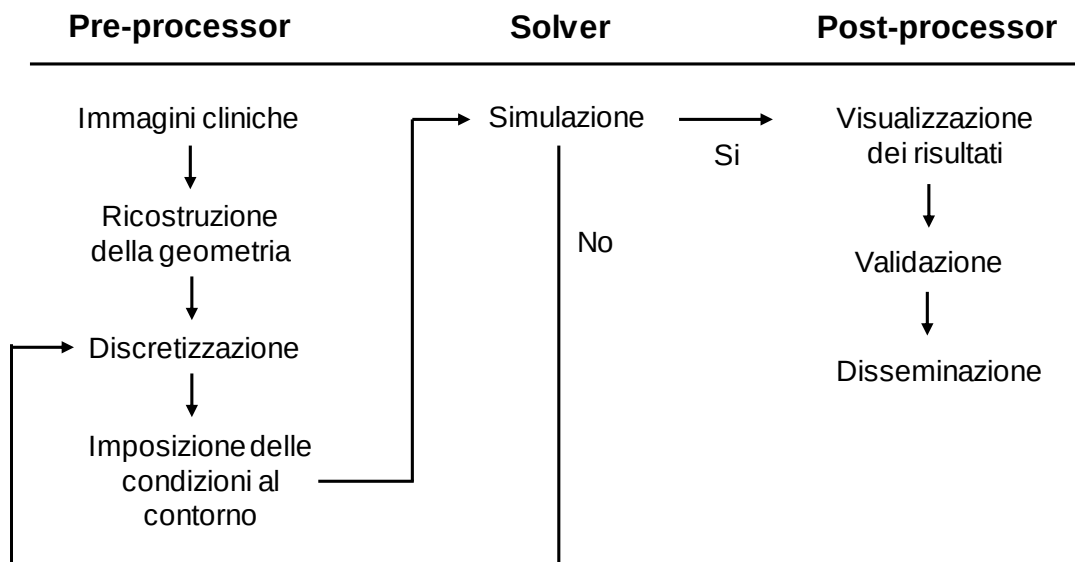


Fig. 2.2 Passaggi fondamentali di un'analisi fluidodinamica

Di seguito sono elencati in dettaglio tutti passi più importanti di una generica analisi CFD in ambito biomedico:

- **Ricostruzione del modello dalle immagini cliniche**

Per effettuare un'analisi accurata, i cui risultati si avvicinino alla reale condizione fluidodinamica di un individuo, è indispensabile ricostruire la specifica cavità o vaso sanguigno del soggetto (*patient specific*) di cui si vuole studiare l'emodinamica.

Per la ricostruzione *in silico* del modello tridimensionale, è opportuno partire dalle immagini cliniche che possono essere ricavate mediante diverse tecniche come, ad esempio, ultrasuoni, CT, MRI e angiografia. L'accuratezza durante la ricostruzione della geometria è molto importante e, malgrado esistano diversi *software* dedicati, una buona qualità delle immagini iniziali è il requisito essenziale per ottenere una ricostruzione della geometria fedele in ogni suo dettaglio. A causa della pulsatilità del sistema cardiocircolatorio, la scelta delle immagini da cui ricostruire il modello deve essere fatta tra i vari istanti del ciclo cardiaco e solitamente vengono scelte o le immagini relative al picco di sistole o quelle relative al picco di diastole (volume minimo e massimo della cavità). Si ottiene una qualità migliore della ricostruzione della geometria utilizzando immagini acquisite con mezzo di contrasto (sostanze immesse nel sangue per aumentare o diminuire l'attenuazione dei raggi X), che permettono una più nitida visione del vaso da ricostruire (Fig. 2.3). Infatti i *software* preposti a questo compito sfruttano algoritmi che si basano sulla differenza dell'intensità luminosa dei singoli pixel delle immagini. Il sangue, che occupa esattamente la cavità del vaso che si vuole ottenere, avrà un'intensità luminosa maggiore (o minore) rispetto al resto dei tessuti e pertanto la ricostruzione sarà più facile e accurata.

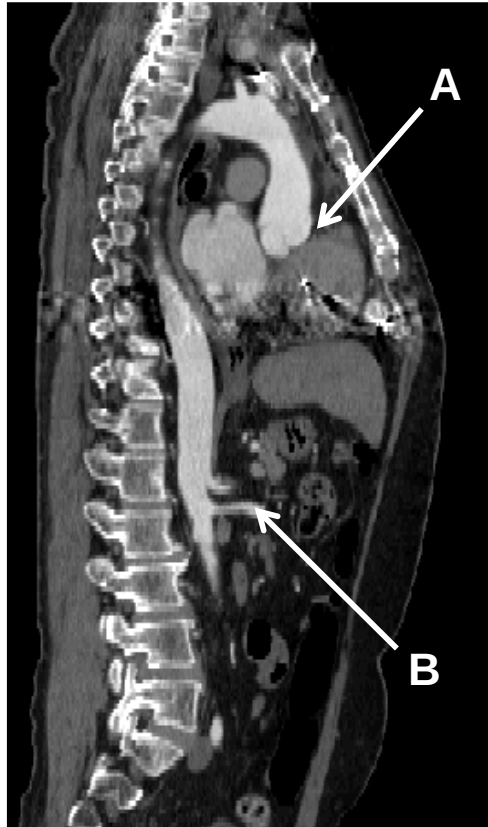


Fig. 2.3 In figura è possibile osservare un'immagine TAC laterale utilizzata nel corso di questo studio. Nel dettaglio (A) è possibile osservare come l'aorta risulti più luminosa grazie all'utilizzo del mezzo di contrasto così come il tronco celiaco (B)

- Discretizzazione

La discretizzazione spazio-temporale (*mesh* e *timestep*) è un passaggio imprescindibile che ha dirette ricadute sull'accuratezza dell'analisi e consiste nel dividere la geometria e il tempo in elementi piccoli e discreti. La sensibilità e l'esperienza dell'operatore gioca un ruolo fondamentale nella scelta del numero degli intervalli temporali e nel numero degli elementi della *mesh*. È opportuno infatti scegliere tali valori per ottenere un risultato abbastanza accurato da catturare il comportamento emodinamico in ogni parte del modello, ottimizzando i tempi e la potenza di calcolo richiesti. Esistono diverse strategie per ottimizzare tali valori come, ad esempio, la scelta di una *mesh* variabile (Fig. 2.4), che sia più grossolana nella parte del modello in cui si ha

meno interesse e più fitta, invece, in quei tratti di cui si vogliono conoscere nel dettaglio i profili di velocità e pressione o in quelli in cui la geometria è più complessa ed articolata.

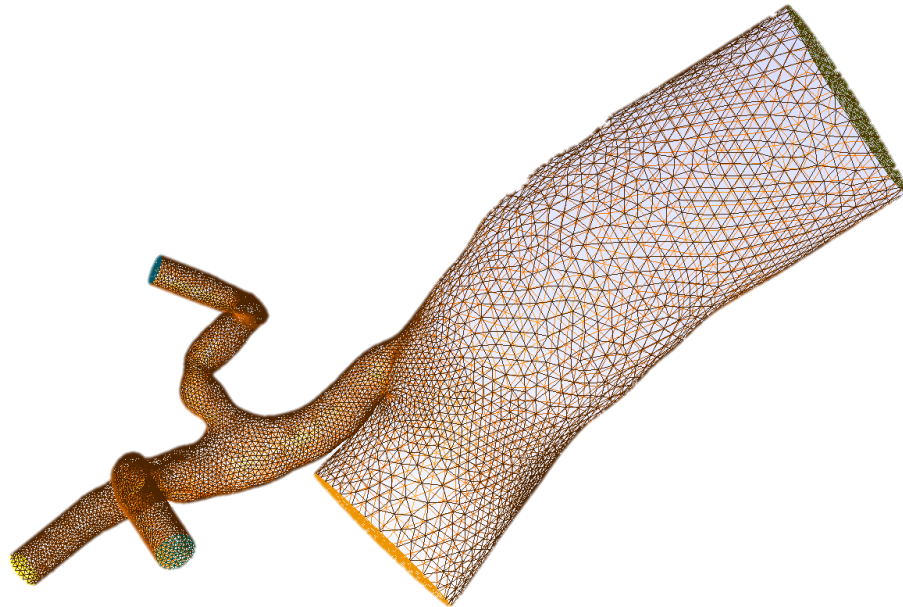


Fig. 2.4 Tratto aortico addominale e tripode celiaco. È possibile osservare come la mesh sia più grossolana nel tratto centrale dell'aorta e più fitta proprio nel tripode dove vi è l'interesse di avere risultati accurati

- Condizioni al contorno e simulazione

Le condizioni al contorno sono una serie di informazioni necessarie per l'esecuzione dell'analisi CFD che descrivono le proprietà e le caratteristiche fisiologiche del flusso e delle pareti. In particolare le condizioni di velocità e pressione all'ingresso e/o all'uscita del vaso preso in considerazione, provengono solitamente da esami clinici, da prove sperimentali o dalla letteratura. Le equazioni che invece definiscono le proprietà meccaniche della parete del vaso dipendono fortemente dal tessuto preso in considerazione e solitamente si sceglie il modello costitutivo che più le rispecchia. Infine si devono inserire le proprietà del fluido (che nel caso di sangue si modella come un fluido

non newtoniano), le condizioni iniziali e il numero di cicli cardiaci che si vuole simulare. Il programma di simulazione provvederà così al calcolo delle equazioni di continuità e di Navier-Stokes, fino a giungere a “convergenza”.

- **Analisi dei risultati e validazione**

Esistono numerosi *software* di visualizzazione grafica che consentono all'operatore di osservare graficamente i risultati di velocità e pressione che possono essere raffigurati ad ogni istante temporale e colorati secondo mappe cromatiche a cui corrispondono determinati valori della grandezza fisica desiderata. Inoltre tali *software* possono raffigurare la distribuzione spaziale sulla parete dei vasi di vari parametri derivati dalla pressione o dalla velocità, i cui andamenti possono fornire importanti indicazioni circa l'emodinamica di quel determinato vaso. In figura 2.5, ad esempio, è raffigurata la mappatura del Wall Shear Stress (WSS), parametro legato allo sforzo di taglio che insiste sulle pareti dei vasi sanguigni e i cui valori possono essere indicativi del rischio di insorgenza di diverse patologie.

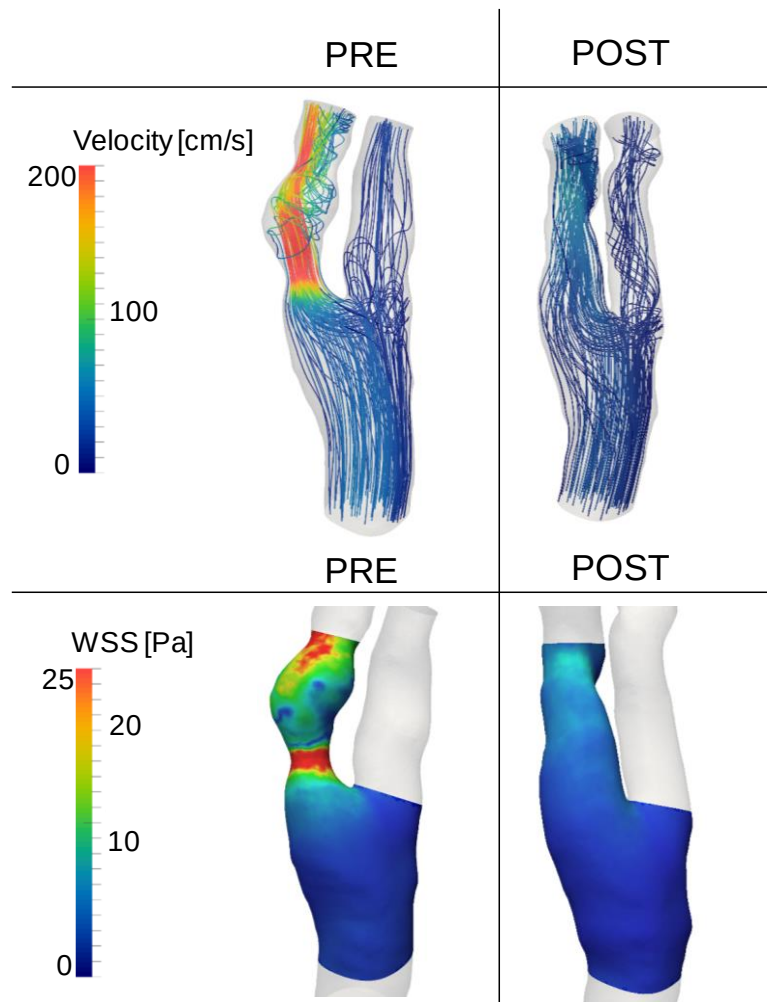


Fig. 2.5 Analisi fluidodinamica condotta su un tratto carotideo prima e dopo un intervento di rimozione di una placca ateromatosa carotidea. È possibile osservare come i valori di velocità e WSS si siano ridotti drasticamente dopo l'intervento.

Visti i numerosi vantaggi di un'analisi CFD e l'implicita versatilità trasversale nell'applicare tale metodologia a più distretti dell'apparato cardiocircolatorio, tale approccio è stato largamente impiegato con successo, come detto, nello studio delle patologie cardiovascolari. Ciò ha contribuito ad una maggiore comprensione della patogenesi in ambito cardiocircolatorio con diverse finalità e prospettive di impatto clinico.

2.4 Scompenso cardiaco e possibili trattamenti

Lo scompenso cardiaco è una sindrome che porta il cuore a non essere più in grado di fornire all'organismo la quantità adeguata di sangue a pressioni normali. Nei casi più gravi la pompa cardiaca subisce una serie di trasformazioni che intervengono negativamente sui parametri di funzionamento dell'organo e della circolazione alterando anche i meccanismi di regolazione fisiologici. Il cuore con patologia terminale di organo subisce una trasformazione morfologica. Il tessuto miocardico diviene fibroso, perde le sue caratteristiche elastiche (descritte dalla legge di Starling) e il ventricolo si dilata, non riuscendo più ad eiettare, con la contrazione, tutto il volume di sangue al suo interno (Fig. 2.6).

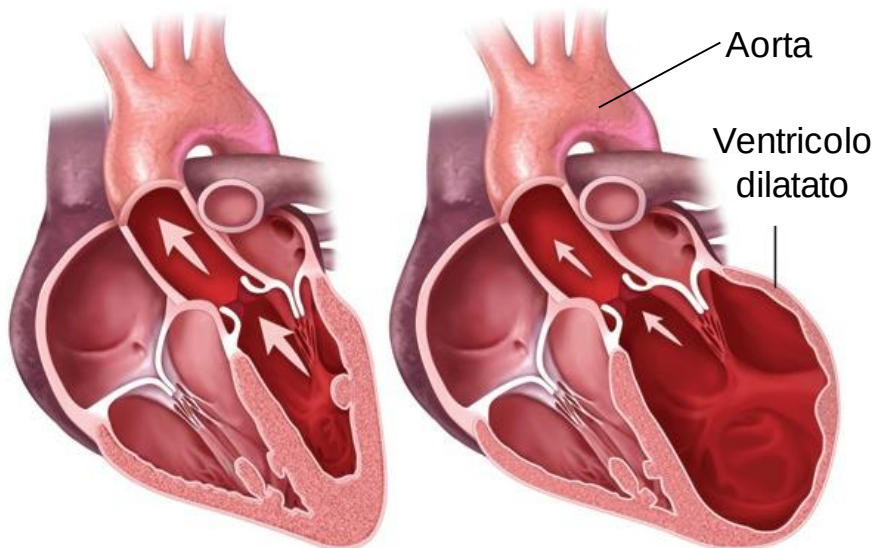


Fig. 2.6 Cuore sano (a sinistra) e con cardiomiopatia dilatativa post-infartuale (a destra) durante la fase di sistole. Si può notare come, nel caso patologico, le pareti non riescano più ad accostarsi e ciò determinerà un non completo svuotamento della pompa.

Ciò comporta un “ingorgo” liquido a monte del ventricolo che in cascata determinerà un accumulo di fluidi nel polmone, un aumento di pressione sull'arteria polmonare ed una difficoltà del ventricolo destro a svuotarsi, una sua dilatazione e un aumento di pressione sul sistema venoso con la comparsa di edemi. La bassa portata, indotta dal danno anatomico dei ventricoli (disfunzione sistolica) determinerà una scarsa irrorazione arteriosa e quindi un calo di ossigenazione degli organi periferici. Il sistema nervoso simpatico tenderà a determinare una contrazione delle arteriole in modo da ottenere una distribuzione del flusso più favorevole verso gli organi più vitali per la sopravvivenza. L'aumento delle resistenze periferiche determinerà un aumento del post-carico e quindi un'ulteriore difficoltà del ventricolo a svuotarsi.

2.4.1 Il Trapianto cardiaco

Il trapianto cardiaco è il trattamento *gold standard* delle cardiopatie avanzate-terminali, refrattarie agli altri trattamenti medici convenzionali [39-41].

La sopravvivenza attesa dopo trapianto, in letteratura, è intorno al 90% nel post-operatorio e tra il 60% e il 70% a 5 anni, a fronte di una mortalità del 20% - 40% per anno nei pazienti in lista d'attesa e non operati. Come riportato in letteratura e come ricavabile dal registro dell'International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) [42], il successo a lungo termine di un trapianto è fortemente fondato su una appropriata gestione complessiva del ricevente.

In termini generali è evidente che l'attività di trapianto dipenda innanzitutto dal numero di donatori disponibili [43, 44]; il loro numero è in tutti i contesti largamente inferiore rispetto alla domanda. Qualsiasi campagna di sensibilizzazione sulla popolazione aumenterebbe sicuramente l'offerta ma non in maniera significativa, tale cioè da rispondere adeguatamente al

bisogno. Anche se tutti i potenziali donatori registrati nelle rianimazioni, divenissero donatori effettivi, rimarrebbe comunque un *gap* incolmabile nel rapporto donatore/ricevente.

Questi dati fanno comprendere come la soluzione “trapianto” sia efficace nel risolvere il problema clinico dei pazienti che riescono ad accedere a questa terapia, ma non sia una risposta efficiente rispetto all’epidemico aumento dei pazienti che ne necessitano. Ciò spiega gli investimenti consistenti nel ricercare soluzioni alternative come quelle che possono derivare dalla biologia (medicina rigenerativa) e dalla bioingegneria (cuore artificiale).

2.4.2 Le alternative al trapianto: I sistemi meccanici di assistenza al cuore.

Il trapianto d’organo non costituisce di fatto una risposta alla richiesta via via crescente di organi per i pazienti con scompenso. Anche se la tecnica chirurgica e le nuove terapie immunosoppressive hanno determinato un aumento della sopravvivenza sia degli individui che degli organi trapiantati, tale da far definire il trapianto un trattamento *gold standard*, il numero di donazioni è largamente insufficiente rispetto alla richiesta epidemiologica, anche nei paesi a più alto indice di donazione.

Sulla scorta di queste constatazioni ha guadagnato consistenza, soprattutto nell’ultimo decennio, un nuovo concetto di trattamento dell’organo irreversibilmente danneggiato, basato non sulla sua sostituzione mediante il trapianto, ma su dispositivi di assistenza ventricolare in grado di offrire sostegno all’organo danneggiato e che possano almeno in parte vicariarne le *defaillance*.

2.5 LVAD – Sistemi meccanici di assistenza cardiaca

I sistemi meccanici di assistenza cardiaca o LVAD (left ventricular assist device) sono organi meccanici utilizzati per il trattamento dello scompenso cardiaco e sono in grado di supportare la funzione del cuore malato e la circolazione del paziente, in modo da garantire la sua sopravvivenza nell'attesa della disponibilità di un organo compatibile e quindi del trapianto (soluzione ponte), dato che circa il 25% dei pazienti in lista muore durante l'attesa. Il risultato nel loro utilizzo è stato che la sopravvivenza ad un anno dopo l'impianto di un LVAD ha raggiunto il 70% (il doppio di quella prevista per i pazienti seguiti in terapia medica ottimale) [45].

Da un punto di vista ingegneristico, i LVAD sono pompe centrifughe, ovvero macchine operatrici idrauliche, che ricevono un lavoro meccanico all'albero dall'esterno e ne effettuano uno positivo sul fluido con il quale operano aumentandone la pressione. La loro caratteristica è quella di essere impiantati mantenendo l'organo malato nella sua sede e di essere collegati al cuore con condotti di ingresso e uscita che prelevano il sangue dal circolo polmonare e lo immettono direttamente nella circolazione generale, diminuendo lo sforzo del muscolo cardiaco e aiutandolo nel suo lavoro.

I primi LVAD erano pompe pulsatili e miravano a simulare l'emodinamica fisiologica ma tuttavia erano macchine dalla scarsa affidabilità e i clinici erano scettici nel loro utilizzo. I LVAD di ultima generazione, invece, hanno fatto crollare il tabù che il flusso dovesse necessariamente essere pulsatile [46, 47], permettendo la creazione di pompe di dimensioni ridotte, facilmente impiantabili e di grande affidabilità. Numerosi studi hanno valutato il potenziale effetto negativo di un flusso continuo sugli organi periferici: le conclusioni sono che il basso flusso debolmente pulsatile garantito dalla permanenza del cuore disfunzionante, associato al flusso continuo garantito

dal dispositivo, permettono una normale fisiologia del circolo e degli organi periferici.

Dei numerosi dispositivi sviluppati recentemente, uno tra i più promettenti è l'HeartWare (Fig. 2.7) HVAD (HeartWare, Inc., Framingham, Mass, USA).



Fig. 2.7 Heartware, HVAD

Il LVAD progettato dall'Heartware è costituito da una pompa centrifuga miniaturizzata (grande all'incirca come una pallina da golf, del peso di 140 grammi e del volume di 50 cc) la cui cannula di aspirazione (assiale) va impiantata chirurgicamente in apice ventricolare sinistro, la cui cassa rimane nello spazio intrapericardico e il cui condotto di mandata (cannula) viene posizionato nel tratto ascendente aortico. Il massimo flusso che riesce a garantire è di 10 L/min. L'intero sistema è composto dalla pompa (con girante a levitazione grazie a magneti passivi e a cuscinetti fluidodinamici che fanno sì che non vi sia alcun contatto meccanico che possa sviluppare calore), da un'unità di controllo e da batterie, come mostrato in Fig. 2.8

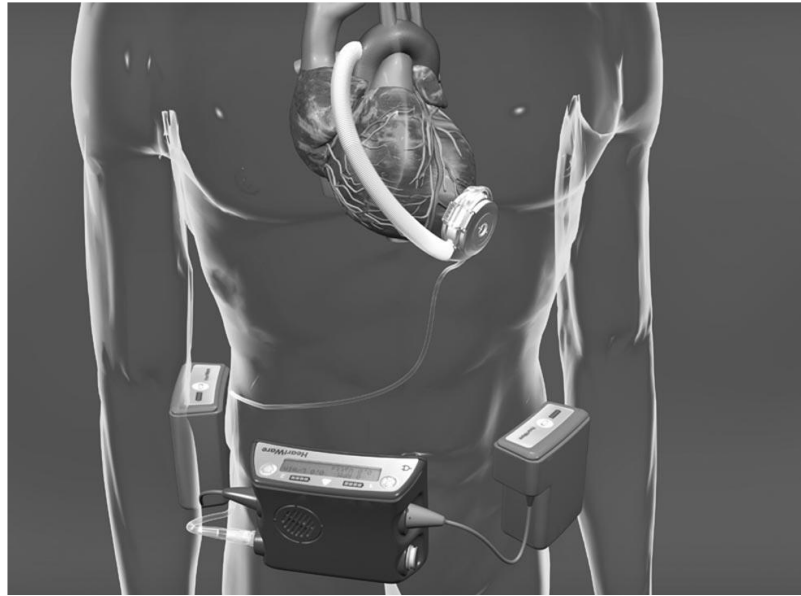


Fig. 2.8 La pompa è impiantata in apice ventricolare sinistro; in bianco è visibile il condotto di mandata che pompa il sangue prelevato nel ventricolo direttamente in aorta, bypassando la valvola aortica

I sorprendenti risultati sulla sopravvivenza candidano questo LVAD a essere non solo un sistema per sopravvivere in lista d'attesa (*bridge to transplant*) ma anche una terapia alternativa al trapianto (*destination therapy*) tale da arrivare a competere con il trapianto cardiaco tradizionale.

Tuttavia, per il raggiungimento di tale obiettivo, devono essere risolti due ostacoli rilevanti che smorzano le ambizioni delle case produttrici di sistemi di assistenza ventricolare a flusso continuo:

- l'alta incidenza di sanguinamenti prevalentemente gastrointestinali tali da richiedere trasfusioni ematiche;
- la disfunzione del ventricolo destro associata all'uso di questi dispositivi.

Dato che il LVAD genera una profonda variazione dell'emodinamica dell'aorta e delle arterie a valle di essa, vi è la necessità di comprendere come queste

alterazioni abbiano una diretta conseguenza sulla risposta dell'apparato cardiocircolatorio.

La nostra ricerca nasce da un *input* fornitoci dai clinici dell'Ismett (Istituto Mediterraneo per i Trapianti e le Terapie ad Alta Specializzazione), ospedale con sede a Palermo e nato da una collaborazione tra l'Università di Pittsburgh e la Regione Siciliana, che si occupa del trattamento di malattie terminali di organo ed effettua un numero considerevole sia di trapianti di cuori organici che di impianti LVAD. L'Ismett, sulla scorta dell'esperienza e della casistica maturata, ha riscontrato un cospicuo numero di casi di sanguinamento gastrointestinale (circa 20%) in pazienti a cui era stato impiantato un LVAD. I clinici, dopo aver sperimentato l'impatto che tale complicazione aveva avuto sui pazienti in termini di *outcome* e di costi legati ai continui e lunghi ricoveri in ospedale e all'elevato numero di procedure per metterli in atto, ci hanno illustrato l'interesse nella comprensione di tale complicazione post-operatoria, auspicando di individuare le ragioni che portano alla genesi di tale fenomeno con la speranza di giungere ad una migliore delineazione della patogenesi di tale problema.

2.6 Il sanguinamento gastrointestinale

L'angiodisplasia è una lesione vascolare che tipicamente interessa le piccole arterie del tratto gastrointestinale e che può portare a sanguinamenti interni occulti. La letteratura riporta un'incidenza di sanguinamento gastrointestinale, associato all'uso di LVAD a flusso continuo, del 40%, ben quattro volte superiore a quella descritta in soggetti portatori di dispositivi pulsatili [48]. Tale complicazione è particolarmente pericolosa nei pazienti con LVAD poiché ogni episodio di sanguinamento richiede la riduzione o sospensione della terapia anticoagulante, che comporta il rischio della formazione di trombi ematici all'interno della pompa e di una successiva embolizzazione. Ecco

perché questa complicazione ha un grande impatto sull'efficacia cumulativa dell'impianto del LVAD come ponte al trapianto e che lo allontana ancora di più da un utilizzo come *destination therapy*.

I meccanismi responsabili sia dell'angiodisplasia sia del sanguinamento non sono del tutto noti ma vengono ricondotti all'impatto di un'alterata fluidodinamica sul comportamento biologico delle pareti dei vasi e del complesso sistema della coagulazione che interagisce con esse. In letteratura il sanguinamento viene imputato all'instaurarsi di una sindrome acquisita di Von Willebrand (vWF) [49] che aggraverebbe una condizione di rischio di sanguinamento data dalle angiodisplasie, anch'esse provocate dalla variazione delle caratteristiche del flusso.

Malgrado i molteplici studi presenti in letteratura, il meccanismo patogenetico del sanguinamento non è completamente chiarito. Probabilmente concorrono una serie di eventi a catena, tra cui un'alterazione anatomica distrettuale della parete del vaso intestinale e una concomitante alterazione del meccanismo di coagulazione locale, indotte ambedue dalla circolazione a flusso continuo e della conseguente influenza sulle condizioni delle pareti dei vasi. Nel paragrafo successivo verrà illustrato molto brevemente il legame tra le forze fisiche in gioco, il funzionamento biologico e il fattore di Von Willebrand.

2.7 Il fattore di Von Willebrand e lo shear stress

Il fattore di von Willebrand è una glicoproteina multimerica che circola nel plasma ed è uno dei fattori che interagisce nella cascata biochimica della coagulazione, favorendo l'adesione delle piastrine al tessuto subendoteliale danneggiato. È presente nel sangue nella sua forma "raggomitolata" ma quando è chiamato a svolgere le sue funzioni esso modifica la propria forma, allungandosi (FIG 2.9): in questo modo realizza un ponte tra il sottoendotelio

(a cui rimane agganciata ad una estremità) e le piastrine, intercettandole nel sangue e determinando la formazione del coagulo tampone.

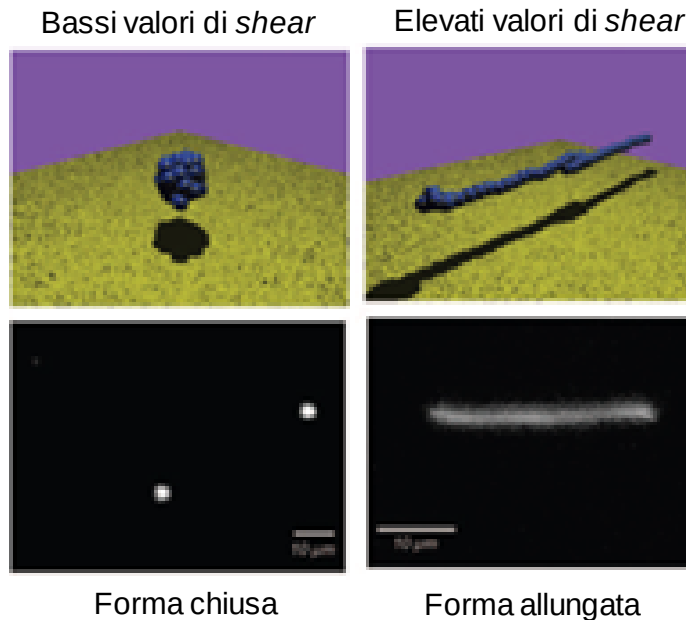


Fig. 2.9 Variazione dinamica del vWF. In alto è possibile osservare una rappresentazione grafica nelle due forme, in basso, le immagini ottenute tramite microscopio a fluorescenza

La trasformazione del vWF avviene attraverso un raffinato processo: tale proteina, infatti, si attiva in condizioni di un aumento di "*shear-stress*", ossia la forza di taglio esercitata dal sangue sulla superficie interna del vaso sanguigno e quindi lo stress meccanico dovuto ad una variazione del flusso nell'apparato circolatorio. Bisogna immaginare il vWF come un piccolo gomito proteico attaccato da un capo alla parete dell'endotelio: se aumenta il flusso nell'arteriola (presupposto dei meccanismi di emostasi primaria), il vWF risente di questo incremento del flusso e inizia a dispiegarsi. Ed è proprio la forma allungata di questa proteina ad avere il più alto valore emostatico. Sebbene la sensibilità delle pareti dei vasi ai processi meccanici che traducono la forza di taglio prodotta dal sangue su di esse, in risposta cellulare

e biochimica, non sia del tutto chiarita, un certo valore di *shear stress* è indispensabile perché il fattore di von Willebrand possa svolgere la sua funzione emostatica, in quanto determina lo svolgimento della proteina da chiuso (raggomitolato) a dispiegato, che infine causerà il legame tra la proteina e le piastrine.

Durante un ciclo cardiaco, si ha una variazione periodica dell'intensità dello *shear stress*, che raggiunge valori elevati durante un intervallo limitato di tempo, che è quello corrispondente alla sistole. Questa condizione alterna tra valori bassi e alti di *shear stress*, in condizioni fisiologiche, non danneggia il vWF che al contrario subisce un deterioramento rapido se permane nella forma allungata per un lungo periodo di tempo.

Infatti, in presenza di uno *shear stress* maggiore del normale valore fisiologico [50] e prolungato nel tempo senza le oscillazioni di un ciclo cardiaco, come si verifica nei soggetti portatori di LVAD, si ha il danneggiamento del vWF.

È significativo riportare che, come nel caso di soggetti portatori di LVAD, i soggetti affetti da stenosi aortica severa (riduzione dell'orifizio della valvola aortica che porta ad una riduzione della pulsatilità del sistema cardiocircolatorio) vanno incontro anch'essi ad una denaturazione e al danneggiamento del fattore di von Willebrand che, tuttavia, si ristabilizza dopo la sostituzione della valvola aortica [51, 52]. Tra le cause scatenanti il meccanismo di sanguinamento intestinale nei pazienti con stenosi aortica (meccanismo che porta ad effetti analoghi rispetto ai soggetti portatori di LVAD a flusso continuo) entra in gioco un'alterazione anatomica distrettuale della parete intestinale e una concomitante alterazione del meccanismo di coagulazione locale, indotte ambedue da una modifica fisica delle condizioni di flusso ematico e della loro conseguente influenza sulle condizioni fisiche di "contorno".

Le analisi CFD sono riuscite con successo a rilevare particolari caratteristiche distintive di alterazioni emodinamiche in patologie cardiovascolari, come

asserito nel paragrafo 2.2. Abbiamo pertanto ritenuto che potessero essere un valido mezzo per verificare se alcuni parametri caratteristici, come il WSS, ottenibili tramite analisi CFD applicata sul tronco celiaco di pazienti con LVAD, potessero risultare efficaci nel fornire spiegazioni sulla genesi del meccanismo che causa i sanguinamenti. L'intento è quello di poter verificare una predisposizione di certi pazienti al rischio di sanguinamento intestinale. Come illustrato nel prossimo capitolo, abbiamo condotto delle analisi fluidodinamiche nell'aorta ascendente e addominale e nel tronco celiaco su soggetti portatori di LVAD, per caratterizzare eventuali condizioni emodinamiche avverse a cui si possa imputare l'origine della complicazione circolatoria. Ci siamo soffermati, in particolare, sullo studio dell'angolo di distacco del tronco celiaco, che varia sensibilmente tra i pazienti esaminati, e che abbiamo ritenuto essere una possibile causa concorrente con la ridotta pulsatilità e con valori elevati di *shear stress*, del sanguinamento intestinale.

CAPITOLO 3

STUDIO SPERIMENTALE VOLTO A IDENTIFICARE PARAMETRI PREDITTIVI PER L'INSORGENZA DEL SANGUINAMENTO GASTROINTESTINALE

3.1 Descrizione dell'approccio seguito

Come precedentemente asserito, nell'ultimo decennio le analisi fluidodinamiche si sono affermate e diffuse anche in campo biomedico, venendo riconosciute dalla comunità scientifica come valido mezzo per quantificare le forze e le sollecitazioni prodotte dal sangue all'interno dei vasi sanguigni e per studiare la genesi e la progressione di un vasto numero di patologie connesse all'apparato cardiocircolatorio.

Per tali ragioni abbiamo ritenuto che, anche nel caso di pazienti portatori di LVAD, lo studio della circolazione sanguigna tramite analisi fluidodinamica all'interno delle principali arterie del corpo umano potesse fornire delle risposte al problema del sanguinamento gastrointestinale, discusso nel precedente capitolo.

L'Ismett, facendosi carico di una richiesta della comunità scientifica, ci ha chiesto di contribuire all'interpretazione dei meccanismi che inducono queste complicazioni. A tal scopo, si è reso disponibile a fornirci le immagini angiografiche di pazienti a cui era stato impiantato il LVAD e i relativi dati delle impostazioni di funzionamento della pompa, che avremmo potuto utilizzare per ricostruire le geometrie specifiche dell'aorta e dei rami principali che si distaccano da essa.

Tuttavia, le sole immagini e la portata fornita dai LVADs per ciascun paziente, utili per la ricostruzione delle geometrie vascolari e per imporre la portata in ingresso, non potevano essere sufficienti per condurre un'analisi fluidodinamica, che richiede in aggiunta la conoscenza di tutte le condizioni al

contorno. Infatti, oltre la geometria ricostruita dalle immagini, che comprende due ingressi (*inlet*) e dieci uscite (*outlet*), conoscevamo solamente la portata fornita ad uno solo dei due ingressi (quello di adduzione della cannula del VAD e non quello della valvola aortica in cui continua a passare la portata residua eiettata dal cuore).

Per condurre un'analisi fluidodinamica è anche necessario conoscere le *flow division*, ovvero le percentuali di portata che si ripartiscono ad ogni biforcazione delle arterie, in presenza della nuova emodinamica generata dalla pompa artificiale. Per tale ragione abbiamo realizzato un modello tridimensionale in silicone, specifico della geometria di un paziente portatore di LVAD, al fine di riprodurre *in silico* le reali condizioni che si instaurano nell'apparato cardiocircolatorio dopo l'impianto della pompa. Nel circuito idraulico che abbiamo realizzato, è stato adoperato un LVAD che è stato fatto funzionare con le stesse impostazioni che erano state utilizzate per assistere il paziente dalla cui geometria abbiamo ricavato il modello. L'intero sistema idraulico è stato impiegato per calibrare il modello computazionale e inserire tutte le informazioni mancanti, ovvero tutte le ripartizioni di flusso nei vari rami aortici. La quantificazione numerica delle percentuali di flusso in ciascun ramo, da immettere nelle analisi fluidodinamiche, è stata effettuata tramite l'utilizzo di un ecocardiografo. Successivamente, i risultati provenienti dalle analisi fluidodinamiche, in termini di profili di velocità, sono stati confrontati con un'ulteriore indagine PIV (*Particle Image Velocimetry*) effettuata sul circuito, che ha confermato la bontà dei risultati ottenuti tramite calcolatore (CFD) e tramite eco (quantificazione dei flussi).

In questo capitolo verranno descritte tutte le fasi dell'attività sperimentale che abbiamo condotto nei laboratori del DIID (Dipartimento dell'Innovazione Industriale e Digitale) dell'Università degli Studi di Palermo e che hanno prodotto risultati decisamente positivi [13, 15], tali da indurci a pianificare

un'ulteriore fase di sperimentazione, che verrà descritta brevemente al termine di questo capitolo.

3.2 Immagini cliniche e campione di pazienti

Malgrado il consistente numero di impianti LVAD eseguiti dall'Ismett, non è stato possibile reperire più di cinque angiografie tomografiche computerizzate con mezzo di contrasto di pazienti portatori di LVAD che fossero idonee per la ricostruzione.

Ciò è imputabile a diverse ragioni, tra le quali l'assenza, in molte di esse, di mezzo di contrasto durante l'acquisizione, non necessario all'epoca dell'esecuzione dell'indagine radiodiagnostica ma fondamentale per la ricostruzione dei vasi tramite *reverse engineering*. Un'altra ragione è riconducibile al fatto che parte delle immagini conservate negli archivi dell'ospedale non ispezionava anche il tratto di aorta discendente ed il tronco celiaco, ma limitava l'acquisizione al solo tratto ascendente.

Le immagini utili per la ricostruzione che abbiamo selezionato sono state ricavate tramite un tomografo computerizzato multistrato con piani separati da 0.5 mm prodotto dalla General Electric (VCT64; GE Healthcare, Milwaukee, WI). Il campione di pazienti preso in esame è composto da 4 uomini e una donna, con un'età media di 57 ± 5 anni, con il sistema di assistenza del ventricolo sinistro impiantato in media 46 giorni prima dell'indagine radiografica e configurato con una portata di esercizio tra 4 e 5 L/min. Tra i soggetti esaminati, che qui identificheremo con delle lettere dalla A alla E, solo due avevano riportato episodi di sanguinamento gastrointestinale dopo l'impianto del cuore artificiale, rispettivamente i soggetti B ed E. Ancora al paziente B ed al paziente C, era stato riscontrato, a seguito dell'impianto del LVAD, uno scompenso del ventricolo destro.

3.3 Ricostruzione delle geometrie *in silico* e discretizzazione

Per la ricostruzione delle geometrie è stato utilizzato ITK (v.0.9.0; <http://www.vmtk.org>), un *software* di immagini, scaricabile gratuitamente da internet, che consente la ricostruzione tridimensionale di superfici partendo da una serie di immagini radiografiche bidimensionali in formato DICOM. Il programma misura dalle immagini l'intensità luminosa dei pixel ed è in grado di isolare le porzioni di superfici più luminose delle altre. Pertanto, è proprio grazie alla scelta di utilizzare solamente immagini con mezzo di contrasto che abbiamo potuto ricostruire con più accuratezza l'aorta con tutti i suoi rami secondari. L'immagine 3.1 mostra una fase della ricostruzione del tratto aortico che corrisponde al volume di sangue contenuto all'interno del vaso sanguigno e, pertanto, la superficie esterna della geometria ricostruita coinciderà con la superficie interna della parete del vaso.

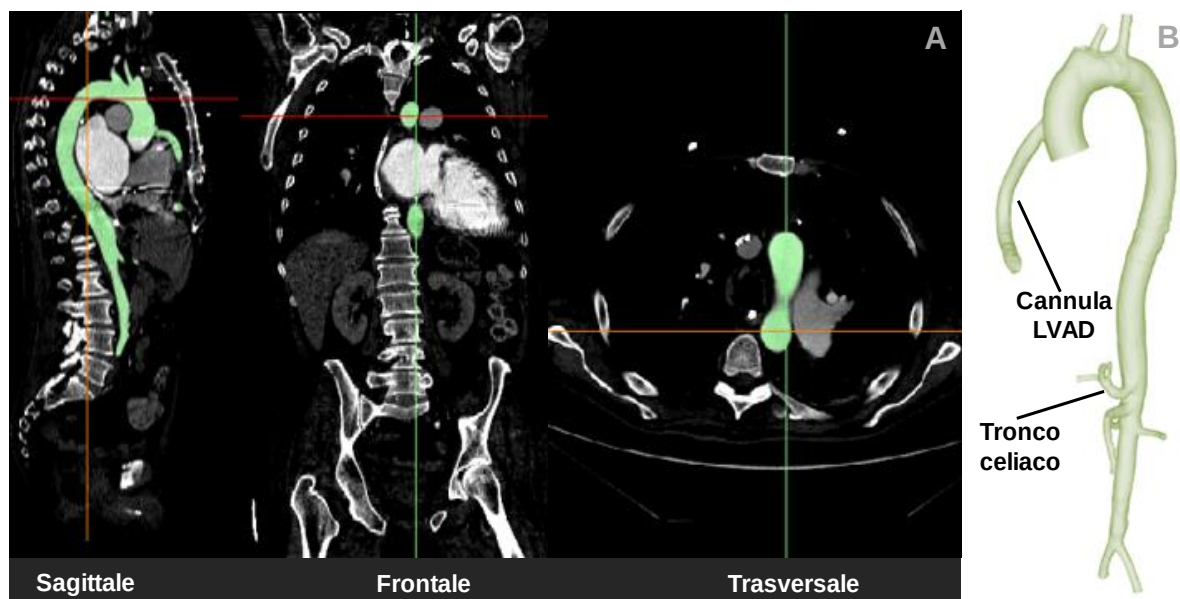


Fig. 3.1 Viste dei 3 piani durante la ricostruzione della geometria da immagini tomografiche (A). A destra, il risultato della ricostruzione (B)

Nello specifico è stato ricostruito, per ciascun paziente, l'intero tratto aortico e la cannula di adduzione del LVAD. Per la ricostruzione è stato utilizzato un *threshold* semiautomatico, già implementato nel *software*, e successivamente ciascuna geometria è stata raffinata manualmente eliminando le rugosità di superficie con semplici operazioni di *smoothing*.

Nell'immagine 3.1B sono visibili i due ingressi (quello della cannula in uscita dal VAD e quello collegato con la valvola aortica, da cui il cuore danneggiato continua a pompare una piccola percentuale di flusso grazie alla contrazione residua dell'organo danneggiato) e tutte le uscite: le arterie sopraortiche (succlavia sinistra, carotide sinistra e arteria brachiocefalica), le due renali, la mesenterica e quelle che si distaccano dal tronco celiaco, ovvero la splenica, l'epatica e la gastrica, che irrorano di sangue rispettivamente la milza, il fegato e lo stomaco. Le ultime tre arterie citate sono proprio quelle a cui si dedicherà particolare attenzione in questo studio.

Dalle immagini tomografiche è anche stato calcolato l'angolo formato tra l'asse di simmetria dell'aorta addominale e l'asse del tronco celiaco, per poter essere successivamente correlato con il WSS del tronco celiaco di ciascun paziente.

Infine, ottenuta la qualità della geometria ricercata, è stata creata la mesh utilizzando GAMBIT (ANSYS, Inc., Canonsburg, Pa), avvalendosi di elementi tetraedrici di dimensione 0.8 mm e ottenendo una media di 1.8 milioni di elementi per ciascuna geometria.

3.4 Ricostruzione del modello tridimensionale dell'aorta e circuito sperimentale

Il circuito sperimentale è stato realizzato per poter definire le ripartizioni reali dei flussi, in presenza del LVAD, da utilizzare come parametri imprescindibili

per conseguire analisi fluidodinamiche affidabili e coerenti con la reale emodinamica dell'apparato cardiocircolatorio dei soggetti presi in esame.

L'intera geometria dell'aorta (scala 1:1) è stata realizzata in due parti distinte e prodotte con due tecniche e materiali differenti basandosi sulle immagini specifiche di uno dei 5 pazienti (soggetto A) coinvolti nello studio.

Per produrre il tratto dell'arco aortico (Fig 3.2, B) è stato utilizzato un modello in plastica che rispecchia esattamente il volume di sangue all'interno del vaso ricostruito dalle immagini. Tale modello è stato successivamente inserito all'interno di due stampi esterni, lasciando all'interno una cavità costante di 2,5 mm per ricreare lo spessore della parete del vaso. Infine, questa intercapedine, è stata riempita con una speciale gomma siliconica (Prochima, RTV 246/75) che, quando è polimerizzata, ha riprodotto analoghe proprietà elastiche del tessuto di un'aorta in condizioni di salute [53, 54].

Per il tratto celiaco (Fig 3.2, A), parte focale del nostro studio, avevamo l'esigenza che le pareti fossero trasparenti, rigide e sottili, per effettuare le indagini ottiche che ci avrebbero permesso di quantificare il flusso. Con tali propositi il tratto del tronco celiaco è stato ottenuto con stampa tridimensionale e realizzato sempre sulla geometria del paziente A, avvalendoci dell'esperienza di un'azienda che produce geometrie con questa tecnologia in ambito biomedico (Materialize NV, Leuven, Belgium). Il modello che abbiamo chiesto di realizzare sulla base delle nostre immagini comprende l'arteria mesenterica, le arterie renali ed infine il tripode celiaco con l'arteria splenica, la gastrica e l'epatica. La scelta di un materiale rigido, (TUSKXC2700T) e dunque quella di non considerare l'elasticità dei vasi, è giustificata dal fatto che nei pazienti con LVAD vi è quasi completa assenza della pulsatilità sanguigna. Le superfici interne del modello sono state successivamente lavorate per ridurre la rugosità interna senza alterarne la trasparenza. I modelli sono dunque stati collegati fra loro e inseriti nel circuito sperimentale (Fig 3.2), costituito dalle seguenti parti:

- Un LVAD come pompa a flusso continuo
- Due modelli dei tratti dell'aorta
- Un serbatoio
- Tubi siliconici di connessioni tra le parti del sistema
- Strozzature idrauliche per simulare la resistenza periferica a valle dei vasi
- Trasduttori di pressione
- Un misuratore di flusso

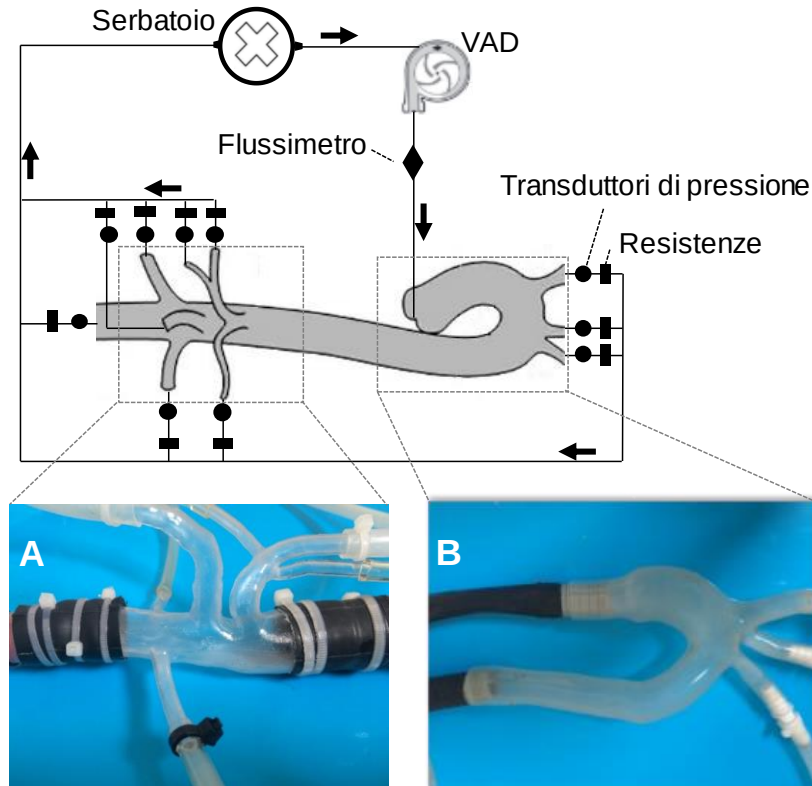


Fig. 3.2 Rappresentazione schematica del circuito idraulico e immagini dei modelli realizzati: tronco celiaco (A) e arco aortico (B)

Durante le prove sperimentali il LVAD è stato fatto funzionare a tre differenti regimi di rotazione (4, 5 e 6 L/min) per includere tutti i possibili scenari emodinamici che si possono presentare con i consueti *range* di impostazione della pompa, basati sulle diverse necessità dei vari pazienti.

La pressione è stata misurata e acquisita in continuo tramite diversi trasduttori di pressione in grado di misurare una pressione massima di 250mbar con un'accuratezza di $\pm 0.15\%$ (X5072C, Druck, GE Measurement and Control, Billerica, Ma, USA) e attraverso il *software* LabView (National Instrument, Austin; Tx, USA). Per ciascun dei tre regimi di rotazione del LVAD, tutte le resistenze idrauliche sono state regolate manualmente in modo da ottenere una pressione media all'interno del circuito di 80 mmHg. Tale scelta è dovuta alla volontà di ricreare le stesse condizioni di pressione arteriosa media che solitamente vengono riscontrate nei pazienti portatori di LVAD [55]. Il flussimetro elettromagnetico (Optiflux 5300C, Krohne, Duinsburg, Germany) è stato inserito a valle della pompa per disporre di un secondo riscontro con un'accuratezza di $\pm 0.15\%$, oltre quello dato dalle impostazioni del LVAD, che ci confermasse l'effettiva portata circolante all'interno del circuito. Come fluido è stata utilizzata acqua a temperatura ambiente.

3.5 Misurazione sperimentale della ripartizione dei flussi

In questa prima fase della prova sperimentale le velocità in tutti i rami del tronco celiaco sono state acquisite tramite un ecocardiografo (EPIQ 7, Philips Healthcare, Andover, Ma), con in dotazione una sonda X5-1 (campo di funzionamento compreso tra 1.3 e 4.2 MHz). Le acquisizioni (Fig 3.3) sono state eseguite dopo 2 minuti dall'avvio della pompa su ogni ramo dell'aorta da un cardiologo, esperto nell'utilizzo di questo macchinario ospedaliero, che ha utilizzato la sonda parallelamente alla direzione del flusso su ciascun ramo (l'accuratezza delle misurazioni è fortemente dipendente dall'abilità

dell'operatore). È stato utilizzato anche uno specifico gel per migliorare la trasmissione degli ultrasuoni tra la sonda e la superficie delle pareti del modello. Per tutte le acquisizioni, effettuate ai diversi valori di portata, è stata utilizzata la funzione *Continuous Wave Doppler*.

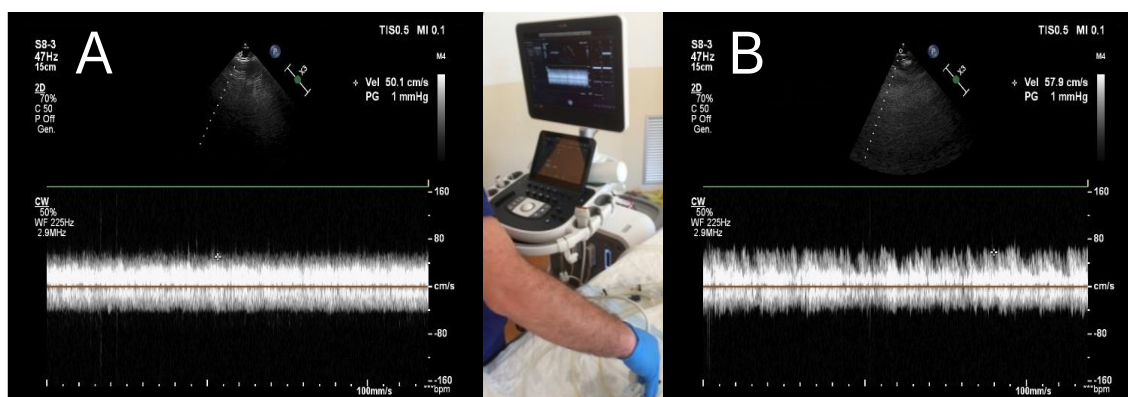


Fig. 3.3 Acquisizione ecocardiografica effettuata sull'aorta addominale (A) e sull'arteria mesenterica del modello all'interno del circuito ad una portata di 5 L/min

Concluso l'esperimento, ci siamo dunque basati sulle velocità ottenute dalla prova eco per calcolare, attraverso la sezione trasversale di ciascun vaso, le percentuali di flusso che si ripartiscono in tutti i vasi del tronco celiaco per ciascuna portata, considerando il flusso laminare. Abbiamo misurato che circa il 18% del flusso totale si ripartisce nei vasi sopraortici mentre le ripartizioni a valle dell'arco aortico sono riportate nella tabella 3.1.

Tabella 3.1: Velocità misurate tramite l'ecocardiografo a differenti regimi di rotazione del LVAD e ripartizioni dei flussi nei rami del tronco celiaco in base alle sezioni trasversali e alla geometria dei vasi del soggetto A

	AGS	AEC	AS	AM	ARD	ARS	AA
Q= 4 [L/min]							
Velocità [cm/s]	9.8	15.5	31.4	34.3	15.6	17.1	37.2
Ripartizione del flusso [%]	1.5	2.5	11.9	13.1	2.5	2.8	48.2
Q= 5 [L/min]							
Velocità [cm/s]	20.1	22.2	29.0	45.1	22.4	18.2	45.0
Ripartizione del flusso [%]	2.8	3.1	9.4	14.6	3.2	2.4	49.2
Q= 6 [L/min]							
Velocità [cm/s]	33.8	47.0	53.2	70.1	45.9	43.0	43.9
Ripartizione del flusso [%]	3.6	5.2	13.6	19.9	4.9	4.7	37.3

Nota: Q = portata del LVAD; AGS = arteria gastrica sinistra; AEC = arteria epatica comune; AS = arteria splenica; AM = arteria mesenterica; ARD = arteria renale destra; ARS = arteria renale sinistra; AA = aorta addominale

3.6 Analisi fluidodinamica

La risoluzione dell'analisi fluidodinamica è stata condotta tramite Ansys (Fluent, version 14.0.0, Ansys, Inc) utilizzando l'algoritmo risolutivo "PISO" e l'opzione di discretizzazione "PRESTO", che permette di considerare il valore di pressione alle pareti. Il residuo numerico delle iterazioni è stato fissato a 10^{-7} per tutti i *time step*. A monte dell'analisi sono state fatte alcune ipotesi; la prima è stata quella di considerare le pareti rigide. Questa ipotesi è legittimata, come detto, dal fatto che col LVAD a flusso continuo vi è quasi assenza di pulsatilità (in particolar modo nelle arterie più piccole come quelle del tronco celiaco) e pertanto le variazioni di volume dovute all'elasticità delle arterie sono da ritenersi trascurabili. La seconda ipotesi è stata quella di considerare il moto del fluido laminare, come appurato qualitativamente durante la prova sperimentale all'interno del circuito.

Oltre all'imposizione del flusso in ingresso dalla cannula, corrispondente a ciascuna delle portate imposte nel LVAD durante l'impianto per ciascun paziente, è stata simulata un'altra portata continua in ingresso dalla valvola

aortica pari al 2% [56] della portata totale, con l'intenzione di simulare anche il piccolo contributo dato dal ventricolo sinistro danneggiato. Con la scelta di non simulare la pulsatilità data dal contributo del ventricolo, ci siamo volontariamente posti nella condizione più sfavorevole in termini di sanguinamento gastrointestinale poiché, come dimostrato da Wever-Pinzon e colleghi [55], un aumento della pulsatilità può corrispondere a un minore rischio di sanguinamento gastrointestinale.

Per le condizioni al contorno da imporre sugli *outlet* sono state utilizzate le percentuali di flusso presenti nella tabella 3.1, ottenute tramite la prova sperimentale ed è stata imposta una pressione agli *outlet* di 80 mmHg. Per il paziente A sono state condotte 3 analisi fluidodinamiche alle tre portate differenti (i.e. 4, 5 e 6 L/min) mentre per gli altri soggetti è stata effettuata una sola analisi, imponendo gli stessi valori di portata a cui erano stati programmati i LVAD a loro impiantati. Il sangue è sempre stato trattato come un fluido newtoniano comprimibile con densità di 1060 [kg/m³].

Infine, per il post-processing dei risultati, è stato utilizzato Paraview (Kitware, Inc., Clifton Park, NY) che ci ha permesso di analizzare le velocità all'interno di tutto il volume e di quantificare il WSS alle pareti.

3.7 Risultati

Osservando qualitativamente i risultati dell'analisi fluidodinamica nella completezza dell'intera geometria (Fig. 3.4), è possibile apprezzare come all'interno della cannula si raggiungano le velocità maggiori. Queste causano un flusso turbolento nell'arco aortico che poi ritorna ad essere pressoché laminare nell'aorta addominale e nel tronco celiaco.

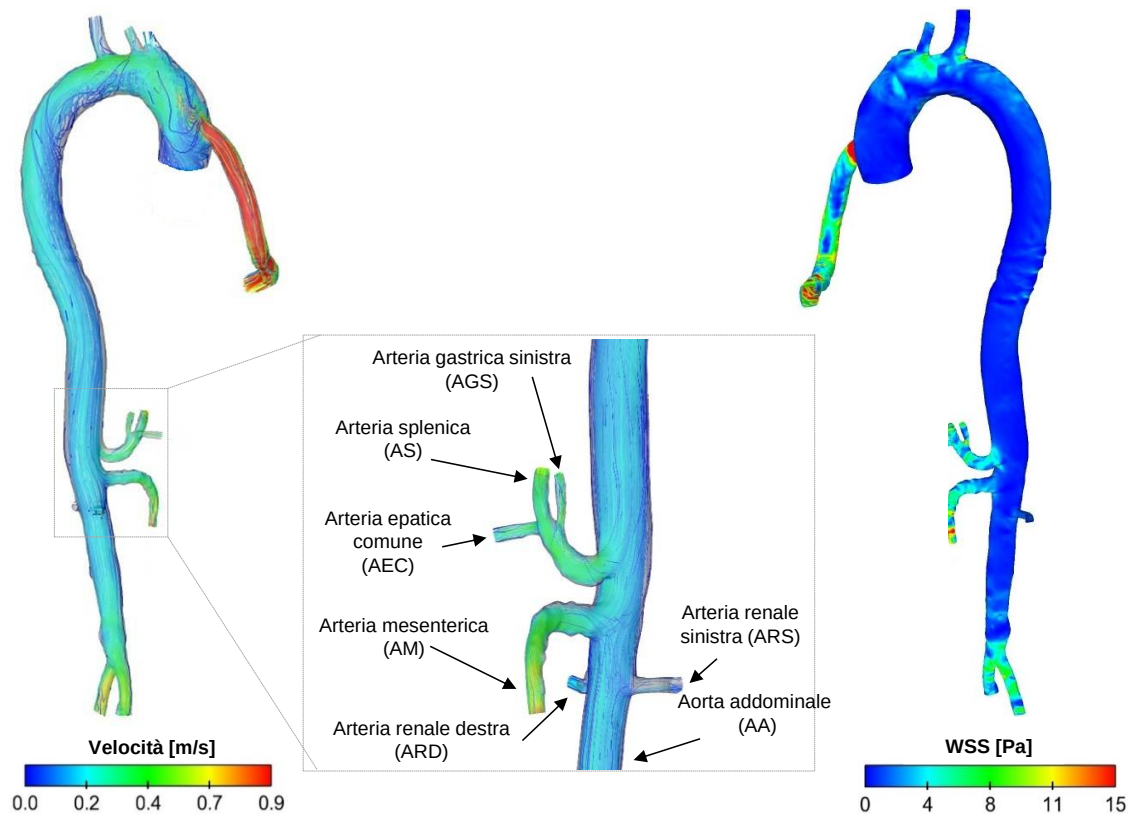


Fig. 3.4 Profili di velocità e distribuzione dello WSS sull'intera aorta del soggetto A con una portata erogata dal LVAD di 5 L/min

Dalla distribuzione del WSS è inoltre possibile osservare che i valori più alti si concentrano, oltre che nella cannula, proprio nelle pareti del tronco celiaco, nel quale aumentano ancor di più con l'aumentare della velocità di rotazione del LVAD (Fig. 3.5). Per avere contezza di quanto fosse significativo l'incremento del WSS abbiamo scelto 3 punti posti sul tripode celiaco e ne abbiamo quantificato il valore per i tre regimi di rotazione ottenendo rispettivamente i seguenti valori: P1, P2, P3 = 1.7, 2.6 e 3.9 Pa a un regime di rotazione di 4 L/min, 2.6, 3.4 e 5.5 Pa a 5 L/min ed infine 4.7, 8.3 e 13.7 Pa a 6 L/min.

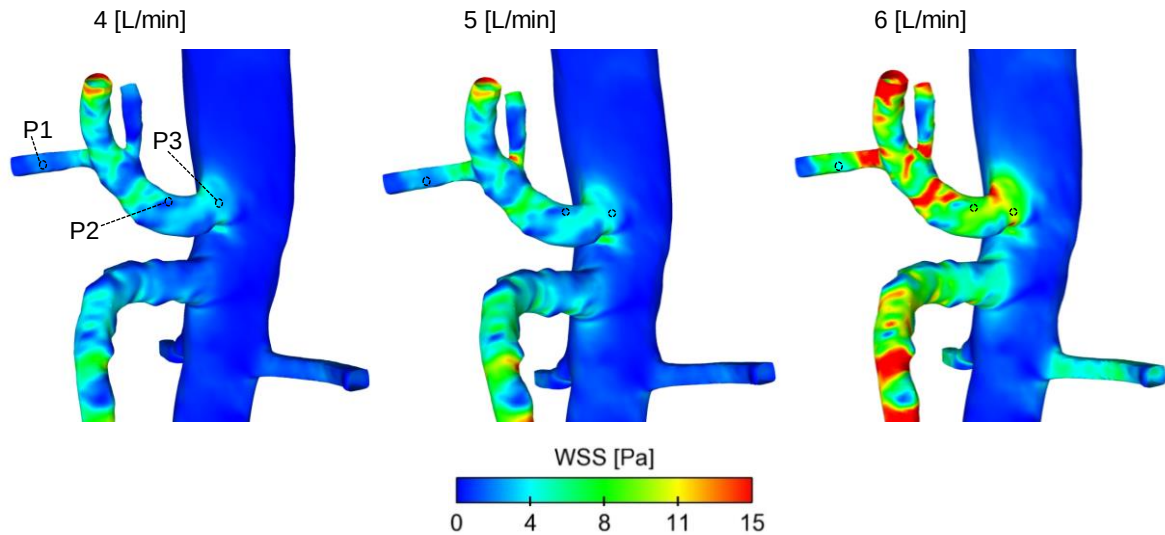


Fig. 3.5 WSS del tronco celiaco (soggetto A) alle tre differenti portate del LVAD. È possibile osservare i tre punti omologhi per i tre casi utilizzati per un confronto quantitativo

Le stesse mappe di WSS, con alti valori nel tratto del tronco celiaco, sono state osservate in tutti i 5 soggetti esaminati (Fig. 3.6). In particolare, i soggetti B ed E (proprio i soggetti che hanno sviluppato il sanguinamento gastrointestinale a seguito dell’impianto del LVAD) sono quelli che hanno evidenziato i valori di velocità del flusso e di WSS più alti per le arterie gastrica, splenica, l’epatica e mesenterica rispetto a tutti gli altri casi.

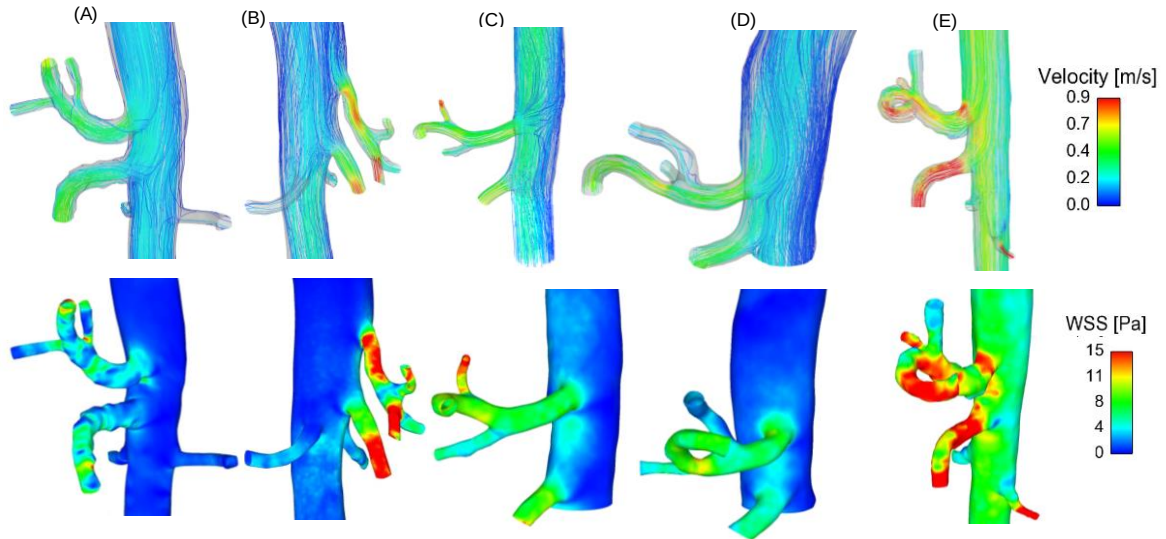


Fig. 3.6 Confronto, tra i soggetti esaminati, delle velocità (riga in alto) e del WSS (riga in basso) nel tronco celiaco

Se si confrontano i risultati delle singole arterie del tronco celiaco fra tutti i soggetti esaminati, invece, l'arteria gastrica ha presentato i valori più elevati, con un WSS di 9.08 ± 5.45 Pa e una velocità media di 0.57 ± 0.25 m/s, mentre il valore più basso di WSS è stato misurato nell'arteria epatica con un valore di 4.58 ± 1.77 Pa, come è possibile verificare nella tabella 3.2. Il numero di cifre significative impostato durante la simulazione fluidodinamica per i dati in uscita è analogo a quello ottenuto sperimentalmente (paragrafo 3.5) per caratterizzare le *flow division*.

Tabella 3.2: Velocità [m/s] del flusso e del WSS [Pa] (tra parentesi) calcolati tramite CFD nelle arterie a valle dell'arco aortico.

	AGS	AEC	AS	AM	ARD	ARS	AA
Soggetto A	0.49(3.4)	0.62(5.9)	0.27(3.7)	1.08(3.7)	0.23(1.7)	0.17(1.5)	0.25(0.5)
Soggetto B	0.76(13.5)	0.69(3.5)	0.25(10.0)	1.14(13.0)	0.32(3.6)	1.45(13.0)	0.47(5.4)
Soggetto C	0.79(10.0)	0.58(3.6)	0.33(7.8)	0.57(7.9)	0.22(2.6)	0.65(5.8)	0.21(1.7)
Soggetto D	0.18(3.5)	0.47(2.9)	0.39(6.2)	0.57(5.2)	0.26(2.5)	0.57(5.6)	0.16(1.3)
Soggetto E	0.62(15.0)	0.25(7.0)	0.36(4.0)	0.69(11.0)	0.17(2.6)	0.20(2.7)	0.23(1.8)
Velocità media	0.57±0.25	0.52±0.17	0.32±0.06	0.81±0.28	0.24±0.08	0.61±0.73	0.26±0.12
WSS medio	9.08±5.45	4.58±1.77	6.34±2.65	8.16±3.88	2.63±0.95	5.73±6.32	2.14±1.89

Nota: AGS = arteria gastrica sinistra; AEC = arteria epatica comune; AS = arteria splenica; AM = arteria mesenterica; ARD = arteria renale destra; ARS = arteria renale sinistra; AA = aorta addominale.

Tra i risultati più significativi di questo studio vi è l'elevata correlazione tra l'intensità del WSS e la conformazione morfologica del tronco celiaco, significativamente variabile tra i vari soggetti e quantificata, come detto, tramite l'angolo di distacco dall'aorta addominale. In figura 3.7 è possibile osservare come, tra tutti i soggetti esaminati, quelli che presentano un angolo compreso tra 120° e 130°, hanno evidenziato valori di WSS delle arterie del tronco celiaco relativamente contenuti (soggetti A, C, D) se confrontati con quelli dei due soggetti con l'angolo compreso tra 145° e 173°, nei quali i valori di WSS sono sensibilmente più alti (B, E). È da osservare che questi ultimi due sono i soggetti ai quali sono stati riscontrati dei sanguinamenti gastrointestinali a seguito dell'impianto del LVAD.

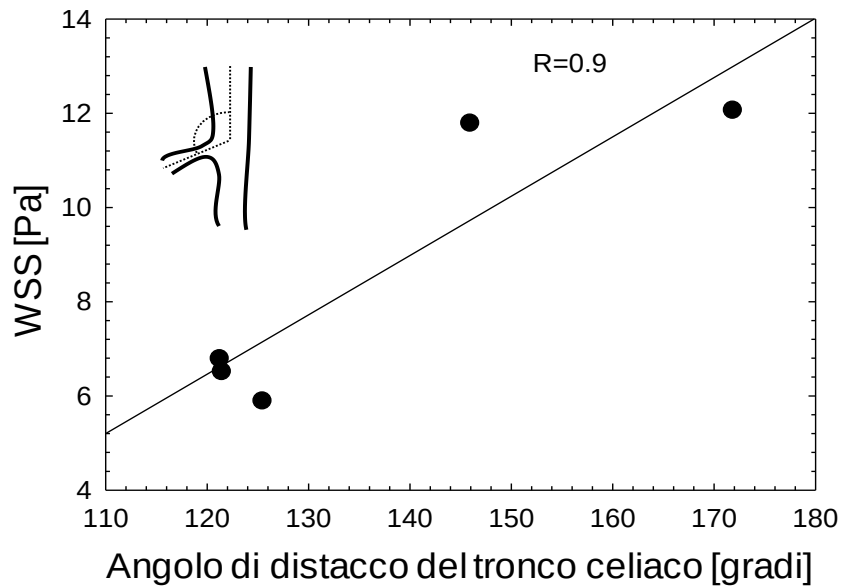


Fig. 3.7 Correlazione tra l'angolo di distacco del tronco celiaco con l'aorta addominale e il WSS

3.8 Validazione e confronto delle misurazioni tramite ECO

Come esposto nel capitolo precedente, i risultati di un'analisi fluidodinamica sono fortemente condizionati dalle assunzioni fatte e dalle condizioni al contorno fissate a monte. Malgrado la prova eco fosse stata eseguita con perizia e rigorosità e avesse portato a risultati verosimili, in considerazione delle tante variabili che avrebbero potuto alterare i risultati, abbiamo deciso di ottenere le ripartizioni dei flussi anche tramite un differente approccio sperimentale avvalendoci dello stesso circuito precedentemente descritto. Dopo aver vagliato differenti alternative, abbiamo deciso di condurre una misurazione dei flussi tramite tecnica PIV, un metodo ottico che permette la misura, istante per istante, della proiezione del campo dei vettori della velocità per una data sezione e che si è rivelato molto efficace in modelli vascolari come dimostrato da altri gruppi di ricerca [57]. Esso si avvale di un laser per illuminare la sezione di interesse e di una fotocamera ad alta frequenza di fotogrammi per poter tracciare il percorso di piccole sfere immerse nel fluido di cui si vuole conoscere il campo di moto.

Come è possibile osservare dall'immagine 3.8 le uniche modifiche apportate al circuito idraulico precedentemente utilizzato si sono limitate al sistema di misurazione delle velocità nei rami dell'aorta.

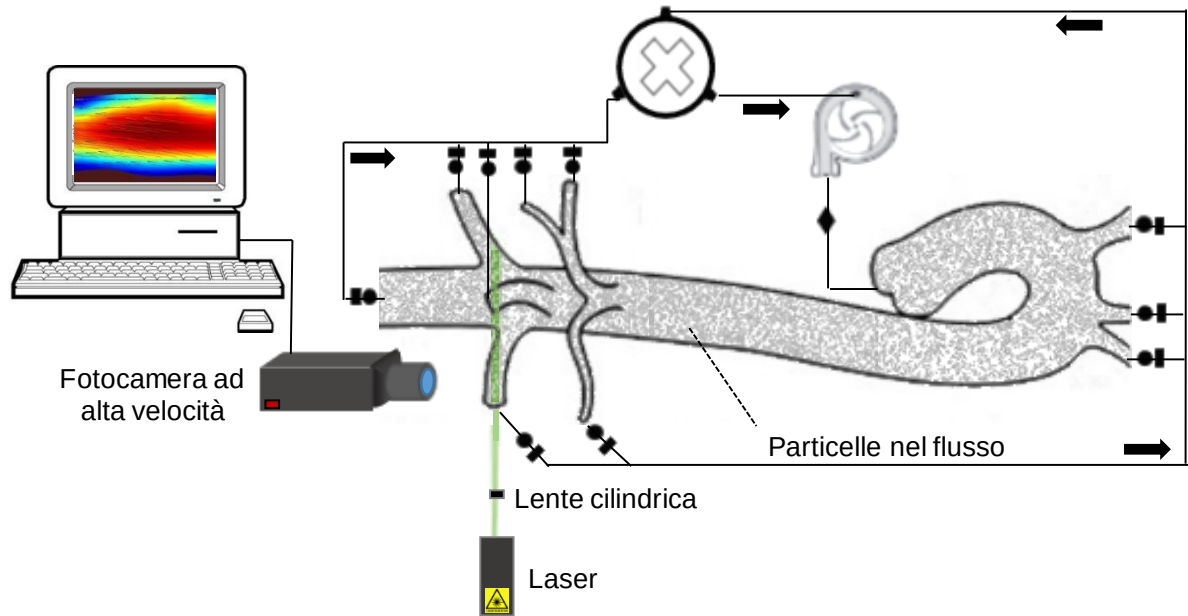


Fig. 3.8 Rappresentazione schematica del sistema di acquisizione tramite PIV applicato al circuito idraulico precedentemente descritto

Nello specifico è stato utilizzato un laser verde (532nm) a stato solido e a emissione continua di radiazione (MGL-W-532/5000-20000 mW, CNILaser®) con in dotazione una lente cilindrica in grado di diffondere il raggio in un piano con uno spessore inferiore al millimetro. La fotocamera di acquisizione utilizzata è stata una CMOS (Nikon 1 V3, Nikon) con un obiettivo Micro-Nikkor da 105 mm, che ci ha permesso di acquisire immagini a 400 fotogrammi al secondo con una risoluzione di 768 x 288 pixel. La scelta di questa fotocamera, unitamente alla scelta di utilizzare micro particelle traccianti in vetro con un diametro medio di 100µm, ci ha permesso di ottenere una dimensione grafica delle microparticelle di soli 2-3 pixel per singola particella. Durante le prove, effettuate anch'esse per i tre regimi di rotazione

precedentemente analizzati con la prova eco, è stato proiettato il fascio laser su ciascun vaso lungo la direzione del flusso e perpendicolare alla fotocamera e si sono acquisite le immagini per un tempo di 2-3 secondi. Si è sempre cercato di tenere il fascio di luce lungo l'asse centrale del vaso cercando di minimizzare, in base alla particolare forma di ogni arteria del modello, le dispersioni ottiche e la rifrazione della luce.

Dopo l'acquisizione delle immagini si è proceduto con l'elaborazione di esse tramite PIVlab, un *software* gratuito che funziona in ambiente Matlab e che permette di calcolare, dalle immagini acquisite durante la prova PIV, la distribuzione delle velocità.

Per aumentare la probabilità di individuare vettori validi nelle immagini è stata utilizzata la tecnica CLAHE (Contrast Limited Adaptive Histogram Equalization) che ci ha permesso di lavorare su piccole regioni delle immagini e non sull'istogramma completo. L'algoritmo di correlazione tra le immagini utilizzato è stato la FFT (direct Fourier transform correlation) a passi multipli e con un decremento della dimensione delle immagini per ogni passaggio (1/4, 1/16).

Le *flow division*, derivate sperimentalmente tramite le prove PIV e riportate in tabella 3.3, sono state confrontate con quelle ottenute tramite la prova eco e successivamente sono state effettuate le analisi CFD con lo stesso criterio applicato in precedenza ma inserendo i nuovi valori di ripartizione del flusso.

Tabella 3.3: Misurazioni tramite PIV ed ECO (tra parentesi) delle *flow division* [%] in ogni ramo dell'aorta addominale alle tre differenti portate fornite dal LVAD

	AGS	AEC	AS	AM	ARD	ARS
Q=4.0 [L/min]	2.0(1.9)	2.1(2.5)	15.9(11.9)	17.1(13.1)	2.8(2.5)	2.7(2.8)
Q=5.0 [L/min]	2.7(2.8)	3.2(3.1)	8.7(9.4)	13.6(14.6)	3.3(3.2)	2.6(2.4)
Q=6.0 [L/min]	3.0(3.6)	4.0(5.2)	15.5(13.6)	19.8(19.9)	3.5(4.9)	3.0(4.7)

Nota: Q=portata; AGS = arteria gastrica sinistra; AEC = arteria epatica comune; AS = arteria splenica; AM = arteria mesenterica; ARD = arteria renale destra; ARS = arteria renale sinistra;

Dall'immagine 3.9 si può qualitativamente osservare come i risultati dell'analisi numerica, basata sulle condizioni al contorno ottenute tramite la prova PIV, non mostrino sostanziali differenze con i risultati ottenuti precedentemente. Il tronco celiaco continua a essere il distretto con i valori di WSS più pronunciati, esattamente come osservato in precedenza.

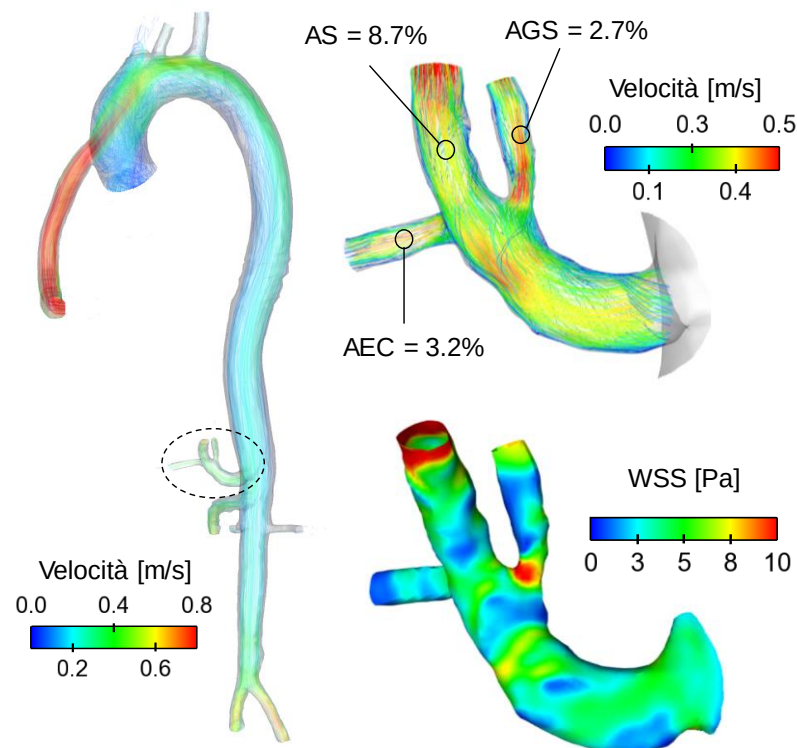


Fig. 3.9 Velocità e WSS dell'intera aorta e del tronco celiaco a 5 L/min. Nel dettaglio è possibile osservare anche la ripartizione del flusso imposto a seguito della prova PIV

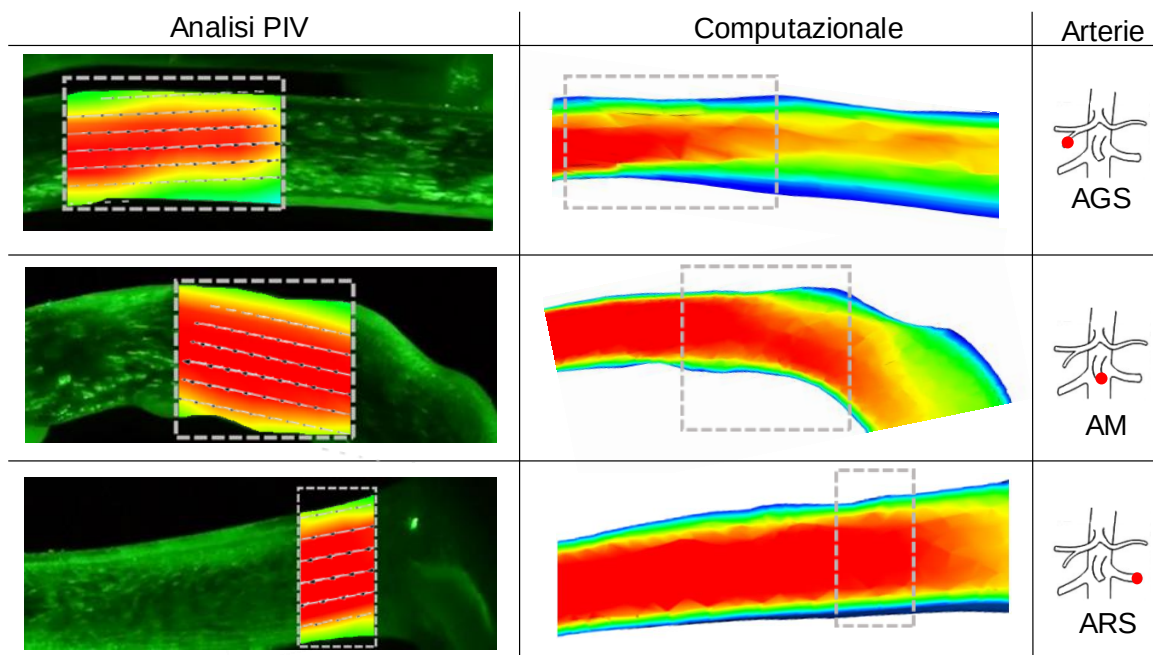


Fig. 3.10 Distribuzione dei flussi ottenute tramite analisi PIV e analisi CFD

Anche il confronto tra i risultati di velocità, ottenuti con la prova PIV e quella numerica (Fig. 3.10), evidenziano un'alta congruenza, legittimando le scelte prese durante la definizione dei parametri e degli algoritmi risolutivi a monte delle analisi fluidodinamiche.

Un confronto tra le percentuali di flusso ottenute con le due metodologie evidenzia che le misurazioni PIV hanno sottostimato la percentuale di flusso ad una portata di 6 L/min. Una significativa differenza è stata riscontrata durante la prova effettuata con una portata di 4 L/min, in cui, tramite la prova PIV, è stata misurata una percentuale di flusso di 15.9% contro 11.9% ottenuto con la prova eco. Tali differenza possono essere imputate ad errori effettuati durante le due prove. In particolare, per la prova eco, malgrado l'esperienza dell'operatore che ha effettuato le acquisizioni e il suo sforzo nel riprodurre esattamente gli stessi gesti durante le acquisizioni in tutti i rami del modello, non si può non considerare una certa variabilità sia dell'angolo tra la sonda e il flusso sia della pressione di contatto tra la sonda e la parete del vaso. Per la prova PIV, invece, gli errori possono nascere dall'assenza di

informazioni spaziali (in quanto legati unicamente al piano di osservazione), ad un non perfetto allineamento tra il fascio laser e il piano mediano di ogni sezione e ad una non rigorosa perpendicolarità tra piano laser e obiettivo della fotocamera.

È stata anche condotta un'analisi statistica di Bland-Altman, tecnica di confronto che consente di verificare la concordanza tra misurazioni quantitative e di stabilire se i due metodi di misurazione siano sovrapponibili.

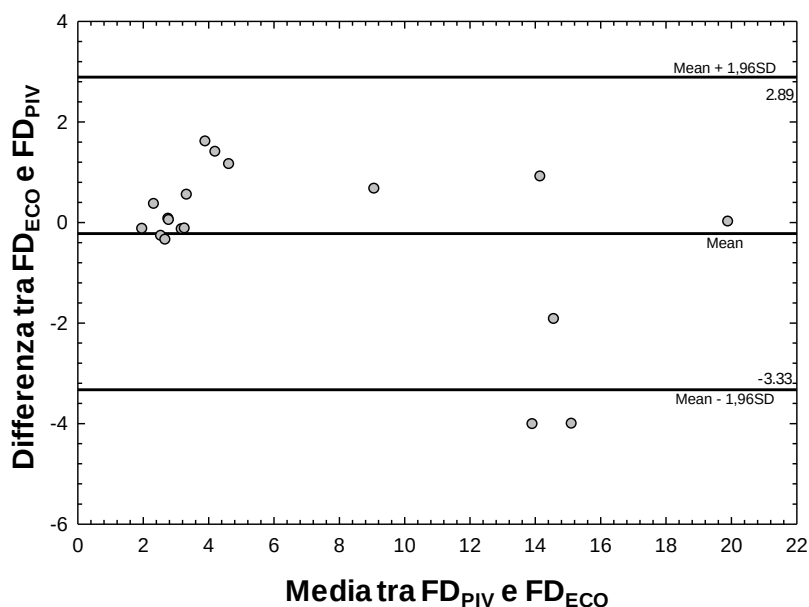


Fig. 3.11 Test di Bland-Altman per valutare la concordanza tra le misurazioni delle flow division attraverso le due differenti metodologie

Questa analisi ha confermato la concordanza fra le due prove come è possibile osservare in figura Fig. 3.11, riportando un bias di -0.22, espresso in percentuale trattandosi della differenza tra i due valori FD_{ECO} e FD_{PIV} , anch'essi riportati in percentuali della portata globale iniziale. È anche stato calcolato l'indice di Pearson ($R=0.97$, $p<0.001$) che ha evidenziato la correlazione lineare tra le due tecniche.

3.9 Conclusioni

Con questo studio abbiamo osservato valori particolarmente elevati di WSS nel tronco celiaco in soggetti portatori di LVAD, evidenziando una netta correlazione tra l'angolo di attacco del tronco celiaco e l'intensità del WSS, fattore che riteniamo possa avere diretti effetti sulla formazione di sanguinamenti intestinali occulti. Tra i soggetti esaminati, i due con l'angolo di attacco più elevato (B ed E) sono quelli a cui era stato riscontrato il sanguinamento. Se si considera che il valore medio di WSS nell'intorno del tronco celiaco durante un ciclo cardiaco in un soggetto sano è di circa 2 Pa [58] e circa 1 Pa in pazienti con aneurisma aortico addominale con diametro inferiore a 5 cm [59], i valori da noi riscontrati in presenza di LVAD sono significativamente maggiori (tabella 3.2).

Alcuni gruppi di ricerca [60, 61] hanno riscontrato dei cambiamenti nel tessuto aortico a livello cellulare a seguito dell'impianto di sistemi di assistenza ventricolare a flusso continuo. I risultati del nostro studio avvalorano dunque l'ipotesi che la variazione non fisiologica dell'emodinamica causata dal LVAD, che provoca l'aumento prolungato nel tempo del WSS nel tronco celiaco, possa essere la causa di un danneggiamento delle pareti dei vasi che può condurre, in ultima istanza, al sanguinamento gastrointestinale. Probabilmente a questa complicazione indotta dal flusso continuo concorrono anche altri fattori tra cui l'interazione tra il sangue e le pareti della girante della pompa, gli effetti della terapia anticoagulante e una moltitudine di interazioni biochimiche non facilmente identificabili e isolabili. Però, l'individuazione e la definizione di una soglia massima del valore del WSS nel tronco celiaco, oltre la quale possa aumentare significativamente il rischio di sanguinamento gastrointestinale, potrebbe favorire una maggiore consapevolezza e fiducia da parte dei clinici nell'utilizzo di questo sistema di assistenza meccanica che potrebbe candidarsi presto come *destination therapy*.

3.10 Limitazioni dello studio e sviluppi futuri

Il più grosso limite del nostro studio risiede nel basso numero dei soggetti esaminati che non ci ha permesso di raggiungere un'alta significatività del campione di pazienti analizzato. Ciò è principalmente dovuto alla difficoltà di reperire immagini radiologiche di pazienti con LVAD. Infatti, malgrado avessimo utilizzato tutte le immagini disponibili, sarebbe stato utile disporre anche di quelle pre-impianto LVAD e di quelle di pazienti che avessero sviluppato patologie differenti. Gli effetti provocati dal campione ridotto di soggetti studiati sono visibili nella tabella 3.2. La specifica conformazione dell'arteria renale sinistra del soggetto B porta a valori discosti da quelli di altri soggetti che, su un campione limitato, hanno un impatto significativo, tanto da arrivare al paradosso di poter identificare una previsione statistica di valori di WSS negativi, facendo perdere significatività all'elaborazione statistica successiva.

Altre limitazioni nella conduzione delle prove sperimentali sono state l'utilizzo di acqua nel circuito al posto di un fluido non newtoniano che rispecchiasse le esatte caratteristiche dinamiche del sangue e la scelta di utilizzare pareti rigide per il modello del tronco celiaco. Tuttavia, queste approssimazioni sono poco rilevanti sia perché studi scientifici hanno riportato una bassa incidenza nell'utilizzo di acqua rispetto a fluidi non newtoniani nelle prove sperimentali [10, 54] sia perché, come già ribadito, vi è una bassa variazione di volume nelle arterie addominali nei pazienti con LVAD.

Infine, le prove sperimentali per valutare le percentuali della distribuzione del flusso all'interno delle arterie dell'aorta addominale, sono state condotte esclusivamente sulla geometria del soggetto A e successivamente utilizzate per le analisi fluidodinamiche per tutti i soggetti studiati e ciò potrebbe avere portato a qualche errore nella valutazione del WSS degli altri soggetti.

La prosecuzione dello studio, già preventivata dal nostro gruppo di ricerca, prevede di riutilizzare il circuito idraulico già collaudato, ma di utilizzare sangue al posto dell'acqua. L'intento è quello di spillare piccoli campioni ematici da circuiti con differenti modelli del tronco celiaco (e.g. angolo di distacco del tronco celiaco), da poter essere analizzati biologicamente in laboratorio. Lo scopo finale è quello di quantificare il danneggiamento del fattore di von Willebrand e correlarlo sia all'angolo dei modelli del tripode celiaco, sia al regime di rotazione del LVAD e sia alla durata del suo funzionamento.

CAPITOLO 4

I SENSORI PPG E LA PRESSIONE ARTERIOSA

4.1 Studio sui sensori fotopletismografici

In questo capitolo verranno introdotte le nozioni fondamentali di ciò che ha riguardato il secondo ambito di ricerca, ovvero lo sviluppo di un sistema di sensori, integrato in un dispositivo indossabile, in grado di misurare in modo affidabile una molteplicità di parametri fisiologici.

Il sensore da noi scelto, dopo un'analisi preliminare delle diverse alternative, è il sensore PPG, che ha trovato una vasta applicazione negli ultimi decenni in prodotti commerciali rivolti allo sport e alla clinica grazie alle sue dimensioni estremamente ridotte, ai costi contenuti e per la sua capacità di rilevare molteplici parametri fisiologici di grande importanza, come la frequenza cardiaca, la frequenza respiratoria e l'ossigenazione del sangue.

Il nostro studio si è incentrato sull'implementazione dell'efficacia prestazionale di un comune sensore PPG e sullo sviluppo di una nuova tecnologia che, in modo semplice e accurato, grazie a leggere modifiche al sistema integrato, potesse dotarlo di una nuova funzionalità: l'acquisizione della pressione arteriosa. Il tutto, prestando particolare attenzione a non alterare le dimensioni e la semplicità del sensore PPG che sono proprio le peculiari caratteristiche che lo hanno portato ad essere così largamente utilizzato.

In questo capitolo, prima di descrivere la parte sperimentale dello studio e le prove effettuate, verranno richiamati, seppur in maniera estremamente sintetica, sia i principi su cui si basa la tecnologia PPG, sia i meccanismi fisiologici che regolano la pressione sanguigna arteriosa, per la cui misurazione vogliamo impiegare la tecnologia in oggetto. Verrà fatto inoltre cenno agli approcci compiuti da molti gruppi di ricerca nel misurare diversi parametri fisiologici con l'utilizzo di questo sensore.

4.2 Legge di Lambert Beer

Un raggio di luce monocromatica, avente una determinata lunghezza d'onda λ , è una forma di radiazione elettromagnetica che possiede una natura corpuscolare e che può essere vista come un flusso di fotoni aventi una certa energia. La sua intensità è proprio l'energia trasportata dalla radiazione nell'unità di tempo attraverso una superficie unitaria perpendicolare alla direzione di propagazione.

Quando un raggio di luce monocromatica attraversa con una data intensità I_0 un campione omogeneo di materia, l'intensità del raggio emergente dalla superficie opposta I_1 sarà minore di I_0 se la materia avrà assorbito parte della radiazione, mentre si avrà $I_0 = I_1$ se non vi sarà stato alcun assorbimento da parte del mezzo (Fig. 4.1).

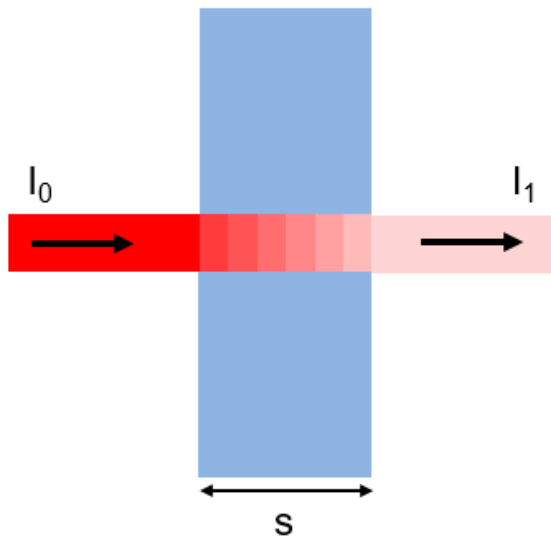


Fig. 4.1 Assorbimento da parte del mezzo del raggio incidente che mostra un'intensità superiore rispetto al raggio emergente

Semplificando, si potrebbe affermare che una frazione dei fotoni sono stati “trattenuti”, o meglio “assorbiti” da parte del mezzo. Ogni materia attraverso

la quale viaggia la luce ha un proprio spettro di assorbimento, ovvero un'attitudine ad assorbire la radiazione elettromagnetica in funzione della lunghezza d'onda che essa possiede. Ancor prima di approfondire l'applicazione di tale principio in ambito biomedico, è opportuno anticipare una considerazione, ovvero che il corpo umano, che possiamo immaginare come una serie di strati e mezzi con differenti proprietà ottiche, non è omogeneo e pertanto ciascun tessuto o sostanza assorbirà in maniera differente la luce che lo attraversa. In figura 4.2 è possibile osservare lo spettro di assorbimento della pelle e del sottocute. Le diverse sostanze presenti, hanno un diverso assorbimento al variare della lunghezza d'onda della luce incidente.

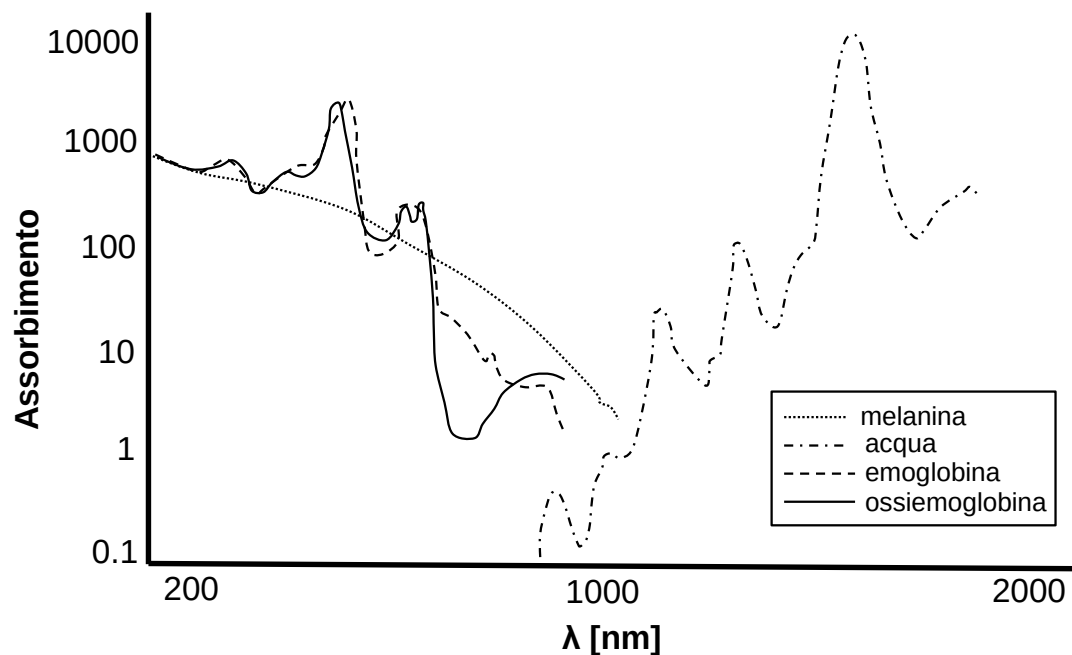


Fig. 4.2 Spettro di assorbimento della pelle al variare della lunghezza d'onda

L'applicazione analitica delle misure di assorbimento si basa sulla legge di Lamber-Beer, che correla l'assorbimento della luce alla natura chimica, alla concentrazione e allo spessore del mezzo attraversato, secondo la legge:

$$A_{\lambda} = \epsilon c l \quad (4.1)$$

Dove:

A_{λ} = Assorbimento ad una data lunghezza d'onda;

ϵ = Coefficiente di assorbimento molare, caratteristico della sostanza [$\text{mol}^{-1} \text{L cm}^{-1}$];

c = Concentrazione della soluzione o specie chimica in esame [mol L^{-1}];

l = Cammino ottico [cm].

Questa legge non può però essere utilizzata per calcolare l'assorbimento della luce in tessuti organici, senza opportune modifiche che tengano conto dell'assenza del presupposto di omogeneità dei tessuti attraversati e della differente diffusione ottica tra i vari strati di tessuto. L'equazione modificata [62, 63] è la seguente:

$$A_{\lambda} = (\epsilon c l) \mu + G \quad (4.2)$$

Dove, i nuovi coefficienti sono:

μ = È la variazione nella lunghezza del tragitto ottico causata dalla diffusione ottica;

G = È un fattore geometrico che è indipendente dall'assorbimento e tiene conto dell'intensità perduta a causa della diffusione ottica.

4.3 Fotopletismografia

La fotopletismografia è una tecnica non invasiva che permette di rilevare le variazioni di volume all'interno dei tessuti [64]. Nel caso di un'applicazione clinica, tale variazione è data dalla pulsazione del flusso determinata dai battiti

cardiaci, che si riflette dalle grandi arterie fino, con una minore intensità, alle vene [65].

Il principio di funzionamento del fotoplethysmografo è piuttosto semplice: il sensore, da applicare sulla pelle, è costituito da un LED che emette un fascio di luce ad una certa lunghezza d'onda e con un'intensità nota. La radiazione emessa, dopo aver attraversato i tessuti sottostanti e aver ridotto la propria intensità, viene acquisita da un fotorilevatore (PD, photodetector) che ne quantifica l'attenuazione convertendo l'intensità della luce in un segnale elettrico proporzionale ad essa. Parte della diminuzione di intensità sarà costante, e provocata dai tessuti attraversati che contengono molecole e strutture tissutali molto "compatte" e poco sanguificate (e.g. grasso, tessuto connettivo, melanina [66]). L'unico "mezzo" incontrato dalla luce che non causerà un assorbimento costante nel tempo è il sangue, poiché varia in volume ad ogni battito cardiaco. Così il PD riceverà un segnale con due componenti distinte (Fig. 4.3), una continua (DC) ed una alternata (AC) [67].

La componente alternata, varierà ciclicamente la propria ampiezza ad ogni ciclo cardiaco, cioè quando vi sarà il passaggio di sangue dentro il vaso attraversato dal fascio luminoso e dunque una variazione di volume. Questa componente è circa l'1-2% di quella continua ed è la ragione per la quale il segnale ha bisogno di essere amplificato perché possa essere analizzato.

Dato che la tecnica di misurazione si basa sull'assorbimento della radiazione, è molto importante conoscere le proprietà ottiche dei tessuti incontrati dal fascio luminoso. Il primo mezzo attraversato dalla luce emessa dal LED del sensore PPG è la pelle, che malgrado non produca una componente alternata, utile per la rilevazione di parametri fisiologici, può in certi casi rappresentare un ostacolo alla misurazione. Infatti vedremo più avanti come la quantità di melanina possa interferire con la qualità del segnale rilevato.

Procedendo fino agli strati sottocutanei vascolarizzati, numerosi studi [68, 69] hanno descritto l'interazione tra la luce irradiata dal PPG e i tessuti, studiando

i principali fattori che hanno un ruolo chiave nell'assorbimento della luce e che producono la componente alternata ricercata per le misurazioni dei parametri fisiologici. Questi studi hanno individuato una significativa variazione della componente AC dovuta principalmente sia all'orientamento degli eritrociti nel sangue [70], (cellule che riflettono significativamente la luce e si comportano come dei piccoli specchi), sia all'entità del volume di sangue e sia al movimento delle pareti dei vasi.

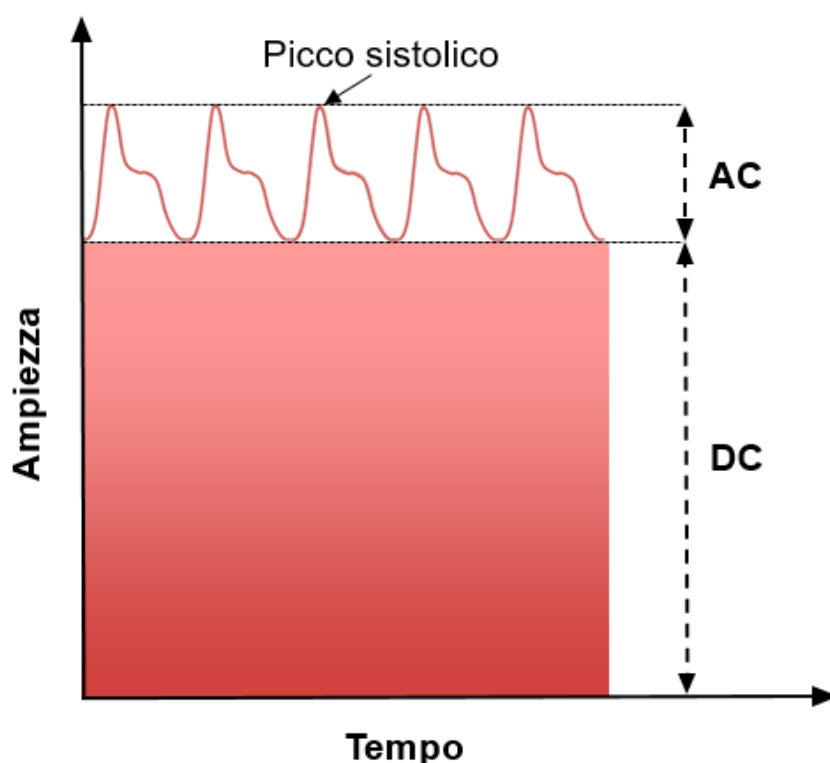


Fig. 4.3 Componente continua ed alternata di un segnale PPG

Esistono due differenti configurazioni di funzionamento in base alla disposizione relativa tra LED e PD: una, "in trasmissione", in cui il PD è posto dal lato opposto rispetto alla sorgente luminosa (la luce attraverserà il tessuto perpendicolarmente alla direzione del flusso prima di essere rilevata), l'altra "in riflessione", in cui il LED e il PD sono posti sullo stesso piano. In questo

secondo caso, il PD rileverà la parte della luce che, dopo aver effettuato una curvatura, inciderà sulla sua superficie (Fig. 4.4).



Fig. 4.4 È possibile osservare la configurazione a trasmissione a sinistra e a riflessione a destra

In genere, nella configurazione a riflessione, il segnale AC che si acquisisce ha un'ampiezza più bassa rispetto a quello ottenuto tramite la configurazione a trasmissione. Tuttavia la configurazione a riflessione permette di costruire sensori più semplici e meno fastidiosi per l'utente se applicati, per esempio, nella cassa posteriore di un bracciale. Vedremo infatti nel cap. 6 che la quasi totalità di aziende che producono dispositivi per rilevare la frequenza cardiaca, utilizzano il sensore PPG nella configurazione a riflessione proprio per la possibilità di essere inserito in un dispositivo meno ingombrante e più confortevole.

Oltre le specifiche configurazioni appena descritte, i sensori PPG possono differire per un'altra caratteristica molto importante, che può incidere significativamente sulle prestazioni del sensore in base al particolare utilizzo a cui è destinato: la lunghezza d'onda della radiazione emessa dal LED. Ci sono tre considerazioni da valutare prima di prendere tale scelta: 1) la profondità di penetrazione (Fig. 4.5) all'interno del corpo, per una data lunghezza d'onda dell'emissione, 2) ad alcune particolari lunghezze d'onda, può trovarsi il punto isobestico che è quella condizione in cui l'assorbanza di

alcune sostanze diviene indipendente dalle caratteristiche delle sostanze stesse (come vedremo più avanti una cattiva scelta della lunghezza d'onda potrebbe rendere difficile la misurazione dell'ossigenazione del sangue), 3) l'acqua, contenuta in percentuali differenti in tutti i tessuti, ha una finestra di assorbimento molto ampia e in particolar modo assorbe le radiazioni a lunghezze d'onda più elevate come è possibile osservare in figura 4.2. Esiste comunque una finestra nello spettro di assorbimento dell'acqua che permette una trasmissione più agevole di luce rossa e infrarossa, motivo per il quale anche queste specifiche lunghezze d'onda sono frequentemente scelte come sorgente luminosa dei sensori PPG [68].

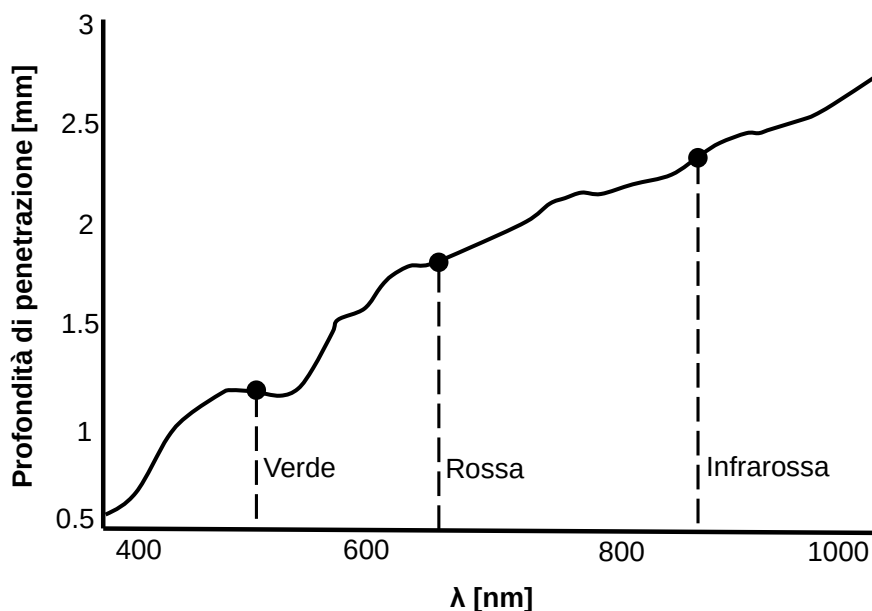


Fig. 4.5 Profondità di penetrazione della luce nella pelle al variare della lunghezza d'onda [53, figura riadattata]

Va comunque sottolineato che la melanina tende ad assorbire le lunghezze d'onda più basse [71] e dunque luci come quella verde, non sono immuni da elevati assorbimenti specifici. Tuttavia, la luce verde, proprio in virtù del fatto

che ha una profondità di penetrazione minore, ha un maggiore rapporto segnale/rumore [72].

4.3.1 Componenti di un sensore PPG

Grazie allo sviluppo dei dispositivi a semiconduttore, i moderni sistemi PPG possono essere contenuti in piccoli circuiti integrati che offrono grande affidabilità e precisione nelle misurazioni. Ciò ha anche permesso la loro diffusione in dispositivi sportivi, come gli *smartwatch*, e in dispositivi clinici, come i pulsossimetri.

La generazione della luce avviene per elettroluminescenza ed è assicurata da uno o più LED, che solitamente vengono scelti nella banda di luce verde, rossa o infrarossa. Sono di dimensioni estremamente contenute ($\approx 1 \times 1$ mm), con una vita utile maggiore di 10^5 ore e una larghezza di emissione di 50 nm. Sono anche in grado di generare poco calore e di funzionare in un ampio *range* di temperature, adatto per le applicazioni biomediche.

Un altro importante componente, atto a convertire la luce riflessa in energia elettrica, è il PD. È anch'esso di dimensioni molto ridotte e viene solitamente scelto abbinando le sue caratteristiche spettrali a quelle del LED.

Il PD ha solitamente un campo di risposta che varia tra 400 a 1100 nm che è pertanto assolutamente conforme alle lunghezze d'onda tipicamente scelte per il LED.

I circuiti integrati su cui questi componenti principali sono montati, possiedono un sistema di amplificazione (amplificatori operazionale) e un circuito di condizionamento costituito da filtri per eliminare dal segnale rumori indesiderati. La frequenza di un segnale PPG è all'incirca di 1-2 Hz, corrispondente alla frequenza del battito cardiaco e solitamente vengono utilizzati filtri passa banda con frequenza di taglio di 0.1 e 20 Hz per eliminare rumori ad alta (elettrici o di luce ambientale) e bassa frequenza (dovuti al

movimento del corpo o del sensore). La giusta scelta della frequenza di taglio è molto importante poiché filtrare eccessivamente potrebbe compromettere il segnale, facendo perdere parte delle informazioni contenute in esso, mentre, filtrare troppo poco, potrebbe restituire un segnale quasi continuo, in cui la componente DC prevale e nasconde quella AC [73].

4.4 La Pressione arteriosa

La pressione arteriosa, espressa in millimetri di colonna di mercurio, rappresenta l'intensità della forza esercitata dal sangue pompato dal cuore su un'area unitaria della parete dei vasi.

È chiamata pressione arteriosa quella esercitata sulle pareti delle arterie, venosa quella esercitata sulle pareti delle vene (di gran lunga più bassa di quella arteriosa e che risente meno della contrazione cardiaca ma che è legata ad altre condizioni fisiologiche). Più alta è la pressione e più elevato è il lavoro che il cuore deve compiere in quanto, per svuotarsi, è necessario che determini con la contrazione un gradiente che renda ciò possibile. Durante ogni ciclo cardiaco, la gittata prodotta dalla contrazione cardiaca causa un'oscillazione della pressione arteriosa tra un valore massimo, che si raggiunge durante la sistole, e un valore minimo, al termine della fase diastolica. Questi due valori sono rispettivamente:

- **La pressione arteriosa sistolica (PAS):** è la pressione massima data dal flusso ematico espulso dal ventricolo sinistro al termine di ogni contrazione sistolica del cuore. I valori ottimali della PAS variano tra 110 e 140 mmHg
- **La pressione arteriosa diastolica (PAD):** è la pressione minima che si raggiunge a valle della fase di diastole e della contrazione

isovolumetrica del cuore. I valori ottimali della PAD variano tra 70 e 90 mmHg

L'entità della pressione sistolica e della pressione diastolica dipende da diversi fattori come la forza di contrazione del cuore, la gittata sistolica, l'elasticità dell'aorta e delle arterie e l'entità delle resistenze periferiche, che si oppongono all'avanzamento del sangue. Questi fattori possono a loro volta, essere influenzati dall'attività fisica, dalla temperatura, dallo stato d'animo, dall'età, da patologie ed infine dagli ormoni.

4.4.1 L'onda sfigmica

L'onda sfigmica è l'onda creata dal sangue che, procedendo ad ogni ciclo cardiaco dal ventricolo sinistro verso la periferia dell'apparato cardiocircolatorio, dilata le pareti elastiche delle arterie. La propagazione di questa onda viene trasmessa fino alla periferia, diminuendo gradualmente a causa dell'aumento delle resistenze periferiche e della riduzione dell'elasticità dei vasi. Di fatto l'onda causa un'azione dilatatoria delle pareti delle arterie che sono elastiche cui segue successivamente un'azione di compressione da parte delle pareti stesse sul sangue in esse contenuto (Fig. 4.6). L'onda sfigmica si va spostando dal ventricolo sinistro verso la periferia con una velocità di circa 3-5 m/s lungo l'aorta e di 5-10 m/s nelle arterie [74], ben superiore alla velocità del flusso ematico che invece, in aorta, ha una velocità di circa 1.5 m/s.

Questo impulso di dilatazione e ritorno alla posizione normale della parete del vaso può essere avvertito con facilità in corrispondenza delle arterie superficiali che poggiano su un piano osseo o muscolare che offra una resistenza, come nel caso dell'arteria radiale al livello del polso.

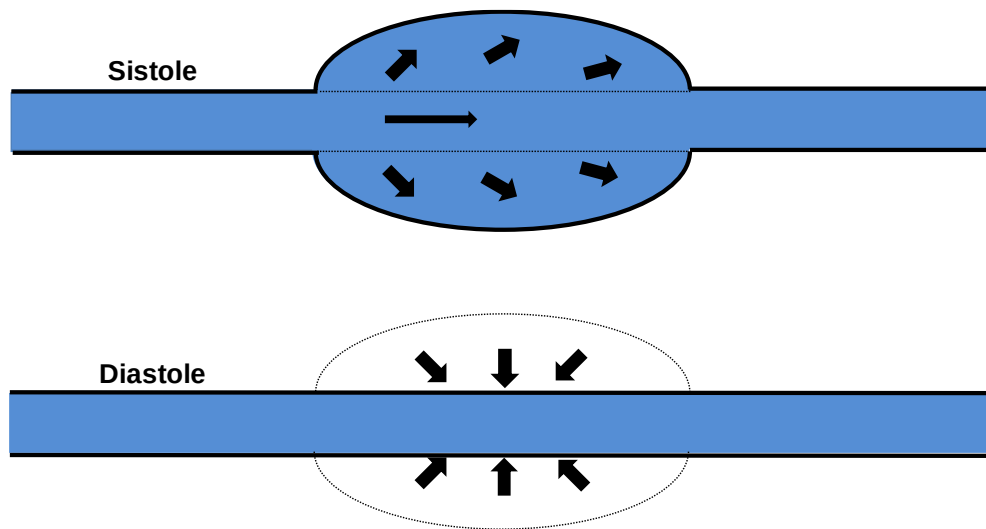


Fig. 4.6 Distensione (in alto) e ritorno elastico (in basso) delle pareti arteriose a seguito del passaggio dell'onda pressoria

4.4.2 Gli strumenti di misura della pressione

La pressione arteriosa può essere valutata sia in maniera diretta e invasiva, tramite l'utilizzo di cateteri inseriti all'interno del vaso arterioso, sia in modo indiretto e non invasivo, utilizzando appositi sistemi che sfruttano la propagazione dell'onda sfigmica. Tra i dispositivi che sfruttano tecniche non invasive, il più diffuso è sicuramente lo sfigmomanometro, che può essere a mercurio, aneroide o elettronico. Tralasciando quest'ultimo, che sfrutta calcoli basati su misurazioni oscillometriche, è importante introdurre il principio di funzionamento dello sfigmomanometro aneroide, che verrà utilizzato durante gli studi sperimentali che verranno presentati nel prossimo capitolo.

Il dispositivo è costituito da un manicotto da braccio gonfiabile che va indossato e posizionato sul braccio del soggetto, poco sopra la piega in corrispondenza del gomito. Il manicotto, a sua volta, è connesso ad una pompetta a mano e ad un manometro che indica la pressione che vige

all'interno del circuito. A corredo del sistema occorre disporre anche di uno stetofonendoscopio, la cui campana va posizionata sotto il bracciale, all'altezza della piega del gomito. Dopo aver gonfiato il bracciale di aria fino ad una pressione superiore a quella massima (i.e. pressione sistolica), la si diminuisce gradualmente, ascoltando tramite lo stetofonendoscopio i suoni di Korotkoff, fino a giungere ad una pressione minore di quella minima (i.e. pressione diastolica).

Il principio che sta alla base della misurazione è l'equilibrio di due pressioni, quella esterna applicata dal bracciale e che si trasmette all'arteria (P_b), e quella arteriosa esercitata dal sangue sulle pareti interne del vaso (Fig. 4.7). Si possono così verificare tre condizioni:

- Se la P_b è superiore alla pressione sistolica, l'arteria brachiale del braccio verrà completamente schiacciata e occlusa dalla pressione esterna del bracciale. In questo caso non vi sarà più passaggio di sangue all'interno dell'arteria a valle del manicotto gonfiabile.
- Se la P_b è superiore alla pressione diastolica ma inferiore alla sistolica, l'arteria brachiale risulterà parzialmente occlusa e vi sarà un passaggio di sangue limitato.
- Se la P_b è inferiore alla pressione diastolica, l'arteria brachiale sarà completamente libera e il passaggio di sangue non sarà minimamente ostacolato.

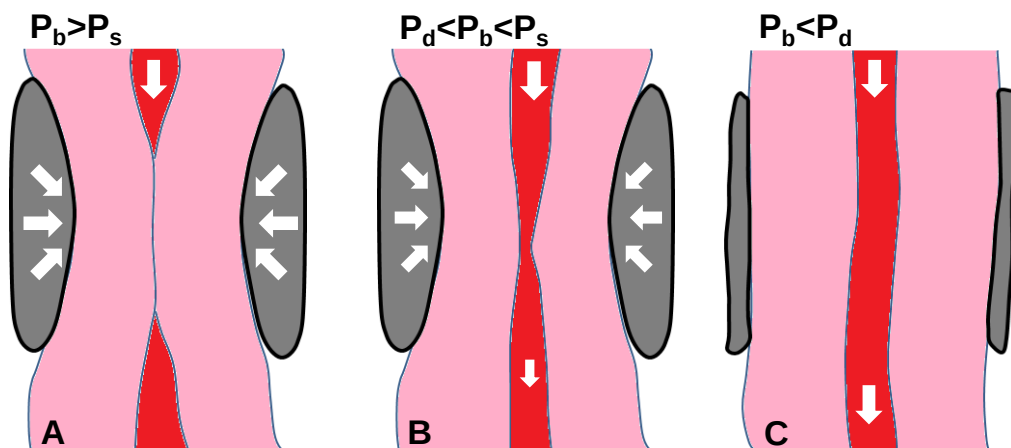


Fig. 4.7 Occlusione totale (A), parziale(B) e nulla (C) dell'arteria brachiale a seguito della pressione esterna applicata dal manicotto gonfiabile. (Nota: P_b = Pressione bracciale, P_d = pressione diastolica, P_s = pressione sistolica)

Lo stetofonendoscopio permette di identificare, durante la fase di sgonfiamento del bracciale, il momento in cui l'arteria brachiale comincia a riaprirsi (pressione sistolica) in quanto permette di percepire il battito cardiaco non appena il flusso sul vaso prima occluso, riprende; permette anche di identificare la pressione diastolica quando la riduzione della pressione esterna ha permesso di ripristinare il regolare e completo passaggio di sangue (pressione diastolica). Questi momenti vengono correlati alle pressioni istantanee lette sul manometro.

Lo sfigmomanometro è un dispositivo di misurazione della pressione largamente utilizzato. Tuttavia, per quanto sia preciso e affidabile, è ingombrante e non adatto ad essere integrato in dispositivi indossabili che possano provvedere al monitoraggio giornaliero della pressione sanguigna.

4.5 Parametri fisiologici acquisibili tramite un sensore PPG

Le aziende produttrici di sistemi indossabili per la rilevazione di parametri fisiologici, sia per uso clinico che sportivo, tendono alla progettazione di un singolo dispositivo che da solo possa fornire quante più informazioni possibili

sullo stato di salute del soggetto che lo indossa. Per tali ragioni, il sensore PPG è un candidato ideale per questo impiego poiché è in grado di dare molte informazioni sull'apparato cardiocircolatorio e quindi sul funzionamento del cuore; ciò è di rilevante impatto dato che le malattie cardiovascolari sono quelle epidemiologicamente più diffuse nel mondo e costituiscono la principale causa di morte. [75].

Il sensore PPG è stato studiato e sfruttato per implementare diverse tecniche di misurazione di parametri fisiologici (frequenza cardiaca, ossigenazione del sangue, frequenza respiratoria e pressione arteriosa), di parametri del sistema vascolare (elasticità e proprietà meccaniche dei vasi sanguigni) e, infine, di quelli riguardanti il sistema nervoso autonomo (variabilità della frequenza cardiaca, termoregolazione). Nel dettaglio sono descritti brevemente i principi e le tecniche adottate.

Frequenza cardiaca: la misurazione della frequenza cardiaca è il parametro rilevato più comune e diffuso nei dispositivi basati sul sensore PPG. L'ottenimento di tale informazione è possibile dal momento che i picchi della componente del segnale AC sono sincroni rispetto ai battiti del cuore e dunque basterà semplicemente conteggiarli nell'unità di tempo (Fig. 4.8) per ottenere l'informazione desiderata.

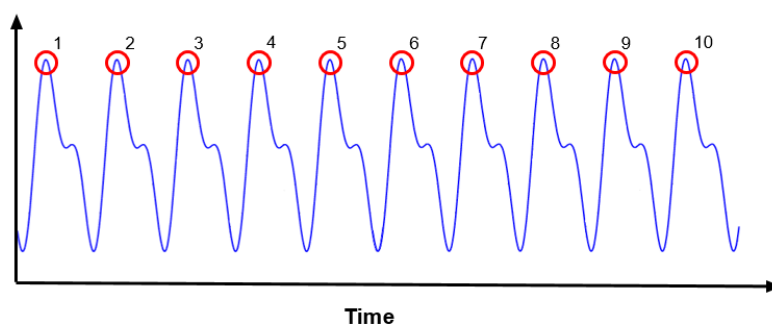


Fig. 4.8 Calcolo dei numeri di picchi nell'unità di tempo per ottenere la frequenza cardiaca

Ossigenazione: la misura dell'ossigenazione del sangue (SpO₂%, ovvero il rapporto tra il numero di molecole di ossigeno legate all'emoglobina e il numero massimo di molecole di ossigeno che potrebbero essere legate alle stesse molecole di emoglobina) trova principalmente impiego nei dispositivi clinici quali, ad esempio, i pulsiossimetri. Questa misurazione è resa possibile dal fatto la luce rossa e quella infrarossa vengono assorbite in maniera differente dall'ossiemoglobina (HbO₂ emoglobina legata all'ossigeno) e deossiemoglobina (Hb, emoglobina non legata all'ossigeno). In particolare, l'ossiemoglobina, rispetto alla deossiemoglobina, assorbe più luce infrarossa che rossa (Fig. 4.9). Questo permette di calcolare l'ossigenazione [76] come rapporto tra la concentrazione di emoglobina ossigenata e quella totale come segue: $SpO_2(\%) = \frac{[HbO_2]}{[HbO_2] + [Hb]}$

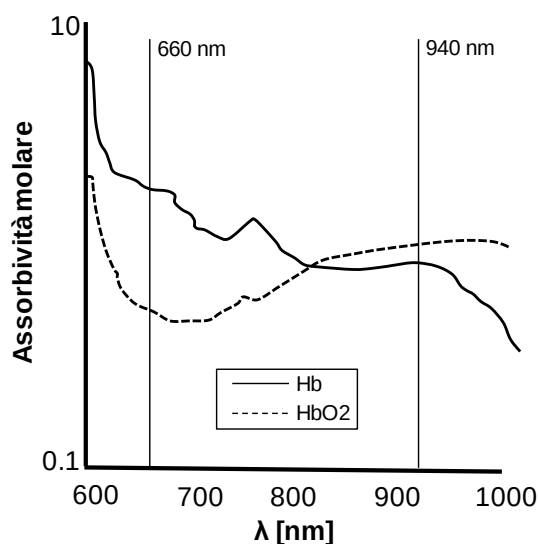


Fig. 4.9 Coefficiente di assorbimento molare dell'ossiemoglobina e della deossiemoglobina al variare della lunghezza d'onda

Frequenza

respiratoria:

la misurazione della frequenza respiratoria è molto utile sia all'interno degli ospedali (specialmente nelle sale operatorie e per applicazioni pediatriche), sia per il monitoraggio del respiro in soggetti con disturbi del sonno. La misurazione è legata al fatto che l'atto del respirare si riflette nella circolazione periferica, causandone leggere variazioni [77, 78]. La frequenza respiratoria può essere acquisita applicando dei filtri passa banda con frequenza di taglio compresa tra 0.1 e 0.8 Hz, dato che è proprio l'intervallo di frequenze respiratorie che si riflettono nella circolazione periferica [79].

Elasticità dei vasi:

dal momento che il PPG misura una variazione di volume dovuta al passaggio dell'onda di pressione sanguigna nelle arterie, deformandole anche in base alla loro rigidità, molti gruppi di ricerca hanno cercato di identificare, nel segnale PPG, alcuni indici che potessero essere utili per descrivere lo stato di salute delle arterie in termini di elasticità, invecchiamento e particolari condizioni endoteliali [80, 81]. Infatti, a seguito dell'invecchiamento, le arterie si ingrossano e diventano meno rigide [82] e dunque il segnale PPG diviene utile nell'identificazione e nel monitoraggio delle loro proprietà elastiche [83].

Termoregolazione:

nel corpo umano, il flusso di sangue a livello capillare può essere modificato anche in risposta a una particolare condizione termica. Ciò si traduce in una

vasocostrizione o in una vasodilatazione, che può essere identificata nel segnale PPG (Fig. 4.10) proprio a seguito di una variazione nel volume ematico [84].

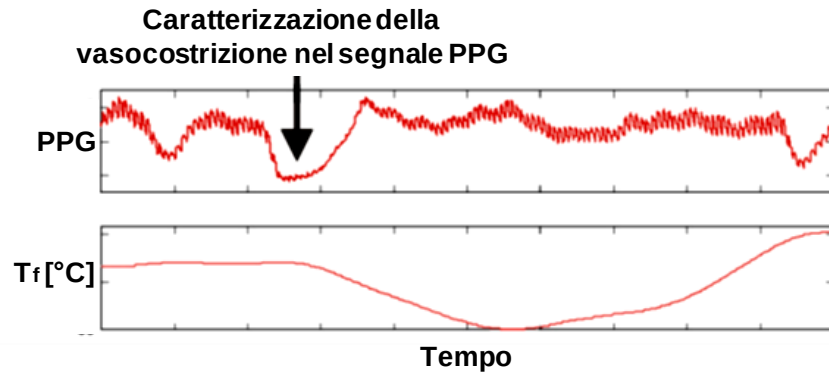


Fig. 4.10 Relazione tra la temperatura rilevata in un dito e il segnale PPG [84]

Variabilità della

frequenza cardiaca: Il cuore è un muscolo che riceve uno stimolo dal sistema nervoso che lo induce ad effettuare le contrazioni. Tuttavia il tempo che trascorre tra un battito e quello successivo non è sempre costante e tale variabilità (Fig. 4.11) prende il nome di *heart rate variability* (HRV). Il sistema nervoso autonomo è responsabile della regolazione della frequenza cardiaca. Esso è costituito dal sistema simpatico e dal sistema parasimpatico [85] che svolgendo due funzioni opposte, regolando rispettivamente “le emozioni” e le “funzioni vitali di base”. Dato che entrambi i sistemi controllano e regolano il sistema cardiocircolatorio, la conoscenza del parametro HRV ci dà la possibilità di conoscere l’azione dei due sistemi e la prevalenza di uno rispetto all’altro, con significative applicazioni cliniche di diagnosi e

prevenzione. Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia dell'uso del sensore PPG per la rilevazione del HRV confrontando le misurazioni con quelle della strumentazione di riferimento (i.e. ECG) [86-88] e trovando una significativa corrispondenza dei risultati.

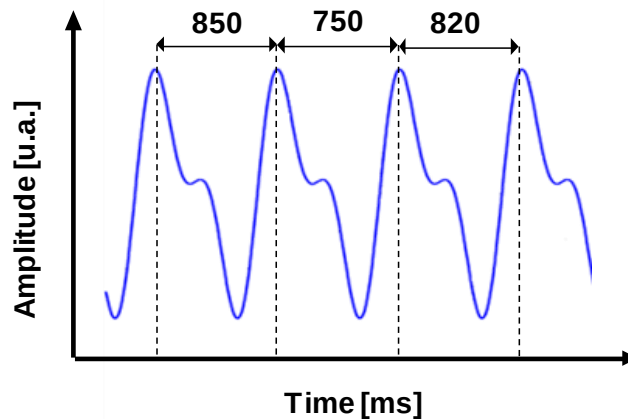


Fig. 4.11 Variazione della durata dei singoli battiti cardiaci nell'unità di tempo

Pressione arteriosa: Ogni contrazione sistolica, genera un'onda di pressione nel sangue che viaggia verso la periferia seguendo leggi fisiche che dipendono anche dalle caratteristiche meccaniche dei vasi (i.e. diametro, spessore, elasticità e rigidità). È proprio il legame tra proprietà meccaniche dei vasi e l'onda pressoria che candida il sensore PPG alla rilevazione della pressione arteriosa.

Un metodo di misurazione in continuo della pressione che ha riscontrato molto successo è quello del *Pulse Transit Time* (PTT), che è il tempo che impiega l'onda di flusso a viaggiare tra due punti noti all'interno di un'arteria (Fig. 4.12).

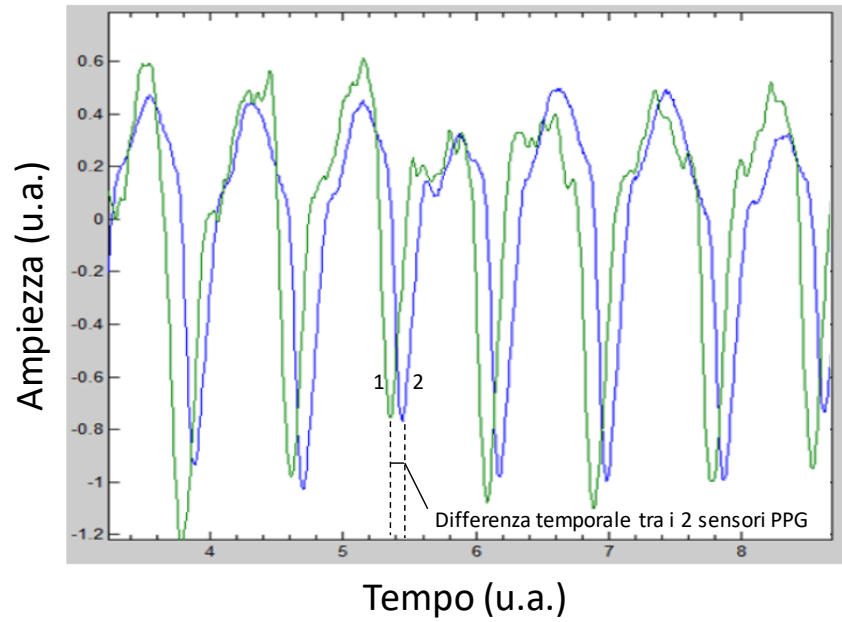


Fig. 4.12 Sfasamento temporale dei segnali di due PPG posti lungo una stessa arteria per ricavare il PTT. Il flusso incontra prima il sensore 1 (in verde) e successivamente il sensore 2 (segnale in blu)

Esso si ricava o usando due sensori PPG posti a distanza nota lungo una stessa arteria o tramite un sistema abbinato PPG-ECG [89]. Ricavata la velocità di quest'onda (PWV) tramite il tempo e il diametro dell'arteria scelta, la si correla alla pressione tramite l'equazione di Moens - Korteweg [90]:

$$PWV = \frac{D}{PTT} = \sqrt{\frac{tE_0e^{\alpha P}}{\rho d}} \quad (4.3)$$

Dove D è la distanza tra i due punti noti dell'arteria, t è lo spessore del vaso, E_0 è il modulo di Young per una pressione arteriosa di 0 mmHg, α è un parametro legato all'arteria, P è la pressione arteriosa, ρ è la densità del sangue ed infine d è il diametro del vaso.

Questo metodo, malgrado non abbia bisogno del manicotto gonfiabile e si presti ad essere integrato in dispositivi indossabili per misurazioni della pressione in continuo, necessita di calibrazioni periodiche e l'accuratezza è influenzata da diversi fattori (come si può evincere dall'equazione di Moens - Korteweg si devono approssimare tanti valori, come il diametro e l'elasticità del vaso). In più la necessità degli elettrodi ECG o della disposizione di due PPG in punti esatti lungo la stessa arteria, ne riduce la praticità e ne compromette un semplice utilizzo.

4.6 Fattori che influenzano la qualità del segnale PPG

Ci sono tanti fattori che possono avere una ripercussione sulla qualità del segnale PPG, alcuni prevedibili, su cui le giuste scelte di progetto e l'elaborazione dei dati possono, in parte, porre rimedio, ed altre meno prevedibili e dunque difficilmente ovviabili. A complicare ancora di più l'analisi dei risultati è il fatto che, trattandosi di un sensore ottico, vi è una profonda variabilità dell'assorbimento della luce che dipende dalle caratteristiche di ciascun soggetto e pertanto una difficoltà intrinseca nello sviluppare una metodologia e un algoritmo di analisi ed elaborazione dei dati che possa essere trasversalmente efficace malgrado le molteplici caratteristiche di ogni soggetto. La tabella 4.1 riporta le più significative cause di errore nel segnale PPG.

In generale si può affermare che tutte le variazioni nei tessuti generate da movimenti involontari o volontari, come quelli dei muscoli, o dal sistema simpatico e parasimpatico, possono generare una profonda variazione del segnale acquisito [82]. Ancora, il movimento può causare sia uno

spostamento relativo tra il sensore e la pelle sia la variazione della pressione di contatto tra il PPG e la pelle causando l'alterazione del segnale [91].

Tabella 4.1 Fattori che possono alterare il segnale PPG

Specificità soggettive	Caratteristiche del sensore e posizionamento	Cause imprevedibili o dall'ambiente esterno
Percentuale di grasso corporeo	Costanza dell'intensità luminosa	Orientamento dei globuli rossi
Idratazione	Geometria di contatto	Variazioni del metabolismo
Volume ematico	Movimento relativo tra pelle e sensore	Effetto di droghe o farmaci
Liquidi interstiziali	Pressione di contatto del sensore	Temperatura
Idratazione	Punto di applicazione del sensore	Luce ambientale
Proprietà dei tessuti	Lunghezza d'onda scelta	Vasocostrizione e vasodilatazione
Elasticità dei vasi		

Si deve sempre considerare che la componente DC del segnale, che solitamente viene filtrata, è comunque parte integrante del segnale, sovrapposta alla componente AC, e può anch'essa portare a errori di quantificazione della componente alternata. Infatti è soggetta a oscillazioni a bassa frequenza dovute a variazioni del sistema nervoso, del volume ematico, e da influenze esterne quali effetti causati da farmaci o da variazioni di temperatura [92]. Anche l'idratazione e le caratteristiche ottiche individuali dei tessuti (e.g. melanina) possono variare e ostacolare la propagazione della luce nei tessuti [93]. Infine si dovrebbe cercare di evitare che il sistema possa risentire della luce esterna, che causerebbe rumori dovuti alla sensibilità del

PD e di mantenere costante l'intensità di luce generata dal LED, per evitare fluttuazioni del segnale.

CAPITOLO 5

STUDIO SPERIMENTALE VOLTO A STUDIARE L'ATTENUAZIONE DEL SEGNALE PPG A SEGUITO DI UNA DIMINUZIONE DEL FLUSSO EMATICO

5.1 Descrizione dello studio e propositi

Il secondo ramo di ricerca, attinente ai sensori PPG descritti nel capitolo precedente, ci ha portato all'elaborazione di una nuova tecnologia e allo sviluppo di un dispositivo che si è dimostrato in grado di misurare accuratamente la pressione arteriosa. Il sistema, il cui funzionamento verrà descritto in dettaglio nel prossimo e ultimo capitolo, si avvale di due sensori PPG, di un sensore di pressione e di un sistema automatico di occlusione graduale dell'arteria. Tale dispositivo, oltre ad essere in grado di misurare accuratamente il nuovo parametro fisiologico rispetto ai dispositivi attualmente in commercio, è anche in grado di migliorare la qualità di base del segnale fotoplethysmografico e quindi di fornire tutti i parametri vitali (solitamente acquisiti con un comune sensore PPG nella configurazione tipica riportata diffusamente in letteratura [67, 82]) in maniera più accurata e affidabile.

Prima di intraprendere lo sviluppo del prototipo però, è stato necessario condurre uno studio sperimentale, propedeutico per l'acquisizione delle competenze e dei risultati che ci avrebbero permesso sia di confermare scientificamente le ipotesi e le congetture iniziali, sia di stabilire gli accorgimenti progettuali più opportuni per ottenere la massima accuratezza dal dispositivo di misura.

L'idea di base su cui si fonda la tecnologia è che il sensore PPG possa sostituire la funzione dello stetofonendoscopio posto a valle del braccialetto

gonfiabile durante una tradizionale misurazione della pressione arteriosa, rilevando, al posto dei suoni di Korotkoff, la riduzione del volume ematico. Benché il sistema complessivo che è stato ideato è anche in grado di misurare la pressione diastolica, in questo primo studio ci si è soffermati solamente nell'identificazione della pressione sistolica, che ci avrebbe comunque permesso di ottenere tutte le informazioni di cui avevamo bisogno per sviluppare la nostra tecnologia.

Abbiamo così utilizzato il sensore PPG per misurare e identificare l'attenuazione del segnale a seguito del restringimento del manicotto indossabile e della relativa occlusione parziale dell'arteria brachiale, fino al momento in cui non è stato più in grado di rilevare alcuna componente alternata (i.e. pressione sistolica a seguito della totale interruzione del passaggio di sangue).

Questo studio [17] è stato condotto presso il gruppo di ricerca guidato dal Professore Sijung Hu "Photonics Engineering and Health Technology research Group" dell'Università inglese di Loughborough, e si è potuto avvalere dell'utilizzo del sensore indossabile opto-elettronico multi-lunghezza d'onda (OEPS – Opto electronic patch sensor) [94] da loro sviluppato.

I risultati hanno confermato la bontà delle intuizioni avute in precedenza e ci hanno permesso il perfezionamento della tecnologia finale.

5.2 Obiettivi e aspettative dello studio

La misurazione della pressione arteriosa (diastolica e sistolica) viene generalmente eseguita tramite l'utilizzo di un bracciale gonfiabile, un manometro e uno stetofonendoscopio. Tuttavia, se non si dovesse disporre di quest'ultimo strumento auscultatorio, è ancora possibile, seppur in maniera meno precisa, misurare la pressione sistolica con il metodo palpatorio, che consiste nel determinare la contropressione all'interno del bracciale

gonfiabile, necessaria per occludere l'arteria e bloccare il flusso ematico, ricavata appoggiando due dita sopra l'arteria radiale, all'altezza del polso, per percepire tattilmente, tramite palpazione appunto, la scomparsa dell'onda di polso.

La tecnica prevede che si porti la pressione del bracciale a livelli più alti di quella sistolica in cui scompare la pulsazione del polso per poi sgonfiarlo lentamente fino al momento in cui si riesce a percepire la prima pulsazione. In quell'istante, la pressione letta sul manometro sarà leggermente inferiore alla pressione sistolica vigente nell'arteria, che è quella che avrà permesso ad una quantità limitata di sangue di vincere la contropressione del manicotto e di raggiungere l'arteria radiale del soggetto, determinando la ricomparsa della pulsazione nel polso.

Partendo dal principio che risiede alla base di questa procedura, abbiamo ritenuto che il sensore PPG potesse essere sostituito alla palpazione (Fig. 5.1), misurando così, durante il gonfiaggio del braccialetto, l'attenuazione del segnale fotopletiografico fino alla completa scomparsa della componente AC, causata dall'interruzione di passaggio di sangue, e quindi dall'assenza della variazione di volume dell'arteria radiale letta dal sensore durante un ciclo cardiaco.

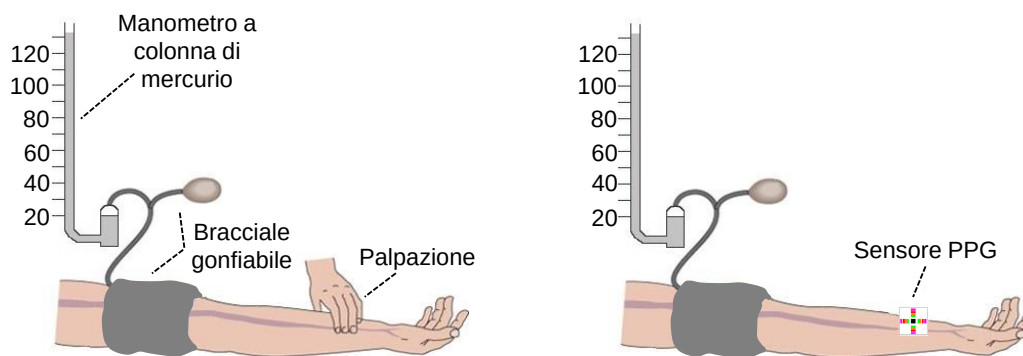


Fig. 5.1 Rilevazione della pressione sistolica tramite palpazione (sinistra) e tramite sensore OEPS (destra)

Questo studio, propedeutico, come detto, alla realizzazione di una nuova tecnologia in grado di misurare la pressione arteriosa, si è posto diverse finalità:

- Determinare la pressione sistolica all'aumentare della pressione all'interno del braccialetto gonfiabile posto sul braccio sinistro dei soggetti
- Stabilire l'attitudine del sensore PPG nella rilevazione dell'attenuazione del segnale a seguito dell'occlusione dell'arteria
- Valutare quale lunghezza d'onda e quale punto di applicazione del sensore meglio si prestano a tal fine, in funzione della variabilità della propagazione ottica tra le differenti caratteristiche della popolazione studiata
- Constatare la variabilità interindividuale del grado di attenuazione del segnale durante la diminuzione del flusso ematico per stabilire la possibilità di formulare efficacemente un'unica legge che fosse rappresentativa di ciascuna categoria dei soggetti analizzati

5.3 Gruppo di soggetti

Ai fini dello studio sono state arruolate 25 persone in salute con un'età media di 28 ± 7 anni. Il criterio di selezione dei soggetti ha privilegiato la scelta di individui che provenissero da differenti aree geografiche e che avessero tra loro un differente colore della pelle, e quindi quelle differenti caratteristiche somatiche che avrebbero potuto incidere sulle prestazioni del sensore.

A tal proposito, per delineare il fototipo di ogni soggetto, è stata utilizzata la scala cromatica di Von Luschan per paragonare la pigmentazione degli individui selezionati e per classificarli nelle sei "classi" previste; la prima per

soggetti con una pelle molto chiara, la sesta per quelli con una pelle molto scura.

Nessuno dei soggetti presentava tatuaggi, cicatrici o macchie cutanee nei siti di applicazione del sensore e nessuno di essi aveva assunto farmaci o sostanze stimolanti subito prima delle prove che potessero avere avuto influenze sulla pressione arteriosa.

Tutte le prove sono state fatte in un laboratorio con una temperatura compresa tra 22° e 26°C, dove i soggetti sono rimasti seduti, in condizione di riposo, per tutta la durata dell'esperimento.

5.4 OEPS Sensore impiegato

L' OEPS che abbiamo utilizzato è un particolare sensore PPG [95] a riflessione, dotato di 16 LED (LEDs, LMSIENNA Co., Ltd, TouFen, Taiwan) con quattro differenti lunghezze d'onda (i.e. 525 nm, 595 nm, 650 nm e 870 nm). Il sensore (Fig 5.2) presenta un fotorivelatore in silicio posto al centro di un circuito stampato flessibile di forma quadrata, con lati di 18 mm e spessore di 0.1 mm. I LED sono disposti a croce con lunghezza d'onda crescente dall'interno verso l'esterno e la distanza tra il PD e ciascun gruppo costituito da 4 LED con lunghezza d'onda uguali, è ottimizzata per evitare la saturazione dei quattro segnali.

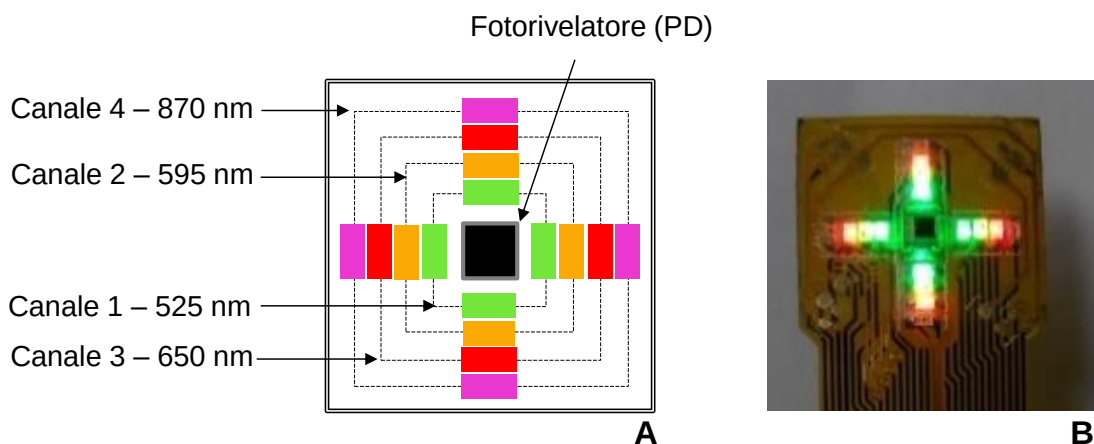


Fig. 5.2 Dallo schema del sensore utilizzato è possibile apprezzare nella figura A la disposizione dei 16 LED con lunghezze d'onda crescenti dal centro verso l'esterno (i.e. verde, arancione, rossa, infrarossa), e l'immagine del sensore in funzione (B)

La possibilità di disporre simultaneamente di un segnale con quattro differenti lunghezze d'onda che rilevano lo stesso segnale fisiologico a differenti profondità di misurazione nel sottocute, permette di studiare al meglio l'interazione tra la luce e i differenti strati biologici [96], valutando, al variare delle caratteristiche dell'apparato cardiocircolatorio, quale luce sia più adatta a identificare uno specifico cambiamento. Inoltre, la particolare disposizione geometrica dei LED permette di diminuire gli artefatti da movimento. Infatti, in seguito a leggere e involontarie rotazioni del sensore rispetto al piano della cute, durante l'acquisizione del segnale, vi è maggiore probabilità che almeno un LED si trovi con il giusto contatto con la pelle e pertanto si ottiene un segnale più stabile, uniforme e con minore rumore.

Il sensore è stato protetto con una sottile pellicola di resina epossidica trasparente per preservare i componenti elettronici e per evitare il contatto diretto con la pelle, diminuendo così le interferenze causate dal sudore.

5.5 Descrizione delle prove

A ciascun soggetto è stata misurata la pressione sistolica sia con il metodo tradizionale per ottenere il valore di confronto, ovvero con uno sfigmomanometro automatico (Omron, M6 comfort, Omron Inc, Chicago, IL, USA), sia con la nostra procedura sperimentale, che ha previsto l'utilizzo del sensore OEPS e di un manicotto da braccio, gonfiabile manualmente tramite una pompetta collegata ad un manometro (Fig. 5.3).

Misurazione tradizionale



Misurazione sperimentale

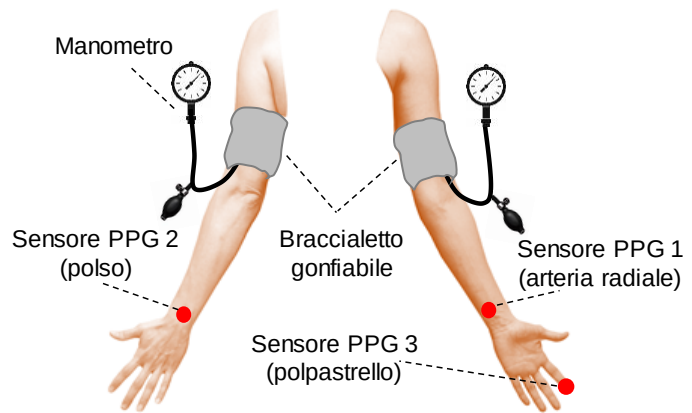


Fig. 5.3 Procedura tradizionale (a sinistra) ripetuta prima di ciascuna delle tre procedure sperimentali (a destra), che si differenziano tra loro per posizionamento del sensore PPG.

La durata media di ogni sessione di acquisizione è stata di venti minuti per ciascun soggetto, per un totale di sei misurazioni della pressione sistolica, di cui tre con il metodo tradizionale e tre con il metodo sperimentale: in modo alternato, ad ogni misurazione con lo sfigmomanometro digitale, che ci ha dato il valore di confronto, è seguita una prova sperimentale, ciascuna con un diverso punto di applicazione del sensore fotopleletismografico (i.e. arteria radiale, polso e polpastrello dell'indice). La pressione di contatto tra il sensore e la pelle [97] è sempre stata mantenuta costante grazie all'utilizzo di un cinturino regolabile.

Nello specifico, la prova sperimentale ha previsto, dopo aver posizionato il sensore in uno dei siti di misurazione, il gonfiaggio manuale del manicotto partendo da una pressione di 60 mmHg (come è osservabile in figura 5.5 dell'andamento a gradino della pressione di gonfiamento) e procedendo con rapidi incrementi di 10 mmHg ogni 10 secondi, fino al superamento del valore della pressione sistolica (ottenuto nella previa fase di acquisizione tradizionale) e il successivo sgonfiamento completo per mezzo di veloci decrementi, ancora di 10 mmHg ogni 10 secondi.

È stato sempre fatto passare un tempo di due minuti tra una misurazione e quella successiva per permettere, a seguito dell'occlusione dell'arteria brachiale, il regolare ripristino della circolazione del braccio.

5.6 Strumentazione hardware e software

La figura 5.4 presenta il diagramma a blocchi che sintetizza l'architettura generale della strumentazione hardware utilizzata per l'esperimento:

- Il sensore PPG
- La scheda elettronica (DISCO4, Dialog Devices Ltd, Reading, Berkshire, UK), costituita da un front end analogico, da un sistema digitale di condizionamento del segnale e da un microprocessore
- Da una scheda di acquisizione (DAQ, USB-6009, National Instrument Co., Novato, CA, USA)
- Dal software di acquisizione e analisi LabView (National Instruments Co., USA)

Il front end analogico per il condizionamento del segnale è costituito da amplificatori operazionali e altri componenti specifici che hanno permesso di interfacciare l'OEPS con il microcontrollore. A valle degli amplificatori, il

segnale fluisce in un de-multiplexer, dove ogni singola lunghezza d'onda è isolata dalle altre per poter essere analizzata singolarmente nei passaggi successivi e per far in modo che non si commettano errori dovuti alla sincronizzazione delle varie lunghezze d'onda ricevute dal PD.

Successivamente il segnale attraversa il filtro passa banda, che è stato progettato per avere una frequenza di taglio compresa tra 0.2 e 30 Hz per eliminare tutte le possibili fonti di errore e contaminazione del segnale.

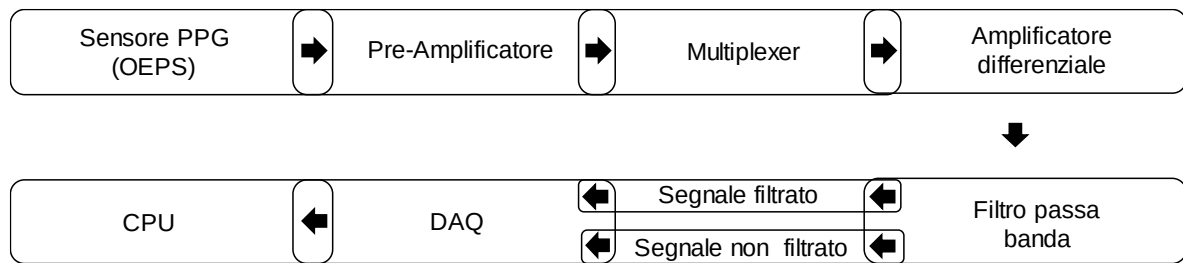


Fig. 5.4 Procedura tradizionale (a sinistra) ripetuta prima di ciascuna delle tre procedure sperimentali (a destra), che si differenziano tra loro per posizionamento del sensore PPG.

Durante tutte le acquisizioni il sistema ha variato automaticamente l'intensità luminosa dei LED all'interno di due soglie di intensità preimpostate, una minima e una massima, che ha permesso di adattarla alle differenti caratteristiche ottiche dei tessuti biologici colpiti dalla luce (colore della pelle, spessore dello stato di grasso, idratazione etc.) e di disporre sempre dell'intensità luminosa ottimale e dunque di una buona componente AC anche per i soggetti le cui caratteristiche dei tessuti non presentavano spiccate qualità ottiche.

Infine ogni canale del segnale è stato digitalizzato e salvato separatamente con una frequenza di campionamento di 256 Hz, per poi essere successivamente analizzato *offline* in ambiente *software* con Matlab (MathWorks, Inc, Natick, Massachusetts, USA) per mezzo di un codice specificamente sviluppato per l'esperimento, che ha analizzato ciascuna

lunghezza d'onda, per ciascun sito di misurazione, applicando i seguenti passaggi principali:

- creazione dei vettori contenenti i valori del segnale PPG, del tempo e della pressione (quest'ultimi inseriti manualmente basandosi sulla pressione che vigeva nel bracciale ad ogni istante di tempo);
- identificazione dei picchi positivi e negativi, eliminazione degli *outliers* (i.e. eventuali picchi con valori di ampiezza maggiori del 30% della deviazione standard) e calcolo della frequenza cardiaca;
- analisi dell'ampiezza del segnale, interpolazione dei picchi e studio dei minimi e dei massimi della curva;
- studio dell'attenuazione del segnale attraverso differenti approcci;
- classificazione del segnale per mezzo di indici attribuiti in base a parametri legati al grado di attenuazione per poter successivamente applicare dei filtri digitali adattativi in modo mirato e selettivo;
- calcolo degli angoli e della pendenza dei tratti della retta interpolante ad intervalli prestabiliti;
- identificazione, secondo i diversi indici precedentemente calcolati, degli istanti temporali di perdita e ripresa del segnale e confronto con le pressioni vigenti in quell'istante all'interno del braccialetto gonfiabile;
- calcolo delle prestazioni di ciascun criterio di individuazione della pressione sistolica.

In figura 5.5 è possibile osservare un passaggio durante un'analisi elaborata attraverso MatLab. Su una finestra temporale della prova della durata di 150 secondi, il *software* è stato in grado di riconoscere l'attenuazione del segnale e di identificarne il punto di scomparsa, avvenuto dopo 50 secondi, e il punto, dopo 100 secondi, in cui il valore di pressione all'interno del bracciale è tornato ad essere inferiore rispetto a quello della pressione sistolica del soggetto,

permettendo così la ripresa del passaggio di sangue e dunque del segnale fotopletismografico.

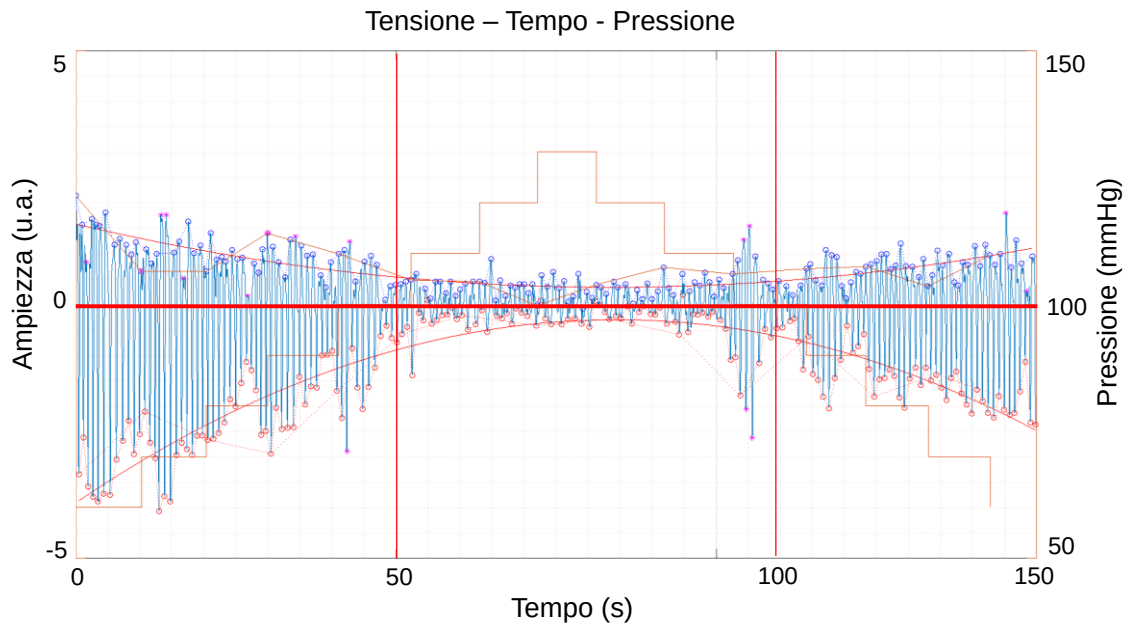


Fig. 5.5 Analisi eseguita su MatLab di un segnale di uno dei soggetti coinvolti nello studio (i.e. luce verde, sensore posizionato sul polpastrello). Si noti che una volta raggiunta nel manicotto la pressione sistolica reale del soggetto (i.e. 110 mmHg, linea a gradino), si sia avuta la perdita del segnale.

5.7 Risultati e considerazioni

La figura 5.6 mostra alcuni criteri di individuazione adottati, che dimostrano l'efficacia della tecnica proposta nel correlare l'attenuazione del segnale con la variazione della pressione all'interno del bracciale gonfiabile. La prima, a sinistra, è basata unicamente sul calcolo delle aree sottese dalla curva che interpola i picchi del segnale PPG. La seconda, invece, ha origine dal calcolo combinato di più parametri che si è rivelato essere più versatile nell'identificazione del punto di perdita del segnale al crescere della disomogeneità del campione di soggetti esaminati.

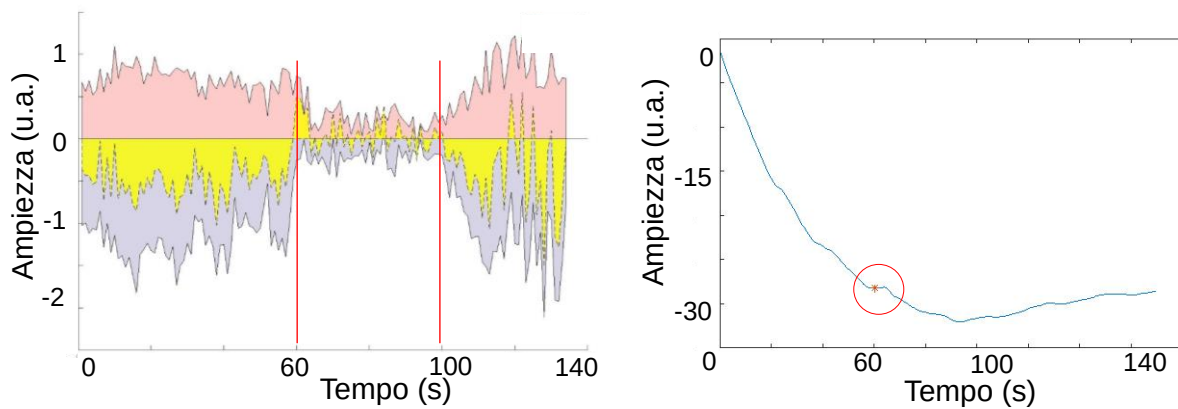


Fig. 5.6 Tecniche di individuazione del punto di perdita e ripresa della componente alternata del segnale. Algoritmo basato sulla differenza delle aree sottese dalla curva PPG (a sinistra) e sulla manipolazione e combinazione dell'area, dell'ampiezza e della pendenza

Con la figura 5.7 si intende fornire qualitativamente un riscontro di quanto sia notevole l'impatto dei differenti colori della pelle nella qualità e nelle caratteristiche del segnale. Ciò si traduce in una differente attenuazione che richiede un'accentuata flessibilità dell'algoritmo di rilevazione degli istanti desiderati. Con tale proposito, sono state sviluppate delle linee di codice con la particolare funzione di attribuire un "grado" di qualità del segnale, derivante dal calcolo dei rapporti fra le ampiezze per istanti successivi e dalle peculiari caratteristiche morfologiche del segnale. Tale "grado" di qualità del segnale è stato utilizzato per scegliere automaticamente i coefficienti per tutti i filtri digitali adoperati, come per il filtro di Savitzky-Golay.

In figura 5.7 è inoltre possibile osservare come per il segnale ottenuto dai soggetti il cui colore della pelle rientra nelle categorie da I a III della scala di Von Luschan (Tabella 5.1), l'attenuazione sia molto ripida e consenta di riconoscere, anche da una semplice indagine visiva, gli istanti di perdita e riacquisizione del segnale.

Ciò invece non accade per i soggetti con pelle molto scura (VI, Fig. 5.7, C), in cui il forte assorbimento della luce da parte della melanina, presente nella pelle, non permette una netta distinzione del momento di superamento della

pressione sistolica, che è apparentemente mascherato da un'attenuazione graduale e costante.

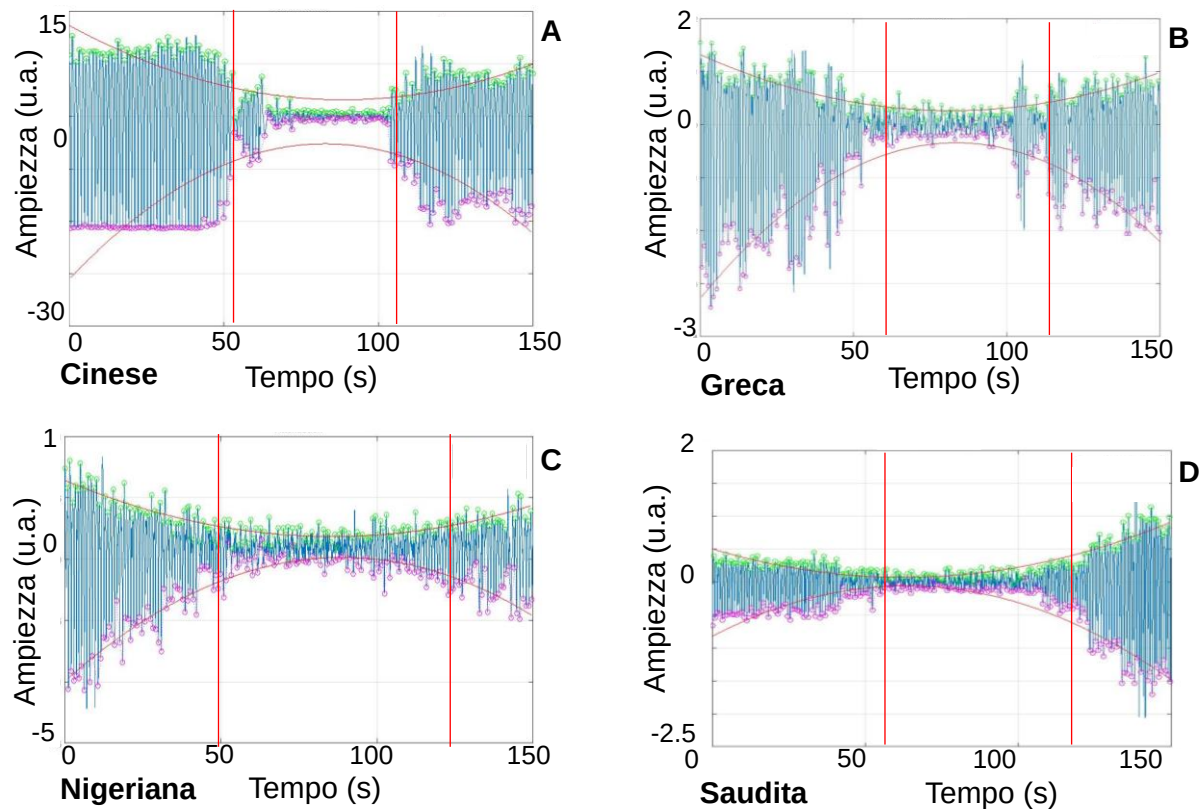


Fig. 5.7 Confronto del segnale ottenuto con luce verde dal polpastrello di soggetti provenienti da differenti regioni geografiche e con differenti colori della pelle, secondo la classificazione cromatica di Von Luschan (i.e. tipo II (A), tipo III (B), tipo VI (C) e tipo IV (D))

Tabella 5.1: Classificazione del campione di soggetti in base al colore della pelle (su scala cromatica di Von Luschan) e risultati delle misurazioni tramite sfigmomanometro digitale ottenute prima delle misurazioni sperimentali nei siti di misura: arteria radiale (PAS 1), dorso del polso (PAS 2) e polpastrello (PAS 3)

Classificazione della pelle	N° Soggetti	Età	PAS 1 [mmHg]	PAS 2 [mmHg]	PAS 3 [mmHg]
I Molto chiara	1	23	125	126	143
II Chiara	9	26±4	115±14	119±15	119±11
III Chiara intermedia	11	28±9	109±11	110±8	113±10
IV Scura intermedia	1	32	106	103	114
V Scura	2	30±2	100±2	105±1	103±3
VI Molto scura	1	44	142	130	119

Considerando i siti di applicazione del sensore, per tutti i segnali acquisiti alle diverse lunghezze d'onda, il polpastrello è stato quello che ha fornito i risultati più promettenti, con un errore percentuale dell'8.1% calcolato tra l'identificazione della finestra temporale in cui si è verificata l'occlusione dell'arteria ricavata tramite metodologia sperimentale, rispetto a quella reale ottenuta tramite la misurazione tradizionale. Lo stesso errore si è attestato al 13.1 % per il posizionamento del sensore sull'arteria radiale e al 17.4 % per il posizionamento del sensore sul polso.

Considerando dunque il polpastrello come sito di misurazione, abbiamo osservato che tra le diverse lunghezze d'onda utilizzate, la sorgente verde è stata quella che ha fornito con maggiore accuratezza il segnale relativo all'interruzione di passaggio di sangue, come visibile nel grafico di Bland-Altman in figura 5.8.

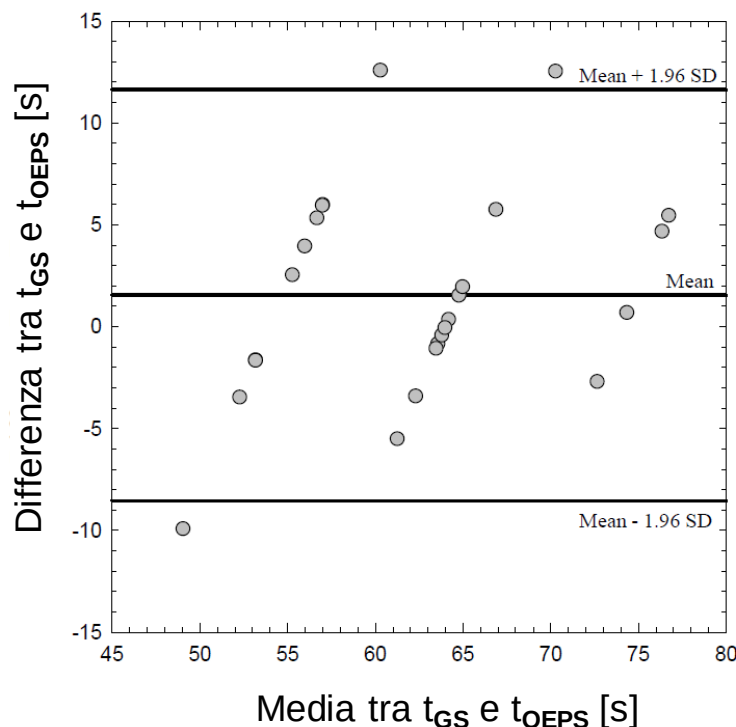


Fig. 5.8 Il grafico di Bland-Altman mostra la concordanza tra gli istanti temporali in cui si è raggiunta la pressione sistolica individuati dal sensore PPG (i.e. luce verde) nel polpastrello, in riferimento con gli istanti reali durante la misurazione tramite lo sfigmomanometro. Nota: t_{gs} = Tempo gold standard.

Analizzando le prestazioni complessive delle differenti lunghezze d'onda anche negli altri siti di misurazione, la luce verde è risultata la più adeguata nell'individuazione delle finestre temporali di scomparsa del segnale, seppur evidenziando un errore inferiore alla luce arancione di soli due punti percentuali.

D'altronde, la caratteristica della luce verde a mantenere un buon segnale al variare del colore della pelle e alle varie caratteristiche dei tessuti, è dimostrata da diversi studi scientifici [96, 98], che ne esaltano anche la capacità di ridurre gli artefatti da movimento. Sebbene le prestazioni di una determinata lunghezza d'onda possano variare in funzione dei parametri del sensore e benché questi studi si siano concentrati sulla rilevazione della sola frequenza cardiaca, possiamo affermare che i risultati della nostra

sperimentazione inducono a ritenere che la luce verde sia la più adatta anche nel caso della misura del grado di attenuazione del segnale pletismografico. Le luci rossa e infrarossa, invece, hanno mostrato sempre i valori peggiori rispetto alle altre due lunghezze d'onda. Infatti, pur prendendo in considerazione i risultati ottenuti sul polpastrello usato come sito di misurazione, hanno prodotto rispettivamente un errore aggiuntivo del 6.33% e del 7.27% rispetto alla luce verde.

Un risultato invece univoco per tutti i differenti siti e per tutte le differenti lunghezze d'onda è stata la maggiore capacità del sistema di individuare con maggiore precisione l'istante di perdita del segnale durante il restringimento del bracciale, rispetto all'istante di riacquisizione del segnale durante lo sgonfiamento.

Nel prossimo capitolo verrà descritto il *layout* del dispositivo in grado di misurare sia la pressione sistolica che quella diastolica, che vedrà l'integrazione di tutte le parti della strumentazione utilizzate per questi esperimenti.

L'esperienza maturata in questo studio sperimentale è stata essenziale nel fornirci le conoscenze necessarie sull'interazione tra il segnale PPG, a diverse lunghezze d'onda, e i diversi siti di applicazione del sensore: oltre ad aver messo in risalto le possibili criticità di questo approccio, ci ha fornito gli strumenti necessari per trasformare al meglio un'idea in un prodotto ingegnerizzato.

CAPITOLO 6

DESCRIZIONE DELLA TECNOLOGIA SVILUPPATA E DELL'ARCHITETTURA DEL PROTOTIPO

6.1 Requisiti per trasformare l'idea in un prodotto

La realizzazione di un dispositivo indossabile e impercettibile capace di misurare la pressione in modo non invasivo ma affidabile, può avere un impatto rivoluzionario da un punto di vista dell'innovazione grazie anche alle diverse applicazioni possibili in svariati ambiti; sin dalle prime fasi dello sviluppo della tecnologia, ci siamo pertanto imposti di rispettare questi vincoli progettuali.

Il metodo sperimentale di acquisizione della pressione, descritto precedentemente, prevede l'utilizzo di diversi componenti singoli e non integrati tra loro. Il nostro primo obiettivo è stato pertanto quello di identificare tutte le soluzioni tecniche che ci avrebbero permesso di trasformare l'idea in un unico dispositivo avente le seguenti caratteristiche:

- contenere un sistema di stringimento automatico in grado di bloccare la circolazione sanguigna a monte del sensore PPG (funzione espletata, fino ad ora, dal braccialetto gonfiabile);
- disporre di un sensore in grado di rilevare l'entità della pressione esterna esercitata dal sistema di stringimento, contrapposta alla pressione all'interno dell'arteria radiale (in sostituzione del manometro);
- elaborare l'attenuazione del segnale PPG mantenendo lo stesso grado di affidabilità per le diverse caratteristiche biologiche degli utilizzatori;
- essere in grado di misurare anche la pressione diastolica;
- avere un processore in grado di gestire contemporaneamente il sistema di stringimento, l'acquisizione e l'elaborazione del segnale PPG.

Nei prossimi paragrafi verranno descritte tutte le parti del dispositivo e della tecnologia, tutelata dalla domanda di brevetto numero 102018000007236 depositata nel luglio 2018 in Italia, che protegge l'invenzione in tutte le applicazioni che verranno descritte più avanti. Il progetto, che come vedremo può declinarsi in diversi dispositivi commerciali e in differenti configurazioni, è stato inizialmente ideato per essere integrato in uno *smartwatch* che, come si può immaginare, presenta i vincoli più stringenti.

6.2 Sistema di stringimento e misurazione della pressione esterna esercitata

Il sistema di stringimento automatico, che deve essere posizionato a monte del sensore PPG rispetto alla direzione del flusso ematico, ha il compito di interrompere, gradualmente, il passaggio di sangue applicando una pressione che deve essere nota. Pertanto la scelta di tale sistema è intimamente connessa con la scelta del sensore di pressione.

In uno sfigmomanometro digitale questo ruolo è rivestito dal braccialetto ad aria, che si presta molto bene per le letture effettuate attraverso le tecniche oscillometriche. Il dispositivo, che agisce grazie al manicotto su una grande superficie di contatto del braccio, garantisce una distribuzione omogenea della pressione di costrizione dell'avambraccio e assicura l'emostasi, ma richiede, di contro, l'utilizzo di componenti difficilmente miniaturizzabili: una pompa, un bracciale contenente la camera d'aria, un sistema di valvole di sfogo e un sensore di pressione (quest'ultimo, però, di dimensioni ridotte).

Avevamo inizialmente deciso di realizzare un braccialetto da orologio, largo 2 centimetri e contenente una camera d'aria posizionata all'interno di due strisce in tessuto e collegata ad un sensore di pressione piezoresistivo commerciale, appositamente configurato per applicazioni biomediche e con un *range* di misura compreso tra -30 e 300 mmHg (Merit Sensor, BP Series, South Jordan, UT, US). Successivamente si è però visto che usando l'aria, la

piccola superficie di contatto non era in grado di applicare al tessuto cutaneo sottostante la stessa pressione che vigeva al suo interno. Infatti, nella scelta di un bracciale ad aria, da braccio o da polso, avremmo dovuto rispettare dei valori tabellati che suggeriscono le dimensioni minime del bracciale in relazione al diametro della porzione di braccio su cui va applicato [99]. Inoltre una scelta di questo tipo avrebbe richiesto l'utilizzo di una pompa ad aria capace di produrre una pressione di almeno 200 mmHg all'interno della camera d'aria. Ciò avrebbe comportato la realizzazione di un cinturino e di un sistema aventi dimensioni maggiori rispetto a quelle da noi volute.

Dopo aver vagliato diverse alternative, come l'impiego di magneti ed elettrocalamite, abbiamo infine deciso di utilizzare un comune braccialetto in tessuto, accoppiato ad un piccolo motore DC, del diametro di 5 mm alimentato a 5 V che, con un appropriato rapporto di riduzione, è stato in grado di sviluppare la coppia necessaria per stringere il polso e bloccarne la circolazione.

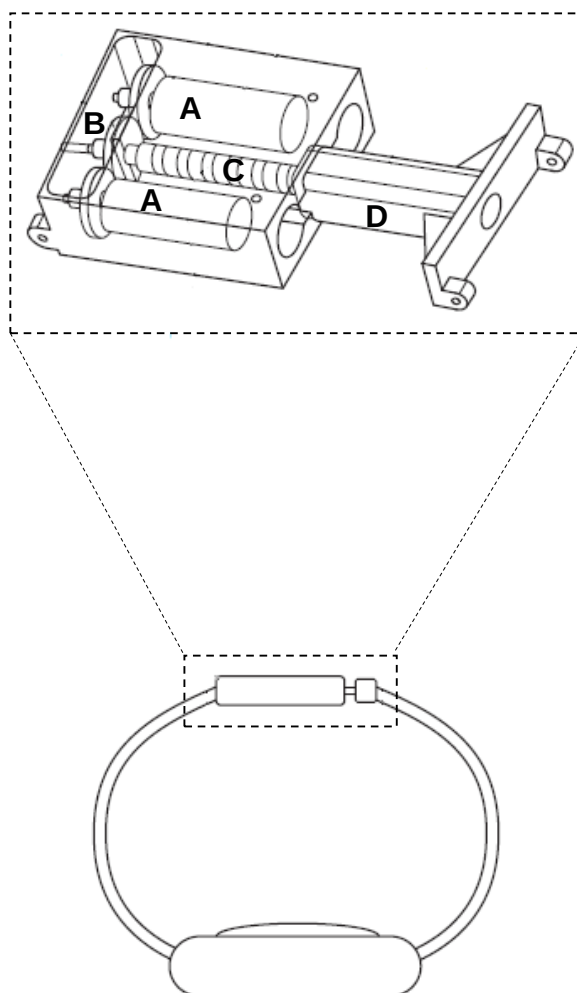


Fig. 6.1 Sistema di stringimento integrato nella chiusura del cinturino di un orologio.

Nota: A= motori DC, B= ingranaggi di riduzione e trasmissione, C= vite senza fine, D= madrevite

In figura 6.1 è possibile osservare un disegno del sistema di stringimento. I due motori (anche l'azione di un solo motore sarebbe sufficiente) sono accoppiati tramite tre ruote dentate ad una vite senza fine che s'impana nel filetto della madrevite, richiamandola a sé. La madrevite, a sua volta, è collegata al cinturino dell'orologio e scorrendo lungo l'asse della vite senza fine, provoca lo stringimento dello stesso. Le dimensioni del sistema sono molto ridotte (27 x 24 x 9 mm) ed equiparabili a quelle di molti sistemi di chiusura di cinturini tradizionali in acciaio.

La pressione generata è stata inizialmente misurata con un sensore piezoresistivo (FlexiForce A201, Tekscan, Boston, MA, US) che misura la forza applicata su un'area circolare sensibile di diametro 9,5 mm e spessore 0.2 mm, e che è stato posizionato in modo che una porzione di superficie nota del cinturino insistesse sulla superficie sensibile del sensore di pressione durante lo stringimento.

Dopo diversi esperimenti, abbiamo appurato che la ripetibilità della misura del sensore non era soddisfacente, come d'altronde già riportato in letteratura [100]. Abbiamo pertanto deciso di sostituirlo con due piccoli estensimetri (5 x 5 mm) da posizionare nel retro della cassa dell'orologio, in prossimità di due piccole lamelle flessibili. Durante la procedura di stringimento il cinturino schiaccia la cassa dell'orologio sul polso, causando la flessione delle due lamelle che sarà proporzionale alla pressione esercitata e che verrà letta e convertita in pressione mediante la deformazione rilevata dagli estensimetri. Questo sistema, capace di applicare una pressione esterna nota in grado di bloccare il passaggio di sangue è essenziale per la misurazione della pressione arteriosa ma possiede un altro importante vantaggio: quello di regolare la pressione di contatto tra sensore e pelle che, come precedentemente detto, influenza la qualità del segnale PPG.

Il dispositivo potrà generare diversi livelli di stringimento sul polso e “adattarsi” in base all'esigenza del singolo utente. Il nostro cinturino potrà assumere una posizione “confortevole”, quando l'utente non ha bisogno di alcuna misurazione fisiologica, una posizione “corsa” in cui il sistema stringerà il cinturino fino ad avere la migliore pressione di contatto in termini di acquisizione del segnale PPG, quando l'utente desidererà conoscere la propria frequenza cardiaca (il cui valore misurato rimarrà stabile anche durante una corsa), e una funzione “pressione” grazie alla quale sistema procederà allo stringimento del cinturino fino all'occlusione dei vasi e alla conseguente lettura della pressione arteriosa, per poi tornare alla posizione

precedentemente impostata. Grazie a questo secondo vantaggio offerto dal sistema di stringimento, il segnale PPG avrà sempre una qualità migliore poiché acquisito con la giusta pressione di contatto con la pelle.

6.3 Acquisizione della pressione diastolica e disposizione dei sensori PPG

Fino ad ora non è stato mai preso in considerazione un metodo di misurazione della pressione diastolica mediante un sensore PPG. In una misurazione tradizionale, durante il gonfiaggio del bracciale, appena si raggiunge la pressione diastolica effettiva, si avrà la condizione in cui non tutta l'onda di flusso ematico riuscirà a oltrepassare il restringimento del vaso creato dalla pressione esterna ma solo la percentuale spinta dal cuore con una pressione superiore a quella esercitata dal bracciale (Fig 6.2).

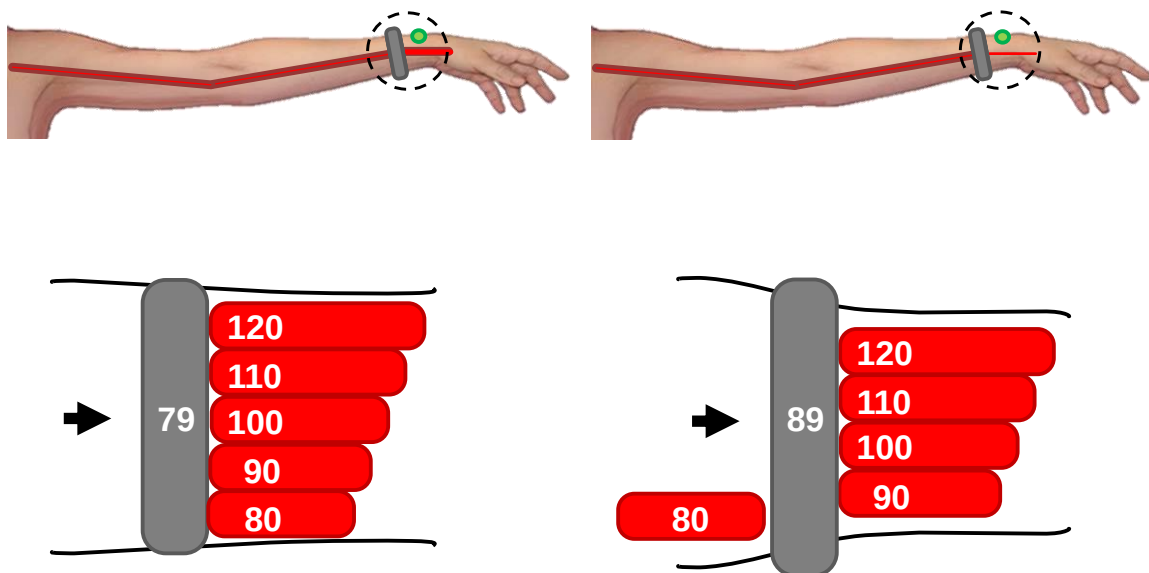


Fig. 6.2 Diminuzione del flusso ematico al raggiungimento, da parte del sistema di stringimento, della pressione diastolica (ipotizzando una pressione arteriosa di 120/80 mmHg). Da questo istante si avrà l'attenuazione del segnale PPG

Tale diminuzione del flusso ematico può essere rilevata dal sensore PPG che è in grado di leggere, come già noto, una variazione di volume nell'arteria e di convertire l'informazione in un'attenuazione del segnale.

L'analisi dei dati relativi alle misurazioni del segnale nelle diverse prove sperimentali effettuate sui 25 soggetti ha evidenziato che la misurazione della pressione sistolica, a seguito della completa perdita del segnale, non è così ardua come la rilevazione della pressione diastolica: la variabilità biologica dei soggetti ha infatti inciso negativamente molto di più nell'identificazione del punto di inizio dell'attenuazione (i.e. pressione diastolica) producendo risultati che in certi casi, sono stati inaccettabili.

La Figura 6.3 mostra l'acquisizione della pressione arteriosa col nostro sistema, con un solo sensore PPG posto a valle del sistema di stringimento.

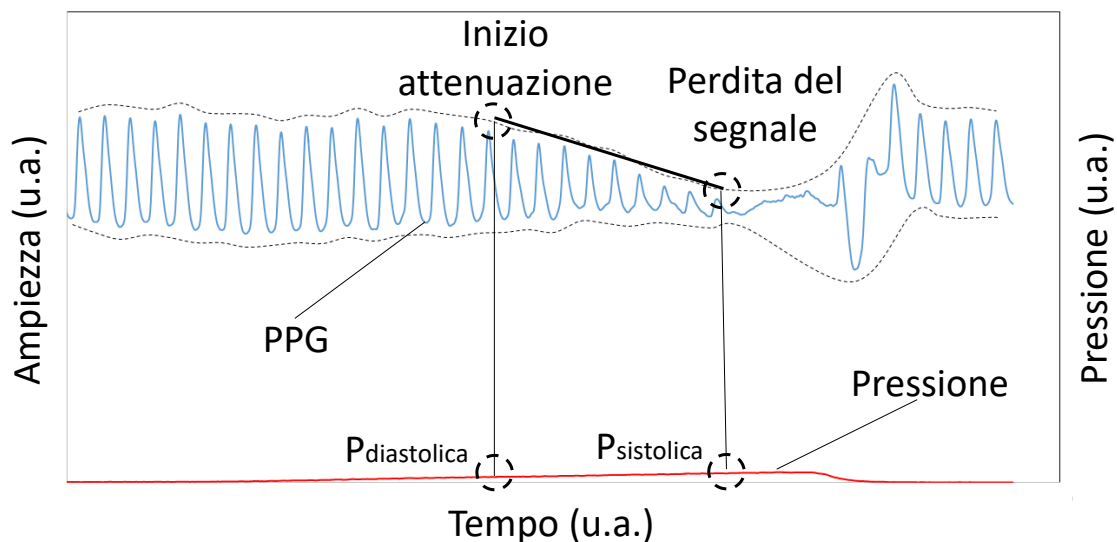


Fig. 6.3 Acquisizione col dispositivo costituito dal sistema di stringimento, dal sensore di pressione (in rosso) e da un sensore PPG posto a valle del bracciale

La difficoltà di identificare l'inizio dell'attenuazione del segnale, dipendente dalla variabilità biologica dei soggetti, ci avrebbe portato a studiare un grande campione di popolazione e produrre un grande numero di risultati per creare

delle classi e delle categorie di confronto al fine di facilitare l'analisi dei dati di misura. Ciò sarebbe stato un lavoro lungo e dispendioso e non avrebbe garantito l'affidabilità dei risultati. Per questo motivo, abbiamo pensato di non confrontare le caratteristiche di ciascun segnale con quelle dell'intero campione dei soggetti esaminati, ma di rilevare un secondo segnale PPG dallo stesso individuo e utilizzarlo come segnale di confronto. Il secondo segnale PPG, non è finalizzato a ricavare lo sfasamento temporale tra due punti a distanza nota (paragrafo 4.5), ma rappresenta un semplice segnale di confronto di ampiezza fissa, non coinvolto con gli effetti del restringimento del braccialetto sui vasi sanguigni.

L'utilizzo di due sensori PPG applicati al nostro dispositivo con sistema di stringimento prevede che i sensori siano disposti a breve distanza l'uno dall'altro, uno a monte del braccialetto ed uno a valle. Grazie a questa particolare configurazione, il sensore posto a valle sarà quello che percepirà la variazione del segnale, mentre quello a monte sarà il sensore di riferimento che non "sentirà" alcuna variazione di flusso e non varierà la propria ampiezza durante lo stringimento del bracciale. Ogni misurazione del sensore posto a valle è confrontata col segnale dello stesso soggetto proveniente dal sensore posto a monte, il che migliora significativamente l'affidabilità del dato e non richiede il confronto con l'intera popolazione. Durante le prime fasi di restringimento del braccialetto, prima del raggiungimento della pressione diastolica, i due segnali avranno la stessa ampiezza poiché non vi è stata ancora alcuna variazione di volume ematico. Quando l'ampiezza del secondo segnale PPG (a valle) comincerà a decrescere rispetto a quella del primo, si sarà raggiunta la pressione diastolica all'interno del braccialetto, percepita come un'attenuazione del segnale dal secondo sensore (Fig 6.4).

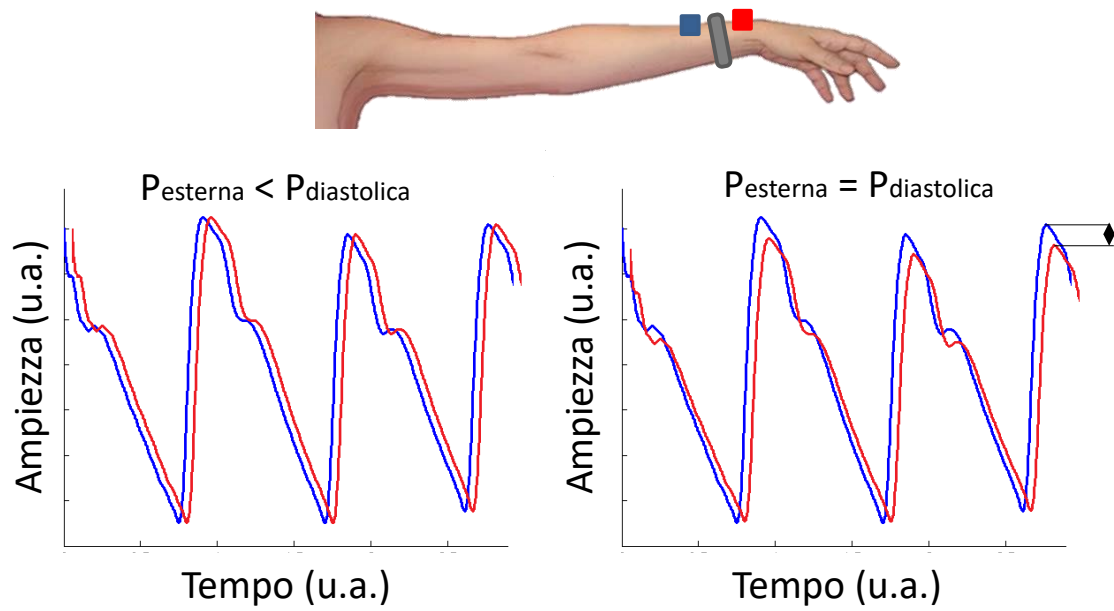


Fig. 6.4 Diminuzione dell'ampiezza del sensore PPG posto a valle del bracciale a seguito del raggiungimento della pressione diastolica e confronto col segnale del primo sensore PPG (posto a monte del bracciale) la cui ampiezza rimane invece invariata.

6.4 Sistema complessivo di tutte le parti

La figura 6.5 mostra l'architettura della tecnologia integrata in un orologio. Il sistema di stringimento coinvolge la parte centrale del cinturino, posta tra i sensori PPG. Durante il restringimento la pressione esterna esercitata dal sistema sul polso è costantemente misurata da estensimetri che leggono una deformazione proporzionale alla pressione tra la cassa posteriore dell'orologio e la pelle del soggetto e inviano il dato ad una scheda elettronica di acquisizione ed elaborazione del segnale. Il microprocessore infine elabora il segnale proveniente dai sensori PPG e combinandolo con quello proveniente dagli estensimetri, fornisce il valore di pressione arteriosa espresso in mmHg.

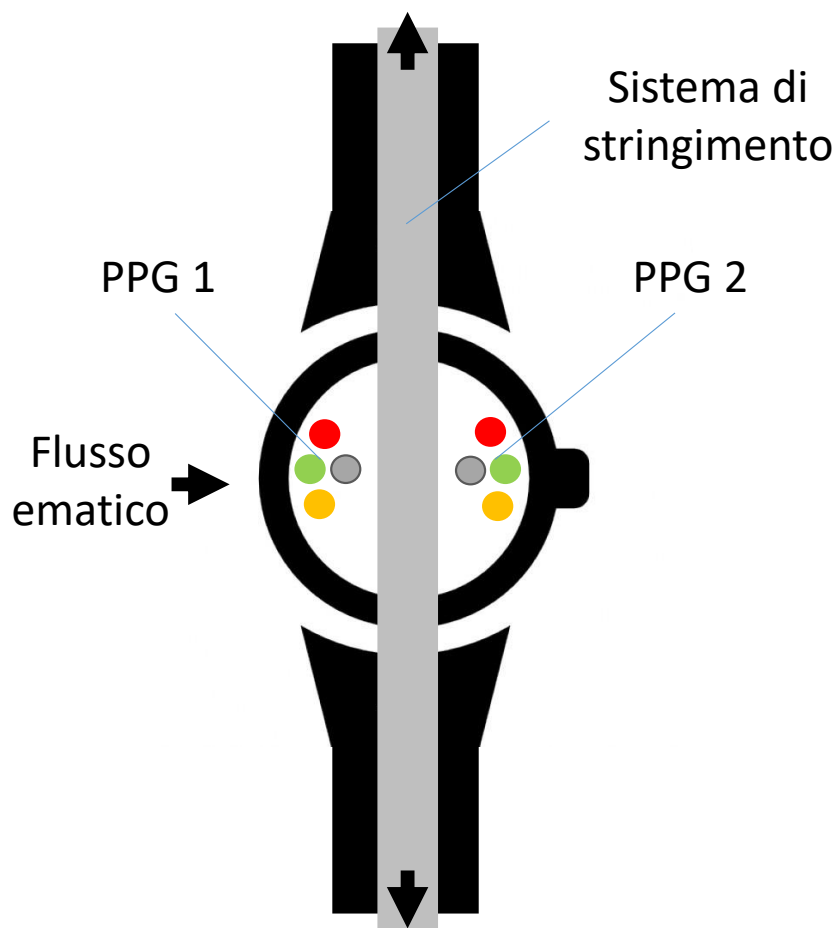


Fig. 6.5 Sistema complessivo in ogni sua parte, con sensori PPG a differenti lunghezze d'onda. Il sistema di misurazione della pressione, non mostrato in figura, è integrato nella cassa dell'orologio

Affinché il dispositivo funzioni correttamente durante l'acquisizione della pressione è necessario che la parte posteriore della cassa dell'orologio contenente i sensori, non venga schiacciata sul polso con una pressione superiore a quella ottimale per la rilevazione del segnale PPG. La parte esterna, dotata degli estensimetri, e la porzione centrale del bracciale, continueranno invece a premere sul polso fino al raggiungimento della pressione sistolica. Attivata la funzione di misurazione della pressione arteriosa, il sistema comincerà a stringere il cinturino e rileverà gli istanti in cui l'ampiezza del secondo sensore comincerà a ridursi rispetto a quella del primo

fino all'istante in cui non sarà più in grado di rilevarne la componente alternata. I valori di pressione rilevati mediante i segnali estensimetrici in quei due istanti saranno rispettivamente la pressione diastolica e la pressione sistolica del soggetto come mostrato in figura 6.6.

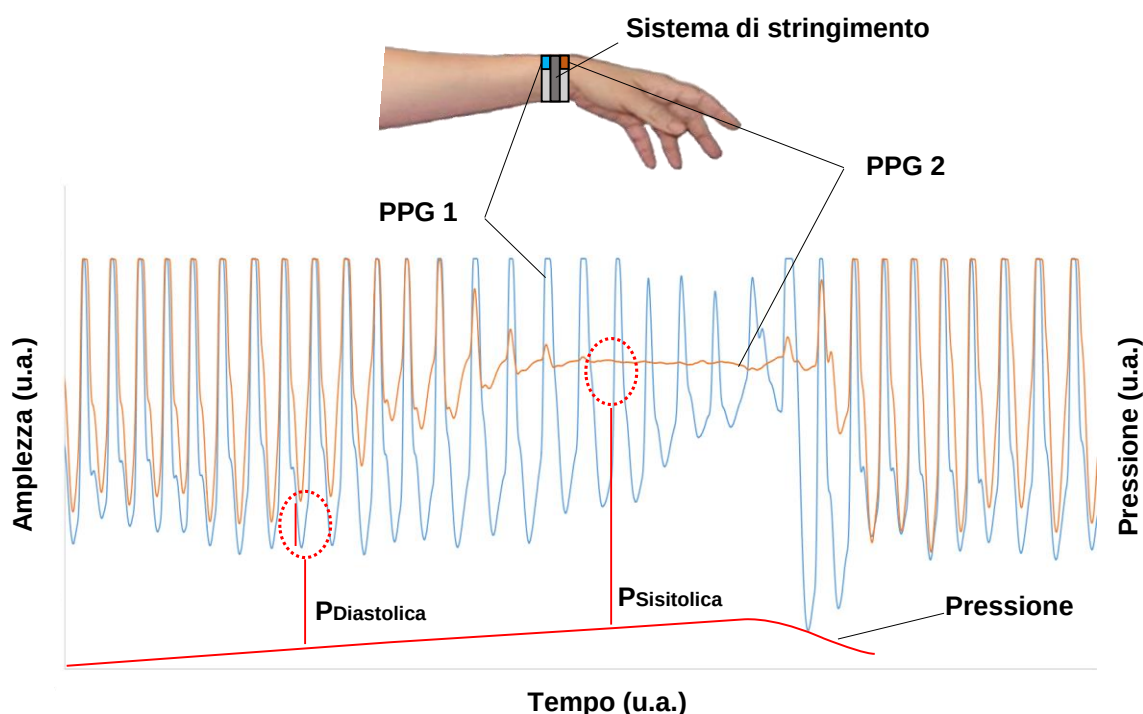


Fig. 6.6 Valori della pressione arteriosa ottenuta tramite l'elaborazione dei segnali PPG provenienti dai due sensori posti prima e dopo il sistema di stringimento. In basso la pressione esercitata dal sistema emostatico ricavata dagli estensimetri.

6.5 Possibili prodotti e applicazioni

La tecnologia sviluppata sfrutta un comune sensore PPG, arricchendolo le funzionalità (rilevazione della pressione) e anche le prestazioni del sensore fotoplethysmografico stesso (pressione di contatto ottimale) grazie all'innovativa combinazione con un sensore di pressione e un cinturino autostringente. Le ridotte dimensioni del sistema, i costi ridotti e la possibilità

di modificare i materiali del cinturino permettono l'inserimento di tale tecnologia in una vasta gamma di dispositivi destinati a differenti settori commerciali, sia sportivi che clinici.

Sport e Salute – Attualmente non esiste un prodotto in commercio che sia in grado di misurare accuratamente la pressione sanguigna e di dimensioni così ridotte da poter essere inserito in uno *smartwatch* senza modificarne le dimensioni. Tale sistema, estremamente ricercato dalle aziende produttrici di orologi e di bracciali ad uso sportivo, consentirebbe di rilevare diversi segnali fisiologici durante l'attività fisica, fornendo il miglior programma di allenamento possibile per atleti professionisti e non, e lo stato di salute, senza tuttavia ostacolare o intralciare i movimenti. Come descritto, la semplicità della tecnologia permetterebbe di inglobare l'intero sistema anche nel solo cinturino ma sfruttando le batterie, il processore e il sensore fotoplethysmografico già presenti nei prodotti attualmente disponibili in commercio; ciò permetterebbe di adattare facilmente il nuovo sistema tecnologico a ciascuno dei progetti e dei prodotti delle singole case produttrici presenti sul mercato, senza modificarli. I possibili prodotti che potrebbero sfruttare tale tecnologia sono: orologi da polso e bracciali per uso sportivo.

Uso clinico per “Sfigmomanometro Smart” – La tecnologia consente di produrre dispositivi medici equivalenti allo sfigmomanometro, ma sotto forma di un bracciale *smart* (con in aggiunta la possibilità di inviare dati in tempo reale al personale sanitario) estremamente più pratico e personalizzabile secondo l'utilizzo al quale viene destinato (e.g. domestico, ospedaliero). Rispetto al bracciale utilizzato negli sfigmomanometri presenta ulteriori vantaggi: è silenzioso, esercita una pressione minore poiché non necessita di raggiungere valori più elevati dell'effettiva pressione sistolica e in più non

presenta particolari vincoli sulla scelta del materiale del cinturino, che può essere scelto in base alle esigenze (e.g. gomma, silicone, pelle, tessuto etc.).

Uso clinico per il monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa (ABPM) – Il dispositivo è valido anche per un utilizzo negli “holter” pressori in cui il sistema potrebbe misurare al polso la pressione nelle 24h a intervalli regolari senza essere percepito dall’utente con fastidio (Fig. 6.7). I sistemi utilizzati oggi, infatti, utilizzano sfigmomanometri digitali che necessitano del gonfiaggio ripetuto del braccialetto (anche nelle ore notturne); ciò viene sempre percepito dagli utilizzatori con evidenti disturbi nella regolare attività quotidiana.

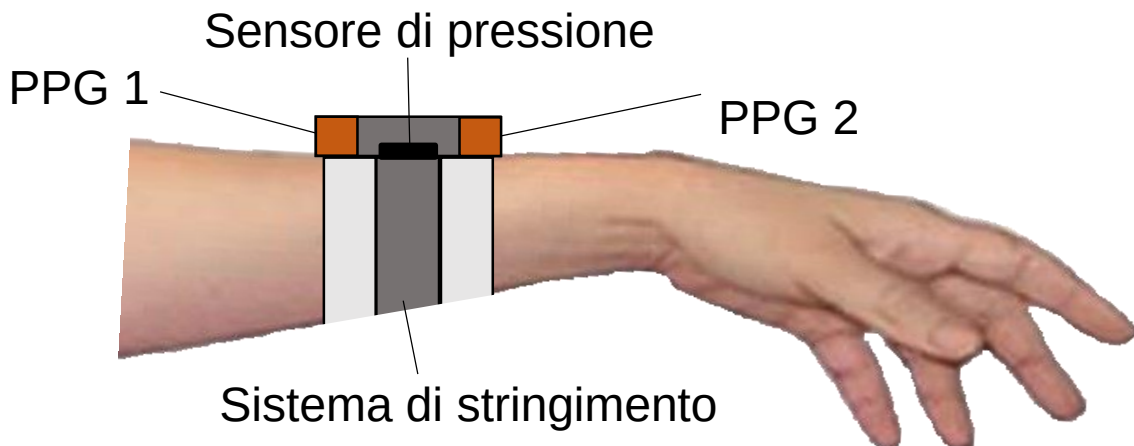


Fig. 6.7 Integrazione del sistema in un ABPM

Uso clinico: “Pulsossimetro Smart” – I pulsiossimetri sono delle piccole “pinze” da posizionare al dito dei pazienti in corrispondenza della falange distale del dito. Essi sono dotati di un sensore PPG costituito da un LED a luce rossa e uno a luce infrarossa attraverso i quali rilevano la frequenza cardiaca e l’ossigenazione del sangue.

Integrando la nostra tecnologia al pulsiossimetro (Fig. 6.8), si potrebbe rilevare anche la pressione arteriosa al dito, eliminando uno strumento di

misurazione (lo sfigmomanometro), con vantaggi sia per il personale medico, sia per il comfort del paziente.

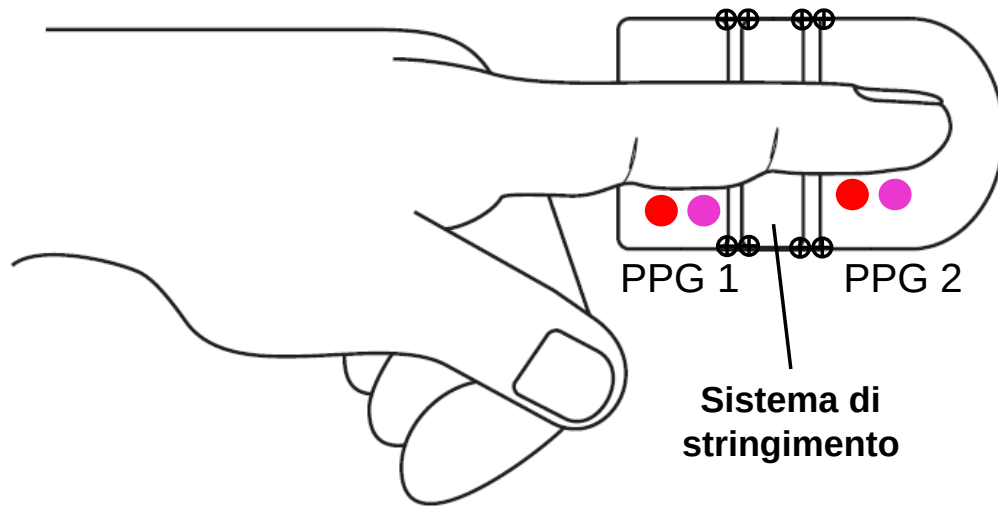


Fig. 6.8 Integrazione del sistema di misura della pressione in un pulsossimetro da dito. Tra i sensori PPG un sistema di stringimento centrale blocca il passaggio di sangue verso la falangetta dove il sensore PPG 2 identificherà i valori di pressione

Uso militare; uso per soggetti che espletano lavori a rischio – La sola fascia auto-stringente può essere integrata in indumenti tecnici, in corrispondenza della “radice” degli arti, normalmente utilizzati da militari, corpi di polizia, vigili del fuoco e personale che lavora in ambienti ad alto rischio. Il sistema, così concepito, permetterebbe di bloccare istantaneamente una eventuale emorragia applicando una pressione esterna di poco superiore a quella sistolica e consentendo quindi all’utente di disporre di più tempo per sottoporsi alle cure mediche necessarie. Ad esempio, in caso di una ferita da taglio o da arma da fuoco agli arti, il sistema si attiverebbe fungendo da laccio emostatico, stringendo l’arto fino ad una pressione prestabilita (e.g. 150 mmHg) e bloccando istantaneamente la perdita di sangue.

Conclusioni

Il passaggio da un vecchio modo di interpretare la medicina a un modo nuovo, innovativo, e divenuto ormai indispensabile, si basa sulla prevenzione dei fenomeni avversi attraverso sistemi predittivi e di monitoraggio che possano rilevare il peggioramento delle condizioni cliniche del paziente ancor prima che si manifestino i sintomi. Anticipare lo sviluppo e la progressione di una patologia eviterebbe, in molti casi, il ricovero in ospedale e permetterebbe trattamenti più rapidi e blandi, a beneficio della qualità di vita dei pazienti e di un sistema sanitario più efficace e meno costoso.

Sulla scorta di queste considerazioni, lo studio che è stato presentato ha avuto due obiettivi principali:

- l'identificazione dei fattori di rischio che portano alcuni soggetti portatori di sistemi di assistenza ventricolare alla complicanza mortale, attualmente non prevedibile, del sanguinamento gastrointestinale;
- l'acquisizione aggiuntiva della pressione arteriosa con un sistema indossabile di sensori fotopletismografici, attualmente non rilevabile in modo affidabile, che possa informare il soggetto monitorato o il personale sanitario, delle variazioni di rilevanza clinica dello stato di salute del soggetto sulla base di tutti i parametri vitali principali.

Per raggiungere il primo obiettivo abbiamo condotto delle analisi fluidodinamiche *in silico* e *in vitro* su delle geometrie ricavate da immagini cliniche di pazienti a cui era stato impiantato un sistema di assistenza ventricolare.

I risultati ottenuti hanno evidenziato una netta correlazione tra il WSS (che, come noto [51], ha diretti effetti sulla comparsa di sanguinamenti intestinali occulti) e l'angolo col quale il tronco celiaco si distacca dall'aorta.

Le caratteristiche di tale geometria possono indurre a particolari condizioni emodinamiche il cui effetto meccanico porta all'aumento localizzato del WSS all'interno delle pareti delle arterie del tronco celiaco oltre certe soglie limite, con la conseguente alterazione biologica dei meccanismi di coagulazione.

Questi risultati potrebbero portare alla creazione di un *software* messo a disposizione dei clinici che, partendo dalle geometrie del tronco celiaco dei pazienti, ricavate dalle immagini cliniche, possa fornire un criterio predittivo che discrimini tra i pazienti candidabili all'impianto, coloro che hanno maggiori probabilità e predisposizione alla complicazione. I clinici potrebbero scegliere con più consapevolezza il miglior trattamento terapeutico, innalzando anche la fiducia nell'impianto e la diffusione dei sistemi di assistenza ventricolare.

Nella seconda parte dell'attività, invece, abbiamo creato una nuova metodologia di misura della pressione arteriosa sfruttando un sensore che è molto diffuso in diversi dispositivi indossabili.

Per definire nei dettagli le soluzioni tecniche che avrebbero assicurato il corretto funzionamento di ogni singolo elemento del dispositivo, garantendo le migliori prestazioni complessive, abbiamo effettuato uno studio *in vivo* su 25 soggetti per studiare la risposta del segnale PPG alle variazioni di flusso ematico su cui si sarebbe fondato il principio di funzionamento della nostra tecnologia.

L'esperimento ha permesso la realizzazione di un algoritmo che è stato capace di fornire accuratamente le variazioni del segnale fotoplethysmografico e di individuarne la scomparsa correlandola alla pressione esterna applicata sul braccio. Inoltre ha adattato il proprio comportamento ai diversi tipi di segnale provenienti da soggetti con differenti caratteristiche biologiche per fornire un risultato migliore.

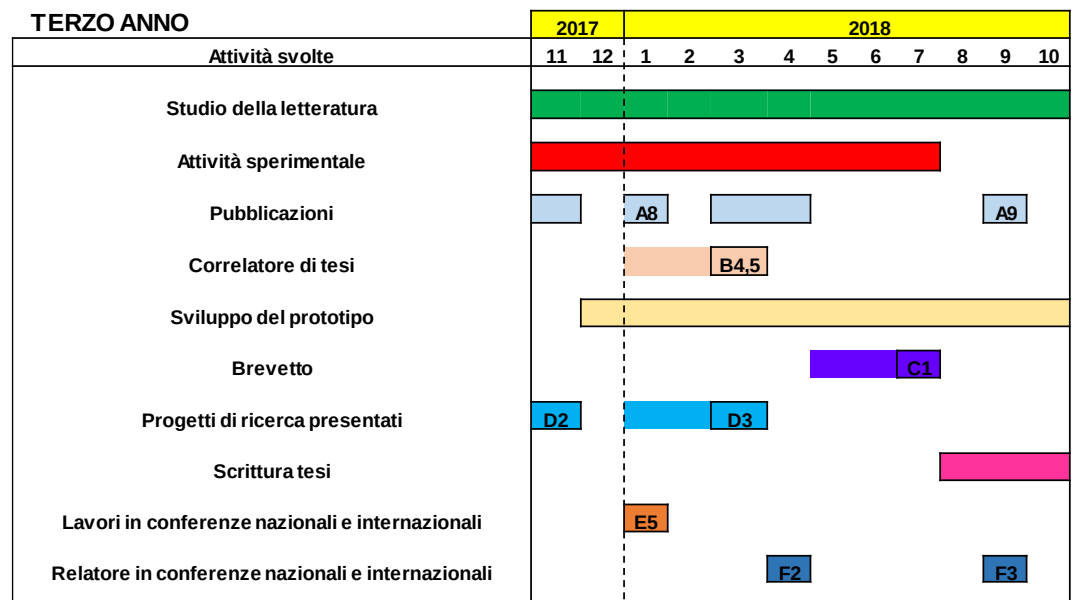
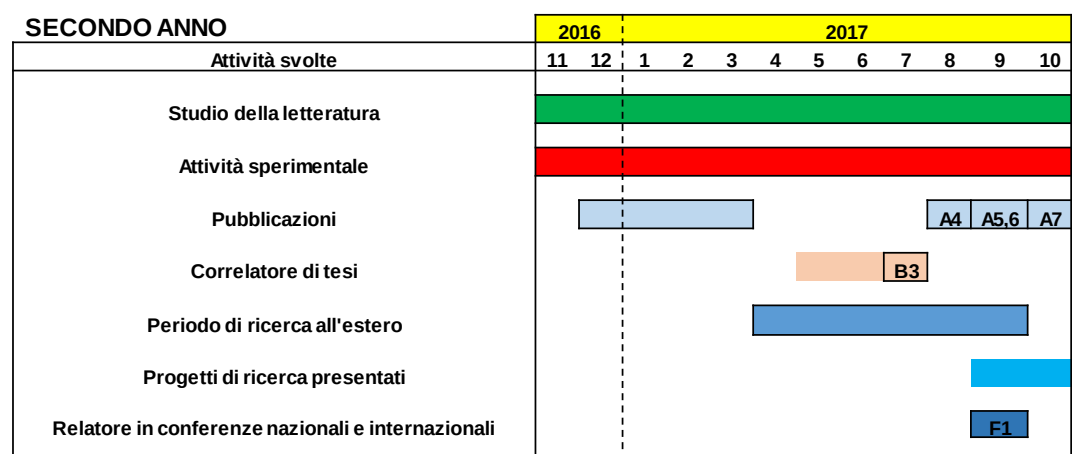
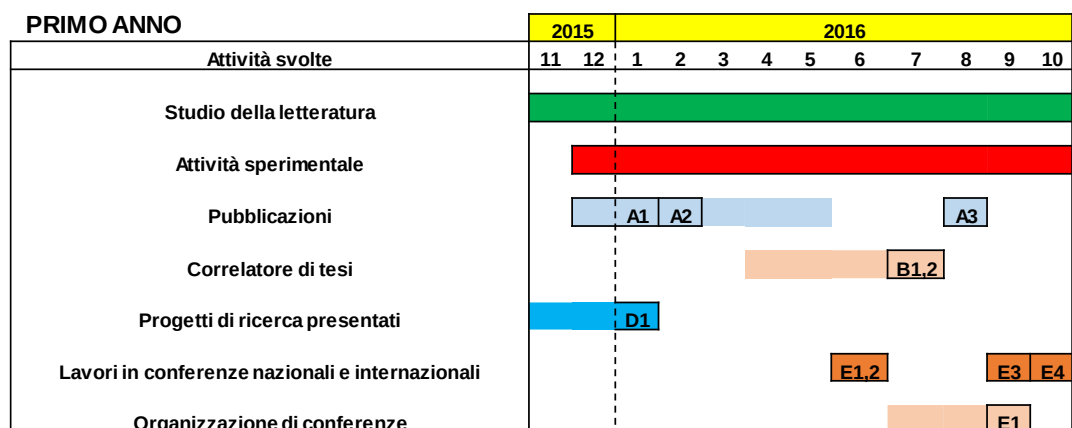
Sulla base dell'esperienza maturata dalla prova, la realizzazione del prototipo che ne è conseguita ha visto l'integrazione del sensore fotoplethysmografico con altri componenti che hanno permesso la creazione di un dispositivo

indossabile e dalle dimensioni di un orologio da polso e declinabile in diversi prodotti commerciali ad uso clinico e sportivo. Ciò potrà consentire di monitorare la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca di un grande numero di utenti con molteplici finalità: sia per sorvegliare quei parametri cardine che identificano precocemente l'insorgenza o il peggioramento di disfunzioni cardiovascolari, sia per il monitoraggio domestico, sia per ottimizzare i programmi di allenamento in ambito sportivo.

Questo studio ha provato ad interpretare le esigenze di una società industrializzata e tecnologica, in continua crescita e in rapido cambiamento, che prevede la concezione di una nuova medicina, basata su nuovi modelli di prevenzione e monitoraggio. Gli *outcome* di questa ricerca potrebbero costituire uno strumento valido e utile al miglioramento dello stato di salute e della qualità di vita della popolazione.

.

Attività principali svolte nel triennio di dottorato



Legenda della attività svolte

- A1** Evaluation of ventricular wall stress and cardiac function in patients with dilated cardiomyopathy
- A2** An in vitro phantom study on the role of the bird-beak configuration in endograft infolding in the aortic arch
- A3** Early distal remodeling after elephant trunk repair of thoraco-abdominal aortic aneurysms
- A4** Shear stress alterations in the celiac trunk of patients with a continuous-flow left ventricular assist device as shown by in-silico and in-vitro flow analyses
- A5** Three-dimensional parametric modeling of bicuspid aortopathy and comparison with computational flow predictions
- A6** Particle image velocimetry study of the celiac trunk hemodynamic induced by continuous-flow left ventricular assist device
- A7** Computational Fluid-Dynamic Analysis after Carotid Endarterectomy: Patch Graft versus Direct Suture Closure
- A8** A novel multi-wavelength procedure for blood pressure estimation using opto-physiological sensor at peripheral arteries and capillaries
- A9** Modeling Right Ventricle Failure After Continuous Flow Left Ventricular Assist Device: A Biventricular Finite-Element and Lumped-Parameter Analysis
- B1** Allievo: Salvatore Scibetta; titolo della tesi:” Realizzazione di un dispositivo per il distacco assistito della membrana sinusale” Relatore: Prof. Leonardo D’Acquisto
- B2** Allievo: Filippo Picone; titolo della tesi:” Tecniche di misura per la pulsiossimetria” Relatore: Prof. Leonardo D’Acquisto

- B3** Allievo: Emilio Esposito; titolo della tesi: "Ammodernamento e collaudo di unità di trattamento atmosferica per sale operatorie" Relatore: Prof. Leonardo D'Acquisto
- B4** Allievo: Simone Dell'Aiera; titolo della tesi: "Impiego di sensori MEMS per la caratterizzazione dell'attività motoria" Relatore: Prof. Leonardo D'Acquisto
- B5** Allievo: Sergio Laudicina; titolo della tesi: "Tecniche di monitoraggio di attività motoria *indoor* mediante uso di accelerometri MEMS" Relatore: Prof. Leonardo D'Acquisto
- C1** Domanda di brevetto n° 102018000007236 depositata in Italia il 16/07/2018 dal titolo "Dispositivo indossabile a serraggio automatico e dispositivo di misura della pressione del sangue."
- D1** Titolo: Athlete-centered performance measurement: Structuring a technical quality assurance procedure for wearable sensing systems in sport activity (Presentazione PRIN-2015, unità di ricerca UNIPA);
- D2** Titolo: "Sensoristica intelligente, infrastrutture e modelli gestionali per la sicurezza di soggetti fragili, 4 FRAILITY" (Presentazione PON 2015-2020, unità di ricerca UNIPA)
- D3** Titolo: "Novel instruments and tools for improving the effectiveness of whole body vibration platforms and their use: standard methodologies for metrological assessment" (Presentazione PRIN 2018, unità di ricerca UNIPA)
- E1** Accuracy of Standard Echocardiography, Cardiac Magnetic Resonance and Derived Lumped Parameter Model for Prediction of Invasive Hemodynamics in Patients with Precapillary Pulmonary Hypertension: A Pilot Study. Studio presentato al congresso "the American Society of Echocardiography (ASE)", Seattle, Stati Uniti.

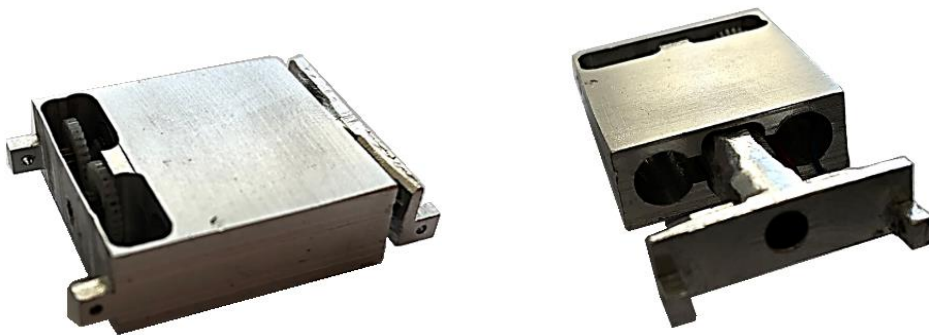
- E2** Modelling Right Heart Failure in Patients with Pulmonary Hypertension. Studio presentato al “Gruppo Nazionale Bioingegneria (GNB)”, Napoli, Italia
- E3** Modelling Right Heart Failure in Patients with Pulmonary Hypertension. Studio presentato alla “Società Italiana di Matematica applicata e industriale (SIMAI)”, Milano, Italia.
- E4** Computational fluid-dynamic analysis after carotid endarterectomy: patch graft versus direct suture closure. Studio presentato al “XV congresso nazionale SICVE”, Roma, Italia.
- E5** A novel multi-wavelength procedure for Systolic blood pressure estimation using Opto-Physiological sensor at peripheral arteries and capillaries. Studio presentato alla conferenza “SPIE Photonics West”, San Francisco, California, Stati Uniti.
- F1** A multiplexed opto-physiological sensor to enable assess blood pressure. Studio presentato al “I Forum Nazionale delle Misure”, Modena, Italia.
- F2** Blood pressure detection using a multi-wavelength Opto-Electronic patch sensor at peripheral circulation. Studio presentato all’ “INdAM, Mathematical and Numerical Modeling of the Cardiovascular System”, Roma, Italia.
- F3** On the stability of reusable clinical thermometers undergoing repeated steam sterilization processes: thermistor and prototypal FBG probes comparison. Studio presentato a “II Forum Nazionale delle Misure”, Padova, Italia.
- E1** Membro del comitato organizzativo del congresso: ESB-ITA Thematic Conference - Frontier Biomechanical Challenges in Cardiovascular Physiopathology (2016) – Palermo, Italia

Appendice A

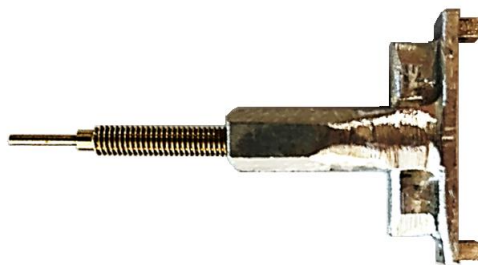
Immagini del sistema di stringimento; cassa e carrello



Cassa e carrello disaccoppiati e realizzati con una fresatrice.
(Dimensioni della cassa= 26 x 24 x 9 mm)



Cassa e carrello accoppiati.
(Dimensioni della casse e del carrello chiusi= 27 x 24 x 9 mm)



Carrello e albero filettato.
(Dimensioni del carrello = 21 x 24 x 9 mm)

Appendice B

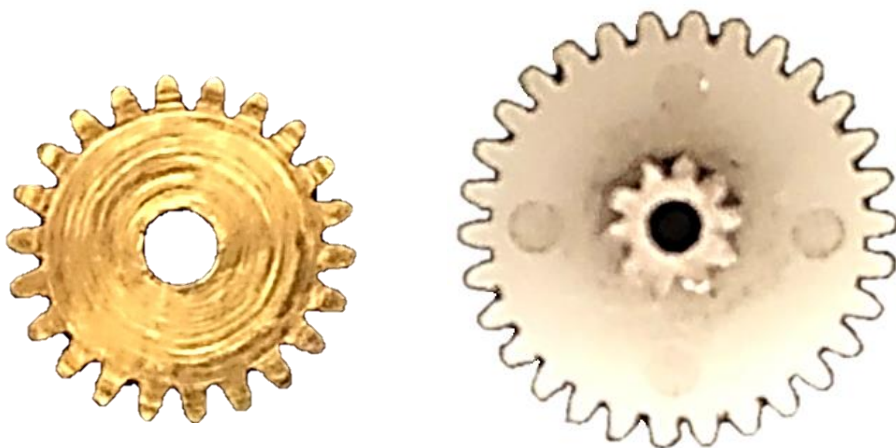
Immagini del sistema di stringimento; componenti aggiuntivi



Albero filettato realizzato al tornio. ($D = 1\text{ mm}$, 2 mm , 3 mm , $L = 26\text{ mm}$)



Motoriduttore. ($L = 15\text{ mm}$, $D = 5\text{ mm}$)



Ruote dentate. ($D_{\text{esterno}} = 4\text{ mm}$ a sinistra, $D_{\text{esterno}} = 7\text{ mm}$, 3 mm a destra)

Bibliografia

1. Global Health Estimates 2016. Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneve, World Health Organization, 2018
http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/
2. Chemicals Health Monitor Project (CHM) (2005), "*Cardiovascular Diseases*",
<http://www.chemicalshealthmonitor.org/spip.php?rubrique10>. Online access [20-05-2016]
3. https://ec.europa.eu/eurostat/statistics.explained/index.php?title=Population_structure_and_ageing/it
4. Socio-economic impact of mHealth "*An assessment report for the European Union*" https://www.gsma.com/iot/wp-content/uploads/2013/06/Socio-economic-impact-of-mHealth_EU_14062013V2.pdf
5. Stephens ZD, Lee SY, Faghri F, Campbell RH, Zhai C, Efron MJ, et al. "*Big data: astronomical or genomical ?*" PLoS Biol. 2015;13:e1002195.
6. Topol E. "*The Wireless Revolution Hits Medicine*" (Eric Topol talks about the upheaval that's coming as the digitization of health care meets the smartphone), by Ron Winslow, The Wall Street Journal, Updated Feb. 14, 2013
7. Eric Topol, "*The Creative Destruction of Medicine*" (How the digital revolution will create better health care) 2013. Basic Books. ISBN: 978-0465061839
8. <https://obamawhitehouse.archives.gov/precision-medicine>
9. Legge 22 Gennaio 2016 n.ro 9, conversione in legge, con modificazioni del Decreto legge 25 Novembre 2015, n.ro 185, Gazzetta Ufficiale n.ro 18 del 23 Gennaio 2016.
10. Pasta S, **Scardulla F**, Rinaudo A, Raffa GM, et al. "*An in vitro phantom study on the role of the bird-beak configuration in endograft*"

- infolding in the aortic arch*". Journal of Endovascular Therapy. (2016). Vol.23 (1) 172-181
11. **Scardulla F**, Rinaudo A, et al. "*Evaluation of ventricular wall stress and cardiac function in patients with dilated cardiomyopathy*". Proc IMechE Part H, Journal of Engineering in Medicine (2016), Vol.230(1), 71-74
 12. Raffa GM, Pasta S, Gentile G, **Scardulla F**, et al. "*Early distal remodeling after elephant trunk repair of thoraco-abdominal aortic aneurysms*". Journal of Biomechanics (2016) 2398-2404
 13. **Scardulla F**, Pasta S, D'Acquisto L, et al. "*Shear stress alterations in the celiac trunk of patients with a continuous-flow left ventricular assist device as shown by in-silico and in-vitro flow analyses*". Journal of Heart and Lung Transplantation. (2017) 36:906-913.
 14. Domanin M, Buora A, **Scardulla F**, et al. "*Computational Fluid-Dynamic Analysis after Carotid Endarterectomy: Patch Graft versus Direct Suture Closure*" Annals of Vascular Surgery. (2017); 44: 325-335
 15. **Scardulla F**, Bellavia D, D'Acquisto L, et al. "*Particle image velocimetry study of the celiac trunk hemodynamic induced by continuous-flow left ventricular assist device*". Medical Engineering and Physics. (2017) 47:47-54
 16. Pasta S, Gentile G, Raffa GM, **Scardulla F**, et al. "*Three-dimensional parametric modeling of bicuspid aortopathy and comparison with computational flow predictions*". Artificial Organs (2017). 41:(9):E92-E102
 17. **Scardulla F**, Hu S, D'Acquisto L, Pasta S, Barret L, Blanos P, Yan L. "*A novel multi-wavelength procedure for systolic blood pressure estimation using Opto-Physiological sensor at peripheral arteries and capillaries*" Proc of SPIE Vol. 10486 1048614-1
 18. **Scardulla F**, Agnese V, Romano G, et al. "*Modeling Right Ventricle Failure After Continuous Flow Left Ventricular Assist Device: A*

- Biventricular Finite-Element and Lumped-Parameter Analysis*
Cardiovascular Engineering and Technology (2018).9-(3);427-437
19. E. J. Topol, “*Transforming Medicine via Digital Innovation*”, *Science Translational Medicine* 2 (2010): 16; “*Inhaling Information*” Economist, April 9, 2011, 90
 20. Challoner, A. “*Photoelectric plethysmography for estimating cutaneous blood flow*” *Phys. Med. Biol.* 19 (3), 317-28 (1974).
 21. Peter, L., Noury, N., Cerny, M., “*A review of methods for non-invasive and continuous blood pressure monitoring: Pulse transit time method is promising?*” *IRBM* 35, 271–282 (2014).
 22. De Rossi D, Ahluwalia A, Mazzoldi A, Pede D, Scilingo E P. “*Sensori per Misure Biomediche*” Collana di Ingegneria Biomedica, Pàtron Editore, 2004.
 23. Liu, J., Yan, B.P.-Y., Dai, W.-X., Ding, X.-R., Zhang, Y.-T., Zhao, N, “*Multi-wavelength photoplethysmography method for skin arterial pulse extraction*” *Biomed. Opt. Express.* 7(10), 4313–4326 (2016).
 24. Smith N, de Vecchi A, McCormick M, et al. “*euHeart: personalized and integrated cardiac care using patient-specific cardiovascular modelling*”. *Interface Focus* 2011;1:349–64.
 25. Gasser TC, Nchimi A, Swedenborg J, et al. “*A novel strategy to translate the biomechanical rupture risk of abdominal aortic aneurysms to their equivalent diameter risk: method and retrospective validation.*” *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;47:288–95.
 26. Radaelli AG, Augsburger L, Cebal JR, et al. “*Reproducibility of haemodynamical simulations in a subject-specific stented aneurysm model—a report on the Virtual Intracranial Stenting Challenge 2007*”. *J Biomech* 2008;41:2069–81.
 27. Nørgaard BL, Leipsic J, Gaur S, et al. “*Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed*

- tomography angiography in suspected coronary artery disease: the NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps).*" J Am Coll Cardiol 2014;63:1145–55.
28. Morris PD, van de Vosse FN, Lawford PV, et al. *“Virtual” (computed) fractional flow reserve: current challenges and limitations.*" JACC Cardiovasc Interv 2015;8:1009–17.
 29. Chien S. *“Mechanotransduction and endothelial cell homeostasis: the wisdom of the cell.”* Am J Physiol Heart Circ Physiol 2007;292:H1209–24.
 30. LaDisa JF, Jr., Olson LE, Molthen RC, et al. *“Alterations in wall shear stress predict sites of neointimal hyperplasia after stent implantation in rabbit iliac arteries.”* Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005;288:H2465–75.
 31. Wentzel JJ, Krams R, Schuurbiens JC, et al. *“Relationship between neointimal thickness and shear stress after Wallstent implantation in human coronary arteries.”* Circulation 2001;103:1740–5.
 32. Sotiropoulos F, Borazjani I. *“A review of state-of-the-art numerical methods for simulating flow through mechanical heart valves.”* Med Biol Eng Comput 2009;47:245–56.
 33. Simon HA, Ge L, Borazjani I, et al. *“Simulation of the three-dimensional hinge flow fields of a bileaflet mechanical heart valve under aortic conditions.”* Ann Biomed Eng 2010;38:841–53.
 34. Yoganathan AP, Chandran KB, Sotiropoulos F. *“Flow in prosthetic heart valves: state-of-the-art and future directions.”* Ann Biomed Eng 2005;33:1689–94.
 35. Gasser TC, Nchimi A, Swedenborg J, et al. *“A novel strategy to translate the biomechanical rupture risk of abdominal aortic aneurysms to their equivalent diameter risk: method and retrospective validation”.* Eur J Vasc Endovasc Surg 2014;47:288–95.

36. Erhart P, Hyhlik-Dürr A, Geisbüsch P, et al. *"Finite element analysis in asymptomatic symptomatic, and ruptured abdominal aortic aneurysms: in search of new rupture risk predictors."* Eur J Vasc Endovasc Surg 2015;49:239–45.
37. P.G. Malvindi, S. Pasta, G.M. Raffa, S. Livesey. *"Computational fluid dynamics of the ascending aorta before the onset of type A aortic dissection"* Eur. J. Cardio. Thorac. Surg.: Offic. J. Eur. Assoc. Cardio-thoracic Surg. (2016).
38. Domanin M, Bissacco D, Le Van D, Vergara C. *"Computational fluid dynamic comparison between patch-based and primary closure techniques after carotid endarterectomy"*. 2018. J. of Vascular Surgery 2018, Volume 67, 887:897.
39. Mehra, MR, Kobashigawa, J, Starling, R, et al. *"Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates"*. J Heart Lung Transplant 2006; 25:1024.
40. Hunt, SA, Abraham, WT, Chin, MH, et al. *"2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation"*. Circulation 2009; 119:e391.
41. De Jonge N, Kirkels JH, Klöpping C, Lahpor JR, Caliskan K, Maat AP, Brügemann J, Erasmus ME, Klautz RJ, Verwey HF, Oomen A, Peels CH, Golüke AE, Nicastia D, Koole MA, Balk AH. *"Guidelines for heart transplantation"*. Neth Heart J. 2008;16(3):79-87.

42. Taylor, DO, Edwards, LB, Aurora, P, et al. "*Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult heart transplant report-2008*". J Heart Lung Transplant 2008; 27:943
43. Tuttle-Newhall JE, Krishnan SM, Levy MF, McBride V, Orlowski JP, Sung RS. "*Organ donation and utilization in the United States: 1998-2007*". Am J Transplant. 2009 Apr;9(4 Pt 2):879-93
44. Jaimin R. Trivedi, Allen Cheng, Michele Gallo, Erin M. Schumer, H. Todd Massey, Mark S. Slaughter. "*Predictors of donor heart utilization for transplantation in United States.*" The annals of thoracic surgery, 2017;1900:1906
45. John R, Kamdar F, Eckman P, et al. "*Lessons learned from experience with over 100 consecutive HeartMate II left ventricular assist devices.*" Ann Thorac Surg 2011;92:1593–9, discussion 1599–600
46. Sezai A., Shiono M., Orime Y., et al. "*Major organ function under mechanical support: comparative studies of pulsatile and nonpulsatile circulation.*" Artif Organs 1999; 23:280-285.
47. Feller E.D., Sorensen E.N., Haddad M., et al. "*Clinical outcomes are similar in pulsatile and nonpulsatile left ventricular assist device recipients.*" Ann Thorac Surg 2007; 83(3):1082-1088.
48. Crow S, John R, Boyle A, et al. "*Gastrointestinal bleeding rates in recipients of nonpulsatile and pulsatile left ventricular assist devices.*" J Thorac Cardiovasc Surg 2009;137:208–15.
49. J Suarez and al. "*Mechanisms of Bleeding and Approach to Patients With Axial-Flow Left Ventricular Assist Devices*", Circ Heart Fail. 2011;4:779-784.
50. Shaaban AM, Duerinckx AJ. "*Wall shear stress and early atherosclerosis: a review*". Am J Roentgenol 2000; 174:1657-65.

51. Warkentin TE, Moore JC, Morgan DG: "*Resolution of bleeding from gastrointestinal angiodysplasia and von Willebrand syndrome type 2A after aortic valve replacement*". N Engl J Med 347:858-859, 2002.
52. Pareti FI, Lattuada A, Bressi C, et al: "*Proteolysis of von Willebrand factor and shear stress-induced platelet aggregation in patients with aortic valve stenosis*". Circulation 102:1290-1295, 2000.
53. Tsai TT, Schlicht MS, Khanafer K, et al. "*Tear size and location impacts false lumen pressure in an ex vivo model of chronic type B aortic dissection*". J Vasc Surg. 2008;47:844–851.
54. Rudenick PA, Bijnens BH, Garcia-Dorado D, et al. "*An in vitro phantom study on the influence of tear size and configuration on the hemodynamics of the lumina in chronic type B aortic dissections.*" J Vasc Surg. 2013;57:464–474.e5.
55. Wever-Pinzon O, Selzman CH, Drakos SG, et al. "*Pulsatility and the risk of non surgical bleeding in patients supported with the continuous-flow left ventricular assist device HeartMate II*". Circ Heart Fail 2013;6:517-26.
56. Karmonik C, Partovi S, Loebe M, et al. "*Influence of LVAD cannula outflow tract location on hemodynamics in the ascending aorta: a patient-specific computational fluid dynamics approach*". ASAIO J 2012; 58:562-7.
57. Gallo D, Gulan U, Di Stefano A , Ponzini R , Luthi B , Holzner M , et al. "*Analysis of thoracic aorta hemodynamics using 3D particle tracking velocimetry and computational fluid dynamics.*" J Biomech 2014;47:3149–55.
58. Vignon-Clementel IE, Figueroa CA, Jansen KE, et al. "*Outflow boundary conditions for three-dimensional finite element modeling of blood flow and pressure in arteries*". Comput Method Appl Med 2006; 195:3776-96.

59. Arzani A, Suh GY, Dalman RL, et al. "*A longitudinal comparison of hemodynamics and intraluminal thrombus deposition in abdominal aortic aneurysms.*" Am J Physiol Heart C 2014;307:H1786-95.
60. Segura AM, Gregoric I, Radovancevic R, et al. "*Morphologic changes in the aortic wall media after support with a continuous-flow left ventricular assist device.*" J Heart Lung Transplant 2013; 32:1096-100.
61. Nishimura T, Tatsumi E, Takaichi S, et al. "*Morphologic changes of the aortic wall due to reduced systemic pulse pressure in prolonged non pulsatile left heart bypass.*" ASAIO J 1997;43:M691-5.
62. Kocsis L, Herman P, Eke A. "*The modified Beer-Lambert law revisited.*" 2006. Physics in Medicine and Biology. 51 N91.
63. Arnett D K, Evans G W, Riley W A, "*Arterial stiffness: a new cardiovascular risk factor*" Am J Epidemiol, 1994,140, 669-82
64. Subhash B, Girmallappa G, "*Waveform analysis of pulse wave detected in the fingertip with PPG*", IJAET, 2012, 2231-1963.
65. Fitchett, D.H., "*Forearm arterial compliance: a new measure of arterial compliance?*" Cardiovasc Res, 1984. 18(11): pp. 651-6.
66. Challoner, A.V.J., "*Photoelectric plethysmograph, in Non-Invasive Physiological Measurements*", P. Rolfe, Editor. 1979, Academic Press: London. p. 125-151.
67. Toshiyo T, Yuka M, Masaki S, Masaki Y, "*Wearable Photoplethysmographic Sensors-Past and Present*", Journal of Electronics, 2014, 3, 282-302
68. Nitzan. M, De Beer. H, Turivnenko. S, Babchenko. A and Sapoznikov D, "*Power spectrum analysis of spontaneous fluctuation in the photoplethysmography signal*". J. "Basic Clin. Physiol. Pharmacol", 1994. 5, 269-276
69. Akash B, Swarup S, Purnendu M, et al. "*Pre-processing of PPG Signal with Performance based Methods*". IJCA, 2, 4, 2012.

70. Agnieszka GORCZEWSKA, *"Influence of sensor design and optical properties of tissue on the photoplethysmographic signal"*, Gdansk University of Technology, Department of Biomedical Engineering, Poland,
http://sdpg.pg.gda.pl/pij/wp_content/blogs.dir/133/files/2015/03/01_2015_09-gorczevska.pdf access online [19 -07-2016]
71. V. Vizbara, A. Sološenko, D. Stankevičius, et al, *"Comparison of green, blue and infrared light in wrist and forehead photoplethysmography"*, Conference of Biomedical Engineering, Biomedical Engineering Institute, Kaunas University of Technology, Lithuania, 2011
72. Fodor L, Ullman Y, Elman M. *"Aesthetic Applications of Intense Pulsed Light"*. London: Springer London, 2011. P. 133
73. Allen J, Murray A. *"Effects of filtering on multi-site Photoplethysmography Pulse Waveform Characteristics"*. 2004. Computers in cardiology 2004; 31:485-488.
74. F. Conti, Fisiologia medica, edi-ermes, 2005.
75. Zakaria.F, A Khalil. M, *"Heart Rate Variability (HRV) Analysis Using DSP for the Detection of Myocardial Infarction"* Lebanon university, ACTEA, 2012
76. Aoyagi, T.; Kishi, M.; Yamaguchi, K.; Wantanabe, S. *"Improvement of the ear piece oximeter"*. Jpn Soc Med. 1974, 90-91.
77. Nilsson L, Johansson A, Kalman S. *"Respiratory variations in the reflection mode photoplethysmographic signal. Relationship to peripheral venous pressure"*.2003. Med. Biol. Eng. Comput., 2003, 41, 249-254.
78. Meredith D J, Clifton D, Charlton P, Brooks J, Pugh C W, Tarassenko L. *"Photoplethysmography derivation of respiration rate: a review of relevant physiology"*. 2011. Journal of Medicine Engineering & Technology, 2011. Volume 36; 1; 1:8.

79. Karlen W, Raman S, Ansermino J M, Dumont G A. "*Multiparameter respiratory rate estimation from the photoplethysmogram*". IEEE Trans Biomed Eng 2013, 60,(7);1946-1953
80. Chen M, Chen A, Si X, Ji M, Zheng D. "*Peripheral arterial volume distensibility changes with applied external pressure: significant difference between arteries with different compliance*". 2017. Scientific reports; 7:40545.
81. Millasseau S C, Ritter J M, Takazawa K, Chowienczyk P J. "*Contour analysis of the photoplethysmographic pulse measured at the finger*". 2006. Journal of Hypertension, 2006, Volume 24; 8, 1449:1456.
82. Castaneda D, Esparza A, Ghamari M, Soltanpur C, Nazeran H. "*A review on wearable photoplethysmography sensors and their potential future application in health care*". Int J Biosen Bioelectron. 2018;4 (4):195-202
83. Yousef Q, "*The analysis of PPG morphology: investigating the effects of aging on arterial compliance*". Meas Sci Rev. 2012;12(6):271
84. Allen J. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. 2007. Physiol. Meas. 28 (2007) R1-R39.
85. Pumpila, J., Howorka, K., Groves, D., et al, "*Functional assessment of heart rate variability: Physiological basis and practical applications*". International Journal of Cardiology, 2002,84, 1-14
86. Lu G, Taylor J A, Stein J F. "*A comparison of photoplethysmography and ECG recording to analyse heart rate variability in healthy subjects*". 2009. Journal of Medical Engineering & Technology. 2009. Volume 33; 8; 634:641
87. Selvaraj N, Jaryal A, Santhosh J, Deepak K K, Anand S. "*Assessment of heart rate variability derived from finger-tip photoplethysmography as compared to electrocardiography*". 2009. Journal of Medical Engineering & Technology. 2009. Volume 32; 6; 479:484

88. Gil E, Orini M, Bailón R, Vergara J M, Mainardi L, Laguna P. *"Photoplethysmography pulse rate variability as a surrogate measurement of heart rate variability during non-stationary conditions"*. *Physiol. Meas.* 31 (2010) 1271-1290
89. Oreggia D, Guarino S, Parisi A, Pernice R, Adamo G, Mistretta L, Di Buono P, Fallica G, Cino C.A, Busacca A.C. *"Physiological parameters measurements in a cardiac cycle via a combo PPG-ECG system"*. *Proceedings of the AEIT International Annual Conference, Naples, Italy, 14–16 October 2015; pp.1-6.*
90. Peter L, Noury N, Cerny M. *"A review of methods for non-invasive and continuous blood pressure monitoring: Pulse transit time method is promising?"*.2014. *IRBM* 35 (2014) 271-282
91. K.V. Jayasree, *"Selected Cardiovascular Studies Based on Photoplethysmography Technique"*, Department of Electrical and Instrumentation Engineering Thapar University, 2012; <https://dyuthi.cusat.ac.in/xmlui/handle/purl/1914>
92. P.A. Shaltis, *"A wearable blood pressure sensor using oscillometric photo-plethysmography and microaccelerometers"*, PhD Thesis, MIT, June 2007
93. Sazonov E, Neuman MR, *Wearable sensors: fundamentals, implementation and applications*. San Diego: Academic Press, 2014
94. AAlzahrani A, Hu S, Azorin-Peris V , Barrett L, Esliger D, Hayes M, Akbare S, Achart J, Kuoch S. *"A Multi-Channel Opto-Electronic Sensor to Accurately Monitor Heart Rate against Motion Artefact during Exercise"* *Sensors*, 2015; 15, 25681-25702.
95. Hu S, Azorin-Peris V, *"Opto-Physiological sensor and method of assembly"*, WO 2015056007 A1, April 23 2015

96. Yan L, Hu S, Alzahrani A, Alharbi S, Blanos P. "*A multi-wavelength Opto-Electronic Patch Sensor to Effectively Detect Physiological Changes against Human Skin Types*". 2017. Biosensors 2017, 7, 22
97. Teng X. F., Zhang, Y.T. "*Theoretical study on the effect of sensor contact force on pulse transit time*" IEEE Trans, Biomed Eng. 54 (8), 1490-1498 (2007).
98. Tamura T, Maeda Y, Sekine M, Yoshida M. "*Wearable photoplethysmography sensor - past and present*".2014. Electronics 3, 282-302, (2014).
99. Pickering T, Hall J E, et al. "*Recommendations for Blood Pressure Measurement in Humans and Experimental Animals. Part 1: Blood Pressure Measurement in Humans A Statement for Professionals From the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research*". Circulation (2005); 111:697-716
100. Giovannelli D, Farella E. "*Force sensing resistor and evaluation of technology for wearable body pressure sensing*". 2016. Journal of sensors. Volume 2016, 9391859-13